

(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-

ché à en percer le mécanisme, ni à rattacher ce phénomène à la loi générale de la formation des anticorps.

Voici ce qu'il faut entendre par pouvoir cytolitique d'un sérum.

Le sérum sanguin d'un animal A peut posséder la propriété générale de détruire (cytolyse) les cellules d'un animal d'une autre espèce B, surtout lorsque l'animal A a été inoculé et préparé avec ces cellules étrangères B. C'est ainsi que le sérum A, possède ou peut acquérir le pouvoir hémolytique pour le sang de l'espèce B, etc. A l'heure actuelle les données qui vont suivre paraissent surtout théoriques et sans application; mais on est en droit d'espérer que leur extrême importance au point de vue des réactions de l'organisme vis-à-vis des cellules étrangères, pourra éclairer bien des problèmes pathologiques et peut-être conduire à des applications thérapeutiques, comme on a tenté de le faire d'ailleurs pour les anémies, les tumeurs, etc. En tous cas l'analogie étroite entre la cytolyse et la bactériolyse par les sérums bactéricides est d'un haut intérêt en pathologie générale.

#### § 1. — HÉMOLYSE. SÉRUMS HÉMOLYTIQUES

On peut distinguer la propriété hémolytique naturelle ou acquise.

**1° Pouvoir hémolytique naturel des sérums.** — Depuis que l'on pratique la transfusion du sang, on sait que le sérum ou le sang d'un animal détermine la destruction des globules rouges de l'homme, soit dans les vaisseaux, soit en dehors d'eux. *In vivo* on détermine ainsi la dissolution de l'hémoglobine, la coagulation du sang et la production d'embolies par les globules détruits (LANDOIS, PONFICK, PANUM, HAYEM).

*In vitro*, les mêmes phénomènes se passent si l'on mélange aux globules rouges d'un animal le sérum d'un autre animal d'espèce éloignée. BUCHNER démontra que ce sérum chauffé préalablement à + 55° ne produit pas l'hémolyse; la substance hémolysante était donc analogue à la substance bactéricide.

Le sérum d'un animal peut agir sur les globules d'un grand

nombre d'autres animaux; ainsi le sérum de lapin détruit les globules rouges de la plupart des espèces: cobaye, poule, rat, homme. Le sérum d'un animal n'est pas hémolytique pour les globules des sujets de même espèce. DELEZENNE a émis l'hypothèse qu'un sérum est d'autant plus hémolysant pour des globules rouges que ceux-ci appartiennent à une espèce plus éloignée; ceci est vrai pour le pouvoir hémolysant acquis, mais moins net pour celui qui est spontané. Le sérum de l'homme sain hémolyse les globules rouges du lapin. Cette propriété varie au cours des divers états pathologiques.

**2° Pouvoir hémolytique acquis à la suite d'inoculation de globules rouges.** — C'est BORDER en 1898 qui montra que l'injection à un animal du sang d'un autre animal d'espèce différente rend le sérum du premier très toxique pour le second, et aussi très hémolytique pour les globules rouges de ce dernier. Ainsi, 5 centimètres cubes de sérum de cobayes normaux ne sont pas toxiques par injection dans les veines d'un lapin; mais si le cobaye a été injecté préalablement avec du sang de lapin, le sérum de ce nouveau cobaye tue un lapin à la dose de 2 centimètres cubes et produit dans ses vaisseaux la destruction des globules rouges, la formation de caillots volumineux, la coloration rouge du sérum des suffusions hémorragiques, etc. *In vitro* cette action hémolysante est aussi des plus nettes.

En même temps qu'elle a exalté le pouvoir hémolytique normal du sang de cobaye pour les globules de lapin l'expérience a dirigé cette propriété dans un sens spécifique; le sérum de cobayes préparés avec du sang de lapin n'est hémolytique à ce point que pour le lapin. Cette spécificité n'est cependant pas absolue, le pouvoir hémolytique s'exerce aussi sur les globules rouges d'espèces très voisines. Ainsi le sérum anti-lapin agglutine légèrement les globules rouges du rat; le sérum anti-grenouille hémolyse un peu les globules du crapaud, du triton et de la salamandre, mais cette action est peu marquée et ne s'exerce que sur les espèces animales voisines.

