

# LES SUBSTANCES PROVOQUANT LA POLYPLOÏDIE EXPÉRIMENTALE LEUR MÉCANISME D'ACTION et les PROBLÈMES BIOLOGIQUES qu'elles SOULÈVENT

par

**Pierre GAVAUDAN**

CHEF DU SERVICE DE BIOLOGIE CELLULAIRE  
AU CENTRE D'ÉTUDES DU BOUCHET

De nombreux articles spécialisés ou de vulgarisation ont déjà été consacrés à la polyplœdie expérimentale provoquée par les agents chimiques. Des cytologistes, des généticiens, des horticulteurs, tant en France que dans les pays étrangers, y ont discuté des possibilités et de l'importance théorique et pratique de cette technique.

On sait que, dans certains cas, les végétaux dont les cellules renferment un stock de chromosomes double du stock diploïde normal possèdent des cellules plus volumineuses et que l'augmentation de taille du noyau et de la cellule est accompagnée d'une augmentation de taille de la plante, des fleurs et des graines, modifications pouvant constituer des caractères appréciés du point de vue pratique.

A côté de la polyplœdie naturelle se déclenchant sous l'influence de divers facteurs tels que les variations de température ou la sécheresse, il existe une polyplœdie expérimentale ou provoquée. Les variations de température, qui paraissent être un agent important des variations chromosomiques dans la nature, sont également l'agent physique qui a été utilisé le premier avec succès chez les végétaux (RANDOLPH sur les inflorescences de Maïs). Diverses substances chimiques ont été également préconisées ou utilisées pendant les huit dernières années ; les premiers essais de polyplœdie chimique remontent à 1937.

Nous ne prendrons pas part à la controverse qui a opposé des expérimentateurs dont les opinions diffèrent sur la valeur des résultats pratiques de la polyplœdie chimique. Il paraît certain que si l'on a exagéré l'optimisme et le pessimisme, les techniques de polyplœdie chimique sont toutefois susceptibles dans certains cas d'apporter aux généticiens et aux horticulteurs un concours très précieux, en permettant, par exemple, de provoquer par tétraploïdie la fertilité de certains hybrides intéressants par leurs caractères, mais malheureusement stériles.

Le point de vue qui retiendra notre attention dans cet exposé sera assez théorique, car délaissant la description des méthodes de production de la polyplœdie expérimentale et des résultats déjà obtenus, nous n'envisagerons que le mécanisme d'action des substances chimiques qui provoquent la polyplœdie et nous traiterons de quelques problèmes de biologie générale soulevés par l'étude de ces substances.

En effet, l'étude du mécanisme d'action des substances chimiques promotrices de la polyplœdie dépasse de beaucoup le champ de la génétique. Il s'est passé dans l'histoire de la polyplœdie chimique ce qui s'est souvent produit à propos de divers problèmes scientifiques : l'intérêt s'est déplacé de l'application pratique immédiate dans la discipline d'origine où la découverte a été réalisée, vers d'autres questions plus théoriques. Ainsi l'étude théorique de la lampe électrique à incandescence a conduit à l'étude des phénomènes électroniques dont le filament est l'origine ; ce fut là le point de départ de la lampe triode amplificatrice qui rendit possible la téléphonie sans fil.

Pour comprendre l'évolution et l'ampleur des nouveaux problèmes soulevés à propos de la polyplœdie chimique, il est néanmoins nécessaire de rappeler sommairement l'histoire de la découverte des agents chimiques de polyplœdie.

Lorsqu'on parle de polyplœdie expérimentale le nom de la colchicine vient immédiatement et presque exclusivement à l'esprit, aussi a-t-on tendance à s'imaginer que cette découverte des propriétés de la colchicine a été réalisée en une seule étape et comme résultant de la mise en lumière d'un fait entièrement nouveau.

