

défense du tube digestif, par la bile, les sucs digestifs, contre les bactéries pathogènes les plus redoutables; 2° la stagnation de celles-ci dans les voies digestives; 3° leur passage à l'état virulent à travers la muqueuse intestinale. L'importance de ces faits est extrême au triple point de vue de l'*hygiène* (dissémination des germes par les matières fécales de sujets non malades), de la *pathogénie des maladies* (origine intestinale de la tuberculose, des broncho-pneumonies, et d'un grand nombre d'infections) et de la *thérapeutique* (nécessité d'une évacuation intestinale normale, rôle des régimes favorisant la purification du milieu intestinal tels que le régime lacté, importance de l'antisepsie intestinale).

3° Rôle du rein. — Dans la défense contre les poisons, le rein joue le rôle capital que nous avons vu. Contre les microbes il se borne à un rôle secondaire par rapport à celui des organes précédents. Il élimine les microbes, BOUCHARD l'a démontré le premier; cette élimination est fort abondante à la fin des maladies et débarrasse l'organisme de germes nuisibles. D'autre part il peut être lésé lui-même au cours de cette fonction, et les néphrites ainsi développées en sont la preuve. Enfin l'élimination des germes par l'urine a une importance capitale pour l'hygiène et la prophylaxie. LESIEUR a bien montré que les urines des typhiques renferment pendant longtemps des bacilles d'Eberth et sont ainsi une source de contagion d'autant plus dangereuse qu'elle était jusqu'ici méconnue.

CHAPITRE II

RÉACTIONS HUMORALES

De tout temps on a attribué un grand rôle aux « *humeurs* » dans la production des phénomènes pathologiques. Mais les réminiscences historiques nous plongeraient dans de trop vastes problèmes, insolubles pour la plupart en ce moment. Il nous faut les limiter et ne marcher que sur un terrain sûr, celui des faits.

Les modifications physiques et chimiques humorales nous rendront peut-être compte un jour de tous les phénomènes pathologiques, car, en somme, c'est par l'intermédiaire des humeurs et du milieu intérieur qu'agissent la plupart des organes et des sécrétions, et réciproquement que se diffusent la plupart des agents morbides et surtout des toxiques (inorganiques ou organiques, végétaux ou animaux). Mais à l'heure actuelle quelques-unes seules de ces modifications sont bien établies.

Le rôle des modifications humorales dans la pathogénie des *maladies de la nutrition* ou par *auto-intoxication* a été étudié avec ces maladies elles-mêmes dans les premiers chapitres de cette troisième partie, avec les échanges phosphorés, azotés, uriques, avec le chlorure de sodium, avec la pathogénie de la goutte, du diabète ou de l'obésité, de l'urémie ou de l'ictère; nous y avons vu que les modifications du sang en acide urique, en chlorure de sodium, en phosphates, etc., la présence ou l'absence de certains ferments (glycolytique, lipasique, etc.) jouaient un rôle capital dans les maladies générales.

Mais il nous reste à envisager les modifications humorales dans leurs rapports avec les intoxications et les infections et sur-

tout au point de vue de la défense organique, des processus antitoxiques et anti-infectieux.

Aussi bien, les découvertes se sont multipliées sur ce point, brillantes et fécondes depuis vingt-cinq ans; d'une part, elles ont aidé à l'explication du mystérieux phénomène de l'immunité (théorie humorale de l'immunité), d'autre part elles ont conduit à des applications pratiques du plus haut intérêt pour le diagnostic (séro diagnostic), le pronostic (séro-pronostic), le traitement (sérothérapie).

ARTICLE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Bien que nous devions étudier en détail dans les articles suivants les différentes propriétés antimicrobiennes, antitoxiques, vaccinales, etc., des sérums, il n'est pas sans intérêt de jeter un coup d'œil d'ensemble et de fixer des notions générales mais très précises sur ces propriétés et notamment sur cette catégorie de substances d'une haute importance biologique qu'on appelle les « anticorps ».

On peut distinguer parmi les propriétés humorales qui s'opposent à l'infection ou l'intoxication deux catégories distinctes.

