

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.

semblable avec du sérum de cheval, etc. Cette propriété a été depuis confirmée et étudiée par plusieurs observateurs qui l'ont utilisée pour la reconnaissance du sang humain dans les recherches médico-légales (1).

M. Bordet (2) a fait de son côté la découverte que les injections intrapéritonéales de lait de vache à des lapins provoquent dans le sérum sanguin de ces derniers la propriété de donner un précipité spécifique avec du lait de vache seulement. Cette précipitation accuse une grande ressemblance avec la coagulation de la caséine, sans que pour cela on ait le droit d'identifier la substance qui fait précipiter avec la présure. Ce fait a été confirmé pour plusieurs autres espèces de lait et M. Schütze (3), dans un travail exécuté à l'Institut de Berlin, essaye de l'appliquer pour la différenciation des divers laits. Dans le même ordre d'idées, on a fait des recherches sur les précipitines artificielles, qui se développent dans le sang à la suite de l'injection de blanc d'œuf et d'autres albuminoïdes. MM. Leclainche et Vallée (4) ont préparé des animaux, dont le sérum produit un précipité avec de l'albumine urinaire. Les réactions biologiques par les précipitines se montrent plus sensibles que tous les réactifs chimiques proprement dits. Ces substances spécifiques des sérums doivent être considérées comme appartenant au groupe des ferments solubles et se rapprochent plutôt des fixateurs que des cytases, car elles résistent bien au chauffage à 56°. Leur action baisse peu à peu à partir de 60° et ne se détruit qu'au-dessus de 70°.

Un ferment soluble analogue a été découvert dans le sérum sanguin d'animaux, traités par des injections de gélatine. C'est à M. Delezenne, qui a étudié cette question dans son laboratoire à l'Institut Pasteur, qu'on doit les documents les plus importants et les plus complets sur la résorption de la gélatine. Le sérum sanguin des animaux normaux ne possède qu'un pouvoir très faible, souvent même nul, de liquéfier la gélatine. Mais lorsqu'on injecte plusieurs fois de cette substance, le sérum, comme c'est la règle pour les éléments figurés et toute une série de substances liquides, acquiert une activité beau-

(1) Deutsch, Comptes rendus du XIII^e congrès international de médecine de Paris, *Centralb., f. Bakteriologie*, 1901, T. XXIX; Uhlenhuth, *Deutsche med., Wochenschr.*, 1900, 7 février; Wassermann et Schütze, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1901, 18 février, p. 187.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, T. XIII, p. 240.

(3) *Zeitschrift für Hygiene*, 1901, T. XXXVI, p. 5.

(4) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1901, p. 51.

coup plus prononcée. Sans donner de précipité, la gélatine est simplement dissoute et ne peut plus se solidifier lorsqu'on la refroidit. Le ferment du sérum qui produit cet effet ressemble aux précipitines parce qu'il résiste bien à la température de 56° et ne se détruit qu'au delà de 60°. Comme les trypsines, il agit en milieu faiblement alcalin, neutre ou faiblement acide; mais la meilleure digestion se fait dans un milieu légèrement alcalin.

La question qui nous intéresse surtout, c'est l'origine de ce ferment qui digère la gélatine. Lorsqu'on injecte quelques centimètres cubes d'une solution de cette substance à 10 0/0 dans le péritoine des animaux de laboratoire, on provoque sûrement au bout de quelques heures une forte leucocytose du liquide péritonéal. Il se produit un afflux considérable de ces cellules, parmi lesquelles les microphages^s sont encore plus nombreux que les macrophages. Lorsqu'à une goutte pendante d'un pareil exsudat on ajoute un peu de solution de rouge neutre d'Ehrlich, on voit presque immédiatement apparaître une coloration intense de gouttelettes nombreuses, logées dans l'intérieur des deux catégories de leucocytes. Il est donc de toute évidence que la gélatine provoque une forte chimiotaxie positive des phagocytes mobiles et qu'elle est absorbée par ces cellules. Cet exemple nous prouve que les phagocytes peuvent non seulement englober des corps solides, comme les divers éléments figurés, les grains colorés, etc., mais qu'ils sont aussi aptes à absorber des substances liquides, introduites dans les tissus et les cavités de l'organisme.

