

L'ACTION DE LA COLCHICINE, ADMINISTRÉE SEULE OU
EN COMBINAISON AVEC DES HORMONES, SUR LA CROIS-
SANCE ET SUR LE DEVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LA
GRENOUILLE.¹

(Communication préliminaire).

LÁSZLÓ J. HAVAS (Bruxelles).

Travail de l'Institut Hongrois de Recherches Biologiques, Tihany,
Lac Balaton.

Deux graphiques et un tableau dans le texte.

(Reçu: Janvier 1942.)

Dès les premières applications de la colchicine à l'étude des stimulations hormonales (F. J. LITS, 1936, E. ALLEN, & al. 1937) le trait d'union qui reliait les investigations des chercheurs fût l'utilisation de l'alcaloïde à titre de "détecteur" de la sensibilisation des cellules à la division, telle qu'elle est exercée par certaines hormones animales endogènes ou expérimentalement administrées.

Nous avons toutefois pensé -et nous avons pu confirmer cette hypothèse en provoquant p. e. des mouvements nastiques chez les plantes, la stimulation de la croissance, de la floraison et de la guérison des blessures, ainsi que l'apparition d'organes adventifs (L. HAVAS 1937a, 1937b, 1938, 1939a, 1940c), ou encore, en déclanchant la "robe nuptiale" chez des poissons (*Rhodeus*) ou en stimulant la croissance des testicules chez les rats (HAVAS 1939a, b, 1940a, b, c) —: que *le rôle de la colchicine pouvait dépasser celui d'un simple "enregistreur de mitoses"*. Nous avons pensé, en effet, que cette substance pouvait déclancher elle

¹ Ces expériences furent entreprises le 16 Mars 1939 en collaboration avec le Professeur J. Méhes de l'Université de Kolozsvár. Les circonstances l'ayant empêché de terminer la part de travail qui lui incombait j'ai le regret de devoir me charger seul de la publication des résultats, auxquels il a d'ailleurs aussi contribué ce dont je le remercie.

même des actions "hormonales" ou hormono-mimétiques², soit directement, soit en agissant sur les organes endocrins.

Ayant relevé, en outre, des synergismes et des antagonismes d'action de la colchicine avec des hormones endogènes ou expérimentalement administrées, l'extension de ces recherches au test classique de *Gudernatsch* (1912, 1914) nous parut motivée. Nous avons voulu examiner, en effet, si, et en quelle mesure la colchicine pouvait influencer, administrée seule¹ ou en combinaison avec les hormones du thymus et de la thyroïde, sur la croissance et sur le développement des têtards de la grenouille.

Matériel et technique.

Nous nous sommes servis d'embryons de *Rana fusca*, recueillis au premier stade du bourgeon caudal le 14 et 22 Mars 1939. Les larves furent élevées dans l'eau de conduite à laquelle les substances suivantes furent ajoutées pendant des périodes de durée plus ou moins longue: colchicine (Merck), thyroxine synthétique cristallisée (Henning), Thyreosan (Extractum thymi de Richter).

Exposé des résultats.²

1^{er} groupe: Influence de la colchicine administrée seule.

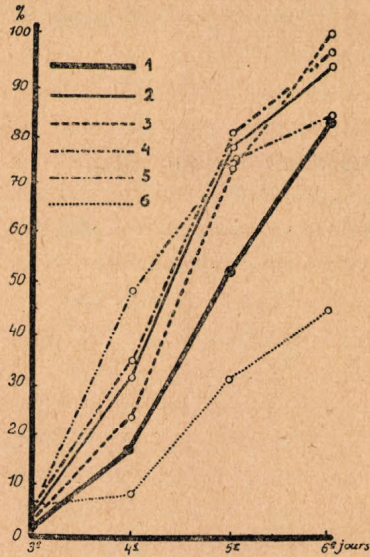
Nombre total des embryons employés: 2796. Durée des expériences: 34, 29, 18, 13, 7 et 50 jours.

