cellulaire; voilà la formule d'un des plus grands progrès de la biologie. Cette division cellulaire est précisément la source de la transmission héréditaire des propriétés ancestrales. En 1858, Remak avait donné l'explication anatomique suivante de ce phénomène. La division cellulaire, disait-il, commence par le nucléole, se poursuit dans le noyau par une constriction médiane et se termine par la division du corps cellulaire et de sa membrane. Cependant des observations s'élevaient contre cette interprétation simpliste. Robin soutenait que dans la vésicule germinative le noyau disparaissait avant toute trace de division cellulaire. En 1873, les découvertes multiples de Schneider, de Fol, de Strasburger, Flemming, Peremechko, Schleicher, Van Beneden montraient que le processus de division reposait le plus souvent sur une transformation compliquée du noyau, transformation à laquelle on donna le nom de karyokinèse, mitose, ou division indirecte, tandis que l'expression de division directe ou amitosique était réservée au mode de division simple décrit primitivement par Remak. Ce dernier mode de division directe est rare et ne se constate que dans un petit nombre de cellules normales ou pathologiques. La mitose s'exerce à l'aide de transformations qui apparaissent dans le noyau, le centrosome et le cytoplasme, et à l'évolution desquelles on peut assigner trois périodes.

Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11. — Figures schématiques (d'après Wilson) représentant les diverses phases du processus nommé karyokinèse ou karyomitose ou cytodiérèse (Henneguy).

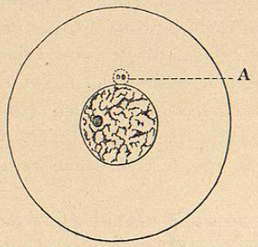

Fig. 2. — Cellule au repos montrant le réticulum chromatique du noyau, le nucléole et deux centrosomes (A) dans la sphère d'attraction.

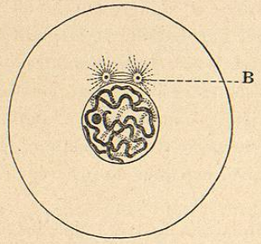

Fig. 3. — Formation du filament chromatique dans le noyau. On distingue encore le nucléole et, à la partie supérieure du noyau, l'amphiaster (B).

Fig. 4. — Tandis que le filament chromatique persiste encore, les deux centrosomes se dirigent déjà vers les pôles opposés du noyau (cellules végétales).

Fig. 5. — Dissolution de la membrane nucléaire; persistance et augmentation de volume du fuseau qui relie les deux asters; le filament chromatique s'est déjà segmenté pour former des chromosomes (épiderme de la salamandre).

Période prodromique (fig. 2, 3, 4, 5). — Les premiers phénomènes apparaissent dans le noyau. La chromatine se résoud en un filament plus ou moins contourné qui se colore sous l'influence des teintures avec plus d'intensité que le réticulum; puis ce filament se segmente en un nombre défini de particules ou corps distincts nommés chromosomes, tandis que la membrane d'enveloppe du noyau disparaît en laissant la continuité s'établir entre les substances fondamentales du noyau et du cytoplasme.

Le fait le plus remarquable de cette division en chromosomes est que le nombre de

ces corps est toujours fixe et caractéristique pour chaque espèce végétale et animale. Toujours, dans la même espèce, quand la cellule entre en activité reproductrice, dans la division cellulaire comme dans la reproduction sexuelle, le même nombre de chromosomes se retrouve.

En même temps, dans la place même occupée autrefois par la circonférence régulière du noyau, un corps nouveau apparaît, c'est l'*amphiaster*, sorte de fuseau qui porte à ses deux pôles une étoile ou *aster* dont les rayons vont plonger dans le cytoplasme. Le centre de chaque étoile est occupé par un petit corps, le centrosome.

La naissance de l'amphiaster est commandée par le centrosome de la cellule au repos. En effet, ce centrosome se divise en deux portions. Des filaments étoilés apparaissent autour de chaque partie et l'amphiaster n'est pas autre chose que les filaments qui relient les deux centrosomes, placés à l'opposite l'un de l'autre.