En réalité, la polyplœdie chimique, ou plus généralement la possibilité d'une modification des divisions nucléaires par la voie chimique, sont des notions anciennes qui remontent à la fin du siècle dernier ou au début de ce siècle. Il faudrait citer beaucoup de noms appartenant à cette ancienne bibliographie, mais nous ne citerons que les noms de GALEOTTI qui travailla sur les tissus épithéliaux des batraciens et de NEMEC qui travailla sur les racines végétales. NEMEC avait étudié l'action de l'hydrate de chloral, entre autres

substances, et découvrit le principe de la polyploïdie chimique chez les végétaux, dès 1905 ; l'hydrate de chloral est bien connu pour ses propriétés narcotiques ou hypnotiques.

Divers auteurs reprirent par la suite les travaux de NEMEC dont certaines conceptions étaient erronées, précisèrent ses conclusions et montrèrent également la possibilité théorique de la polyploïdie par la voie chimique. Parmi ces derniers il faut citer particulièrement le Belge Van REGEMORTER qui décrivit la production, sous l'influence de l'hydrate de chloral, de phénomènes tout à fait analogues à ceux que permit d'observer beaucoup plus tard la colchicine.

DUSTIN en 1934, à la suite d'une longue série de recherches sur les substances dites « caryoclasiques » modifiant la division des noyaux, et probablement inspiré par les observations anciennes de DIXON et MALDEN (pharmacologistes anglais, 1906), étudia les propriétés spéciales de la colchicine. D'après les publications de DUSTIN et de son École la colchicine est à la fois un excitant et un paralysant de la division des noyaux, bloquant immédiatement les caryocinèses qu'elle déclenche. Cette conception est fautive, comme l'ont montré les travaux de GAVAUDAN, de BUREAU et VILTER et de nombreux auteurs : la colchicine bloque seulement les caryocinèses.

En 1937 P. et N. GAVAUDAN et KOBOZIEFF montrèrent que la colchicine pouvait effectivement doubler le nombre des chromosomes dans les tissus somatiques et reconnurent que cette substance agit en paralysant le fonctionnement du fuseau de caryocinèse. Très peu de temps après, la même année, BLAKESLEE montrait en Amérique que la colchicine pouvait être utilisée pour le dédoublement des chromosomes chez les végétaux en obtenant des plantes polyploïdes.

Telles furent les premières étapes fondamentales de la découverte des substances mito-inhibitrices, avec les travaux de NEMEC sur l'hydrate de Chloral, la découverte des propriétés de la colchicine par DIXON et MALDEN puis par DUSTIN et son école, la constatation de la production de cellules polyploïdes par GAVAUDAN, la production des premiers végétaux polyploïdes par BLAKESLEE.

Le mécanisme du blocage des caryocinèses fut étudié la première fois en détail par GAVAUDAN qui montra l'inactivation du fuseau, la contraction chromosomique produite sous l'influence de la colchicine et insista sur les analogies entre les images anormales produites par l'alkaloïde et par divers agents.

Divers expérimentateurs recherchèrent si d'autres substances que la colchicine possédaient le même pouvoir, et l'étude des dérivés de la colchicine et de substances sans rapport avec cette dernière fut entreprise de divers côtés.

L'École Russe avec SHMUCK, KOSTOFF, NAWASCHIN,

apporta la première un résultat capital en montrant que divers hydrocarbures, dont l'acénaphthène, exerçaient une action assez analogue à celle de la colchicine. SHMUCK partit d'une hypothèse fautive pour réaliser la découverte des propriétés mito-inhibitrices de l'acénaphthène. Il supposa que la colchicine agissait essentiellement à cause de son squelette hydrocarbure et que d'autres hydrocarbures devaient posséder cette propriété. Or, on sait aujourd'hui (Travaux de LETTRÉ et de ses collaborateurs) que la colchicine agit à cause de la présence de certains groupes fonctionnels et que d'autre part, comme on le verra plus loin (GAVAUDAN et collaborateurs) la colchicine et l'acénaphthène agissent par des mécanismes différents. L'inexactitude de l'hypothèse n'empêcha cependant pas une découverte, c'est ce qu'il faut constater.