Les données, apportées par M. Delezenne, démontrent d'une façon très précise le rôle des phagocytes mobiles dans la digestion de la gélatine. Les meilleurs résultats sous ce rapport lui ont été fournis par le chien. On sait qu'il est facile de provoquer chez cet animal une exsudation aseptique, très riche en leucocytes. Cet exsudat, débarrassé du sérum et lavé avec de l'eau physiologique, donne dans ce même liquide une solution qui digère faiblement la gélatine. Mais si on produit l'exsudation chez un chien, traité préalablement avec plusieurs injections de cette substance, on obtient des leucocytes, dont l'extrait, obtenu par le même procédé, digère d'une façon beaucoup plus considérable la gélatine. Le pouvoir digestif des leucocytes du chien préparé est quelquefois cinq fois plus fort que celui des leucocytes du chien normal. Il y a donc incontestablement dans cet exemple une propriété digestive acquise qui accuse un renforcement notable de l'activité phagocytaire.

Chez les chiens préparés, les leucocytes ont un pouvoir digestif vis-à-vis de la gélatine sensiblement plus fort que celui de leur sérum sanguin, ce qui indique que la source du ferment soluble doit être cherchée précisément dans les phagocytes. Les résultats de ces recherches nous seront d'une grande utilité dans l'étude de l'immunité proprement dite.

Depuis longtemps déjà, on a essayé de rapprocher les ferments solubles, diastases, ou enzymes, des substances albuminoïdes. M. Nencki et M^{me} Sieber (1) soutiennent cette opinion par leurs nouvelles recherches sur la composition chimique de la pepsine. Il y a dans tous les cas ce point commun entre les deux catégories de substances, que leur résorption par l'organisme est suivie de l'apparition dans le sang de ferments antagonistes. Comme après l'injection dans les cavités ou les tissus de lait, de blanc d'œuf, de sérums, etc., se produisent des précipitines spécifiques, de même l'injection de certaines enzymes provoque la formation dans l'organisme des anti-enzymes, ou antidiastases.

On savait déjà depuis assez longtemps que le sérum sanguin de beaucoup d'animaux empêche l'action de certaines enzymes. Ainsi Röden a établi que le sérum de cheval normal retarde ou même empêche complètement la coagulation du lait par la présure. On a observé souvent aussi que les sérums normaux gênent plus ou moins la digestion des albuminoïdes par la trypsine. Mais ce n'est que plus récemment qu'on s'est mis à préparer des anti-enzymes par l'injection à des animaux d'enzymes correspondantes. Ainsi M. Hildebrandt (2) a réussi à obtenir une antiémulsine dans le sérum des lapins, auxquels il injectait de l'émulsine à plusieurs reprises. MM. Fermi et Pernossi (3) ont préparé une antitrypsine. M. v. Dungen (4) a obtenu une antidiastase contre les enzymes protéolytiques de quelques bactéries. Mais de toutes les anti-enzymes, la mieux étudiée jusqu'à présent est sans conteste l'antiprésure, obtenue indépendamment par M. Morgenroth (5) et M. Briot (6). Le premier de ces

(1) *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1901, T. XXXII, p. 291.

(2) *Virchow's Archiv.*, 1893, T. CXXXI, p. 32.

(3) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894, T. XVIII, p. 83.

(4) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1898, 15 août.

(5) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1899, T. XXVI, p. 349 et 1900, T. XXVII, p. 721.

(6) Étude sur la présure et l'antiprésure. Sceaux, 1900. *Thèse de la Faculté des sciences de Paris*, n° 4.

savants traitait des chèvres avec des quantités croissantes de présure et pouvait s'assurer par des recherches comparatives minutieuses de l'apparition et de l'augmentation de la quantité d'antiprésure dans le sérum du sang. La chèvre qui a donné le meilleur résultat s'est arrêtée dans le développement de l'antiprésure et il a été impossible de faire dépasser au pouvoir antiprésurant une certaine limite.

M. Briot a obtenu l'antiprésure aussi chez des lapins, auxquels il injectait de la présure liquide à plusieurs reprises. Il a pu s'assurer que l'antiprésure du sérum de cheval est une substance non dialysable et précipitable par l'alcool et certains sels. Comme les précipitines et la diastase qui digèrent la gélatine, l'antiprésure résiste parfaitement au chauffage à 55°-56°; même le chauffage à 58° n'a aucun effet sur le sérum antiprésurant. Mais à 60° la chaleur commence à devenir nuisible et après trois heures à 62° le sérum a perdu tout pouvoir d'empêcher la coagulation de la caséine par la présure. MM. Morgenroth et Briot admettent tous les deux que l'antiprésure neutralise la présure par une action directe.

