

Sur les effets du 5-fluoruracile injecté à l'embryon de Poulet¹

Nous avons testé l'action du 5-fluoruracile (5-FU) sur des œufs de race Leghorn blanche.

Nos expériences se divisent en trois groupes: dans le premier, la substance a été injectée avant l'incubation; dans le deuxième, 24 h après; et dans le troisième, 48 h après le début de l'incubation. Pour chaque groupe, nous avons employé 1500 œufs environ, divisés en 14 séries; 12 de ces séries ont reçu respectivement 2 ou 4, 6, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 400, 600, 800 et 1000 γ de 5-FU dissous dans 0,1 cm³ d'eau distillée; la substance a été injectée dans le blanc de l'œuf. A ces séries, nous en avons ajoutées deux autres, de contrôle, dont l'une a reçu uniquement 0,1 cm³ d'eau distillée et dont les embryons de l'autre n'ont subi aucun traitement.

Nous avons constaté que le 5-FU présente surtout trois effets principaux: un effet léthal immédiat, un effet léthal tardif et un effet tératogène.

Effet léthal immédiat. Jusqu'à la dose de 20 γ environ, dans le premier groupe, et de 100 γ dans le deuxième groupe et dans le troisième, le % des embryons qui meurent au cours des 3-4 premiers jours d'incubation ne s'éloigne pas sensiblement du nombre des morts que l'on observe dans les séries de contrôle. En effet, dans ces dernières séries, nous constatons une mortalité moyenne frappant environ le 7% des embryons, tandis que, dans les autres séries, les % s'élèvent à 10-13%. Au-dessus des doses précitées, les valeurs augmentent notablement pour atteindre jusqu'à 70-80%, pour les doses qui s'approchent de 1 mg.

Effet léthal tardif. Le nombre des embryons qui arrivent vivants le 21^e jour de l'incubation nous donne une idée assez précise de l'effet tardif de la substance. Même dans ce cas, jusqu'à la dose de 20 γ pour le premier groupe, de 50 γ pour le deuxième et le troisième groupe, les valeurs des embryons qui sont vivants au terme de l'incubation se rapprochent de près de celles des séries de contrôle. Par contre, en employant des doses plus fortes, le % des survivants baisse brusquement, et à partir de la dose de 0,6 mg, aucun embryon n'est jamais arrivé vivant au 21^e jour.

Effet tératogène. Dans tous les trois groupes, la substance révèle une action fortement tératogène à partir de la dose de 100 γ (environ le 30-35% des embryons sont malformés). Le nombre des malformés va sensiblement augmenter vers la dose de 400 γ (le 80% des embryons traités sont malformés) et, pour certaines séries qui ont reçu des doses de substance encore plus fortes, le nombre des malformés peut dépasser le 90%.

Chez les embryons malformés, nous avons observé la presque totalité des malformations que l'on peut rencontrer chez l'embryon de poulet, à savoir la célosomie, l'œdème, la déviation de la colonne vertébrale, les différentes variétés de malformations qui frappent la queue, le bec, les yeux, le cerveau et les membres. Mais sans aucun doute, les malformations les plus graves et les plus fréquentes sont les quatre dernières citées.

En ce qui concerne le bec, certaines malformations (par exemple la brachygnyathie supérieure et inférieure, le bec croisé) ont été observées dans les trois groupes et dans presque toutes les séries. D'autres malformations, par contre, plus graves (telles que la gueule de loup et l'absence de certaines parties du maxillaire) ont été trouvées dans les trois groupes mais seulement à partir de la dose de 100-200 γ . Au sujet des malformations des yeux, nous avons constaté: la microptalmie mono- et bilatérale, observable dans les trois groupes; l'anophtalmie mono- et bilatérale plus fréquente dans le premier groupe; la

cyclopie, sporadique dans le premier groupe, rare dans le deuxième et absente dans le troisième groupe. - Quant aux malformations du cerveau, nous avons fréquemment observé la microcéphalie qui se manifeste dans les trois groupes, les différentes variétés d'exencéphalie et l'acéphalie qui semblent moins fréquentes dans le deuxième et le troisième groupe. - Enfin, à propos des malformations des membres, nous avons constaté que les malformations les plus graves apparaissent seulement à partir de la dose de 50-100 γ et que les % de ces malformations augmentent régulièrement, parallèlement à l'augmentation de la dose; par contre, les doses les plus faibles n'ont provoqué que des anomalies de position, hypodéveloppement, absence d'articulation au niveau du genou. Ces observations sont valables pour les trois groupes. Au sujet des malformations les plus graves, nous pouvons dire que la brachymélie est plus fréquente lorsque la substance est injectée avant l'incubation; la phocomélie est par contre absente dans le premier groupe, elle est présente dans les deux autres groupes et va graduellement augmenter avec la dose; l'hémimélie est plus représentée dans le troisième groupe; la syndactylie et l'ectrodactylie se maintiennent à peu près en pourcentages équivalents dans les trois groupes; enfin, la fusion des membres inférieurs et supérieurs a été observée dans quelques cas, surtout chez les embryons traités avant l'incubation. Toutefois, la fusion des membres supérieurs doit être considérée comme exceptionnelle; dans la littérature, nous ne l'avons trouvée mentionnée que dans de très rares cas.

En définitive, les résultats de nos expériences nous permettent d'affirmer que, au fur et à mesure que l'on s'éloigne des premiers stades de l'incubation, l'embryon de Poulet montre une résistance plus marquée vis-à-vis de l'action léthale immédiate; l'effet léthal tardif et l'effet tératogène se manifestent avec la même intensité dans tous les trois groupes; en considérant la gravité des malformations, nous avons constaté que celles-ci semblent se réduire au fur et à mesure que l'on s'éloigne du début de l'incubation, si l'embryon est traité avec des doses faibles; par contre, en employant les doses les plus fortes, nous ne remarquons pas de différence appréciable quant à la gravité des malformations dans un groupe ou dans l'autre.

Summary. 5-FU, injected into the chick embryo in the early stages of development, has revealed three principal effects: an immediate lethal effect, a later lethal effect, and a specific teratogenic action.

G. CONTI et M. AITA

Institut d'Histologie et d'Embryologie générale de l'Université de Fribourg (Suisse), le 7 mai 1965.

¹ Ces recherches ont été faites grâce à un subside du Fonds national suisse de la recherche scientifique et de la Fondation E. Barell. - Nous remercions le département des recherches médicales de la Hoffmann-La Roche SA, Bâle, qui nous a fourni la substance utilisée au cours de ces recherches.