

MÉMOIRES
DE L'ACADÉMIE POLONAISE DES SCIENCES ET DES LETTRES
CLASSE DES SCIENCES MATHÉMATIQUES ET NATURELLES
SÉRIE B: SCIENCES NATURELLES

1935

*Badania nad neoplasmoidami zarodkowemi. — Recherches
sur les néoplasmoïdes embryonnaires.*

Mémoire

de M. J. *TUR* m. c.

présenté le 7 janvier 1935.

(Planches 1—4).

Ce travail présente le résultat de l'étude des préparations de provenance diverse que depuis des années je mettais de côté pour l'analyse ultérieure, bien longtemps ajournée, préparations contenant des embryons d'aspect insolite, mais n'ayant rien de commun avec les types tératogéniques plus ou moins connus, et qui me frappaient par leur caractère extraordinaire et tout à fait incompréhensible. Depuis plus de 32 ans je releguais dans un carton spécial ces préparations, qui, tout en montrant quelques traits communs, »ne ressemblaient à rien«, et n'entraient dans aucun cadre établi de déviations spontanées du développement. Dans mon matériel embryologique concernant les Sauropsidés, collectionné pendant bientôt 40 ans et contenant jusqu'à 40000 embryons, ces germes spéciaux n'étaient qu'au nombre de vingt à peine.

Tout récemment, en rangeant mes matériaux anciens, je viens d'étudier de près ce carton aux embryons insolites, et ce n'est qu'après beaucoup d'hésitations que je suis arrivé à me rendre compte du fait surprenant que j'étais en présence d'une collection de germes malades, atteints tous de néoplasmes, ou plutôt se transformant de très bonne heure en amas néoplasiques géants, ce qui rend impossible le développement des ébauches organogéniques et aboutit bientôt à la mort précoce et à la désagrégation imminente du germe. Le caractère néoplasique de ces embryons

se révèle par une hyperprolifération excessive survenant surtout au sein des premiers linéaments du corps embryonnaire qui se transforment en des amas désordonnés de matériel cellulaire.

Ainsi je me suis trouvé en face d'abord d'un phénomène dont on n'a jusqu'à présent jamais soupçonné l'existence, et puis du devoir qui m'incombe de décrire ce phénomène dont l'essence n'a rien de commun avec le domaine habituel de mes travaux. Et c'est ainsi qu'un embryogéniste s'est vu forcé de s'aventurer dans un labyrinthe de problèmes de Pathologie, et des plus ardues.

»Ich schreibe über das Problem als Zoologe« — s'est exprimé Th. Boveri, en abordant la question du cancer («Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren», 1914, p. 2.). Le grand biologiste a cru de son devoir d'apporter à ce problème passionnant ses réflexions purement théoriques de cytologiste génial. Mon rôle, à moi, sera beaucoup plus modeste: je n'ai qu'à décrire mes embryons »cancéreux«, à présenter une étude consciencieuse des faits, et à essayer de tirer de ces embryons malades quelques indications concernant la morphogénèse normale. De la sorte j'aurai le droit d'abandonner aux Pathologistes le soin d'interpréter les faits que j'apporte par les méthodes propres à leur domaine de recherches.

* * *

Mes préparations se rapportent aux embryons de quatre espèces d'Oiseaux, à savoir: Poule, Pigeon, Canard et Corbeau freux. En outre j'ai trouvé le même phénomène, quoique prononcé à un degré moins fort, chez deux Reptiles: un Lézard — *Lacerta ocellata* Daud., et une Tortue — *Chrysemys marginata (cinerea)* Bonnat. Ainsi le processus »néoplasmoïde« peut apparaître chez les représentants de deux classes des Sauropsidés, et aussi bien chez les espèces domestiquées que vivant libres dans la nature. Toute hypothèse d'une influence pathogène quelconque due aux conditions de la vie claustrée se voit ainsi éliminée d'avance.

Ici je me bornerai à des cas où le processus néoplasique s'est prononcé d'une façon typique et très forte. Je ne donnerai donc que la description de 13 cas de germes néoplasés d'Oiseaux, se rapportant tous à des stades très jeunes du développement, à savoir de ceux de la ligne et gouttière primitives. Un seul embryon de 32 heures d'incubation, que j'étudie à la fin de ce travail, représente une catégorie de néoplasmes toute exceptionnelle.

Les embryons d'Oiseaux étaient tous fixés à l'aide de l'acide nitrique 3%. La grande majorité de mes préparations a séjourné *in toto* dans le baume de Canada depuis plus de 30 ans (les plus anciennes dataient de 1901). Malgré cela, grâce à ma méthode de décollage (1930), j'ai réussi à en faire des coupes sérieées irréprochables, colorées ensuite par l'hématoxyline ferrique et l'Orange. La structure histologique de ces vieilles préparations s'est conservée jusqu'aux plus délicats détails cytologiques.

Les germes «cancéreux» dont la description fait l'objet de cette étude sont frappés tous de processus spéciaux d'ordre néoplasique depuis les stades étonnamment précoces. Les blastoderms les plus jeunes (p. ex. germe du Poulet incubé pendant 20 heures 1/2 seulement) montrent déjà un épanouissement extraordinaire de tous les phénomènes typiques pour les néoplasmes. Ainsi nous pouvons conclure que l'ensemble des moments déterminant ces processus doit dater des stades très jeunes du développement. En tout cas, aux stades de l'apparition des tous premiers linéaments des parties axiales, c. à-d. du corps embryonnaire, ces linéaments se trouvent déjà profondément modifiés en comparaison avec les embryons normaux. Nous pouvons affirmer d'avance que p. ex. la ligne primitive dès les premiers moments de sa formation naît ici comme un amas de matériel d'origine ectodermique, dont la masse totale surpasse énormément la quantité ordinaire de cellules qui y prennent naissance au cours du développement normal.

Il n'est point inadmissible *a priori* qu'une telle hyperprolifération d'ordre néoplasique ne puisse point s'effectuer avant l'apparition des premières formations d'ordre gastruléen, mais, vu la célérité avec laquelle les processus de désagrégation suivent ici de près l'hyperprolifération cellulaire caractéristique, il nous paraît plus que probable que dans les cas pareils tout le complexe meurt et se décompose de très bonne heure, en devenant bien vite méconnaissable.

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas que j'ai eu l'occasion d'étudier, malgré l'intensité du processus pathologique s'accroissant dès les stades si jeunes, le cours des différenciations embryogéniques ne se trouve point empêché en ce qui concerne la formation de l'aire transparente et de l'aire opaque. Ces deux composants du blastoderme sont ici toujours différenciés, bien que

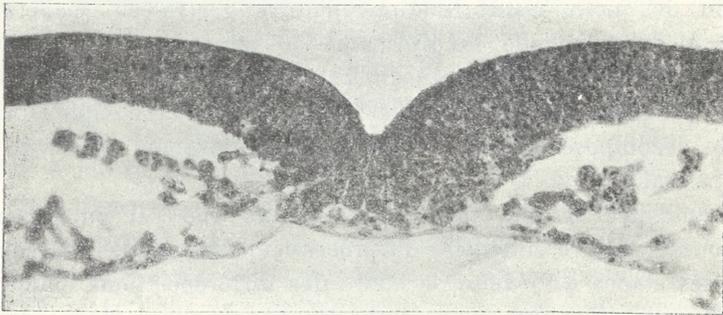
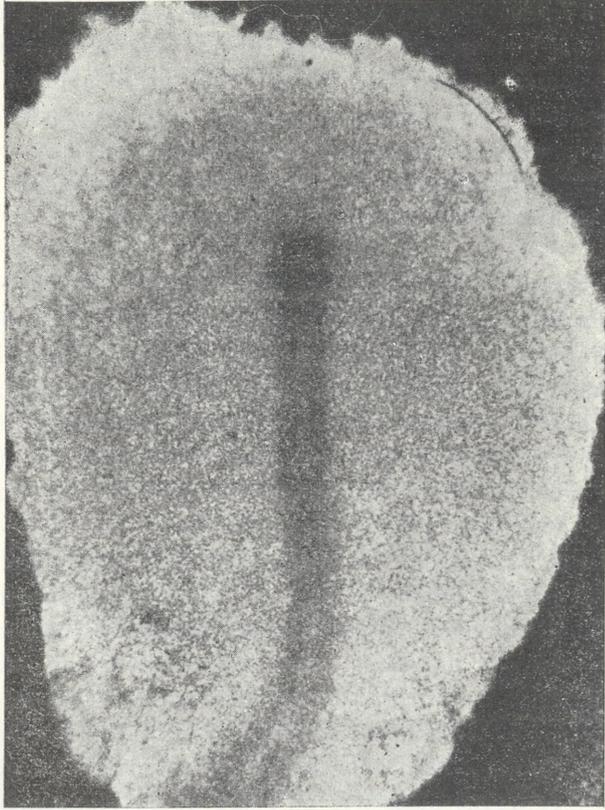


Fig. A.

leurs dimensions restent dans la grande majorité des cas plus ou moins inférieures aux normales ¹⁾. Ainsi, l'accroissement périphérique de l'aire opaque se voit le plus souvent sensiblement arrêté, surtout là où le processus anormal survenant au centre de l'aire transparente devient plus prononcé. Quant aux dimensions de cette dernière, elles sont par principe toujours sensiblement réduites, et l'échelle de cette réduction paraît être étroitement liée avec l'intensité du processus néoplasique s'opérant au sein des parties centrales, figurées, du germe.

I. Néoplasmes dans les bouts postérieurs des lignes primitives.

■ Cas 1. Embryon de Poule de 21 heures d'incubation. Pl. 1, micr. 1 et 2.

C'est un cas assez typique pour la catégorie spéciale de nos «néoplasmoïdes» où le processus se loge par préférence dans la région caudale de la ligne primitive en produisant une singulière «métamérisation» du matériel élaboré par la multiplication pathologique de ses éléments. En même temps c'est un cas relativement léger, car la masse de ce matériel, bien que sensiblement surpassant celle des germes normaux, ne saurait point être comparée avec les amas géants qui se forment dans les autres cas, beaucoup plus graves. Il est à noter également que malgré la durée si courte de l'incubation les dimensions du blastoderme et de ses composants sont ici tout à fait normales, ce qui est assez rare dans nos matériaux.

Le blastoderme de 8 mm en diamètre portait dans son centre une aire transparente longue de 2 mm 7 et large de 1 mm 9—0 mm 99, aux contours pyriformes normaux. La ligne primitive, de longueur totale de 1 mm 9 (ce qui est tout à fait normal et même dépasse la moyenne) était pourvue d'un noeud de Hensen très fort (au diamètre de 0 mm 4 × 0 mm 5) et qui se prolongeait en ligne également épaissie, laquelle, à une distance de 0 mm 8 en arrière du noeud se «disloquait» pour ainsi dire en tout un

¹⁾ Pour faciliter l'étude de nos planches nous donnons dans le texte (Fig. A) deux microphotographies se rapportant aux germes normaux, au stade correspondant à celui de la majorité de nos néoplasmes. En haut — l'aire transparente d'un blastoderme de Poule après 24 heures d'incubation (grossie 40 fois), et en bas — la coupe transversale de la gouttière primitive du même germe (grossie 250 fois).

complexe d'épaississements bizarres, de bourrelets fortement colorés, qui se disposaient en singuliers »métamères«, rappelant les protosomites anormaux des monstres platyneuriques, étirés dans le sens transversal. Toute cette région »métamérisée« était longue de 0 mm 8, et large jusqu'à 0 mm 6. Ces »métamères« mesuraient de 0 mm 05 à 0 mm 09 dans le sens perpendiculaire à l'axe du germe, et leur largeur était de 0 mm 01 environ. Ce complexe anormal s'allongeait vers le bout caudal de l'aire transparente, et ses derniers »segments« s'engageaient même dans les limites de l'aire opaque.

L'étude des coupes longitudinales passées par ce blastoderme nous a appris que tout l'ensemble de sa ligne primitive montrait déjà (malgré l'incubation de 21 heures seulement) un développement sensiblement excessif, surtout en ce qui concerne la masse de matériel cellulaire produit. L'épaisseur de la masse ecto-mésodermique dans le noeud de Hensen dépassait ici 125 μ , et celle de la région moyenne de la ligne primitive 100 μ . Quant à la partie caudale de cette ligne (à comp. microphot. 2) l'épaisseur, dans le sens dorso-ventral, des excroissances »en bourrelets« dépassait 75 μ et même plus, tandis que celle de l'ectoderme servant de base à ces excroissances, mesurée dans les intervalles entre deux »bourrelets«, n'était que de 17 μ 5. Il est à ajouter que l'endoderme vittelin adhérait ici partout très étroitement à la couche de l'ectoderme en prolifération intense, ce qui est en général bien typique pour tous les germes frappés du même processus.

La structure du noeud de Hensen et de la région moyenne de la ligne primitive était à peu près normale, mais celle des bourrelets caudaux montrait déjà les particularités bien typiques pour nos »néoplasmoïdes«: les cellules étaient ici étroitement serrées les unes contre les autres, en masse compacte, où l'on voyait de très nombreuses figures caryocinétiques. En même temps çà et là apparaissaient les signes non équivoques d'une désagrégation des éléments surpris en pleine suractivité. Nous reviendrons encore à la question des détails cytologiques de nos néoplasmes, mais nous pouvons ici avancer que le tableau général du comportement de leurs éléments cellulaires, de leur disposition et de leur structure est partout d'une monotonie parfaite, et que les mêmes caractères se répètent dans tous les germes étudiés, presque sans aucune exclusion.

Cas 2. Embryon de Poule de 23 heures d'incubation. Pl. 1, micr. 3 et 4.

Ici nous avons affaire avec une modification spéciale du type représenté par le cas précédent, et, à un certain point de vue, son aggravation. Il s'agit de la même hyperprolifération dans l'extrémité caudale d'une ligne primitive, qui était presque totalement avortée suivant toute sa région antérieure, c. à-d. dans sa partie la plus importante au point de vue de la morphogénèse normale. Somme toute un germe frappé dès son stade le plus jeune d'une anidie définitive. Ajoutons que le même caractère anidien se trouve chez tous nos embryons atteints de néoplasie, car ce n'est guère que dans des cas très rares et dont nous ne nous occupons pas dans ce travail, cas beaucoup plus »légers«, qu'une régulation efficace quelconque est admissible.