Les poisons cellulaires d'origine animale, ou les cytotoxines, dont il a été question dans le précédent chapitre, donnent également lieu à la production d'anticorps spéciaux, ou anticytotoxines. L'étude de ces dernières présente un intérêt tout particulier pour qui s'intéresse à la question de l'immunité au point de vue général. La première découverte de ces anticytotoxines a été faite à propos de l'étude du pouvoir toxique du sérum sanguin d'anguilles. MM. Camus et Gley (1) et, indépendamment d'eux, M. H. Kossel (2) ont démontré que des animaux, traités avec des doses croissantes de sérum d'anguille, acquièrent une propriété antitoxique qui protège leurs globules contre l'action hémolytique de l'ichtyotoxine, ou substance toxique du sang d'anguilles. M. Th. Tchistowitch (3) a non seulement confirmé cette découverte, mais y a ajouté de nouvelles données intéressantes.

En mélangeant *in vitro* le sérum antitoxique avec des globules rouges de l'espèce qui fournit ce sérum et en y ajoutant du sérum hémolytique d'anguille, on constate que les hématies se conservent très bien. Dans des tubes témoins, dans lesquels le sérum antitoxique est remplacé par du sérum normal de même espèce, les globules rouges se dissolvent au contraire très facilement sous l'influence toxique du

(1) *Archives intern. de Pharmacodynamie*, 1898, T. III et IV.

(2) *Berliner Klinische Wochenschr.*, 1898, n. 7.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, T. XIII, p. 406.

sérum d'anguille. Chez des animaux (lapins), traités avec ce dernier liquide, il s'établit non seulement un pouvoir antitoxique du sang, mais même les hématies acquièrent une résistance plus ou moins prononcée contre l'ichtyotoxine du sérum d'anguilles. Lorsqu'on débarrasse les globules rouges du sérum de lapins (traités avec du sérum d'anguilles), et que l'on ajoute aux premiers de l'ichtyotoxine, la dissolution très souvent ne se fait point. Seulement, d'après les expériences de M. Tchistowitch, entre cette résistance acquise des hématies et le pouvoir antitoxique du sang, il n'y a pas de rapport direct. Quelquefois même, on observe une sorte d'antagonisme entre les deux propriétés, c'est-à-dire que les globules rouges d'un lapin, dont le sérum est fortement antitoxique, peuvent être très sensibles à l'action du poison d'anguille, et inversement.

L'action toxique du sérum d'anguille vis-à-vis des globules rouges d'une grande quantité de vertébrés, est une propriété naturelle qui ne demande aucun traitement de ces poissons. C'est le pouvoir antitoxique, dirigé contre l'ichtyotoxine, qui, lui, ne se développe qu'à la suite de la préparation des animaux par des doses croissantes de sérum d'anguille. Et cependant il y a aussi des antitoxines naturelles qui se présentent dans le sang d'homme ou d'animaux non préparés et qui agissent contre les poisons cellulaires, les cytotoxines, très répandues dans le sang d'un grand nombre d'espèces animales.

M. Besredka (1) a démontré que le sérum sanguin de l'homme et de beaucoup de vertébrés contient une substance qui empêche les globules rouges de se dissoudre sous l'influence des sérums sanguins d'espèce étrangère. Pour révéler la présence de ces antitoxines, il est utile de chauffer les sérums à 56° et de leur ajouter des globules rouges de même espèce et du sérum hémolytique d'espèce étrangère. Dans ces conditions, la dissolution des hématies ne se produit pas, tandis que leur mélange avec du sérum hémolytique provoque inévitablement l'hémolyse.

Mais, à côté de ces antihémolysines naturelles, il existe une quantité d'antihémolysines ou antihémotoxines artificielles. C'est M. Bordet (2) qui le premier a attiré l'attention sur ce sujet d'une grande importance générale. Il en a obtenu d'abord, en injectant du sérum sanguin de poule qui possède un fort pouvoir hémolytique vis-à-vis des hématies de lapin, à des individus de cette dernière espèce.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, T. XV.

(2) *Ibid.*, 1899, T. XIII, p. 283.

