

globules rouges de lapin ne se produit point. Mais, lorsqu'au lieu d'ajouter un peu de sérum de poule normale non chauffé, il ajoute la même quantité de sérum d'une poule, préalablement traitée avec de l'eau physiologique, la dissolution des hématies de lapin se fait sans aucune difficulté. M. Müller explique cette différence par le fait que le sérum de la poule préparée renferme plus de complément que celui de la poule normale.

On voit bien, d'après cet exemple, que l'analyse des phénomènes de la dissolution des hématies par les sérums normaux rencontre de très grandes difficultés. Voilà pourquoi il est beaucoup plus utile de faire des recherches dans cette voie à l'aide de sérums plus actifs, dans lesquels la démonstration des deux substances peut se faire d'une façon simple et précise. Ce desideratum a été rempli par M. J. Bordet, alors préparateur de notre laboratoire, qui a décrit un moyen facile d'augmenter le pouvoir hémolytique des sérums.

Comme je l'ai dit plus haut, les cobayes, auxquels on injecte dans le péritoine du sang d'oie, digèrent les globules, tandis que le liquide péritonéal n'exerce aucune action hémolytique. *In vitro*, l'extrait de leurs organes macrophagiques dissout bien les hématies, tandis que le sérum sanguin le plus souvent ne le fait pas du tout. Eh bien, si on injecte une seconde ou une troisième fois du sang d'oie dans le péritoine des mêmes cobayes, la dissolution des globules se fait alors en partie dans le plasma péritonéal et le sérum du sang acquiert des propriétés nouvelles : il devient capable de réunir les hématies en amas, c'est-à-dire de les agglutiner et ensuite il les dissout *in vitro*.

M. J. Bordet (1) a montré que l'injection de sang d'une espèce de vertébrés (mammifère ou oiseau) dans le péritoine ou sous la peau d'un animal d'espèce différente, produit toujours chez celui-ci la substance hémolysante dans le sérum sanguin. Cette substance hémolysante est spécifique ou à peu près, c'est-à-dire qu'elle dissout les globules rouges de l'espèce qui a fourni le sang injecté et aussi, quoique plus faiblement, les hématies d'espèces voisines. Avec du sérum de cobaye, traité avec du sang d'oie, on obtient, par conséquent, l'action dissolvante la plus forte sur les hématies d'oie, mais également une certaine hémolyse vis-à-vis des globules rouges de quelques autres oiseaux. Cette règle, très bien établie par M. Bordet, a été le point de départ d'un grand nombre de recherches sur l'hémolyse et

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, T. XII, p. 688.

entre autres de celles qui ont porté sur la substance intermédiaire des sangs normaux.

M. Bordet a démontré d'une façon définitive, et ce fait est d'importance fondamentale, que dans les sérums sanguins des animaux, traités avec du sang d'espèce étrangère, il existe deux substances distinctes qui ne dissolvent les hématies que lorsqu'elles sont réunies ensemble. Ici la dualité de l'agent hémolytique ne peut être mise en doute, comme dans certains exemples de sérums normaux. Chaque fois qu'on prive, par le chauffage à 55°-56°, un sérum d'un animal préparé, de son action dissolvante, cette propriété peut lui être restituée à coup sûr, si on ajoute un peu de sérum normal qui, par lui-même, est incapable de produire l'hémolyse. Le sérum chauffé des animaux préparés perd complètement le pouvoir de dissoudre les hématies correspondantes, mais il conserve bien son autre propriété acquise qui est l'agglutination des globules. Les hématies, réunies en amas volumineux, bien visibles à l'œil nu, restent intactes indéfiniment, si on les laisse dans le sérum préparé et chauffé. Mais dès qu'on leur ajoute une faible proportion de sang normal (provenant d'une quantité d'espèces de vertébrés), la dissolution des hématies ne tarde pas à se faire. Il s'est produit dans ces conditions une action de deux substances, dont l'une se trouve dans le sérum de l'animal préparé et chauffé, et l'autre, dans le sérum neuf, non chauffé. La première de ces substances, qui résiste non seulement à la température de 55°-56°, mais supporte, sans s'altérer, le chauffage à 60°-65°, correspond à la substance intermédiaire de M. Ehrlich. Elle a été désignée par M. Bordet sous le nom de « substance sensibilisatrice » (1). La seconde substance, banale, celle qui se trouve dans les sérums normaux et qui est détruite à 55°-56°, est l'alexine de Buchner et de Bordet, ou le complément d'Ehrlich.