Le blastoderme long de 6 mm 3 et large de 5 mm 8, portait à peu près dans son centre une aire transparente pyriforme, longue de 2 mm 9, et large de 2 mm 26 vers sa partie antérieure. Au centre de cette partie on voyait une tache sombre due aux éléments vitellins; de cette tache s'étendait vers l'arrière une traînée, à peine perceptible d'abord et puis s'accroissant légèrement. Cette traînée représente évidemment les traces d'une ligne primitive inachevée. Un contraste frappant avec cette ligne avortée, longue de 1 mm 4 environ, se manifeste vers sa partie caudale où apparaissent de forts amas de matériel cellulaire en hyperprolifération très intense, s'accumulant en un complexe anormal d'épaississements arrondis, globuleux, développé près de la limite postérieure de l'aire transparente, et pénétrant dans l'aire opaque (à comp. la microphot. 4). Ce complexe était long de 0 mm 65 et large jusqu'à 0 mm 58.

Ce fort amas globuleux était, évidemment, de la même nature que les »bourelets métamérisés« de notre cas précédent, ce qui a été confirmé par l'analyse des coupes. La régularité singulière des quasi-métamères de l'autre cas n'apparaît plus ici, néanmoins nous avons le droit de considérer ces deux cas comme représentant le même type de l'évolution néoplasique.

II. Gouttières primitives aux bords transformés en néoplasmes.

Le processus néoplasique, survenant dans les jeunes blastoderms de la fin du premier jour d'incubation, n'arrête pas fa-

talement tous les phénomènes de morphogénèse qui apparaissent d'ordinaire vers ce période. Ainsi la formation de la gouttière primitive réussit parfois à s'accomplir, quoique ce soit justement là que se bornent ces tentatives faibles de l'effort constructeur du germe, de sorte que les cas qui s'y rapportent doivent être considérés encore comme des »formes faibles« de la dégénérescence néoplasmoïde. Nous nous arrêterons ici sur trois cas de ce genre, bien typiques.

Cas 3. Embryon de Poule de 23 heures d'incubation. Pl. 1, micr. 5 et 6.

Blastoderme long de 6 mm 8 et large de 6 mm 6. L'aire transparente, de forme plutôt arrondie et légèrement pyriforme vers l'arrière, mesurait 2 mm 3 sur 1 mm 83. Sur son fond, assez transparent, tranchait la figure de la gouttière primitive très raccourcie (de 1 mm 12 en longueur seulement) mais excessivement épaisse: sa largeur croissait de l'avant vers l'arrière de 0 mm 2 à 0 mm 3—0 mm 4, jusqu'à 0 mm 55. Le sillon médian était ici très fortement accentué: au niveau du noeud de Hensen il atteignait même 0 mm 04 en largeur, et puis se prolongeait en une fente étroite mais très profonde jusqu'au bout postérieur où il bifurquait à droite et à gauche, en contournant une forte agglomération ectodermique caudale.

Ce sont surtout les bords latéraux de cette gouttière qui méritent d'attirer notre attention. Ils montrent, déjà à l'examen *in toto*, une structure excessivement massive, suggérant l'idée d'une prolifération anormale de la masse ecto-mésodermique, surpassant de beaucoup l'intensité ordinaire de l'activité cellulaire au sein de cette formation. En même temps nous sommes ici frappés par un phénomène tout à fait inusité: celui d'une métamérisation très prononcée du matériel constituant la masse de ses bords. A droite et à gauche du sillon médian de la gouttière se dressent deux rangées à peu près symétriques de formations sombres, imitant à s'y méprendre les protosomites d'un germe normal à un stade beaucoup plus avancé. Ces »métamères«, n'ayant naturellement, aucune relation avec un procès morphogénique quelconque, étaient de dimensions presque égales et mesuraient chacun 0 mm 6—0 mm 8 dans le sens de l'axe du germe et de 0 mm 14 à 0 mm 2—0 mm 23 en largeur. Des deux côtés, des bords externes de ces métamères sombres on voyait se prolonger sur le fond de l'aire transparente

des excroissances latérales beaucoup plus pâles, mais de la même structure.

L'examen des coupes sériées transversales a démontré, en outre du tableau histologique propre à ces néoplasmoïdes embryonnaires, toujours le même fait que l'intensité de la prolifération cellulaire a ici abouti à la formation d'une ligne primitive d'une épaisseur insolite, compacte, où la dépression de la gouttière était en réalité beaucoup moins prononcée qu'elle ne le paraissait à l'étude *in toto*. Ainsi, vers l'extrémité antérieure de la gouttière, la profondeur du sillon était de $62 \mu 5$, et sa largeur de 25μ , tout cela au sein d'une masse cellulaire des bords de la gouttière épaisse de $112 \mu 5$. Mais immédiatement en arrière de l'élargissement céphalique du sillon la même profondeur de celui-ci était accompagnée par des bords épais de 175μ (maximum d'épaisseur chez cet embryon, à comp. microphot. 6), et vers la moitié de la longueur totale du germe, où la masse des bords était épaisse de $162 \mu 5$, la dépression médiane n'était plus que de $37 \mu 5$. Plus près de la région caudale de la ligne primitive le sillon tend à disparaître et l'épaisseur de la masse hyperproliférée tombe successivement à 150μ , 125μ et 100μ , ce qui est toutefois énorme en comparaison avec les relations normales.

Si la dépression médiane de la gouttière s'est ici montrée sur les coupes beaucoup moins accentuée qu'elle ne le paraissait *in toto*, de même la «métamérisation» du matériel de ses bords, elle aussi, n'était ici qu'à peine saisissable, surtout à cause de l'orientation transversale des coupes. Mais elle paraît en général être ici beaucoup moins prononcée que celle dans la partie postérieure du germe de notre cas 1.

Cas 4. Embryon de Poule incubé pendant 24 heures. Pl. 1, micr. 7 et 8.

Germe représenté aussi par une gouttière primitive aux bords anormaux, trop épais et aux contours tordus, quoique non imitant la pseudo-métamérie du cas précédent. Nous en donnons ici la description, car il rentre bien dans la catégorie des embryons atteints de néoplasie et malgré cela s'efforçant à atteindre un faible degré de morphogénèse normale.

Contrairement aux cas décrits jusqu'ici l'aspect total de ce disque embryonnaire était déjà anormal: l'aire transparente occupait une position asymétrique par rapport aux bords extérieurs

du blastoderme dont l'accroissement périphérique était sensiblement arrêté de son côté gauche. La largeur de l'aire opaque était de ce côté de 0 mm 9 seulement, et celle du côté droit de 2 mm 7. D'autre part les dimensions totales de ce blastoderme étaient anormalement petites: il ne mesurait que 5 mm 5 en longueur et 5 mm 3 en largeur.

L'aire transparente aux contours normaux était longue de 2 mm 1 et large de 1 mm 7—1 mm 16. La gouttière primitive trop courte (de 1 mm 1 en longueur seulement) était, elle aussi, déplacée asymétriquement vers le côté gauche. Ses bords, sensiblement épaissis, étaient larges de 0 mm 1 à 0 mm 15. La partie antérieure de la ligne primitive était large de 0 mm 3. Vers l'arrière les bords latéraux de la gouttière s'écartaient l'un de l'autre en deux branches indépendantes.

Les coupes transversales ont démontré que malgré les apparences d'une tentative d'entrer dans la voie des processus embryogéniques ordinaires, ce germe se trouvait en un état de désordre évolutif extrême. Parfois, en étudiant certains niveaux de coupes, on arrive à se demander si l'aspect extérieur d'une gouttière primitive en formation, bien que profondément troublée, n'est ici qu'un effet trompeur d'un jeu tout accidentel d'excroissances pathologiques désordonnées, poussant sans aucun sens précis sur la surface dorsale de l'ectoderme uni. Mais sur les autres niveaux, p. ex. sur celui de la moitié de la longueur totale de l'embryon, la configuration ordinaire d'une gouttière primitive ne laisse aucun doute. On pourrait caractériser ce germe comme atteint de processus néoplasique, mais celui-ci s'est comme greffé sur un complexe embryonnaire sensiblement affaibli dès les premiers moments de son développement, de sorte que même les éléments entraînés dans la voie de prolifération excessive, propre aux néoplasmoïdes, se sont trouvés épuisés au début de cette prolifération.

Ce singulier blastoderme montrait encore quelques autres particularités. Ainsi dans son aire opaque, au voisinage immédiat du rempart vitellin et de l'*area pellucida*, on constate une quantité inusitée de mégasphères aux dimensions considérables: caractère propre aux stades beaucoup plus jeunes, ceux de la fin de segmentation par préférence. Puis l'endoderme vitellin, même dans les régions centrales de l'aire transparente, conservait ici l'aspect parablástico par son épaisseur ainsi que par sa structure histo-

logique. Les taches irrégulières dont on voyait ici *in toto* toute l'*area pellucida* parsemée, se sont montrées sur les coupes comme dues d'une part aux débris amorphes, granuleux, s'accumulant entre l'ectoderme et l'endoderme en une sorte de détritits d'origine énigmatique, et de l'autre à des excroissances ectodermiques poussant de la surface dorsale du blastoderme d'épaisseur et d'extension variables. Ces excroissances n'ont rien de commun avec la prolifération survenant au sein de la ligne primitive: ce sont, évidemment, des centres indépendants de l'activité néoplasmogène.

Dans la région antérieure de la gouttière primitive les bords de celle-ci ont 75μ d'épaisseur, au sillon médian large et peu profond. L'ectoderme avoisinant la gouttière est épais de $37 \mu - 25 \mu$. Il est à souligner que la surface dorsale des bords de la gouttière, ainsi que celle de l'ectoderme de toute cette région (loin d'être lisse et unie) montre des inégalités anormales: saillies, bosses, s'élevant vers le haut et témoignant d'un déséquilibre de l'arrangement épithélial des éléments du »foyer gastruléen« et de ceux qui l'entourent. Même là où la gouttière primitive montre une configuration bien typique, peut-être trop accentuée pour un germe de Poule (à comp. microphot. 8) ces inégalités dénoncent un état de désagrégation imminente.

Désagrégation d'une nature singulière: ce n'est point une décomposition propre aux produits du processus néoplasique, car les cellules sont ici en général bien vivantes et les traces de leur nécrose ne se rencontrent que très rarement. Le germe en sa totalité était donc encore bien en vie, mais tout près d'un épuisement définitif. Contrairement à d'autres embryons de ce genre, la masse totale des éléments produits par l'hyperprolifération typique n'était guère trop grande: l'épaisseur des bords de la gouttière ne dépassait ici nulle part 100μ , et néanmoins tout décele et la multiplication désordonnée des cellules et leur état de faiblesse extrême; il n'y a point de détritits dans les dérivés ectodermiques, mais les cinèses sont devenues rares et les éléments cellulaires se relâchent. Somme toute, je crois bien admissible la supposition que les processus néoplasiques se sont déclarés ici plus tard que chez les autres germes de la même catégorie, et sur un terrain déjà préalablement affaibli.

Cas 5. Embryon du Pigeon. Pl. 2. microphot. 9.

A juger par l'étude du blastoderme *in toto*, cet embryon appar-

tenait au même type de germes atteints de néoplasie précoce, et frappés d'un épuisement général non moins précoce.

Disque embryonnaire aux dimensions très réduites: long de 3 mm et large de 2 mm 8 seulement. L'aire transparente, longue de 1 mm 9 et large de 1 mm 5, contenait une ligne primitive également très courte, de 0 mm 85. Par contre, cette ligne était démesurément élargie (jusqu'à 0 mm 3—0 mm 27) et portait suivant sa partie médiane une dépression en gouttière, aux bords très fortement épaissis. L'aspect extérieur de ce germe ne laissait aucun doute sur la présence ici d'un processus néoplasique. Les coupes ont révélé que nous avons dans ce cas affaire avec un germe fixé mort et au début d'une désagrégation post-nécrotique. Ainsi il serait inutile d'entrer dans les détails de ce qui reste encore de déchiffirable dans sa structure, et nous n'avons qu'à affirmer que c'était bien un cas tout à fait comparable avec le précédent. Il est curieux que ces deux cas nous montrent le même état d'une gouttière primitive à peine prononcée, comme dernière étape pré-léthale d'un germe au néoplasmoïde.

III. Lignes primitives totalement transformées en néoplasmes.

Cette catégorie de germes atteints de processus néoplasiques représente les cas les plus nombreux et les plus importants dans nos matériaux. Les phénomènes qui nous occupent se montrent ici dans tout leur épanouissement et nous pouvons, grâce à la fréquence relative de ces cas, en faire une étude comparative. Celle-ci nous permettra de suivre, presque pas à pas, l'évolution singulière de nos néoplasmoïdes et d'en dresser un tableau aussi complet que possible, depuis les formes en pleine vitalité pathologique jusqu'aux périodes de la dégénérescence de la masse immense du matériel accumulé. Il est bien curieux que chez les germes de cette catégorie la dépression de la gouttière primitive ne se forme jamais, et que c'est justement le stade de la ligne primitive qui sert de point de départ aux néoplasmes les plus typiques et pourvus de l'élan d'hyperprolifération spécifique le plus vigoureux.

Bien que ce soit surtout la ligne primitive qui sert ici de foyer principal et même presque exclusif aux processus néoplasiques, ces processus semblent parfois entraîner aussi les régions situées immédiatement en avant de l'extrémité céphalique de cette ligne,

régions dont le matériel ectodermique serait censé produire, au cours du développement normal, les premières ébauches du système nerveux. Ce qui est encore plus surprenant c'est le comportement bizarre de l'endoderme dans les mêmes endroits, lequel affecte parfois des différenciations tout à fait inexplicables. Alors le tableau général se complique d'une façon permettant, peut-être, quelques considérations touchant les problèmes de la morphogénèse normale.

Dans la description de ces cas nous les disposons en série, suivant la quantité de matériel élaboré grâce à l'hyperprolifération typique, le degré de la »mobilisation« de l'ectoderme pré-gastruléen, et celui des progrès de la désagrégation de la masse née au sein des lignes primitives anormales.

Cas 6. Embryon de Poule de 20 heures 1/2 d'incubation. Pl. 2, microphot. 10 et 11.