Les Écoles russe et françaises s'engagèrent alors sur la voie de l'étude systématique des propriétés mito-inhibitrices des substances de la série aromatique. En effet cette série offre une gamme pratiquement inépuisable de substances et l'idée directrice des auteurs qui entreprirent ces recherches (SHMUCK et KOSTOFF, SHMUCK et GUSEWA, GAVAUDAN et collaborateurs, SIMONET et collaborateurs) était de rechercher les relations existant entre l'activité mito-inhibitrice et les structures moléculaires. Ces travaux aboutirent à la mise en évidence de propriétés mito-inhibitrices rappelant plus ou moins parfaitement celles de la colchicine et de l'acénaphthène. La constitution de cet inventaire, qui montra que pratiquement toutes les substances de la série aromatique étaient actives, eut deux résultats principaux. D'abord on découvrit ainsi de nouvelles substances mito-inhibitrices naturelles agissant comme la colchicine ; la première de ces substances, l'apiol du persil, fut découverte par GAVAUDAN, la seconde la méthylanthranilate de méthyle, de l'essence de petit grain mandarinier, fut découverte par SIMONET et IGOLEN. Le second résultat, plus important, fut d'attirer l'attention sur l'absence totale de spécificité chimique des substances provoquant la polyploïdie. Aucun squelette moléculaire privilégié, aucune fonction spéciale, ne sont indispensables pour produire la mito-inhibition, au moins dans la cellule végétale. Cette convergence d'action de substances de constitutions chimiques très variées suggéra à GAVAUDAN qu'il s'agissait là d'une action physique, hypothèse qui, comme on le verra plus loin, n'est que partiellement exacte et valable seulement pour une série de substances mito-inhibitrices.

Mais aucune étude précise du mécanisme d'action des substances mito-inhibitrices ne pouvait être faite en l'absence d'une méthode quantitative. C'est dans le but de vérifier l'hypothèse de l'existence d'une relation entre les propriétés physiques des substances et leur pouvoir mito-inhibiteur que LEVAN et OSTERGREN en Suède, GAVAUDAN et ses collaborateurs

en France, abordèrent indépendamment les uns des autres le problème des substances mito-inhibitrices sur le terrain quantitatif. Dès 1940 GAVAUDAN avait attiré l'attention sur le fait que par gradation des doses d'acénaphène on pouvait obtenir toute une gamme d'effets mito-inhibiteurs tels que ceux que l'on peut observer par action de diverses substances exerçant des actions relativement fortes ou faibles comme la colchicine, le paradichlorobenzène ou le diphényle. GAVAUDAN suggéra que les diverses substances mito-inhibitrices ne différaient entre elles que quantitativement par l'intensité de l'action exercée.

Des recherches ultérieures du même auteur ont montré qu'il y avait un rapport entre l'intensité de la perturbation de la mitose et la dose de substance utilisée. En graduant les doses d'une même substance mito-inhibitrice on obtient avec assez de régularité, et en tenant compte du pourcentage d'anomalies dans les objets biologiques étudiés qui sont des populations cellulaires, des proportions croissantes de diverses anomalies de plus en plus sérieuses.

Cette échelle des anomalies obtenues en fonction des doses croissantes est la suivante :

1° degré d'altération, le plus bénin et le plus superficiel : c'est le phénomène de *tropocinèse* (du grec tropos : rotation) ou rotation de l'axe de la caryocinèse sans altération sensible de cette dernière. Ce phénomène conduit à la production de cloisons dont l'orientation est déviée.

2° degré d'altération : c'est le phénomène de *merostathmocinèse* (du grec meros : partie et stathmos : arrêt) c'est un arrêt partiel de la cinèse : le fuseau de caryocinèse est atteint de façon plus ou moins grave mais reste encore fonctionnel. Les cinèses se déroulent de façon anormale ; le fuseau perd sa cohésion, ce qui aboutit à la production de caryocinèses pluripolaires et à la constitution de cellules aneuploïdes.