Après quelques injections, le sérum de ces lapins préparés s'est montré antihémotoxique contre le sérum de poule. Plus tard (1), M. Bordet a obtenu un sérum contre une hémotoxine artificielle. Le sérum de cobaye est inoffensif pour les hématies de lapin. Mais, lorsqu'on injecte à des cobayes du sang de lapin à plusieurs reprises, le sérum des premiers devient très dissolvant pour les globules rouges de lapin. Pour empêcher cette action, il suffit d'injecter plusieurs fois à des lapins du sérum hémotoxique de cobayes préparés. Le sérum de ces lapins devient antihémotoxique et protège très bien les hématies de lapin contre l'action dissolvante du sérum de cobaye.

Dans les sérums hémolytiques normaux, tels que les sérums d'anguille et de poule, on n'a pas pu révéler la présence de deux substances qui agissent en s'unissant. Au contraire, dans les sérums, obtenus à la suite de la préparation des animaux par l'injection de sang d'espèce étrangère, on démontre facilement, comme il a été développé dans le précédent chapitre, la présence de deux substances constituantes qui sont : la macrocytase (alexine, complément) et le fixateur (amboceptor d'Ehrlich, substance sensibilisatrice de Bordet). Voilà pourquoi l'étude des antihémotoxines obtenues contre les hémotoxines artificielles présente un intérêt beaucoup plus grand. Comme la dissolution des globules rouges, dans ce cas, peut être empêchée soit par une action antitoxique, dirigée contre la cytase, soit par une neutralisation du fixateur (puisque le concours de ces deux substances est indispensable pour que la dissolution ait lieu), M. Bordet s'est demandé si le sérum antitoxique, obtenu par lui chez des lapins, est anticytasique ou antifixateur, ou bien s'il renferme les deux propriétés à la fois. Avant de résoudre ce problème, il a fallu établir quelques caractères essentiels des sérums antihémotoxiques artificiels. Le principal parmi eux est la résistance de ces antihémotoxines au chauffage à 55°-60° et même à des températures plus élevées ; même, chauffées à 70°, les antihémotoxines conservent, au moins en partie, leur propriété fondamentale. Sous ce rapport, ces substances s'éloignent des cytases et se rapprochent des précipitines, des fixateurs et des agglutinines.

Les expériences, exécutées par M. Bordet avec une grande précision, ont démontré que dans le sérum de ses lapins, traités avec le sérum hémotoxique spécifique de cobayes, se trouvent réunies deux

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, T. XIV, p. 270.

substances : une anticytase et un antifixateur. Mais, tandis que la première de ces antitoxines se trouve en abondance, la quantité d'antifixateur est très faible. Voici comment M. Bordet a été amené à ce résultat. Pour empêcher les globules rouges de lapin de se dissoudre dans le sérum hémotoxique de cobaye, il lui a fallu ajouter une dose considérable (10 à 20 fois) de sérum antitoxique. Mais, lorsqu'il chauffait ce dernier à 55°, la quantité de ce sérum, nécessaire pour empêcher l'hémolyse, pouvait être réduite dans une très forte proportion. Au lieu d'ajouter au sérum hémotoxique 10 ou 20 volumes de sérum antitoxique, il suffisait d'additionner trois et quelquefois seulement deux volumes de ce sérum chauffé. Comme nous le savons déjà, le chauffage à 55° détruit la macrocytase qui devait se trouver dans le sang antitoxique de lapin. Cette cytase par elle-même est incapable de dissoudre les globules rouges de même espèce ; mais, ajoutée au fixateur du sérum hémotoxique de cobaye, la macrocytase du sérum de lapin les dissout très bien. D'où la conclusion que, dans le sérum hémotoxique de cobaye, devait se trouver une quantité de fixateur suffisante pour permettre la dissolution des globules rouges par la macrocytase du sérum de lapin. Ce sérum antitoxique, ne pouvant empêcher l'hémolyse qu'à condition d'être ajouté en forte proportion, ne contient donc que peu d'antifixateur. Lorsque, par le chauffage de ce sérum à 55°, on détruit la macrocytase de lapin, ceci a pour résultat que le mélange de sérum antitoxique de lapin et de sérum hémotoxique de cobaye qui dissolvait les globules rouges de lapin, les laisse intacts. C'est que le fixateur libre contenu dans ce mélange ne trouvait pas de macrocytase disponible : celle de lapin étant détruite par le chauffage, celle de cobaye étant neutralisée par le sérum antitoxique. L'expérience que je viens de relater prouve donc que ce sérum antitoxique renferme de l'anticytase spécifique. Cette anticytase est capable de neutraliser la macrocytase de cobaye, mais est tout à fait impuissante contre la macrocytase de lapin. Cette dernière circonstance permet de rechercher si le sérum antitoxique de lapin renferme, en dehors de l'anticytase, un antifixateur spécifique. M. Bordet a préparé un mélange de sérum antitoxique de lapin, chauffé à 55°, avec du sérum hémotoxique de cobaye, également chauffé à 55°. Dans ce mélange, les deux macrocytases (celle de lapin et celle de cobaye) ont été détruites par la chaleur, tandis que les antitoxines du sérum de lapin et le fixateur du sérum hémotoxique sont restés intacts. Ce mélange, faute de ma-