1° Les propriétés humorales indifférentes ou banales dont l'action contre l'infection ou l'intoxication semble prouvée par les faits, mais sans qu'elle paraisse dirigée contre un processus spécifique : alcalinité du sérum, rôle du chlorure de sodium, richesse des humeurs en fibrine, etc...

2° Les propriétés humorales spécialement dirigées contre le microbe ou la cellule étrangère ou ses produits de sécrétion ou de composition.

Ces propriétés s'exercent surtout au moyen des « anticorps », substances qui n'ont pas été isolées, dont on ne connaît pas même la nature, et que l'on distingue cependant, grâce à leurs

propriétés spéciales, surtout leur mode de résistance à la chaleur, et leur action élective sur les cellules étrangères à l'organisme ou les produits de sécrétion de celles-ci.

1° Conception générale des propriétés humorales et des anticorps. — En somme, on en est arrivé à cette conception générale que lorsqu'une cellule étrangère ou une substance albuminoïde dérivant directement d'une cellule vivante (sérum du sang, toxines des microbes, etc.), est introduite dans un organisme, il se produit dans les humeurs de cet organisme des « anticorps » spécifiques dont l'action est de détruire (propriété bactéricide et cytolytique), de précipiter (précipitines), d'agglutiner (agglutinines), de neutraliser (antitoxines) ces corps (microbes ou cellules) ou ces substances (matières albuminoïdes, sérums, toxines). On voit la haute portée générale de pareils faits dont la conséquence sera peut-être un jour de conduire à la pathogénie et à la thérapeutique de la plupart des maladies causées par une cellule vivante étrangère ou les produits qui en dérivent.

On a déjà appliqué les notions sur l'hémolyse spécifique à la pathogénie de certaines maladies du sang, de l'hémoglobinurie, et à la médecine légale; celles sur le pouvoir bactéricide et antitoxique, à la sérothérapie; celles sur les précipitines à la médecine légale; celles sur l'agglutination, au diagnostic et au pronostic.

2° L'alexine et les anticorps. — Il faut distinguer : l'alexine et les anticorps.

ALEXINE (BÜCHNER) OU COMPLÉMENT (EHR- LICH) OU CYTASE (METCHNIKOFF).	Une seule	{	Action : Bactériolyse et cytolyse.
			Nombre : pour BÜCHNER :
	Deux	{	agit sur toute cellule ou microbe étrangers.
			Pour METCHNIKOFF :
Deux	{	macrocytase : destruction des cellules volumineuses.	
		microcytase : destruction des microbes.	
			Pour EHRlich : Multiplicité des alexines.

ANTICORPS
Différents anticorps

- SENSIBILISATRICES (BORDET) [*Synonymes* : fixateurs (METCHNIKOFF), ambocepteurs (LEVADITI) desmon (LONDON), zwischenkörper] (EHRlich).
Action : se fixer sur les cellules ou microbes pour les rendre sensibles à l'action de l'alexine.
- AGGLUTININES (GRÜBER-BORDET).
Action : agglutiner entre eux les microbes ou les cellules.
- PRECIPITINES (TIGHISTOWITCH, BORDET).
Action : précipiter en flocons la sérine ou les solutions de certains corps albuminoïdes.
- ANTITOXINES (BEHRING et KITASATO).
Action : neutraliser *in vitro* ou *in vivo* l'action de la toxine correspondante.

L'alexine ou cytase est la substance bactéricide ou cytolitique des sérums; elle agit surtout sur les microbes ou cellules qui ont été préalablement préparés ou sensibilisés par un anticorps spécial du sérum, appelé sensibilisatrice.

Pour BÜCHNER il y a une seule alexine agissant sur tous les éléments étrangers microbes ou cellules; pour METCHNIKOFF, EHRlich il y a plusieurs alexines.

Les anticorps sont au contraire fort nombreux: on distingue les sensibilisatrices, les agglutinines, les précipitines, les antitoxines et pour chacune de ces catégories il y a autant d'anticorps spécifiques qu'il y a de cellules ou de microbes à sensibiliser ou à agglutiner, de sérums à précipiter, de toxines à neutraliser, etc.

