

La nutrition dans ses rapports avec l'immunité / par le dr C. Levaditi.

Contributors

Levaditi, C. 1879-1953.

Publication/Creation

Paris : Masson et cie, Gauthier-Villars, [1904]

Persistent URL

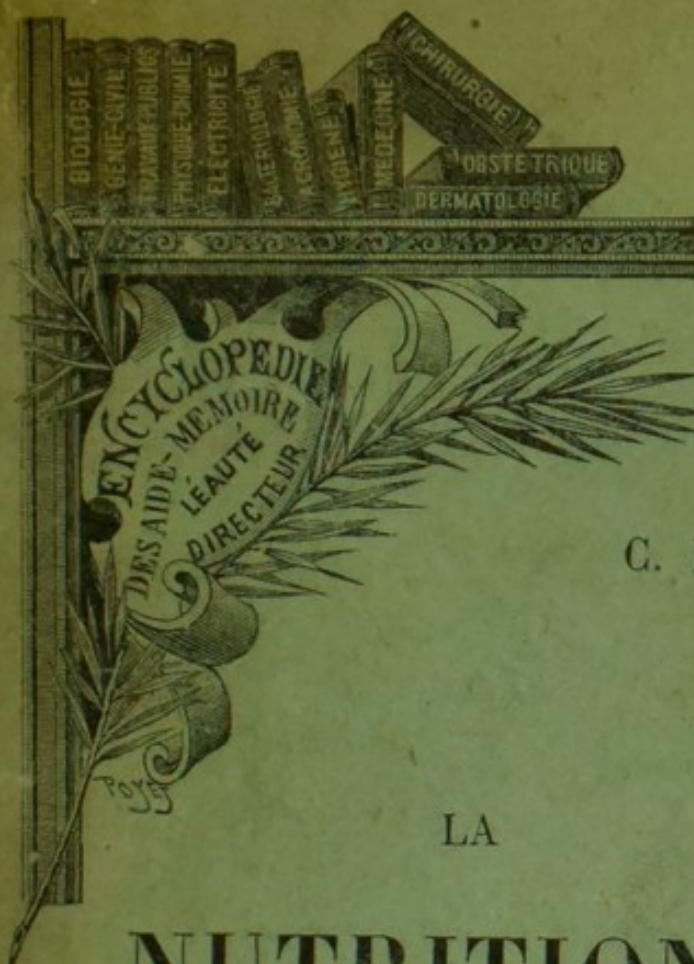
<https://wellcomecollection.org/works/sf62m8w5>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>



Section du Biologiste

C. LEVADITI

LA
NUTRITION

DANS SES RAPPORTS

AVEC L'IMMUNITÉ

MASSON ET C^{ie}

GAUTHIER-VILLARS

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE DES AIDE-MÉMOIRE

COLLABORATEURS

Section du Biologiste

MM.	MM.	MM.
Alquier (J.).	Duval (Mathias).	Magnan.
Arlong (S.).	Ehlers.	Malpeaux.
Arsonval (d ^r).	Enriquez.	Manuel.
Artault.	Etard.	Marie (Aug.).
Auvard.	Fabre-Domergue	Martin (A.-J.).
Azoulay.	Faisans.	Martin (Odilon).
Ballet (Gilbert).	Féré.	Maurange (G.).
Bar.	Florand.	Maygrier.
Barré (G.).	Filhol (H.).	Mégnin (P.).
Barthélemy.	Foex.	Merklen.
Bauby.	François-Franck (F. H.).	Meunier (Stanislas).
Baudouin (M.).	Galippe.	Meunier (Victor).
Bazy.	Galliot.	Meyer (D ^r).
Beauregard (H.).	Gasser.	Monod.
Beille.	Gautier (Armand).	Moussous.
Bérard (L.).	Gérard-Archant.	Nocard.
Bergé.	Gilbert.	Noguès.
Bergonié.	Girard (A.-Ch.).	Oberthür.
Bérillon.	Girardeau.	Olivier (Ad.).
Berne (G.).	Girod (P.).	Olivier (L.).
Berthault.	Gley.	Ollier.
Berthelot (M.).	Gombault.	Orschansky.
Blanc (Louis).	Gouget (A.).	Pactet.
Bodin (E.).	Grancher.	Peraire.
Bonnaire.	Gréhan (N.).	Perrier (Edm.).
Bonnier (P.).	Hallion.	Pettit.
Bouilly.	Hanot.	Peyrot.
Brault.	Hartmann (H.).	Philippe (Cl.).
Brissaud.	Hédon.	Plumandon.
Broca.	Henneguy.	Polin.
Brocq.	Hénocque.	Pouchet (G.).
Brun.	Houdaille.	Pozzi.
Brun (H. de).	Jacquet (Lucien).	Prillieux.
Budin.	Joffroy.	Ravaz.
Carrion.	Kayser.	Reclus.
Castex.	Kœhler.	Rénon (L.).
Catrin.	Labat.	Retterer.
Cazal (du).	Labit.	Roché (G.).
Cazeneuve.	Lalesque.	Roger (H.).
Chantemesse.	Lambling.	Romme.
Charrin.	Lamy.	Roux.
Charvet.	Landouzy.	Roule (L.).
Chatin (J.).	Langlois (P.).	Ruault.
Colin (H.).	Launelongue.	Schloësing fils.
Collet (J.).	Lapersonne (de).	Séglas.
Cornevin.	Larbalétrier.	Sérieux.
Courtet.	Laulanié.	Seurat.
Cozette.	Lavarenne (de).	Spillmann.
Cristiani.	Laveran.	Tissier (Léon).
Critzman.	Lavergne (D ^r).	Thoulet (J.).
Cuénot (L.).	Layet.	Trouessart.
Dallemagne.	Le Dantec.	Trousseau.
Dastre.	Legrain.	Vallon.
Dehérain.	Legry.	Vanverts (J.).
Delobel.	Lemoine (G.).	Vaschide (N.).



22900370454

elle.
as (Cl.).
l Mantou (J.).
s (G.).
er (J.).
tz.

Med
K12139

Gene

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

DES

AIDE-MÉMOIRE

PUBLIÉE

SOUS LA DIRECTION DE M. LÉAUTÉ, MEMBRE DE L'INSTITUT

*Ce volume est une publication de l'Encyclopédie
scientifique des Aide-Mémoire : L. ISLER, Secrétaire
Général, 20, boulevard de Courcelles, Paris.*

N° 337 B

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE DES AIDE-MÉMOIRE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

DE M. LÉAUTÉ, MEMBRE DE L'INSTITUT.

LA NUTRITION

DANS SES

RAPPORTS AVEC L'IMMUNITÉ

PAR

le Dr C. LEVADITI

Chef du Laboratoire de Bactériologie
et d'Anatomie pathologique de l'Hôpital Brancovano (Bucarest)
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences)

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS,

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Boulevard Saint-Germain, 120

GAUTHIER-VILLARS,

IMPRIMEUR-ÉDITEUR

Quai des Grands-Augustins, 55

(Tous droits réservés)

[1904]

12526

305024

Stack



WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	welMOmec
Call No.	

AVANT-PROPOS

Nous avons essayé de montrer, dans cet ouvrage, que l'étude de l'immunité peut servir, dans une certaine mesure, à préciser les actes essentiels de la nutrition cellulaire. Les faits que nous avons synthétisés dans les pages qui suivent, ne datent pas d'aujourd'hui. Nous les avons puisés un peu partout, mais particulièrement dans les travaux de Pflüger, de Metchnikoff, d'Ehrlich et de Verworn, et nous les avons fondus dans un ensemble, où chacun reconnaîtra ce qui lui appartient. Cet ensemble s'appuie sur deux conceptions fondamentales : celle de la *molécule protoplasmique*, substratum matériel de toute activité vitale, et celle qui établit *une étroite relation entre la digestion extracellulaire et l'élaboration intraprotoplasmique de la matière*. La première de ces conceptions est l'œuvre commune de Pflüger et d'Ehrlich, la seconde est due à Metchnikoff, et toutes les deux trouvent dans l'immunité une multitude de faits qui peuvent leur venir en aide, en leur servant

de point d'appui. Rechercher ces faits, leur attribuer leur juste signification, les corroborer dans le but de construire une vue d'ensemble sur la nature intime des actes nutritifs, voilà ce que nous avons tenté de réaliser dans cet ouvrage.

Paris, 1904.

PREMIÈRE PARTIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA VIE ET LA NUTRITION.

LA MOLÉCULE DE MATIÈRE ORGANISÉE

De tout temps le problème de la vie a préoccupé l'esprit des savants et des philosophes. Les biologistes ont essayé de préciser les caractères essentiels de la matière vivante, et ont tenté une définition de la vie en s'appuyant sur ses manifestations les plus apparentes, les moins variables. Mais leurs efforts sont loin d'avoir abouti. L'image que ces chercheurs nous ont donnée de ce qui se passe dans l'intimité du protoplasma, est peu précise et certainement moins fidèle qu'on serait tenté de le croire au premier abord. C'est que ce problème n'est pas de ceux qui cèdent aisément aux investigations de la science, et les vérités qu'il renferme ne se laissent dévoiler que lentement et au prix de quels sacrifices ! Les savants ont dû renoncer depuis longtemps à saisir les causes mêmes de la vie. Ces causes se rangent dans le groupe de ces notions premières sur lesquelles Claude Bernard a tant insisté, et qui ne pourront pas être pénétrées

v

par l'esprit humain, du moins à son degré de développement actuel. Ils ont dû se limiter à déterminer les conditions dans lesquelles se produisent les phénomènes de la matière vivante et, sur ce terrain, leurs recherches ne sont pas restées infructueuses.

Ce qui frappe le plus chez les êtres animés, c'est l'instabilité pour ainsi dire idéale de la matière. En nul instant, le protoplasma, ce substratum matériel de la vie, ne cesse de manifester, sous une forme ou une autre, l'existence de ce changement continuuel d'équilibre moléculaire, qui est à la base de son activité spécifique. Lorsque ce changement s'arrête, lorsque le mouvement intramoléculaire subit des modifications qui aboutissent à un état stable, la vie s'interrompt, la mort s'ensuit. On peut identifier ce qui se passe dans le protoplasma, avec les réactions chimiques que l'on étudie à chaque instant dans le laboratoire, en tenant compte de cette différence que, dans le jeu des forces qui se déroule au sein de la matière vivante, la période d'équilibre instable est infiniment plus durable. Cette instabilité persiste depuis la fécondation de l'œuf, depuis le moment où l'être vivant commence son existence individuelle, jusqu'à l'instant où la mort fixe tout cela dans un état pour ainsi dire inerte. Il semble que c'est surtout à ce point de vue qu'une séparation tranchée pourrait être établie entre la

matière vivante et la matière inanimée. Tous les caractères de dissemblance que l'on a puisés dans le domaine de la forme, de la croissance, du mouvement, de la reproduction même, peuvent être discutés ; les œuvres d'Herbert Spenser, la *Physiologie générale* de Verworn, montrent suffisamment le côté faible de ces caractères. Par contre, la notion de l'*équilibre instable persistant* est un critérium de valeur pour la spécification de la substance organisée.

Cette substance semble vouloir maintenir indéfiniment cette fragilité de l'équilibre moléculaire et elle y réussit, grâce à l'*architecture particulière* des molécules qui la constituent. En effet, tout porte à croire que, lors de la genèse des premiers êtres organisés, certaines conditions de milieu se trouvaient réunies : c'était précisément celles qui permettaient la synthèse aux dépens de la matière morte, de nouveaux corps destinés à conserver intact ce caractère d'instabilité. La première molécule de protoplasma fut dès lors créée. Cette molécule perpétua la vie jusqu'à nos jours, en conservant à travers les âges cette composition particulière d'où dépendent sa destruction et sa régénérescence continue. *L'instabilité durable, témoin d'une constitution chimique spéciale, nous apparaît ainsi comme étant le signe distinctif le plus frappant de la molécule protoplasmique.*

Le terme de « molécule protoplasmique »

demande à être expliqué ; l'intérêt qui s'y rattache nous autorise à insister plus longuement sur ce sujet. Avant la théorie cellulaire de l'organisation, les biologistes plaçaient les manifestations vitales, soit dans l'individu considéré dans son ensemble, soit dans ses divers organes ; tel fut le cas de Henle, avec sa théorie de l'*irritabilité*. Lorsque la notion de tissu fut introduite en biologie par Bichat, on localisa l'énergie vitale dans ce qui est commun aux organes, c'est-à-dire les tissus. Mais bientôt après, la théorie cellulaire fit de la cellule le dernier élément matériel de la vie. Cette cellule accapara d'un trait tout ce qui, dans l'organisme, nous apparaît comme énergie potentielle ou actuelle, et fut considérée comme la vraie unité agissante, le véritable « atome organisé ». Néanmoins on s'est vite aperçu que cette conception était loin de satisfaire l'esprit. Il a suffi d'envisager la cellule, d'une part, au point de vue de sa structure et de sa morphologie, d'autre part, au point de vue de son activité, pour s'apercevoir qu'elle est loin de réaliser un tout homogène et que, par conséquent, elle ne saurait être acceptée comme la dernière limite de la substance organisée.

Le microscope nous révèle dans l'élément cellulaire le noyau et le protoplasma, deux corps essentiellement différents non seulement en ce qui concerne leur architecture, mais aussi à l'égard de leur constitution chimique et de leurs

affinités colorantes. Il serait superflu d'insister ici sur les détails de structure que des cytologistes éminents ont décelé dans la cellule. Nous rappellerons seulement que, d'après les travaux de Flemming, d'Hertwig, de Bütschli, de Balbiani, de Carnoy, d'Henneguy, etc., le noyau est pourvu de karyomitome, de karyoplasma, de nucléoles et de paranucléï, tandis que le protoplasma est constitué, soit par un réseau chromatique renfermant dans ses mailles une masse sans structure, soit par un spongioplasma, soit enfin par des filaments formés de grains innombrables, filaments qui se touchent sans s'anastomoser véritablement. On a décrit, dans ce protoplasma, le *centrosome*, ce corps qui semble jouer un rôle si essentiel dans la karyokynèse ; on a décelé également des granulations (grains éosinophiles, neutrophiles et basophiles d'Ehrlich, *bioblastes* d'Altmann), dont la constitution chimique, quoique insuffisamment connue, semble être des plus complexes et des plus disparates ; on a trouvé enfin, dans la matière protoplasmique, des substances de réserve, glycogène, graisse, cristalloïdes, etc. Des études très approfondies entreprises au sujet de ces granulations et de ces inclusions, ont fourni des notions dignes d'intérêt. Ainsi, Ehrlich ⁽¹⁾

(1) Consulter pour la littérature de cette question : LEVADITI. — *Le leucocyte et ses granulations*, Naud, Paris, 1902.

et ses élèves Einhorn, Westphall, Canon, ont découvert, dans le protoplasma leucocytaire, des formations granulaires ayant des caractères chromatiques et histochimiques spéciaux, et pouvant servir à la différenciation des diverses espèces de globules blancs. D'autre part, les savants qui ont examiné ce qui se passe dans les épithéliums glandulaires pendant l'acte de la sécrétion, ont vu que le protoplasma de ces épithéliums est le siège de modifications surprenantes. Ils ont constaté ainsi que, au cours de cette sécrétion, il apparaît, dans ce protoplasma, des grains de zymogène, vrai proferment destiné à se transformer en ferment actif.

Ces dissemblances morphologiques que l'histologie permet de saisir dans l'intimité du protoplasma, ont un sens plus profond qu'on ne serait tenté de le croire au premier abord. En effet, elles traduisent l'existence d'une différenciation marquée dans la constitution chimique des divers éléments qui entrent dans la composition de la cellule. Ce qui le prouve, ce sont les résultats fournis par l'analyse chromatique et histochimique à laquelle on a soumis les unités anatomiques. Cette analyse a permis de voir, par exemple, que la chromatine nucléaire retient, de préférence, les couleurs basiques d'aniline, tandis que le protoplasma possède une affinité élective à l'égard des pigments acides. On a découvert également que certaines granulations

protoplasmiques se colorent à l'aide de substances chromogènes à auxochrome amidé, cependant que d'autres grains fixent des couleurs à auxochrome OH, et qu'il y a toute une catégorie de formations granulaires qui se laissent teindre par des pigments neutres (Ehrlich). On a constaté enfin que ces affinités colorantes ne dépendent pas des modifications que les agents fixateurs impriment aux constituants des cellules, puisqu'un élément anatomique qui vit ou qui s'achemine vers la mort, se comporte, à ce point de vue, à la manière d'une cellule fixée (*coloration vitale*). Sans vouloir affirmer que cette analyse chromatique est capable de nous renseigner sur la constitution chimique des divers composants cellulaires, comme cela a été soutenu par Lilienfeld, nous pensons qu'elle fournit des arguments assez forts pour prouver que la cellule ne saurait pas être envisagée comme un tout chimiquement homogène.

Non moins démonstratives à cet égard sont les constatations que l'on a recueillies lorsqu'on a examiné l'élément anatomique au point de vue dynamique. Le premier fait qui s'est imposé aux yeux des cytologistes, a été la séparation que l'on doit faire entre le fonctionnement du noyau et celui du protoplasma. La masse nucléaire préside aux phénomènes de division cellulaire, puisque c'est aux dépens de la chromatine du noyau que s'opère la mitose, et que la

segmentation du karyomitome, assure la transmission de la matière nucléinique des cellules-mères aux cellules-filles. Par contre, le protoplasma est, pendant la mitose, le siège de modifications qui sont sensiblement différentes de celles qui s'opèrent dans le noyau. Néanmoins, ces modifications sont en corrélation avec les changements karyokynétiques de ce noyau, en ce sens qu'elles facilitent, au moyen de la formation des filaments achromatiques, la division de la plaque équatoriale. Il semble donc que, lors de la division indirecte des éléments anatomiques, les deux constituants cellulaires, le noyau et le protoplasma, jouissent de qualités sensiblement différentes, ce qui n'est pas sans témoigner en faveur de la spécialisation de ces constituants.

