

autres sérums anticystotoxiques analogues. Ainsi M. Delezenne (1) a préparé des sérums qui empêchent l'action de la névrotaxine et du poison cellulaire qui détruit les cellules hépatiques. Nous (2) avons pu obtenir un sérum de lapin qui empêche les spermatozoïdes de ce rongeur d'être immobilisés par la spermotoxine spécifique de cobaye. Plus tard M. Metalnikoff (3) a préparé dans mon laboratoire un autre sérum antispermotoxique qui empêchait la spermotoxine spécifique de lapin d'immobiliser les spermatozoïdes de cobaye.

Comme l'histoire de ces antispermotoxines présente certains côtés intéressants au point de vue général, nous devons nous arrêter sur quelques-uns de leurs caractères. Les deux antispermotoxines mentionnées se distinguent par certaines particularités. Lorsque M. Metalnikoff s'est mis à injecter à ses cobayes de la spermotoxine de lapin, il pensait que la tâche était bien facile et qu'après quelques injections, le sérum des cobayes deviendrait déjà antispermotoxique. Le résultat s'est montré cependant tout à fait contraire à cette prévision. Le sérum de ses animaux, mélangé avec du sérum spermotoxique, a été impuissant à empêcher l'immobilisation des spermatozoïdes de cobaye. Ce n'est que lorsqu'il chauffa à 56° le sérum de ses cobayes traités, que le pouvoir antispermotoxique apparut avec la plus grande netteté. L'inefficacité du sérum non chauffé devait donc dépendre de l'action toxique de la macrocytase de cobaye, car ce n'est qu'elle qui a pu être détruite par le chauffage. Or, pour que cette macrocytase agisse, il faut la présence du fixateur, ce qui amène à la supposition que le sérum des cobayes injectés par M. Metalnikoff ne renfermait pas d'antifixeur. Cette hypothèse a été pleinement confirmée par l'expérience. M. Metalnikoff introduisait dans un mélange de sérum antispermotoxique chauffé à 56° et de sérum spermotoxique, une goutte de sperme de cobaye. Les spermatozoïdes continuaient leurs mouvements de la façon normale. Mais lorsqu'il ajoutait ensuite quelques gouttes de sérum de cobaye neuf, non chauffé, les spermatozoïdes s'immobilisaient presque instantanément. Il y avait donc dans le mélange de la macrocytase de lapin, neutralisée par l'anticytase du sérum de cobaye préparé et c'est pour cela que les spermatozoïdes restaient mobiles. Mais il y avait dans le même mé-

(1) Le travail de M. Delezenne sera publié prochainement dans les *Annales de l'Institut Pasteur*.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, T. XIV, p. 5.

(3) *Ibid.*, p. 583

lange aussi le fixateur spécifique, provenant du sérum spermotoxique de lapin, qui restait libre, non neutralisé. Les spermatozoïdes mobiles s'étaient imprégnés de ce fixateur et il suffisait d'un peu de macrocytase de cobaye (contre laquelle l'anticytase était impuissante) pour qu'ils cessent brusquement leurs mouvements.

Il n'est donc pas douteux que le sérum de cobayes, traités avec de la spermotoxine, ne renfermait que de l'anticytase et ne contenait du tout ou presque pas d'antifixeur. Tel n'est pas le cas de l'antispermotoxine que nous avons obtenue chez des lapins, traités avec du sérum spermotoxique de cobayes. Il a suffi de quelques injections consécutives pour que le sérum des lapins traités acquière la propriété d'empêcher l'action du sérum spermotoxique de cobaye sur la mobilité des spermatozoïdes de lapin. Dans le mélange de sérum antispermotoxique et de sérum spermotoxique, ces spermatozoïdes continuaient à se mouvoir pendant très longtemps, tandis que dans le mélange témoin, préparé avec du sérum de lapin neuf et du sérum spermotoxique, ils s'immobilisaient au bout de quelques minutes. Pour obtenir cet effet si manifeste, il n'était pas du tout besoin de chauffer le sérum antispermotoxique, comme dans le cas de M. Metalnikoff. Aussi j'ai fait presque toutes mes expériences avec des sérums frais, non chauffés. Comme le sérum de lapin contient de la macrocytase, capable d'immobiliser les spermatozoïdes, sensibilisés par le fixateur, et comme cette macrocytase ne peut être nullement neutralisée par l'anticytase, active contre la macrocytase de cobaye, le fait que je viens de signaler indique que le sérum antispermotoxique de mes lapins préparés renfermait de l'antifixeur. Entre le sérum antispermotoxique de M. Metalnikoff et le mien, la différence est semblable à celle que l'on observe entre les sérums antihémotoxiques. Il y en a qui ne renferment que de l'anticytase, mais il y en a d'autres qui contiennent sûrement aussi de l'antifixeur.