La facilité, avec laquelle on fait la démonstration du concours de deux substances dans l'hémolyse, par les sérums des animaux, préparés avec du sang d'espèce étrangère, provient de ceci, qu'au cours de ce traitement, l'organisme animal produit une quantité de la substance intermédiaire, ou sensibilisatrice. Or, chez les animaux neufs, non préparés, il est souvent très difficile d'en démontrer la présence.

(1) Parmi les synonymes de cette substance thermostabile, nous citerons les suivants : anticorps hémolytique, substance préventive, corps immunisant (Immunkörper d'Ehrlich), ambocepteur (Ehrlich), philocytase (Metchnikoff), desmon (London), copula (P. Müller).

M. Bordet a établi que le sérum des animaux, injectés à plusieurs reprises avec du sang d'espèce étrangère, renferme presque la même quantité d'alexine que le sérum neuf. C'est au contraire la substance sensibilisatrice qui apparaît en quantité très grande à la suite de ces injections. M. de Dungern (1) a confirmé cette donnée et y a ajouté ce fait intéressant que la substance sensibilisatrice se trouve même en grand excès dans le sérum des animaux préparés. Lorsqu'il ajoute à ce sérum du sang neuf, non chauffé, il produit une hémolyse plus de trente fois plus active qu'avec le sérum de l'animal préparé seul. Au point de vue quantitatif, il n'existe donc aucun rapport entre la teneur des deux substances dans le sérum des animaux préparés.

On a pu supposer que la substance sensibilisatrice, ou intermédiaire, est la même que celle qui produit l'agglutination des hématies. Mais des recherches minutieuses ont bien démontré la différence de ces deux substances qui ont ce caractère commun que toutes les deux résistent au chauffage de 55°-60° et au delà.

Après avoir établi le concours de deux substances dans l'hémolyse, on s'est mis à étudier le mécanisme intime de leur action. Sous ce rapport, je dois placer au premier rang la découverte de MM. Ehrlich et Morgenroth que la substance intermédiaire (ou sensibilisatrice) se fixe sur les globules rouges correspondants. Un sérum, capable de dissoudre les hématies d'espèce étrangère, est chauffé à 56°, ce qui lui fait perdre cette propriété dissolvante. Lorsqu'on lui ajoute une certaine quantité de ces hématies, celles-ci restent intactes, quoique agglutinées. Il suffit, après quelques heures de contact, de centrifuger le mélange pour séparer le sérum limpide de la masse des hématies. Le premier se montre totalement dépouillé de sa substance intermédiaire, c'est-à-dire qu'il devient incapable de dissoudre les globules rouges, malgré l'addition d'une grande quantité de « complément » (sérum neuf, non chauffé). Au contraire, les hématies, ayant fixé toute la substance intermédiaire, se dissolvent très rapidement, lorsqu'on les met en contact avec du sérum neuf qui renferme la quantité nécessaire de complément (ou alexine). Cette expérience fondamentale a été confirmée et reproduite par beaucoup d'observateurs et est devenue classique. La notion que la substance intermédiaire (ou sensibilisatrice) se fixe au globule rouge, sans jamais le dissoudre, est acceptée par tout le monde et peut être considérée comme définitivement acquise. On ferait donc bien, au lieu de dési-

(1) *Münchener medic. Wochenschrift*, 1900, n° 20, p. 677.

gner par toutes sortes de synonymes la substance des sérums qui résiste au chauffage de 55°-65°, de lui appliquer, une fois pour toutes, le nom de *substance fixatrice*, ou simplement celui de *fixateur*. Ce nom est court, exprime le caractère essentiel de la substance et ne donne lieu à aucun malentendu, comme les autres noms proposés jusqu'à présent (entre autres celui de *philocyctase* que j'avais employé dans quelques-unes de mes publications antérieures).