Les expériences de *mérotomie* réalisées par un grand nombre d'auteurs, en particulier par Balbiani, Bütschli, Boveri, etc., ont permis de pousser plus loin encore cette différenciation de la matière protoplasmique et de la chromatine nucléaire. Ces expériences ont prouvé, en effet, que l'intégrité des fonctions cellulaires nécessite le concours simultané de ces deux éléments. La vie, quoique sensiblement atténuée, se poursuit encore dans un fragment de protoplasma dépourvu de chromatine nucléaire, mais cette vie est destinée à s'arrêter bientôt. D'une part, l'assimilation, d'autre part, l'élaboration de la

substance assimilable et la désassimilation ne sauraient se perpétuer indéfiniment d'une façon normale, sans le concours du noyau. La spécialisation des divers constituants cellulaires, qui s'est opérée sans nul doute en vertu du principe de la division du travail, et qui est une des conditions nécessaires à l'exercice parfait des fonctions si multiples de la cellule, nous apparaît ainsi d'une manière frappante. Il en est de la cellule comme de l'organisme considéré dans son ensemble. Des parties essentiellement dissemblables quant à leur forme, leur nature chimique, leur rôle physiologique, etc., concourent pour le maintien d'un tout, dont l'ensemble harmonieux nous cache la diversité des parties qui le composent.

De plus, il suffit d'envisager la multiplicité des manifestations physiologiques d'une cellule, pour être persuadé mieux encore de cette extrême variabilité des diverses parties de cette cellule. L'élément anatomique assimile, détruit et élimine la matière. Il croît aux dépens de cette matière et en dégage l'énergie latente, pour la transformer en énergie active. Son fonctionnement se traduit, soit par des phénomènes caloriques, lumineux ou électriques, soit par du mouvement, de la contraction et de l'expansion, ou bien encore par des actes sécrétoires. Prenons pour exemple le leucocyte et la cellule hépatique. Le globule blanc possède des mouve-

ments amiboïdes, des propriétés phagocytaires, des phénomènes de digestion intraprotoplasmique qu'il réalise au moyen des ferments élaborés par le protoplasma, des fonctions de sécrétion extrêmement variées (fabrication d'oxydase ⁽¹⁾, de plasmase, de glycogène, d'entérokinase, de ferment protéolytique, d'alexine ou cytase, etc.). D'autre part, la cellule hépatique manifeste sa vie sous une foule d'aspects, tels que l'activité glycogénique, biliaire, autolytique, martiale, antitoxique, etc. On se pénètre de la multiplicité de ces fonctions si l'on se rappelle que, d'après Hofmeister, les éléments du foie engendrent au moins une dizaine d'enzymes actives dont chacune jouit de propriétés particulières. Il en est très probablement de même de la cellule nerveuse, pancréatique, rénale, etc.

Ces faits, puisés dans le domaine de la morphologie et de la physiologie, nous amènent ainsi à conclure que, si la cellule est, comme l'organisme, une unité indivisible, en ce sens que l'on ne saurait porter atteinte à son intégrité sans compromettre profondément la vie, par contre il serait erroné de lui attribuer une homogénéité parfaite. Il y a lieu d'envisager l'élément cellulaire comme une association de principes constitutifs essentiellement divers quant à leur

⁽¹⁾ Voir au sujet de l'oxydase leucocytaire, le travail de Meyer (*Beitr. zur Leukocytenfrage*. Münch. med. Woch., 1903. N° 35.

architecture, leur nature chimique, leur rôle physiologique, principes qui jouissent d'une certaine indépendance, mais qui concourent ensemble au maintien de ce tout harmonieux que nous appelons la vie.

Dès lors, on conçoit pourquoi les chercheurs ne se sont pas contentés de considérer la cellule comme le dernier élément matériel auquel on puisse réduire l'activité vitale, et pourquoi ils ont admis l'existence hypothétique d'une *unité de matière vivante* ou *molécule protoplasmique*, infiniment plus petite que cette cellule. Cette notion date déjà de longtemps et tend à occuper en biologie une place de plus en plus considérable. On y est arrivé insensiblement en suivant deux voies différentes : celle des études morphologiques du protoplasma, et celles des recherches chimiques de la nutrition cellulaire.

Les observateurs qui ont envisagé la forme de ce protoplasma, impressionnés par les différences fondamentales qui existent entre la matière animée et la substance morte, ont attribué à la première une organisation particulière, pouvant expliquer l'activité caractéristique des êtres vivants. C'est Naegeli ⁽¹⁾ qui, le

(1) NAEGELI. — *Die Stärkekörner*. Zürich, 1858. Sitzungsberichte der bayerischen Akad. d. Wissensch., vol. 2, 1862; vol. 1 et 2, 1864; *Mechanisch-physiolog. Theorie der Abstammungslehre*. München u. Leipzig, 1884; *Theorie der Gährung*. München, 1879.

premier, a imaginé une hypothèse de l'organisation basée sur une conception exclusivement physique de la vie. Ce savant fut frappé par certaines qualités du protoplasma et des éléments qu'il renferme, par exemple, la stratification et la polarisation des grains d'amidon, l'anisotropie des membranes cellulaires, enfin la cohésion et l'imbibition de la matière organisée. Il expliqua ces propriétés et, en particulier, la polarisation, en admettant que cette matière est constituée par des molécules, ou des agrégats moléculaires appelés *micelles*. Ces micelles sont imperméables pour les liquides, en même temps qu'ils exercent une certaine attraction sur ces liquides. Grâce à cette attraction, chaque micelle s'entoure d'une couche d'eau dont la masse est d'autant plus considérable, que le volume de ce micelle est plus petit. Lorsque, pour une cause ou une autre (évaporation, dessiccation, etc.), la quantité de liquide périmicellaire diminue, ces agrégats moléculaires se rapprochent les uns des autres et leur contact devient alors très intime. Naegeli attribue aux micelles une forme cristalline, polyédrique ; cette forme expliquerait l'anisotropie des grains d'amidon, étant donné que la cristallisation provoque habituellement une déviation de la lumière polarisée. De plus, la présence du liquide intermicellaire rend compte de la stratification. En effet, les diverses couches des membranes

cellulaires ou des grains d'amidon, ne diffèrent nullement entre elles par leur constitution chimique, mais par leur teneur variable en eau. Suivant Naegeli, la croissance est due au fait que les micelles, se comportant à la façon des cristaux, augmentent de volume par simple apposition, cependant que d'autres micelles font leur apparition dans le liquide pérимicellaire. En somme, toutes les propriétés fondamentales de la matière vivante, l'hérédité des caractères innés, l'adaptation, la variabilité, le développement, etc., peuvent être réduites, d'après ce savant, à des qualités inhérentes à la constitution physico-chimique de ces agrégats moléculaires, les *micelles d'idioplasma*.

L'hypothèse des micelles ne saurait être acceptée. Tout d'abord, comme le remarque Wiesner ⁽¹⁾, cette hypothèse tient compte d'un certain nombre de faits, tels que l'anisotropie, qui peuvent être expliqués sans que l'on soit forcé d'attribuer une forme cristalline aux éléments qui entrent dans la constitution de la matière vivante. En effet, Brewster ⁽²⁾ et Ebner ⁽³⁾ ont constaté, sous le microscope polarisateur, que la pression peut rendre anisotropes des substances

(1) WIESNER. — *Die Elementarstruktur u. das Wachstum der leb. Substanz*. Wien. Holder, 1892.

(2) BREWSTER. — *Philosophical Transact.*, 1816.

(3) EBNER. — *Untersuch. über die Ursache der anisotrop. org. Substanz*. Leipzig, 1882.

colloïdes essentiellement amorphes. Or, les constatations que l'on a faites dans ces derniers temps sur la pression osmotique intracellulaire (Pfeffer, de Vries, Strassburger, Van't Hoff, Hamburger, etc.) ont montré de la manière la plus évidente que cette pression atteint, à l'intérieur du protoplasma, des valeurs parfois considérables. D'autre part, cette conception est, dans son ensemble, par trop physique. Elle rend évidemment compte de certains phénomènes moléculaires qui se passent dans la cellule, mais elle ne suffit pas à élucider les réactions d'ordre chimique qui sont à la base de tout acte vital. L'hypothèse de Naegeli, acceptée par Pfeffer⁽¹⁾ et Sachs, n'a pour nous qu'une valeur historique ; elle marque les premiers pas vers la notion de l'unité agissante de la matière vivante.

La théorie de l'*organisation* de Brücke⁽²⁾ se rapproche plus de la conception chimique des phénomènes vitaux, quoiqu'elle s'appuie également sur certains caractères morphologiques du protoplasma. Suivant Brücke, ce protoplasma n'est pas un liquide informe, ou une émulsion, ou une « simple solution d'albumine » (Wiesner), mais une masse organisée ayant une structure

(1) PFEFFER. — *Pflanzenphysiologie*. Leipzig, 1881, vol. 1.

(2) BRÜCKE. — *Sitzungsb. der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien.*, vol. 49, 1861.

spéciale, capable d'expliquer les différences qui existent entre la substance vivante et la matière morte. Ce savant s'exprime ainsi à ce sujet : « Nous sommes obligés d'attribuer à la cellule, en outre de la structure moléculaire des combinaisons organiques qu'elle renferme, une autre structure plus complexe, que nous appelons *organisation*. Les molécules de ces combinaisons organiques servent tout simplement comme pièces de construction ; ces pièces ne sont pas arrangées d'une manière informe, mais sont disposées suivant une architecture spéciale » (1). Il n'est pas aisé de se rendre exactement compte du sens attribué par Brücke au terme « organisation ». On ne peut guère affirmer si, suivant sa conception, structure veut dire un arrangement morphologique particulier de la matière, ou bien une constitution moléculaire déterminée, au sens chimique du mot.

Quoi qu'il en soit, la conception de Naegeli et l'hypothèse de Brücke montrent suffisamment le besoin ressenti par les savants de placer la vie dans un élément plus petit que la cellule. On trouve la même notion dans les *Principes de biologie* de Spenser (2), où ce philosophe parle de *l'unité physiologique*, ainsi que dans les

(1) Cité d'après Wiesner.

(2) H. SPENZER. — *Principes de Biologie*. Paris, Alcan, 1893.

travaux de Hæckel (1) et d'Elsberg (2), où l'on rencontre souvent le terme de *molécule plasmatique*, de *plastidule*, etc. Les *plasomes* ou *plasmatosomes* de Wiesner (3) expriment également la même idée et il en est de même des *bioblastes* d'Altmann (4). Néanmoins, ce dernier auteur diffère de ses prédécesseurs, en ce sens qu'il considère les unités protoplasmiques comme des formations assez volumineuses pour être distinguées au microscope. Grâce à un procédé spécial de fixation et de coloration (5), Altmann a pu découvrir des granulations spéciales (6), dans le noyau et le corps cellulaire, granulations qu'il appelle bioblastes et qu'il considère comme étant les éléments ultimes qui entrent dans la constitution de la matière organisée (7).

Si certains observateurs, en particulier Ber-

(1) HÆCKEL. — *Die Perigenesis der Plastidule oder die Wellenbewegungen der Lebensteilchen*, 1876.

(2) ELSBERG. — *Proceedings of the Americ. Assoc. Hartford*, 1874.

(3) WIESNER, cité p. 19.

(4) ALTMANN. — *Die Elementarorganismen*. Leipzig, 1890 ; *Structur des Zellkerns*. *Arch. für Anat. u. Physiol.*, 1889.

(5) Fixation par l'acide osmique et coloration par la fuchsine picrique.

(6) Suivant Altmann, ces *bioblastes* peuvent avoir une existence isolée dans la nature, par exemple, les microbes (*autoblastes*).

(7) Ces granulations ont été décelées dans le protoplasma végétal par ZIMMERMANN (*Beitr. zur Morph. u. Physiol. der Pflanzenzelle*, fasc. I, Tübingen, 1890).

thold ⁽¹⁾, se refusent à attribuer les manifestations vitales à des réactions chimiques ayant comme substratum matériel un élément plus petit que la cellule, un grand nombre de savants se rallient à cette manière de voir. Ainsi, Chittenden ⁽²⁾ affirme que « certaines combinaisons chimiques, ayant une structure moléculaire particulière, entrent dans la constitution du protoplasma », et que « tout le secret de l'organisation, à savoir la croissance, le développement, etc., dépend de ces éléments constitutifs de la matière vivante ». D'autre part, suivant Quincke, « la biologie doit tenir compte de ce que le développement des cellules et la vie de la matière organisée sont sous la dépendance d'un arrangement particulier de cette matière, arrangement que l'on ne saurait pas distinguer au microscope ». Ajoutons enfin que cette opinion est également partagée par O. Hertwig ⁽³⁾, par Kassowitch et par Schlater ⁽⁴⁾.

Les physiologistes qui ont essayé de préciser le mécanisme chimique de la vie, ont tenu compte de la notion de l'unité agissante. Ils ont réussi, dans une certaine mesure, à nous donner

⁽¹⁾ BERTHOLD. — *Studien über Protoplasma-mechanik*. Leipzig, 1897.

⁽²⁾ CHITTENDEN. — *Biolog. Cbt*, vol. 14, p. 321, 1894.

⁽³⁾ O. HERTWIG. — *Die Zelle u. die Gewebe*, Iéna, 1898.

⁽⁴⁾ SCHLATER. — *Der gegenwärtige Stand der Zelllehre*. *Biol. Cbt*, vol. 19, 1899.

une idée de ce mécanisme, mais leurs efforts sont encore loin d'avoir atteint le but proposé, ce qui n'étonne guère, étant donnée la complexité du problème et les moyens, pour ainsi dire primitifs, dont on dispose pour analyser les phénomènes vitaux.

Plusieurs théories ayant trait à ce sujet ont droit de cité dans la science : ce sont la théorie de Lœw et Bokorny, celle de Pflüger, et celle d'Ehrlich et de Verworn. Nous essayerons de les analyser brièvement, mais auparavant, nous désirons faire une incursion dans le domaine de la physiologie générale, afin de préciser les caractères les plus marquants de la matière vivante.

Considérée d'une façon générale, la vie cellulaire peut se résumer ainsi : La matière organisée se détruit incessamment d'elle-même, ou sous l'influence de certains excitants parfois très faibles. Cette destruction entraîne deux conséquences immédiates. D'une part, un dégagement d'énergie calorifique, mécanique, électrique, etc., dégagement qui obéit intégralement à la loi de la *conservation de la force* ⁽¹⁾ et, d'autre part, la régénérescence de cette matière. Parallèlement à sa consommation incessante, cette matière répare, en effet, les pertes qu'elle

(1) Voir à ce sujet, R. I. MAYER. — *Ueber die Kräfte in der unbelebten Natur*. Liebig's Ann., 1845 et *Ueber die org. Bewegung in ihrem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel*.

subit, et cela grâce au pouvoir assimilateur dont elle est douée. Ce n'est pas le lieu d'entrer ici dans les détails de ces deux ordres de processus ; nous rappellerons seulement que le dégagement de force active qui s'opère au cours de chaque acte vital est le résultat de l'oxydation intense qui se produit à chaque instant dans la substance organisée. Cette oxydation est réalisée, soit aux dépens de l'oxygène de l'air, soit au détriment des principes riches en oxygène qui se réduisent dans l'intimité des tissus (*vie anaérobie* de Gautier ⁽¹⁾). Mais ce qui frappe le plus l'observateur attentif, c'est le fait que *la molécule de matière organisée se détruit et dégage de l'énergie sous l'influence des excitations les plus insignifiantes*, et qu'il suffit d'augmenter légèrement l'intensité de ces excitations pour exagérer outre mesure cette destruction de la matière et ce dégagement d'énergie. On a l'impression que le protoplasma vivant possède la constitution chimique des explosifs qui mettent en liberté des quantités surprenantes de force active, sous l'influence des chocs les plus légers (Pflüger).

Cette propriété essentielle de la matière organisée s'explique aisément, si l'on admet que les molécules qui composent cette matière ont une constitution telle que le moindre excitant phy-

(1) A. GAUTIER. — *La Chimie de la cellule vivante*.
Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire.

sique ou chimique qui agit sur elles, provoque de profonds remaniements dans l'arrangement de leurs parties constituantes. Ce sont des molécules extrêmement instables et dont l'équilibre peut être facilement troublé par les causes les plus variées, les plus fugitives. L'effort des chercheurs doit, par conséquent, tendre à découvrir la raison d'être de cette instabilité des molécules d'albumine vivante.

Læw et Bokorny (1) pensent que le protoplasma est constitué par un matériel éminemment instable (2). Pour ces auteurs, les propriétés particulières de l'albumine vivante sont dues à la présence, dans cette albumine, de groupes aldéhydiques (CHO) qui disparaissent avec la mort. *L'instabilité des aldéhydes, la facilité avec laquelle ces principes s'oxydent ou se réduisent, rendent compte, suivant Læw et Bokorny, de l'intensité et de la variabilité des phénomènes chimiques qui s'opèrent dans le protoplasma pendant la vie cellulaire.* On sait, en effet, qu'en s'oxydant, ces aldéhydes se transforment en acides, et que leur réduction aboutit à la formation d'alcools.

(1) LÆW et BOKORNY. — Cbt für Bakt., vol. 12, p. 457; Pflüger's Arch., vol. 40, 1887, p. 437 et vol. 28, f. 1 et 2.