Comme ce résultat présente une importance générale, j'ai dû le vérifier encore par un autre procédé. J'ai injecté à quelques lapins du sérum spermotoxique de cobayes et à d'autres du sérum de cobaye normal. Comme la quantité de cytases est à peu près la même dans les deux, si les sérums antispermotoxiques ne contiennent que de l'anticytase, la force des sérums, obtenus à la suite d'injections de sérum normal et de sérum spécifique, devrait être la même. L'expérience démontre juste le contraire. Le sérum antispermotoxique de lapins, traités avec du sérum de cobaye normal, a été toutes les fois

beaucoup moins actif que le sérum de lapins, injectés avec du sérum spermotoxique de cobayes préparés. Le premier ne renfermait que de l'anticytase, tandis que le second contenait en plus de l'antifixeur. Les expériences de M. Weichhardt (1), exécutées dans mon laboratoire, ont corroboré la conclusion que je viens de formuler.

Renseignés sur la constitution des anticytotoxines, nous pouvons passer à la question de l'origine de ces corps, ainsi que de celle des ferments analogues qui agissent dans la résorption des substances albuminoïdes dans le sang et dans les tissus.

Nous avons déjà mentionné que les leucocytes sont chargés de ferment soluble qui digère la gélatine et que chez des animaux, traités avec des injections de gélatine, ces cellules élaborent une plus grande quantité de ferment. Il se manifeste dans ce cas une sorte d'éducation des leucocytes pour une production plus forte de ferment digestif, d'une façon tout à fait analogue à ce qui a été signalé dans le troisième chapitre pour l'augmentation des ferments pancréatiques dans la digestion intestinale. Il est donc bien permis de considérer les leucocytes, et probablement les phagocytes en général, comme la source du ferment soluble qui digère la gélatine.

En est-il de même des autres substances qui prennent une part active à la résorption des substances albuminoïdes dans les humeurs et les tissus de l'organisme ? Jusqu'à présent, on n'a pas encore étudié l'origine des précipitines et des antifermens, tels que l'antiprésure. Le problème étant très complexe et difficile, il est impossible dès maintenant de le résoudre. On sait bien que l'introduction de ces substances dans l'organisme provoque une réaction semblable à celle que nous avons signalée à propos de l'injection de la gélatine dans la cavité péritonéale des cobayes. Ainsi M. Morgenroth (2) a observé chez ses chèvres que l'injection sous-cutanée de présure stérile amenait la formation d'infiltrations étendues au point d'inoculation, accompagnée de fièvre ; on a le droit d'en conclure que la présure provoque une forte réaction leucocytaire. Par des expériences directes M. Hildebrandt (3) a démontré que la présure, renfermée dans des tubes de verre capillaires qu'il introduisait sous la peau de lapins, provoquait chez leurs leucocytes une forte chimiotaxie positive. Celle-ci amenait la formation d'un bouchon leucocytaire long de plusieurs

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, T. XV.

(2) *Centrab. f. Bakteriologie*, 1899, T. XXVI, p. 352.

(3) *Virchow's Archiv.*, 1893, T. CXXXI, p. 7.

millimètres. Or, nous savons par M. Briot que le lapin est capable de produire de l'antiprésure. M. Hildebrandt a en outre constaté que plusieurs autres diastases, ou ferments hydrolysants, tels que la sucrase et l'émulsine, donnent lieu au même phénomène de chimiotaxie. La réaction leucocytaire est donc un phénomène général consécutif à l'introduction dans les tissus de substances de composition chimique complexe, capables de provoquer la formation des anticorps. On serait tenté à la suite de cette donnée d'accepter en règle que les leucocytes sont capables de produire ces dernières substances. Bien que cette hypothèse soit très probable, il n'y a pas encore assez de faits pour être autorisé à la proclamer comme démontrée.

