

inégalement sa surface. La respiration de l'embryon étant une condition indispensable à son évolution, il a troublé cette évolution en modifiant les conditions de la respiration, c'est-à-dire en obturant les pores de la coquille sur une étendue et en des points variables (vernissage des œufs). Enfin il a fait incuber des œufs dans des conditions anormales soit de position (position verticale), soit de mouvement (agitation et vibrations transmises). Il n'a pas attendu que ces œufs éclosent, ou qu'ils aient atteint la date de l'éclosion, l'expérience lui ayant appris que beaucoup de monstres succombent de bonne heure dans l'œuf, et puisque, du reste, c'étaient les premières phases du développement anormal qu'il voulait saisir. Il a ainsi mis en incubation plus de 40 000 œufs; il a produit plusieurs milliers de monstres, et, faisant disparaître ainsi, par la multiplicité des observations, l'une des difficultés les plus grandes des recherches tératologiques, la rareté des sujets d'observation, il a pu étudier la plupart des types tératologiques à divers moments de leur évolution. La tératogénie a été ainsi en possession de faits positifs, au lieu des notions entièrement conjecturales provenant de la combinaison des notions de la tératologie avec celles que fournit l'embryologie normale. Enfin, contrairement aux anciennes idées de Wolff et de Meckel, qui pensaient que le germe, avant tout développement, porte déjà en lui la modification tératogénique qui doit faire dévier le développement, Dareste, tout en faisant la part de ce qui revient à l'hérédité et à l'individualité du germe, a démontré que, conformément aux idées de Geoffroy Saint-Hilaire, il était possible de modifier, par l'action de causes physiques extérieures, l'évolution d'un germe fécondé, et qu'en définitive la tératogénie n'est qu'une *embryogénie modifiée*.

Dareste n'a pas été le seul qui ait cherché à provoquer expérimentalement la production des monstres; mais aucun des auteurs qui se sont engagés dans la même voie ne l'a fait d'une manière aussi complète, aussi méthodique, et avec de si riches résultats. Panum (1860), qui s'était aussi adressé à l'œuf des oiseaux⁽¹⁾, avait consigné nombre de faits intéressants; mais quoiqu'il ait expérimentalement modifié les conditions de l'incubation, surtout par des oscillations de la température, il s'est généralement contenté de la méthode d'observation, en étudiant les monstres qu'il rencontrait dans les œufs non éclos. Lereboullet (1855-1864), qui avait expérimenté sur les œufs de poissons⁽²⁾, avait eu particulièrement en vue les monstruosité doubles, relativement communes chez les poissons. Il a examiné l'action que pourrait exercer le froid, la chaleur, l'air confiné, l'eau courante ou stagnante, les actions mécaniques telles que le brossage de l'œuf avec un pinceau; il insiste sur l'inconstance de ces moyens, hésite à attribuer les résultats observés aux manœuvres exercées sur l'œuf.

⁽¹⁾ P.-L. PANUM, Untersuchungen über die Entstehung der Missbildungen in den Eiern der Vögel. Berlin, 1860.

⁽²⁾ LEREBoullet, Recherches sur les monstruosité du brochet observées dans l'œuf, et sur leur mode de production. *Ann. des sciences naturelles*, 1865 et 1864.