3° degré d'altération : c'est la *stathmocinèse*, arrêt total de la cinèse. Le fuseau de caryocinèse ne cesse pas d'exister mais n'est plus fonctionnel. Sa substance peut être retrouvée dans les cellules par les techniques cytologiques, mais elle a subi une profonde modification physico-chimique. Il est probable que le fuseau est constitué de molécules protéiques à longues chaînes associées à de l'eau. Cette eau d'hydratation joue un rôle considérable. On pense que pour un certain degré d'hydratation le fuseau de caryocinèse se comporte comme une structure orientée moléculairement et rappelant celle des cristaux liquides. C'est à cette structure spéciale que le fuseau de caryocinèse devrait ses propriétés biologiques. Les substances mito-inhibitrices provoquent dans la cellule l'établissement d'un état physico-chimique du cytoplasme incompatible avec la structure spéciale du fuseau fonctionnel. Le transport normal des chromosomes vers les pôles fusoriaux n'est plus assuré et les chromosomes demeurent groupés ou plus ou moins épars dans la

cellule où ils reconstituent des noyaux doubles dits polyploïdes.

L'existence d'un parallélisme entre la grandeur des doses de substances mito-inhibitrices et le degré d'altération n'est pas surprenant car les substances mito-inhibitrices sont des poisons cytoplasmiques et les altérations de degré croissant qu'ils provoquent se répercutent sur le déroulement des caryocinèses.

L'étude quantitative a permis d'établir l'existence d'une relation nette entre certaines propriétés physiques et l'activité mito-inhibitrice pour toute une classe de substances.

LEVAN et OSTERGREN étudiant les hydrocarbures de la série naphthalénique en solution aqueuse, montrèrent que l'activité mito-inhibitrice est inversement proportionnelle à l'hydrosolubilité de ces substances. Cette observation conduisit ces auteurs à admettre une théorie lipoïdique de la mito-inhibition. GAVAUDAN et POUSSEL étudiant dans la série benzénique une série de dérivés monosubstitués tels que le benzoate d'éthyle, le chlorobenzène, le phénol, l'acétophénone, la benzamide, l'alcool benzylique, l'acide benzoïque, l'aniline, comparativement au benzène, montrèrent que la théorie de LEVAN et OSTERGREN n'était que partiellement valable dans la série benzénique. Toutes les substances précitées, y compris le benzène et exceptés l'aniline, le phénol et l'acide benzoïque, obéissent à la règle de LEVAN et OSTERGREN qui n'est autre chose que l'ancienne règle de RICHER qui exprimait l'idée d'une relation inverse entre toxicité et hydrosolubilité. L'acide benzoïque est laissé de côté à cause de sa très faible activité et de sa très grande toxicité ; le phénol et l'aniline, d'autre part, bien qu'étant des substances relativement très solubles par rapport au benzène (Phénol : 85 gr/1.000 ; aniline 34 gr/1.000 ; benzène 1,50 gr/1.000) possèdent des activités comparables à celle du benzène, et le phénol (à concentration moléculaire égale) est même légèrement plus actif que le carbure. La règle de LEVAN et OSTERGREN n'est donc valable que pour les substances peu polaires, comme le sont les hydrocarbures cycliques.

Il faut noter que LEVAN et OSTERGREN avaient déjà été embarrassés par le cas de la colchicine, substance relativement très hydrosoluble, par rapport aux dérivés du naphthalène et constituant une exception inexplicable par leur théorie.

Les recherches antérieures à celles de LEVAN et OSTERGREN et faites par GAVAUDAN avaient conduit à établir un parallélisme entre les phénomènes de narcose et de mito-inhibition. GAVAUDAN avait montré en particulier dès 1941 que l'acénaphène, hydrocarbure mito-inhibiteur type, possédait des propriétés narcotiques et que la plupart des substances mito-inhibitrices connues étaient des hypnotiques, des narcotiques, des anesthésiques généraux ou locaux, en général des dépresseurs du système nerveux. L'acé-

naphtène provoque en effet une véritable paralysie chez la grenouille en agissant sur la moelle. Les propriétés narcotiques de l'acénaphène et de nombreuses substances mito-inhibitrices, ont été récemment confirmées par GAVAUDAN sur l'intestin isolé du lapin dont les mouvements sont suspendus ou diminués de façon réversible par l'action de concentrations convenables.