Le plus jeune de nos embryons et un des plus typiques. Blastoderme long de 7 mm 3 et large de 5 mm 8. L'aire transparente longue de 2 mm 3, et large de 1 mm 9 dans sa partie antérieure, et de 1 mm 1 vers l'arrière. Dans ce dernier endroit la forme de l'*area pellucida* devient comme coupée en travers: phénomène de corrélation avec l'incurvation vers la droite du bout postérieur de la ligne primitive. Celle-ci nous frappe au premier coup d'oeil par son aspect singulier: pas très longue, car de 1 mm 5 seulement (longueur qui rentre encore dans les cadres de variations individuelles des germes normaux), elle était d'une largeur et d'une épaisseur très sensiblement excessives. Sa largeur était de 0 mm 16 dans la région céphalique, de 0 mm 25 vers la moitié de sa longueur, et atteignait jusqu'à 0 mm 29 dans sa partie caudale.

En avant de la ligne point d'épaississements ectodermiques différenciés en formation aux contours précis. Pas de traces du »prolongement céphalique«.

Le germe a été débité en une série de coupes transversales. Leur étude a démontré surtout la présence d'une masse énorme de matériel cellulaire élaboré aux dépens de cette ligne primitive géante (à comp. Pl. 2, microphot. 11), et puis a prouvé que tout ce germe était parfaitement vivant sans aucune trace d'une désagrégation quelconque de ses éléments étonnamment nombreux. On a également constaté sur les coupes que le tableau d'une dépression longitudinale qu'on pouvait discerner *in toto*, et qui

semblait représenter le sillon de la gouttière primitive, n'était qu'une illusion optique, due à l'opacité des bords de la ligne primitive. Comme nous le verrons plus loin, c'est un caractère constant pour tous les cas de lignes primitives transformées en amas néoplasiques: la production de multiples générations cellulaires paraît être incompatible avec la formation de la dépression médiane de la gouttière primitive, signe extérieur de la distribution symétrique du mésoderme naissant, c. à-d. d'un processus d'ordre morpho-constructeur.

Une légère dépression, peu profonde, large et asymétrique, dans la partie caudale de notre ligne hypertrophiée, n'a également rien de commun avec la formation d'une vraie gouttière.

En étudiant les coupes d'avant à l'arrière nous constatons d'abord que la tache sombre, assez peu accentuée *in toto*, en avant du bout céphalique de la ligne primitive représentait en réalité un épaissement ectodermique de $50\ \mu$, étalé en plaque, auquel l'endoderme vitellin adhérait très fortement du côté ventral. L'aspect histologique de cet ectoderme, les inégalités de sa surface supérieure, la disposition serrée de ses cellules — tout cela révélait son caractère anormal.

Les coupes par le bout antérieur de la ligne primitive démontrent une forte excroissance ventrale de l'ectoderme, épaisse de $175\ \mu$, large de $125\ \mu$ environ, pénétrant »à pic« dans la cavité sous-germinale et à laquelle l'endoderme vitellin adhère si étroitement par le bas que les limites de celui-ci deviennent tout à fait indistinctes. En commençant par ce niveau le même caractère histologique se conserve suivant toute la longueur de la ligne, sans différences appréciables. Le tableau typique de cette formation nous est donné par notre microphot. 11, correspondant à peu près à la moitié de la longueur totale de la ligne, et au niveau où celle-ci atteint le maximum de son épaisseur ($192\ \mu\ 5$). Nous voyons ici un amas énorme de cellules serrées très étroitement les unes contre les autres en une formation compacte, qui ne rappelle en rien la disposition si typique des éléments de la ligne primitive normale. Toutes ces cellules sont bien vivantes, il n'y a encore ici aucune trace d'une dégénérescence quelconque, mais leur arrangement désordonné, les dimensions de leurs noyaux, visiblement plus grands que d'ordinaire, tout cela nous suggère l'idée d'un processus pathologique. Puis, nous sommes ici frappés

par un nombre très considérable de figures caryocinétiques qu'on n'observe jamais en une telle profusion dans les éléments d'un germe ordinaire de ce stade. Mais c'est surtout la présence de très belles mitoses tripolaires qui nous fixe sur la vraie nature de cette formation extraordinaire.

Ainsi tout nous indique ici un processus néoplasique, avec sa prolifération désordonnée et dépourvue de toute efficacité morphogénique. Il n'y a point, naturellement, d'anaplasie, dite aussi «*dé-différenciation*», car tout ce complexe cellulaire n'a pas encore cessé de conserver son caractère embryonnaire (à un stade si jeune), mais la masse totale si énorme de matériel cellulaire produit en si peu de temps, et les mitoses si abondantes, point ordinaires ici, paraissent apporter des preuves décisives à cet égard. Nous n'insisterons même point sur les figures de la cinèse multipolaire, quoique nombre d'auteurs en fassent un trait distinctif du cancer. Nous pencherons, peut-être, pour l'opinion de G. Roussy (1929), que «*les mitoses pluripolaires traduisent non pas l'activité excessive des cellules, mais leur acheminement vers le terme de leur évolution*» («*Le Cancer*», page 356); en laissant de côté cette question si difficile à trancher, nous avons assez de données pour considérer nos embryons comme indubitablement néoplasiques.

La surface dorsale de notre «*ligne primitive*», ou plutôt de l'amas néoplasique issu de l'hyperprolifération spécifique du foyer ectodermique qui aurait dû servir à l'élaboration de la ligne primitive véritable, reste en général assez plane, mais vers la partie caudale de cette formation on voit cette surface devenir inégale: de petites excroissances la bossèlent, les cellules superficielles s'arrondissent, font des saillies vers le haut, quoiqu'elles ne se détachent pas encore du reste de la masse cellulaire. Il est probable que c'est bien là que commencera le procès de la désagrégation future de tout ce complexe, car cet état de «*cellules saines*» ne saurait durer longtemps.

Cas 7. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Pl. 2, micr. 12.

Blastoderme aux contours un peu irréguliers, long de 7 mm 7, large de 7 mm 9, à aire transparente pyriforme, longue de 2 mm 5 et large de 1 mm 9 dans sa partie médiane. Le «*corps*» embryonnaire était représenté par une ligne primitive anormalement épaissie, longue de 1 mm 5, dans laquelle on distinguait la région antérieure, plus foncée mais moins large (de 0 mm 15 à 0 mm 2),

longue de 0 mm 4, et la partie postérieure, longue de 0 mm 95, large de 0 mm 3—0 mm 25; cette partie était moins opaque, portait suivant son axe une légère dépression médiane, et se terminait en arrière par un fort épaissement transversal.

En avant du bout céphalique de cette ligne s'étalait sur le fond de l'aire transparente une formation sombre en forme de croissant, mais qui n'avait rien de commun avec le «croissant antérieur» de M. Duval (dont les faibles contours se dessinaient ici d'ailleurs, près du bord antérieur de l'aire transparente), car elle accusait même à l'observation *in toto* un caractère ectodermique. Elle entourait le bout de la ligne d'une bande large de 0 mm 05. Nous mentionnons ici cette particularité, car la même formation apparaît très souvent, accompagnant les lignes primitives néoplasées.

Sur les coupes transversales de ce blastoderme nous avons le même tableau essentiel que dans notre cas précédent. C'est bien un énorme amas cellulaire formé suivant le trajet de l'activité normale qui devrait aboutir à la formation de la ligne primitive, mais cette activité déviée a fourni ici un complexe absolument incapable d'un effort morphogénique quelconque. Même la dépression médiane dans la partie postérieure de cette «ligne» n'était, comme dans le cas précédent, qu'une illusion: toute la surface dorsale de cette ébauche anormale restait bien plane suivant tout son parcours.

En avant du bout antérieur de la ligne le croissant vu *in toto* correspondait sur les coupes à une région de l'ectoderme épais de 50 μ . Ici l'endoderme vitellin n'adhérait point à la couche externe. Quant à la masse néoplasée de la «ligne», celle-ci atteignait l'épaisseur de 120 μ dans le bout céphalique, et jusqu'à 142 μ vers la moitié de longueur totale de la ligne. L'amas sombre à l'arrière était dû non à une épaisseur plus grande de la masse cellulaire, mais à la présence de nombreuses granulations provenant de la désagrégation des cellules caryorrhésiées. Ce processus de dégénérescence, déjà très accentué chez ce germe si jeune, apparaissait surtout dans les couches dorsale et ventrale de la masse néoplasique.

Le reste du tableau était bien typique: la même adhérence si forte de l'endoderme à la surface inférieure de la masse hyperproliférée, la même disposition de cellules désorientées, étroitement serrées en un amas uniforme et compact.

Cas 8. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Pl. 2, micr. 13 et 14.

Ici nous avons un cas singulier qui nous révèle les potentialités *sui generis* de l'ectoderme situé en avant de la ligne primitive néoplasiée. Cette région, où dans le cas précédent nous avons vu un épaissement léger en forme de croissant, ici c'est transformé en un véritable foyer de processus néoplasique, surajouté à celui auquel la ligne primitive a donné naissance.

Le blastoderme aux dimensions assez grandes, même pour un germe normal de cet âge, mesurait 14 mm environ en diamètre. Dans l'aire opaque, autour de l'aire transparente, se dessinaient des taches foncées suggérant l'idée de premières traces d'ébauches vasculaires précoces. L'*area pellucida*, aux contours peu précis, avait 2 mm 3 en longueur et 2 mm—1 mm 5 en largeur.

Les parties axiales étaient ici représentées par la ligne primitive épaissie d'une manière caractéristique pour nos néoplasmoïdes, et en outre par une plaque sombre, allongée dans le sens transversal, située en avant de cette ligne. Dans l'endroit correspondant au noeud de Hensen du germe normal on voyait une fente claire allongée, entourée par le tissu épaissi. La longueur totale de la ligne primitive, ce noeud compris, était de 1 mm 16, sa largeur de 0 mm 5 au niveau de son bout céphalique et de 0 mm 35—0 mm 3 vers l'arrière.

La plaque sombre logée en avant de la ligne, et dont la comparaison avec l'ébauche profondément modifiée du système nerveux s'impose, mesurait 0 mm 3 sur 1 mm 05. Son opacité à l'étude *in toto* égalait à peu près celle de la ligne primitive anormale. Légèrement arrondie vers les côtés, elle émettait de son bord antérieur, plus épaissi, comme des prolongements filiformes, s'avancant dans l'aire transparente, longs de 0 mm 15—0 mm 2 et larges de 0 mm 02—0 mm 03. Le bord postérieur de cette plaque »neurale« (?) adhérait presque immédiatement à l'extrémité antérieure de la ligne, sans toutefois sembler contracter, au moins à l'examen *in toto*, avec celle-ci une continuité directe.

L'étude des coupes sériées transversales de ce blastoderme nous a fourni quelques détails nouveaux sur les possibilités du développement d'un germe néoplasique. Ainsi les prolongements filiformes de la plaque transversale étaient formés par une disposition toute particulière de l'ectoderme de la région située en

avant de la plaque. Or, cet ectoderme, de $25\ \mu$ — $35\ \mu$ d'épaisseur, et entièrement séparé de l'endoderme sous-jacent, forme ici de forts plis orientés dans le sens longitudinal du germe, et profonds jusqu'à $100\ \mu$. Un peu plus en arrière ces plis se confondent avec la masse de la plaque à laquelle nous attribuons le caractère neural. A ce niveau l'endoderme reste encore tout à fait indépendant de l'amas ectodermique. L'ensemble de ce tableau nous laisse supposer que ces plis sont l'expression de la prolifération exagérée qui se propage de l'arrière, c. à-d. des régions déjà envahies par le processus néoplasique, vers l'avant. Cette supposition est d'autant plus probable que justement l'ectoderme de ces plis abonde en figures mitotiques.

Plus en arrière le tableau change de telle façon que les plis ne restent plus prononcés que des deux côtés de la plaque énorme, épaisse jusqu'à $110\ \mu$, et dont la surface ventrale englobe la couche endodermique qui y perd toute individualité. La structure histologique de cette plaque montre les mêmes caractères, constants chez tous nos néoplasmoïdes. A ce niveau ses éléments sont encore bien vivants. Ce n'est que quelques unités seulement, exclusivement dans la partie dorsale superficielle de la plaque, qui montrent çà et là des traces de caryorrhexie.

Bien qu'à l'observation *in toto* il y ait une fente qui paraît séparer le bord postérieur de la plaque de l'extrémité céphalique de la ligne primitive, en réalité ces deux formations naissent aux dépens d'une région continue de l'ectoderme épaissi. Celui-ci est seulement plus mince dans cette zone intermédiaire, où son épaisseur n'est que de $50\ \mu$. En arrière de ce niveau commence »le noeud de Hensen« où nous trouvons la masse ectodermique épaisse de $100\ \mu$ environ. Au milieu de cette masse nous voyons une curieuse encoche ventrale, de forme vaguement triangulaire, (à comp. la microphot. 14) qui se creuse de bas en haut sur plus de $50\ \mu$: c'est bien cette formation inattendue qui correspond à la »fente« visible ici *in toto*, et qui pourrait provoquer une fausse illusion de la présence d'une »invagination gastruléenne«, d'une »gastrulation prostomoïde«, ou d'une autre »malformation atavique« du même acabit. Il est impossible, naturellement, d'expliquer l'origine de cette singulière encoche qui s'aplanit et se remplit en arrière suivant le parcours de la ligne primitive, de sorte que celle-ci reprend son aspect arrondi par le bas.

En commençant par le niveau de l'encoche remplie, et suivant tout le reste de la ligne, nous constatons ici le phénomène de la dégénérescence très accentuée d'une partie notable de la masse cellulaire anormale. Cette dégénérescence se produit par préférence, et même presque exclusivement, dans les couches superficielles dorsales de la masse, tandis que les éléments des couches moyennes et situées plus près de la cavité sous-germinale conservent leur vitalité parfaite et même se reproduisent très énergiquement par les nombreuses cinèses. Tout cela produit la curieuse impression d'un contraste frappant. Vers le bout caudal de ligne primitive tout le complexe de sa masse, d'une épaisseur de 100 μ , se différencie nettement en deux étages de dimensions à peu près égales: le supérieur en désagrégation bien avancée, et l'inférieur, composé de cellules intactes. Dans la partie terminale de la ligne il ne reste que le matériel sain, de même l'ectoderme en dehors de la ligne et le parablaste sont aussi exempts de processus nécrotique quelconque. Au sein du parablaste de l'aire opaque nous trouvons ici des groupements cellulaires spéciaux, rappelant de très près les premières ébauches hématopoiétiques dont nous avons signalé les vestiges dans notre description *in toto*. La précocité de l'apparition de telles ébauches est bien évidente: elle se lie, d'ailleurs, avec les autres signes de la précocité évolutive que nous rencontrons à chaque pas dans nos germes néoplasés.