(2) Voici la phrase de O. Læw : « Als einen labile Bau aus labilem Material, müssen Wir das lebende Protoplasma betrachten ». *Das natürliche System, der Giftwirkungen*, München, 1893.

Cette conception de Lœw et Bokorny a été soumise à une critique très sévère de la part de Baumann (1). Ce savant examine la valeur et la généralité de l'argument principal sur lequel s'appuie l'hypothèse des auteurs allemands, à savoir que *le protoplasma qui vit, réduit d'une façon intense les solutions d'argent*. Baumann remarque, en premier lieu, que cette faculté réductrice est loin d'être constante, puisque, de l'avis même de Lœw, la plupart des champignons et le protoplasma animal en sont dépourvus. En second lieu, ce chercheur rappelle que ce pouvoir réducteur n'est pas un caractère exclusif des aldéhydes, puisque suivant Tollens (2), cette réaction n'autorise nullement à affirmer la présence d'un groupement aldéhyde, si on n'a préalablement la certitude qu'aucune autre fonction réductrice n'intervient dans la réaction. Du reste, Baumann a constaté que des corps possédant la fonction CHO, comme l'aldéhyde ortho et métaoxybenzylique, par exemple, ne réduisent que faiblement les solutions d'argent, et que, de plus, des principes dépourvus de cette fonction, réussissent facilement à faire virer la teinte de ces solutions.

(1) BAUMANN. — *Ueber den von O. Loew et Th. Bokorny erbrachten Nachweiss von der chemisch. Ursache des Lebens*. Pflüger's Arch., vol. 29, 1882.

(2) TOLLENS. — *Berichte der deutsch. chem. Gesellsch.*, 1882, p. 1637.

Il en résulte donc que la théorie de Lœw et Bokorny ne peut pas être considérée comme vérifiée. Néanmoins, cette théorie ne saurait être ignorée, d'autant plus qu'elle s'appuie sur deux notions fondamentales : l'instabilité de la molécule de matière organisée, et la localisation des propriétés essentielles de cette matière, dans une fonction chimique bien déterminée. Ces notions forment d'ailleurs la base de la conception de Pflüger, qui est, sans nul doute, tout ce que nous possédons de plus complet et en même temps de plus avancé dans cet ordre d'idées (1).

Pflüger compare les propriétés de l'albumine vivante aux qualités des matières protéiques inertes, telles que le blanc d'œuf, par exemple. Ce savant est impressionné, comme son prédécesseur Lotze, par le fait que cette albumine vivante subit une destruction continue aboutissant à la formation de déchets inutilisables (CO_2 , H_2O), et à un dégagement d'énergie. De plus, il remarque que des modifications presque imperceptibles dans les conditions extérieures, impriment des variations surprenantes à cette destruction et au dégagement d'énergie qui s'ensuit, et que ces

(1) Nous nous sommes servi dans l'exposé de cette conception, de l'excellent ouvrage de VERWORN (*Allgemeine Physiologie*; Iéna, 1895, p. 304 et p. 470; 3^e édit. 1901) et du mémoire de PFLÜGER : *Ueber die physiolog. Verbrennung in den lebend. Organismen*. Pflüger's Arch., vol. 10, p. 251, 1875.

modifications du milieu amènent aisément la mort. Pflüger est ainsi conduit à accepter comme un fait établi l'instabilité de la molécule d'albumine vivante, et à rechercher une interprétation chimique de cette instabilité.

Le phénomène le plus remarquable qui accompagne cette destruction de la matière organisée est, sans nul doute, l'*oxydation*. Suivant Pflüger, cette oxydation est un acte intramoléculaire, en ce sens que la formation de l'acide carbonique et de l'eau ne se fait pas grâce à une combustion directe du carbone et de l'hydrogène, mais par suite d'un déplacement des atomes au sein même de la molécule. Ce savant introduit ainsi, dans la physiologie, la notion de l'*oxygène intramoléculaire*, qui exprime la faculté en vertu de laquelle la matière organisée accumule, dans ses molécules, un nombre plus ou moins grand d'atomes d'oxygène. Ce qui lui suggère cette notion, c'est surtout le fait que les grenouilles absolument privées d'air, continuent à fabriquer, pendant un certain temps, de l'acide carbonique, au détriment du carbone des tissus et de cet oxygène moléculaire. Or, il se trouve justement que la présence d'une forte proportion d'atomes d'oxygène par rapport au carbone et à l'hydrogène, dans une molécule organique quelconque, amène, comme conséquence inévitable, une instabilité prononcée de cette molécule. En effet, nul

n'ignore que lorsque cet oxygène intramoléculaire tend à satisfaire les affinités qui le sollicitent, il réalise, par cela même, une fragilité manifeste de la molécule. C'est ce qui explique, du reste, pourquoi, comme l'a remarqué Kékulé, dans toute la série des composés stables de la chimie organique, il n'y a pas un seul corps dont la molécule renferme assez d'oxygène pour transformer en H^2O et en CO^2 , les atomes d'hydrogène et de carbone qui entrent dans sa constitution (Pflüger). Il s'ensuit donc que *l'oxygène intramoléculaire peut, jusqu'à un certain point, rendre compte de l'instabilité extrême qui caractérise la molécule de matière vivante.*

Poursuivant son analyse, Pflüger rapproche les produits qui résultent de l'activité physiologique du protoplasma, de ceux fournis par l'analyse chimique de l'albumine morte. Il remarque que, si aucune différence ne peut être relevée entre les composés dépourvus d'azote, par contre, la plupart des principes azotés qui proviennent des échanges nutritifs, offrent un caractère commun : ils renferment presque sans exception, le groupe *cyanogène* (urée, acide urique, créatine, guanine, xantine, hypoxantine, adénine, etc.). Basé sur le rapprochement qu'il y a lieu de faire entre les propriétés spéciales du C^2N^2 et les qualités de l'albumine vivante, Pflüger conclut que *la fonction chimique à laquelle cette albumine doit son instabilité*

et son activité particulière, est précisément représentée par ce groupe cyanogène. En effet, le cyanogène possède une tension intramoléculaire remarquable, ce qui se traduit par sa chaleur de combustion. De plus, si l'on tient compte de la théorie de Maxwell, on est porté à admettre que les atomes de la molécule de cyanogène sont dans un continuel état de mouvement vibratoire, ce qui explique l'instabilité de cette molécule et la facilité avec laquelle elle entre en réaction. Sa présence dans le protoplasma vivant établit donc parfaitement la cause de ce mouvement intense qui caractérise la vie et, de plus, nous permet de comprendre le mécanisme de l'oxydation. Il suffit, pour cela, d'imaginer qu'un atome de carbone s'écartant de plus en plus de l'azote, vient se placer au voisinage immédiat d'une molécule d'oxygène (O^2) ; la synthèse du CO^2 s'ensuit forcément et la réaction qui est exothermique, provoque le dégagement d'énergie qui accompagne toute combustion.

L'analogie entre certaines propriétés de la molécule d'albumine vivante et celles des composés cyanogéniques devient plus frappante encore si, avec Pflüger, on envisage les qualités de l'acide cyanique ($NCOH$, carbimide). En effet, cet acide a une grande tendance à se polymériser, à fournir des corps de la formule $C^nN^nO^nH^n$. Or, il est extrêmement probable que la *croissance* de la matière organisée est due en dernière

analyse, à une polymérisation des molécules qui la constituent. De plus, l'acide cyanique donne des sels d'ammonium qui, suivant Wöhler, sont capables d'engendrer par simple transposition intramoléculaire, l'urée, un des produits les plus constants des échanges nutritifs.

Il en résulte que, selon Pflüger, la molécule d'albumine vivante doit son instabilité à la présence du cyanogène, caractérisé par sa forte tension chimique, et par le mouvement incessant de ses atomes constitutifs. Ce savant admet que cette molécule est extrêmement complexe et il l'appelle, pour cela même, *molécule géante*. Simple au moment de son apparition, parce que, très vraisemblablement, la genèse de la matière organisée a été précédée par la synthèse de certains corps azotés ayant une constitution analogue à celle du cyanogène, cette molécule a augmenté continuellement jusqu'à nos jours. « La première albumine apparue, dit Pflüger, dès qu'elle eut acquis les qualités de la matière vivante, a bénéficié de propriétés d'assimilation grâce auxquelles elle a augmenté indéfiniment. Aussi cette albumine vivante ne saurait avoir un poids moléculaire constant, puisqu'elle est constituée par des molécules considérables qui sont en un continuel état de formation et de destruction. *Ces molécules sont, par rapport aux molécules chimiques ordinaires, ce que le soleil est à un petit météore* ».

L'hypothèse de Pflüger est la seule qui nous ait représenté, d'une manière vraisemblable, l'image chimique de la vie cellulaire. Dire que cette hypothèse est vérifiée, au moins en ce qui concerne ses parties fondamentales, ce serait s'avancer beaucoup; en effet, elle ne s'appuie que sur des analogies, et non pas sur la constatation directe de la fonction cyanogène dans la molécule de matière organisée. Quoi qu'il en soit, le simple raisonnement nous contraint à admettre l'existence de groupements chimiques instables dans cette molécule.

La conception de Verworn ⁽¹⁾ ne diffère pas sensiblement de l'hypothèse de Pflüger. D'accord avec ses prédécesseurs, ce savant, ne considère pas la cellule comme un élément indivisible qui serait le dernier dépositaire des phénomènes de la vie, et se montre partisan de la notion de l'unité agissante ⁽²⁾. Sa théorie est basée sur l'existence des *biogènes* dans le protoplasma vivant. Suivant Verworn, « les biogènes sont les vrais porteurs de la vie; les pro-

(1) VERWORN. — *Allgemeine Physiologie*, 3^e édit. Iéna. Fischer, 1901.

(2) Dans son ouvrage : *Die Biogenhypothese* (Iéna, Fischer, 1903), Verworn cite HERMANN (*Untersuch. über den Stoffwechsel der Muskeln, etc.* Berlin, 1867), DETMER (*Vergleichende Physiol. des Keimungsprozess der Samen*, Iéna, 1880) et ALLEN comme étant, avec Pflüger et Ehrlich, les précurseurs de l'hypothèse des biogènes.

cessus vitaux se résument dans la destruction et la réparation incessante de ces biogènes... L'assimilation est l'ensemble des changements chimiques qui conduisent à la construction de biogènes, cependant que la désassimilation représente toutes les modifications qui s'interposent entre la destruction de ces biogènes, et la formation des produits excrémentitiels ».

Depuis les travaux de Pflüger, l'étude du mécanisme chimique de la vie basée sur le principe de la molécule protoplasmique a fait des progrès sensibles. Ces progrès ont été accomplis par les savants qui ont précisé la nature des oxydations intracellulaires et par les expérimentateurs qui se sont occupés de l'*immunité*. Les recherches concernant cette immunité ont, en effet, fourni des données dont l'importance, dans cet ordre d'idées, est capitale.

Les hypothèses que nous avons envisagées au cours de ce chapitre ont admis l'instabilité de la molécule de matière vivante et les changements qui s'opèrent dans cette molécule, pendant qu'elle se détruit et met en liberté de l'énergie. Néanmoins, elles laissent dans l'ombre deux notions fondamentales, à défaut desquelles nulle conception tant soit peu précise de la vie n'est possible. Ces notions sont, en premier lieu, la *réparation de la matière organisée*, en second lieu, la *spécificité rigoureuse qui marque la plupart des manifestations*

cellulaires. En effet, ces hypothèses ne nous expliquent pas pourquoi la molécule d'albumine vivante choisit parmi les principes assimilables qui sont à sa disposition, précisément ceux qui peuvent servir à sa reconstitution. D'autre part, elles tiennent fort peu compte de ce caractère de spécificité que l'on rencontre si fréquemment, soit dans les processus nutritifs, soit lorsqu'il s'agit de l'activité physiologique de telle ou telle cellule. Or, comme nous le verrons plus loin, nul domaine de la biologie n'est aussi riche en matériaux permettant de préciser la nature intime de ce caractère de spécificité, que l'immunité. Il était donc indiqué d'utiliser ces matériaux pour élargir les théories dont nous avons parlé, et les modifier de telle sorte qu'elles puissent servir à expliquer la régénération de la molécule de matière organisée et l'activité spécifique de cette molécule. Nous possédons, à l'heure qu'il est, une conception qui répond suffisamment à ces desiderata : c'est l'*hypothèse des chaînes latérales ou des récepteurs* d'Ehrlich.

On trouve l'origine de cette hypothèse dans un travail d'Ehrlich concernant l'étude des processus d'oxydation intracellulaires (1). Ce savant accepte la conception de la molécule de matière organisée émise par Pflüger, et admet que la diversité surprenante de l'activité cellulaire,

(1) EHRLICH. — *Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus. Eine farbanalytische Studie*. Berlin, 1885.

trouve son explication dans l' « architecture interne particulière » des molécules qui entrent dans la constitution de cette matière. Il est établi que les propriétés caractéristiques des divers composés de la chimie organique sont, en grande partie, attribuables à la présence de certains groupements atomiques bien définis. On sait, par exemple, que les qualités colorantes du benzène-azo-phénol sont dues au groupe azoïque (chromophore) et à l'auxochrome OH. On a établi également (Liebermann) que la fluorescence de l'antracène est liée aux deux derniers atomes de carbone qui unissent les restes benzéniques (Ehrlich). De plus, Hoppe-Seyler ⁽¹⁾ constate, à propos des propriétés chromatiques de la chlorophylle, que « l'absorption de la lumière ne dépend pas de la molécule tout entière, mais des atomes, ou des groupements atomiques renfermés dans cette molécule ». Personne n'ignore d'ailleurs que, souvent, quand on substitue un radical quelconque dans une chaîne latérale appartenant à un composé cyclique, on modifie sensiblement les qualités inhérentes à d'autres groupes atomiques du même composé. On sait également que l'ensemble des caractères chimiques d'un corps donné, peut dépendre de la position stéréoisomérique occupée par ces chaînes latérales dans ses molécules constitutives.

(1) Cité d'après Ehrlich.

Se basant sur ces données chimiques, ainsi que sur de nombreuses constatations puisées dans le domaine de l'immunité, Ehrlich admet que la molécule de matière organisée possède un *noyau central* (*Leistungskern*), qui est le siège des caractères spécifiques de cette matière, et de nombreuses *chaînes latérales* ou *récepteurs*, d'une importance secondaire par rapport à ce noyau central. Ces chaînes sont destinées à intervenir d'une façon active dans les processus généraux de la vie, tels que l'oxydation ou l'assimilation. Leur rôle dans l'acte assimilatoire de la nutrition est capital, en ce sens que ces récepteurs, grâce à leur affinité chimique particulière, attirent et fixent, sur la molécule protoplasmique, les principes assimilables qui servent à la reconstitution de cette molécule. Ces chaînes latérales ou *groupes fonctionnels*, pour employer le terme qui nous servira dorénavant à les désigner, participent également aux phénomènes de destruction intramoléculaire qui sont la source de l'énergie dégagée par la substance vivante. En effet, suivant Ehrlich, cette destruction n'intéresse pas le noyau central, mais les groupes fonctionnels dont ce noyau est pourvu. Certains de ces groupes, en vertu de leur affinité prononcée vis-à-vis de l'oxygène charrié par l'hémoglobine, fixent cet oxygène et l'accumulent dans la molécule de matière organisée, sous la forme

d'oxygène intramoléculaire. Elles le cèdent ensuite à d'autres chaînes latérales plus avides de ce corps. Ces dernières sont à leur tour destinées à être consommées plus ou moins intégralement et suivant le besoin exigé par l'activité cellulaire, suivant la quantité d'énergie dégagée à un moment donné par le protoplasma vivant. Néanmoins, la plupart du temps, la combustion de ces groupes fonctionnels n'est pas complète ; ces groupes ne se détruisent que partiellement et *les restes de récepteurs qui persistent, servent à la reconstitution de la matière organisée.*

C'est là l'exposé succinct de l'hypothèse des récepteurs, telle qu'elle a été énoncée par Ehrlich au début de ses recherches sur les processus d'oxydation. On voit que cette hypothèse explique aisément la raison d'être de cette relation de spécificité qui existe entre la matière vivante et les principes inertes que cette matière s'incorpore au cours de l'assimilation ; on constate également qu'elle tient compte des processus régénérateurs qui s'opèrent dans la cellule. Elle nous permet, de plus, de comprendre le fonctionnement spécifique des divers éléments anatomiques. En effet, ce fonctionnement étant sous la dépendance de la structure particulière du noyau central de la molécule protoplasmique, doit forcément varier avec cette structure. *On est ainsi conduit à attribuer, à chaque espèce de cellules différenciées, des molécules de matière*

organisée possédant un noyau central construit d'une façon spéciale.