L'existence de ce parallélisme entre narcose et mito-inhibition ne donne aucune explication du phénomène de la mito-inhibition, car le phénomène de narcose est d'une origine aussi obscure que celui de la mito-inhibition, mais ce rapprochement est important car il permet d'intéressantes associations d'idées et de méthodes de travail relatives aux cellules animales et végétales.

L'étude parallèle des phénomènes de narcose et de mito-inhibition a ainsi permis de jeter quelque lumière sur la classification des narcotiques et des mito-inhibiteurs et de comprendre pourquoi la théorie lipoïdique de LEVAN et OSTERGREN, dont nous avons montré la validité partielle dans la série benzénique, n'est cependant pas universellement applicable.

Pour arriver à ce résultat il a été nécessaire d'envisager l'action des narcotiques et des substances mito-inhibitrices du point de vue de la toxicologie générale.

C'est l'anglais FERGUSON qui a ouvert la voie en montrant que les actions biologiques exercées par les substances chimiques ne pouvaient être correctement exprimées en fonction des concentrations moléculaires, mais seulement en fonction de leur *activité thermodynamique* correspondant à ces concentrations, qu'il s'agisse d'une dilution de la substance en phase gazeuse ou en solution aqueuse.

Il est nécessaire d'expliquer rapidement ce qu'est l'*activité thermodynamique*. Des substances telles que l'éther et l'acénaphène possèdent des tensions de vapeur saturante très différentes ; l'éther bout à 34° et l'acénaphène à 277° ; il en résulte que lorsque nous mettons dans un milieu contenant un objet biologique des quantités moléculairement égales des deux substances nous comparons deux choses incomparables. Les pressions de vapeur partielles correspondant aux concentrations des deux substances se trouvent à des distances extrêmement inégales des pressions de vapeur saturante des deux substances. Le même raisonnement s'applique à deux substances dissoutes telles que le benzène et le phénol, par exemple, dont les solubilités sont très différentes. Lorsque nous faisons agir des concentrations isomoléculaires de ces deux substances nous nous trouvons aussi à des distances inégales de la saturation. La comparaison n'est possible que si l'on tient compte de la solubilité ou de la pression de vapeur saturante des substances. Au lieu de considérer la seule pression de vapeur partielle P ou la seule concentration C, comme c'est

le cas lorsqu'il s'agit d'une concentration moléculaire, on considérera le rapport entre la tension de vapeur partielle ou la concentration et la tension de vapeur saturante ou la solution saturante. On utilisera les rapports  $P/P_0$  et  $C/C_0$  où P et C sont les pressions et les concentrations agissantes et  $P_0$  et  $C_0$  les pressions et les concentrations saturantes. Nous admettrons ici, sans le prouver mathématiquement, que pour le cas qui nous occupe et concernant des solutions peu concentrées, ces simples rapports correspondent en gros à l'activité thermodynamique. L'activité thermodynamique d'une substance dispersée en phase vapeur ou liquide, notion définie par le thermodynamicien américain LEWIS, n'est autre chose que la tendance que manifeste une substance à sortir de la phase dans laquelle elle se trouve par rapport au corps pur. Les comparaisons des activités biologiques des substances n'ont de valeur que si elles sont effectuées en fonction des activités thermodynamiques. FERGUSON a montré que tous les narcotiques indifférents, quelle que soit leur constitution chimique, agissaient à des valeurs de  $C/C_0$  ou de  $P/P_0$  comprises entre 0,10 et l'unité, c'est-à-dire la saturation. Ces substances sont considérées par FERGUSON comme étant des poisons de type *physique* : tels sont par exemple, le benzène, le chlorobenzène, le chloroforme, l'hexane, etc... FERGUSON a fait remarquer, d'autre part, que des toxiques comme la chloropicrine, la méthylamine, l'ammoniac, l'acide cyanhydrique agissaient, au contraire, à des valeurs du rapport  $P/P_0$  très basses, de l'ordre des dix millièmes. Ces substances sont considérées par FERGUSON comme des poisons du type *chimique*. En résumé, les poisons du type physique agissent à des valeurs relativement élevées d'activité thermodynamique et les poisons chimiques à des valeurs relativement faibles.