Une autre expérience de MM. Ehrlich et Morgenroth a fourni la preuve que le complément ne se fixe pas seul aux hématies. Un sérum neuf, non chauffé, qui, par lui-même, est tout aussi incapable de dissoudre les globules rouges que le fixateur seul, est mélangé avec du sang défibriné. Après la centrifugation de ce mélange, il est facile de constater que le liquide surnageant n'a rien perdu de son complément (alexine), tandis que les globules rouges n'en ont rien fixé du tout.

Si, au lieu d'un sérum inactif, on prend un sérum capable de dissoudre les hématies et qui renferme par conséquent les deux substances hémolytiques, et si on le met en contact avec les globules rouges correspondants, à une température entre 0° et 3°, la dissolution n'aura pas lieu, comme l'ont démontré MM. Ehrlich et Morgenroth. Dans ces conditions, le fixateur se fixe bien aux hématies, mais l'alexine reste en solution, inutilisée. Mais il suffit de transporter le mélange à 30°, pour que l'hémolyse se fasse avec une grande rapidité.

De l'ensemble de toutes leurs expériences si ingénieuses, MM. Ehrlich et Morgenroth concluent que le fixateur possède deux affinités différentes : une pour le globule rouge, et une autre pour le complément. De ces deux affinités, la plus forte est celle qui le combine avec l'hématie, car elle se produit déjà à une température très basse. Pour que le fixateur se combine avec le complément, il faut au contraire l'action d'une température beaucoup plus élevée. M. Ehrlich arrive à cette conception que la molécule du fixateur possède deux groupements, capables de combinaison chimique, ou deux groupements haptophores. Le premier de ces groupements le réunit avec une molécule correspondante du globule rouge, qu'il désigne sous le nom de *récepteur* ; le second groupement combine le fixateur avec la molécule du complément et grâce à cela introduit celui-ci dans le globule rouge. MM. Ehrlich et Morgenroth, pour faciliter leur conception, donnent un schéma que nous croyons utile de reproduire ici (fig. 19). Ils essaient d'établir que les combinaisons du fixateur avec l'hématie et avec le complément suivent la loi des proportions définies et que

ces phénomènes doivent être par conséquent interprétés comme d'ordre purement chimique.

La conception de M. J. Bordet ne s'accorde pas bien avec la théorie que nous venons d'exposer. Il n'a jamais pu se convaincre que le fixateur se combine avec le complément. Il pense plutôt que le fixateur, retenu par le globule, exerce sur lui une action de mordantage qui lui permet d'absorber de l'alexine. Celle-ci s'attacherait à l'hématie sensibilisée, comme une couleur s'attache à un élément mordancé. M. Bordet s'appuie dans cette interprétation, surtout sur ce fait que l'absorption de l'alexine par les globules sensibilisés ne suit pas les lois élémentaires des combinaisons chimiques, notamment celle des proportions définies.



Fig. 19.

Schéma de la théorie de M. Ehrlich.

c, complément (alexine, cytase). — am, ambocepteur (fixateur). — r, récepteur du globule rouge.

(D'après M. Levaditi dans la *Presse médicale*).