Comme ce sont les globules rouges qui sont atteints par les hémotoxines, on pourrait se demander si ce ne sont pas ces éléments mêmes qui se défendent par la production des antihémotoxines, dont ils excrètent le superflu dans le sang et les humeurs en général ? Les recherches, faites à ce sujet, se rapportent surtout à l'antihémotoxine du sérum sanguin de lapins par rapport à l'ichtyotoxine du sérum d'anguille.

Il est donc nécessaire d'examiner les documents, réunis sur les anticytotoxines et les corps analogues, pour essayer de se rendre compte de leur origine probable. Un grand nombre de données précises, accumulées sur les antihémotoxines, ne nous renseignent pas assez sur la source de ces substances.

Examinons d'abord cette question, est-il possible d'attribuer aux globules rouges la fonction de produire les antihémotoxines ? Si ces éléments en sont réellement la source, il est probable que les globules rouges d'animaux dont le sérum est antihémotoxique, manifesteront une grande résistance aux toxines ; ainsi nous savons que les globules blancs, qui produisent la gélatinase, digèrent beaucoup mieux la gélatine que le sérum des mêmes animaux. D'après les expériences de M. Tchistowitch (*l. c.*) sur les lapins, immunisés contre l'ichtyotoxine des anguilles, il faut admettre que les globules rouges de ces animaux sont souvent très sensibles à l'action du poison, alors que le sérum sanguin des mêmes lapins manifeste un fort pouvoir antihémolytique. Ce n'est que plus tard, lorsque le sérum perd une grande partie de ce pouvoir, que les hématies deviennent sensibles à l'ichtyotoxine.

Mais, avant d'abandonner l'hypothèse de la production des antihémotoxines par les globules rouges, il faut voir si elle ne peut pas être conciliée avec les faits, grâce à l'application de la théorie des chaînes

latérales de M. Ehrlich (1). Cette théorie a été créée dans le but d'expliquer la production des antitoxines et leur action sur les toxines bactériennes et végétales. Plus tard, M. Ehrlich l'a étendue aux cytotoxines, aux anticytotoxines et aux substances bactéricides.

D'après M. Ehrlich, la molécule complexe des substances albuminoïdes renferme, en dehors du noyau central, immuable, une quantité de chaînes latérales, ou récepteurs, qui remplissent diverses fonctions accessoires et servent notamment pour la nutrition des cellules. Ces récepteurs ont une grande affinité pour les diverses substances, nécessaires pour entretenir les éléments vivants. Dans la vie normale, ces récepteurs saisissent des molécules alimentaires, comme une feuille de la *Dionaea* saisit une mouche qui lui sert de nourriture. Dans des conditions particulières, les mêmes récepteurs peuvent s'accrocher des molécules complexes de substances albuminoïdes, telles que les différentes toxines. Dans ce cas, le récepteur, au lieu de se combiner avec une molécule qui entretient la vie, fixera une molécule qui empoisonne la cellule. D'après la théorie de M. Ehrlich sur la constitution des toxines, leurs molécules renferment un groupement atomique *toxophore*, celui qui empoisonne, et un autre groupement, le groupement *haptophore*, celui qui se combine avec le récepteur. Le groupement toxique d'un poison complexe, tel que l'ichtyotoxine, ne peut pénétrer dans un globule rouge qu'à l'aide du groupement haptophore et du récepteur correspondant. Lorsqu'une hématie a absorbé une grande quantité de molécules d'ichtyotoxine, l'action de tous les groupements toxophores réunis rend la vie impossible et le globule se dissout. Mais lorsqu'une hématie n'a été touchée que par quelques molécules toxiques, incapables de compromettre la vie, il ne se produit que l'immobilisation des récepteurs qui se sont combinés avec les groupements haptophores de l'ichtyotoxine. Comme ces récepteurs remplissent une fonction importante dans la nutrition du globule rouge, celui-ci les reproduit en quantité plus grande qu'ils n'étaient au début. On sait que dans les phénomènes de réparation, a lieu souvent une surproduction des parties néoformées et, d'après M. Ehrlich, c'est à cela qu'est due la présence des antitoxines dans les humeurs. Les récepteurs, développés en excès par les globules rouges, remplissent ces cellules et n'y trouvant plus de place, sont rejetés au dehors.