L'analogie entre les phénomènes de narcose et de mito-inhibition a conduit GAVAUDAN, POUSSEL et DODÉ à étudier la mito-inhibition du point de vue de l'activité thermodynamique.

CONCENTRATIONS ACTIVES en 10 <sup>-6</sup> M.gr.L.		ACTIVITÉ THERMODYNAMIQUE (rapport C/C <sub>0</sub> )	
Mito-inhibiteurs du type physique agissant sur les lipoides	Acénaphène . . . . .	5	0 20
	Naphtalène . . . . .	78	0 24
	Benzène . . . . .	6.400	0 35
	Chloroforme . . . . .	8.300	0 10
	Éther éthylique . . . . .	200.000	0 20
Mito-inhibiteurs du type chimique ou agissant sur d'autres consti- tuants cellulaires que les lipoides	Phénol . . . . .	5.300	0 005
	Colchicine . . . . .	250	0 001
	Hydrate de chloral . . . . .	6.000	0 00025
	Cacodylate de Na . . . . .	1.000	0 0016

Considérons dans le tableau ci-contre une série de quelques substances choisies parmi divers groupes de substances mito-inhibitrices, d'ailleurs fort différentes.

Nous voyons dans la première colonne de ce tableau que les concentrations iso-mito-inhibitrices sont fort différentes. La seule considération de ces concentrations ne permet guère de classer ces substances.

En essayant de se baser sur les concentrations iso-actives on serait conduit, comme on va le voir, à des conclusions fort erronées. On pourrait par exemple supposer, tout à fait à tort, que l'acénaphène et l'éther éthylique agissent par des mécanismes essentiellement différents et que l'acénaphène est un agent beaucoup plus puissant. On pourrait également être conduit à supposer que le phénol et le benzène, agissant à des concentrations moléculaires très voisines, pourraient être classés dans un même groupe, ce qui sera démontré faux.

Si l'on renonce à considérer les seules concentrations isoactives pour comparer les activités biologiques en fonction de l'activité thermodynamique qui correspond à ces concentrations, on voit aussitôt un certain ordre se dégager nettement. De l'acénaphène à l'éther nous voyons le rapport  $C/C_0$  demeurer à peu près constant, dans une marge relativement peu éloignée de l'unité, c'est-à-dire de la solution saturée. Pour le phénol, la colchicine, l'hydrate de chloral, le cacodylate de sodium, nous voyons ce rapport s'abaisser considérablement à des valeurs très loin de l'unité, de l'ordre des millièmes et des dix millièmes. Dans le premier cas il s'agit de substances que nous avons nommées mito-inhibiteurs indifférents, par analogie avec les narcotiques indifférents et dans le second cas des mito-inhibiteurs chimiques, agissant par un mécanisme chimique ou agissant sur d'autres constituants cellulaires que les lipoïdes.

Quelle que soit la validité de l'explication qui accompagne cette classification, il n'en demeure pas moins vrai, comme un fait d'expérience important, que pour toute une série de substances dites mito-inhibiteurs indifférents le rapport  $C/C_0$  présente une remarquable constance.

Il semble tout à fait probable dès à présent, que les diverses substances mito-inhibitrices agissent selon des mécanismes très différents. Les mito-inhibiteurs physiques agissent comme les narcotiques indifférents, que l'on admette la théorie lipoïdique, la théorie de l'absorption ou une combinaison des deux ; les mito-inhibiteurs chimiques agissent par des mécanismes plus spécifiques et d'ailleurs variés. Si les mito-inhibiteurs physiques peuvent être considérés comme constituant une classe homogène, il n'en va pas de même pour les mito-inhibiteurs chimiques. Il faut noter que divers arguments conduisent à classer à part les mito-inhibiteurs chimiques. Ainsi d'après VERNE et VERNE-SOUBIRAN et d'après DELCOURT, la colchicine pourrait modifier le métabolisme des lipides. Le caco-

dylate de sodium agit certainement en modifiant le métabolisme (action sur le glutathion) ; l'hydrate de chloral est susceptible de se combiner aux protéines. Le phénol, enfin, n'est pas un narcotique indifférent ; OVERTON avait déjà remarqué dès 1901 que cette substance est à la fois trop active et trop hydrosoluble pour n'agir que par un mécanisme lipoïdique.