**3° Isohémolysine et autohémolysine.** — EHRLICH et MORGENROTH sont arrivés cependant à déterminer chez la chèvre le

pouvoir hémolysant pour le sang de chèvre (*isohémolysine*) en l'inoculant avec du sang laqué d'autres chèvres, mais cette action n'était pas très marquée. On sait que de même, dans certains cas pathologiques, le sérum d'un malade devient hémolytique pour les globules rouges d'un homme sain.

L'inoculation à un animal de son propre sang ne détermine pas en général de pouvoir hémolytique pour ses propres globules rouges; EHRLICH n'a pu déterminer ainsi d'*autohémolysine*. METCHNIKOFF y est arrivé en injectant à un animal ses propres globules rouges mais altérés, de façon à ce qu'ils se comportent en somme comme des corps étrangers. Ce fait est très curieux et est susceptible d'application à la pathogénie de certains troubles morbides. Dans notre organisme, il se fait à chaque instant des destructions cellulaires de globules rouges, de leucocytes, etc.; il devrait donc se produire des autocytolysines comme dans les expériences précédentes; mais dans ce cas, il y aurait sous leur influence une destruction continuelle de ces cellules et notamment des globules rouges, destruction incompatible avec la vie; si cela ne se produit pas c'est que l'organisme réagit précisément en formant lui-même des contre-poisons opposés à l'action de ces autocytolysines et neutralisant leurs effets. Ceci n'est pas qu'une vue de l'esprit. S'il est impossible de démontrer la présence des autohémolysines puisqu'elles sont neutralisées par les anti-hémolysines d'après la théorie précédente, on a pu démontrer l'existence de ces dernières, qui sont la preuve indirecte de la formation préalable des premières.

BESREDKA prend d'une part le sérum d'un animal qu'il a rendu hémolytique pour les globules rouges d'homme, en injectant à cet animal à plusieurs reprises du sang d'homme; ce sérum a la propriété d'hémolyser les globules rouges humains; mais si on ajoute du sérum d'homme normal, l'expérience ne réussit plus et le sérum de l'animal ne manifeste plus son action hémolytique pour les globules d'homme; l'auteur en conclut que le sang d'homme sain contenait une anti-hémolysine destinée à le protéger contre les autohémolysines, c'est-à-dire contre les substances se formant naturellement en lui, pour amener la destruction des globules rouges. Si dans les expériences précédentes on

remplace le sérum d'homme sain par le sérum d'une autre espèce animale, l'hémolyse n'est pas empêchée; le sang d'homme sain contenait donc bien des anti-autohémolysines spécifiques.

**4° Sérums leucocytiques.** — Les données précédentes sont applicables aux globules blancs. Dans des expériences analogues à celles sur les globules rouges, en injectant à des animaux des globules blancs d'animaux d'autre espèce, on a cherché à obtenir des sérums leucocytiques, c'est-à-dire détruisant les globules blancs comme les précédents détruisent les globules rouges. METCHNIKOFF y est arrivé en injectant aux cobayes une émulsion de rate de rat; ce sérum immobilise, agglutine et détruit les leucocytes du rat *in vitro*. BESREDKA a préparé de même un sérum leucolytique. Ces sérums détruisent les mononucléaires, mais aussi les polynucléaires; ceci ne confirma pas les prévisions de METCHNIKOFF qui voulait aboutir à l'obtention d'un sérum ne détruisant que les mononucléaires ou macrophages; ces derniers étant pour l'auteur la cause principale de l'atrophie sénile des organes, il aurait été intéressant d'essayer l'action d'un sérum unique-anti-macrophagique; les faits n'ont pas réalisé cette espérance. Au contraire les sérums leucolytiques tuent rapidement un animal en quelques heures à haute dose, et plus lentement à dose plus faible, en exposant l'animal, d'après la théorie de METCHNIKOFF, à l'envahissement par les microbes, par suppression de la fonction phagocytaire. De plus le sérum leucolytique a une action sur la coagulation; pour DELEZENNE il favorise *in vitro* la coagulation du sang de l'animal dont les globules ont été inoculés; au contraire injecté dans la circulation générale, il entrave la coagulation.

