

M. J. Bordet (1), dans un travail exécuté dans notre laboratoire, arriva au même résultat à la suite d'expériences variées et très démonstratives.

Et cependant plusieurs voix autorisées s'élevèrent contre cette manière de voir. C'est surtout l'école de M. R. Pfeiffer qui s'est prononcée contre l'origine leucocytaire de la substance bactéricide du sérum sanguin. MM. Pfeiffer et Marx (2) et Moxter (3) insistèrent sur ce fait que les liquides des exsudats, riches en leucocytes, sont souvent beaucoup moins bactéricides que le sérum du sang des mêmes animaux.

Depuis nombre d'années, frappé de la différence considérable entre la fonction phagocytaire des macrophages et celle des microphages, j'ai supposé que les résultats contradictoires des observateurs cités pouvaient s'expliquer par la différence de nature des leucocytes des divers exsudats et du sang qui servait pour la préparation des sérums. J'ai prié M. Gengou de fixer son attention sur ce point important et de comparer le pouvoir bactéricide des exsudats, riches en microphages, avec celui d'autres, renfermant beaucoup de macrophages, et aussi avec du sérum sanguin des mêmes animaux. M. Gengou (4) a exécuté ses expériences avec une précision et un soin remarquables et comme je les ai suivies de très près, je suis en état d'en certifier la parfaite exactitude.

Pour obtenir des exsudats très riches en microphages, M. Gengou injectait dans la plèvre de chiens et de lapins de la gluten-caséine, d'après la méthode de M. Buchner. Généralement 24 heures après, il pouvait recueillir une grande quantité de liquide avec une masse de leucocytes, presque exclusivement microphages. Pour avoir des exsudats macrophagiques, M. Gengou injectait dans la cavité pleurale de ses animaux des globules rouges lavés de cobaye ; deux jours après, il retirait de la plèvre un liquide très visqueux, ne renfermant, en fait d'éléments figurés, que des macrophages. Après l'isolement des leucocytes par la centrifugation des exsudats, M. Gengou lavait les cellules avec de l'eau physiologique et leur ajoutait ensuite un volume égal de bouillon. Ce mélange subissait la congélation, d'après la méthode de M. Buchner, après quoi on le soumettait à la température de 37°. Dans

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 462.

(2) *Zeitschrift für Hygiene*, 1898. T. XXVII, p. 272.

(3) *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1899, n° 42.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904. T. XV, p. 68.

ces conditions, les leucocytes, tués par le froid, abandonnaient au liquide leur substance bactéricide.

Étudié de cette façon, le pouvoir bactéricide de l'extrait des microphages s'est montré toujours supérieur à celui du sérum sanguin correspondant. La plus grande différence a été obtenue chez le chien, où, comme nous l'avons déjà mentionné dans le chapitre précédent, le sérum du sang est dépourvu de propriété bactéricide vis-à-vis de la bactériémie, tandis que l'extrait des microphages la manifeste d'une façon considérable. L'extrait microphagique des exsudats de lapins s'est montré plus actif que le sérum sanguin dans la destruction des bacilles charbonneux, typhique, coli et du vibrion cholérique.

Le résultat de toutes ces expériences ne peut être mis en doute. Les microphages, recueillis dans les exsudats aseptiques du chien et du lapin, contiennent plus de substance bactéricide que le sérum sanguin des mêmes animaux. Il n'est pas douteux non plus que cette substance bactéricide soit la même dans les microphages et dans le sérum sanguin : dans les deux cas, elle est détruite par le chauffage à 55° et, sous tous les autres rapports, elle se comporte de même façon.

Les expériences de M. Gengou avec les extraits de macrophages ont démontré au contraire que ce liquide n'exerce aucun pouvoir bactéricide. Disons de suite que ce fait ne peut nullement prouver l'absence du ferment bactéricide dans les macrophages. L'examen direct des phénomènes qui se passent dans l'intérieur de ces cellules démontre de la façon la plus évidente que les macrophages tuent et digèrent les microbes. Seulement, ce processus se fait généralement beaucoup plus lentement que dans les microphages, ce qui tient probablement à la quantité plus faible de substance bactéricide dans les macrophages. Dans ces conditions, on comprend aisément que cette substance ne passe pas du tout ou ne passe que très faiblement dans les extraits. Il n'y a rien d'étonnant à ce que, avec une méthode de préparation des extraits aussi imparfaite, la plus grande partie de la substance bactéricide reste définitivement dans les corps des cellules.