M. Nolf (1) a cherché à préciser le rôle des deux substances dans la dissolution des hématies. Il pense, comme M. Bordet, que le fixateur joue dans ce phénomène le même rôle que les mordants en teinture. Fixé sur le globule rouge, le fixateur le rend plus avide d'alexine, tout à fait comme le mordant facilite la fixation de la couleur sur la fibre du tissu. Dans ces conditions, l'alexine (complément), se trouvant en grande quantité dans l'intérieur de l'hématie, exerce sur celle-ci son action hydratante, ce qui amène la diffusion de l'hémoglobine et souvent même la dissolution du stroma globulaire.

M. Nolf compare l'action dissolvante de l'alexine sur le globule rouge à celle de certains sels minéraux, comme le chlorure ammonique. Il passe en revue les diverses propriétés des alexines et les trouve très analogues à l'action dissolvante de plusieurs sels. Même cette particularité de l'alexine de rester inactive à la température de 0°-3°, est partagée par le chlorure ammonique qui, seul de tous les sels étudiés par M. Nolf, n'exerce aucune action dissolvante dans les mêmes conditions. Mais il a été impossible à M. Nolf de pousser plus loin ces analogies et notamment de sensibiliser par le fixateur les globules rouges à l'action de quantités par elles-mêmes inactives de chlorure ammonique ou de n'importe quel autre sel.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900. T. XIV, p. 656.

M. London (1) a voulu, par des expériences nouvelles, résoudre le problème du mode d'action des deux substances qui agissent dans l'hémolyse. Il se prononce en faveur de la théorie, d'après laquelle elles entrent en combinaison chimique avec les globules rouges. Mais les faits, réunis jusqu'à présent, ne permettent pas encore de se rendre compte d'une façon définitive du caractère précis de la réaction qui se produit pendant la dissolution des hématies, ce qui n'est pas étonnant en présence de l'impossibilité de préparer les substances hémolytiques à l'état pur.

On peut cependant admettre que l'action de l'alexine (complément) rentre dans la catégorie des phénomènes, provoqués par des ferments solubles. M. Buchner (2) soutient l'analogie de cette substance avec les diastases (ou enzymes); M. Bordet (3), dès ses premières publications sur l'hémolyse, s'est prononcé aussi en faveur de la même opinion. MM. Ehrlich et Morgenroth (4), dans leurs deux premiers mémoires, ont très nettement exprimé cette même idée. « Nous ne nous tromperons pas — disent-ils — en attribuant à l'addiment (syn. complément, ou alexine) le caractère d'un ferment digestif ». Dans un de leurs derniers mémoires (5), ils ne s'expriment plus d'une façon précise. Et pourtant on a bien le droit de soutenir cette proposition. La substance qui dissout les hématies des mammifères ou une partie seulement des hématies d'oiseaux, présente en effet une très grande analogie avec les ferments digestifs. Comme il a été mentionné à plusieurs reprises, elle est très sensible à l'influence de la chaleur et est complètement détruite par le chauffage d'une heure à 55°. Sous ce rapport, elle se rattache tout particulièrement à la macrocytase des organes macrophagiques qui, elle aussi, dissout les globules rouges. Comme, dans l'organisme, ce sont les macrophages qui englobent et digèrent les hématies, il devient évident que l'alexine n'est autre chose que la macrocytase, échappée des phagocytes pendant la préparation des sérums.

On sait que les leucocytes renferment toute une série de ferments solubles, dont quelques-uns sont mis en liberté, dès que le sang est retiré des vaisseaux. C'est ainsi que la plasmase, ou fibrin-ferment,

(1) *Archives des sciences biologiques*, 1901. T. VIII, pp. 281 et 323 (édition russe).

(2) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1900, p. 4193.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 688, 1899. T. XIII, p. 273.

(4) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1899, nos 4 et 22, pp. 6 et 481.