Le graphique no. I montre l'influence des diverses concentrations de la colchicine sur le rythme de l'éclosion des larves et le tableau no. 1. leur influence sur leur croissance en longueur. Notons en outre que dans la concentration de 1:10,000 des périodes de stimulation de la croissance pouvaient aussi être remarquées et que dans les concentrations de 1:100,000 et 1:200,000 cette stimulation s'est maintenue pen-

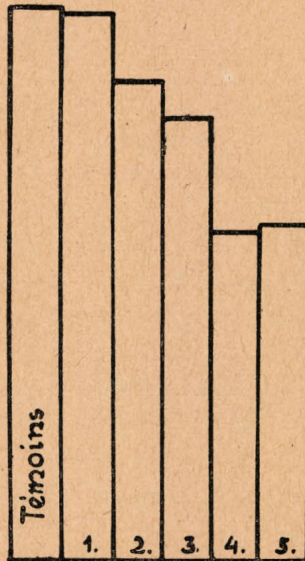
² Voir pour des confirmations ultérieures des actions „hormonales“ de la colchicine: R. DELCOURT 1938, 1939, J. DRAGOIN et C. CRISAN 1939, C. LAUR 1938, 1939, A. LEVAN 1942, J. SOYANO 1940.

¹ Voir pour l'influence de la colchicine, administrée seule, LAUR 1938, 1939, BUSHNELL 1938, KEPPEL et DAWSON 1939, DELCOURT 1938, 1939, WOLSKY 1940, et ALLODIATORIS 1941.

² L'article ayant dû être réduit au quart de la longueur originale nous avons du ramener à deux les expériences exécutées en six séries, de durées différentes. Un compte rendu plus détaillé est réservé pour l'avenir.



Graphique No. I: % des éclosions. 1. Témoins, 2. Colch. 1:10.000, 3. colch. 1:7500, 4. colch. 1:5000, 5. colch. 1:2500, 6. Colch. 1:1000.



Graphique No. II. Longueur des larves (mm). Témoins (11.25 ± 0.29) — 1. Colch. 1:10.000 (11.11 ± 0.34) — 2. Colch. 1:7500 (10.0 ± 0.90) — 3. Colch. 1:5000 (9.0 ± 0.32) — 4. Colch. 1.2500 (6.88 ± 0.56) — 5. Colch. 1:1000 (7.00 ± 0.46),

dant toute la durée du traitement (tableau no. 1.). Pourtant au cours de nos expériences ni le rythme de l'éclosion, ni la stimulation de la croissance n'a atteint les proportions dont LAUR (1938, 1939) a rendu compte. Dans les concentrations de 1:10,000 et 1:20,000 la colchicine a aussi stimulé la *différenciation* des têtards au commencement de la métamorphose tandis que dans la concentration de 1:100,000 une légère avance fût maintenue jusqu'à la fin de l'expérience (tableau no. 1.).

Les *anomalies morphologiques* suivantes furent remarquées chez les larves dans les solutions de colchicine de 1:1000 et 1:5000: boursoufflures oedematiques, tuméfaction des bourgeons caudales et des bourgeons des appareils olfactif et branchial. Chez la plupart de ces animaux on remarquait aussi de la microcephalie (voir aussi KEPPEL et DAWSON l. c. et WOLSKY l. c.) et chez plusieurs aussi de la cyclopie, ainsi que des queues hélicoides rappelant celles des têtards parthénogéniques de KAWAMURA (1939). En outre quoique ne provoquant sur cet organe pas de phénomènes proprement dits tératologiques, la colchicine occasionne cependant la cessation du fonctionnement de l'appareil adhésif sous-buccal.

II^e groupe: Traitement combiné des têtards avec de la colchicine et des hormones, après l'éclosion.

Nombre total des embryons traités: 1145. Durée des expériences: 13, 7 et 50 jours.

Le tableau no. 1 offre un exemple des effets obtenus avec les divers traitements combinés. En résumant ce relevé et les résultats enregistrés au cours des autres expériences de ce groupe on peut constater ce qui suit:

a) Ajoutée à la *thyroxine* (1:200,080, 1:300,000, 1:400,000) et à l'extrait thyroïdien "*Thyreosan*" (1:150, 1:200) la colchicine (1:100,000, 1:200,000) inhibait en général, ou du moins pendant certaines périodes du traitement, la croissance en longueur des larves et stimulait, au contraire la différenciation de leurs organes (métamorphose), comparativement aux témoins et comparativement aussi aux larves traitées avec la colchicine seule.

b) Ajoutée à l'extrait de *thymus* (1:150, 1:200) la colchicine (1:100,000, 1:200,000) inhibait la croissance en longueur, comparativement à l'extrait de thymus seul et comparativement aux témoins et pendant certaines périodes du traitement stimulait la différenciation. Ces effets furent cependant moins marqués que ceux des traitements combinés avec la thyroxine et la thyreosan.

