

Nous ne sommes donc pas en mesure d'attribuer, dans chaque maladie en particulier, une signification précise à chaque réaction leucocytaire.

Ce que nous savons, c'est que le rôle phagocytaire appartient aux polynucléaires à l'égard des microbes (microphages), et aux mononucléaires à l'égard des parasites plus volumineux comme l'hématozoaire du paludisme, ainsi qu'aux débris cellulaires (macrophages).

Les éosinophiles n'ont probablement pas un rôle actif dans la défense de l'organisme : ils semblent être plutôt les témoins de la santé qu'ils ne contribuent à la restaurer.

D'une façon générale, les leucocytes myélogènes, et spécialement les polynucléaires, ne jouent qu'un rôle passager ; ils ne peuvent, dans l'organisme, constituer que des foyers voués à la dégénérescence : les abcès en offrent l'exemple le plus typique. Les leucocytes lymphogènes jouent au contraire un rôle de plus longue durée ; ils constituent des nodules qui persistent et circonscrivent la lutte en des points déterminés ; ces inflammations chroniques nodulaires aboutissent à l'édification d'un tissu séleux, c'est-à-dire d'une cicatrice (1).

(1) Certains auteurs pensent que les macrophages sont la source principale des antitoxines et qu'ils jouent ainsi un rôle très important dans la production de l'immunité. Les bons effets de l'iode dans les infections chroniques seraient peut-être dus à la stimulation qu'il exerce sur les organes lymphopoiétiques. — F. BEZAUCON et M. LABBÉ, Mononucléose et immunité (*Presse médic.*, 9 mai 1903, p. 360).

SEIZIÈME LEÇON

FERMENTS DU SANG (1)

Coagulation du sang. Plasmase, thrombase, fibrinolyse. — Oxydases, ferments réducteurs. — Glycolyse. Insuffisance glycolytique. — Lipase. — Ferment amylolytique. — Anti-ferments. Ferment anti-présurant. — Valeur pronostique de l'étude des ferments du sang.

Peut-être serez-vous surpris de me voir, dans des leçons consacrées aux procédés d'exploration, attribuer une place aux ferments du sang. C'est là, semble-t-il, un sujet d'ordre purement spéculatif et n'offrant d'intérêt que pour le physiologiste. Certes, je reconnais que l'étude de ces ferments est encore bien peu classique et sur beaucoup de points fort incomplète. Toutefois elle me paraît mériter d'être connue des cliniciens, car elle peut fournir, comme vous le verrez, quelques indications ayant un réel intérêt pratique et faciles à obtenir dans un laboratoire de clinique.

Les ferments du sang possèdent les principaux attributs des ferments solubles, qui sont : de ne pas être dialysables, d'être précipitables par l'alcool, de se détruire par l'ébullition, de résister à certains antiseptiques (fluorure de sodium, thymol, eau chloroformée), enfin d'agir à très faible dose sur une grande masse de substance.

Le principal ferment du sang est celui qui produit la coagulation et qu'on appelle *plasmase* ou *fibrin-ferment* (2). Le phénomène de la coagulation a été connu de tout temps, mais c'est

(1) Leçon recueillie par M. A. CLERC, interne des hôpitaux, et publiée dans la *Gazette hebdomadaire* du 17 nov. 1901.

(2) Pour les détails, consulter l'excellent livre de M. ARTHUS, *La coagulation du sang* (Carré et Naud).

seulement depuis peu qu'on le rattache à une action fermentative.

On admet aujourd'hui que la coagulation est due au dédoublement de la substance fibrinogène contenue dans le plasma. Ce dédoublement est l'œuvre du ferment. Il a pour résultat la formation de la fibrine, substance qui, par conséquent, ne pré-existe pas toute formée dans le sang.

Les sels de chaux jouent un grand rôle dans le mécanisme de la coagulation. M. Arthus pensait même que la fibrine était un composé calcique. Mais Hammarsten a démontré que, avant la coagulation, le fibrinogène contient déjà autant de chaux que la fibrine résultant de la coagulation.

D'après Pekelharing, le ferment tire son origine d'une nucléo-albumine zymogène contenue dans les leucocytes; mais cette substance ne devient véritablement active que par addition de sels solubles de chaux.