et, dans son scepticisme à l'égard de la tératogénie artificielle, il était arrivé à cette conclusion qu'il n'est pas probable que les monstruosité soient occasionnées par les influences que les agents extérieurs ont pu produire sur l'œuf, et que la cause tératogénique pourrait bien être inhérente à la constitution même de l'œuf. Nous verrons plus loin que cette interprétation a été confirmée, pour les monstres doubles, mais pour les monstres doubles seulement, lesquels résultent d'accidents survenus à l'époque même de la fécondation. Cependant, comme l'a fait remarquer Chabry, il est extrêmement probable que Lereboullet, par les moyens qu'il a mis en œuvre, a dû certainement déterminer certains monstres aux dépens d'œufs normaux. Si le nombre de ceux qu'il attribue à son intervention est si faible, cela tient sans doute au défaut de ses statistiques dans lesquelles il fait figurer, à côté de cinq ou six monstres, des centaines d'œufs gâtés. Ces œufs gâtés devaient contenir des monstres qui n'étaient pas viables, mais qui n'en auraient été que plus intéressants à étudier, et qu'il a rejetés parce qu'il n'était pas en état, vu les moyens d'observation alors en usage, vu l'insuffisance des données sur le développement normal, de distinguer les monstres qui n'avaient pas un développement avancé. D'autre part Lombardini a expérimenté sur l'œuf des oiseaux et sur celui des batraciens, en soumettant ces œufs, déjà en voie de développement, à l'action des courants de la pile de Bunsen, des courants d'induction et des décharges de la bouteille de Leyde⁽¹⁾. Un coup d'œil sur le tableau qu'il donne de ses expériences montre qu'il n'a appliqué l'électricité sur des œufs au second jour de l'incubation que douze fois, et a obtenu dans ces conditions un seul embryon mal conformé, tandis que le plus grand nombre de ses expériences a porté sur des œufs aux quatrième, cinquième, et même septième et neuvième jour, alors que l'embryon est formé, et, si dans ces dernières conditions il a obtenu des anomalies, on peut, puisque les faits tératologiques ne se produisent que dans les premiers temps de l'incubation, se demander si les monstres qu'il a observés n'auraient pas été produits par des causes tout autres que l'électricité.

Dans toutes ces tentatives, les expérimentateurs multiplient les occasions de production des monstres; c'est de l'expérimentation en tant qu'observations provoquées, mais cette expérimentation ne comporte aucun déterminisme précis, c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas encore de provoquer à volonté tel type monstrueux en plaçant l'œuf dans telle condition précise: « Je suis sûr, dit Dareste, en agissant d'une certaine façon, de produire une monstruosité quelconque; mais je ne puis pas produire une monstruosité déterminée. Et en effet les mêmes anomalies peuvent être le résultat des conditions les plus différentes, et il n'y a aucune relation nécessaire entre la cause modificatrice et la nature des modifications pro-

⁽¹⁾ LUIGI LOMBARDINI, Intorno alla genesi delle forme organiche irregolari negli uccelli e batrachidi. Pisa, 1868.

duites. Ainsi les températures trop élevées produisent diverses formes monstrueuses, qui sont les mêmes que celles produites par les températures trop basses, quoique cependant l'excès de température ait pour effet général de hâter le développement, le défaut de chaleur au contraire ayant pour effet de le retarder. »

On peut se demander si jamais la tératogénie arrivera à ce degré parfait de science expérimentale caractérisé par un déterminisme exact, c'est-à-dire si jamais elle parviendra à produire, pour ainsi dire sur commande, tel monstre par l'action de telle cause perturbatrice. Comme le fait remarquer Dareste, ces expériences portant sur l'œuf fécondé, se trouvent en présence de germes qui ont déjà des individualités très diverses, provenant de l'influence maternelle et de l'influence paternelle, et une même cause ne peut produire toujours les mêmes effets que si elle agit sur des organismes identiques. Aussi presque toutes les expériences récentes, entreprises à la suite de Dareste, n'ont-elles pu, en agissant sur l'œuf fécondé, que produire des malformations non déterminables d'avance. Il faut citer particulièrement les nombreuses recherches de Féré⁽¹⁾. Il a constaté que l'éthérisation de l'œuf avant l'incubation amène un retard du développement et en même temps diverses anomalies, mais que celles-ci n'ont pas de caractère spécifique qui les rattache à la cause qui les a produites; de même pour l'influence de l'alcool, qui se manifeste à la fois par l'importance du retard du développement et par la fréquence des monstruosité; en tout cas cet effet de l'exposition préalable des œufs aux vapeurs d'alcool est intéressant à rapprocher de la fréquence de la stérilité, des avortements précoces et des monstruosité par arrêt de développement qui se manifestent dans l'espèce humaine sous l'influence de l'alcoolisme. Féré a encore expérimenté, mais sans aboutir à des formes déterminées, en injectant dans l'œuf de poule diverses substances, telles que la morphine, la codéine, le nitrate de plomb, diverses toxines (en particulier la pyocyanine, *Biologie*, 28 avril 1894); en exposant les œufs aux vapeurs de chloroforme; cette chloroformisation préalable a produit divers arrêts de développement, et si l'action des vapeurs anesthésiques a été prolongée (vingt-quatre heures), il en est résulté l'absence complète de tout développement; de même avec les vapeurs d'essence d'absinthe.