(5) *Berliner klinische Wochenschr.*, 1900, n° 31, p. 682.

se dégage des leucocytes et se combine avec le fibrinogène, pour produire le caillot. Mais ce n'est pas le seul ferment soluble d'origine leucocytaire. On sait depuis déjà assez longtemps qu'en outre de ce ferment coagulant, les leucocytes renferment aussi des ferments proprement digestifs, ou décoagulants. Ainsi Rossbach (1) a démontré l'existence de l'amylase dans les leucocytes de différents organes, notamment dans ceux des tonsilles. M. Arthus a confirmé cette découverte et M. Zabolotny (2) l'a complétée par des recherches sur les phénomènes qui se passent dans la cavité péritonéale des animaux, auxquels il a injecté de la fécule de froment ou de l'empois d'amidon. Il a observé que les petits grains sont bientôt englobés par les leucocytes isolés, tandis que les gros grains sont entourés de toute une couche de phagocytes. Il pense, avec plusieurs autres auteurs, que l'amylase que l'on a trouvée dans le sang défibriné, provient des leucocytes.

M. Leber (3), au cours de ses recherches sur l'inflammation, a fait l'observation que le pus d'un hypopion, absolument aseptique, digère la fibrine coagulée à la température de 25° et liquéfie notablement la gélatine. M. Achalme (4) a confirmé ce fait et y a ajouté plusieurs autres données intéressantes. Il a recherché les ferments solubles du pus et s'est adressé entre autres au pus expérimental, provoqué par l'injection de l'essence de térébenthine. En dehors de l'amylase et du ferment qui liquéfie la gélatine, M. Achalme a découvert, dans le pus, de la saponase (lipase), de la caséase et un ferment qui se rapproche de la trypsine. Ce dernier digère facilement la fibrine et s'attaque aussi au blanc d'œuf coagulé; dans les produits de cette digestion, M. Achalme a trouvé de la peptone, mais n'a pas pu toujours obtenir de la leucine et de la tyrosine. Il n'a jamais réussi à constater dans le pus la présence de la sucrase, de l'inulase, de l'émulsine, ni de la lactase. Par contre il y a trouvé de fortes quantités d'oxydase, confirmant ainsi la découverte de M. Portier (5) qui, le premier, a démontré que ces ferments qu'on a rencontrés dans le sang, se trouvent chez l'animal vivant dans l'intérieur des leucocytes. Par un grand nombre d'expériences, exécutées sur les représentants les plus divers de l'échelle

(1) *Deutsche medicinische Wochenschrift.*, 1890, p. 389.

(2) *Archives russes de Pathologie*, etc, 1900. T. IV, p. 402.

(3) *Die Entstehung der Entzündung.* Leipzig, 1891, p. 508.

(4) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1899, p. 568.

(5) *Les Oxydases dans la série animale*, Paris, 1897.

animale, M. Portier a pu établir ce fait important que les oxydases qu'on trouve dans beaucoup d'organes ou dans le liquide du sang extrait de l'organisme, proviennent en réalité des leucocytes après que ceux-ci se détériorent ou se détruisent. Sous ce rapport, il y a donc une très grande analogie avec le fibrin-ferment.

Pour compléter la liste, déjà considérable, des ferments leucocytaires, je dois citer encore le ferment soluble anticoagulant, dont l'existence chez les mammifères a été si bien démontrée par M. Delezenne.

Tous ces documents nous encouragent donc à soutenir cette thèse que l'alexine aussi est un des nombreux ferments solubles intraleucocytaires et qu'elle ne passe dans les liquides qu'à la suite de rupture ou d'avarie des phagocytes. M. Nolf (*l. c.*) s'est prononcé récemment contre cette opinion, ce qui nous oblige avant tout à examiner ses arguments. D'abord il se base sur les analogies entre la dissolution des hématies par les sérums et par certains sels. Mais il ne faut pas oublier que l'hémolyse n'est qu'un exemple, parmi beaucoup d'autres, de l'action des alexines. Les globules rouges sont, parmi les éléments figurés, les plus délicats et se laissent facilement dissoudre par toutes sortes d'influences (chauffage modéré, eau, sels, etc.). Mais il y a un grand nombre d'autres cellules, globules blancs, spermatozoïdes, organismes inférieurs, qui résistent beaucoup mieux à l'action des sels et qui malgré cela subissent une influence nuisible très marquée de la part des alexines.