crocytases, était incapable de dissoudre les globules rouges de lapin. En lui ajoutant du sérum frais de lapin neuf, non chauffé, on introduisait la macrocytase de lapin. Comme celle-ci ne pouvait être neutralisée par l'anticytase du sérum antitoxique et était incapable par elle-même de dissoudre les hématies de lapin, elle ne devrait produire l'hémolyse qu'à condition qu'il se trouve dans le mélange une quantité suffisante de fixateur spécifique libre, non neutralisée. Or, en réalité, les globules rouges de lapin ne se dissolvaient pas dans le mélange décrit, ce qui prouve que le fixateur était devenu inactif par suite de la présence d'un antifixateur dans le sérum antitoxique de lapin. Je n'ai pas besoin d'entrer dans plus de détails des expériences de M. Bordet qui ont bien démontré ce fait que dans le sérum antitoxique de ses lapins se trouvaient réellement deux antitoxines : une anticytase abondante et un antifixateur en quantité beaucoup plus faible.

MM. Ehrlich et Morgenroth (1) ont de leur côté et indépendamment de M. Bordet constaté qu'un sérum antihémotoxique est très riche en anticytase. Après avoir à plusieurs reprises injecté du sérum de cheval normal (très riche en cytase) à une chèvre, ils ont obtenu dans le sérum sanguin de celle-ci une anticytase très active contre la cytase de cheval. Ce sérum antitoxique de chèvre ne renfermait pas d'antifixateur, ce qui est tout naturel parce que le sérum de cheval qui servait pour les injections provenait de chevaux normaux qui ne renfermaient point ou très peu de fixateurs. Mais même dans un autre cas, où ces savants (2) injectaient à un chien du sérum de mouton très riche en fixateur spécifique pour les globules rouges de chien, ils ne réussirent pas non plus à obtenir un antifixateur. Ces faits n'enlèvent rien à la valeur de la découverte de l'antifixateur par M. Bordet, mais démontrent seulement que cette antitoxine ne peut être dans certains cas retrouvée dans les sérums. MM. Ehrlich et Morgenroth expriment à ce propos eux-mêmes cette supposition que dans ces exemples l'antifixateur reste fixé à la cellule qui le produit, sans être excrété dans le sang.

Les données bien précises que nous venons de résumer, semblent se trouver en désaccord avec les affirmations de quelques autres chercheurs. Ainsi M. Schütze (3), à la suite de ses recherches sur le sérum

(1) *Berliner klinische Wochenschr.* 1900, p. 684. P. Ehrlich, *Proceedings of the R. Society*, 1900, n° 432, p. 424.

(2) *Berliner klin. Wochenschr.* 1901, p. 570.

(3) *Deutsche medic. Wochenschr.* 1900, p. 431.

antihémotoxique de cobayes, dirigé contre l'hémotoxine de lapin, est arrivé à ce résultat que dans le premier il ne se produit qu'un anti-fixateur. Comme il n'injectait à ses cobayes que du sérum hémotoxique de lapin, chauffé à 60° et par conséquent dépouillé de la macrocytase, il en avait conclu que dans ce sérum il ne restait que le fixateur spécifique, capable de provoquer la formation d'une antitoxine. Celle-ci devait par conséquent être un antifixateur. M. Paul Müller (1) a formulé une conclusion analogue, après avoir injecté à des lapins du sérum hémotoxique de poules, chauffé. Ces injections amenèrent la formation dans le sérum de lapin d'une antitoxine que M. Müller regarda comme un antifixateur.