(1) *Klinisches Jahrbuch*, 1897, T. VI ; *Proceedings of the Royal Society*, 1900, n° 432, p. 424. Ehrlich, Lazarus et Pincus, *Leukaemie, etc.*, *Nothnagel's Specielle Pathologie u. Therapie*, 1901, T. VIII, *Schlussbetrachtungen*, p. 163.

C'est alors qu'ils passent dans le sang et les autres liquides de l'organisme. Lorsqu'à la suite d'une nouvelle injection de toxine, celle-ci est résorbée dans le sang, elle y rencontre une quantité de récepteurs libres, doués d'avidité pour le groupement haptophore de la molécule de la substance toxique. La combinaison chimique entre les deux substances se fait aussitôt dans les plasmas, ce qui empêche le groupement haptophore de la toxine de se réunir avec le récepteur des globules rouges et de léser ces cellules en y introduisant le groupement toxophore. D'après cette théorie, les mêmes récepteurs qui, à l'état libre dans les humeurs remplissent la fonction *antitoxique*, deviennent dans l'intérieur des globules rouges les véhicules d'intoxication et remplissent par conséquent une fonction *philotoxique*. On a comparé souvent ce rôle si opposé des récepteurs au paratonnerre. Tant qu'ils sont attachés à la molécule du protoplasma vivant, ils attirent la toxine, comme un paratonnerre attire la foudre lorsqu'il est mal installé.

Avec cette interprétation, il est facile de concevoir que les globules rouges d'animaux, dont les humeurs sont antihémotoxiques, soient sensibles à l'action toxique du sérum d'anguille, comme ceci a été observé par M. Tchistowitch. Une fois débarrassées de leurs humeurs protectrices, les hématies de l'organisme immunisé, mises en contact avec l'ichtyotoxine (sérum d'anguille), attirent par leurs récepteurs multiples les groupements haptophores du poison. Ceux-ci entraînent à leur tour les groupements toxophores qui dissolvent les globules rouges sans la moindre entrave. Mais cette théorie n'explique pas les cas, cependant nombreux, dans lesquels les hématies de lapins, vaccinés contre le venin d'anguille, résistent bien à ce poison. MM. Camus, Gley et Kossel sont arrivés indépendamment à ce résultat que les globules rouges de lapins immunisés, soigneusement débarrassés de sérum et soumis à l'action de l'ichtyotoxine restent sans être dissous, tandis que les hématies de lapins neufs subissent dans les mêmes conditions une dissolution rapide. M. Tchistowitch a, de son côté, confirmé le même fait et y a ajouté cette notion que la résistance des globules rouges s'observe le plus souvent à une période, où le sérum de lapin perd son pouvoir antitoxique. Si les récepteurs des hématies de lapins immunisés, grâce à leur grande affinité pour le groupement haptophore de la molécule d'ichtyotoxine, ne font qu'attirer le groupement toxophore de ce poison, comme le paratonnerre mal placé attire la foudre, les hématies ne devraient jamais manifester de résistance. Pour expliquer

cette contradiction on ne pourra pas supposer que les hématies, devenues résistantes, se sont débarrassées de leurs récepteurs. En effet, si ces récepteurs sont si nécessaires à la nutrition de la cellule, que leur manquement a provoqué cette surproduction extraordinaire qui a inondé les humeurs, il est évident qu'on ne peut pas admettre l'existence de globules rouges tout à fait dépourvus de récepteurs correspondants.

Examinée à des points de vue différents, l'hypothèse de la production de l'antihémotoxine par les globules rouges se heurte à des difficultés très grandes. Il devient donc probable que la source de cette antitoxine doit être cherchée dans d'autres éléments cellulaires, et il est permis de se rappeler des cellules qui manifestent une réaction générale et locale des plus constantes à la suite de chaque injection d'ichtyotoxine. M. Tchistowitch a observé en effet que le sérum d'anguille, introduit chez des lapins à dose non mortelle, mais immunisante, provoque une forte hyperleucocytose.