Les faits que nous venons d'exposer expliquent suffisamment la grande différence entre les résultats obtenus par les divers observateurs au sujet du pouvoir bactéricide des exsudats. Lorsque ceux-ci sont riches en microphages, la propriété bactéricide est très forte ; lorsqu'au contraire les exsudats renferment une grande quantité de macrophages, le pouvoir bactéricide peut être très faible ou même nul.

Les expériences que nous venons de résumer confirment cette conclusion que les microphages doivent être considérés comme la source de la substance bactéricide des humeurs. Mais ici se pose la question suivante : les microphages sécrètent-ils cette substance pendant leur vie, l'abandonnant au plasma sanguin, ou bien ne s'échappent-elle qu'après la mort des leucocytes et l'avarie de ces cellules, provoquée par diverses causes extérieures ? Nous touchons ici à un problème qui a été beaucoup discuté et qui présente une très grande importance pour la question de l'immunité en général.

Après la découverte du pouvoir bactéricide des sérums, plusieurs savants se sont mis à chercher la source de la substance bactéricide. M. Hankin (1) et bientôt après Kanthack et Hardy (2) ont exprimé l'opinion que cette substance est le produit de sécrétion des leucocytes éosinophiles qui représenteraient une sorte de glandes unicellulaires mobiles. Cette théorie n'a pu être soutenue par des arguments solides et doit être considérée comme généralement abandonnée, car elle est en plein désaccord avec des faits bien établis. Ainsi, divers poissons osseux, malgré l'absence totale de granulations éosinophiles ou pseudo-éosinophiles, ne sont pas moins capables, grâce à leurs phagocytes, de détruire une quantité de microbes pathogènes (Mesnil, *l. c.*).

Une théorie semblable a été énoncée par M. H. Buchner (3). Seulement pour lui ce ne sont pas les leucocytes éosinophiles qui sécrètent la substance bactéricide, mais les leucocytes en général. Se dirigeant vers l'endroit menacé par les microbes, ces cellules sécrètent leur produit bactéricide qui se répand dans le plasma des exsudats et du sang. Dans ces humeurs, les microbes subissent une destruction plus ou moins complète ou au moins une avarie grave qui les rend plus sensibles à l'attaque des phagocytes. Au Congrès international d'Hygiène, tenu à Budapest en 1894, M. Buchner a proclamé cette thèse que « les leucocytes remplissent une fonction importante dans la défense naturelle de l'organisme » ... « à l'aide de substances solubles qu'ils sécrètent ». Plus tard ses élèves, MM. Hahn (4) et Schattentfroh (5) ont essayé de confirmer cette théorie par des expériences

(1) *Centralblatt f. Bakteriol.*, 1892. T. XII, pp. 777 et 809; 1893. T. XIV, p. 852.

(2) *Proceedings of the R. Soc. London*, 1892. T. LII, p. 267; *Philosophical Transactions*, 1894. T. CLIIIV, p. 279.

(3) *Münchener medicinische Wochenschr.*, 1894, p. . . . et 1897, p. . . .

(4) *Archiv für Hygiene*, 1895. T. XXV, p. 438; 1896. T. XXVIII, p. 342. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1896, p. 864.