M. Nolf envisage surtout les expériences dans lesquelles, après avoir prolongé le contact des sérums actifs avec les hématies, il a cherché vainement la réaction des peptones. Il préparait ses mélanges dans des tubes scellés ou dans des ballons et les maintenait à l'étuve de 37° pendant 24-48 heures ou les gardait même pendant des semaines. Dans ces conditions, l'hémoglobine se transformait en méthémoglobine, mais les peptones n'apparaissaient jamais. M. Nolf en conclut « de façon certaine, que les alexines ne déploient pas la moindre activité peptonisante vis-à-vis des albuminoïdes du globule » (*l. c.*, p. 672).

On doit objecter à cette conclusion que la peptone n'est pas le seul produit de la digestion des albuminoïdes par les ferments solubles. Dans certaines conditions, la dissociation est poussée plus loin, dans d'autres elle s'arrête plus tôt. Ainsi dans l'urine humaine qui renferme de la pepsine, on n'obtient jamais la réaction de peptone avec la fibrine; la digestion de celle-ci ne va que jusqu'au stade de protal-

bumose. Mais, lorsqu'on fixe la pepsine urinaire sur des flocons de fibrine chauffée et qu'on la soumet à la digestion dans de l'eau acidulée, la digestion s'étend plus loin et donne comme derniers produits de la deutéroalbumose et de la peptone (1). Eh bien, dans les conditions des expériences de M. Nolf, la digestion devait s'arrêter très vite, car, à la température de 37°, l'alexine s'affaiblit avec une très grande rapidité. Les chercheurs qui ont expérimenté avec des sérums hémolytiques savent bien que, même conservée à température basse, l'alexine peut perdre son activité déjà au bout de 24 heures.

Nous avons mentionné plus haut que M. Nolf essayait vainement de trouver un parallèle entre l'hémolyse par les sels et par les sérums, en ce qui concerne l'action du fixateur. Il n'a pu trouver rien de comparable à cette action avec les sels, tandis que la digestion par des ferments solubles nous présente des analogies incontestables. Je rappellerai la découverte de l'entérokynase, ce ferment soluble du suc digestif du chien qui stimule d'une façon considérable l'action des ferments pancréatiques et notamment celle de la trypsine. Les nouvelles recherches de M. Delezenne (qu'il a communiquées au Congrès international de Physiologie, tenu à Turin en septembre 1901) appuient d'une façon très importante cette conclusion. Comme nous l'avons déjà dit dans le troisième chapitre, l'entérokynase du suc intestinal exerce une action tout à fait comparable à celle des fixateurs des sérums hémolytiques. Par elle-même, elle n'agit pas à la façon d'un ferment dissolvant, mais elle se fixe sur la fibrine et facilite d'une façon remarquable l'action de la trypsine. Dans la digestion pancréatique, l'entérokynase remplit le même rôle que les fixateurs dans la dissolution des globules rouges.

L'analogie entre la résorption des éléments figurés et la digestion intestinale s'étend encore plus loin. Lorsqu'on injecte dans le péritoine ou sous la peau de divers animaux du sang d'espèce étrangère, le sérum sanguin des premiers devient hémolytique vis-à-vis des globules rouges du dernier. La dissolution de ces hématies se fait par l'alexine du sérum, dont l'activité est rendue très grande grâce à la présence d'une quantité de fixateur spécifique. Eh bien, ce même fixateur apparaît aussi dans les humeurs d'animaux, auxquels, au lieu

(1) Stadelmann, *Zeitschrift für Biologie*, 1887, T. XXIV, p. 226. 1888, T. XXV p. 208. Patella, *Annali universali di medicina e chirurgia*, 1887. Cité d'après Huppert. *Analyse des Harns*. 1898, p. 599.

d'injecter, on donne simplement à manger du sang. Ce fait a été établi par M. Metalnikoff (1).