Les propriétés comparées de l'alexine et des anticorps sont résumées dans les tableaux précédent et suivant.

3° Origine des propriétés humorales anticellulaires et antitoxiques. — Les humeurs constituent le milieu intérieur dans lequel les cellules trouvent, d'une part, avec les substances nutritives, les substances toxiques et même les microbes, et, d'autre part, déversent leurs produits de sécrétion utiles ou nuisibles. Le plasma sanguin, les exsudats des séreuses en sont des exemples typiques.

Les humeurs contiennent donc des substances nuisibles (voir

auto-intoxications, microbes, toxines), des substances alimentaires (voir nutrition), et des substances utiles pour la défense contre les microbes et les poisons. Ce sont ces dernières que nous voulons seules envisager ici. Comme toutes les autres elles sont d'origine cellulaire; la cellule est par ses sécrétions la cause de toute modification humorale.

PROPRIÉTÉS COMPARÉES DE L'ALEXINE ET DES ANTICORPS

	ALEXINE	ANTICORPS
<i>Action</i> :	V. plus haut.	V. plus haut.
<i>Nombre</i> :	Probablement unique.	Autant que de corps à neutraliser.
<i>Rapports avec l'état naturel</i> :	Existe dans le sérum normal.	Ne se produisent qu'après inoculation du corps à neutraliser. Pour tous : circulent dans les plasmas.
<i>Siège</i> :	Pour METCHNIKOFF : intérieur des leucocytes, sauf le cas de phagolyse. Pour BÜCHNER et presque tous : plasma circulant.	Résistent à + 55°, détruits à + 60°, 65°.
<i>Chaleur</i> :	Détruite à + 55°.	Spécifiques (n'agissant que sur le corps inoculé ou surtout sur lui).
<i>Spécificité</i> :	Non spécifique.	

Quelles sont donc les cellules qui contribuent surtout à la défense de l'organisme.

Deux tendances bien différentes se sont manifestées ces dernières années au sujet des processus cellulaires de défense avec deux grands biologistes, METCHNIKOFF et EHRlich. Pour le premier les cellules différenciées des parenchymes ne prendraient que peu de part à la défense contre les processus toxiques ou infectieux dont elles seraient au contraire le plus souvent les victimes (nécroses et dégénérescences); seules les cellules mésodermiques et surtout les cellules mésodermiques mobiles, les leucocytes, assureraient cette défense. Pour EHRlich au contraire, chaque cellule se défend à sa manière, par ses réactions

propres et par ses sécrétions ; chaque ordre de cellules différenciées donnerait, par exemple, la sensibilisatrice spécifique nécessaire à l'action bactéricide du sérum, et l'antitoxine spécifique précisément contre la toxine à laquelle ces cellules sont sensibles. Ainsi, la toxine tétanique agissant sur la cellule nerveuse pour déterminer la contracture, c'est précisément la cellule nerveuse qui sécréterait l'antitoxine (voir la théorie des chaînes latérales, p. 945). Pour METCHNIKOFF au contraire, c'est le phagocyte qui, non seulement essaie de détruire les bacilles et spores tétaniques, mais aussi sécrète l'antitoxine, et, dans certaines conditions arrête la toxine avant qu'elle n'ait touché le système nerveux. La théorie d'EHRlich peut être dite « spécifique », celle de METCHNIKOFF « indifférente ».

Quoi qu'il en soit, il est bien certain que les propriétés humorales elles-mêmes ne sont que des produits de sécrétion des cellules (leucocytes ou autres), et si l'on voulait être rigoureusement logique on devrait les étudier avec chaque cellule originelle, de même qu'on étudie en physiologie chaque sécrétion externe avec son organe producteur. Mais, tout d'abord, on doit voir que les propriétés humorales et spécialement celles du sérum sanguin sont précisément la résultante d'une foule de sécrétions et de produits cellulaires déversés dans le milieu intérieur, comme les différents sucs dans le tube digestif, et qu'on peut et doit étudier cette résultante et son rôle dans les processus pathologiques, en dehors des organes et cellules originelles. De plus, l'incertitude actuelle sur l'origine de bien des propriétés humorales ne permet pas de les étudier autrement qu'en elles-mêmes, car, selon la théorie adoptée, telle sécrétion serait rattachée tantôt au leucocyte, tantôt à telle cellule parenchymateuse.