Voici le résumé de ce que l'expérience et la réflexion des esprits les plus distingués ont pu nous fournir comme conception des actes les plus intimes de la vie cellulaire :

La variabilité de la constitution morphologique et du fonctionnement des éléments anatomiques, nous oblige à attribuer à ces éléments une certaine complexité et à localiser les phénomènes chimiques qui sont la cause de l'activité vitale, non pas dans la cellule considérée dans son ensemble, mais dans des parties de cette cellule. Que l'on appelle ces parties : unités physiologiques ou biogènes, molécules d'albumine vivante ou plasmatosomes, peu importe. Le fait est que nous sommes contraints de nous représenter ces parties comme ayant la signification d'une molécule, c'est-à-dire d'une parcelle de matière jouissant d'une certaine indépendance, et possédant une multitude de *groupes fonctionnels* spécifiques. Chacun de ces groupes jouit de propriétés chimiques particulières, propriétés dont l'ensemble constitue l'activité physiologique de la matière vivante. Cette molécule protoplasmique est extraordinairement instable. La moindre excitation provoque des changements profonds dans son architecture, changements qui aboutissent à une satisfaction

d'affinités chimiques et à un dégagement d'énergie. Il est donc à penser que, soit dans la molécule tout entière, soit dans ses diverses parties constituantes, il y a des groupes d'atomes qui sont en continuelle vibration et qui possèdent, de ce fait, une tension intérieure remarquable. La molécule de matière vivante se détruit spontanément et d'une façon continue ; de plus, elle se répare au fur et à mesure qu'elle se détruit. Enfin, il est fort probable que cette instabilité de la substance organisée est due à la présence de certaines fonctions chimiques qui offrent quelque analogie, soit avec les aldéhydes, comme le pensent Lœw et Bokorny, soit avec le cyanogène, comme le veut Pflüger.

Nous essayerons, dans les pages qui suivent, de choisir dans le domaine de l'immunité les faits qui pourront, à la lumière de ces hypothèses, nous guider dans l'étude de la nutrition. Nous respecterons autant que possible la conception suivant laquelle la vie n'est qu'une manifestation des réactions chimiques qui s'opèrent dans la molécule de matière organisée. Notre tâche sera de préciser à quel point la *notion de la molécule protoplasmique et de ses groupes fonctionnels* peut nous aider à résoudre certains problèmes difficiles de la nutrition.

DEUXIÈME PARTIE

L'IMMUNITÉ ET LA NUTRITION

CHAPITRE PREMIER

RELATIONS ENTRE L'ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ ET CELLE DE LA NUTRITION

Les diverses hypothèses émises sur le mécanisme intime de la vie cellulaire, tiennent compte du fait que les actes essentiels de la nutrition se réduisent, en dernière analyse, à l'activité chimique des molécules protoplasmiques. La conception cellulaire s'est montrée, à un moment donné, insuffisante pour expliquer tous les phénomènes qui se passent dans la matière organisée. On a dû considérer, comme substratum matériel de ces phénomènes, une unité infiniment plus petite que la cellule et envisager cette cellule comme une colonie de molécules protoplasmiques, plus ou moins indépendantes les unes des autres. La vie devint ainsi l'expression de l'activité physico-chimique de ces molécules protoplasmiques.

Nous avons vu, dans la première partie de cet ouvrage, que, suivant la conception d'Ehrlich, la molécule de matière vivante est constituée par un *noyau central*, siège exclusif du fonctionnement spécifique de cette matière, et par des *groupes fonctionnels* attachés à ce noyau central. Ces groupes peuvent être comparés aux chaînes latérales d'une molécule organique quelconque appartenant à la série aromatique. De même que cette molécule, l'unité protoplasmique emprunte un certain nombre de ses caractères particuliers au noyau qui sert de support à ces chaînes latérales. D'un autre côté, cette unité entre en réaction avec les principes nutritifs qui baignent la cellule, au moyen des groupes fonctionnels dont elle est pourvue, tout comme une molécule de benzène substitué, réagit, grâce à ses chaînes latérales, sur un radical amidé ou halogéné. Ces groupes fonctionnels possèdent une affinité chimique particulière, dont les caractères spécifiques et l'intensité dépendent de leur constitution et de leur arrangement intramoléculaire. Grâce à cette affinité qui peut varier à l'infini, la molécule protoplasmique attire et fixe intimement les matériaux assimilables qui circulent dans les humeurs et qui servent à l'entretien de la vie. Elle choisit parmi ces matériaux ceux dont elle a besoin à un moment donné, ceux qui peuvent réparer les pertes subies au cours de l'activité physiolo-

gique de la cellule. Ce choix ne s'opère pas d'une façon arbitraire. Il est, en effet, conditionné par l'existence d'un rapport chimique convenable entre la constitution des groupes fonctionnels et la composition élémentaire de substances nutritives.

Ainsi, l'acte le plus notoire de la nutrition cellulaire, l'assimilation, se réduit, en dernier lieu, à des propriétés de ces groupes fonctionnels du protoplasma. *En l'absence de ces groupes, aucun renouvellement de la matière ne peut exister et tout processus vital est obligé de dévier de sa marche normale, pour s'arrêter tôt ou tard.*

Il résulte de ce qui précède que, si l'on désire apprécier la nature intime de la nutrition en se plaçant au point de vue de l'hypothèse d'Ehrlich, on doit rechercher si les diverses phases du processus nutritif, à savoir *la fixation, l'élaboration et la destruction de la matière assimilable, ainsi que la régénérescence de la substance vive*, trouvent leur expression dans les diverses propriétés de ces groupes fonctionnels. On est ainsi amené à vérifier :

1° *Si ces groupes fixent la matière assimilable;*

2° *S'ils élaborent cette matière;*

3° *S'ils se détruisent pendant l'acte vital, pour mettre en liberté une énergie équivalente à l'accomplissement de cet acte;*

4° *S'ils sont capables de se régénérer, pour compenser les pertes réalisées au cours de cette destruction.*

La chimie, appliquée à l'étude de la nutrition, ne peut nullement nous renseigner d'une manière suffisante sur ces diverses propriétés des groupes fonctionnels. En effet, déterminer l'état de la matière à l'entrée et à la sortie de l'organisme, calculer la quantité d'énergie développée par la combustion de cette matière, faire en un mot le bilan de la nutrition, ce n'est pas préciser la nature intime de cette nutrition. Or, c'est à cela que se borne la plupart du temps la chimie physiologique. Si cette chimie nous fait connaître, jusqu'à un certain point, la constitution des déchets résultant de l'élaboration des matières assimilables, si elle nous dit quelle est l'évolution de certains composés relativement simples, comme le sucre et la graisse, elle ne nous fournit que des données éparses sur la métamorphose des albumines. Elle est muette, ou presque, au sujet de la synthèse du protoplasma vivant. Mais, si l'instabilité de la matière vive et sa destruction incessante, sont un des caractères de premier ordre de cette matière, la *synthèse*, c'est-à-dire la réparation des pertes, est, sans nul doute, la propriété la plus marquante de la substance qui vit. Laisser dans l'ombre le mécanisme de cette

synthèse, ne pas montrer comment la molécule protoplasmique construit, à l'aide des substances les plus disparates, de nouvelles molécules semblables à elle-même, voilà ce qu'on peut reprocher à la chimie biologique, au moins jusqu'à l'heure actuelle.

Cette insuffisance des données chimiques est facile à expliquer. Il suffit, pour cela, de se rappeler que les modifications les plus marquées qui s'opèrent au sein du protoplasma, portent sur des substances dont la constitution moléculaire est de beaucoup plus complexe que celle des matières protéiques mortes. Il s'ensuit que ces substances possèdent une grande instabilité et qu'elles sont incapables de conserver l'intégrité de leurs propriétés, lorsqu'on les soumet à l'analyse relativement grossière de la chimie courante. Le chercheur est ainsi forcé de s'appuyer plutôt sur des données fournies par l'analyse des déchets, que sur l'examen des substances premières ; les conclusions qu'il formule revêtent forcément un caractère d'incertitude qui est loin de satisfaire l'esprit. Il y a, dans la chimie physiologique, des lacunes, et lorsque les savants essayent de les combler, on les voit recourir à des hypothèses parfois hasardées ; dès lors, l'enchaînement des idées perd cette précision que l'on a l'habitude de rencontrer dans les travaux de chimie pure.

C'est là une des objections que l'on peut faire,

par exemple, à la conception d'Hofmeister ⁽¹⁾. Ce savant est impressionné par la grande quantité de ferments qu'une cellule donnée peut fabriquer et sécréter au besoin. On a réussi ainsi à déceler, dans l'élément hépatique, les enzymes suivantes : « une maltase, une glycose, un ferment protéolytique, une diastase hydrolysant la nucléine, une aldéhydase, une laccase, un ferment qui produit de l'ammoniaque au détriment de l'azote des acides amidés, un fibrin-ferment, probablement une lipase et une diastase analogue au lab » ⁽²⁾. Avec le temps et le perfectionnement des méthodes, rien ne s'oppose à ce qu'on découvre de nouveaux ferments dans cette cellule, et que l'on arrive ainsi à *attribuer chaque manifestation vitale du protoplasma, à l'intervention d'une enzyme spécifique*. Cette conception se rapproche sensiblement de celle de Hoppe-Seyler ⁽³⁾, qui voyait également dans les processus d'oxydation de la matière organisée, des actions diastasiques. Hofmeister compare la cellule à « une machine chimique fonctionnant d'une façon automatique ». En effet, les deux conditions fondamentales qui président à l'activité d'une telle cons-

(1) HOFMEISTER. — *Die chemische Organisation der Zelle*. Braunschweig, Vieweg u. S., 1901.

(2) HOFMEISTER. — *Loc. cit.*, p. 15.

(3) HOPPE-SEYLER. — *Ueber die Prozesse der Gährung und ihre Beziehung zum Leben der Organismen*. Pflüg. Arch., vol. 12, 1876, cité d'après Verwoh.

truction mécanique, à savoir la *mise en marche* et l'*arrêt*, se trouvent réalisée dans n'importe quelle réaction enzymatique. Ainsi, on sait que les diastases existent à l'intérieur du protoplasma dans un état inactif, le *proferment*, et que les agents les plus variés réussissent à mettre la fermentation en marche, en transformant ce proferment en diastase active. C'est là le rôle des *substances zymoplastiques* de Schmidt ⁽¹⁾, qui produisent du fibrin-ferment actif, aux dépens du proferment qui circule dans le plasma. D'un autre côté, nul n'ignore que, la plupart du temps, les réactions enzymatiques n'évoluent pas jusqu'à l'épuisement complet des substances fermentescibles, et que des causes variées, principalement les produits même de la fermentation, empêchent l'achèvement de ces réactions. Il y a donc un certain automatisme dans le domaine des manifestations fermentatives, ce qui permet de rapprocher ces manifestations des changements chimiques intraprotoplasmiques qui accompagnent chaque acte vital. Toute réaction physiologique serait donc, dans l'opinion de Hofmeister, une fonction enzymatique.

Parmi les diastases dont on connaît bien le mécanisme d'action, il y en a quelques-unes qui se contrarient d'une façon manifeste. Ainsi, certaines fermentations comme l'oxydation et la

(1) A. SCHMIDT. — *Zur Blutlehre*, Leipzig, 1892 ; *Weitere Beiträge zur Blutlehre*, Wiesbaden, 1895.

réduction, l'hydrolyse et la déshydratation, sont incompatibles, en ce sens qu'elles ne sauraient avoir lieu simultanément, sans se troubler réciproquement dans leurs réactions. Or, un tel état de choses ne se rencontre guère dans la cellule, où l'on voit pourtant les processus chimiques les plus opposés, se poursuivre sans s'influencer nullement entre eux. Pour expliquer cette indépendance des réactions enzymatiques intracellulaires, Hofmeister est obligé de recourir à une conception presque fantaisiste de l'architecture du protoplasma. Il pense que chaque diastase est strictement localisée dans la matière vivante, et qu'elle existe dans la cellule à l'état d'une masse colloïde, isolée de ses congénères par une paroi imperméable pour les colloïdes, et perméable pour les cristalloïdes. Les fermentations s'opèrent ainsi dans des sortes de cases isolées, dont l'enveloppe n'est franchie que par les produits résultant de ces fermentations. Hofmeister appuie cette manière de voir, en premier lieu, sur la disposition histologique de la cellule hépatique, qui, d'un côté, limite les capillaires artériels et, de l'autre, les canalicules biliaires ; en second lieu, sur l'architecture alvéolaire du protoplasma, bien connue des cytologistes.

Il est aisé de voir que la conception de Hofmeister ne repose que sur une hypothèse très critiquable. Nous l'avons néanmoins exposée ici, pour montrer sur quel point d'appui fragile re-

pose la généralisation, quand elle part exclusivement de faits fournis par l'analyse du chimisme cellulaire.

Ce que la chimie biologique ne peut résoudre, l'étude des *réactions immunisantes* réussit à le préciser, sinon d'une manière absolument rigoureuse, du moins d'une façon vraisemblable. Les relations intimes qui existent entre la nutrition et les modifications que subit l'organisme sous l'influence des principes immunisants, ont été proclamées il y a déjà de nombreuses années. Lorsque Metchnikoff ⁽¹⁾ établit les rapports étroits qui existent entre la destruction des microbes à l'intérieur des phagocytes et la digestion intraprotoplasmique des êtres unicellulaires, lorsque ce savant montra que souvent le même processus fermentatif préside à la dissolution des bactéries par les immunsera et à l'élaboration des matières assimilables dans le tube digestif, on comprit alors ce qu'il y avait de commun entre l'immunité et la nutrition. En effet,

(1) Voir, à ce sujet, les travaux de Metchnikoff sur la digestion intracellulaire et la phagocytose : *Untersuch. über die intra-celluläre Verdauung bei Wirbellosen Tieren*. Arb. des Zoolog. Inst. zu Wien, vol. 5, fasc. 2, 1883) ; *Untersuch. über die mesoderma-len Phagocyten einiger Wierbeltiere*. Biolog. Cbt, vol. 3, n° 18 ; *Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien*. Virch. Arch., vol. 96, 1884, p. 177 ; *Ueber die pathol. Bedeutung der intra-cellulären Verdauung*. Fortschr. der Med., n° 17.

quand un protozoaire englobe, au moyen de ses pseudopodes, la proie qui lui sert d'aliments et qu'il digère cette proie, grâce aux ferments qu'il sécrète, il ne se comporte pas autrement qu'un leucocyte qui s'incorpore les bactéries pathogènes pour les détruire et les rendre ainsi inoffensives. D'un côté et de l'autre, il y a phagocytose et élaboration enzymatique; d'un côté et de l'autre, il y a intervention active du protoplasma, source de ferments. Quelques expérimentateurs ont réussi même à extraire les diastases digestives et bactériolytiques dont le protoplasma se sert pour modifier les principes assimilables et pour provoquer la dissolution intracellulaire des microbes phagocytés. Ainsi, Mouton découvre dans les amibes une *amibodiastase* analogue à la trypsine, et Mesnil obtient des actinies, une *actinodiastase* capable de digérer la gélatine. D'un autre côté, Buchner, Bail, Schattenfroh, Tarasséwitch, Levaditi, préparent des extraits bactéricides et cytolytiques en se servant de leucocytes mono- et polynucléaires, extraits qui se rapprochent sensiblement des substances bactériolytiques et cytotoxiques renfermées dans les sérums actifs. Quoi de plus frappant d'ailleurs à ce point de vue, que le rapprochement fait par Metchnikoff et Delezenne entre la constitution et le mode d'action des sérums bactéricides et la composition et le fonctionnement de certains ferments di-

gestifs ? Sans insister sur cette question qui sera traitée ailleurs, nous ne rappellerons qu'un fait. Ces auteurs ont montré que la trypsine se comporte à la façon des principes cytolytiques et bactériolytiques, lorsqu'elle provoque l'hydrolyse des matières protéiques au moyen d'une *protéase* inactive (le suc pancréatique de fistule temporaire) et d'un mordant, l'*entérokinase* de Chepowalnikoff (suc intestinal). Et l'analogie devient plus étroite encore, lorsqu'on voit avec Delezenne, Pfeiffer et Marx, Deutsch, etc., que la kinase protéolytique et la sensibilisatrice bactériolytique, reconnaissent toutes les deux une origine leucocytaire.

Ces quelques remarques montrent suffisamment les points communs que l'on trouve dans le mécanisme de la nutrition et dans celui de l'immunité. Elles nous amènent à conclure, avec Metchnikoff, que *l'immunité n'est, en dernier lieu, qu'un chapitre de la digestion* et que, par conséquent, il peut y avoir quelque utilité à appliquer les données fournies par l'étude de cette immunité, à l'analyse des actes nutritifs.

Rien de plus intéressant à cet égard que les considérations générales esquissées par Ehrlich⁽¹⁾ dans un travail d'ensemble concernant les cytolytines. S'appuyant sur des observations recueil-

(1) ERHLICH. — *Schlussbetrachtungen*. Spec. Pathol. u. Therapie de Nothnagel. Vol. VIII. *Erkrank. des Blutes u. der blubild. Organ.* Wien. Hölder, 1901.

lies exclusivement dans le domaine de l'immunité, ce chercheur arrive à des conclusions qui touchent de très près la vie intime de la cellule.

Le globule rouge est un élément qui se laisse facilement atteindre par une foule de poisons minéraux et organiques; les uns agissent en produisant l'hémolyse, les autres, en agglutinant les érythrocytes. On connaît ainsi, en dehors des toxalbumines végétales (ricine, abrine, crotine, etc.) et des produits microbiens (staphylolysine, tétanolysine, vibriolysine, etc.), un grand nombre d'hémotoxines, pour la plupart contenues dans le sérum fourni par les animaux neufs (sérum d'anguille) ou préparés à l'aide d'injections répétées de sang étranger. Chacune de ces hémotoxines, avant d'agir sur les hématies, se fixe d'une façon rigoureusement spécifique sur le stroma de ces hématies. Un érythrocyte qui est entièrement saturé par la substance hémolysante A, par exemple, reste absolument indifférent pour de nouvelles doses de cette substance, et néanmoins il peut fixer tout comme un érythrocyte neuf, le principe hémolytique B. Ehrlich admet ainsi que le stroma globulaire est pourvu d'une foule de récepteurs ou groupes fonctionnels, doués d'une affinité chimique envers ces diverses hémolysines, affinité en vertu de laquelle ces récepteurs se combinent et fixent intimement les principes cytolytiques.