Certaines substances possèdent la propriété d'empêcher la coagulation par divers mécanismes. L'oxalate de potasse ou de soude précipite la chaux et s'oppose ainsi à l'action du ferment. Le fluorure de sodium produit le même effet et empêche en outre la mise en liberté du zymogène. Ces deux substances agissent seulement *in vitro*,

L'extrait de têtes de sangsues, obtenu en broyant dans de l'eau salée le tiers antérieur du corps des sangsues, partie qui renferme les glandes digestives, empêche la mise en liberté du zymogène. Il agit à la fois *in vitro*, lorsqu'on recueille le sang dans un vase contenant l'extrait, et *in vivo*, lorsqu'on l'injecte dans les veines d'un animal.

La peptone injectée dans la circulation rend aussi le sang incoagulable (1); mais elle agit d'une façon particulière, en provoquant dans le foie, comme l'a établi Contejean, la formation d'une substance anticoagulante.

La plasmase est contenue dans les globules blancs. C'est ce que démontre l'expérience suivante : si l'on isole entre deux

(1) Il faut opérer chez le chien : le lapin est réfractaire à l'action des peptones, du moins à dose égale; sinon il faut recourir à des doses très élevées, presque instantanément mortelles (Gley).

ligatures la veine jugulaire d'un cheval, on obtient du sang qui reste très longtemps dans le segment du vaisseau sans se coaguler. Il s'y forme alors trois couches superposées : les globules rouges au fond, les globules blancs au-dessus d'eux, enfin le plasma liquide. On peut décanter le plasma et séparer les globules rouges des globules blancs. Or, si l'on mélange comparativement les globules rouges et les globules blancs à un liquide de transsudat non spontanément coagulable, l'on voit la coagulation de ce liquide se produire plus vite avec l'émulsion de globules blancs qu'avec celle de globules rouges.

Si l'origine leucocytaire de la plasmase n'est pas douteuse, il n'en est pas de même de la manière dont ce ferment est mis en liberté dans le plasma. On ne sait s'il est sécrété par les globules blancs vivants, en vertu de phénomènes d'exosmose, ou s'il est un produit en quelque sorte cadavérique, provenant de la destruction des leucocytes. Toujours est-il que la coagulation peut se produire à l'état pathologique dans le sang circulant; mais il se pourrait alors que le ferment mis en liberté dérivât d'un certain nombre de leucocytes détruits dans l'organisme vivant.

Il serait d'un très haut intérêt de connaître les variations d'activité de la plasmase à l'état pathologique, notamment chez les malades qui font des thromboses en divers points de leur appareil circulatoire, et chez les hémophiles.

Aussi ai-je fait quelques tentatives dans ce sens, avec M. Émile Weil, en 1897. Nous nous proposons de mesurer l'activité de la plasmase en cherchant quelle quantité de sérum il fallait ajouter à du sang rendu incoagulable par de l'oxalate de sodium, pour en obtenir la coagulation. Mais nous n'avons pu réaliser un procédé pratique permettant de faire cette mesure avec assez de précision. M. Sicard a fait aussi quelques recherches sur ce point, sans donner non plus de technique vraiment applicable à la clinique (1).

On connaît un autre ferment qui, à l'inverse de la plasmase,

(1) M. ARTHUS (Un réactif quantitatif du fibrin-ferment, *Journ de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1902, p. 1) a donné un procédé de dosage, fondé sur l'addition, en proportions variables, du sérum à du plasma de chien, préalablement mélangé à du fluorure de sodium qui empêche dans ce dernier la production du ferment. Ce procédé n'est pas non plus facile à employer en clinique.

s'oppose à la coagulation et qui a reçu le nom de *thrombase*. Il dérive aussi des leucocytes. Liliensfeld a extrait des globules blancs une substance qu'il appelle nucléo-histone et que l'eau bouillante décompose en nucléine, possédant des propriétés coagulantes, et histone, douée au contraire de propriétés anti-coagulantes.

