

sont réellement identiques chez une même espèce animale, comme l'avait admis et développé M. Bordet. Par contre, il est impossible d'accepter l'opinion de Moxter sur l'identité des deux fixateurs. Ils doivent être considérés comme différents; c'est ce que nous avons essayé de prouver dans un de nos mémoires (1) et ce qui est conforme à la règle de la spécificité des fixateurs en général.

La question qui nous intéresse en ce moment d'une façon particulière, est de savoir où se trouvent et comment se comportent dans l'organisme vivant les deux substances constituantes de la spermotoxine. Cette question a été très bien étudiée par M. Metalnikoff (2) dans mon laboratoire. Ses expériences ont été régulièrement suivies par moi et, en présentant ici leurs résultats principaux, je puis témoigner de leur exactitude.

La spermotoxine, obtenue par M. Metalnikoff, se distingue des hémotoxines que nous avons traitées jusqu'à présent, par ceci qu'elle se développe non pas à la suite de l'injection d'éléments cellulaires d'espèce étrangère, mais à la suite de l'introduction dans l'organisme de spermatozoïdes de même espèce, le cobaye. Il s'agit ici donc de ce qu'on désigne sous le nom de d'autospermotoxine.

Le sérum de cobaye normal n'agit que très faiblement sur les spermatozoïdes de cette espèce qui, sous son influence, restent mobiles pendant plusieurs heures. Mais lorsque les cobayes ont été soumis à une ou plusieurs injections de sperme de leurs congénères, leur sérum et la lymphe péritonéale deviennent nettement toxiques et immobilisent les spermatozoïdes déjà après quelques minutes. Chez des cobayes mâles ainsi préparés, le sérum acquiert cette propriété toxique non seulement vis-à-vis des spermatozoïdes d'autres cobayes mâles, mais également contre ceux de l'individu même qui fournit le sérum. Celui-ci devient donc nettement autospermotoxique.

Si la spermotoxine était répandue dans le plasma et dans les autres humeurs du cobaye qui la fournit, elle devrait immobiliser les spermatozoïdes, contenus dans ses organes génitaux. L'expérience démontre cependant juste le contraire. Si l'on retire à un cobaye, dont le sérum est très autospermotoxique *in vitro*, ses organes mâles, on y trouve, notamment dans les épидидymes, une masse de spermatozoïdes parfaitement vivants qui conservent pendant très longtemps leur

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900. T. XIV, p. 369.

(2) *Ibid.*, p. 577.

mobilité dans l'eau physiologique. La macrocytase n'a donc pas pénétré jusqu'aux spermatozoïdes chez l'animal vivant; c'est qu'elle ne se trouve pas dans les plasmas. Injectons à un cobaye, dont le sérum est fortement autospermotoxique, une portion de sperme dans le tissu sous-cutané et une autre portion du même liquide dans la cavité péritonéale. Il se produit au premier endroit un œdème mou, rempli de liquide transsudé, dans lequel les spermatozoïdes bien vivants conservent leur mobilité pendant deux heures. Dans le liquide péritonéal les mêmes spermatozoïdes deviennent immobiles déjà après quelques minutes. Cette grande différence s'explique par ceci que, sous la peau, il n'y a pas du tout ou presque pas de leucocytes préexistants, tandis que dans le liquide péritonéal ils abondent. Avariés par l'introduction du sperme dans le péritoine, les phagocytes abandonnent une partie de leur macrocytase, suffisante pour immobiliser les spermatozoïdes. Mais lorsque M. Metalnikoff injectait dans le péritoine de ses cobayes autospermotoxiques, d'abord de l'eau physiologique, et ensuite, le lendemain, une portion de sperme, les spermatozoïdes restaient bien mobiles pendant plus d'une heure. Dans ce cas la phagolyse est très passagère et insignifiante; elle est bientôt suivie d'un fort afflux de leucocytes qui amène un englobement rapide des spermatozoïdes. Beaucoup de ces éléments sont dévorés à l'état vivant: tandis que leur corps est déjà renfermé dans le macrophage, leur queue se meut très vivement en dehors.