Quel peut être le rôle de ces groupes fonction-

nels dans la vie nutritive de la cellule ? Pour Ehrlich, les phénomènes observés au cours de l'immunisation, tels que la formation et le mode d'action des hémolysines, des bactériolysines et des antitoxines, ne sont que l'expression d'un processus plus général : la *nutrition cellulaire*. Les substances immunisantes, qu'elles soient toxiques ou non, liquides, comme les matières protéiques et les toxines, ou solides, comme les microbes et les cellules, rentrent dans la catégorie des principes assimilables. Elles jouissent, sans distinction, de la propriété de se fixer intimement sur le protoplasma des éléments anatomiques. Voici comment Ehrlich s'exprime à ce sujet : « On connaît depuis longtemps des substances qui contractent avec le protoplasma des combinaisons durables ; on les désigne sous le nom de *principes assimilables*. On attribue ordinairement cette propriété d'assimilation à une petite catégorie de corps que l'on classe parmi les éléments nutritifs de la matière vivante ». Mais les toxines et les principes immunogènes, en général, se comportent de la même façon. « Ces toxines qui, au point de vue de leur production et de leurs qualités chimiques, se rapprochent des albumines et de leurs dérivés, possèdent des groupes qui correspondent à ceux des substances nutritives, ce qui fait que ces toxines contractent des combinaisons intimes avec les récepteurs de certaines catégorie de cellules ».

La destinée des innombrables groupes fonctionnels dont les hématies sont pourvues, serait donc de fixer les matières assimilables qui circulent dans le plasma. Or, étant donné que ces hématies sont des cellules dont la vitalité, comparée à celle des éléments anatomiques plus différenciés, est relativement minime, on ne saurait s'expliquer leur richesse en récepteurs, à moins de leur attribuer le rôle d'un foyer destiné à centraliser les matières assimilables. Dès lors, on est amené à admettre que le globule rouge accumule les principes nutritifs pour les céder ensuite aux autres tissus, suivant les besoins de ces tissus, suivant l'activité plus ou moins grande qu'ils déploient dans l'accomplissement des actes vitaux. Ainsi, ces faits puisés dans le champ de l'immunité, permettent de découvrir, dans le globule rouge, d'autres fonctions que celle de l'oxydation, et fournissent un argument de plus en faveur de l'opinion qui tend à rapprocher de plus en plus les phénomènes de l'immunité de ceux qui caractérisent la nutrition.

La supériorité des observations recueillies dans le domaine de l'immunité sur les recherches purement chimiques, en ce qui concerne la précision du mécanisme intime des actes nutritifs, réside surtout dans le choix du réactif. En effet, l'immunisation fait appel à l'organisme vivant toutes les fois qu'il s'agit de

différencier entre eux les divers principes qui apparaissent au cours de la vaccination. Or, cet organisme, grâce à sa sensibilité excessive, est, à ce point de vue, incomparablement supérieur aux réactifs utilisés couramment dans la chimie biologique. Ainsi, pour citer un cas, le cobaye est capable de réagir à une dose d'antitoxine diphtérique pour ainsi dire infinitésimale, telle qu'aucun procédé chimique ne saurait la déceler. D'autre part, nul chimiste, en l'état actuel de la science, ne peut faire une distinction qualitative, entre les divers principes protéiques renfermés dans le sérum de deux espèces animales aussi rapprochées, que le cobaye et le lapin, par exemple. Pourtant, des différences profondes doivent exister dans la constitution moléculaire de ces matières protéiques, puisque chacun de ces sérums, comme l'ont constaté Tchistovitch ⁽¹⁾, Bordet, Wassermann et Schütze ⁽²⁾, etc., injecté sous la peau d'un chien, provoque l'apparition de *précipitines spécifiques*, c'est-à-dire de substances qui précipitent d'une manière exclusive celui de ces sérums qui a servi à leur prépara-

⁽¹⁾ TCHISTOVITCH. — *Études sur l'immunité contre le sérum d'anguille*. Ann. Inst. Past., 1899, p. 406.

⁽²⁾ WASSERMANN et SCHÜTZE. — *Deutsche med. Woch.*, 1900, n° 30 et *Berl. kl. Woch.*, 1901, n° 7.

tion. M. Nuttal (1) est allé plus loin encore dans cette voie ; il a réussi, au moyen de cette réaction des précipitines, à différencier le sang des diverses espèces de singe, et à établir ainsi les rapports qui relient les anthropomorphes à l'espèce humaine. Ce savant a constaté que le sérum des lapins préparés par des injections répétées de sang humain, précipite non seulement le sang de l'homme, mais aussi le liquide hématique des singes et que, parmi ceux-ci, ce sont surtout ceux du vieux monde qui donnent la réaction la plus intense (2). Ces constatations ont été confirmées par Wassermann et Schütze (3), par Stern (4) et par Grünbaum (5). D'autre part, suivant Ulenhuth (6), le sérum d'un animal qui a reçu en injection sous-cutanée des hématies de bœuf, précipite le sang de cette espèce animale, et non pas celui du mouton, du cerf et du daim. Comme le re-

(1) NUTTAL. — *On the format. of specif. antibodies, etc.* The Journ. of Hyg., vol. I, n° 3, juillet 1901 et *The new biological test for blood in relat. to zoological classific.* Proceed. of the Royal Soc. Londres, vol. 69, n° 453, p. 150.

(2) Les singes étudiés ont été les Hapalides, les Cebides, les Cercopithecides et les Simides (Chimpanzé et Orang-Outang).

(3) WASSERMANN et SCHÜTZE, cités p. 55.

(4) STERN — Deutsche med. Woch., 1901, n° 9.

(5) GRÜNBAUM. — The Lancet, 1902, cité d'après Metchnikoff.

(6) ULENHUTH — Deutsche med. Woch., 1901, p. 82.

marque Metchnikoff ⁽¹⁾, « la parenté entre les bovidés et les autres ruminants n'est pas aussi profonde qu'entre la poule et le pigeon » ⁽²⁾, puisque le sérum d'un animal auquel on injecte du sang de poule, précipite non seulement le sérum de cet oiseau, mais aussi celui du pigeon. Ces quelques exemples suffisent à montrer que le réactif dont on se sert dans l'étude des réactions immunisantes, est de beaucoup supérieur à ceux qu'emploie la chimie courante. Il permet, en effet, de saisir des différences frappantes entre des matières protéiques que la chimie ne saurait distinguer.

Mais l'utilité des connaissances fournies par l'immunité dans l'étude de la nutrition cellulaire, ne se borne pas là. Ces connaissances permettent de préciser, jusqu'à un certain point, le mécanisme de l'assimilation et de la désassimilation pour le motif que *les principes dont on se sert pour vacciner ou pour créer l'état réfractaire, sont, au plus haut degré, des substances assimilables.* En effet, tous les corps immunogènes, en d'autres termes, toutes les substances qui, administrées à un

(1) METCHNIKOFF. — *Études sur la nature humaine*, Paris, Masson, 1903, p. 67.

(2) On sait depuis les constatations d'Ulenhuth, que l'anti-sérum obtenu avec l'albumine de l'œuf de poule, précipite également la matière protéique de l'œuf de pigeon.

animal sensible, provoquent la production d'*anticorps*, ont ce caractère commun de posséder une constitution moléculaire très complexe et de se rapprocher ainsi des principes assimilables. Ce ne sont que les matières protéiques et peut-être aussi leurs dérivés immédiats, les albumoses et les peptones, qui jouissent de qualités immunogènes, tandis que les composés organiques ou minéraux, dont la molécule est relativement simple, en sont entièrement dépourvus. On engendre des anticorps au moyen de microbes, de cellules diverses (globules rouges, épithéliums, spermatozoïdes ou leucocytes), d'albumines animales ou végétales, ou de ferments. Mais, la plupart du temps, on est impuissant à produire ces anticorps en se servant de composés relativement simples, tels que les poisons minéraux, l'arsenic, la morphine ⁽¹⁾, et certains principes alimentaires (le sucre, la graisse). D'où l'on peut conclure que, d'une façon générale, *les seules substances capables d'influencer l'organisme dans le sens de la production d'anticorps, sont celles qui possèdent le caractère de l'assimilabilité et qui ont, de plus, une constitution moléculaire compliquée.* Si l'on se rappelle, d'autre

(1) Voir à ce propos : BESREDKA. — *Étude sur l'immunité vis-à-vis des composés arsénicaux.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 13 ; HIRSCHLAFF. — Berl. kl. Woch., 1902, nos 44-45, p. 1175. et MORGENROTH. — Berl. kl. Woch., 1903.

part, que la propriété la plus marquante de la molécule de protoplasma vivant, molécule qui joue un rôle essentiel dans l'immunité et qui engendre les anticorps, est justement sa complexité excessive, on est frappé de ce fait que les seuls principes qui peuvent inciter cette molécule à fabriquer ces anticorps, sont précisément ceux qui lui ressemblent par leur constitution chimique complexe. Il semble qu'un tel rapport de constitution moléculaire entre l'élément qui subit la réaction immunisante et celui qui engendre cette réaction soit nécessaire à l'élaboration des substances spécifiques qui caractérisent l'immunité. C'est là une loi générale, dont nous trouverons la vérification à chaque pas au cours des chapitres suivants.

En second lieu, l'immunité nous aide à préciser le mécanisme intime de la nutrition cellulaire parce qu'elle *exagère les diverses phases de cette nutrition et extériorise, pour ainsi dire, les actes nutritifs qui, habituellement, se passent au sein même du protoplasma*. Ceci demande une explication détaillée.

L'immunisation et, en particulier, la formation d'anticorps, n'est, en somme, que l'exagération d'un processus qui, à un faible degré, se produit dans chaque organisme à l'état normal. Cette idée, soutenue il y a déjà longtemps par Metchnikoff, a été partagée par Ehrlich et par Bordet et confirmée depuis par de nombreux

chercheurs. La phagocytose, si intense et si efficace lorsqu'il s'agit d'un animal rendu artificiellement réfractaire à une infection microbienne, ou vacciné à l'aide d'une espèce cellulaire quelconque, existe dans chaque métazoaire à l'état normal. Il est aisé de trouver, dans les organes hématopoïétiques des animaux adultes, la moelle osseuse, les glandes lymphatiques et surtout la rate, des macrophages englobant activement, soit des hématies, soit des leucocytes polynucléaires, soit du pigment ferrique résultant de la destruction de ces hématies. D'un autre côté, le pouvoir bactéricide, cytolytique ou agglutinant des sérums provenant d'animaux immunisés, a son représentant, tant au point de vue qualitatif qu'au point de vue du mécanisme d'action, dans les humeurs des organismes absolument normaux (1). Les différences ne résident que dans la quantité de substances bactériolytiques et cytolytiques, puisque les sérums provenant d'animaux neufs provoquent la bactériolyse et la cytolyse tout comme les immunsera, au moyen de la sensibilisatrice et de la cytase qu'ils renferment (2). De plus, les antiferments spécifiques, tels que l'*antilab* de Hammarsten, Röden,

(1) Voir, à ce sujet, le très intéressant travail de NEISSER (*Ueber die Vielheit der im normalen Serum vork. Antikörper*. Deutsche med. Woch., 1900, n° 49).

(2) La présence de la sensibilisatrice dans les sérums normaux a été démontrée par Pfeiffer, Moxter, Ehrlich et Morgenroth, Levaditi, etc.

Morgenroth et Briot, l'*anticynarase* de Morgenroth, l'*antitrypsine* de Sachs, l'*antityrosinase* de Gessard, etc., que l'on obtient en introduisant les ferments correspondants sous la peau des animaux, ont leurs représentants dans les sérums provenant d'organismes n'ayant subi préalablement aucun traitement. Et il en est de même des antitoxines, puisque, suivant Cobett (1), Meade Bolton (2) et Dziergowski (3) le sérum des chevaux normaux renferme parfois des quantités appréciables d'antitoxine diphtérique.

Tout ceci nous amène à conclure que l'immunisation exagère certains processus qui s'opèrent à chaque instant dans l'organisme normal. Elle incite la cellule ou, pour mieux préciser, la molécule de protoplasma vivant, à produire et à mettre en liberté, d'une façon démesurée, dans les humeurs, les mêmes principes, que cette cellule fabrique en plus petite quantité à l'état normal, c'est-à-dire les *anticorps spécifiques*. Étant donné que le rôle essentiel de ces anti-

(1) COBETT. — *Enthält das normale Pferdeserum Diphterieantitoxin?* Cbt f. Bakt., vol. 26, 18-19, p. 548 et *The Lancet*, août 1899. Les sérums étudiés par cet auteur renfermaient de $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{100}$ d'unité antitoxique.

(2) MEADE BOLTON. — *Journ. of experim. Med.*, vol. 1, p. 543.

(3) DZIERGOWSKI. — Mémoires publiés dans les *Arch. russes de Biologie*, St-Petersbourg, vol. 5 et 9. Les sérums des chevaux normaux étudiés par cet auteur, renfermaient de $\frac{1}{100}$ à 2 unités antitoxiques.

corps ne peut être autre que celui d'intervenir d'une façon active dans la nutrition cellulaire (Ehrlich), il s'ensuit que l'immunisation, en exagérant outre mesure leur production, facilite l'étude de cette nutrition. En effet, elle permet à l'expérimentateur de graduer à volonté la fabrication des anticorps et lui offre la possibilité d'analyser aisément leurs diverses propriétés.

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que la nutrition est une manifestation de l'activité des molécules de matière organisée, molécules qui agissent grâce aux groupes fonctionnels dont elles sont richement pourvues. Tout porte à croire qu'*une identification absolue doit être établie entre les anticorps qui apparaissent dans le sérum des animaux activement immunisés, et les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques.* Selon l'hypothèse des récepteurs, ces groupes restent attachés à l'état normal, à leurs molécules mères, et exercent là, en vertu de leur constitution et de leur affinité chimique, la fixation et l'élaboration de la matière assimilable. Mais il se peut que, même chez les organismes neufs, certains de ces groupes fonctionnels se détachent de ces molécules et deviennent libres dans le plasma, pour y exercer, à l'état d'anticorps, certaines de leurs fonctions. Nous avons vu, en effet, que, plus d'une fois, le sérum des animaux qui n'ont subi préalablement

aucune influence immunisatrice, renferme des quantités appréciables de ces anticorps. Il en résulte donc que déjà, chez ces animaux neufs, il s'opère une certaine *extériorisation* des groupes fonctionnels et de leurs propriétés.

Mais c'est pendant l'immunisation que cette extériorisation atteint son point culminant. *En administrant graduellement aux animaux les principes assimilables doués de qualités immunogènes, principes dont l'incorporation dans la molécule de matière organisée exige l'intervention des groupes fonctionnels, on incite cette matière à fabriquer ces groupes en grande quantité et à les mettre en liberté sous la forme d'anticorps dans le plasma. Ainsi l'immunisation, par suite d'un véritable entraînement cellulaire, provoque l'excrétion des groupes fonctionnels qui restent ordinairement attachés à la molécule de matière vivante et extériorise par rapport aux éléments anatomiques, les actes nutritifs intraprotoplasmiques. De cette manière, elle fait des humeurs une image de la cellule, image à vrai dire sensiblement déformée, mais néanmoins capable de guider le chercheur dans la solution des problèmes si complexes de la nutrition cellulaire.*

CHAPITRE II

—

QUELQUES LOIS GÉNÉRALES QUI PRÉSIDENT A LA FORMATION DES ANTICORPS

L'étude de l'immunité nous apprend que l'introduction, dans l'organisme animal, d'un grand nombre de substances immunogènes détermine l'apparition, dans le sérum de cet organisme, de certains principes désignés, en général, sous le terme d'*anticorps*. Ainsi, l'injection de microbes vivants ou préalablement tués par la chaleur, provoque la genèse des *agglutinines* et des *bactériolysines*, anticorps qui réunissent ces microbes en amas, ou les dissolvent plus ou moins intégralement. L'introduction de divers éléments cellulaires, érythrocytes, spermatozoïdes, épithéliums vibratils, rénaux ou hépatiques, engendre la formation de *cytotoxines*, substances qui, mises en présence de ces éléments cellulaires, les tuent, et parfois les dissolvent entièrement. De même, l'administration de toxines microbiennes aboutit à la fabrication d'*antitoxines*, et l'injection de corps albumineux ou de ferments, engendre des *précipitines* et des *anti-*

ferments. Tous ces anticorps jouissent d'une propriété commune : *ils se fixent et agissent d'une façon rigoureusement élective sur les principes immunogènes qui leur ont donné naissance*. En effet, les bactériolysines, les agglutinines et les cytotoxines sont absorbées d'une manière essentiellement spécifique par les bactéries et les cellules correspondantes, de même que les précipitines se combinent avec les matières protéiques, pour provoquer la précipitation de ces matières. D'autre part, les antitoxines et les antiferments s'unissent chimiquement avec les toxines et les diastases, pour neutraliser l'action toxique ou enzymatique de ces substances.

Les mêmes études montrent, de plus, que cette production d'anticorps est soumise à une loi générale que l'on peut formuler ainsi : *Tout corps albuminoïde ou ayant une constitution moléculaire qui se rapproche de celle des matières protéiques, est capable de provoquer une formation d'anticorps, à la condition qu'il ne provienne pas de l'animal même qui sert à la fabrication de ces anticorps*.

On a pensé à la suite des premières recherches de Belfanti et Carbone ⁽¹⁾ et de Bordet ⁽²⁾, que

(1) BELFANTI et CARBONE. — Giorn. delle Real Accad. di Torino, 1898, p. 321.