Cas 9. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Pl. 3, micr. 15 et 16.

Blastoderme de 11 mm env. de diamètre. L'aire transparente aux contours peu précis vers son avant, montrait des dimensions sensiblement réduites: elle ne mesurait que 1 mm 4 en longueur et 1 mm 3—0 mm 33 en largeur. Les bords internes de l'aire opaque étaient anormalement transparents et sur leur fond clair se dessinaient de nombreux îlots sombres à caractère non équivoque d'ébauches sanguines. Sur ce rapport notre embryon montre une précocité hématogène encore plus accentuée que dans le cas précédent.

Les parties axiales sont ici de même bien compliquées. Leur ensemble se composait d'abord d'une tache sombre transversale, mesurant 0 mm 07 sur 0 mm 3, du milieu de laquelle s'étirait une petite formation allongée en cigare, pourvue d'une fente longitudinale médiane. En arrière de celle-ci s'étalait un très fort bourrelet

transversal, ayant la forme d'un »S« double, de 0 mm 15—0 mm 2 sur 0 mm 65, et qui par sa position ainsi que par son opacité rappelait la plaque »neurale« du cas précédent. Enfin, immédiatement en arrière de cette plaque s'étirait la ligne primitive anormale, composée, à son tour, de deux parties: l'une, antérieure, longue de 0 mm 48 et large de 0 mm 2—0 mm 23, et l'autre, postérieure, moins sombre et plus diffuse, longue de 0 mm 57 et large de 0 mm 5—0 mm 3. Ainsi la longueur totale des parties axiales de ce germe ne dépassait point en somme 1 mm 3. La disposition générale de tous ces éléments figurés centraux rappelle assez exactement celle du cas 8: nous avons ici les mêmes composants principaux, la ligne primitive profondément modifiée, et un amas ectodermique orienté transversalement qui la coiffe de l'avant.

L'étude des coupes transversales a confirmé cette ressemblance, en révélant dans ce dernier cas encore quelques complications nouvelles. La tache sombre en demi-lune, située à l'avant de tout le complexe central, était l'expression d'un épaissement ectodermique de $37\ \mu$ env., épaissement encore plan, en arrière duquel apparaissait une région de l'ectoderme prenant une structure toute particulière. Cet ectoderme, en s'épaississant de plus en plus, se disposait en une série de plis et bosses extrêmement compliquées. La formation »en petit cigare« se perdait sur les coupes entre les autres plis de même aspect et ne présentait, évidemment, rien de spécifique. Tout ce système de plis ectodermiques était tout à fait indépendant de l'endoderme vitellin sous-jacent, quoique s'appuyant par places assez étroitement sur celui-ci (à comp. microphot. 16). La structure de cet endoderme, épais de $28\ \mu$ env. et composé d'éléments serrés les uns contre les autres en affectant la disposition de ceux de l'ébauche pharyngéenne (?) est plus qu'étonnante.

Toute la »plaque transversale en »S« double« se composait donc de plis disposés de manière à se toucher immédiatement. Ces plis ne représentaient point un système de bosses séparées, comme dans notre cas 1, mais au contraire, tout cela faisait l'impression d'une plaque continue évoluant sur une surface restreinte, et ainsi forcée à se plisser d'une façon singulière. L'épaisseur de l'ectoderme en plis était de $25\ \mu$ en moyenne, celle de toute la plaque de $75\ \mu$, et enfin, l'épaisseur de tout ce complexe, l'endoderme compris, de $100\ \mu$ environ.

Dans toute la masse ectodermique disposée de la sorte les éléments cellulaires étaient, sans exception, parfaitement sains et en pleine activité reproductrice, ce dont témoignaient les nombreuses figures mitotiques.

Le passage de la »plaque antérieure« à la ligne primitive était signalé d'abord par la disparition graduelle, d'avant vers l'arrière, des plis ectodermiques qui se confondaient en une seule masse de l'ectoderme uni, et puis par une sorte d'incorporation de la couche endodermique, conservant jusqu'à ce niveau son individualité, et qui désormais adhère très étroitement à la face ventrale de l'ectoderme pour y disparaître sans aucune trace appréciable. A ce niveau la masse unie atteint une épaisseur de 150μ . La surface dorsale de cette masse conserve encore, suivant une étendue restreinte, quelques inégalités en forme de bosses et de fentes (vestiges de plis), puis ces bosses se réduisent en une seule excroissance médiane qui s'aplanit progressivement, et le tableau général prend l'aspect d'une ligne primitive néoplasée.

Avec quelques complications toutefois. Ainsi, au sein de la masse uniforme de la région céphalique de cette ligne, à peu près vers son centre, s'est formé un trou circulaire, de 20μ en diamètre, autour duquel les cellules environnantes se disposent d'une façon assez régulière, rappelant l'arrangement des éléments tapissant le canal médullaire. Dans un endroit ce trou se transforme en une fente débouchant dehors, dans la cavité sous-germinale. Ailleurs, à côté de ce trou s'en forme un autre, d'étendue plus petite.

Déjà à ce niveau céphalique de la ligne nous apercevons sur son côté dorsal les signes manifestes de la désagrégation nécrotique des cellules superficielles de la masse ectodermique. Ce procès commence ensuite à se propager vers les couches plus profondes, quoique celles-ci paraissent être plutôt disposées à résister encore bien longtemps à la nécrose, car leur activité prolifératrice semble avoir pris ici un élan très fort. C'est vers ce niveau que la masse hyperproliférée atteint son maximum d'épaisseur: $187 \mu 5$ sur 250μ de largeur.

Contrairement à ce que nous avons vu jusqu'ici dans les autres cas de néoplasmoïdes, l'arrangement épithélial régulier des surfaces libres du germe, dorsale et ventrale, n'est plus ici partout parfait: dans maints endroits, aussi bien dans la ligne elle-même

que dans l'ectoderme avoisinant, on voit les éléments cellulaires faire des saillies en dehors de leur rang, comme si elles étaient sur le point d'abandonner le complexe menacé de nécrose. Il ne s'agit point ici de cellules dégénérées et visiblement mortes: parfois cette «émigration» s'observe chez les éléments bien vivants et même en pleine mitose.

Au fur et à mesure que nous approchons à l'arrière de la partie antérieure de cette ligne anormale, le procès nécrotique envahit les couches de plus en plus profondes de la masse néoplasiée, dont l'épaisseur diminue graduellement, et au niveau de passage dans la partie postérieure, plus large et colorée *in toto* d'une façon diffuse, tombe à 125 μ . Mais, en commençant par la moitié de la longueur de cet endroit, le nombre d'éléments atteints devient de nouveau moins grand, le procès de nécrotisation n'apparaît ici que dans la partie ventrale de la ligne. Plus en arrière, près du bout caudal de toute cette formation, ce procès cesse, et là nous ne voyons que les éléments sains, quoique faisant de nombreuses saillies irrégulières en dehors des surfaces libres du germe.

Les mitoses abondent partout.

Quant à l'aire opaque de ce germe, elle nous montre des agglomérations non douteuses de germes hématogènes, beaucoup plus nombreux et mieux différenciés que dans le cas précédent. A côté de ceux-ci nous voyons de très belles mégasphères, ce qui correspond beaucoup plus à ce stade si jeune que l'hématopoïèse précoce.

Cas 10. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Pl. 3, micr. 17 et 18.

Germe néoplasié de même catégorie, quoique encore plus modifié par les processus de désagrégation, prononcés beaucoup plus que dans tous les autres cas décrits jusqu'ici. Dans la région céphalique de cet embryon apparaissent des différenciations bien énigmatiques, affectant des tendances morphogéniques insoupçonnables.

Blastoderme de 13 mm de diamètre. Ebauches hématiques dans l'aire opaque encore plus prononcées à l'étude *in toto* que dans deux cas précédents. Vers la partie postérieure de l'aire transparente ces ébauches paraissent pénétrer dans les limites de celle-ci, en l'envahissant, comme cela arrive fréquemment chez les embryons anidiens ou ectrosomiens au corps embryonnaire très réduit. Évi-

demment, la dégénérescence néoplasmoïde des parties axiales ne se répercute pas fatalement sur les germes vasculaires.

Corrélativement ou non avec cette « invasion vasculaire centripète », les dimensions de l'aire transparente sont ici sensiblement réduites et ses limites peu distinctes. Sa longueur n'était que de 2 mm 1, sa largeur de 1 mm 3 au niveau de la « tête » de l'embryon, et de 0 mm 33 vers sa région caudale.

Les parties axiales, de constitution bizarre, se composent d'une ligne primitive anormalement épaissie, quoique un peu moins large que les autres, et puis d'une formation très sombre, située en avant de la ligne et comme coiffant celle-ci sous la forme d'un chapeau posé de travers, ou d'une ébauche de l'intestin céphalique. La longueur totale de ces deux formations prises ensemble était de 1 mm 2 env. dont 0 mm 22 de « chapeau » et 1 mm de ligne. Dans le sens transversal le premier mesurait 0 mm 53, et la seconde 0 mm 2, 0 mm 14 et 0 mm 18 d'avant en arrière. Les contours de la « ligne » étaient ici moins accentués à l'étude *in toto* que chez les autres germes de ce genre, ce qui suggérait déjà l'idée d'une désagrégation avancée.

Ce blastoderme a été débité en coupes longitudinales, car on avait en vue l'étude de la singulière formation située en avant de la ligne; de même, cette orientation des coupes nous a permis d'analyser plus commodément la distribution des endroits atteints de processus nécrotiques suivant les diverses régions du germe.

L'étude de ces coupes nous a réservé bien des surprises tout à fait inattendues, et cela surtout dans la formation énigmatique en forme de « chapeau ». En jugeant par les autres embryons à néoplasmoïdes de ce stade on pouvait s'attendre ici à la présence d'une région à l'ectoderme épaissi, située en avant de la ligne primitive anormale et comparable à une plaque nerveuse, ou plutôt représentant le résultat d'une hyperprolifération du matériel qui devrait servir à la formation de cette plaque. Déjà *in toto* cette région « en chapeau » nous a frappé pour un instant par sa ressemblance avec les contours de l'intestin céphalique en formation, mais, naturellement, nous avons repoussé cette idée comme tout à fait incompatible avec l'âge de l'embryon d'une part, l'absence du système nerveux de l'autre, et enfin, avec l'impuissance organogénique que nous avons tant de fois constatée chez tous les autres germes pareils.

Et pourtant la configuration de toute cette région se révèle sur les coupes comme rappelant de très près, même de trop près, celle de l'intestin céphalique et de la *fovea cardiaca*. Sur les coupes médianes nous voyons le tableau de notre microphot. 18: en avant de la »tête« de l'embryon le blastoderme se compose d'une couche ectodermique épaisse de $12\ \mu$, et de l'endoderme, au caractère mi-parablastique, dont l'épaisseur est de $18\ \mu$ env.: ces deux feuillets adhèrent ici très étroitement l'un à l'autre. Au niveau de l'extrémité antérieure de la »tête« ces feuillets se séparent et l'ectoderme, épais de $27\ \mu$, forme un coude à droite et vers le haut pour s'y confondre avec la masse néoplasique formant la limite antérieure de la ligne primitive! Quant à l'endoderme, dont l'épaisseur n'est ici d'abord que de $12\ \mu\ 5$, il fait le même coude plus ou moins parallèlement à l'ectoderme, et ensuite se confond également avec la même masse, un peu plus en arrière et plus haut que l'ectoderme. Son épaisseur est de $25\ \mu$ — $28\ \mu$, de sorte que nous avons ici une répétition exacte des relations propres à l'ébauche du pharynx. Cet endoderme »pharyngéen« (?) s'unit avec la masse commune de la »ligne« sans aucune trace d'individualité à conserver, et ce n'est qu'avec une certaine surprise que nous le retrouvons se dégageant de cette masse vers 2/3 postérieurs de la ligne primitive.

Tout cela se passe dans une sorte d'excavation ventrale qui s'est formée dans la masse de la partie céphalique de la ligne anormalement épaissie. Doit-on considérer cette partie comme représentant l'ébauche nerveuse modifiée? Rien dans sa structure ne l'indique.

En arrière de cette excavation la masse néoplasiee mesure $230\ \mu$ en épaisseur. A l'avant de cet endroit la région postérieure de l'excavation, non occupée par la figure bizarre de la formation du »pharynx«, était représentée *in toto* par une tache ovale plus claire, située immédiatement en arrière du »chapeau«. Ce dernier correspondait, naturellement, à tout ce système insolite de replis doubles de l'ectoderme et de l'endoderme, dont l'opacité et la configuration imitaient si parfaitement l'intestin céphalique. Nous ne pouvons pas passer sous silence que cette surprenante configuration conserve strictement le même caractère suivant toute la largeur de la figure »en chapeau«, ce qui souligne encore une fois sa stupéfiante ressemblance avec l'ébauche bien constituée de l'intestin céphalique.

L'épaisseur de la ligne primitive en arrière de sa partie céphalique était successivement de 162 μ , 130 μ , 125 μ . Le procès de la nécrotisation de ses composants est ici déjà assez avancé, et cela surtout suivant la couche moyenne de la masse totale, située à distance égale de ses deux surfaces libres. Comme dans les cas précédents, ce procès était moins accentué dans la région céphalique de la ligne primitive, puis sévissait surtout dans les parties moyennes de sa longueur, en épargnant ensuite le bout caudal de la ligne. A côté des cellules en pleine dégénérescence on voit ici, comme dans les autres cas, des éléments doués d'une vitalité parfaite.

En résumé, nous avons ici affaire avec un germe tout à fait énigmatique. A côté d'un procès néoplasique indubitable, qui a bien envahi toute la ligne primitive, nous constatons en avant de celle-ci tout un système de formations dont la position topographique et le caractère organogénique n'ont rien de commun ni avec la durée du développement de ce blastoderme, ni avec l'état général de ses différenciations. Nous pencherons plutôt vers la conclusion que tout cet »intestin céphalique« n'est que l'effet d'une convergence bien inattendue de pseudo-différenciations accidentelles. Car le contraire serait déjà par trop invraisemblable.