(5) *Archiv. f. Hygiene*, 1897. T. XXXI, p. 1; 1899. T. XXXV, p. 433. *Münchener medic. Wochenschr.*, 1898, nos 12 et 30.

précises, mais il leur a été impossible d'atteindre ce but d'une manière satisfaisante. Plus récemment, un autre élève de M. Buchner, M. Lachtchenko (1), a publié un travail, dans lequel il croit avoir trouvé l'argument probant. Voici en quoi il consiste. Un sérum sanguin, par lui-même dépourvu de propriété bactéricide, l'acquiert quelques minutes après qu'on lui a ajouté des globules blancs d'une autre espèce de mammifère. Ainsi les leucocytes de lapin, ajoutés à du sérum de chien, lui communiquent aussitôt le pouvoir bactéricide, alors qu'un grand nombre de cellules restent vivantes et mobiles. Mais lorsqu'on ajoute les leucocytes de même espèce au sérum de lapin, le liquide ne devient pas plus bactéricide qu'avant. Le même résultat qu'avec le sérum de chien peut être obtenu en mélangeant les leucocytes de lapin avec le sérum sanguin de cheval, de porc et d'autres espèces. M. Lachtchenko conclut de ces faits à la sécrétion vitale de la substance bactéricide par les leucocytes de lapin, irrités par le sérum d'espèce étrangère. Comme un effet analogue a pu être observé avec des mélanges de leucocytes de lapin avec du sérum d'espèce étrangère, chauffé à 60°, M. Lachtchenko se croit à l'abri de l'objection que l'abandon de la substance bactéricide résulte de la mort ou de l'avarie des globules blancs. Pour lui cet effet, nuisible sur les globules blancs, ne peut être produit que par une substance fragile, détruite par le chauffage à 60°. M. Lachtchenko oublie que les leucocytes sont en général des cellules délicates, capables d'être altérées même par des liquides qui ne les tuent pas. Or, on sait que les sérums, chauffés à 60°, conservent encore leur pouvoir d'agglutiner les leucocytes, ce qui doit gêner ces cellules dans leur fonctionnement normal.

M. Trommsdorf (2), dans un travail du laboratoire de M. Buchner, a essayé de compléter les résultats de M. Lachtchenko et de les appuyer par de nouvelles expériences plus démonstratives. Mais il n'a pu réussir que dans quelques cas à obtenir un sérum bactéricide, après avoir ajouté des leucocytes de lapin à du sérum sanguin d'autres animaux. « Parmi un grand nombre de mes expériences — dit M. Trommsdorf — très souvent je n'ai pas pu réussir à extraire les alexines des leucocytes de lapin, d'après la méthode de Lachtchenko » (p. 385). D'un autre côté, M. Trommsdorf a voulu établir l'état vivant des leucocytes, mélangés avec un sérum étranger, et est arrivé au résultat suivant : « dans la plupart des cas, de même que dans les exsudats frais, le

(1) *Archiv. f. Hygiene*, 1900. T. XXXVII, p. 290.

(2) *Archiv für Hygiene*, 1901. T. XL, p. 382.

nombre de leucocytes vivants après leur traitement avec du sérum de cheval actif, ainsi qu'avec du sérum inactif (chauffé à 60°) de chien, de bœuf et de cheval, oscillait entre 60 et 80 % » (p. 391). Malgré ces constatations, M. Trommsdorf arrive à la conclusion que la présence de l'alexine dans ces sérums, additionnés de leucocytes, doit être, « avec la plus grande probabilité », attribuée à la sécrétion de la part de leucocytes vivants. Nous considérons comme beaucoup plus probable que l'alexine, dans les cas où elle passait dans le sérum, était due à la désagrégation des leucocytes morts, dont la quantité montait jusqu'à 40 %, c'est-à-dire presque jusqu'à la moitié de leur nombre total. Notre conclusion est, en tout cas, beaucoup plus conforme aux résultats plus constants et plus précis, obtenus par d'autres méthodes.