La figure dessinée par ces modifications prend le nom de karyokinèse ou de mitose. Au point de vue de ses caractères tinctoriaux, elle montre deux substances : l'une chromatique, formée par les chromosomes; l'autre achromatique, constituée par le fuseau et les asters.

Période d'état ou de division (fig. 6, 7, 8). — Cette période est caractérisée essentiellement par la division de chaque chromosome en deux parties semblables qui se

Fig. 6. — Phase plus avancée de la période représentée fig. 4. Aux pôles, la membrane nucléaire se dissout et laisse reconnaître la formation, dans le noyau, d'un fuseau qui réunit les deux asters. Les chromosomes se divisent longitudinalement.

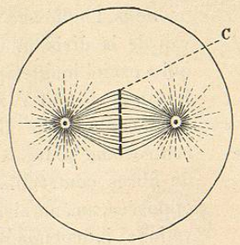

Fig. 7. — Formation de la plaque équatoriale (c).

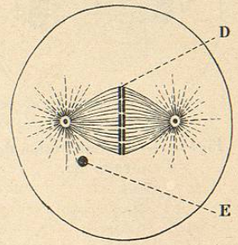

Fig. 8. — Division des chromosomes; expulsion du nucléole.

portent en divergeant aux pôles opposés du fuseau, et chaque groupe de chromosomes donne naissance à un nouveau noyau, fils du précédent. La succession des phénomènes dans ces deux périodes n'est pas toujours aussi régulière que nous venons de l'indiquer, mais le caractère essentiel de ces modifications n'en existe pas moins dans ce fait que la substance chromatique du noyau se convertit en un filament, lequel se divise dans le sens de sa longueur en deux parties exactement équivalentes (Flemming, 1880).

Période terminale. — Dans cette phase terminale de la mitose, la cellule entière se divise en deux, suivant un plan qui passe par l'équateur du fuseau, et chaque cellule-fille comprend un groupe de chromosomes, la moitié du fuseau, avec un centrosome et la moitié du cytoplasme maternel.

Quand la division cellulaire est effectuée, le centrosome persiste dans la plupart des cas, soit en dehors, soit dans l'épaisseur du noyau, et se divise ordinairement en deux parties, même pendant la période de repos de la cellule, comme s'il se préparait déjà au processus de la mitose suivante. Comme le centrosome peut persister

dans la cellule-fille à l'état de repos, il fournit alors une image à laquelle on a donné le nom de sphère d'attraction (fig. 8, 9, 10, 11).

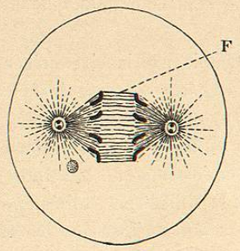

Fig. 9. — Après leur division longitudinale, les chromosomes divergent et se dirigent vers les extrémités du fuseau où se trouvent les centrosomes.

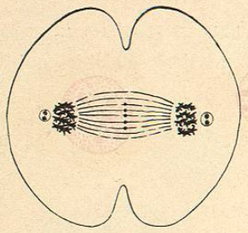

Fig. 10. — Reconstitution des noyaux-fils.

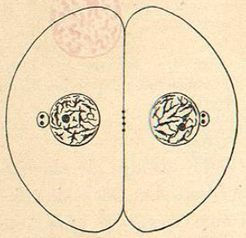

Fig. 11. — Division complète et formation de deux cellules-filles.

La découverte du centrosome en dehors du noyau, dans le cytoplasme, est un fait d'une haute importance, parce qu'il permet d'admettre que, dans le processus de la division cellulaire, la première impulsion n'est pas donnée par le noyau, mais par le centrosome qui représente ainsi le centre dynamique de la cellule.

Ce délicat mécanisme de la division cellulaire peut subir des variations pathologiques que l'on peut provoquer expérimentalement par l'action de diverses substances chimiques (quinine, chloral, nicotine, etc.); elles se montrent parfois spontanément dans le développement de certaines tumeurs. Hansemann a séparé ces formes de mitoses anormales en deux groupes : les mitoses asymétriques dans lesquelles les centrosomes sont distribués inégalement dans les cellules-filles et les mitoses multipolaires où l'on distingue plusieurs centrosomes et plusieurs fuseaux.