Il est curieux de constater que la seule considération des activités thermodynamiques ait conduit à classer également toutes ces substances dans un groupe à part.

On voit que l'application de la notion d'activité thermodynamique à l'étude des substances mito-inhibitrices a permis d'établir de l'ordre dans leur groupe si étendu et hétérogène. Mais s'il serait prématuré de penser que cette théorie ne puisse être profondément amendée ou même rapidement supplantée, du moins permet-elle, pour le moment, de proposer une explication d'un certain nombre de faits, et de construire de nouvelles hypothèses de travail. Cette théorie s'appliquant au groupe des mito-inhibiteurs indifférents s'accorde très bien, par exemple, avec la constatation empirique du parallélisme étroit existant entre les narcotiques indifférents et les mito-inhibiteurs indifférents.

Nous examinerons maintenant un second groupe de problèmes soulevés par l'étude des substances promotrices de la polyloïdie : il s'agit des rapports existant entre ces substances et les phénomènes de cancérisation en général.

On sait que les tumeurs malignes montrent très fréquemment des anomalies de la caryocinèse, telles que cellules hyperploïdes ou aneuploïdes, caryocinèses atypiques, pluripolaires ou imparfaites. Or, les substances mito-inhibitrices produisent les mêmes phénomènes. On n'a pas manqué à diverses reprises de souligner cette ressemblance. Les substances cancérogènes peuvent provoquer « in vitro » des anomalies de la caryocinèse dans les cultures de tissus. Aussi certains auteurs ont pensé que les tumeurs pouvaient résulter de l'action de substances mito-inhibitrices naturelles. Ceci n'est pas impossible, mais demande à être prouvé de façon péremptoire. D'autre part, la signification des caryocinèses atypiques a été discutée, car on rencontre des carocinèses atypiques en dehors des phénomènes de cancérisation, par exemple dans certains processus inflammatoires ; enfin les mitoses atypiques peuvent n'être que la conséquence de la cancérisation ou de la vie des cellules dans un milieu défavorable et non pas un phénomène causal.

La grande différence entre l'action des deux types de substances paraît résider dans le fait que la cancérisation une fois déclenchée continue, tandis que les tissus soustraits à l'influence des substances mito-inhibitrices reprennent un mode normal de multiplication.

Il apparaît pourtant que le rapprochement entre les substances cancérogènes et les substances mito-

inhibitrices n'est pas absolument dénué d'intérêt du point de vue méthodologique, même s'il demeure quelque peu arbitraire et superficiel. Il est curieux de constater que l'histoire de la découverte des deux séries de substances présente les mêmes traits généraux : dans les deux cas on a pensé tout d'abord qu'il existait des substances spécifiques caractérisées par certains squelettes moléculaires, puis le progrès des recherches a permis de constater qu'il n'existait pas de spécificité chimique. Le bleu Styryl, le dibenz-carbazol, le méthylcholanthrène, les composés azoïques, sont des substances cancérigènes relativement aussi différentes que le sont la colchicine, le chloroforme, l'acénaphène et le cacodylate de sodium parmi les substances mito-inhibitrices. Nous avons vu que l'étude thermodynamique nous avait conduit dans le cas des substances mito-inhibitrices à conclure à l'existence de mécanismes différents de la mito-inhibition. Les études véritablement quantitatives sur les substances cancérigènes sont beaucoup moins poussées que celles sur les substances mito-inhibitrices ; il est possible que les substances cancérigènes agissent également par des mécanismes fort différents et que la cancérisation, comme la mito-inhibition, soient la réponse univoque à des mécanismes différents de perturbation. Mais dans le cas de la cancérisation, contrairement à celui de la mito-inhibition, nous ne savons pas encore exactement où se trouve le récepteur dans la cellule.