Cas 11. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Pl. 3, micr. 19 et 20.

Forme extrême de cette catégorie de lignes primitives transformées totalement en néoplasmes. Et forme bien typique, où les caractères principaux de tout ce procès ressortent dans toute leur intensité.

Blastoderme de 11 mm de diamètre. L'aire opaque d'aspect frêle, trop mince, aux éléments parablasiques comme »épuisés«, entourait l'aire transparente aux contours vagues, irréguliers, peu nettement dessinés, longue de 2 mm et large de 1 mm environ. Au milieu de cette aire se trouvait la ligne primitive, énorme même pour nos germes néoplasés, longue de 1 mm 2 seulement, mais d'une largeur et opacité extraordinaires. Ses contours externes, surtout dans la moitié postérieure de sa longueur, étaient peu précis, un peu flottants, comme si ses bords émettaient vers les côtés le surplus de leur matériel hyperproliféré.

La forme générale de cette »ligne« se rapprochait de celle d'une massue, plus étroite dans sa partie antérieure (0 mm 2—0 mm 28

en largeur), s'élargissant vers l'arrière (jusqu'à 0 mm 45—0 mm 5) et se terminant en un promontoire, large de 0 mm 3—0 mm 2. Même en comparaison avec la ligne primitive de notre cas 6, d'une masse extraordinaire, celle-ci surpasse, déjà à l'observation *in toto*, tout ce que nous avons vu d'élan d'hyperprolifération désordonnée dans nos néoplasmoïdes.

L'extrémité céphalique de cette »ligne« était entourée, comme d'une auréole, d'une bande d'ectoderme épaissi, sous la forme d'un croissant sombre dont la partie antérieure, la plus large, mesurait 0 mm 25 dans le sens longitudinal. L'examen des coupes sériées transversales a montré qu'à cette »auréole« correspondait une région où la couche ectodermique était déjà confondue avec l'ectoderme sous-jacent en une formation homogène de 75 μ d'épaisseur commune. C'est de cette couche que naît la masse hyperproliférée de la massue, d'abord épaisse de 125 μ seulement, mais dont l'épaisseur croît assez rapidement vers l'arrière. Bien que dans cette partie antérieure de la ligne ses éléments soient encore parfaitement sains, nous trouvons ici çà et là des trous dans la masse serrée des cellules, des espaces entre les éléments se disjoignant sans aucune cause à soupçonner. Le maximum d'épaisseur de la masse néoplasiee est ici de 200 μ . Plus en arrière, aux endroits où la ligne primitive s'élargit très sensiblement vers les côtés, son épaisseur diminue un peu, et au niveau représenté sur notre microphotogr. 20 elle n'est plus que de 180 μ . Au même endroit apparaissent les signes de la dégénérescence, qui commence au centre de la masse et se propage ensuite surtout dans la direction de la surface supérieure du germe. Le bout caudal de la ligne est ici, comme dans tous les cas précédents, libre de processus nécrotiques. Somme toute, cette immense masse de matériel hyperproliféré était relativement moins atteinte de nécrose que dans nos autres cas de néoplasmoïdes, où cette masse, bien que moins volumineuse, montrait des signes plus accentués de désagrégation.

V. Néoplasme envahissant tout l'écusson embryonnaire.

Dans tous les cas décrits précédemment nous avons affaire à des germes atteints de néoplasme évoluant aux dépens des parties axiales des blastodermes aux stades »gastruléens«, aux dépens du matériel s'élaborant au sein des lignes et gouttières

primitives. Comme nous l'avons déjà mentionné, les aires transparentes de ces germes n'étaient point envahies par les processus néoplasiques. Il est à souligner que presque tous ces embryons provenaient d'oeufs de Poule, où, comme on le sait, l'écusson embryonnaire («Embryonalschild») ne se différencie pas en une formation nettement dessinée, comme p. ex. celui de Reptiles, mais n'est prononcé que par un faible «épaississement ectodermique central» (Mitrophanow, 1898), à peine perceptible et même négligé autrefois par la majorité des auteurs. Chez les autres Oiseaux (comme p. ex. chez le Moineau d'après H. Schauinsland, 1903, et chez nombre d'autres espèces de *Passeriformes* et de *Pelagomorphae*, d'après les recherches de G. Dehnel, 1928), l'écusson embryonnaire peut bien atteindre la netteté de celui des Reptiles, ce qui est lié avec l'épaississement normal assez considérable de l'ectoderme de la région antérieure et moyenne de l'aire transparente. Le processus néoplasique surgissant dans de tels blastoderms dispose ainsi d'un matériel «mobilisable» en dehors de la ligne primitive et peut se propager sur tout l'écusson.

En effet, le seul cas d'un néoplasme s'étendant sur l'écusson embryonnaire tout entier a été trouvé dans l'oeuf de Corbeau freux (*Trypanocorax frugilegus frugilegus* L.). C'était bien le cas que j'ai décrit en 1907 comme représentant «une forme nouvelle de l'évolution anidienne» et puis figuré comme tel à la p. 136 de mon Manuel de Tératologie («Potwory i ich rozwój», 1927), car dans ce temps-là je ne me rendais pas encore compte du caractère néoplasique de ce germe, et j'étais surtout frappé par son impuissance formative évidente, son caractère «anidien» indiscutable, et je l'attribuais à un procès d'ordre tératogénique.

Cas 12. Blastoderme de Corbeau freux, provenant d'un lot d'oeufs fixés immédiatement après avoir été pris des nids. Pl. 4, microphot. 21, 22 et 23.

Le blastoderme de forme circulaire mesurait 7 mm en diamètre. L'aire transparente aux contours peu précis, ce qui est d'ailleurs presque normal chez les embryons de cet Oiseau, était longue de 2 mm 6 et large de 2 mm 25 env. Au milieu de celle-ci se dessinait le tableau insolite d'un écusson embryonnaire très sombre et épais, de forme allongée, un peu retrécie vers l'arrière long de 1 mm 6 et large de 1 mm 16—0 mm 95. Dans la moitié, postérieure de cet écusson on apercevait une tache moins épaisse

et plus claire, longue de 0 mm 275 et large de 0 mm 19. Même étudiée par transparence, la surface dorsale de ce singulier »écusson« montrait de nombreux sillons et dépressions dont l'ensemble rappelait l'aspect de la surface du cerveau des Gyrencéphales. La largeur d'un »gyrus« était de 0 mm 08—0 mm 11. Point de traces quelconques d'une différenciation qui pourrait rappeler la formation des parties axiales, figurées du germe.

L'étude des coupes a d'abord affirmé la complète »désindividualisation« de ce blastoderme, dont tout le centre s'est transformé en un amas presque partout uniforme d'ectoderme anormalement épaissi, et donnant de sa surface dorsale de nombreuses bosses et saillies, vues *in toto* comme des »gyri« irréguliers (microphot. 22). Cette couche ectodermique, épaisse jusqu'à 110 μ vers le centre du germe, s'amincissait progressivement vers ses bords, de sorte que tout ce complexe central revêtait l'aspect lentiforme. Dans un seul endroit, vu *in toto* comme tache claire, l'épaisseur de l'ectoderme tombait à 25 μ , sans que sa structure montrât une spécialisation quelconque. Tout cet ectoderme portait les caractères typiques d'une masse cellulaire désorientée, issue d'une prolifération très intense mais monotone, composée d'éléments étroitement serrés les uns contre les autres. En somme, un tableau caractéristique du néoplasmoïde embryonnaire que nous avons décrit dans tous nos cas précédents.

A part de la généralisation du procès néoplasique sur toute l'étendue de l'écusson embryonnaire, nous avons trouvé dans notre dernier cas encore une particularité singulière, à savoir un développement excessif et une structure insolite de l'endoderme vitellin. En partant du parablaste normal des bords internes de l'aire opaque, cet endoderme revêt suivant toute la surface ventrale de l'écusson l'aspect d'une agglomération assez forte, car atteignant jusqu'à 150 μ en profondeur, d'éléments grands, clairs, aux noyaux distincts, dépourvus de granulations vitellines, se disposant en une sorte de réseau, rappelant l'aspect d'un tissu conjonctif indéfini (à comp. la microphot. 23). Par places ces éléments s'accumulent en affectant la disposition d'un épithélium relâché, ailleurs ils se groupent autour de cavités arrondies ou ovales, qui paraissent exercer une certaine pression sur les cellules les plus proches.

Le caractère général de toute cette agglomération parablastique n'a rien de commun avec le parablaste ordinaire des embryons

du Corbeau freux dont j'ai étudié les blastoderms par centaines. C'est une formation *sui generis*, issue évidemment d'une hyperprolifération anormale des éléments endodermiques ou endodermoparablastiques de ce germe totalement néoplasé. Il est assez difficile d'éviter la supposition que nous avons ici affaire avec le même phénomène d'une multiplication cellulaire excessive et désordonnée qui a transformé l'ectoderme de l'écusson embryonnaire du même blastoderme en un amas uniforme de cellules incapables de différenciations ultérieures. Dans ce cas le processus néoplasique aurait atteint également l'endoderme.

Dans les structures du parablaste normal nous ne trouvons nulle part rien de semblable. D'autre part, ce n'est qu'avec le parablaste qu'on pourrait essayer de comparer cette masse bizarre poussant vers la cavité sous-germinale. Or, malgré toutes les différences à souligner, je ne puis pas me défendre contre la tentation de rapprocher ce cas singulier de l'endoderme hyperprolié du germe néoplasé du Corbeau avec ces formations parablastiques extraordinaires que je viens de décrire récemment dans les embryons de Poule sous le nom de «Parablaste onduleux» (1934). Et même, en réfléchissant actuellement sur le caractère de ce «parablaste onduleux», provenant d'une «prolifération exagérée et uniforme du parablaste»,... «prolifération continuant sans cesse dans le même sens, soit dans le sens d'une augmentation plus ou moins désorientée de la masse parablastique» (l. cit. page 70), j'arrive à soupçonner l'existence d'un lien très étroit entre ce parablaste que j'ai qualifié d'anormal, en le classant parmi les formations d'ordre purement tératogénique, et les produits pathologiques issus des processus néoplasiques.

Quant au point de départ probable d'un néoplasmoïde géant se propageant sur toute l'étendue de l'écusson embryonnaire, je crois en posséder quelques indications dans les autres embryons du Corbeau freux, atteints d'un certain «arrêt» de l'accroissement périphérique du blastoderme et de l'aire transparente, accompagné d'un épaissement sensible de la masse de la ligne primitive et de l'écusson avoisinant. Les cas en question ne peuvent pas encore être considérés comme représentant des néoplasmoïdes indubitables, mais néanmoins toute leur structure semble indiquer une prédisposition non équivoque à l'hyperprolifération anormale qui pourrait bien aboutir à des formes extrêmes, comparables à notre

dernier cas. Je me réserve l'étude de ces germes à mon prochain travail, où j'ai en vue de traiter les formes plus légères et »initiales« des néoplasmoïdes embryonnaires.

VI. Néoplasme en dehors du corps embryonnaire.

A la fin de cette étude je donne encore la description d'un cas tout à fait exceptionnel qui, sans être comparable à aucun des cas précédents, rentre tout de même sans aucun doute dans la catégorie des néoplasmes embryonnaires. Il diffère sensiblement du reste de notre matériel, aussi bien par l'emplacement du tissu hyperproliféré que par le caractère tout spécial des produits de cette hyperprolifération, lesquels, contrairement aux autres cas décrits, semblent s'engager dans la voie d'une certaine différenciation anormale. Cela peut bien être lié avec l'âge un peu plus avancé de ce germe, qui a été incubé pendant 32 heures, bien que ses parties axiales n'aient point dépassé le »stade« de la ligne primitive. Il est également curieux que dans ce cas le foyer de l'activité néoplasique n'ait eu rien de commun avec le centre »gastruléen«, ce qui est juste le contraire de nos autres cas, où précisément ce centre servait du point de départ à la formation des néoplasmes.

Cas 13. Embryon de Poule de 32 heures d'incubation. Pl. 4, microphot. 24, 25, 26 et 27.

Le blastoderme, à l'accroissement périphérique assez normal pour son âge, mesurait 23 mm env. en diamètre. Dans son centre était située l'aire transparente aux dimensions visiblement réduites, car elle n'était longue que de 2 mm 2 et large de 1 mm 5 seulement. Comme parties axiales de l'embryon nous ne trouvons ici que la ligne primitive anormalement raccourcie, car sa longueur ne dépassait point 1 mm, ce qui rentre déjà dans la catégorie des lignes avortées, surtout pour cette durée d'incubation. En outre, la structure de cette ligne montrait déjà *in toto* les signes d'un affaiblissement sensible de la production de mésoderme, quoique son bout céphalique s'élargit sous la forme d'un noeud de Hensen, assez rare chez la Poule. Toute cette ligne faisait l'impression d'une formation »effacée«, et probablement dépourvue de la faculté de se différencier plus loin.

Dans la partie antérieure de l'aire transparente, à une distance de 0 mm 6 du bout céphalique de la ligne primitive, se dessine

ici un tableau insolite d'un complexe d'épaississements sombres irréguliers, disposés en un demi-cercle transversal juste à l'endroit où se trouve ordinairement la figure du «croissant antérieur» de M. Duval. Déjà à l'observation *in toto* on pouvait se rendre compte de ce que cette formation, au caractère évidemment ectodermique, n'avait rien de commun, sauf l'emplacement et les contours, avec l'amas endodermique spécial représenté par le «croissant» normal. C'étaient comme les boyaux arrondis, enchevêtrés, épais, aux renflements irréguliers, étrangement tordus, dont l'ensemble s'élevait sensiblement au-dessus de la surface dorsale du blastoderme. Tout ce complexe s'étendait à 1 mm 1 dans le sens transversal par rapport à l'axe du germe, et jusqu'à 0 mm 35 d'avant à l'arrière.

L'étude des coupes sériées transversales passées par ce blastoderme a démontré d'abord qu'en effet la ligne primitive était ici prononcée très faiblement: l'épaisseur totale de sa masse ectomésodermique ne dépassait point 70 μ au maximum. Par contre, l'ectoderme de l'écusson embryonnaire, situé entre la ligne primitive et la formation énigmatique à la place du «croissant» montrait une épaisseur inusitée, jusqu'à 33 μ . Vers les bords extérieurs de cet écusson nous trouvons de forts épaississements jusqu'à 50 μ , représentant les prolongements latéraux de l'ectoderme des amas anormaux du «croissant», longeant l'écusson des deux côtés, ce qui n'était pas à distinguer à l'analyse *in toto*.