Sous l'influence de quelle force s'exécute ce travail de la division mitosique? C'est là un problème qui a excité longtemps les recherches des cytologistes. Klein et surtout Van Beneden ont imaginé la théorie de la contractilité fibrillaire. D'après cette théorie, le centrosome jouerait le rôle d'un organe d'insertions de fibres contractiles qui, tirant dans des directions opposées, amèneraient la division du noyau. Les observations indépendantes de Solger et de Zimmerman paraissent confirmer cette hypothèse. Ces auteurs ont constaté dans les cellules pigmentaires (chromatophores) des poissons la présence d'un aster très volumineux dont les rayons parcourent dans toutes les directions la masse pigmentaire et apparaissent comme un système musculaire rayonné qui provoque d'actifs changements de la forme.

Cependant on est loin encore d'être fixé sur le point de savoir si le centrosome dirige l'action des fibres du fuseau ou si c'est l'action de ces fibres, nées dans le noyau, qui détermine la position du centrosome. D'après Boveri, la division longitudinale des chromosomes est une manifestation vitale, un acte de reproduction indépendant de tout autre.

La scission des granules qui forment le filament chromatique a été constatée pour la première fois par Balbiani (1876) sur les cellules épithéliales de l'ovaire des insectes. Elle a été retrouvée par Flemming (1881) sur les cellules épithéliales de la salamandre; Guignard (1891) l'a reconnue également dans les cellules-mères du pollen des liliacées.

Des recherches multiples ont abouti à cette conclusion que la chromatine est un

agrégat d'une infinité de petites particules élémentaires capables d'assimiler, de croître et de se diviser. Les phénomènes successifs qui se passent dans l'acte de la mitose auraient pour but le groupement des granules sous la forme d'un filament, la division de ce filament en segments et finalement en chromosomes; enfin la séparation en deux parties des unités élémentaires composant le chromosome, qui se distribueraient à doses égales aux cellules-filles. Il y aurait donc dans la mitose l'intervention de deux facteurs distincts : le premier dans lequel la chromatine, par sa division, prendrait une part active, le second dans lequel le rôle principal appartiendrait à l'archoplasme (fibres du fuseau) et en dernière analyse au centrosome.

Fig. 12 à 31. — Figures représentant les divers stades de la division indirecte (karyokinèse) observés chez l'homme et chez les mammifères (fixation dans le liquide de Flemming, coloration par la safranine et l'acide picrique; grossissement, 800 diamètres).

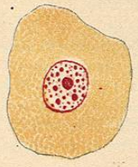

Fig. 12. — Cellule hépatique avec son noyau; état de repos.

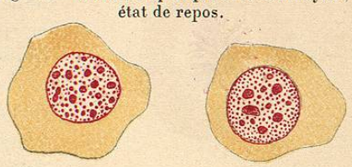

Fig. 13, 14. — Hypertrophie du noyau; accroissement de la chromatine.

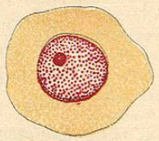

Fig. 15. — Stade prémonitoire de la karyokinèse. Les grains de chromatine ont un volume uniforme.

Fig. 16. — Karyokinèse; filament chromatique constitué; fibres minces.

Fig. 17, 18. — Filament chromatique pelotonné; fibres grosses.

La division cellulaire directe qui aboutit, en fin de compte, comme la division cellulaire indirecte, à séparer en deux portions la masse de la cellule, ne produit pas cependant la séparation individuelle des granules chromatiques, car dans ce mode de la division directe la chromatine reste à l'état de réticulum dans le noyau et ne se dispose pas sous la forme de filament et de chromosomes. Aussi n'y a-t-il pas formation d'amphiaster et le centrosome n'intervient pas. La division est donc le résultat d'une simple constriction; elle obéit en somme au schéma ancien de Remak. Ce mode de prolifération est fréquent dans les tumeurs. On y trouve en effet des cellules multinucléées à noyaux polymorphes parce que le corps cellulaire n'a pas suivi la division du noyau. On constate encore cette division amitosique à l'état physiologique dans certaines cellules qui sont hautement différenciées, par exemple dans les cellules superficielles des épithéliums stratifiés, cellules qui peuvent se diviser pendant un certain temps sous la forme de division directe, mais qui sont vouées à une mort prochaine. Les globules blancs qui se développent dans les ganglions présentent toujours la division indirecte; les leucocytes du sang offrent les deux modes de prolifération mitosique et amitosique. La plupart des auteurs se