Peut-être faut-il considérer comme répondant déjà à un véritable déterminisme les expériences de Louis Blanc sur l'influence de la lumière⁽²⁾. En condensant une forte lumière sur certaines régions de l'œuf, cet auteur a constaté que la lumière blanche a une action nuisible sur les cellules blastodermiques, dont elle ralentit, trouble ou empêche la multiplication. Or il a cherché à modifier, par ce procédé, l'évolution locale, dans certains points déterminés du blastoderme. On sait, et nous avons contribué à

⁽¹⁾ CH. FÉRÉ, *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1895, p. 744, 749, 775, 787, 849, 852, 945, 948; 1894, p. 546, 462, 490.

⁽²⁾ LOUIS BLANC, Sur l'influence de la lumière sur l'orientation de l'embryon, etc. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1895, p. 774 et 869. — FÉRÉ, *Ibid.*, 1895, p. 744.

confirmer (Mathias-Duval, *Atlas d'Embryologie*), que l'embryon de la poule est normalement orienté dans l'œuf perpendiculairement au grand axe de celui-ci, et de manière à avoir le gros bout sur son côté gauche, et le petit bout de l'œuf sur son côté droit. Or, en faisant agir localement la lumière, L. Blanc a constaté que celle-ci, appliquée dans certaines conditions, détermine presque sûrement un changement dans la direction de l'axe embryonnaire, et l'orientation nouvelle de l'embryon est telle que, dans la grande majorité des cas, l'extrémité céphalique est dirigée du côté de la source lumineuse. Dans des recherches de contrôle, Féré a également constaté que la lumière blanche est plus favorable au développement que la lumière orange, rouge ou violette, et il conclut d'autre part que la lumière paraît influencer sur la direction de l'embryon qui présente des déviations plus fréquentes quand l'œuf est éclairé par le côté où ne doit pas se tourner la tête de l'embryon. Ces résultats, relatifs à l'orientation de l'embryon, sont très précieux, car nous verrons que, dans le mode d'association des deux sujets composant un monstre double, c'est l'orientation des axes, représentés par les lignes primitives, qui joue le rôle essentiel. Or L. Blanc explique d'une manière très intéressante cette influence sur la direction de la ligne primitive. Cette ligne primitive est le lieu où se produit la plus active prolifération cellulaire; comme la lumière paraît ralentir cette multiplication, il en résulte que si un œuf est éclairé inégalement dans la région cicatriculaire, la zone la plus vivante correspondra aux points obscurs; par conséquent la ligne primitive se constituera dans la partie la plus éloignée de la source lumineuse; on conçoit donc que l'embryon se forme dans une orientation anormale, que son extrémité coccygienne se trouve du côté de la région éclairée. Quoique ces résultats aient certainement besoin encore de recherches de contrôle, il n'en sont pas moins très précieux à noter comme exemples de déterminisme expérimental dans les actions des conditions physiques extérieures sur le développement de l'embryon.

Un déterminisme plus précis encore a été réalisé dans les expériences de H. Fol et Warynski; mais il est vrai de dire que ces expériences ont eu le plus souvent le caractère de véritables opérations chirurgicales embryologiques, et qu'il n'est pas étonnant de voir se produire par exemple un monstre acéphale alors qu'on a ouvert l'œuf et provoqué directement des lésions de l'extrémité céphalique de l'embryon à l'aide d'un scalpel ou d'un thermocautère⁽¹⁾. En effet, ces auteurs opèrent en pratiquant, sur un point de l'équateur de la coquille, une petite fenêtre par laquelle ils produisent sur l'embryon des brûlures avec un thermo-