Malgré l'insuffisance de preuves en faveur de la théorie des sécrétions bactéricides des leucocytes, elle a été très favorablement accueillie par un grand nombre de savants. Comme elle se heurtait à ce fait général que, dans l'animal réfractaire, les microbes restent vivants dans les plasmas des exsudats et sont, à cet état, englobés par les phagocytes, il a été très important de résoudre cette contradiction fondamentale par des expériences précises. On a souvent essayé d'obtenir du plasma sanguin et de comparer son action bactéricide à celle du sérum de même animal. Dans le précédent chapitre, nous avons déjà mentionné une tentative dans cette voie, faite par M. Sawtchenko. M. Hahn (1) avait essayé avant lui de préparer du plasma avec de l'histon ajouté à du sang. Comme ce « plasma » se montrait tout aussi bactéricide que le sérum sanguin, M. Hahn en conclut que la substance bactéricide, sécrétée par les leucocytes vivants, circule dans le sang vivant. Dans toutes ces expériences, il a été impossible d'éviter certaines causes d'erreur et c'est pour cela que M. Gengou (2) a entrepris dans mon laboratoire une nouvelle série de recherches, tâchant d'obtenir avec du sang un liquide ressemblant autant que possible au plasma normal. La méthode qu'il a employée a été décrite en détail dans un mémoire, sur un sérum anticoagulant, qu'il a publié avec M. Bordet (3). Le sang était recueilli dans des tubes paraffinés et centrifugé aussitôt dans d'autres tubes, dont les parois étaient également couvertes d'une couche de paraffine. Le liquide ainsi préparé est cer-

(1) *Archiv für Hygiene*, 1895. T. XXV, p. 103 et *Berliner klin. Wochenschrift*, 1896, p. 864.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 232.

(3) *Ibid.*, p. 129.

tainement plus voisin du plasma circulant que ne l'est le sérum sanguin, obtenu après la coagulation du sang. Mais, malgré cela, il est loin d'être identique au vrai plasma normal, car il se coagule encore, quoique tardivement. M. Gengou comparait, dans leur action bactéricide, le sérum sanguin et le liquide, décanté après la coagulation tardive de l'humeur, analogue au plasma. Il a exécuté un grand nombre d'expériences avec les deux liquides, provenant de chiens, lapins et rats. Il étudiait comparativement leur pouvoir bactéricide vis-à-vis de la bactérie, du bacille typhique et du vibrion cholérique. J'ai suivi de très près toutes ces expériences et je puis entièrement confirmer les données, communiquées par M. Gengou, à savoir que le liquide, se rapprochant du plasma, possède un pouvoir bactéricide insignifiant ou nul, tandis que le sérum sanguin manifeste presque toujours cette propriété à un degré prononcé.

A la suite des recherches de M. Gengou que je viens de résumer, il devient impossible de soutenir plus longtemps la théorie des sécrétions bactéricides par les leucocytes ou par n'importe quel autre genre de cellules. La substance bactéricide ne circule pas dans le plasma sanguin, ni dans celui des exsudats, et cela suffit pour lui refuser la qualité d'un produit de sécrétion. Son apparition dans le sérum sanguin est due, comme celle du fibriniférent, à la destruction ou à l'avarie plus ou moins grave des phagocytes.

Ce fait, sur lequel nous devons insister, contredit d'une façon formelle l'opinion récemment formulée par M. Wassermann (1). Dans un travail, consacré à l'immunité naturelle contre les microbes, ce savant soumet ses animaux (cobayes) à l'action d'un sérum anticystasique (ou antialexique), dont la préparation, exposée dans le cinquième chapitre de ce livre, ne présente pas de difficultés. Sous l'influence de ce sérum, les cobayes inoculés dans le péritoine, avec une forte dose de *Coccobacilles typhiques*, meurent infectés, tandis que les témoins inoculés de même, mais ayant reçu en outre du sérum de lapin normal, chauffé à 60°, résistent définitivement. M. Wassermann pense que ses premiers cobayes succombent à cause de l'impossibilité de lutter contre le bacille typhique au moyen de la cytase libre, celle-ci étant neutralisée par le sérum anticystasique. Le fait, signalé par M. Wassermann, est parfaitement exact et a pu être confirmé par M. Besredka (2), dans un travail exécuté dans mon laboratoire. Malgré cela, il est impossible de

(1) *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1901, n° 1, p. 4.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 209.

partager l'opinion de M. Wassermann sur le rôle de l'anticytase dans son expérience. Comme l'a bien démontré M. Besredka, le sérum anticytasique agit non seulement en neutralisant le ferment bactéricide, mais aussi par ses autres propriétés, notamment par une action qui empêche la stimulation des phagocytes.