(2) BORDET. — *Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum, etc.*, Ann. Inst. Pasteur, octobre 1898.

seules les cellules et les albumines appartenant à un organisme d'*espèce étrangère*, jouissent de la propriété d'engendrer des anticorps. Mais on s'est vite aperçu, grâce aux constatations d'Ehrlich et Morgenroth ⁽¹⁾, que, même lorsqu'on se sert de matières protéiques prélevées sur des animaux de même espèce, on réussit, dans une certaine mesure, à provoquer la genèse de ces anticorps. Si l'on injecte sous la peau d'une chèvre A, par exemple, du sang laqué provenant de la chèvre B, on constate qu'après un certain temps, le sérum de la chèvre A qui, avant l'expérience, était dépourvu de toute action nocive à l'égard des hématies de l'animal B, dissout plus ou moins intégralement ces hématies. Ehrlich et Morgenroth ont dénommé ces hémolysines obtenues avec du sang de la même espèce : *isolysines*, par opposition aux *hétérolysines* de Belfanti et de Bordet, préparées au moyen de globules rouges d'espèce étrangère.

Dans la grande majorité des cas, on est resté impuissant à préparer des *autolysines*, c'est-à-dire des principes hémolysants capables d'agir sur les hématies fournies par l'animal même qui sert à l'immunisation. Néanmoins Ascoli ⁽²⁾, en se

(1) EHRLICH et MORGENROTH. — *Ueber Hæmolysine*, 3^{me} mémoire. Berl. kl. Woch., 1900, n° 21.

(2) ASCOLI. — *Isoagglutinine u. Isolysine menschlicher Blutsera*, Münch. med. Woch., p. 1239, juillet 1901.

servant de sang laqué de lapin, Hulot et Ramond (1), en injectant à des lapins leurs propres globules rouges, ont obtenu des *iso-* et des *autolysines*. D'autre part, Ascoli (2), grâce à une méthode un peu spéciale, a pu mettre en évidence « dans une série de sérums normaux provenant de l'homme et de divers animaux, des *autoprécipitines* ». De son côté, Metalnikoff (3) a décelé dans le sérum des cobayes auxquels on injectait leur propre sperme, des *autospermo-toxines*. Mais ce ne sont là que des faits isolés dont l'importance au point de vue de la loi générale que nous avons énoncée, est de second ordre. En effet, il ressort d'un travail de Landsteiner et Halban (4), que les résultats d'Ascoli sont inconstants et, d'autre part, presque tous les expérimentateurs qui ont tenté depuis la préparation de ces auto-anticorps, n'ont obtenu que des faits négatifs.

Les chercheurs sont d'accord à l'heure actuelle pour reconnaître que l'espèce animale joue un

(1) HULOT et RAMOND. — *Anémie post-hémorragique*. C. R. de la Soc. de Biolog., 1901, p. 813.

(2) ASCOLI. — *Neue Thatsachen und neue Ausblicke in der Lehre der Ernährung*. Münch. med. Woch., n° 5, 1903.

(3) METALNIKOFF. — *Études sur la spermotoxine*. Ann. Inst. Pasteur, 1900, n° 9, p. 577.

(4) LANDSTEINER. — *Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschl. Blutes*. Wien. kl. Woch., 1901, p. 1132.

rôle important dans la production des anticorps. Plus l'animal qui sert à l'immunisation s'écarte de celui qui fournit les principes immunogènes, plus la chance d'obtenir ces anticorps augmente. Il semble que, dans chaque espèce animale, la constitution moléculaire des albumines ou de leurs dérivés immédiats, présente un caractère de spécificité des plus marqués ; il paraît également qu'une certaine dissemblance dans la constitution des molécules en jeu, celles de l'organisme que l'on immunise et celles des principes immunogènes, soit indispensable à la production de ces anticorps.

Cherchons quelle peut être la raison de cette loi générale. Pourquoi l'*albumine homologue*, c'est-à-dire l'albumine qui provient de l'animal même qui sert à l'immunisation, ne peut-elle provoquer la genèse des anticorps ? Pour Ehrlich et Morgenroth, l'organisme, en vertu d'une sorte de *horror autotoxicus*, évite de fabriquer des principes qui pourraient agir sur ses propres cellules et lui être, par conséquent, nuisibles. Par contre, suivant Besredka (1), chaque animal en résorbant ses propres cellules (2), donne effecti-

(1) BESREDKA. — *Les anti-hémolysines naturelles*. Ann. Inst. Pasteur, 1901, p. 785.

(2) On sait, en effet, que, normalement, il s'opère dans la rate et la moelle osseuse, une forte destruction intra-phagocytaire des éléments cellulaires, hématies et leucocytes.

vement naissance à des autolysines, mais ces autolysines sont à tout moment neutralisées par les anti-autolysines qui circulent abondamment dans le plasma de cet animal ⁽¹⁾. Il nous semble pourtant que ce n'est pas là la vraie solution de la question, et que l'on pourrait poser autrement le problème; *nous pensons, en effet, que c'est du côté du tube digestif qu'il faut chercher l'explication de la loi que nous avons énoncée.*

Il est de notoriété générale que la muqueuse du tube digestif et les ferments qui sont déversés à sa surface, impriment des modifications profondes aux divers principes toxiques d'origine microbienne et à ceux des poisons végétaux qui sont capables de produire des anticorps. On sait, par exemple, que les toxines diphtérique et tétanique qui, injectées sous la peau, provoquent la mort à des doses pour ainsi dire infinitésimales, sont inoffensives quand on a soin de les administrer par la voie digestive. Divers auteurs ont recherché quel est l'obstacle qui s'oppose à l'absorption de ces poisons par le canal alimentaire. On a bientôt reconnu qu'il fallait, dans l'ensemble de ce processus de défense intestinale, attribuer leur part respective aux microbes, aux ferments digestifs et à la muqueuse elle-même.

(1) Voir les objections faites au travail de Besredka par MORGENROTH et MARSHAL. — *Ueber Anticomplem. u. Antiambocept. normaler Sera u. path. Exsudate.* Zft für kl. Med., vol. 47, f. 3 et 4.

Ainsi Metchnikoff⁽¹⁾ a vu, le premier, l'action destructive que le *mesentericus* et le *subtilis* exercent sur le poison tétanique; von Behring a mis en évidence l'atténuation de la toxine diphtérique sous l'influence de certains microbes et M^{me} Metchnikoff et Calmette⁽²⁾ ont observé les modifications que subissent l'abrine et le venin de serpents, lorsqu'on ensemence ces toxalbumines avec le bacille subtilis chromogène. D'un autre côté, nous avons montré, avec Charrin⁽³⁾, à quel point la muqueuse intestinale du cobaye et du chien altère la toxicité de la tétanospasmine et nous avons ainsi rejeté l'opinion de von Behring et de Ransom⁽⁴⁾, suivant laquelle l'innocuité des poisons microbiens administrés *per os*, serait exclusivement due à l'absence d'absorption. Plus encore, Charrin et Lefèvre⁽⁵⁾, d'une part, Nencki, Sieber et Siemanowsky⁽⁶⁾, Carrière⁽⁷⁾, d'autre part, ont découvert que les

(1) METCHNIKOFF. — *Rech. sur l'influence de l'organisme sur les toxines*. Congrès de Moscou, août 1897.

(2) Cités d'après Metchnikoff.

(3) CHARRIN et LEVADITI. — *Le sort des toxines introduites dans le tube digestif*. Journ. de physiolog. et de path. génér., 1898, p. 226.

(4) VON BEHRING et RANSOM. — *Das Schicksal des Tetanusgiftes*, etc. Deutsche med. Woch., 1898, n° 8.

(5) CHARRIN et LEFÈVRE. — C. R. de la Soc. de Biolog., 1898.

(6) NENCKI, SIEBER et SCHOUMOV-SIEMANOWSKY. — *Cbt für Bakt.*, 1898.

(7) CARRIÈRE. — C. R. de la Soc. de Biolog., 1899.

ferments digestifs, en particulier la trypsine, détruisent, ou peu s'en faut, les toxines sécrétées par les bacilles de Lœffler et de Nicolaïer. Enfin, suivant Carrière et Sieber, les *oxydases*, dont l'origine leucocytaire a été prouvée par Brandenburg, Portier et Meyer, seraient également douées de qualités atténuantes à l'égard de ces toxines. Tous ces faits prouvent que la muqueuse de l'intestin et les ferments digestifs qui la baignent, enlèvent aux poisons microbiens une partie de leurs propriétés morbigènes. Il semble d'ailleurs que cette fonction spéciale de la muqueuse varie avec l'âge. Ainsi, von Behring⁽¹⁾, se basant sur les observations microscopiques de Disse⁽²⁾ et sur les expériences de Roemer, affirme que, chez les animaux jeunes, il s'opère une résorption remarquable d'antitoxine diphtérique par la muqueuse intestinale, contrairement à ce qui se passe chez les mêmes animaux adultes.

Quelle peut être l'influence exercée par le tube digestif sur des principes assimilables autres que les toxines? Considérons, en premier lieu, les albumines provenant d'une espèce animale étrangère et cherchons dans quelle mesure ces albumines, administrées par la voie digestive,

(1) VON BEHRING. — *Tuberculosebekämpfung*. Berl. kl. Woch., n° 11, 1903.

(2) Voir, à ce propos, les recherches histologiques de CHARRIN et DÉLAMARE (C. R. de l'Acad. des Sciences, 1903).

provoquent l'apparition des précipitines dans le sérum des animaux immunisés. *A priori* déjà, il est à prévoir que ces albumines d'espèce étrangère doivent perdre, dans le canal alimentaire, leur pouvoir précipitogène. En effet, chaque individu absorbe parfois des quantités considérables de lait ou d'albumine d'œuf et néanmoins le sérum de l'homme normal ne jouit d'aucune qualité précipitante appréciable à l'égard de ces corps protéiques. L'expérience n'a fait que vérifier cette manière de voir. Dans la grande majorité des cas, il a été impossible de faire apparaître des précipitines dans le sérum des animaux auxquels on administrait, par la voie digestive, du blanc d'œuf, du lait ou des globulines (von Dungern (1), Hamburger (2), Moro (3)). Pourtant, à la condition d'introduire par la sonde stomacale des quantités considérables de matières protéiques, Ulenhuth (4), Michaëlis et Oppenheimer (5) ont provoqué l'apparition des précipitines dans le sérum, quoique à un degré sensiblement moindre que par la

(1) VON DUNGERN. — *Die Antikörper*, Iéna, 1903.

(2) HAMBURGER. — *Biolog. über die Eiweiskörper der Kuhmilch und über die Säuglingsernährung*. Wien. kl. Woch., 1901.

(3) MORO. — *Biolog. Bezieh. zwischen Milch u. Serum*. Wien. kl. Woch., 1901, p. 1074.

(4) ULENHUTH. — *Eine Mitt. zur Untersuch. der verschied. Blutarten*. Deutsche med. Woch., 1901, p. 82.

(5) MICHAËLIS et OPPENHEIMER. — *Die Immunität gegen Eiweisskörper*. Arch. für Anat. u. Phys., 1902.

méthode de l'injection sous-cutanée. D'autre part, suivant Ascoli, le sérum de certains animaux normaux peut contenir des traces d'auto-précipitines. Néanmoins, ce ne sont là que des cas très particuliers qui s'écartent trop des conditions de la vie normale, pour en tenir compte. On peut donc conclure que *les principes protéiques subissent dans le tube digestif des modifications qui leur enlèvent totalement la propriété en vertu de laquelle ces principes, appliqués sous la peau, provoquent l'apparition des précipitines dans le sérum.* Quelles sont ces modifications ?

Il est utile, avant de préciser la nature intime de ces modifications, d'insister sur certains faits concernant la marche de l'élaboration digestive des matières protéiques. L'étude des réactions diastasiques nous apprend que ces matières, une fois introduites dans le canal alimentaire, changent sensiblement de constitution sous l'influence des enzymes protéolytiques, en particulier, de la pepsine et de la trypsine. Elles s'hydrolysent plus ou moins intégralement, et donnent lieu à la formation de corps dont les molécules sont plus simples par rapport à celles des corps albuminoïdes. Ainsi, en soumettant les substances protéiques à l'influence digestive de la trypsine, on obtient *in vitro* des albumoses, des peptones, des corps cristallisables, tyrosine, leucine, etc. Parfois, ces dérivés des albumines sont absorbés

en nature par la muqueuse de l'intestin et passent dans la circulation (Cohnheim). Mais, en général, cette muqueuse, grâce à un processus de synthèse encore peu précisé, et où les leucocytes jouent très probablement un rôle actif (Hofmeister), utilise ces produits simples pour fabriquer, à leurs dépens, les substances protéiques complexes qui servent à la reconstitution des tissus. Ce qui le prouve, c'est que Löwy a réussi à entretenir des chiens en équilibre azoté, en les nourrissant exclusivement de principes azotés simples, ne donnant nullement la réaction du biuret.

C'est donc à la muqueuse de l'intestin qu'incombe normalement la fonction de synthétiser, au détriment des albumines étrangères ou de leurs dérivés, des substances protéiques directement assimilables. C'est au niveau de cette muqueuse également, comme l'ont justement remarqué Michaëlis (1) et Oppenheimer (2), que les substances albuminoïdes provenant d'une espèce animale étrangère, subissent une transformation moléculaire qui fait qu'elles perdent pour toujours leur faculté de provoquer la fabrication

(1) MICHAËLIS. — *Die Bedeutung der Präcipitinreact. für die Ernährungsphysiologie*. Zft für diät. u. physical. Therap., vol. 6, 1902; *Untersuch. über Eiweisspräcipit.* Deutsch. med. Woch., n° 41, 1902.

(2) MICHAËLIS et OPPENHEIMER. — *Ueber Immunität gegen Eiweisskörper*. Arch. für Anat. u. Physiolog., 1902.

des anticorps. *En métamorphosant ces albumines tout d'abord en des corps plus simples et en reconstruisant ensuite, à l'aide de ces corps, de nouvelles molécules protéiques, la muqueuse intestinale enlève aux albumines étrangères le groupe chimique qui incite le protoplasma à fabriquer et à excréter des anticorps spécifiques.*

Ceci a été rigoureusement prouvé par l'expérience. Ainsi, on a démontré que déjà les premiers produits résultant de la protéolyse, les albumoses et les peptones, introduits sous la peau des lapins, ne provoquent plus l'apparition des précipitines dans le sérum. Michaëlis et Oppenheimer, en se servant d'albumose et de la peptone de Riedel et de Merck, Buchner et Geret ⁽¹⁾, en utilisant la peptone de Witt, n'ont pas réussi à préparer des antipeptones et les résultats obtenus par ces auteurs sont assez concordants, pour mettre en doute les recherches positives de Myers ⁽²⁾. Il en est de même des principes ayant une constitution plus simple que ces peptones et qui sont, pour la plupart, cristallisables. On sait, en effet, que, jusqu'à présent, il a été impossible de produire des anticorps à

(1) BUCHNER et GERET. — *Ueber ein kristallinisches Immunisierungsproduct*, Münch. med. Woch., 1901, p. 1163 et 1275.

(2) MYERS. — *On immunity against proteïds*. Proceed. pathol. Society, 1900 ; *Immunität gegen Proteïde*. Cbt für Bakt., vol. 28, 1900, p. 237.

l'aide de substances capables de cristalliser. D'un autre côté, Michaëlis et Oppenheimer et P. T. Müller (1), ont vu que certaines matières protéiques douées de qualités immunogènes, une fois soumises *in vitro* à l'action digestive des ferments trypsique et peptique, perdent la faculté de produire des précipitines. Ces auteurs ont constaté ainsi que le sérum de bœuf, digéré avec de la pepsine, n'est plus précipitogène, quoique le liquide de digestion donne encore la réaction des albumines ; ils ont vu également que l'introduction de l'iode dans la molécule de matière protéique, ne modifie guère les qualités immunogènes de cette matière (Müller).

On est ainsi amené à conclure que, contrairement à ce qu'affirment Obermayer et Pick (2), la muqueuse intestinale et ses ferments apportent, aux molécules protéiques, des modifications de structure assez profondes, pour que ces molécules deviennent incapables de produire des anticorps. Qu'il s'agisse d'une altération dans la constitution stéréoisomérique de ces molécules ou de changements qualitatifs plus profonds, le fait est que *toute albumine qui a traversé la paroi intestinale et qui a subi l'influence de la*

(1) MÜLLER. — *Vergl. Stud. über die Gerinnung des Kaseins durch Lab und Lactoserum*. Münch. med. Woch., 1902.

(2) OBERMAYER et PICK. — *Biolog. chem. Studien über das Eiklar*. Wien. kl. Rundsch., 1902, n° 15.

muqueuse digestive et de ses ferments, perd, parce fait même, ses propriétés immunogènes. Cela nous explique suffisamment pourquoi les animaux ne renferment pas à chaque instant, dans leur sérum, des anticorps (précipitines) vis-à-vis des diverses substances protéiques qu'ils ingèrent, et pourquoi *ils restent insensibles à l'injection sous-cutanée et intra-veineuse de leur propre albumine.*

On peut résumer de la manière suivante les considérations générales exposées jusqu'ici :

1° Toute albumine provenant d'une espèce animale étrangère (1), introduite dans un organisme par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou intra-péritonéale, provoque l'apparition d'anticorps dans le sérum de cet organisme ;

2° La même albumine administrée par le tube digestif, perd, en général, son pouvoir immunogène. La muqueuse intestinale et ses ferments impriment à la constitution moléculaire de cette albumine des modifications profondes, qui aboutissent à l'*identification* des matières protéiques alimentaires, avec les principes albumineux qui circulent dans le plasma. *D'hétérologues, ces matières protéiques deviennent ainsi homologues.*

3° *L'albumine homologue est absolument dé-*

(1) Nous entendons par le terme *albumine*, tout principe immunogène ayant une structure moléculaire complexe (protéines solubles, cellules, microbes, etc.).

pourvue de propriétés immunisantes à l'égard de l'organisme animal qui la fournit.