Il est à noter, en outre, que les hormones ajoutées à la colchicine en augmentent la *toxicité*. Ceci se manifesta, avant tout, par l'augmentation de ses effets léthaux et puis par l'exaspération des réactions nerveuses pathologiques, telles que la léthargie, les convulsions et les mouvements natatoires en manège. La *pigmentation* des animaux traités avec la colchicine additionnée de thyroxine était plus foncée que celle des animaux traités avec la thyroxine ou la colchicine seules, ou encore que celle des témoins non traités.

TABLEAU I.*

Traitement	Degré de différenciation	Longueur moyenne (mm).
Témoins eau)	+ + + + +	34.5 ± 0.63
Colchicine 1:100,000	+ + + + + +	36.1 ± 1.03
„ 1:200,000	+ + + + + +	36.7 ± 0.31
Thyroxine + colchicine 1:100,000	+ + + + + + + + +	21.2 ± 1.04
„ + „ 1:200,000	+ + + + + + + + + + +	20.0 ± 0.55
„ seule 1:400,000	+ + + + + + +	24.1 ± 0.98
Thyreosan + colchicine 1:100,000	+ + + + + + + + +	20.0 ± 0.85
„ + „ 1:200,000	+ + + + + + + +	21.2 ± 0.94
„ seule 1:200	+ + + + + + + +	23.6 ± 1.15
Thymus + colchicine 1:100,000	+ + + +	33.0 ± 0.79
„ + „ 1:200,000	+ + + + + +	32.1 ± 0.79
„ seul 1:200	+ + +	40.5 ± 0.97

Considérations générales.

En posant une fois de plus la question des possibilités et des limites de l'utilisation de la colchicine pour l'étude des problèmes d'endocrinologie, l'examen des liens et des divergences entre ses actions cytologiques, pharmacodynamiques et "hormonales" s'impose.

Nous avons vu, qu'administrée seule, la colchicine pouvait déclencher certaines actions "hormonales", ou hormono-mimétiques, semblables à celles provoquées, selon GUDERNATSCH (l. c.), par la thyroxine ou des extraits thyroïdiens, et que les effets des deux substances mélangées pouvaient s'additionner. Ajoutée au thymus, la colchicine avait, au contraire la tendance d'en contrarier les effets classiques sur la croissance et sur la différenciation des organes (métamorphose) des têtards. Par conséquent, l'emploi de la colchicine en tant que révélateur des actions

* Je remercie le Docteur L. Felföldy pour son aide dans les calculs statistiques.

mitotiques de la thyroxine et du thymus nous paraît sujet à caution, que ces hormones soient endogènes ou expérimentalement administrées.

En recherchant les causes des actions "hormonales" de la colchicine et les liens qui les relie à ses actions pharmacodynamiques, il n'est pas sans intérêt de noter:

1) l'inhibition du développement du cerveau des têtards colchicinés (WOLSKY, l. c.), car il est difficile de s'imaginer que des lésions pareilles puissent rester sans répercussion sur l'hypophyse et, par conséquent, sur les phénomènes connexes de la croissance et de la métamorphose;

2) les troubles de glyco-régulation produits, d'une part par la colchicine (L. ARVY 1940), d'autre part par la thyroxine (St. BILEVICZ 1938), puisque la capacité des têtards à parfaire leur métamorphose dépend de leur glyco-régulation normale (BILEVICZ, l. c.);

3) les "réactions d'alarme" colchiciniques (C. P. LEBLOND 1939), et notamment, l'involution du thymus et l'hyperplasie du cortex, dont les répercussions thyroïdiennes sont connues et qui peuvent, par conséquent, également influencer sur la métamorphose. Comme dans le cas de la glyco-régulation, la signification de ces observations est doublée par l'action parallèle de la thyroxine qui provoque aussi l'hyperplasie surrénale, selon INGLE et HIGGINS (voir LEBLOND l. c.);

4) les effets nerveux de la colchicine (convulsions, mouvements en "manège" etc.) que nous avons mentionné et dont nous trouvons aussi les parallèles dans les actions de la thyroxine (E. HERZFELD et A. FRIEDER 1933 et A. LÁNCZOS 1939).

Ces parallélismes d'action de la colchicine et des hormones employées font doublement ressortir la difficulté de l'interprétation exacte des images cytologiques obtenues et nous paraissent motiver la nécessité de la revision de la technique colchicinique pour l'évaluation des stimulations mitotiques d'origine hormonale.

RESUME.

Il a été constaté qu'administrée aux embryons de la grenouille, la colchicine provoque des actions dynamiques et des anomalies morphologiques et que dans les concentrations appropriées elle inhibe la croissance en longueur des larves, sauf dans les concentrations de 1:100,000 et 1:200.000, tout en stimulant la différenciation de leurs organes (métamorphose). Des actions dynamiques et morphologiques de la thyroxine, (et, à un moindre degré, de la thyroéosane), semblables à celles de la colchicine, ont aussi été relevées.