Enfin, le sang contient encore un ferment qui dissout la fibrine formée pendant la coagulation. M. Dastre, a constaté que la fibrine fraîche, laissée en contact avec le sang générateur, est peu à peu solubilisée. Lorsqu'on introduit dans le sac lymphatique d'une grenouille du sang de cet animal, il se coagule d'abord; puis le caillot est envahi à sa périphérie par les globules blancs, et à mesure que se fait cette invasion, il se dissout, il subit la *fibrinolyse*.

Une autre catégorie de ferments, dont on a beaucoup parlé dans ces derniers temps, les *oxydases*, se trouvent aussi dans le sang (1).

Leur existence avait été soupçonnée par Traube, qui admettait dans le sang la présence d'un corps transmettant l'oxygène aux éléments anatomiques. Mais on ne les connaît réellement que depuis l'isolement, obtenu par M. G. Bertrand, du ferment oxydant contenu dans le latex de l'arbre à laque et nommé par lui laccase. Ce ferment se trouve aussi dans les organes jeunes des plantes vertes.

Il paraît exister plusieurs sortes de ferments oxydants. On a distingué des oxydases directes, bleuissant la teinture de gaïac, et des oxydases indirectes, décomposant l'eau oxygénée.

Les réactions propres à mettre en évidence les oxydases sont délicates et ne donnent pas toujours des résultats concordants. Parmi les substances les plus usitées pour produire ces réactions avec les tissus et les humeurs des animaux, je vous citerai : l'aldéhyde salicylique, dont l'oxydation produit de l'acide salicylique, — l'alcool benzylique, dont l'oxydation produit de l'acide benzoïque, — le réactif de Röhmman et Spitzer, formé

(1) Voir E. ENRIQUEZ et SICARD, *Les oxydations de l'organisme (oxydases)* (1 vol. des Actualités médicales, Paris, 1902).

de paraphénylènediamine, de naphthol et de soude, qui donne par oxydation une couleur violette.

Tous ces procédés permettent de constater la présence des oxydases, mais nullement de les doser, car si les deux premiers fournissent à la vérité un corps chimique défini, il serait nécessaire, pour en faire un dosage, d'opérer sur de très grandes quantités de substance. Quant au dernier, il ne donne qu'une réaction colorante, d'ailleurs incertaine et sujette à caution. Aussi n'y a-t-il rien dans ces réactions d'applicable à la clinique.

D'après M. Portier, qui leur a consacré sa thèse (1), les oxydases seraient contenues dans les leucocytes, d'où l'on peut les extraire par l'eau chloroformée, par le fluorure de sodium à 2 p. 100, par la digestion au moyen de la trypsine. Elles posséderaient des propriétés chimiotactiques, car la laccase, introduite dans le sac lymphatique d'une grenouille, provoque une diapédèse abondante et augmente l'activité amiboïde des leucocytes.

De même que pour la plasmase, il paraît exister dans l'organisme des ferments qui produisent un effet opposé à celui des oxydases, c'est-à-dire des ferments *réducteurs*. Ces phénomènes de réduction ont été mis en évidence dans les tissus vivants, le foie notamment, par Ehrlich, au moyen du bleu d'alizarine, qui se décolore par réduction.

Un grand intérêt paraît devoir s'attacher aux oxydases et aux ferments réducteurs du sang et des tissus, car l'on est porté à leur attribuer un rôle très important dans les échanges nutritifs. Malheureusement la technique qui permettrait de les évaluer chez l'homme sain ou malade par un procédé clinique fait encore défaut.

Cl. Bernard avait constaté que, dans le sang abandonné à lui-même en dehors de l'organisme, le sucre diminue et disparaît peu à peu; aussi pour doser le sucre du sang est-il nécessaire de prendre certaines précautions, notamment de recueillir ce liquide sur du sulfate de soude et de le faire bouillir immédiatement.

(1) P. PORTIER, *Les oxydases dans la série animale; leur rôle physiologique* (Thèse de Paris, 1897, n° 63).

Pour M. Lépine, cette destruction du sucre dans le sang *in vitro* serait due à l'action d'un ferment glycolytique.