rangent à l'opinion de FLEMMING qui considère la division directe comme un processus infiniment plus rare et moins important que celui de la division mitosique. Ce dernier, qui a pour effet la distribution en parties parfaitement égales de la chromatine des cellules-mères aux noyaux des cellules-filles, est bien la source et l'instrument de l'hérédité.

Fig. 19. — Segmentation du filament, constitution des chromosomes.
Les figures 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, correspondent aux schémas représentés dans les figures 2, 3, 4, 5.

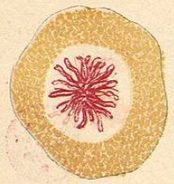

Fig. 20. — Formation d'un amas central constitué par la réunion des parties moyennes des chromosomes. Les extrémités libres des chromosomes se voient à la périphérie. Cette figure représente l'aster *chromatique* tel que l'avait désigné Flemming dans sa terminologie de 1882. Cet aster chromatique ne doit pas être confondu avec l'image à laquelle on donne généralement aujourd'hui le nom d'*aster achromatique* et dont il est parlé dans le texte.

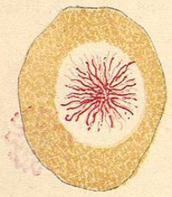

Fig. 21. — Aster chromatique (terminologie de Flemming). Les chromosomes ont subi la division longitudinale, aussi les fibres de l'aster sont-elles fines.

Notions de chimie et de physiologie cellulaires. — Les divers organes et tissus différenciés morphologiquement ont des propriétés chimiques particulières ; par exemple, le foie agit sur le sucre, le sang sur l'hémoglobine ; dans la cellule il existe aussi des zones, des régions qui diffèrent les unes des autres morphologiquement et qui témoignent d'une activité chimique particulière, de telle sorte qu'on peut considérer la différenciation morphologique comme l'expression visible de spécialisations chimiques.

Les substances dites albuminoïdes formées de carbone, d'hydrogène, d'azote, d'oxygène auxquels s'ajoutent souvent une petite quantité de soufre et parfois du phosphore et du fer, constituent la base matérielle du protoplasme vivant. La matière albuminoïde qui renferme une certaine quantité de phosphore prend le nom de nucléine et de nucléo-albumine. Dans le cytoplasme domine la présence de nucléo-albumines auxquelles s'ajoutent de la globuline et parfois une certaine quantité d'albumine et de peptone ; dans le noyau on trouve les mêmes substances, mais en plus un corps chimique qui joue un rôle physiologique considérable, c'est la nucléine, identique avec la matière colorable que nous avons appelée la chromatine.

Si l'on soumet à la digestion gastrique artificielle (MIESCHER) des cellules du pus, des spermatozoïdes, le cytoplasme est digéré et il reste la substance du noyau ou nucléine, matière albuminoïde complexe, riche en phosphore. ALTMANN a montré qu'on pouvait décomposer par l'analyse cette nucléine en acide nucléique très riche en phosphore et en une matière albuminoïde et la recomposer synthétiquement par l'action de l'acide nucléique sur la matière albuminoïde. — Les deux constituants de la nucléine pouvant être en proportions un peu différentes, on s'explique que l'analyse chimique ne trouve pas toujours dans la nucléine une constitution fixe. D'après ALTMANN, la nucléine provenant du spermatozoïde est de l'acide nucléique presque pur, tandis que la chromatine représente une combinaison d'acide nucléique avec

une proportion d'albumine, variable suivant les cas, suivant les moments, suivant l'état physiologique de la cellule. Il y a donc toute une gamme dans la substance dite nucléine, depuis celle qui contient environ 10 p. 100 de phosphore (nucléine des spermatozoïdes, acide nucléique pur) jusqu'à celle qui ne renferme que des traces de phosphore (nucléo-albumine que l'on trouve dans le noyau et aussi dans le cyto-