Un autre fait qui plaide aussi en faveur de la parenté étroite entre les fixateurs et l'entérokynase, consiste dans la présence des deux dans les organes lymphoïques. Les fixateurs qui favorisent la dissolution des globules rouges, se trouvent notamment dans les ganglions mésentériques. L'entérokynase, comme l'a démontré M. Delezenne, se trouve non seulement dans le suc intestinal, mais aussi dans les plaques de Peyer, les follicules clos, les ganglions mésentériques, les leucocytes des exsudats et du sang.

En s'appuyant sur tous ces faits, on a bien le droit de considérer que la substance hémolytique des sérums renferme deux ferments solubles, dont l'un, l'alexine, correspond à la trypsine, tandis que l'autre, le fixateur, ressemble à l'entérokynase. L'alexine, dont la nature commence à se dévoiler avec plus de précision, devrait porter le nom de *cytase*, ou ferment des cellules. La cytase des organes macrophagiques, ou *macrocytase*, rentre dans cette catégorie. D'après les recherches de M. Tarassewitch, elle aussi agit plus activement, lorsqu'on lui ajoute du fixateur qui se trouve dans le sérum des animaux préparés, chauffé à 56°.

Nous avons dit que, chez l'animal vivant, la macrocytase reste localisée dans les phagocytes des organes et du sang. Ainsi, lorsqu'on injecte du sang d'oie dans le péritoine du cobaye, les hématies sont digérées dans l'intérieur des macrophages et non pas dans le liquide de l'exsudat péritonéal. Lorsqu'on injecte du même sang pour la seconde ou la troisième fois, on remarque alors qu'un certain nombre d'hématies deviennent perméables et perdent leur hémoglobine qu'ils abandonnent au liquide de l'exsudat. Il n'en reste que la membrane et le noyau. Ceux-ci sont aussitôt englobés par les macrophages qui manifestent dans ces conditions une véritable suractivité. Au lieu de pousser des petits prolongements, comme ils le font après la première injection de sang, ces phagocytes se meuvent comme de véritables amibes, en envoyant de larges pseudopodes pour englober les restes des hématies et les globules rouges encore intacts (2) (fig. 20). Dans

(1) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1901, T. XXIX, p. 531.

(2) M. Sawtchenko (*Archives russes de Pathologie*, etc., 1901, T. XI, p. 455) a observé que les leucocytes, après avoir absorbé le fixateur spécifique, acquièrent la propriété d'englober les hématies avec une rapidité extraordinaire. M. Tarassewitch a pu confirmer ce fait.

ces conditions, il est incontestable que la macrocytase doit se trouver aussi dans le plasma péritonéal. Mais il est facile de démontrer que ce ferment n'était pas préformé dans le liquide, et qu'il s'est échappé des leucocytes, ayant subi la phagolyse.

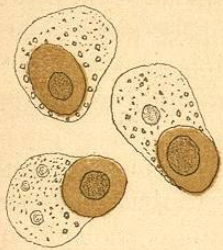


Fig 20. — Englobement rapide des globules rouges d'oie par les macrophages.

A la suite de l'injection brusque du sang étranger, les phagocytes de la lymphe péritonéale se réunissent en amas, s'immobilisent et perdent pour quelque temps leur pouvoir phagocytaire. Ce n'est qu'après un temps plus ou moins long que les leucocytes se remettent de la phagolyse, arrivent en grande quantité dans la cavité péritonéale et déploient leur énergie phagocytaire.