## § 2. — AUTRES SÉRUMS CYTOLYTIQUES

A la suite des recherches sur l'hémolyse, METCHNIKOFF, puis d'autres auteurs montrèrent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène particulier aux globules rouges, mais applicable à toutes les cellules de l'organisme. On a obtenu ainsi des sérums cytolytiques spécifiques pour un grand nombre de cellules animales.

**1° Sérum spermatolytique.** — LANDSTEINER a le premier obtenu un sérum spermatolytique en injectant à un animal (lapin) des spermatozoïdes d'une autre espèce (taureau). Le sérum ainsi obtenu chez le lapin a la propriété d'immobiliser puis d'agglutiner et enfin de détruire les spermatozoïdes de taureaux. METCHNIKOFF, dans une expérience très ingénieuse, a montré que la présence des glandes séminales chez un animal n'est pas nécessaire pour la formation d'une spermatotoxine puisque celle-ci se produit chez un animal préalablement châtré. Le même auteur a déterminé la formation chez l'animal d'une autospermatolysine, ce qui s'explique par le fait que ces cellules injectées à l'animal sont très vite altérées et se comportent comme dans les expériences où l'on constate la formation des autohémolysines par injection de globules rouges altérés.

**2° Sérum néphrotoxique.** — En inoculant à un animal une émulsion de rein d'un animal d'autre espèce on obtient un sérum très toxique, qui, inoculé, détermine des lésions rénales interstitielles et épithéliales. La ligature de l'uretère amenant une destruction du parenchyme rénal produirait aussi une néphrolysine. MM. CASTAIGNE et RATHERY, dans des expériences ingénieuses, ont produit un sérum néphrolytique spécialement toxique pour la cellule rénale, et qui détermine chez l'animal à qui il a été inoculé des lésions du protoplasma des cellules des tubes contournés.

On a pensé que ces expériences pourraient expliquer la toxicité du sérum dans certains cas de néphrite ou d'urémie ; et aussi que les lésions d'un rein, produites par la compression d'un uretère ou par une néphrite, pourraient déterminer l'apparition de substances spécialement toxiques pour l'autre rein. Mais cette action élective de ces sérums pour le rein est contestée par SCHULZ et ALBARRAN et BERNARD.

BIGARD et BERNARD ont obtenu un sérum très toxique chez le canard en lui injectant des *capsules surrénales* de cobayes. L'inoculation de ce sérum aux cobayes déterminerait de l'asthénie, de l'amaigrissement et amènerait la mort.

**3° Sérum antihépatique.** — L'injection aux lapins d'une émulsion de foie de chien produit chez eux un sérum très toxique qui tue le chien à faible dose (2 centimètres cubes par kilogramme) et détermine des lésions du foie : dégénérescence graisseuse ou nécrose cellulaire. Des expériences analogues ont été faites par ACHALME, SURMONT ; le sérum ainsi préparé aurait diminué le pouvoir amylolytique du sérum du sang.

**4° Sérum névrolitique.** — C'est encore DELEZENNE qui a obtenu ces derniers par injection du cerveau d'un animal à un autre ; mais pour que le sérum soit très actif il faut que les animaux soient d'espèce très éloignée. Ainsi l'expérience réussit très bien en injectant du cerveau de chien au canard. Le sérum d'un canard ainsi préparé détermine chez le chien des troubles paralytiques ou convulsifs et la mort.

**5° Sérum tricholytique.** — Les cellules pourvues de cils vibratiles, injectées à un animal, déterminent la formation dans le sérum de substances spécifiquement toxiques pour les épithéliums à cils vibratiles. C'est ce qu'établissent les expériences de DÜNGERN avec les produits de raclage de l'épithélium de la trachée du bœuf injectés au cobaye. Ce sérum injecté à l'animal amènerait des lésions des cellules à cils vibratiles et notamment l'immobilisation de ses cils.

### § 3. — ANTICYTOLYSINES

Dans toutes les expériences précédentes, les sérums cytolytiques et notamment hémolytiques se comportent à la façon de corps toxiques dans l'organisme des animaux sensibles. Ces derniers réagissent contre cette intoxication en produisant des substances contraires à l'action des substances cytolytiques ; celles-ci étant déjà des anticorps, on a ainsi la production d'*anticorps d'anticorps*.