⁽¹⁾ H. FOL et WARYNSKI, Recherches expérimentales sur la cause de quelques monstruosité simples et de divers processus embryogéniques. *Revue méd. de la Suisse romande*, 1885. — Sur l'inversion viscérale artificielle chez l'embryon de poulet. In *Arch. des Sc. phys. et nat.* Genève, 1884. — Sur la méthode en tératogénie. *Recueil zool. suisse*, 1885. — WARYNSKI, Sur la production artificielle des monstres à cœur double chez les poulets. *Thèse de Genève*, 1886.

cautère, ou des compressions localisées; en remettant l'œuf dans la couveuse, ils le tournent de façon que la fenêtre de la coquille soit de côté et que l'embryon corresponde à une partie intacte. Ils ont ainsi amené des monstruosité qu'ils pouvaient prédire à l'avance, telles que l'anencéphalie, l'hétérotaxie. Du reste ils ne se font pas illusion sur les profondes différences qui doivent exister entre les mécanismes tératogéniques naturels, et ces procédés traumatiques; mais toujours est-il que ces derniers peuvent servir à éclairer les premiers. « Il reste à chercher, disent-ils, quels sont les phénomènes dont les effets sont identiques à ceux du thermocautère ou de la lame du scalpel, tels que l'inflammation, l'embolie des vaisseaux, l'arrêt de nutrition, la mort des tissus, etc. »

C'est par des procédés analogues que Chabry, dans des expériences d'une admirable finesse, est parvenu à troubler profondément le développement de l'embryon, en agissant à l'époque des toutes premières phases, à l'époque de la segmentation. Il s'est adressé aux œufs d'Ascidies⁽¹⁾, et est parvenu à détruire, par piqure, une ou plusieurs des cellules de l'œuf en segmentation. Il a ainsi produit des monstres que la tératologie n'avait pas encore enregistrés, mais qu'elle devait considérer à priori comme possibles. En effet, en détruisant par exemple l'un des segments, à l'époque où l'ovule n'est encore divisé qu'en deux cellules, il a vu le segment resté seul intact continuer à subir les phases de la multiplication cellulaire, mais ne donner naissance qu'à une moitié d'individu, à la moitié qu'il doit former dans le développement normal. Il a ainsi produit des *monstres fractions d'individus*, sur les diverses formes desquels nous reviendrons plus loin.

Mais les connaissances de tératogénie ne peuvent avoir de bases plus solides que les notions d'embryologie, et, si ingénieuses que soient les expériences sur la production des monstres, elles seront toujours dépassées par toute découverte nouvelle sur les processus de développement normal. C'est ce qui apparaît avec une évidence éclatante par le fait de la découverte des actes intimes de la fécondation. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovule, la fusion de son extrémité céphalique, ou pronucléus mâle, avec le pronucléus femelle, c'est-à-dire avec ce qui reste de la vésicule germinative ou noyau de l'œuf, après l'expulsion des globules polaires, tous ces phénomènes essentiels de la fécondation ont été découverts simultanément et d'une manière indépendante par H. Fol, Hertwig et Selenka, et aussitôt la notion de ces processus normaux a été suivie de connaissances fondamentales sur le mode de production d'une catégorie de monstres restés jusque-là problématiques, les monstres formés de la confluence d'un ou plusieurs embryons, les monstres doubles en particulier. On peut dire que cette partie de la tératogénie, qui était la plus obscure hier, est aujourd'hui la plus complètement élucidée. « L'un des résultats les plus importants au point de vue théorique de mes obser-

⁽¹⁾ L. CHABRY, Embryologie normale et tératologie des Ascidies, 1887.