Dans la lutte de l'organisme du cobaye contre une forte dose de coccobacilles typhiques (40 fois mortelle dans les expériences de M. Wassermann), la cytase libre joue un rôle si infime que même l'injection à un cobaye d'une grande quantité de sérum (3 c. c.) de cobaye neuf (renfermant beaucoup de cytase) ne l'empêche pas de mourir. Ce n'est que le sérum sanguin d'autres espèces (lapin ou bœuf) qui est capable de sauver un cobaye contre une quantité si grande de bacilles typhiques.

M. Wassermann a eu tort de croire que son expérience se rapporte à l'immunité naturelle. Elle rentre tout à fait dans le cadre des phénomènes de l'immunité acquise. En effet, l'immunité naturelle du cobaye ne se manifeste que contre une dose 40 fois moindre que celle employée par M. Wassermann. Aussi, les cobayes témoins qui recevaient une quantité aussi grande de coccobacilles typhiques, dépassant de 40 fois la limite de leur immunité naturelle, devaient être préservés de la mort par une forte injection de sérum sanguin de lapin neuf, chauffé à 60°. Ce sérum, privé de la cytase, gardait ses autres qualités, dont tirait profit l'organisme de cobaye et notamment il exerçait une action stimulante sur les phagocytes de cobayes. L'immunité des témoins de M. Wassermann était donc bien une immunité acquise à la suite de l'introduction dans leur organisme d'un sérum stimulant de lapin. Voilà pourquoi l'analyse du travail de cet observateur devra être reculée jusqu'au moment où nous traiterons les phénomènes de l'immunité acquise sous l'influence des sérums normaux.

Nous devons donc persister dans cette opinion que les plasmas de l'animal normal, ne renfermant pas de cytases, ne peuvent jouer un rôle bactéricide dans l'immunité naturelle, rôle qui incombe à la cytase renfermée dans l'intérieur des phagocytes.

Ce résultat s'accorde d'ailleurs très bien avec tout l'ensemble des faits concernant la destruction des microbes dans l'organisme. La transformation en granules des vibrions cholériques atténués que l'on observe quelquefois dans le péritoine pendant la période de la phagolyse et l'absence de cette transformation dans des conditions où les leucocytes du péritoine sont protégés contre cette avarie, s'expliquent très

bien. Dans le premier cas, le phénomène de Pfeiffer est provoqué par la substance bactéricide échappée des leucocytes altérés par les substances étrangères que l'on injecte dans le péritoine ; dans le second cas, ce phénomène ne se produit pas, parce que les leucocytes restent intacts. L'absence de cette transformation granuleuse dans la chambre antérieure de l'œil et dans le tissu sous-cutané s'explique aussi très facilement par le fait que la substance bactéricide, n'existant pas dans le plasma sanguin, ne peut passer dans les exsudats de l'œil et de la peau (1).

La substance bactéricide est donc bien quelque chose qui reste dans l'intérieur des phagocytes intacts chez l'animal vivant et qui s'échappe de ces cellules, lorsqu'elles ont été avariées soit dans le corps même de l'animal, soit en dehors de l'organisme, dans le sang extrait. Nous savons déjà que M. Buchner l'a désignée sous le nom d'alexine et il nous reste à examiner si cette substance est la même cytase qui digère les éléments figurés lors de leur résorption.

(1) Depuis le premier travail de M. Nuttal, on avait signalé une certaine action bactéricide de l'humeur aqueuse. Ce fait doit être pris en considération dans l'étude de la question de l'origine phagocytaire de la substance bactéricide des humeurs. Si cette substance provient réellement des phagocytes, elle ne devrait pas se trouver dans l'humeur aqueuse qui est transparente et ne renferme du tout ou presque pas de leucocytes. Or, quelquefois ce liquide détruit un certain nombre de microbes. Cette contradiction apparente s'explique par le fait que l'action bactéricide peut être exercée par toutes sortes de liquides, tels que l'eau physiologique, les bouillons nutritifs, etc. La propriété bactéricide de l'humeur aqueuse rentre dans cette catégorie. Elle est, en général, beaucoup plus faible que celles du sérum et des exsudats et n'est pas modifiée par le chauffage à 55°-56°. Dans quelques humeurs aqueuses, il intervient aussi un peu de cytase, ou vraie substance bactéricide, car il y a des humeurs aqueuses qui se coagulent et qui, à la centrifugation, laissent un petit dépôt de leucocytes. Ces résultats ont été obtenus par M^{me} Metchnikoff.