4^e Division. — Nous pouvons donc distinguer les propriétés suivantes des sérums vis-à-vis des microbes et des toxines sans tenir compte encore ni de leur origine, ni de leur mécanisme.

1^o *Pouvoir bactéricide et cytolytique*, résultant surtout de l'action combinée de l'alexine et des sensibilisatrices (et peut-être aussi de celle d'autres anticorps connus, agglutinines par exemple,

ou inconnus) ; 2^o *pouvoir agglutinant*, 3^o *pouvoir précipitant*, 4^o *pouvoir antitoxique*, 5^o *pouvoir vaccinant* ou *préventif* et *pouvoir curateur* (résultant de l'action combinée des propriétés précédentes et peut-être d'une action de stimulation sur les leucocytes et les cellules organiques), 6^o *pouvoir microbiophile* : l'opposé du pouvoir bactéricide ; les microbes poussent facilement dans un tel sérum (staphylocoques), 7^o *pouvoir favorisant* : l'inverse du pouvoir vaccinant ; l'infection est favorisée chez les animaux injectés avec ce sérum.

Nous étudierons dans ce chapitre :

- 1^o Le *pouvoir bactéricide* des humeurs ;
- 2^o Le *pouvoir cytolytique* des humeurs ;
- 3^o Le *pouvoir agglutinant* des humeurs ;
- 4^o Le *pouvoir précipitant* des humeurs ;
- 5^o Le *pouvoir antitoxique* des humeurs.

Quant au *pouvoir curateur et préventif*, résultante des autres, voir chapitre VII : *Sérothérapie* ; pour le *pouvoir favorisant*, voir chapitre VII : *Vaccination*.

ARTICLE II

POUVOIR BACTÉRICIDE DES HUMEURS

Nous verrons que les sérums ont la propriété de détruire certaines cellules étrangères à l'organisme (*cytolysé*) ; ils peuvent de même détruire les bactéries qui ne sont en somme que des cellules étrangères spécialement nuisibles à l'organisme (*pouvoir bactéricide, bactériolysé*).

Le pouvoir bactéricide n'est donc qu'un cas particulier du pouvoir cytolytique des humeurs et de la défense de l'organisme par les propriétés humorales. Il fut découvert par NUTTAL et FODOR, puis bien étudié dans son mécanisme par BÜCHNER et BORDET avant le pouvoir cytolytique ; ici, comme le plus souvent en science, l'étude du cas particulier précéda la connaissance du fait général ; on fut d'ailleurs tout de suite frappé de l'importance du pouvoir bactéricide et toute une école lui accorda un rôle prépondérant dans la création de l'immunité.

Nous étudierons : le pouvoir bactéricide en général, le pouvoir bactériolytique et le mécanisme et l'importance de ces propriétés humorales.

§ 4. — POUVOIR BACTÉRICIDE EN GÉNÉRAL

Nous allons d'abord le définir puis l'envisager chez les animaux sains et chez les vaccinés.

1° Définition. — Il faut entendre le mot « *bactéricide* » dans une acception large comme le veulent M. BOUCHARD, et ses élèves, CHARRIN, etc. et toute l'École de Lyon à la suite de d'ARLOING. Dans ce sens, le pouvoir bactéricide ne signifie pas uniquement le pouvoir de tuer les parasites mais aussi de gêner dans une mesure quelconque leur vitalité, leurs mouvements, leurs sécrétions et surtout leur reproduction et leur pouvoir pathogène. Ceci est très important, car on a souvent nié et mal compris le pouvoir bactéricide en voulant n'y comprendre que la propriété de détruire complètement les agents infectieux.