La question de l'origine des anticytotoxines étant si compliquée, il a fallu pour l'éclaircir chercher un moyen expérimental d'exclure l'organe, dans lequel on pouvait supposer la source de cet anticorps. Comme on ne pouvait point penser à éliminer les globules rouges ou blancs, ni la plupart des tissus et organes, il ne restait qu'une voie capable d'amener à ce résultat. C'était la suppression des organes génitaux mâles. Nous savons déjà que l'injection de sperme provoque facilement la production d'une spermotoxine et que cette spermotoxine donne lieu au développement d'une antispermotoxine correspondante. Si ce sont les spermatozoïdes, c'est-à-dire les éléments, ayant une affinité particulière pour la spermotoxine, qui élaborent l'antitoxine, on devait supposer que les mâles châtrés seraient incapables de la produire. Dans cet ordre d'idées, nous avons exécuté un grand nombre d'expériences qui nous ont pleinement prouvé que les lapins mâles, privés de leurs organes sexuels, étaient tout aussi capables de développer dans leurs humeurs l'antispermotoxine que les lapins témoins, ayant conservé leur appareil génital mâle intact. Les lapines, ainsi que les jeunes lapins des deux sexes, n'ayant pas encore atteint leur maturité sexuelle, réagissent aussi aux injections de spermotoxine par la production de l'antispermotoxine correspondante. Le doute n'est donc pas possible : les éléments spécifiques, sensibles à l'action d'une cytotoxine, ne sont pas du tout indispensables pour le développement de l'anticytotoxine correspondante. Ce résultat se trouve en pleine harmo-

nie avec la supposition, exposée plus haut, que les globules rouges ne peuvent pas être considérés non plus comme source de l'antihémotoxine. Seulement, pour le cas de l'antispermotoxine, le fait a pu être établi par la méthode expérimentale d'une façon rigoureuse.

Mais ici surgit la question suivante. Nous avons vu que les anticytotoxines sont constituées par deux substances différentes : une anticytase et un antifixateur. La première est une antitoxine, capable de neutraliser la macrocytase, ce ferment soluble qui sert pour attaquer indifféremment toutes sortes d'éléments cellulaires. Il n'est donc point étonnant que l'exclusion des spermatozoïdes n'empêche nullement la production de l'anticytase par un organisme qui reçoit des injections de cytotoxines. Celles-ci, comme nous le savons déjà, renferment de la cytase à côté du fixateur spécifique ; la macrocytase peut toucher à n'importe quel genre de cellules animales, pourvu qu'elle trouve quelque fixateur ou un autre moyen quelconque pour pénétrer dans l'intérieur de ces éléments figurés. Nous avons vu que l'antispermotoxine, obtenue par M. Metalnikoff chez les cobayes, ne renfermait que de l'anticytase. Parmi ses animaux, traités avec de la spermotoxine, il se trouvait un cobaye mâle châtré qui, aussi, a produit de l'anticytase. Il n'y a rien d'étonnant dans ce fait, car la cytase injectée a dû se fixer sur beaucoup d'autres cellules qui ont pu développer l'anticytase.

Mais l'exemple de l'antispermotoxine de nos lapins châtrés est bien différent. Pour manifester son action, le sérum de ces lapins n'avait pas besoin d'être chauffé à 56° ; il n'était pas nécessaire de le débarrasser de sa propre macrocytase qui aurait pu agir sous l'influence du fixateur, si celui-ci était resté libre dans la spermotoxine ajoutée, faute d'absence de l'antifixateur. Ce dernier se trouvait donc sûrement dans le sérum des mâles châtrés, qui s'étaient montrés capables de produire non seulement de l'anticytase, mais aussi de l'antifixateur. Ce résultat a encore été vérifié par des expériences comparatives sur des lapins mâles châtrés, dont les uns recevaient du sérum spermotoxique de cobaye, tandis que les autres n'avaient reçu que du sérum de cobaye normal. Il a été établi plusieurs fois que la quantité des cyta-ses reste à peu près invariable chez des animaux normaux et chez des vaccinés (1). Si donc les antispermotoxines ne renfermaient que de l'anticytase, les injections de sérum spécifique de cobaye et de sérum

(1) Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 499 ; v. Dungern, *Münchener medicinische Wochens.*, 1900 p. 678.