vations sur l'entrée du zoosperme dans l'œuf, dit H. Fol⁽¹⁾, a été de montrer que, chez des œufs sains et normalement fécondés, il ne pénètre qu'un élément mâle dans chaque vitellus. Une autre série d'études non moins importantes m'a appris qu'il peut entrer plusieurs spermatozoïdes dans un seul vitellus, mais que ce phénomène est toujours d'ordre pathologique. » Et, en effet, dans ses observations, qui ont porté sur les Échinodermes, et en opérant par la fécondation artificielle, H. Fol a constaté que quand on féconde des œufs qui ne sont pas encore assez mûrs (avant l'excrétion des globules polaires) ou bien des œufs trop mûrs (plusieurs heures après la formation des globules polaires), ou bien encore quand on opère avec les œufs d'animaux ayant souffert d'un trop long état de captivité, on constate que les propriétés de l'œuf ne sont plus celles qu'il présente dans les conditions normales, notamment à ce point de vue que, après l'entrée d'un premier spermatozoïde, la surface du vitellus ne donne pas naissance, sur toute son étendue, à cette membrane limite qui normalement ferme l'accès à tout nouveau spermatozoïde. Dans les conditions que nous venons de rappeler, un second, parfois un troisième, et même un plus grand nombre de spermatozoïdes peuvent pénétrer dans l'œuf; la tête ou chromatine nucléaire de chacun de ces spermatozoïdes donne lieu à la formation d'un pronucléus mâle, puis d'un aster mâle; l'aster le plus rapproché du pronucléus femelle se conjugue avec ce dernier, comme dans la fécondation normale; puis le noyau combiné ainsi résultant s'unit encore avec l'aster mâle le plus voisin, et parfois encore à un troisième; mais jamais Fol n'a vu le processus de conjugation aller plus loin, c'est-à-dire admettre jusque à un quatrième aster spermatique. Le cas le plus simple et le plus facile à observer est celui dans lequel l'ovule n'a reçu dans son sein que deux spermatozoïdes. La suite du développement de ces œufs donne des larves monstrueuses, et, en suivant graduellement les phases par lesquelles passe l'œuf, on le voit d'abord se segmenter selon le mode caryocinétique; seulement au lieu de l'*amphiaster* de la segmentation normale, on voit se produire un *tétraster* et le vitellus, au lieu de se diviser en deux, se scinde du coup en quatre sphères égales, et cette manifestation de l'état double du germe se poursuit dans les stades suivants: ces œufs anormaux par polyspermie, après s'être montrés divisés en quatre sphérules au stade où les autres n'en ont que deux, en présentent huit alors que les autres n'en ont que quatre, et ainsi de suite. Les planules qui résultent de ces œufs anormaux ont un nombre double de cellules que les œufs normaux, monospermiques; enfin à l'époque où les larves normales présentent l'invagination primitive qui donne naissance à la forme dite *gastrula*, les larves monstrueuses ont plusieurs enfoncements au lieu d'un seul; ce sont des larves polygastrées. Le nombre des invaginations a paru à H. Fol répondre exactement au nombre des asters mâles précédemment constatés dans l'œuf. Or comme chaque

⁽¹⁾ H. FOL, Recherches sur la fécondation et le commencement de l'hénogénie. Genève, 1879.

invagination gastruléenne correspond à un individu, est la caractéristique d'une unité spécifique, on voit que la polyspermie aboutit à la formation de plusieurs sujets aux dépens d'un seul œuf : les monstres doubles résultent de l'entrée de deux spermatozoïdes dans un œuf. Chez les Ascidies, étudiées par Fol, ces larves monstrueuses périssent de bonne heure. « Mais, dit H. Fol, ces faits peuvent servir de base à une hypothèse que je ne crains pas de lancer, et qui tend à expliquer l'origine des monstres dédoublés par une surfécondation de l'œuf ». Nous verrons plus loin combien cette hypothèse concorde avec tous les faits relatifs à la diplogénie et avec quel succès elle a été accueillie de tous côtés.

L'observation directe nous fait donc assister à des actes tératogéniques qui ont leur première origine dans l'acte même de la fécondation, dans un rapport anormal entre l'ovule et les spermatozoïdes, et notamment par l'excès des éléments fécondateurs mâles. Nous verrons plus loin quelles variantes peuvent se grouper autour dans ce thème général des *accidents de la fécondation*. Mais on pouvait aussi se demander si, inversement, l'insuffisance, l'absence de la fécondation, ne serait pas capable de donner des formes autrement monstrueuses, des développements incomplets et très frustes. Chez nombre d'animaux, dans des conditions spéciales, l'œuf se développe sans fécondation, par parthénogénèse. Or, l'observation de plus en plus intime de l'évolution des vertébrés a montré que le même phénomène était relativement fréquent chez eux, et que si le plus souvent il ne donnait lieu qu'à un commencement de segmentation, il pouvait aussi, par exception, aboutir à des formations blastodermiques distinctes et même, quoique très rarement, à des organes embryonnaires plus ou moins irrégulièrement groupés. C'est ainsi que l'origine parthénogénique des kystes de l'ovaire, d'abord vaguement soupçonnée, a été mise en évidence par le rapprochement de faits nombreux formant série, depuis les tumeurs dermoïdes les plus rudimentaires, jusqu'aux formations fœtales pourvues de membres, dans des kystes ovariens de femmes vierges. La monographie de Répin, sur ce sujet⁽¹⁾, marque à cet égard un pas important dans les progrès des études tératogéniques. Nous en exposerons plus loin les conséquences principales.