Le tableau des formations bizarres de l'avant de l'aire transparente représenté sur nos microphotogr. 25 et 26 nous a réservé bien des surprises. A ce que je sache on n'a jamais observé jusqu'ici rien de pareil dans un blastoderme quelconque. Nous voyons ici tout un complexe d'excroissances d'origine indubitablement ectodermique, excroissances liées par leurs bases avec la surface dorsale de l'ectoderme, et poussant au-dessus de cette surface, vers le haut, en forme de bourgeons de taille variée, dont la structure est partout la même: l'ectoderme, en se soulevant par places en haut, s'arrondit en vésicules closes ou ouvertes par le bas. Des parois internes de ces vésicules commencent à se détacher des éléments, évidemment issus d'une très forte prolifération «*in situ*», et qui revêtent l'aspect mésenchymateux. Le nombre de ces éléments, leur forme et le mode de remplir la cavité d'une telle vésicule varient assez sensiblement. Dans quelques-unes de ces vési-

cules leurs parois s'infléchissent à l'intérieur et y pénètrent en plis irréguliers, sans perdre encore la structure épithéliale régulière de l'ectoderme d'origine.

L'épaisseur de l'ectoderme resté plan dans cette région varie de $20\ \mu$ à $25\ \mu$. Les dimensions de la vésicule de notre microphot. 26 sont les suivantes: longueur totale (parallèlement à la surface du blastoderme) $400\ \mu$, épaisseur (dans le sens dorso-ventral) jusqu'à $88\ \mu$, épaisseur de la paroi épithéliale de la vésicule $12\ \mu$ à $20\ \mu$. Naturellement, je cite ces mensurations à titre d'exemple, car elles varient considérablement d'une vésicule à l'autre.

Les cellules se détachant des parois des vésicules, et s'accumulant dans leur intérieur conservent leur vitalité parfaite. Les figures caryocinétiques y abondent, et on y trouve de très belles mitoses tripolaires dont une est représentée sur notre microphot. 27. La forme de ces cellules est assez variable; celle d'éléments légèrement allongés, s'effilant par un bout, prédomine. Les formes étoilées ne sont point rares.

Il est évident qu'au sein de ce blastoderme se poursuit un développement bien anormal *sui generis*. Le germe principal (la ligne primitive) y a subi un fort »arrêt du développement«, sans toutefois tomber en nécrose. Par contre, à un autre bout de l'aire transparente, se déploie une activité très énergique, se manifestant par la formation des excroissances anormales irrégulières, évidemment sans aucun sens morphogénique ni avenir à espérer. Ces excroissances deviennent à leur tour le siège de transformations bizarres, non comparables avec aucun procès embryogénique appréciable, caractérisées surtout par une multiplication intense des éléments de leurs parois internes. Les cellules nombreuses, issues de cette prolifération insensée, paraissent montrer le commencement d'une différenciation également privée d'aucun sens histogénique.

Bien que tout ce complexe d'excroissances ectodermiques ne ressemble en rien à nos lignes primitives néoplasées, nous croyons tout de même avoir ici affaire avec un type spécial de processus néoplasique, avec un »néoplasmoïde embryonnaire« d'un genre singulier. Quant à son origine, la question se complique encore davantage. Dans tous les cas précédents l'hyperprolifération excessive et désorientée du matériel cellulaire avait pour point de départ la ligne primitive, c. à-d. l'endroit du blastoderme pour

ainsi dire »prédestiné« à une action prolifératrice très forte, de sorte que l'aggravation pathologique de cette activité, tout extraordinaire qu'elle soit, y peut trouver son »commencement d'explication«. Ici, rien de semblable: au stade de la ligne primitive la région antérieure de l'aire transparente représente un endroit tout à fait inactif de blastoderme, où les processus morphogéniques n'apparaîtront que beaucoup plus tard. Ainsi nous n'avons ici aucun moment pathogénique à entrevoir. Il ne reste, en apparence, qu'une seule hypothèse à énoncer, à savoir celle de l'existence dans ce cas d'une »diplogénèse à un centre accessoire abortif«: l'amas irrégulier situé à la place du »croissant antérieur« représenterait les vestiges d'un second embryon, incomplet et dévoyé dans le chaos néoplasique, tandis que la faible ligne primitive serait l'embryon »principal« d'un système diplogénique spécial.

J'ai eu l'occasion d'étudier un matériel relativement abondant de ces »diplogénèses à centres abortifs«, et j'ai publié deux mémoires sur ce problème (1920, 1931). Or, en m'appuyant sur mes observations, je dois me prononcer d'une façon très catégorique contre une telle hypothèse. Rien dans notre dernier cas ne nous autorise à soupçonner dans l'amas des vésicules anormales, le caractère d'un centre évolutif autonome. D'abord, la structure uniforme de toute cette aire transparente est tout à fait incompatible avec l'existence d'une diplogénèse du »type Burckhardt-Kaestner« d'après ma terminologie, le seul type possible dans ces conditions. Puis, un germe »accessoire« dans un blastoderme de cet âge et de ce degré de différenciations ne pourrait jamais subir de telles modifications si profondes qui le rendent définitivement méconnaissable. Bien que ce germe ait subi une incubation plus prolongée que les autres de notre collection, la masse du matériel ectodermique élaboré dans l'amas anormal en question surpasse de beaucoup celle d'un germe autonome avorté dans les systèmes polygéniques de cet ordre. De même, le mode spécial de ces »différenciations« ne se rencontre jamais chez les »centres avortés« connus. Somme toute, nous sommes forcés de constater que les végétations ectodermiques de notre dernier cas ne sauraient être considérées que comme la manifestation d'un procès néoplasique d'un type spécial, dont les causes et l'origine nous échappent totalement.

Considérations générales.

C'est pour la première fois, que je sache du moins, que l'existence de jeunes embryons néoplasés est signalée dans la littérature. En laissant de côté les curieux rapprochements de Metcalf (1928) entre les anomalies nucléaires chez certains Protozoaires et le cancer, rapprochements inspirés par les lumineuses conceptions de Boveri, nous ne trouvons nulle part aucune indication précise sur les phénomènes de ce genre, qui sont, évidemment, d'une rareté extrême. Par contre, nous nous heurtons quelquefois à des opinions radicalement erronées sur les soi-disant néoplasmes chez les embryons, soit spontanés, soit »provoqués« par des voies prétendues expérimentales. Ainsi, les »pathologische Wucherungen« décrits par S. Kaestner (1907) dans les tubes nerveux de jeunes embryons d'Oiseaux, n'avaient en réalité rien de commun avec un processus néoplasique quelconque, mais présentaient tout simplement le résultat secondaire du développement de la plaque nerveuse des monstres platyneuriques, comme je l'ai démontré en 1915. De même, les embryons »cancéreux« que Waelsch a »obtenus« (1913) à l'aide d'injections d'huile d'écarlate (»Scharlachöl«) sous le blastoderme de Poule, se réduisaient aussi à des Platyneuriens, et même à des Ourentériens, deux types purement et classiquement tératologiques. Il est vrai que justement Waelsch a figuré quelques endroits de l'ectoderme en hyperprolifération évidente, et qui, peut-être, pourraient être rapprochés des néoplasmes (l. cit. Pl. XIX, Fig. 9, 10 et 11), mais c'étaient des endroits situés au sein de l'aire vasculaire, loin des corps d'embryons beaucoup plus âgés que les nôtres et lesquels ne montraient aucune trace de formations de cet ordre.

Une seule indication sur la »dégénérescence« des blastodermes, aux tableaux rappelant nos néoplasmoïdes (d'assez loin, d'ailleurs) nous est donnée dans le travail de Hessek (1914). L'auteur croit avoir obtenu au cours de ses expériences sur les oeufs tenus dans une position forcée, le blastoderme au-dessous de la masse vitelline, parmi les autres malformations, des germes aux excroissances anormales de la surface libre de l'ectoderme (l. cit. Pl. 62, Fig. 5 et 6), en ajoutant que »Aehnliche Degenerationsbilder kann man auch durch andere Eingriffe erzielen, unter anderen auch durch Einwirkung der Radiumstrahlen auf das Ei, wie sie J. Tur bei

Enten- und Hühnereiern beschrieben hat». Je dois avouer que jamais, au cours de mes expériences avec le radium, je n'ai obtenu rien de pareil. A l'aide de la force centrifuge Hessek a provoqué également l'épaississement sensible de l'ectoderme, accompagné par l'hyperprolifération notable de l'endoderme (parablaste? loc. cit. Fig. 9). Il est à regretter que l'auteur ne nous donne point de figures *in toto* de ses germes expérimentés.

Enfin, je viens de décrire (1933) un cas de «gastrulation prostomoïde» dans un blastoderme de Poule, où, maintenant, après avoir étudié mes néoplasmoïdes, je vois un cas spécial de ceux-ci. Il s'agissait d'un amas de matériel hyperproliféré, orienté transversalement et affectant la configuration d'un «prostoma» du type reptilien, montrant d'ailleurs tous les traits spécifiques d'un néoplasme.

Quant aux végétations ectodermiques anormales, en forme de «gouttières», décrites par Szaniawski (1927), elles n'ont, à ce qu'il paraît, rien de commun avec mes néoplasmoïdes.

* * *

En envisageant nos matériaux au point de vue des processus embryologiques normaux, nous avons à constater ici le phénomène d'hyperprolifération désordonnée aboutissant à l'impossibilité de formation du corps embryonnaire, donc une «anidie embryonnaire per excessum», un «arrêt» du développement causé par un «excès» sensible. Il est évident que de telles conceptions, bien admissibles s'il s'agissait de processus de nature tératogénique, ne sauraient point être appliquées à ces germes profondément malades, mais pas du tout monstrueux.

Le caractère néoplasique de nos formations se révèle par la prolifération exagérée et désordonnée de leurs éléments, par la multitude de figures cinétiques (ordinairement beaucoup moins nombreuses chez les embryons normaux de ces stades), parmi lesquelles les mitoses tripolaires se rencontrent relativement assez souvent (chose jamais constatée chez les germes normaux), et, enfin, par la dégénérescence et la désagrégation intense des éléments fraîchement issus de l'hyperprolifération anormale. Cette désagrégation se produit de très bonne heure et se manifeste au voisinage immédiat des groupes cellulaires en pleine sur-activité. Nos observations à cet égard sont les premières dans

ce genre, et elles peuvent bien contribuer à éclaircir (sinon à obscurcir) la question de la désagrégation des tissus néoplasiques chez les adultes. Il est évident qu'il ne saurait point être ici question d'une nécrose survenant à la suite d'une vascularisation défectueuse d'une «tumeur» et de ses échanges empêchés. A l'objection que la masse globale des cellules issues de l'hyperprolifération excessive dépasse ici sensiblement celle des formations ordinaires d'un stade donné, et que de la sorte les conditions respiratoires des éléments situés loin de la surface du germe se trouvent en un état d'infériorité indiscutable, nous pouvons répondre que les centres de la désagrégation ne sont point logés nécessairement vers les parties profondes de la masse totale du néoplasme, mais, au contraire, se trouvent fréquemment au voisinage le plus proche de la surface dorsale du blastoderme. Il ne nous reste ainsi que l'hypothèse, bien vague en effet, d'un épuisement spontané des cellules provenant d'une prolifération trop intense, liée sans aucun doute avec leur équilibre cytologique ébranlé.

Il est vrai qu'un des caractères constants des formations néoplasiques connues chez les adultes, manque à nos «néoplasmoïdes» embryonnaires: c'est bien l'anaplasie ou l'aspect d'une certaine retrodifférenciation histologique. Rien d'étonnant, vu que tous nos matériaux portent le caractère indiscutable de germes très jeunes, où les différenciations histogéniques normales n'ont pas pu se prononcer encore: les éléments de tous ces blastodermes étaient encore très éloignés d'une transformation quelconque de leur état primitif, purement épithélial. Et c'est bien ce caractère épithélial qui se conserve chez les descendants innombrables de l'hyperprolifération anormale survenue de si bonne heure, et comme tels ils succombent à la nécrose précoce, suivant de si près leur multiplication également précoce et étonnamment démesurée.

Il serait trop téméraire de notre part de prétendre que tous les cas dont nous présentons ici la description appartiennent sans aucune restriction à une catégorie de formations comparables à tous les égards aux néoplasmes. L'homologisation absolue de nos germes si jeunes avec les tumeurs apparaissant aux dépens des tissus des individus adultes serait une tâche assez difficile, quoique point insurmontable. Vu la rareté extrême de nos cas, il serait aussi assez risqué de dire s'il est possible de rattacher toutes les formes décrites à une seule catégorie évolutive. Pour nous prononcer

sur cette question nous aurions besoin d'un matériel beaucoup plus abondant, et nous savons bien que cela non seulement exigerait un travail prolongé, mais dépendrait surtout d'une chance accidentelle, impossible à prévoir. Tout de même, malgré les différences qu'on constate entre les cas qui font l'objet de cette étude, nous nous croyons être autorisé à considérer notre matériel comme suffisamment uniforme pour qu'on l'englobe en une seule classe des néoformations apparaissant sur le terrain embryonnaire. Encore est-il à souligner que, justement à cause de ce terrain, la dénomination de «néoplasies» paraît être bien déplacée dans nos cas: en effet, il serait très difficile de parler de «néo-formations» là où tout le complexe évolutif se constitue d'emblée comme une «tumeur», où rien ne se forme «de nouveau», car tout est bien neuf. Ainsi, il serait peut-être plus rationnel d'appeler nos formations «embryomes», car tout le système embryonnaire prend ici l'aspect d'un néoplasme généralisé. Tout de même, vu que le terme «embryome» s'emploie déjà depuis longtemps dans la terminologie pathologique pour désigner certaines tumeurs bénignes, nous préférons proposer pour nos formations le terme de «néoplasmoïdes embryonnaires».