A l'origine de ses importantes recherches sur cette question, cet auteur pensait que ce ferment était produit par la sécrétion interne du pancréas et versé dans la circulation, mais qu'il ne remplissait son rôle utile que dans les tissus où il déterminait la combustion du glycose. Actuellement, il estime que la sécrétion interne du pancréas agit seulement en favorisant la glycolyse dans les tissus.

On a beaucoup discuté sur l'existence de ce ferment. M. Arthus a contesté qu'il existât dans le sang vivant et même qu'il s'agit d'un ferment. Toujours est-il que le phénomène de la glycolyse a lieu dans le sang mort et que l'ébullition l'empêche.

On peut mesurer la glycolyse *in vitro* en dosant successivement le glycose du sang d'abord au sortir des vaisseaux, puis après un certain temps de séjour dans l'étuve à 37°. La différence donne la quantité de sucre détruit et par suite la mesure de l'activité glycolytique. Comme la proportion de sucre contenue dans le sang est faible, il est avantageux, comme l'a indiqué M. Lépine, d'ajouter tout d'abord au sang une quantité connue de glycose : le dosage porte alors sur un liquide qui ne renferme pas seulement des traces de sucre; il devient ainsi plus facile et plus précis.

Je n'insiste pas sur les détails de cette technique, ni sur les quelques modifications que j'ai proposé d'y apporter avec M. Castaigne (1), parce qu'on a élevé bien des objections contre la mesure de la glycolyse (2), et surtout parce que la glycolyse peut être appréciée non pas seulement *in vitro*, mais *in vivo*, et que cette dernière donnée est beaucoup plus intéressante.

Le résultat, important pour le clinicien, qui se dégage des recherches de M. Lépine, est que, dans le diabète, la glycolyse *in vitro* est bien moins active que chez les sujets sains ou affectés

(1) Ch. ACHARD et J. CASTAIGNE, L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur (*Arch. gén. de méd.*, janv. 1898, p. 27).

(2) E. BENDIX et A. BICKEL, Experimentell-kritischer Beitrag zur Lehre von der Glycolyse (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1903, Bd XLVIII, p. 79).

d'autres maladies. Ce fait a été contesté par divers auteurs; j'en ai pourtant vérifié l'exactitude avec M. Castaigne et M. Émile Weil.

Mais si la recherche du pouvoir glycolytique dans le sang mort peut offrir quelque intérêt en clinique, il est encore plus important de connaître l'état de la glycolyse dans tout l'ensemble de l'organisme vivant, car la consommation du sucre s'opère, non pas seulement dans le sang circulant, mais surtout dans les tissus.

M. Hanriot avait cherché à l'apprécier en dosant les produits exhalés par le poumon après l'ingestion d'une forte quantité de féculents. Chez le sujet sain, dans ces conditions, l'exhalation d'acide carbonique augmente, parce que le glycose provenant de la digestion des féculents est consommé et décomposé en eau et acide carbonique. Au contraire, chez le diabétique, cette augmentation n'a pas lieu.

Mais ce procédé est d'une exécution trop compliquée pour convenir à la clinique. Au contraire, le moyen que j'ai employé avec M. Émile Weil présente une grande simplicité. Il consiste à injecter sous la peau une certaine dose de glycose et à chercher si ce corps est éliminé par l'urine ou s'il reste dans l'organisme pour y être utilisé et brûlé. Cette épreuve de la glycosurie par injection sous-cutanée donne une bonne idée de la glycolyse accomplie dans l'ensemble de l'organisme; elle diffère de l'épreuve classique de la glycosurie alimentaire en ce que, dans cette dernière, tout le sucre traversant nécessairement le foie, le résultat donne principalement des indications sur la glycolyse hépatique.

L'homme sain peut tolérer l'injection sous-cutanée de fortes doses de glycose (40 à 50 grammes), sans avoir de glycosurie. Au contraire, le diabétique à qui l'on injecte quelques grammes seulement de glycose, l'élimine aussitôt et même en élimine plus que la dose injectée: la glycolyse est donc chez lui manifestement insuffisante, et cette épreuve, pour le dire en passant, montre d'une façon beaucoup plus simple que les calculs comparatifs des *ingesta* et des *excreta* qu'il y a dans le diabète une insuffisance de la consommation du glycose.