2° Pouvoir bactéricide des sujets sains. — PASTEUR avait déjà vu que le bacille du charbon est tué par les humeurs du lapin, animal pourtant sensible au charbon, et non par celle de la poule, animal pourtant réfractaire à cette maladie. On voyait déjà qu'il n'y avait pas un rapport constant entre le pouvoir bactéricide et l'immunité contre une maladie. Cependant GROHMANN, puis FODOR, FLÜGGE et ses élèves NUTTAL et NISSEN observèrent que le sang de plusieurs espèces et notamment du lapin diminue le développement des bacilles charbonneux. BÜCHNER, le premier, employa, non le sang, mais le sérum des animaux (lapin, cheval), et constata son pouvoir parasiticide à l'égard du bacille de la fièvre typhoïde et du choléra ; il vit que cette propriété disparaît par le chauffage à + 55° et attribua dès lors une grande importance à la substance naturellement bactéricide des sérums qu'il appela « *alexine* ». BEHRING, puis METCHNIKOFF et ROUX, étudièrent en détail l'action bactéricide du sérum du rat blanc sur le bacille du charbon : *in vitro* à + 37°, on constate l'augmentation de volume, la transformation

granuleuse et enfin la mort et la destruction complète des bacilles : au bout de sept heures, le mélange est stérile. Or le rat blanc est réfractaire au charbon. On a constaté de même l'action bactéricide du sérum sur le bacille coli (DENYS et KAISIN) sur le staphylocoque (VAN DE VELDE). On serait tenté de rattacher l'immunité naturelle de certains animaux à ces propriétés bactéricides naturelles mais celles-ci sont très inconstantes, et il n'y a pas de rapport constant entre le pouvoir bactéricide du sérum d'un animal et sa résistance à une infection. PASTEUR l'avait déjà observé ; BEHRING et NISSEN on vu que le sérum de plusieurs espèces réfractaires au pneumocoque n'est pas microbicide pour celui-ci. Bien plus, des sérums normaux peuvent être un excellent milieu de culture pour certains microbes : streptocoque (ROGER, MARMOREK), pneumocoque (GILBERT, MOSNY, BEZANÇON), bacille de Löffler (NICOLAS).

3° Pouvoir bactéricide chez les animaux immunisés et dans les maladies. — C'est surtout celui-ci qui a été étudié et qui a une grande importance dans la défense de l'organisme. NUTTAL observe le premier que le sang défibriné d'un mouton réfractaire détruit plus de microbes que celui d'un mouton sain. CHARRIN et ROGER en 1889 étudient comparativement l'action bactéricide du sérum de lapin neuf et vacciné ou le bacille pyocyanique ; le sérum de vacciné entrave la végétation, modifie les formes et supprime la fonction chromogène. ROGER en 1890 cultive du streptocoque dans du sérum de lapins, les uns normaux et les autres vaccinés ; le développement est aussi abondant dans les deux cas, mais la culture en sérum de vacciné est beaucoup moins virulente et ne détermine chez le lapin qu'une lésion locale, alors que la culture en sérum normal tue rapidement l'animal. Cet auteur répéta plus tard ses expériences avec le même succès en se mettant à l'abri de certaines causes d'erreurs. MM. DENYS et LECLEF ont confirmé ces conclusions et même observé une véritable action destructive du sérum des lapins vaccinés sur le streptocoque. JULES COURMONT a vu de même l'atténuation du staphylocoque dans le sérum du lapin vacciné alors que la végétabilité ne paraît guère modifiée. On a

observé de même l'action bactéricide du sérum des animaux vaccinés contre le vibrio Metchnikovi (BEHRING et NISSEN), contre le pneumocoque (ROGER), contre le bactérium Chauvoei, contre le bacille cholérique.

Pour certaines maladies le pouvoir bactéricide du sérum est plus discuté. Dans la fièvre typhoïde, STERN, SANARELLI ne trouvent aucun pouvoir bactéricide, soit chez les malades, soit chez les animaux vaccinés. WIDAL observe de même l'inconstance du pouvoir bactéricide du sérum des typhiques et l'absence de rapport avec le pouvoir agglutinant. Cependant GRÜBER et DURHAM, PFEIFFER et KOLLE ont observé l'action bactériolytique des sérums de typhiques sur le bacille d'Eberth et nous verrons au paragraphe suivant description du phénomène de PFEIFFER.