Nous voyons donc que la tératogénie, dans ses progrès, a marché en remontant pour ainsi dire le cours du fleuve; elle n'a d'abord étudié que les influences tératogéniques qui agissent sur l'embryon pendant son développement; puis elle nous a révélé comment le blastoderme lui-même peut être atteint pendant sa formation, pendant même le premier stade de segmentation qui lui donne naissance; puis est venue la notion des accidents de la fécondation, qui précède la segmentation; et enfin la connaissance de monstruosité résultant du développement d'un ovule parthénogénique, c'est-à-dire en l'absence de toute fécondation. Il est évident que,

(1) RÉPIN, Origine parthénogénique des kystes dermoïdes de l'ovaire. Thèse de Paris, 1891.

dans l'exposé qui va suivre, nous devons suivre l'ordre inverse, c'est-à-dire étudier les influences tératogéniques qui agissent d'abord sur l'œuf, avant la fécondation, puis lors de la fécondation, et enfin successivement aux diverses phases de la segmentation, de la formation du blastoderme, et de la formation de l'embryon lui-même.

III

ÉTIOLOGIE TÉRATOGÉNIQUE CHRONOLOGIQUE

Influences tératogéniques agissant avant la fécondation : atavisme (anomalies rétrogrades et anomalies par anticipation), hérédité, influence immédiate des générateurs. — Anomalies des produits sexuels. — Développement sans fécondation ou parthénogénèse : examen de diverses théories (néoplasme, enclavement, grossesse extra-utérine, inclusion fœtale). — Accidents de la fécondation, diplogénèse : conditions étiologiques de la morphologie des monstres doubles (polyspermie, polygastrulation, double ligne primitive); sériation et nouveaux aperçus sur la classification des monstres doubles (monstres en Λ ou catadidymes, monstres en X ou anacatadidymes, monstres en Y ou anadidymes); conditions de production des monstres doubles parasitaires; théories de la diplogénèse. — Modifications tératogéniques de la segmentation (monstres fractions d'individus). — Modifications tératogéniques agissant sur le blastoderme, sur l'embryon, sur les annexes.

Par étiologie chronologique des monstres, nous entendons la revue générale des causes tératogéniques qui peuvent agir sur le nouvel être en voie de formation et troubler son développement, depuis l'état d'œuf non fécondé, jusqu'à la formation de l'embryon et de ses annexes. En suivant l'ordre même de l'embryologie normale, nous avons donc à étudier les accidents qui peuvent se produire dans les périodes suivantes : avant la fécondation; à l'époque de la fécondation; pendant la segmentation; lors de la formation du blastoderme; et enfin à la période de formation de l'embryon et de ses annexes.

A. Influences qui agissent avant la fécondation. — Comme causes tératogéniques qui agissent sur les produits sexuels (ovule et spermatozoïde) avant leur conjugaison, c'est-à-dire qui impriment déjà à l'élément mâle et à l'élément femelle des modifications qui se révéleront plus tard par l'évolution anormale du produit de la fécondation, nous étudierons : l'atavisme, l'hérédité, les influences de divers états des parents, et les anomalies de l'ovule ou des spermatozoïdes.

1° *Atavisme*. — Nulle part l'atavisme ne se manifeste d'une manière aussi évidente et aussi fréquente que dans les faits de tératologie. Cette réapparition de caractères anatomiques que n'offraient point les parents immédiats, mais qu'avaient offerts les ancêtres plus ou moins reculés,