Il ne faut pas oublier que, même dans l'action bactéricide des sérums sanguins, une certaine part revient au changement de milieu qu'éprouvent les microbes et aux phénomènes plasmolytiques qui s'ensuivent. Mais il n'est pas possible d'attribuer à ce facteur toute la propriété bactéricide des sérums et des exsudats, ainsi que le pensent M. Baumgarten (*Arbeiten a. d. pathol.-anat. Institute in Tübingen*, 1899. T. III et *Berlin. klin. Wochenschr.*, nos 7-9) et ses élèves, MM. Jetter et Walz, soutenus par M. A. Fischer (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1900. T. XXXV, p. 4). L'idée de réduire la destruction des bactéries dans les sérums et les exsudats, à l'effet de la pression osmotique, a été récemment longuement analysée par M. v. Lingelsheim (*Zeitschrift f. Hyg.*, T. XXXVII, p. 134). Il arrive avec beaucoup de justesse à cette conclusion que « l'existence dans le sang extravasculaire ou dans le sérum de corps bactéricides agissant comme ferments solubles ne peut plus être niée à l'heure actuelle » (p. 167). En étudiant cette question, il ne faut pas perdre de vue que ces substances bactéricides (alexines, compléments, ou cytases) donnent lieu à la production dans l'organisme animal de substances antagonistes, desquelles nous avons entretenu le lecteur dans le cinquième chapitre.

Depuis ses premières recherches sur la propriété du sérum sanguin normal de dissoudre les globules rouges d'espèce étrangère, M. Buchner (1) s'est prononcé sur l'identité de la substance hémolytique et de la substance bactéricide d'un même sérum. Dans les deux cas, il s'agit pour lui d'une seule et même substance de nature albuminoïde, de la même « alexine ». Dans ses travaux postérieurs, M. Buchner a essayé de confirmer et de développer cette thèse. M. Bordet (2) a, à plusieurs reprises, fourni des arguments en faveur de la même opinion, contre laquelle se sont prononcés MM. Ehrlich et Morgenroth (3). D'après ces observateurs, un seul sérum peut renfermer plusieurs alexines, ou « compléments », selon leur nomenclature. Un même sérum peut renfermer même deux compléments, dont l'un est détruit par le chauffage à 55°, tandis que l'autre résiste à cette température et est beaucoup plus stable à la chaleur. Dans un de leurs derniers mémoires, MM. Ehrlich et Morgenroth insistent surtout sur la valeur d'une expérience, qui leur a permis, à l'aide de filtration, de séparer les deux compléments du sérum normal de chèvre, dont l'un s'attaque aux globules rouges de cobaye et l'autre à ceux de lapin.

M. Max Neisser (4) a adopté ces idées sur la pluralité des alexines. Conformément à l'opinion de MM. Ehrlich et Morgenroth, un même sérum peut posséder plusieurs compléments pour attaquer les hématies de diverses espèces et d'autres compléments pour les microbes. En faveur de sa thèse, M. Neisser résume ses expériences sur l'absorption des compléments qui lui semblent prouver la pluralité des alexines. En centrifugeant le sérum sanguin de lapin, auquel il avait ajouté préalablement une certaine quantité de bacilles charbonneux, il a obtenu un liquide qui ne détruisait plus ce microbe, mais qui dissolvait comme auparavant les globules rouges de chèvre et de mouton. Il y aurait donc, d'après M. Neisser, dans le sérum normal de lapin au moins deux compléments différents : un pour les bacilles, un autre pour les hématies.