Dans la diphtérie la question a été très controversée jusqu'à la thèse de NICOLAS en 1896. Cet auteur a démontré, par des expériences très précises, et en ensemençant le bacille diphtérique en générations successives dans le sérum de cheval immunisé contre la diphtérie, que celui-ci possède un pouvoir bactéricide très net, amenant une atténuation indiscutable de la virulence et une diminution de la végétabilité pouvant aller jusqu'à la mort du bacille ; tandis que dans du sérum normal il y a conservation remarquable de la virulence et de la végétabilité.

Il semble donc bien que, dans la plupart des cas, le sérum d'un sujet immunisé contre une infection (soit par la maladie naturelle, soit expérimentalement), possède un pouvoir bactéricide, à des degrés d'ailleurs fort variables, mais pouvant aller jusqu'à la mort du bacille et la perte de la virulence. Les observations de NICOLAS sur le sérum antidiphtérique montrent l'importance de ces propriétés humorales dans l'immunité acquise et dans les propriétés thérapeutiques des sérums.

§ 2. — POUVOIR BACTÉRIOLYTIQUE (PHÉNOMÈNE DE PFEIFFER)

En 1895, PFEIFFER découvrit le phénomène qui porte son nom, et qui marque une étape décisive dans la démonstration de

l'existence *in vivo*, dans l'organisme même des sujets immunisés, des propriétés bactéricides des humeurs.

1° Phénomène de Pfeiffer. — Cet auteur introduit dans le péritoine de cobayes immunisés contre le bacille du choléra une émulsion de ces bacilles vivants, et observe ce qu'ils deviennent dans la cavité séreuse. Les microbes sont presque immédiatement immobilisés, transformés en granules et ainsi détruits, dissous en quelque sorte dans le sérum et sans aucune intervention des leucocytes. Cette action est spécifique c'est-à-dire qu'elle ne se produit que vis-à-vis du bacille qui a servi à l'immunisation. On peut l'observer de même en introduisant des bacilles typhiques dans le péritoine de cobayes immunisés contre ces microbes, etc. Cette réaction *in vivo* était une démonstration absolue du pouvoir bactéricide des humeurs des vaccinés.

2° Bactériolyse *in vitro*. — BORDET montra que cette réaction peut se produire *in vitro* en mélangeant en dehors du corps de l'animal des microbes (choléra, fièvre typhoïde) à du sérum spécifique d'animaux immunisés. Le même auteur arriva à établir avec une grande sagacité le mécanisme de ce phénomène que nous allons étudier maintenant.

§ 3. — MÉCANISME DES POUVOIRS BACTÉRICIDE ET BACTÉRIOLYTIQUE

Depuis les recherches de BORDET on admet que l'action des substances bactéricides, et, en général, des substances cytolytiques des sérums, est due à l'action combinée de deux substances dont nous avons déjà parlé à propos de la phagocytose : l'alexine ou cytase et la sensibilisatrice ou fixateur. La propriété essentielle qui a permis de distinguer ces deux substances est la suivante : l'alexine est détruite à + 55°, tandis que la sensibilisatrice résiste à cette température et n'est détruite qu'à 60-65° ; il suffit donc de chauffer d'abord à 55° pour détruire l'alexine et

n'avoir plus que la sensibilisatrice ; en chauffant à $+ 65^{\circ}$ on détruit les deux.