Il s'ensuit que si l'on veut préciser le mécanisme intime de la nutrition cellulaire en s'appuyant sur les diverses propriétés des groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques, il est indiqué de s'adresser aux albumines et aux cellules d'espèce étrangère. Il est, de plus, recommandable de créer l'immunité en administrant ces albumines, non pas par la voie digestive, mais par injection sous-cutanée, intraveineuse ou intra-péritonéale. De cette manière, on incite le protoplasma à fabriquer une grande quantité d'anticorps que l'on peut puiser dans le sérum des animaux en expérience et dont on peut étudier aisément les diverses propriétés. Les données ainsi obtenues permettront jusqu'à un certain point de pénétrer le mécanisme intime de la nutrition cellulaire.

La première question que nous nous proposons d'examiner est *la fixation des matières assimilables par les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques*. Nous savons qu'à l'état normal, ces groupes restent la plupart du temps attachés aux molécules protoplasmiques, pour exercer là, en vertu de leur affinité chimique, une sélection parmi les matières assimilables qui circulent dans le plasma. Nous savons, d'autre part, que l'immunité nous fournit

le moyen d'augmenter la quantité de ces groupes fonctionnels et de déterminer leur passage en masse dans les liquides qui baignent les éléments cellulaires. L'étude de la fixation de la matière assimilable par le protoplasma, peut donc être dirigée dans deux directions :

1° *On peut rechercher si les principes assimilables, doués de pouvoir immunogène, se fixent, d'une façon rigoureusement élective, sur les groupes fonctionnels qui sont encore attachés aux molécules de protoplasma vivant ;*

2° *On peut préciser si les groupes fonctionnels qui circulent librement dans le plasma des organismes immunisés, sous la forme d'anticorps, se fixent sur les diverses matières assimilables douées de pouvoir immunogène.*

Nous consacrerons à chacune de ces questions un chapitre spécial.

CHAPITRE III

FIXATION DE LA MATIÈRE ASSIMILABLE PAR LA MOLECULE DE PROTOPLASMA VIVANT

1. Toxines. — Les poisons microbiens, dont les relations étroites avec les substances nutritives ont été mises en évidence par Ehrlich, exercent leur action nocive sur les éléments cellulaires des organismes sensibles, en contractant avec ces éléments des combinaisons plus ou moins intimes. Ces poisons se fixent d'une façon rigoureusement élective sur les tissus et disparaissent ainsi rapidement de la circulation générale. Plusieurs faits des mieux établis, prouvent la réalité de cette fixation.

Von Behring et Wernicke ⁽¹⁾ ont recherché la dose d'antitoxine diphtérique qui, introduite un certain temps après l'injection du poison sécrété par le bacille de Löffler, sauve la vie des animaux. Ils ont constaté que, si l'on pratique l'introduction du sérum antitoxique immédiatement

⁽¹⁾ VON BEHRING et WERNICKE. — *Zft für Hygiene*, 1892, vol. 12.

après la toxine, il suffit, pour guérir, d'une dose d'antitoxine deux fois plus considérable que la dose immunisante. Huit heures après l'administration de cette toxine, il faut multiplier par 3 cette dose, tandis qu'après 36 heures, il est nécessaire de recourir à une quantité d'antitoxine huit fois supérieure. Cette expérience montre que l'action curative de l'antitoxine diphtérique est d'autant moins efficace, que le temps qui s'écoule entre l'introduction de la toxine et l'injection de l'antitoxine, est plus long. Il semble que cette inefficacité tardive du sérum antitoxique est attribuable au fait que la fixation de la toxine diphtérique sur les tissus est, à un moment donné, tellement intime, que l'immunserum ne réussit plus à neutraliser cette toxine.

Ces recherches ont été confirmées par Dönitz ⁽¹⁾ pour le poison tétanique et diphtérique. Cet auteur injecte dans le système veineux du lapin une quantité de toxine diphtérique représentant environ 60 fois la dose mortelle. Il cherche ensuite combien il faut d'antitoxine pour sauver la vie aux animaux, lorsque l'introduction de cette antitoxine est pratiquée immédiatement, ou un certain temps après l'intoxication. Dönitz voit ainsi que la fixation d'une

(1) DÖNITZ. — *Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphterieheilserums*. Arch. de Pharmacodynamie, vol. 5, f. 5 et 6, 1899 et Deutsch. med. Woch., n° 27, 1897.

dose mortelle de poison diphtérique sur les tissus sensibles s'opère très rapidement, et que la vitesse de cette fixation est proportionnelle à la quantité de toxine injectée. Ainsi, dans le cas de sept doses mortelles, l'absorption du poison a lieu déjà en 15 minutes, tandis que lorsqu'on se sert de 60 doses mortelles, cette absorption n'exige que deux minutes. De plus, si l'on augmente la quantité de sérum antidiphtérique, on réussit à maintenir les animaux en vie, même passé ce délai ; seulement, il faut alors injecter des quantités relativement considérables d'antitoxine (1850 unités antitoxiques).

Cette fixation presque instantanée des poisons microbiens sur les éléments cellulaires, ressort d'une manière plus frappante encore des expériences classiques de Heymans, Decroly et Ronsse. Ces savants emploient le procédé bien connu de la *transfusion sanguine*, procédé qui leur a permis d'obtenir des résultats intéressants au sujet de la fixation rapide des malonitrils introduits dans la circulation générale. On injecte dans le système veineux d'un petit lapin une quantité donnée de poison ; quelques minutes après, on transfuse dans la jugulaire de ce lapin, dont on a ouvert préalablement la carotide, le sang artériel d'un grand animal de la même espèce. Cette méthode permet de changer presque entièrement le liquide hémattique du lapin en expérience et d'apprécier ainsi

le temps nécessaire à la fixation du poison, d'après l'intervalle qui s'écoule entre le moment de l'injection et celui où la transfusion réussit encore à empêcher l'intoxication.

En recourant à ce procédé, Heymans, Decroly et Ronsse (1) ont vu que la dose mortelle du poison tétanique se fixe sur les tissus du lapin en vingt et trente secondes, et qu'il faut environ dix minutes pour que le venin de cobra contracte, avec ces tissus, une combinaison aboutissant à la mort de l'animal (Decroly et Ronsse). Ce sont là des données très précieuses, qui montrent avec quelle rapidité les principes toxiques d'origine microbienne ou animale, sont absorbés et retenus par les éléments cellulaires.

Si l'on injecte, dans le système vasculaire d'un organisme sensible, une quantité donnée de poison tétanique, et si l'on calcule la masse de tétanospasme que devrait contenir un centimètre cube de sang, si la répartition de cette toxine s'effectuait d'une façon uniforme, on constate, qu'en réalité, ce sang contient beaucoup moins de poison. Ainsi, suivant Knorr (2), le liquide hématique du lapin ne renferme que la

(1) DECROLY et RONSSÉ. — Arch. Intern. de Pharmacodynamie, vol. 3, 1897 et vol. 6, 1899. Voir au sujet de la fixation des poisons anorganiques : MASOIN. — *De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme*. Arch. intern. de Pharmacodynamie, vol. 2, 1903.

(2) KNORR. — *Habilitationschrift*. Marburg. Pfeil., 1895.

150° partie de la quantité totale de toxine tétanique administrée, ce qui autorise von Behring ⁽¹⁾ à affirmer que « cette toxine est en grande partie retenue par les tissus, dont l'altération amène les troubles fonctionnels qui caractérisent l'intoxication tétanique ». Et le même fait ressort de l'expérience suivante de Ransom ⁽²⁾ : Un chien qui pèse 4 700 grammes, reçoit dans la cavité sous-arachnoïdienne

30 000 + MS ⁽³⁾.

Quelque temps après l'injection, on trouve, dans un centimètre cube de sang, 15 + MS ; dans un centimètre cube de lymphe, 15 + MS ; dans un centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, 400 + MS. En tenant compte du poids de l'animal, cela fait pour la totalité du sang et de la lymphe, 7 000 + MS et, pour les 10 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, 4 000 + MS ; total : 11 000 + MS, au lieu des 30 000 + MS injectés. *Les tissus et, en particulier les éléments nerveux, ont retenu par conséquent 19 000 + MS.* D'autre part, suivant

⁽¹⁾ VON BEHRING. — *Antitoxintherapeutische Probleme*. Fortschr. der Med., vol. 15, n° 1, 1897.

⁽²⁾ RANSOM. — *Die Lymphe nach intraven Inj. v. Tetanustoxin u. Antitoxin*. Zft f. physiolog. Chem., vol. 29, p. 349 ; *Weiteres über die Lymphe nach Inj. v. Tetanusgift.*, p. 553 ; *Die Inj. v. Tetanustoxin u. Antitoxin in den subarachnoïdalen Raum* ; même publication, vol. 31, p. 282.

⁽³⁾ + MS représente la dose mortelle pour un gramme de souris.

Marie (1), le sang d'un lapin empoisonné par la toxine tétanique, puisé deux heures après l'introduction de cette toxine, ne tue la souris qu'à la dose de $\frac{3}{4}$ de centimètre cube, au lieu de $\frac{1}{1000}$ comme cela devrait être, « si le liquide sanguin avait conservé la totalité de la toxine injectée ».

Les animaux à sang froid gardent plus longtemps dans la circulation générale les poisons microbiens qu'on leur administre. Ainsi Metchnikoff (2) a montré que l'*Oryctes nasicornis* et l'*Paxolotl* peuvent renfermer le poison tétanique, dans cette circulation, pendant plusieurs mois, et qu'il en est de même de la *Cestudo lutaria*, même lorsqu'on a soin de maintenir cet animal à des températures voisines de 36°. Néanmoins, en se servant d'une méthode délicate, Morgenroth (3), a pu constater que, chez la grenouille (*Rana esculenta*), il s'opère une certaine fixation de la toxine tétanique sur les tissus, même à la température de la glacière (8°). On savait déjà, depuis les recherches de Cour-

(1) MARIE. — *Rech. sur la toxine tétanique*. Ann. Inst. Pasteur, juillet 1897.

(2) METCHNIKOFF. — *Rech. sur l'influence de l'organisme sur les toxines*. Congrès de Moscou, 1897, p. 81. D'après le même auteur, le scorpion ne renferme plus la toxine dans le sang 24 heures après l'injection; cet animal accumule le poison dans le foie.

(3) MORGENROTH. — *Zur Kenntnis des Tetanus des Froches*. Arch. de Pharmacodyn., vol. 7, f. 3 et 4, 1900 et Deutsch. med. Woch., n° 35, 1898.

mont et Doyon ⁽¹⁾, que la grenouille ne devient tétanique qu'à la condition d'être placée dans un milieu dont la température est voisine de 36°. Fort de cette donnée, Morgenroth injecte sous la peau de la rana plusieurs doses mortelles de tétanine, maintient l'animal pendant trois jours à 8°, et détermine ensuite la quantité de sérum antitétanique capable de sauver la vie aux animaux ainsi empoisonnés. Il constate que si, pendant les quatre premiers jours qui s'écoulent à partir du moment où l'on pratique l'introduction de la toxine, 94 équivalents de sérum empêchent, à 38°, l'apparition des contractions, passé ce laps de temps, il faut recourir à 375 équivalents pour obtenir le même effet. Ceci prouve que le tissu nerveux de la grenouille, conservé à 8° fixe déjà le 4^e jour, une dose mortelle de tétanospasmine, et que la fixation de ce poison est à ce point intime, qu'elle résiste à l'action neutralisante d'une quantité assez considérable d'antitoxine.

Ces constatations montrent d'une manière évidente que, peu de temps après l'injection des poisons microbiens, ces poisons sont intimement fixés par les tissus et disparaissent plus ou moins vite de la circulation générale. Il est à penser que les toxines offrent, à l'égard de ces tissus, une affinité chimique rigoureusement

(1) COURMONT. — *Le Tétanos*. Paris, Baillièrre, 1899.

élective, affinité en vertu de laquelle elles sont retenues par le protoplasma qui subit leur influence morbige. Cette affinité ne peut s'exercer qu'à l'égard des groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques, puisque le rôle principal de ces groupes est précisément celui de fixer et d'élaborer les matières destinées à être assimilées par les cellules.

Les expériences faites *in vitro* ont pleinement confirmé cette manière de voir. Elles ont permis de constater que les divers tissus qui, dans l'organisme vivant, subissent d'une façon particulière l'influence morbige des poisons microbiens, sont capables de fixer, dans le tube à essai, des quantités appréciables de ces poisons. On sait, depuis les recherches d'Ehrlich (1), que les cultures stérilisées du bacille de Nicolaïer contiennent, en dehors d'une toxine tétanigène, le *tétanospasmine*, un principe hémolytique très actif, la *tétanolysine*. On a différencié ces deux poisons cellulaires en se basant, en premier lieu, sur le fait que les diverses cultures tétaniques renferment des quantités sensiblement différentes de tétanolysine et de tétanospasmine, en second lieu, sur leur résistance inégale à l'égard de la chaleur (2), enfin sur l'observation

(1) EHRLICH.—Gesellsch. der Charité-Artze, 3 fév. 1898 et Berl. kl. Woch., n° 12, 1898.

(2) La lysine se détruit entièrement à 50°, tandis que cette température ne fait qu'atténuer la spasmine

que certains sérums spécifiques jouissent d'un fort pouvoir antispastique, tout en étant presque dépourvus de qualités antilytiques. Madsen ⁽¹⁾ étudie la façon dont les hématies du lapin se comportent à l'égard de la tétanolysine et constate que ces hématies *fixent* des quantités appréciables de ce poison, et que, d'autre part, ils ne retiennent nullement la tétanospasmine. Or, on sait que, des deux principes qui entrent dans la constitution des cultures tétaniques, seule la lysine agit sur les érythrocytes, pour en provoquer la dissolution, tandis que la spasmine influe surtout les éléments nerveux. Il s'ensuit de là que la fixation de la toxine par les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques, s'opère d'une manière rigoureusement spécifique.

Les cultures filtrées de *staphylococcus aureus* contiennent deux poisons cellulaires bien différenciés : 1° l'*hémolysine* découverte par Krauss ⁽²⁾ et étudiée par Lingelsheim ⁽³⁾, Max Neisser et Wechsberg ⁽⁴⁾, principe doué de propriétés dissolvantes à l'égard des érythrocytes du lapin et du cheval ; 2° la *leucotoxine* ou la *leucocidine*, si-

(1) MADSEN. — *Ueber Tetanolysin*. Zft für Hyg., vol. 32, p. 214, 1899, et *Ueber Heilversuche im Reagenzglas*. Zft für Hyg., vol. 32, p. 239, 1899.

(2) KRAUSS. — Wien. klin. Woch., 1900, n° 3.

(3) LINGELSHEIM. — *Ätiologie u. Therapie der Staphylococceninfektion*. Berlin, 1900.

(4) NEISSER et WECHSBERG. — *Ueber das Staphylo-toxin*. Zft für Hyg., vol. 36, 1901, p. 299.

gnalée pour la première fois par Van de Velde ⁽¹⁾ et analysée de plus près par Bail ⁽²⁾, substance caractérisée par ses qualités leucolytiques. Neisser et Wechsberg ont recherché si la staphylolysine qui dissout d'une façon intense les hématies du lapin, se fixe sur le stroma de ces hématies et ont réalisé l'expérience suivante : Une quantité donnée de globules rouges est mise en présence de plusieurs doses dissolvantes de cultures filtrées de staphylocoque et maintenues pendant quelques heures à 0°. A cette température, l'hémolyse est entravée. On sépare les cellules du liquide surnageant grâce à la force centrifuge, et on constate que ce liquide s'est presque complètement débarrassé de la staphylolysine qu'il renfermait, et que les érythrocytes ont retenu une quantité assez considérable de ce poison. En effet, ces érythrocytes, placés à 38° dans de l'eau salée isotonique, se dissolvent d'une manière très accentuée. *Cette expérience prouve que les hématies qui subissent l'action hémolysante de la staphylolysine, sont pourvues de groupements chimiques doués d'une affinité manifeste à l'égard de ce poison.* Et il en est de même,

(1) VAN DE VELDE. — *Études sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène*, La Cellule, vol. 10, f. 2.

(2) BAIL. — *Ueber leucocide Substanzen in den Stoffwechselproducten von Staphyl. pyog. aur.* Zft für Hyg., vol. 30 et Arch. für Hyg., vol. 32.

d'après les recherches entreprises par ces auteurs, des globules blancs et de la leucocidine.

Ces constatations montrent suffisamment la réalité de cette absorption spécifique que les molécules de protoplasma vivant, grâce aux groupes fonctionnels dont elles sont pourvues, exercent sur les poisons microbiens. Néanmoins, il ne s'agit, dans ces recherches, que de cellules isolées ; il était intéressant d'examiner si les organes qui, chez l'animal vivant, subissent d'une façon rigoureusement spécifique l'action détériorante des principes bactériens, absorbent et retiennent intimement ces principes dans le tube à essai. Les expériences entreprises par Wassermann et Takaki ⁽¹⁾, avec le système nerveux et la toxine tétanique, ont pleinement confirmé cette prévision.