* * *

A côté des amas géants de matériel cellulaire désordonné et incapables de différenciations organogéniques, qui s'accumulent dans les régions centrales des blastodermes aux néoplasmes, nous trouvons dans les parties périphériques de mêmes germes les signes non équivoques de certaines tentatives de différenciations étonnamment précoces. Ce sont surtout les tentatives de l'hématopoïèse que nous avons constatée dans les bords internes de l'aire opaque de nos cas 9 et 10. Les nids primaires d'hématocytes y sont très visiblement prononcés, ce qui ne correspond nullement à l'âge si jeune de ces blastodermes. Puis, les différenciations bizarres survenant dans l'endoderme de mêmes embryons en avant de leurs «lignes primitives», et imitant celles de l'ébauche pharyngéenne, doivent aussi être considérées comme l'expression de la même précocité. Quant à la configuration insolite en avant de la ligne de notre cas 10 (Pl. 3, microphot. 17 et 18), copiant celle de l'intestin céphalique en formation, nous préférons nous abstenir d'émettre une opinion quelconque à son sujet.

Comme nous l'avons déjà indiqué, la formation des régions principales du blastoderme, de l'aire transparente et de l'aire opaque, se passe ici d'une façon à peu près normale. Il est donc possible que le déclenchement de l'élan néoplasmogène se produise assez tard, surtout au cours de la division cellulaire localisée et plus vive qui accompagne l'apparition de la ligne primitive. Ce stade se montre ainsi bien »critique« (Dehnel et Tur, 1928, Tur, 1929) non seulement pour le développement normal ou tératologique, mais aussi pour les procès d'ordre pathologique. De sorte que l'élaboration d'une quantité énorme d'éléments néoplasiques, et même leur dégénérescence parfois si avancée, ne seraient que l'oeuvre de quelques heures seulement. Ce fait peut acquérir un sens profond à la lumière de la conception de Th. Boveri sur l'origine des tumeurs malignes. Comme on le sait, Boveri attribuait ces tumeurs à un défaut cytologique de la »cellule primitive« (»Urzelle des Tumors«), défaut irréparable logé dans le noyau (»Kerndefekt«) de cette cellule, dans la constitution de sa chromatine. Cette notion d'une cellule primitive unique comme point de départ d'une tumeur, constitue une des bases de vues de cet auteur. Or, bien qu'en général la théorie de Boveri représente une construction logique et biologique admirablement ordonnée, il me semble que mes faits, qui prouvent la possibilité d'une apparition si précoce des néoplasmes, seraient assez difficilement conciliables avec la notion d'une seule »Urzelle«, engendrant en si peu de temps toute la masse énorme de matériel s'accumulant dans les limites d'un néoplasmoïde.

Ceci se rapporte surtout aux cas, si fréquents dans mes embryons, de transformation, en quelques heures, de toute la ligne primitive en un géant amas néoplasique. Vu que cette hyperprolifération étonnante de l'ébauche ecto-mésodermique se prononce d'emblée sur toute la longueur de la ligne primitive, dont tous les éléments se trouvent mis à la fois en activité anormale, il serait plus qu'improbable que cette suractivité soit due à un stimulant provenant d'une seule et unique cellule, dont l'influence, de telle ou autre façon, se serait répercutée tout d'un coup sur une étendue si considérable. Encore moins admissible serait l'hypothèse que tous les éléments d'une ligne primitive anormale représentent la descendance d'une »Urzelle« unique, descendance multiple, distribuée avec une uniformité surprenante suivant toute

la longueur d'une ligne primitive à naître, et se »réveillant« tout d'un coup à une suractivité pathologique.

Ainsi, du fait d'une »explosion« simultanée et précoce des processus néoplasiques suivant une étendue considérable de terrain embryonnaire, paraît découler la conclusion que l'ensemble de ces processus est attribuable à une »mobilisation« d'emblée de plusieurs éléments à équilibre cytologique ébranlé, plutôt qu'à une seule et unique »Urzelle«.

Varsovie, Université, Institut d'Anatomie Comparée.

Explication des planches 1—4.

Planche 1.

1) Cas 1. Aire transparente du blastoderme de Poule, incubé pendant 21 heures. Ligne primitive anormalement épaissie montre dans sa partie caudale une singulière »métamérisation«. $\times 40$.

2) Région postérieure de la coupe médiane longitudinale de la ligne primitive du même cas. Structure des »métamères« anormaux. $\times 250$.

3) Cas 2. Aire transparente du blastoderme de Poule, après 23 heures d'incubation. La ligne primitive, avortée dans sa partie antérieure, se transforme vers son arrière en un amas irrégulier d'épaississements globuleux. $\times 18$.

4) Région caudale de la même ligne primitive anormale à un plus fort grossissement. $\times 50$.

5) Cas 3. Aire transparente d'un germe de Poule, incubé pendant 23 heures. Gouttière primitive aux bords anormalement épaissis et »métamérisés«. $\times 40$.

6) Coupe transversale de la gouttière primitive de la microphot. précédente. On voit l'amas énorme de matériel cellulaire hyperprolififié. $\times 250$.

7) Cas 4. Embryon de Poule, incubé pendant 24 heures. Gouttière primitive anormale, aux bords irréguliers et épaissis. $\times 40$.

8) Coupe transversale de la gouttière primitive du cas 4. $\times 250$.

Planche 2.

9) Cas 5. Embryon de Pigeon. Gouttière primitive très raccourcie, aux bords écartés et anormalement épaissis. $\times 40$.

10) Cas 6. Embryon de Poule de 21 heures 1/2 d'incubation. Ligne primitive excessivement épaissie. $\times 40$.

11) Coupe transversale de la ligne primitive de la microphot. précédente. Agglomération immense de l'ectoderme néoplasé. L'endoderme adhère très étroitement à la surface ventrale de la »ligne«. $\times 250$.

12) Cas 7. Blastoderme de Poule de 24 heures d'incubation. Ligne primitive néoplasée. $\times 40$.

13) Cas 8. Blastoderme de Poule de 24 heures d'incubation. Ligne primitive très épaissie, avec une »encoche ventrale« dans la région de son noeud de Hensen. En avant de la ligne, une forte agglomération ectodermique sous la forme d'une plaque étalée transversalement. $\times 40$.

14) Coupe transversale de la »ligne« du cas 8, au niveau de »l'encoche«. $\times 250$.

Planche 3.

15) Cas 9. Aire transparente du blastoderme de Poule incubé pendant 24 heures. Ligne primitive hyperproliférée, aboutissant vers son avant à tout un complexe de formations anormales, orientées transversalement. $\times 40$.

16) Même embryon. Coupe transversale, passée en avant de la ligne primitive par un amas sombre en forme d'un »S double«. On voit les plis compliqués de l'ectoderme reposant sur la couche endodermique. Celle-ci, bizarrement épaissie, imite la structure du »pharynx« en formation. $\times 250$.

17) Cas 10. Embryon de Poule de 24 heures d'incubation. Ligne primitive anormalement épaissie et coiffée à son avant par une sombre formation transversale »en chapeau«. Germes vasculaires dans les bords internes de l'aire opaque. $\times 40$.

18) Coupe longitudinale médiane du même germe. Région céphalique de la ligne primitive, pourvue d'une singulière excavation ventrale et montrant une disposition insolite de l'endoderme et de l'ectoderme, affectant les relations propres à l'ébauche de l'intestin céphalique. $\times 125$.

19) Cas 11. Embryon de Poule incubé pendant 24 heures. Ligne primitive énorme. Cas extrême de néoplasmoïde de ce stade. $\times 40$.

20) Partie médiane de la coupe transversale de la ligne primitive de la microphot. précédente. Au milieu — tableau de la nécrose des éléments de la masse hyperproliférée. $\times 250$.

Planche 4.

21) Cas 12. Région centrale d'un blastoderme de Corbeau freux. Tout l'écusson embryonnaire transformé en un amas d'éléments uniformes, sillonné de dépressions en »cerveau des Gyrencéphales«. $\times 40$.

22) Coupe transversale du blastoderme précédent. L'amas ectodermique bosselé de son côté dorsal. $\times 50$.

23) Une partie de la coupe du même germe à un plus fort grossissement. Masse ectodermique épaissie, et agglomération inusitée d'éléments endodermiques au caractère du parablaste anormal. $\times 250$.

24) Cas 13. Aire transparente d'un blastoderme de Poule incubé pendant 32 heures. Ligne primitive faiblement prononcée. Vers l'avant de l'aire, à la place du »croissant antérieur«, forts amas de formations ectodermiques anormales. $\times 40$.

25) Coupe transversale par la partie antérieure de l'aire transparente du même germe. Tableau général d'excroissances ectodermiques poussant au-dessus de la surface du blastoderme. $\times 125$.

26) Une excroissance ectodermique vésiculeuse de la même région. La cavité de la vésicule se remplit des produits de la prolifération anormale de ses parois internes. $\times 250$.

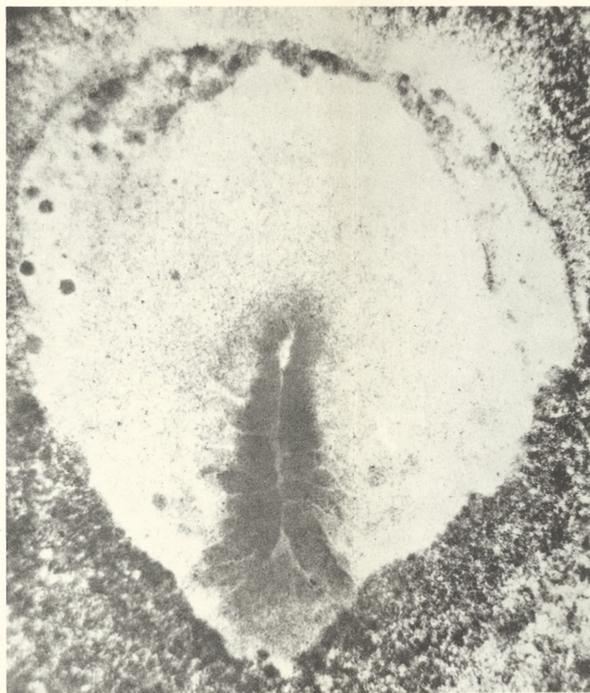
27) Même germe. Mitose tripolaire dans une cellule détachée de la paroi d'une vésicule ectodermique anormale. Immers. apochr. 2 mm de Zeiss. $\times 1800$.

Bibliographie.

1. Boveri Th.: »Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren«. Jena, Fischer, 1914. — 2. Dehnel G.: »Sur deux types différents du développement primaire des Oiseaux«. C. R. Soc. Biol. T. XCIX. 1928. — 3. Dehnel G. et Tur J.: »Sur la durée des stades embryonnaires«. C. R. Soc. Biol. T. XCIX. 1928. — 4. Hessek K.: »Die Bedeutung der normalen Lage der Keimscheibe für die Entwicklung des Hühneries«. Bull. de l'Acad. d. Sc. de Cracovie. 1914. — 5. Kaestner S.: »Pathologische Wucherungen, Divertikel- und Geschwulstbildungen in frühen Embryonalstadien«. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1907. — 6. Metcalf M. M.: »Cancer (?) in certain Protozoa«. The American Journal of Tropical Medicine. Vol. VIII. 1928. — 7. Mitrophanow P. I.: »Opyty nad naczalnym razwitjem ptic«. Raboty iz Zootom. Łab. Warsz. Uniw. XIX. 1898. — 8. Roussy G.: »Le Cancer«. Nouveau Traité de Médecine. 1929. — 9. Schauinsland H.: »Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Wirbeltiere. I, II, III«. Zoologica, XVI Bd. 1903. — 10. Szaniawski W.: »Sur une forme particulière du développement anormal de l'ectoderme dans les embryons d'Oiseaux«. C. R. Soc. Biol. T. XCVII. 1927. — 11. Tur J.: »Une forme nouvelle de l'évolution anidienne«. C. R. Acad. d. Sc. Paris. 1907. — 12. Tur J.: »O anormalnych rozrostach ektodermu we wczesnych stadiach rozwoju Gadokształtnych«. Spr. Tow. Nauk. Warsz. T. IV. 1911. — 13. Tur J.: »Nowe badania nad rozwojem układu nerwowego potworów platyneurycznych« (»Nouvelles recherches sur le développement du système nerveux des monstres platyneuriques«). Prace Tow. Nauk. Warsz. Wydz. III, N 11. 1915. — 14. Tur J.: »Études sur le développement des diplogénèses à centres abortifs«. Bull. Scient. de la France et de la Belgique. T. XLVIII. 1920. — 15. Tur J.: »Potwory i ich rozwój. Zarys Teratologii i Teratogenji«. 1927. — 16. Tur J.: »Stadja krytyczne w embriologii normalnej i teratogenji«. Lwów, »Kosmos«, 1929. — 17. Tur J.: »Technika odklejania preparatów embriologicznych *in toto*«. Folia Morphologica. T. II. 1930. — 18. Tur J.: »Nouvelles études sur les diplogénèses à centres abortifs«. Bulletin de l'Académie Polonaise d. Sc. et d. Lettres. 1931. — 19. Tur J.: »O gastrulacji prostomoidalnej u ptaków«. Lwów, »Kosmos«, T. LVIII. 1933. — 20. Tur J.: »Sur le parablaste onduleux«. Bull. de l'Académie Polonaise d. Sc. et d. Lettres. 1934. — 21. Waelsh L.: »Ueber experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen und Vervielfachungen des Medullarrohres (»Polymyeli«) bei Hühnerembryonen«. Arch. f. Ent.-Mech Bd. 38. 1913.