1° Alexine (BÜCHNER) ou cytase (METCHNIKOFF). — Découverte par BÜCHNER dans les sérums normaux, cette substance existe dans tous les sérums neufs ou vaccinés ; c'est elle qui détruit les microbes chez les uns et chez les autres : son action se porte indifféremment sur tous les microbes et n'est donc pas spécifique. De plus elle ne peut agir seule et en l'absence du second élément, la sensibilisatrice. On le prouve de la façon suivante : certains sérums normaux, n'étant pas bactéricides, ne contiennent que de l'alexine ; d'autres, bactéricides, contiennent à la fois alexine et sensibilisatrice, et, pour cette raison, ont une action destructive sur les microbes. Si l'on chauffe un de ces sérums bactéricides à $+ 55^{\circ}$, on le rend inactif, car l'alexine est détruite, et de son côté la sensibilisatrice qui persiste seule est sans action destructive sur les bacilles ; il ne reste donc qu'un sérum ne possédant plus que sa sensibilisatrice ; si alors on ajoute quelques gouttes de sérum normal (contenant uniquement de l'alexine), on obtient un mélange qui a recouvré ses propriétés bactéricides par addition de l'alexine à la sensibilisatrice. Mais si le sérum bactéricide a été chauffé à $+ 65^{\circ}$, on a beau ajouter ensuite du sérum normal c'est-à-dire de l'alexine, on n'obtient par le retour du pouvoir bactéricide parce que le chauffage avait détruit même la sensibilisatrice, et que ce sérum chauffé additionné de sérum normal ne possède en réalité que l'alexine de ce dernier.

Il faut donc le mélange des deux substances et aucune des deux ne suffit au pouvoir bactéricide.

2° Sensibilisatrice. — [Synonymes : fixateur et phyllocytase (METCHNIKOFF), immunisine (BÜCHNER), préparateur (GRÜBER), desmon (LONDON), ambocepteur (LEVADITI), zwischenkörper (EHRlich)].

Cette substance résiste à $+ 55^{\circ}$; n'est détruite qu'à $+ 60-65^{\circ}$; elle est spécifique, c'est-à-dire qu'elle n'agit que sur les espèces microbiennes ou cellulaires déterminées, contre lesquelles le

sérum est bactéricide ou cytolytique. C'est donc grâce à la sensibilisatrice, que les sérums ont une action spécifique, puisque nous avons vu que l'alexine a une action indifférente. La sensibilisatrice ne peut agir seule pour détruire les bacilles ou cellules, mais elle se fixe sur eux à la façon d'un mordant ou d'une teinture, pour les modifier et les rendre sensibles à l'action destructive de l'alexine. On prouve cette fixation de la sensibilisatrice et son action préparatoire de la façon suivante. On chauffe à $+ 55^{\circ}$ un sérum bactéricide spécifique contenant par conséquent alexine et sensibilisatrice ; ce chauffage détruit l'alexine et ne laisse que la sensibilisatrice ; si on mélange alors des bacilles à ce sérum chauffé, on n'observe aucune action apparente, mais, si l'on centrifuge et lave les bacilles de façon à les dépouiller complètement de tout sérum, on voit qu'ils ont fixé la sensibilisatrice. En effet le sérum qu'on a séparé de ces bacilles ne contient plus de sensibilisatrice, car il ne peut plus être réactivé par addition d'alexine, c'est-à-dire d'un sérum neuf ; d'autre part les bacilles lavés ont gardé la sensibilisatrice, puisque, ajoutés à du sérum neuf, c'est-à-dire ne contenant que de l'alexine, ils sont détruits comme dans le mélange primitif des deux substances.

Il est donc indiscutable que ces deux substances ont une action bien différente, et que l'alexine ne peut agir qu'après fixation de la sensibilisatrice par le corps des bacilles.

L'étude des propriétés de la sensibilisatrice a été faite surtout avec le sérum des animaux ou des sujets immunisés.

Dans l'immunité naturelle y a-t-il des sensibilisatrices analogues ? BORDET et GENGOU ne les ont pas rencontrées chez les animaux naturellement réfractaires, mais MALVOZ a trouvé, chez le chien réfractaire au charbon, une substance diastasiqne qui se comporte comme un fixateur spécifique.

3° Origine et production des substances bactéricides. — Ces substances proviennent évidemment des cellules de l'organisme et notamment des leucocytes ; mais des divergences considérables existent sur le mécanisme de leur production.

Pour METCHNIKOFF et son école, il faut distinguer deux sortes d'alexines ou de cytases, l'une pour les cellules volumineuses

(macrocytase) et l'autre pour les microbes (microcytase); BÜCHNER et BORDET soutiennent au contraire l'unité de ces ferments, il n'y aurait qu'une cytase, l'alexine.