Dans le but d'expliquer la contradiction entre ces résultats et ceux de ses expériences antérieures, M. Bordet (5) a entrepris une nouvelle

(1) *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden, 1892, p. 273.*

(2) *Annales de l'Institut Pasteur, 1900. T. XIV, p. 257; 1901. T. XV, p. 312.*

(3) *Berliner klin. Wochenschr., 1900, nos 1 et 31.*

(4) *Deutsche medic. Wochenschr., 1900, n° 49.*

(5) *Annales de l'Institut Pasteur, 1901. T. XV, p. 303.*

série de recherches sur l'absorption des cytases. Il a établi d'abord que les globules rouges normaux, plongés dans un sérum hémolytique normal, sont incapables de fixer toute la cytase. Lorsqu'on centrifuge un sérum pareil, après un contact prolongé avec des globules rouges d'espèce étrangère, on obtient un liquide qui ne dissout plus les hématies normales. Mais, lorsqu'on sensibilise celles-ci à l'aide d'un fixateur spécifique, les hématies se dissolvent en grande quantité. Il faut bien admettre qu'il s'agit dans cette expérience d'une seule et même cytase, parce qu'avant la centrifugation, comme après, on ajoute les globules rouges de même espèce. Seulement, dans le premier cas, ces globules étaient normaux, tandis que dans le second, ils étaient sensibilisés par le fixateur.

Lorsqu'après le premier acte de cette expérience, c'est-à-dire après la fixation d'une certaine quantité de cytase par les hématies, on centrifuge le mélange et qu'on ajoute non plus les globules rouges de même espèce sensibilisés, mais les hématies normales d'espèce différente, on voit celles-ci se dissoudre et fixer encore une certaine quantité de cytase. Comme la première expérience (avec les hématies sensibilisées) a montré que toute la cytase n'a pas été absorbée par les hématies, on comprend facilement que la portion restant dans le liquide agisse sur des hématies normales d'autre espèce.

Mais lorsqu'on fixe la cytase sur des hématies sensibilisées, l'absorption devient complète et l'addition d'autres espèces de globules rouges n'amène plus aucune dissolution. Il est donc facile, à l'aide de globules rouges sensibilisés, d'enlever toute la cytase à un sérum. Eh bien, lorsque dans un sérum pareil, privé de cette façon de toute sa cytase hémolytique, on ajoute des bactéries, celles-ci ne présentent aucun signe de destruction; tandis qu'auparavant, c'est-à-dire avant l'absorption de la cytase par les hématies sensibilisées, le même sérum était fortement bactéricide. Prenons un exemple concret pour que le lecteur puisse se rendre compte d'une façon précise des phénomènes observés. Voici un sérum normal de rat qui, en peu de temps, transforme les vibrions cholériques en granules ou bien déforme et dissout les bacilles charbonneux. Le même sérum dissout les hématies d'espèce étrangère. On laisse d'abord en contact ce sérum avec ces hématies, sensibilisées par le fixateur spécifique. Après la dissolution d'une quantité de ces hématies, on ajoute au sérum un peu de vibrions cholériques ou de bacilles charbonneux. Les vibrions, dans ce sérum, ne se transforment plus en granules et les bactéricides ne changent en

rien : elles se colorent de la façon normale par les couleurs d'aniline basiques, elles ne présentent ni déformations, ni dissolution de leur contenu. En d'autres termes, il ne se produit pas d'action bactéricide dans un sérum, dépouillé de sa cytase par des hématies sensibilisées.

Faut-il conclure de cette expérience et d'autres analogues que la cytase, fixée par les éléments figurés sensibilisés (globules rouges ou microbes), est toujours la seule et même cytase? Ne pourrait-on pas supposer que, imprégnés de fixateurs spécifiques, ces éléments deviennent tellement avides de cytases qu'il leur est facile d'absorber non seulement une variété, mais plusieurs espèces de cytases?