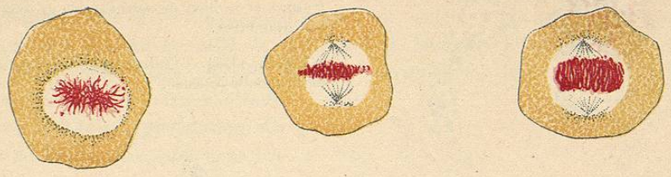

Fig. 22, 23, 24. — Plaques équatoriales et amphiaster achromatique.
Les figures 20, 21, 22, 23, 24, correspondent aux schémas représentés dans les figures 6, 7, 8.

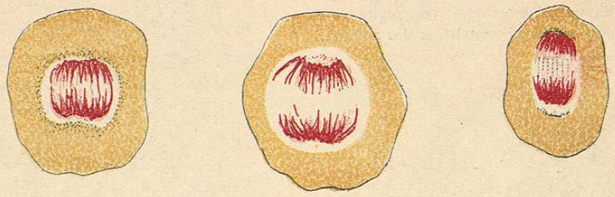

Fig. 25, 26, 27. — Division et direction des chromosomes vers les pôles du noyau.

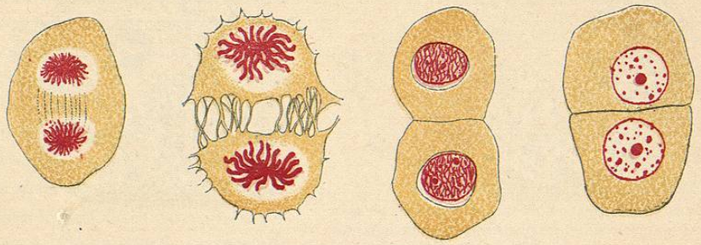

Fig. 28 et 29. Constitution des noyaux-fils.

Fig. 30 et 31. — Création de deux nouvelles cellules, vues à l'état de repos.

Les figures 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, correspondent aux schémas représentés dans les figures 9, 10, 11.

plasme, vitelline, etc.). On arrive ainsi, par une transition graduelle qui s'exécute sous l'influence de l'activité vitale, à des substances albuminoïdes qui ne renferment plus de phosphore, qui sont des éléments constituants de la cellule et des produits de son activité, telles que les substances albuminoïdes du sérum, du blanc d'œuf. L'activité des échanges élabore certains produits qui sont décomposés ultérieurement en matériaux plus simples, ce qui permet de conclure que les différences de constitution chimique du noyau et du cytoplasme ne sont probablement séparées que par des degrés.

Comme l'acide nucléique présente une élection particulière vis-à-vis des matières colorantes, on peut se servir des procédés de coloration pour saisir à différents

moments de la vie cellulaire l'état de cet acide nucléique et de ses combinaisons avec les matières albumineuses du voisinage; on fixe ainsi par la teinture les diverses

Les figures 32, 33, 34, 35, 36 représentent des formes atypiques de karyokinèse (fixation dans le liquide de Flemming, coloration par la safranine et le bleu de méthylène); grossissement, 850 diamètres.

Fig. 32, 33, 34. — Cellules géantes d'un sarcome de la moelle osseuse.

Fig. 32. — Karyokinèse avortée. Des segments de chromosomes servent à constituer des noyaux.

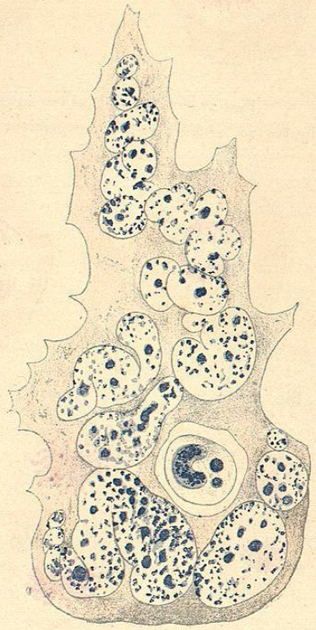

Fig. 33 et 34. — Prolifération des noyaux par bourgeonnement.