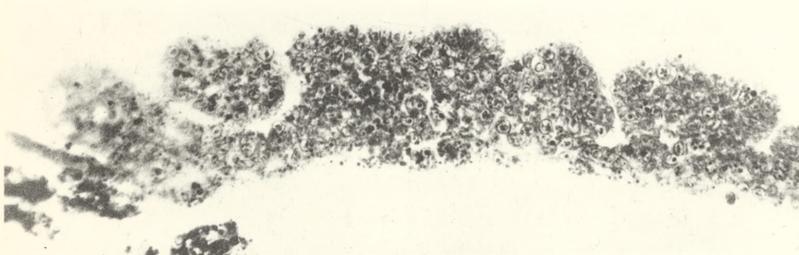
1



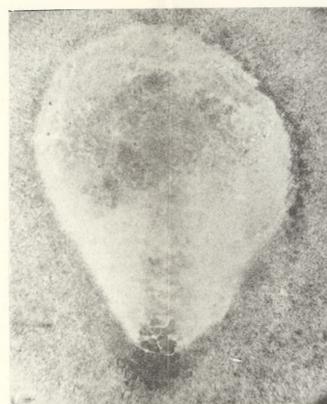
5



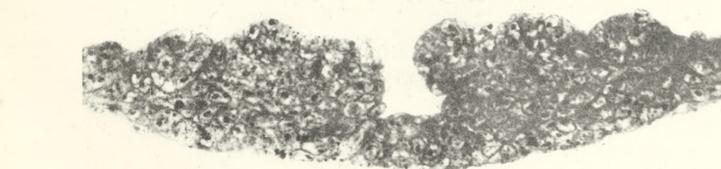
7



2



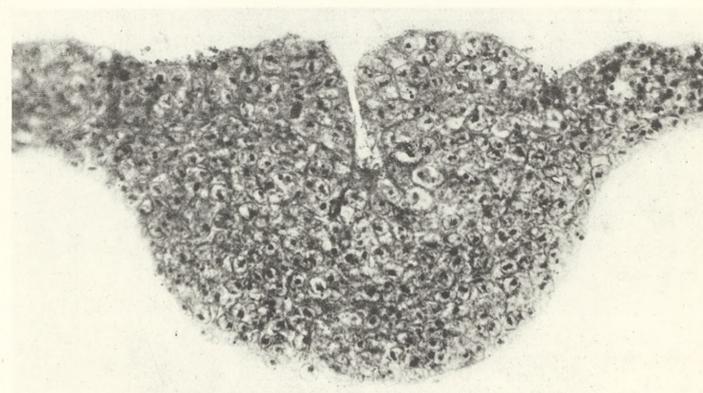
3



8



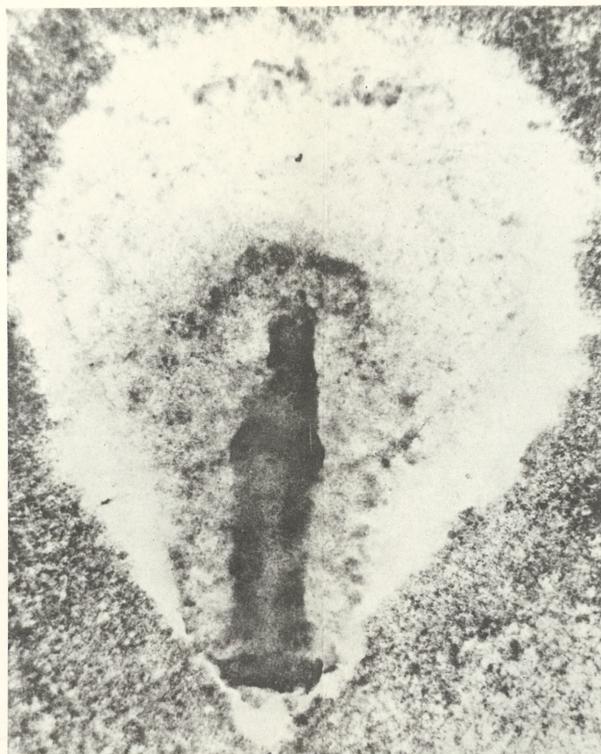
4



6



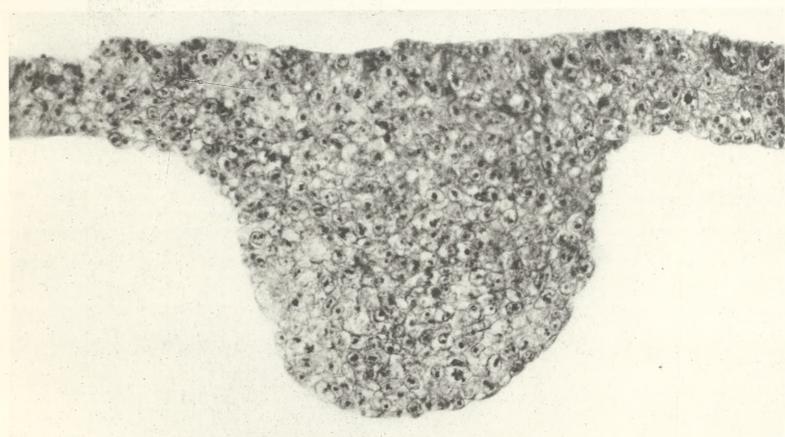
10



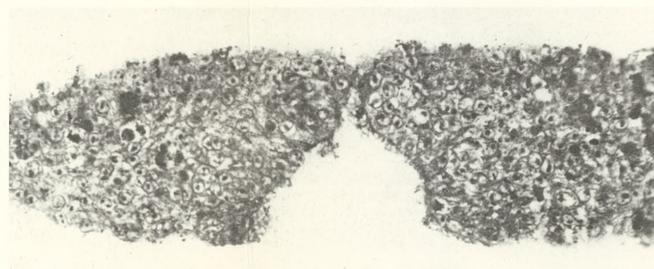
12



13



11



14



9



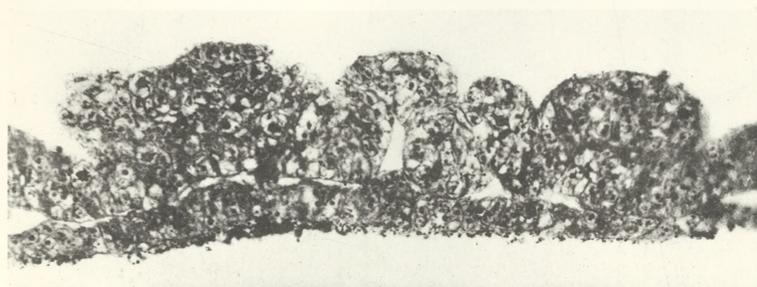
15



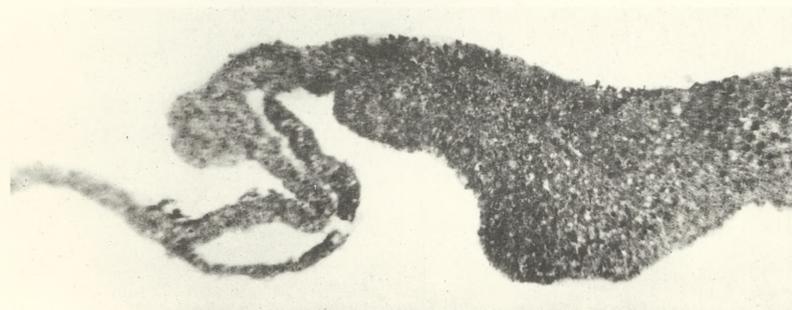
17



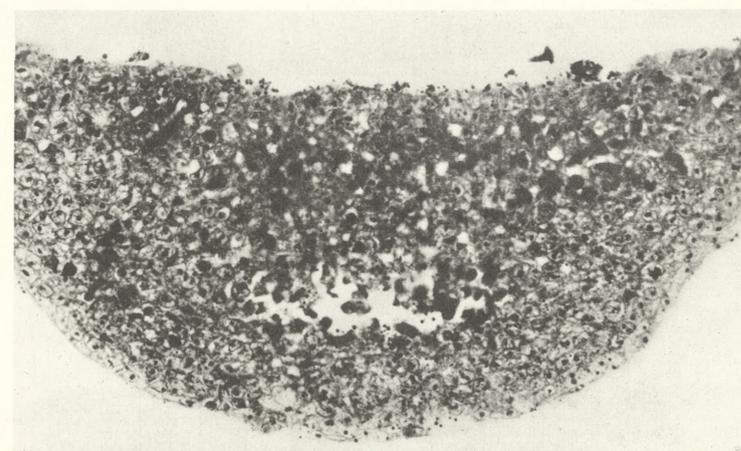
19



16



18



20



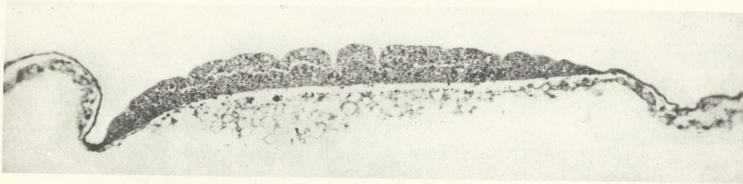
21



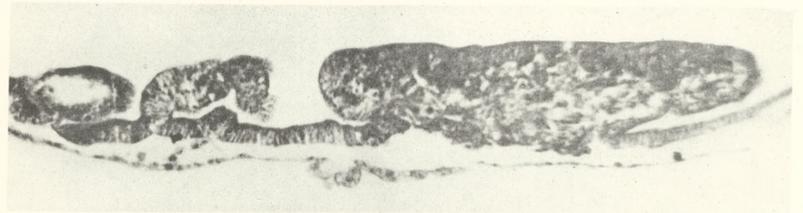
27



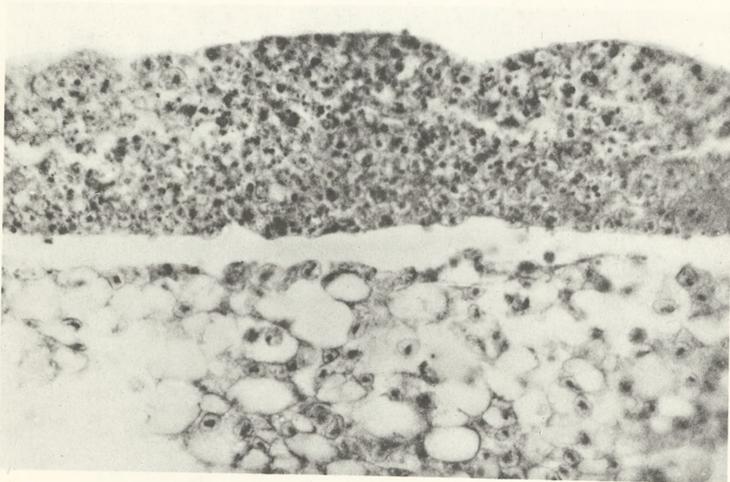
24



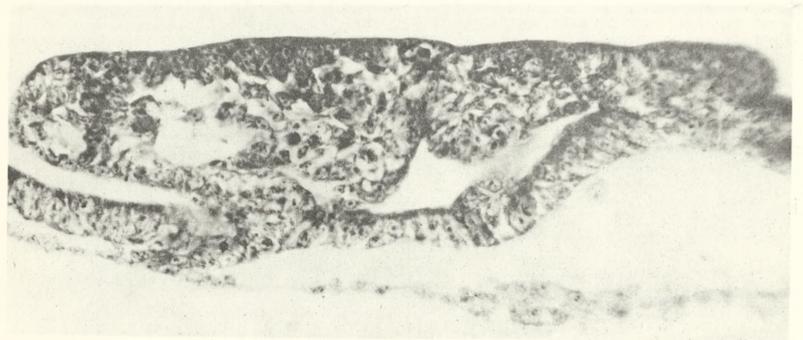
22



25



23



26

BULLETIN INTERNATIONAL
DE L'ACADÉMIE POLONAISE DES SCIENCES
ET DES LETTRES
CLASSE DES SCIENCES MATHÉMATIQUES ET NATURELLES
SÉRIE B: SCIENCES NATURELLES
—
DERNIERS MÉMOIRES PARUS.

N° 8—10 B I, 1934.

- Brem M.** Anatomical method for determining the wood of the Spruce and the Larch.
- Bursa A.** *Hydrurus foetidus* in der Polnischen Tatra. II. Phenologie.

N° 8—10 B II, 1934.

- Bojarczyk Z.** Das Zellbild der Großhirnrinde bei Wild- und Haustieren (Planches 30—31).
- Grodziński Z.** Zur Kenntnis der Wachstumvorgänge der *Area vasculosa* beim Hühnchen.
- Stach J.** Die Gattung *Odontella* Schäff. (*Collembola*) und ihre Arten (Planche 29).
- Wodzicki K.** Beobachtungen über das Vorkommen des rechten Eileiters bei der Hausente (Planche 27).
- Wojtusiak R. J.** Über den Formensinn der Schildkröten.
- Zacwilichowski J.** Über die Innervierung und die Sinnesorgane des Flügels der Schnacke *Tipula paludosa* Meig. (Planche 26).
- Zacwilichowski J.** Die Sinnesnervenelemente des Schwingers und dessen Homologie mit dem Flügel der *Tipula paludosa* Meig. (Planche 28).

N° 1—2 B II, 1935.

- Markowski St.** Über den Entwicklungszyklus von *Bothriocephalus scorpii* (Müller 1776) (Planche 1).
- Wiśniewski L. W.** *Cercaria dubia* sp. n., und deren weitere Entwicklung in *Herpobdella atomaria* (Planche 2).
- Zweibaum et J. Szejnman M.** Recherches sur les cellules binucléaires dans la culture de tissus.



TABLE DES MATIÈRES.

N^o 7.

	Page
J. TUR. Recherches sur les néoplasmoïdes embryonnaires (Planches 1—4)	1

Le »*Bulletin International*« de l'Académie Polonaise des Sciences et des Lettres (Classe des Sciences Mathématiques et Naturelles) paraît en deux séries. La première (A) est consacrée aux travaux sur les Mathématiques, l'Astronomie, la Physique, la Chimie, la Minéralogie, la Géologie etc. La seconde série (B) se divise en deux sous-séries; l'une d'elles »I« contient les mémoires qui se rapportent aux diverses branches de la Botanique (la Systématique, l'Anatomie et la Physiologie des Plantes), l'autre »II« est réservée aux publications qui concernent le vaste domaine des recherches morphologiques et physiologiques sur l'homme et les animaux (Anatomie, Biologie générale, Embryologie, Histologie, Physiologie, Psychologie, Zoologie systématique et expérimentale).

Depuis 1928, le »*Bulletin International*« ne contient que les communications dont l'étendue ne dépasse pas une limite strictement définie; les mémoires de plus vaste envergure sont réunis en un Recueil différent, les »*Mémoires*« de l'Académie Polonaise des Sciences et des Lettres (Classe des Sciences Mathématiques et Naturelles). Les *Mémoires* sont également publiés en deux séries: A et B. Chaque mémoire publié dans les *Mémoires* se vend séparément.

Les abonnements relatifs au »*Bulletin International*« sont annuels et partent de Janvier. Les livraisons de ce Recueil se vendent aussi séparément.

Adresser les demandes à l'Académie ou à la Librairie »Gebethner et Wolff«
Rynek Gł., Cracovie (Pologne).