Toutes ces expériences démontrent bien qu'à l'état normal la macrocytase reste renfermée dans les phagocytes et ne s'en échappe que pendant la phagolyse ou bien au moment où le sang, retiré de l'organisme, se coagule. Mais en est-il de même pour le fixateur? Il est facile de prouver que cet autre ferment soluble circule dans les plasmas de l'organisme vivant. Nous avons déjà dit que les spermatozoïdes d'un cobaye, dont le sérum est très autospermotoxique, restent vivants pendant longtemps dans la solution physiologique de sel marin. Mais si nous les introduisons, *in vitro*, dans du sérum d'un cobaye neuf, ils ne restent mobiles que peu de temps (pendant 10-20 minutes), tandis que les spermatozoïdes d'un cobaye normal vivent dans le même sérum pendant plusieurs heures. Cette différence s'explique par le fait que les spermatozoïdes du cobaye autospermotoxique, quoique bien vivants, ont cependant absorbé du fixateur pendant la vie de l'animal. Ce fixateur se trouvait donc dans les humeurs et a pu pénétrer jusqu'aux organes mâles. Ici les spermatozoïdes se

sont chargés de fixateur et, une fois transportés dans du sérum de cobaye neuf, riche en macrocytase, ils ont perdu leurs mouvements très vite. En même temps les spermatozoïdes témoins, n'ayant pas absorbé de fixateur, ont pu vivre longtemps dans le même sérum.

Comme la macrocytase reste fixée aux phagocytes, son origine ne peut être douteuse : elle est élaborée par ces cellules. Mais le fixateur qui est libre dans les humeurs et qui est justement la substance qui se développe en si grande quantité chez les animaux traités, d'où provient-il ? La solution précise de cette question n'est pas facile ; et cependant il y a bien des faits qui indiquent également son origine phagocytaire. Nous savons déjà que les sérums des animaux neufs ne renferment que peu ou quelquefois peut-être même pas du tout de fixateur. Celui-ci n'apparaît abondamment qu'à la suite de la résorption des éléments correspondants, hématies ou spermatozoïdes. Cette résorption, nous l'avons dit, est presque exclusivement l'œuvre des macrophages. Dans les cas justement où les hématies, injectées dans la cavité péritonéale d'un animal de même espèce, passent directement dans la lymphe, sans être lésées ni, sauf quelques exceptions, englobées par les phagocytes, le fixateur ne se produit pas. Lorsque les hématies d'oie, introduites avec du sang défibriné sous la peau de cobaye, y subissent une dissolution partielle dans le liquide de l'exsudat, et où la phagocytose est plus réduite que dans le péritoine, la production du fixateur est faible. Après l'injection du même sang d'oie dans le péritoine de cobaye, suivie de phagocytose complète, le fixateur se produit en plus grande abondance. Il existe donc dans tous ces cas un rapport constant entre le degré de phagocytose et la production du fixateur. Comme celui-ci facilite l'accès de la cytase aux cellules et comme la résorption de ces éléments se fait surtout dans les macrophages, on arrive nécessairement à cette conclusion que le fixateur est un second ferment phagocytaire qui se produit en abondance pendant la digestion intracellulaire. Seulement, au lieu de rester dans le contenu des phagocytes, le fixateur est en partie excrété en dehors de ces éléments ; il passe dans le plasma du sang et dans d'autres humeurs et finit par disparaître de l'organisme, probablement à la suite de son élimination par les émonctoires.

Chez les Invertébrés, où nous avons vu que les hématies étrangères se résorbent aussi dans l'intérieur des phagocytes, nous n'avons jamais pu constater de propriété hémolytique du liquide sanguin, même après des injections de sang répétées. Il faut en conclure que chez ces

animaux la quantité de fixateur suffit seulement pour amener la dissolution des hématies dans l'intérieur des phagocytes. A partir des poissons (nous rappelons l'exemple des hématies de cobaye, résorbées dans l'organisme du poisson doré), la production du fixateur devient beaucoup plus abondante et ce ferment peut être facilement démontré par son action *in vitro*.

Cette surproduction d'un ferment qui agit dans la résorption phagocytaire, trouve son analogue dans le passage de certains ferments digestifs, comme l'amylase et la pepsine chez l'homme et le chien, dans le sang et l'urine, ainsi que nous l'avons mentionné dans le précédent chapitre.