Un point doctrinal plus important est celui de savoir comment les substances bactéricides passent dans le sérum, si elles y existent *in vivo* et à l'état normal, si elles sont sécrétées incessamment par les leucocytes et les diverses cellules, ou si elles proviennent de la mort de ceux-ci.

Pour METCHNIKOFF tous ces ferments proviennent des leucocytes, les mononucléaires macrophages fournissant la macrocytase et les polynucléaires, la microcytase; les sensibilisatrices proviendraient aussi des globules blancs. Tous ces ferments seraient normalement contenus dans le corps des leucocytes vivants et serviraient à la digestion phagocytaire comme nous l'avons vu (p. 787). Le sérum ne contiendrait pas ces substances à l'état normal et ce ne serait qu'après la mort des leucocytes, par leucolyse, que ces ferments diffuseraient dans les humeurs. L'école de METCHNIKOFF admet que les sensibilisatrices sont plus facilement diffusées et existent peut-être dans le plasma, mais elle n'admet pas le fait pour les cytases. Celles-ci n'existeraient que dans le leucocyte vivant, et n'en sortiraient qu'après sa mort: dans le sang hors des vaisseaux, les cytases se dégageraient des leucocytes absolument comme les ferments de la coagulation du sang qui ne peut se produire dans les vaisseaux eux-mêmes; ce serait un phénomène cadavérique.

On objecte surtout à cette théorie le phénomène de PFEIFFER qui se produit *in vivo* (dans le péritoine), en l'absence des leucocytes, et où il s'agit bien d'un phénomène bactéricide exigeant cytase et sensibilisatrice. METCHNIKOFF et ses élèves répondent: 1° que ce phénomène ne se produit pas dans le sang des veines si on y injecte directement le microbe, car, si la sensibilisatrice y existe en liberté, les cytases resteraient à l'intérieur des leucocytes; 2° que ce phénomène ne se produit pas dans la cavité péritonéale pourvu que l'on ait soin par des injections préalables de bouillon, de renforcer la résistance des leucocytes et d'empêcher ainsi la phagolyse qui serait nécessaire à la diffusion des cytases; 3° que dans les liquides tel que le liquide

d'œdème, l'humeur aqueuse, qui sont privées de leucocytes pouvant produire la cytase, il n'y a pas transformation granuleuse des microbes.

Ces arguments ne sont peut-être pas péremptoires. En tous cas la plupart des auteurs, MM. BOUCHARD, CHARRIN, BÜCHNER, EHRLICH et leurs élèves, admettent une théorie toute opposée. BÜCHNER a soutenu avec persistance l'unité des cytases (il n'y aurait que l'alexine qu'il a découverte le premier), et la sécrétion normale de cette alexine par les leucocytes vivants, de telle sorte qu'alexine et sensibilisatrices existeraient à l'état libre dans le plasma vivant. Au Congrès de Paris en 1900, il a souligné ce désaccord et apporté des expériences de M. LASCHTSCHENKO, montrant que les alexines bactéricides des leucocytes du lapin peuvent être extraites sans destruction des globules blancs, par simple chauffage.

EHRLICH a établi une théorie toute spéciale sur la production et le rôle des substances bactéricides immunisantes; nous la verrons en détail page 945. Disons seulement que, s'il soutient la pluralité des cytases avec METCHNIKOFF, et même admet plusieurs cytases bactériolytiques et plusieurs cytases cytolytiques, il admet aussi la mise en liberté continuelle, par les cellules, de l'alexine et des sensibilisatrices. De plus, pour lui, ce ne seraient pas seulement les leucocytes qui sécrèteraient ces substances, mais chaque cellule produirait la sensibilisatrice spécifique nécessaire à sa résistance aux agents infectieux et en général aux cellules étrangères à l'organisme.

Le débat entre les tenants de la théorie humorale et ceux de la théorie phagocytaire sera repris plus loin à propos de l'immunité.

ARTICLE III

POUVOIR CYTOLYTIQUE DES HUMEURS HÉMOLYSE

Si l'on connaissait depuis longtemps l'action hémolytique de certains sérums sur les globules sanguins, on n'avait pas cher-