Il a été observé qu'ajoutée à la thyroxine la colchicine détermine une exaspération d'une série des réactions dynamiques et morphologiques tandis que combinée avec un extrait du thymus la drogue a la tendance d'en contrarier les effets caractéristiques.

Il a été conclu, qu'étant donné les syndromes hormono-mimétiques de certaines actions de la colchicine et ses synergismes et antagonismes d'action avec les hormones administrées, son utilisation, en tant que "détecteur" des stimulations hormonales, est sujet à caution.

REFERENCES.

REVUES.

1. ARVY, L. (1940), *Rev. Scientifique*, **3**, 153—164.
2. CAVALLERO, C., (1939), *Tumori*, XXV. 506—528.
3. CHODKOWSKY, K., (1937), *Protoplasma*, XXVIII.—597—619.
4. DUSTIN P., (1939), *Arch. Exper. Zellforsch.* **22**, 395—406.
5. FYFE, J. L., (1939), *Imp. Bur. Plant Ind.*, 576.
6. GYÖRFFY, B., (1939), *Acta. Univ. Szeged*, **5**, I—29.
7. HAVAS, L., (1939a), *Chem. Prod.* **2**, 61—65.
8. Id. (1940a), *J. Heredity*, **31**, 115—117.
9. Id., (1940c), *Soc. Roy. Sci. Méd. & Nat. Bruxelles*, Janvier, I—30.
10. KOSTOFF, D., (1941), *Centr. Agr. Res. Inst.* I—85.
11. LITS, F. J., (1936), *Arch. Internat. Méd. Exper.* **11**,—**12**, 901.
12. IEBLOND, C. P., (1939), *Ann. Endocrinologie*, **I**, 180—196.
13. MARINE, D., (1935), *Gland. Physiol. & Therapy*, 315—333.

COMMUNICATIONS.

14. ALLEN E. & al., (1937), *Am. J. Anat.* **61**, 56—61.
15. BILEWICZ, St., (1938), *Z. vergl. Physiol.* **26**, 90—96.
- 15a. BUSHNELL J., (1938), *Anat. Rec.* **72**, **97**.
16. CONRAD, D., (1917), *Nos Bactraciens*, Bruxelles.
17. DELCOURT R., (1938), *Arch. Internat. Méd. Exper.* **XII**, 499—515; *Id.*, (1939), *ibid.* **XIII**, 719—873.
18. DRAGOIN, J. & Crisan, C., (1939), *Bull. Acad. Méd. Roum.* **8**, 70—76.
19. GUDERNATSCH, J., (1912), *Arch. F. Entwickl.-mech* **35**, 28—49. *Id.*, (1914), *Am. J. Anat.* **15**, 28—49.
20. HAVAS, L., (1937a), *Nature*, Febr. **139**, 371.
21. Id., (1937b), *Bull. Assoc. Fr. Cancer*, **26**, I—28.
22. Id., (1938), *Growth*, **II**, 257—260.
23. Id., (1939b), *Nature*, **143**, 809.
24. Id., (1940b), *Arch. Internat. Méd. Exper.* **XV**, 1—44.
- 24a. HERZFELD, E. and Frieder, A., (1933), *D. med. Wch.* **49**, 84.
- 24b. LANCZOS, A., (1939), *Arch. exp. Zellforsch.* **191**, 430.
25. KAWAMURA, T., (1939), *J. Sc. Hiroshima Univ.* **6**, 115—217.

26. KEPPEL, D. M. & Dawson, A. B., (1939), *Biol. Bull.* LXXVI, 153—164.
- 26a. LAUR C. M., (1938), *Add. d'Anat. Path.* 15, 1—.
- 26b. Id., (1939), *id.* 16, 196.
27. LEFEVRE, J., (1939), *C. R. Acad. Sci. Paris*, 208, 301.
28. LEVAN, A., *Hereditas*, (1942), XXVIII, 244—245.
29. SOS, J., (1939), *Naunyn Schmiedeberg's Arch.* 192, 79.
30. SOYANO, J., (1940), *Bot. Mag. Tokyo*, 54, 141.
31. WOLSKY, S., (1940), *Magyar Biol. Kut. Munk.*, 12, 1—3.
32. WOLSKY, S. & ALLODIATORIS, I., (1941), *ibid.* 13, 456—558.