Il est possible, d'autre part, que le mécanisme de la cancérisation soit beaucoup plus complexe que celui de la mito-inhibition et comporte plusieurs étapes. On peut signaler avant de clore ce chapitre des analogies entre les deux catégories de substances, que l'importance des phénomènes de liposolubilité et d'absorption a été soulignée par divers auteurs. Il est toutefois peu concevable que des cancérigènes puissent agir à la manière des mito-inhibiteurs indifférents, car on ne comprendrait pas pourquoi tous les mito-inhibiteurs indifférents ne seraient pas cancérigènes.

Il est un autre point de contact très important entre l'étude des substances mito-inhibitrices et celle du cancer, c'est le problème de la chimiothérapie des tumeurs.

Dès le début des recherches sur l'action de la colchicine, DUSTIN et ses collaborateurs ont signalé l'intérêt théorique que pouvait offrir la colchicine pour le traitement du cancer. Diverses tentatives ont été réalisées, mais il ne semble pas que des résultats intéressants aient été obtenus. Ceci est vraisemblablement dû à l'écart trop faible existant entre la dose toxique de colchicine et la dose permettant de faire régresser

une tumeur par action mito-inhibitrice. Mais il n'est pas impossible qu'une étude systématique des poisons mito-inhibiteurs permette de mettre au point des substances bien tolérées par l'organisme et possédant un haut pouvoir mito-inhibiteur. Des substances fortement mito-inhibitrices pour certains végétaux, telles l'acénaphène, ne sont pas mito-inhibitrices pour l'animal supérieur ; ceci est dû au fait que ces substances n'agissent qu'à une valeur d'activité thermodynamique très élevée, comme nous l'avons vu, c'est-à-dire près de la saturation ; or cette condition est probablement impossible à réaliser chez l'animal homéotherme chez qui les hydrocarbures subissent des modifications par oxydation ou par couplage. On sait bien que le benzène est mito-inhibiteur pour l'animal supérieur, comme l'a montré DUSTIN et que cette substance est employée dans la thérapeutique des leucémies ; mais on ignore quel est le mécanisme d'action et quelles sont les concentrations exactes mises en jeu dans le sang et encore plus l'activité thermodynamique à laquelle elle agit. Il apparaît comme probable que c'est donc plutôt vers les substances mito-inhibitrices agissant à de très faibles valeurs d'activité thermodynamique que devront être orientées les recherches relatives à la chimiothérapie du cancer, car nous avons vu que ces substances paraissent agir chimiquement, c'est-à-dire plus spécifiquement.

Mais nous nous garderons bien de toute prédiction dans ce domaine, car le problème de la chimiothérapie du cancer pourrait bien être résolu par d'autres voies biochimiques, soit que l'on considère les substances cancérigènes comme des sortes d'antivitamines pour des vitamines de division ou de croissance encore inconnues et dont l'action pourrait par conséquent être corrigée, soit que l'on puisse espérer trouver des substances s'attaquant à la cellule tumorale, non pas en empêchant sa division, mais en inhibant spécifiquement quelque processus de son métabolisme ; on pourrait multiplier ces hypothèses mais ce n'est pas nécessaire ici.

On voit, comme nous l'avons exprimé dans le titre de cet article que les substances promotrices de la polyploïdie évoquent des problèmes de biologie générale très variés ; leur étude mérite d'être poursuivie et étendue car elle touche à ces obscurs problèmes de la narcose et de la cancérisation qui sont l'expression des résultats de nos efforts expérimentaux ou d'influences ignorées du milieu sur ces deux phénomènes essentiels de la vie que sont l'excitabilité et la multiplication de la cellule.

Au Bouchet, le 18 Juin 1945.

---

Pour la bibliographie consulter : P. et N. GAVAUDAN et P. GAVAUDAN et ses collaborateurs. C.R. Soc. Biol. 1937-1944.

Mémorial des Services Chimiques de l'État 31, 384-423, 1944. GAVAUDAN, DODÉ et POUSSEL.

Recueil des travaux scientifiques de la Station d'Essais du BOUCHET, 1944.