Les faits que nous avons résumés dans le quatrième chapitre, concernant les macrocytases, indiquent qu'il existe très probablement deux espèces de cytases, liées aux deux grandes catégories de phagocytes. Les extraits des ganglions mésentériques, de l'épiploon et des exsudats très riches en macrophages exercent une action hémolytique incontestable, et cependant ils ne sont pas bactéricides. Par contre les exsudats, composés pour la plupart de microphages, ne dissolvent pas les globules rouges, mais sont au contraire éminemment bactéricides. M. Tarassewitch a exécuté à ce sujet des expériences nombreuses dans mon laboratoire et a fourni un grand nombre de données en faveur de la théorie des deux cytases phagocytaires. Il a observé que, même lorsqu'on ajoute du fixateur spécifique à l'extrait d'exsudats microphagiques (de lapin), les globules rouges sensibilisés ne se dissolvent pas. Il faut donc croire réellement que la microcytase, si active vis-à-vis des bactéries, est tout à fait impuissante contre les cellules animales.

Comme les microphages saisissent, quoique rarement, et digèrent les hématies, les spermatozoïdes et d'autres cellules d'origine animale, on doit admettre qu'ils renferment aussi une petite quantité de macrocytase, ou bien que la microcytase est à la longue capable de dissoudre ces éléments. D'un autre côté les macrophages, malgré leur prédilection si prononcée pour les cellules animales, englobent et digèrent aussi certaines bactéries. Ceci est dû peut-être à la présence d'un peu de microcytase ou à la propriété de la macrocytase d'attaquer les microbes. Ces questions sont trop subtiles pour pouvoir être définitivement résolues dès à présent.

La dualité des cytases ne se trouve pas en contradiction avec les expériences de M. Bordet que nous avons rapportées plus haut. Il n'y a qu'à admettre que les éléments figurés, une fois qu'ils sont im-

prégnés de fixateurs spécifiques, deviennent capables d'absorber non seulement la cytase qui les digère, mais aussi une autre qui, sans les dissoudre, se fixe simplement sur eux. Il y aurait ici un phénomène analogue à la fixation par la fibrine de diastases, autres que la trypsine et la pepsine, ou bien à la fixation par la soie de toutes sortes de ferments solubles.

Nous admettons donc que les phagocytes élaborent deux cytases : la macrocytase, active sur les cellules animales, et la microcytase, qui digère les bactéries. Ce résultat a été jusqu'à un certain point préparé par les expériences de M. Schattenfroh (1) et prévu par M. M. Neisser (*l. c.*).

Nous avons déjà vu que la réaction dans l'intérieur des phagocytes est le plus souvent faiblement ou très faiblement acide et quelquefois seulement nettement alcaline. D'un autre côté, il est bien connu que les cytases, dans les sérums, exercent leur action en milieu alcalin. Il est donc certain que ces ferments solubles peuvent digérer dans des conditions variées. M. Hegeler (2), du laboratoire de M. Buchner, a étudié l'influence de l'alcalinité et de l'acidité du milieu sur l'action bactéricide du sérum. Il est arrivé à la conclusion que la destruction des microbes peut bien s'opérer dans un sérum, auquel on ajoute des petites quantités d'alcali (carbonate de soude), et aussi dans un sérum de réaction faiblement acide à la suite de l'addition de petites quantités d'acide sulfurique. Une fois que le sérum est devenu nettement acide, le pouvoir bactéricide disparaît aussitôt.

Tout l'ensemble des données sur les cytases rapprochent ces diastases du groupe des trypsines, de la papaïne, de l'amibodiastase et de l'actinodiastase. Les cytases sont élaborées par les phagocytes, mais ne sont pas sécrétées dans les plasmas et restent dans l'intérieur des cellules, tant que celles-ci sont intactes.

Sous ce rapport, les cytases doivent être rangées dans le groupe des « Endoenzymes », d'après la nomenclature de MM. Hahn et Geret (3). Ces observateurs ont étudié avec beaucoup de soin la diastase protéolytique de la levure de bière qui, elle aussi, agit dans l'intérieur des cellules, sans jamais être sécrétée au dehors. Cette diastase, à laquelle ils donnent le nom d'« endotrypsine de la levure » (Hefeendotrypsin), présente en général une parenté indéniable avec

(1) *Archiv für Hygiene*, 1899. T. XXXV, p. 199.

(2) *Ibid.*, 1901. T. XL, p. 375.

(3) *Zeitschrift für Biologie*, 1900. T. XL, p. 117.