MM. Ehrlich et Morgenroth (2) s'élevèrent contre cette interprétation, se basant sur leurs expériences avec les sérums des animaux normaux. Ils ont pu établir que ces sérums, injectés à l'état frais ou après chauffage à 60°, donnent lieu à la production d'une même antihémotoxine qui n'est autre que l'anticytase. Lorsque MM. Schütze et P. Müller, en chauffant les sérums, croyaient les avoir entièrement privés d'éléments cytasiques, ils ne tenaient pas compte de la possibilité des cytases de se transformer, sous l'influence du chauffage, en des corps différents, inaptés à produire l'hémolyse, mais bien capables de provoquer la formation des anticytases. MM. Ehrlich et Morgenroth désignent ces nouveaux corps, dérivés des cytases, sous l'influence des températures entre 55°-60°, sous le nom de *complémentoïdes*. Ce sont donc ces complémentoïdes qui ont amené dans les expériences de MM. Schütze et Müller la production d'antitoxines qui n'étaient autres que les anticytases.

Dans tous les travaux que nous venons de résumer, les anticytases ont été obtenues par l'injection à des animaux de divers sérums sanguins frais ou chauffés. M. Wassermann (3) a trouvé un autre procédé pour arriver au même résultat. Il injecte à des cobayes les leucocytes de lapins, soigneusement débarrassés de toutes traces de sérum. Au bout de quelque temps le sérum sanguin des cobayes ainsi traités devient faiblement, mais nettement anticytasique. De cette expérience, son auteur tire entre autres cette conclusion que les leucocytes renferment réellement des cytases, comme il a été souvent affirmé par plusieurs observateurs.

(1) *Centralblatt für Bakteriologie*. 1901. T. XXIX, p. 175.

(2) *Berliner klinische Wochenschrift*. 1901. p. 251.

(3) *Zeitschrift für Hygiene*, 1901. T. XXXVII, p. 190.

Comment les anticytases agissent-elles sur les cytases? A ce sujet, tous les savants qui se sont occupés de cette question répondent de la même façon que cette action des anticytases est directe. M. Bordet pense que les deux substances se combinent assez intimement pour que le chauffage soit incapable de les décomposer. On sait que les cytases sont très thermolabiles et que leur propriété hémolytique est détruite déjà à 55°. Les anticytases, au contraire, sont beaucoup plus résistantes au chauffage, comme il a été dit plus haut. M. Bordet a préparé des mélanges de sérum hémolytique, cytasique, et de sérum antihémolytique, des mélanges neutres, c'est-à-dire inactifs sur les globules rouges ou agissant d'une façon très faible sur des hématies sensibilisées par le fixateur spécifique. Ces mélanges ne manifestaient pas non plus de propriétés antihémotoxiques ou bien n'exerçaient ce pouvoir que dans une proportion très faible. Si dans ces mélanges les cytases restent libres à côté des anticytases, il est à prévoir que leur chauffage à 55° restituera la fonction antihémotoxique des anticytases, car, les cytases étant détruites à 55°, il ne restera plus dans les mélanges que de l'anticytase active. Les expériences, faites dans ce sens, ont démontré que le chauffage de ces mélanges ne restitue pas l'action antihémotoxique, c'est-à-dire que l'anticytase a été définitivement combinée avec la cytase.

MM. Ehrlich et Morgenroth se sont assurés que leur antihémotoxine n'exerce aucune influence ni sur les globules rouges, ni sur le fixateur et n'est capable que d'empêcher l'action de la cytase. Ils introduisaient les hématies de lapin dans un mélange de sérum de chèvre, chauffé à 56° qui n'avait conservé que son fixateur, et de sérum anticytasique. Ensuite, ils débarrassaient les globules rouges, par centrifugation, du liquide qui les baignait et les mettaient en contact avec du sérum hémolytique de cheval normal. La dissolution des hématies se faisait sans la moindre entrave, parce que l'anticytase était complètement enlevée pendant la centrifugation et ne s'était combinée ni avec les globules rouges, ni avec le fixateur.

MM. Ehrlich et Morgenroth ont obtenu des anticytases diverses, en injectant du sérum de plusieurs espèces animales à d'autres mammifères. Mais ils ont remarqué que les injections de sérum d'espèce voisine étaient incapables d'amener la formation d'anticytases. Ainsi l'injection de sérum de chèvre à des moutons, ou de celui de mouton à des chèvres, n'avaient jamais produit de sérum anticytasique.

En dehors des sérums antihémotoxiques, on a obtenu déjà plusieurs