Un des meilleurs arguments en faveur de la thèse que nous développons ici, nous a été fourni par l'analyse des phénomènes qui se passent avec les sérums autospérmatotoxiques de cobaye. Cette idée des autotoxines a été d'abord exprimée par M. Ehrlich dans ses mémoires, publiés en collaboration de M. Morgenroth et déjà cités à plusieurs reprises. M. Ehrlich s'est demandé si l'organisme qui résorbe, non plus des hématies d'espèce étrangère, mais des globules rouges de l'espèce propre, serait tout aussi capable de développer des substances hémolytiques. Dans ce but il a injecté du sang, prélevé à des chèvres, à ces mêmes chèvres ou à d'autres individus de même espèce. MM. Ehrlich et Morgenroth (1) ont pu obtenir dans ces conditions des sérums isotoxiques, c'est-à-dire des sérums qui dissolvaient bien les hématies de chèvre, provenant d'autres individus que ceux qui avaient été traités par le sang et qui fournissaient le sérum. Seulement, pour obtenir ce résultat, ils devaient injecter non pas du sang intact, mais bien du sang mélangé avec de l'eau. Les hématies du sang intact passent facilement dans la circulation de l'animal de même espèce, sans être touchées par les phagocytes. Au contraire, les hématies, avariées et en partie dissoutes par l'eau additionnée, sont facilement englobées et digérées par les phagocytes. Or, on sait depuis les expériences de M. Bordet, que les stromas des globules rouges suffisent pour la production du fixateur, tandis que l'hémoglobine ne donne pas lieu au développement de ce ferment par l'organisme. Comme les stromas, injectés avec du mélange de sang et d'eau, doivent être bien dévorés par les macrophages, on conçoit facilement que ces phagocytes puissent servir pour l'élaboration du fixateur.

(1) *Berliner klin. Wochenschr.*, 1900, p. 453.

La résorption des globules rouges et celle des spermatozoïdes que nous avons présentées comme exemples, peuvent servir de schémas pour les phénomènes de résorption des éléments figurés en général. Lorsqu'on introduit dans l'organisme d'autres espèces de cellules, les processus qui s'ensuivent, révèlent toujours le même caractère : réaction inflammatoire avec intervention prépondérante des macrophages ; digestion intraphagocytaire des éléments introduits ; surproduction et excrétion des fixateurs. Tandis que la macrocytase est toujours la même chez la même espèce animale, les fixateurs sont au contraire différents et spécifiques. En dehors des hémofixateurs et des spermofixateurs que nous avons déjà décrits, on obtient aussi à la suite de l'injection des cellules correspondantes, des leucofixateurs, des néphrofixateurs, des hépatofixateurs, des trichofixateurs, etc. Il ne rentre pas dans notre programme de traiter ici ce sujet (1). Nous avons voulu simplement insister sur les côtés de la résorption des cellules qui touchent de très près le problème de l'immunité. Dans le prochain chapitre nous devons du reste revenir encore une fois sur quelques points, concernant les phénomènes de la résorption.

(1) Nous avons donné un aperçu de l'état actuel de cette question des poisons cellulaires, ou cytotoxines, dans la *Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1901, 13 janvier, p. 1.

## CHAPITRE V

### RÉSORPTION DES LIQUIDES ALBUMINOÏDES

Résorption des substances albuminoïdes. — Les précipitines du sérum sanguin qui apparaissent à la suite de la résorption des sérums et du lait. — Résorption de la gélatine. — Origine leucocytaire du ferment qui digère la gélatine. — Antienzymes. — Antiprésure. — Les anticytotoxines. — Sérums antihémotoxiques. — Leurs deux parties constituantes : l'anticytase et l'antifixateur. — Action de l'anticytase. — Les antispermotoxines. — Origine des anticytotoxines. — Théorie d'Ehrlich sur cette question. — Origine de l'antihémotoxine. — Origine de l'antispermotoxine. — Production de cet anticorps par les mâles châtrés. — L'antispermofixateur produit à l'exclusion des spermatozoïdes. — Répartition de la spermotoxine et de l'antispermotoxine dans l'organisme.

Nous avons dit au commencement du précédent chapitre que diverses substances liquides des plus compliquées au point de vue de la composition chimique, peuvent être résorbées par les tissus et utilisées par l'organisme, sans avoir besoin d'être modifiées par les sucs digestifs du canal intestinal. Maintenant il faut préciser les phénomènes qui se passent dans ce cas et essayer d'établir le mécanisme de la résorption des liquides dans l'organisme vivant.

Nous avons déjà cité les exemples du sérum sanguin, du lait et du blanc d'œuf qui peuvent être facilement utilisés par l'organisme qui les reçoit directement dans le péritoine ou sous la peau. La preuve que ces substances sont modifiées, digérées par les tissus, est fournie par l'observation que leur injection amène nécessairement des changements appréciables des propriétés du sang. M. Th. Tchistovitch (1), dans un travail fait à l'Institut Pasteur, a montré le premier que la résorption des sérums sanguins d'anguille et de cheval par l'organisme du lapin, provoque dans le sang de ce dernier la production des précipités spécifiques. Le sérum sanguin des lapins vaccinés contre le sérum d'anguille toxique, donne un précipité avec le sérum d'anguille ; le sérum de lapins, traités avec du sang de cheval, donne un précipité

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, T. XIII, p. 413.