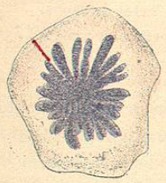

Fig. 35 et 36. — Cellules épithélioïdes d'une granulation tuberculeuse, karyokinèse abortive s'arrêtant à la concentration des chromosomes.

phases de synthèse et de destruction qui se montrent pendant l'activité du noyau. Le rôle de celui-ci se trouve inscrit sous le microscope.

Les observations de Ruckert sur la vésicule germinative d'un poisson de mer,

Pristiurus, permettent de se rendre compte des modifications qui surgissent au cours de la période de croissance de l'œuf. Pendant le stage de repos les chromosomes sont petits et se colorent avec intensité sous l'influence des agents teignant la chromatine. Pendant la période de croissance de l'œuf, les chromosomes augmentent beaucoup de volume et perdent leur capacité tinctoriale. Quand l'œuf approche de son plein développement, les chromosomes diminuent rapidement et reprennent leur pouvoir de coloration. Cette observation montre qu'à un certain moment les chromosomes absorbent une grande quantité de matière avec laquelle ils forment une combinaison douée d'un faible pouvoir tinctorial et qu'en fin de compte ils éliminent cette substance pour retrouver leur état ancien. Leur augmentation de volume ne facilite pas seulement les échanges entre la chromatine et la substance environnante, elle a un autre effet qui se constate par le changement des affinités de coloration. Il survient en effet une combinaison de la matière chromatique avec une grande quantité de substance albumineuse, laquelle aboutit à la création d'un corps de la série nucléique, peut-être à la nucléo-albumine. Le retour à l'état normal se fait par l'élimination dans le cytoplasme de cette matière albuminoïde de nouvelle formation. Lorsque les chromosomes sont revenus à l'état ordinaire de volume et de couleur, toute activité de construction cesse dans le cytoplasme. Ces faits confirment l'hypothèse émise il y a vingt ans par Cl. Bernard, qui plaçait dans le cytoplasme le siège des phénomènes de dépense vitale et qui réservait au noyau le pouvoir de synthèse organique. Il semble, disait-il, « que la cellule qui a perdu son noyau soit stérilisée au point de vue de la génération, c'est-à-dire de la synthèse morphologique, et qu'elle le soit aussi au point de vue de la synthèse chimique, car elle cesse de produire des principes immédiats et ne peut guère qu'oxyder et détruire ceux qui s'y étaient accumulés par une élaboration antérieure du noyau. Il semble donc que le noyau soit le germe de nutrition de la cellule; il attire autour de lui et élabore les matériaux nutritifs. » Quelques années plus tard, des observations faites sur les infusoires allaient donner une éclatante confirmation de la justesse de cette hypothèse. Nussbaum, en 1884, chez les oxytrichées, Gruber, en 1885, chez le *Stentor*, ont montré que le sort des fragments de l'animal sectionné en deux parties dépendait de la présence ou de l'absence du noyau. Le fragment qui ne renfermait que le cytoplasme mourait plus ou moins vite; le fragment nucléé guérissait ses blessures et continuait à vivre. Verworn a indiqué récemment que des fragments de certains rhizopodes, non nucléés,

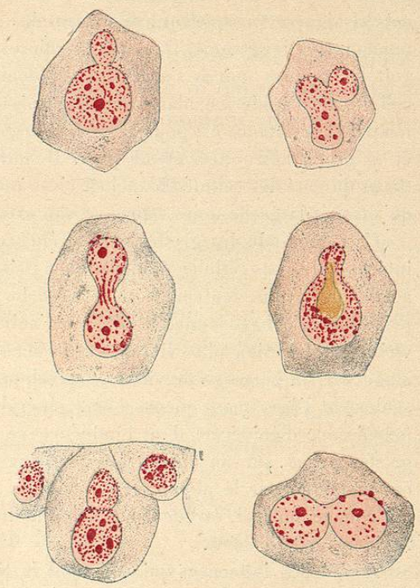

Fig. 37. — Cellules hépatiques dans un cas de diabète sucré à marche rapide. Les noyaux ont subi une division directe (amitosique) par bourgeonnement.