Si c'est réellement l'avarie des phagocytes — la phagolyse — qui est la cause de l'abandon du ferment intra-leucocytaire, il n'y a qu'à l'empêcher pour supprimer la dissolution des hé-

maties dans le liquide de l'exsudat. Dans ce but, il suffit de préparer des cobayes (ayant déjà reçu plusieurs fois du sang d'oie) par une injection de bouillon frais, d'eau physiologique ou d'acide carbonique dans le péritoine, faite la veille de l'expérience décisive. Cette injection provoque d'abord la phagolyse qui est suivie ensuite par une exsudation abondante de leucocytes. Lorsque le lendemain on introduit dans la cavité péritonéale, ainsi préparée, une dose de globules rouges d'oie (débarrassés par centrifugation du sérum), la phagolyse ne se produit plus du tout ou bien ne se manifeste que d'une façon très faible et de très courte durée. Eh bien, dans ces conditions, la dissolution des hématies par le liquide péritonéal sera réduite à son minimum et on pourra observer en revanche un englobement extrêmement rapide et considérable des globules rouges par les macrophages. Pour que l'expérience réussisse bien, il est utile d'employer en injection du sang d'oie chauffé à 37° ou à peu près.

Même lorsqu'on introduit les hématies d'oie non plus dans le péritoine, mais dans le tissu sous-cutané de cobayes, ayant subi plusieurs injections de sang d'oie, on peut facilement empêcher la dissolution extracellulaire des hématies qui se produit, comme nous l'avons indiqué plus haut, déjà chez le cobaye neuf. Comme dans ce cas, le sé-

rum d'oie qui est mélangé aux globules, contribue à l'hémolyse, il faut le supprimer, en centrifugeant le sang défibriné d'oie et en lavant les globules à l'eau physiologique.

L'ensemble de faits que je viens de rapporter indiquent bien que les phagocytes doivent être réellement considérés comme la source du ferment hémolytique. La macrocytase reste dans le corps de ces cellules tant que celles-ci sont à l'état normal; mais dès qu'elles subissent une lésion, à la suite de l'introduction brusque dans le péritoine de substances étrangères, une partie de la macrocytase s'échappe et agit sur les globules rouges, comme si elle avait été employée *in vitro*.

Comme la conclusion que je viens de formuler a une importance capitale dans l'étude de la résorption et de l'immunité, il est nécessaire de l'appuyer par le plus d'arguments possibles. Voilà pourquoi je me crois obligé d'attirer l'attention du lecteur sur un autre exemple de résorption d'éléments figurés.

Nous avons déjà parlé plus haut de la résorption des spermatozoïdes dans la cavité péritonéale et du rôle des macrophages dans ce phénomène. A la suite de cette résorption, tout à fait comme après celle des hématies, l'organisme acquiert des propriétés nouvelles du même ordre. M. Landsteiner (1) et nous-même (2) avons constaté que le sérum sanguin et le liquide péritonéal des animaux, auxquels on injecte du sperme de taureau, de lapin et d'homme, deviennent spermotoxiques, c'est-à-dire immobilisent et tuent les spermatozoïdes correspondants. Par contre, ces humeurs n'acquièrent jamais le pouvoir de dissoudre ces éléments, même d'une façon partielle. La disparition et la dissolution définitive des spermatozoïdes ne se produisent que dans l'intérieur des phagocytes, presque exclusivement dans les macrophages.

Moxter (3) a démontré que la spermotoxine qui apparaît dans le sérum des animaux préparés, est constituée par deux substances, correspondant à celles que l'on trouve dans les sérums hémolytiques. Ce sont la macrocytase (alexine, complément) et le fixateur (substance intermédiaire, ou sensibilisatrice). Pour lui, elles sont identiques à celles qui dissolvent les globules rouges. Sans nous arrêter ici longuement sur ce sujet, nous nous bornerons à dire que la macrocytase qui dissout les hématies et celle qui immobilise les spermatozoïdes,

(1) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1899, p. 549.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 738.

(3) *Deutsche medic. Wochenschrift*, 1900, p. 61.