L'exemple le plus net est fourni par les expériences avec le sérum d'anguille. Ce sérum est très toxique pour le lapin ; mais, par des doses successives et ménagées de sérum d'anguille, on peut habituer l'organisme du lapin à résister à cette action toxique ; dès lors non seulement il ne sera plus sensible à l'action

d'une dose toxique de ce sérum, mais son sérum propre, mélangé *in vitro* au sérum d'anguille, neutralise ce dernier, au point qu'il peut protéger un lapin neutre contre l'action toxique en question et empêcher l'hémolyse des globules rouges d'un lapin sain par ce sérum d'anguille. Ces expériences très ingénieuses sont dues à CAMUS, GLEY et KOSSEL.

Les mêmes phénomènes se passent avec tous les sérums hémolytiques ou cytolytiques. L'inoculation à doses modérées et progressives d'un sérum cytolytique à un animal détermine chez ce dernier la production de substances anticytolytiques qui empêcheront l'action destructive du sérum cytolytique soit, *in vivo*, soit *in vitro*.

Comme il y a vraisemblablement identité entre les différentes substances cytolytiques et bactéricides des sérums des différents animaux, les conclusions précédentes conduisent à des résultats fort curieux.

Le sérum normal d'un animal quelconque possède une substance, l'alexine, qui a la propriété de détruire soit les microbes, soit les cellules quelconques d'origine étrangère (bactériolyse, cytolyse). Mais si l'on injecte à cet animal un sérum anticytolytique, on empêche chez lui l'action normale de l'alexine; en d'autres termes, on le prive des propriétés bactéricides et cytolytiques que possèdent naturellement ou artificiellement ces humeurs; il perd dès lors l'immunité naturelle qu'il possédait auparavant, et ne résiste plus à l'infection par les microbes auxquels il était réfractaire, de même qu'ils ne détruit plus les cellules contre lesquelles son sérum était toxique. Ainsi WASSERMAN aurait rendu sensibles certains animaux à l'infection au bacille d'Eberth.

Nous avons vu à propos des anti-hémolysines l'intérêt pratique qui s'attache à cette question et l'existence chez l'homme d'anti-autohémolysine.

#### § 4. — MÉCANISME DE LA CYTOLYSE

BORDET, EHRLICH et MORGENROTH ont démontré que la cytolyse s'accomplit exactement par le même mécanisme que la bacté-

riolyse. Il faut le concours de l'alexine et des sensibilisatrices. L'alexine de Büchner serait dans ce cas pour METCHNIKOFF la macrocytase (ferment de la digestion des grosses cellules, par opposition à la microcytase); elle aurait pour origine les macrophages ou mononucléaires du sang et des endothéliums; cette alexine digère les cellules étrangères, mais seulement après préparation de celles-ci par les sensibilisatrices.

Les sensibilisatrices sont spécifiques, produites seulement après l'inoculation à l'animal des cellules étrangères, et n'agissent que sur celles-ci: ainsi, la sensibilisatrice du sérum d'un animal préparé par inoculation de globules rouges d'un autre animal, n'a d'action que sur les globules rouges de cette dernière espèce. Cette action est de sensibiliser, de préparer ces cellules à l'action destructive de l'alexine, laquelle, au contraire, n'est pas spécifique et s'exerce vis-à-vis de toutes les cellules étrangères pourvu qu'elles aient été préparées par les sensibilisatrices spécifiques.

Les expériences et les discussions concernant le rôle de l'alexine et des sensibilisatrices sont les mêmes (avec quelques variantes) que celles concernant la bactériolyse. Nous ne les reproduirons pas ici. Le processus de destruction est exactement le même pour les cellules étrangères que ce soient des microbes ou des cellules volumineuses.

#### ARTICLE IV

#### POUVOIR AGGLUTINANT DES HUMEURS

La propriété agglutinante des humeurs est une de celles qui ont été le plus étudiées en peu d'années à cause de la facilité de son étude *in vitro*, et surtout à cause de ses applications fort intéressantes à l'étude des maladies et notamment au *séro-diagnostic* et au *séro-pronostic*.

Cette propriété s'exerce, comme les pouvoirs cytolytique et bactériolytique, vis-à-vis des cellules (par exemple les globules rouges), aussi bien que vis-à-vis des microbes. Mais c'est surtout