Le tétanos expérimental est une intoxication caractérisée par des contractures qui commencent, en général, au point où l'on inocule la toxine tétanique, et qui sont dues à une modification particulière que cette toxine imprime aux centres nerveux. Le poison tétanigène introduit sous la peau de la patte du cobaye, chemine, comme l'ont démontré les belles recherches de Marie ⁽²⁾,

⁽¹⁾ WASSERMANN et TAKAKI. — *Ueber tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystems*. Berl. kl. Woch., n^o 1, p. 5, 1898 ; *Ueber eine neue Art von künstliche Immunität*.

⁽²⁾ MARIE. — *Rech. sur la toxine tétanique*. Ann. Inst. Pasteur, 1897.

de Marie et Morax⁽¹⁾ et de Mayer et Ransom⁽²⁾, le long des filaments cylindraxiles qui énervent la région inoculée, et atteint, à un moment donné, les cellules nerveuses du neurone moteur d'où émanent ces filaments. Là, cette toxine contracte, avec ces cellules, une combinaison intime qui aboutit, après une période d'incubation variable, à des troubles fonctionnels se traduisant par les contractures tétaniques bien connues. L'action du poison tétanique est donc rigoureusement spécifique, et l'organe qui, *a priori*, doit renfermer des groupes fonctionnels pourvus d'une affinité élective à l'égard de ce poison, ne peut être autre que le système nerveux central. Que répond l'expérience à ce sujet ?

Marie⁽³⁾ voit que si l'on apprécie la richesse en toxine tétanique des divers organes prélevés sur des animaux empoisonnés, on constate que seuls les éléments nerveux ne renferment la moindre trace de cette toxine. D'autre part, Ransom⁽⁴⁾ injecte au pigeon des doses relativement considérables de tétanospasmine et remarque que

(1) MARIE et MORAX. — *Rech. sur l'absorption de la toxine tétanique*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 16, p. 818, 1902.

(2) HANS MAYER et RANSOM. — *Tetanusstudien*. Chem. und med. Untersuch. Festschrift Jaffé. Braunschweig. 1901, p. 295, et Arch. für exp. Path., vol. 49.

(3) MARIE, cité p. 90.

(4) RANSOM. — *Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin in lebend. tierisch. Körper*. Berl. kl. Woch., vol. 38, 1901.

de tous les tissus étudiés, seuls les centres nerveux sont absolument dénués de pouvoir tétanique. Ceci prouve que ces centres, à l'encontre des autres organes, retiennent fortement la toxine tétanique et qu'ils jouissent, par conséquent, d'une affinité spéciale vis-à-vis de cette toxine. Cette affinité a pu être directement démontrée *in vitro* par Wassermann et Takaki. Ces auteurs mélangent, dans le tube à essai, du cerveau de cobaye et de la tétanine, et injectent ce mélange sous la peau des souris et des cobayes. Ils observent que, pour une masse déterminée de poison, ces mélanges restent absolument inactifs, ce qui prouve que *le tissu nerveux est capable de neutraliser une certaine quantité de toxine tétanique, en fixant intimement cette toxine sur ses éléments constitutifs*. Les autres organes du cobaye se sont montrés entièrement dépourvus de qualités neutralisantes. Ces expériences, ainsi que les recherches confirmatives de Marie ⁽¹⁾, de Metchnikoff ⁽²⁾, d'Assakawa ⁽³⁾, de Dönitz ⁽⁴⁾

(1) MARIE. — *Sur les propriétés antitoxiques des centres nerveux de l'animal sain*. Ann. Inst. Pasteur, 1898, p. 91.

(2) METCHNIKOFF. — *Rech. sur l'influence de l'organisme sur les toxines*. 2^e mémoire. Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 82.

(3) ASSAKAWA. — *Cbt für Bakteriolog.*, 1898, v. 24.

(4) DÖNITZ. — *Die Immunität*. Deutsche Klinik. Leyden et Klemperer. Berlin, 1903, p. 553.

et d'Ignatowsky (1) ont démontré, de plus, que la substance grise des centres nerveux est sensiblement plus active que la matière blanche et que le cerveau est plus fixateur que la moelle épinière. Rappelons enfin que, suivant Milchner (2) et Danysz (3), l'organe cérébral chauffé à 100°, perd sensiblement son pouvoir neutralisant à l'égard du poison tétanigène.

Ces qualités antitoxiques du cerveau du cobaye peuvent être facilement influencées par les changements du milieu dans lequel s'opère la réaction. Ainsi, d'après Knorr (4), la masse cérébrale émulsionnée dans une solution de NaCl à 10 0/0, perd presque entièrement son action neutralisante. D'autre part, suivant Danysz, si les centres nerveux suspendus dans l'eau salée isotonique, fixent 100 parties de toxine tétanique, les mêmes centres mis en présence de l'eau distillée, n'en retiennent que 90 parties, et le cerveau dilué dans une solution de sel marin à 10 0/0 ne neutralise que cinq équivalents de la même toxine.

(1) IGNATOWSKY. — Cbt für Bakt. vol. 35, n° 1, p. 4. 1903.

(2) MILCHNER. — *Nachweis der chemischen Bind. von Tetanusgift durch Nervensubst.* Berl. kl. Woch., n° 17, 1898, p. 369.

(3) DANYSZ. — *Contrib. à l'étude de l'action de la tox. tétanique sur la subs. nerveuse.* Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 156.

(4) KNORR. — Münch. med. Woch., 1898. nos 11 et 12.

Wassermann (1) avait affirmé, lors de sa première publication, que le cerveau du cobaye jouit d'un vrai pouvoir antitoxique à l'égard du poison tétanigène, en ce sens qu'il neutralise *in anima vili* ce poison, même lorsqu'on a soin de l'injecter séparément de la toxine. Les expériences plus récentes de Marie et de Metchnikoff ont prouvé que cette affirmation n'est pas conforme aux faits. En effet, lorsque, par exemple, on introduit la toxine sous la peau d'une patte de lapin et le cerveau dans le tissu sous-cutané de l'autre patte, ou bien quand on injecte le poison dans le membre postérieur et la masse cérébrale dans la cavité péritonéale, le tissu nerveux se montre absolument incapable de sauver la vie des animaux. Plus encore, il suffit, d'après Metchnikoff, d'administrer la toxine à la même place que le cerveau, mais 48 heures après, pour constater que ce cerveau n'exerce aucune action atténuante sur cette toxine. Ceci prouve qu'un certain contact immédiat entre les éléments nerveux et le poison tétanique est nécessaire pour que les qualités neutralisantes de ces éléments deviennent apparentes ; ce qui s'explique, si l'on admet que la cellule nerveuse

(1) WASSERMANN, dans une communication orale faite à Weigert (*Einige neue Arbeit. zur Theorie der Antitoxinimmunität. Ergebn. der allg. Path. de Lubarsch. vol. 4, 1897*), affirme que ce pouvoir antitoxique du cerveau n'apparaît que dans 40 0/0 des cas.

est pourvue de groupements chimiques capables de fixer intimement le poison tétanigène, et d'empêcher ainsi la diffusion de ce poison dans l'organisme.

Il va sans dire que, seuls, les éléments nerveux des espèces animales sensibles à l'action nocive de la toxine tétanique doivent posséder des groupes fonctionnels capables de fixer et de neutraliser *in vitro*, des quantités appréciables de poison tétanigène. Il est à penser, en effet, que l'immunité naturelle de certains organismes vis-à-vis de l'empoisonnement par la tétanosspasme, est due en grande partie à la pauvreté de leurs centres nerveux en ces groupes fonctionnels (Ehrlich, Wassermann, Weigert). Or, l'expérience ne fait que confirmer cette manière de voir. Ainsi, Metchnikoff⁽¹⁾ a constaté que la moelle épinière de la *Cestudo lutaria* et de la *Testudo pussilla*, animaux réfractaires, ne préserve pas la souris de l'intoxication par la toxine tétanique. D'autre part, suivant le même auteur, Blumenthal⁽²⁾ et Assakawa, le tissu cérébral de la poule, animal qui ne devient tétanique

(1) METCHNIKOFF. — *Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines*. 2^e mémoire. Ann. Inst. Pasteur, 1898, p. 82.

(2) BLUMENTHAL. — *Ueber die Veränderungen des Tetanusgiftes in Tierkörper, und seine Beziehung zum Antitoxin*. Deutsch. med. Woch., 1898. n^o 12, p. 185; BLUMENTHAL et LEYDEN. — *Der Tetanus*. Traité de Nothnagel.

qu'à la condition de recevoir sous la peau des quantités relativement considérables de toxine tétanique, ne possède qu'un faible pouvoir fixateur à l'égard de cette toxine. Pourtant, les cellules nerveuses de cet animal ne sont pas entièrement dépourvues de groupes fonctionnels pouvant attirer et fixer le poison tétanigène. Si la poule devient difficilement tétanique, cela tient au fait que ces groupes offrent, d'après Blumenthal, une affinité faible pour la téta-nospasmine. Il faut, en effet, de 4 à 5 jours de contact pour que le système nerveux de la poule puisse se combiner définitivement avec cette téta-nospasmine. Néanmoins, il serait erroné de croire que les cellules nerveuses de toutes les espèces animales sensibles sont douées de qualités fixatrices à l'égard du poison tétanigène. On connaît au moins un cas où cela n'est pas ainsi : c'est celui de la grenouille qui, suivant Metchnikoff, Courmont et Doyon, possède des éléments nerveux incapables de neutraliser la tétanine, quoique l'animal puisse devenir tétanique, s'il est placé à la température du thermostat.

Les expériences entreprises *in anima vili*, ont rigoureusement vérifié cette qualité fixatrice des centres nerveux. Roux et Borrel (¹), ainsi que

(¹) ROUX et BORREL. — *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos*. Ann. Inst. Pasteur, 1898, p. 225 et Congrès de Madrid, avril 1898.

Morax ont étudié le tétanos spécial que l'on crée chez le lapin, lorsqu'on injecte dans le cerveau de cet animal des traces de poison tétanigène. Ce tétanos est caractérisé par des phénomènes d'ordre psychique et par des troubles moteurs dans la sphère des centres encéphaliques (*tétanos cérébral*) ⁽¹⁾. Ces savants ont vu que la dose de tétanine capable de tuer l'animal par injection sous-arachnoïdienne, est de beaucoup inférieure à celle qui amène un tétanos mortel en injection sous-cutanée ($0^{\text{cmc}},1$ au lieu de $2^{\text{cmc}},5$), et que cela est vrai également pour d'autres poisons, tels que la toxine diphtérique et la morphine. Cette différence de toxicité est due au fait que, dans le cas de l'inoculation intra-cérébrale, toute la tétanospasmine est attirée par les groupes fonctionnels des cellules nerveuses et peut ainsi agir d'une façon très intense sur ces cellules, tandis que lorsqu'on introduit le poison sous la peau, « une grande quantité de ce poison n'arrive pas jusqu'aux cellules nerveuses et est détruit quelque part dans l'organisme ».

Quelle peut-être la nature intime de ce phénomène d'attraction qui apparaît lorsqu'on met en présence le tissu nerveux et le poison tétanique ? Les recherches de Kempner et Schepi-

⁽¹⁾ L'étude de ce tétanos cérébral a été déjà ébauchée par TIZZONI et CATTANI (*Arch. für experim. Patholog.*, vol. 27, p. 439. Cités d'après Roux et Borrel).

lewsky [(¹), ainsi que les constatations de Stoudensky (²) ont montré que certains composés chimiques qui font partie intégrante du tissu nerveux, comme la lécithine et la cholestérine sont capables de neutraliser la toxine botulique (³); elles ont fait voir, en outre, que des produits pour ainsi dire inertes, tels que le carmin, peuvent fixer une certaine quantité de poison tétanique. Ces observations amènent à penser que les qualités neutralisantes de la substance grise pourraient bien être dues à l'intervention de quelque principe chimique, capable d'attirer la toxine tétanique et de s'en imprégner à la façon des corps colorables qui, placés dans un bain colorant, absorbent les pigments dissous dans ce bain. Les expériences entreprises dans le but de contrôler cette hypothèse, semblent la vérifier dans une certaine mesure. Knorr (⁴), Blumenthal (⁵), Roux et Borrel ont vu, en effet, que, lorsqu'on met en contact le cerveau du co-

(¹) KEMPNER et SCHEPILEWSKY. — *Ueber antitox. Substanzen gegenüber den Botulismuskraft.* Zft für Hyg., vol. 27, p. 213, 1898.

(²) STOUDENSKY. — *Sur l'action antitoxique du carmin.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, p. 126, 1899.

(³) On sait que le cerveau neutralise également le poison sécrété par le bacille de van Ermengen.

(⁴) KNORR. — *Einige exp. Stud. über Krankheit. u. Heilung.* Münch. med. Woch., 1898, p. 321.

(⁵) BLUMENTHAL. — *Ueber die Veränderung des Tetanusgiftes im Tierkörper,* etc. Deutsch. med. Woch., 1898, n° 12, p. 185.

baye et la tétanotoxine et que l'on soumet ensuite le mélange à la force centrifuge, on constate que le liquide surnageant, légèrement louche et dépourvu de particules solides, perd totalement sa toxicité. La toxine est, dans ces conditions, entièrement entraînée par la masse cérébrale. Plus encore, suivant Besredka ⁽¹⁾, les cellules nerveuses peuvent fixer beaucoup plus de poison tétanique qu'elles ne sont en état de neutraliser, puisque le cerveau saturé de toxine et lavé jusqu'à ce que les eaux de lavage ne renferment plus de tétanospasmine, possède un pouvoir tétanigène parfois très accentué. Les expériences de Danysz ont d'ailleurs montré qu'il est possible, en employant l'eau distillée ou l'eau salée à 10 ‰, d'extraire une partie de la toxine fixée par les cellules nerveuses.

Tout se passe donc comme si le tissu nerveux était pourvu de groupes fonctionnels doués d'une affinité élective à l'égard du poison tétanique. Néanmoins cette affinité ne semble pas être trop forte. En effet, en ayant recours aux procédés d'extraction dont nous avons parlé, il est possible de défaire la combinaison d'entre ces groupes et la tétanospasmine. D'un autre côté, il faut admettre que cette affinité entre le cerveau et la toxine est sensiblement moins accen-

⁽¹⁾ BESREDKA. — *De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 17, p. 138, 1903.

tuée que celle qui existe entre le poison tétanique et l'antitoxine correspondante. Ce qui le prouve, c'est que si, avec Besredka, on ajoute un excès de cette antitoxine à un mélange neutre de substance nerveuse et de tétanine, on peut extraire entièrement la toxine fixée par cette substance. Il semble donc que la masse cérébrale et le poison tétanigène contractent entre eux des combinaisons chimiques *facilement dissociables*, à la façon de celles que l'on constate lorsqu'on met en présence une base et un acide faibles (combinaisons réversibles). Les groupes fonctionnels des cellules nerveuses offrent, à ce point de vue, une analogie frappante avec les antitoxines. En effet, ces dernières, d'après les recherches de Madsen ⁽¹⁾ et Arrhenius ⁽¹⁾, Danysz ⁽²⁾, Eisenberg ⁽³⁾, etc., se comportent, à l'égard des toxines, à la façon des acides faibles en présence des bases faibles, en ce sens qu'elles se combinent avec ces toxines suivant la loi de Guldberg et Wage (*loi des masses*) ⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ MADSEN et ARRHENIUS. — *Festkrift red indvielsen of statens serum Institut*, Copenhague, 1902; MADSEN. — *La constitution du poison diphtérique*. Cbt für Bakt., 1903, n° 7.

⁽²⁾ DANYSZ. — *Constit. des toxines*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, 1899.

⁽³⁾ EISENBERG. — Cbt für Bakt., 1903.

⁽⁴⁾ L'identité entre les groupes fonctionnels des cellules nerveuses et les antitoxines, a été soutenue par Marx (*Ueber die Tetanusgiftneutralisirende Eigensch. des Gehirns*. Zft für Hyg., vol. 40, p. 231, 1902) et com-

Quoi qu'il en soit, les faits exposés jusqu'ici montrent suffisamment que les divers poisons microbiens n'exercent leur influence nocive sur les éléments cellulaires sensibles, qu'à la condition d'être préalablement fixés électivement par les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques qui entrent dans la constitution de ces éléments. Cette fixation est, en grande partie, un acte chimique. Elle prouve l'existence d'une affinité spécifique et relativement faible, entre ces groupes fonctionnels et les poisons microbiens, affinité qui facilite au plus haut point l'intégration des principes assimilables dans la matière organisée.

2. Toxalbumines. — Le même phénomène de fixation spécifique se retrouve dans le domaine des toxalbumines végétales et animales. Voici quelques faits qui le prouvent suffisamment. On sait que la *ricine*, l'*abrine*, la *crotonine*, etc., albumines toxiques retirées du ricin, de l'*Abrus præcatorius*, du *Croton tiglium*, mises en présence d'hématies provenant des espèces animales les plus variées, provoquent l'agglutination plus ou moins prononcée de ces hématies. D'autres éléments cellulaires se laissent également agglomérer par ces toxalbumines, tels les

battue par Besredka. Voir à ce propos le travail de MARRIE et MORAX. — *Note sur les propr. fixatrices de la subst. cérébrale desséchée*, C. R. de la Soc. de Biologie, déc. 1902.

spermatozoïdes, ou les leucocytes. De plus, les mêmes composés, en particulier la ricine, sont toxiques en injection sous-cutanée ; ils provoquent des lésions caractéristiques du tube digestif (Kobert ⁽¹⁾, Stepanoff ⁽²⁾), de la moelle osseuse (Müller ⁽³⁾, Levaditi ⁽⁴⁾) et du système nerveux. L'expérience la plus simple qui consiste à mettre en contact des hématies lavées avec une quantité donnée de ricine, à centrifuger, et à déterminer la teneur du liquide surnageant en poison actif, permet de constater que ce poison est énergiquement fixé par ces hématies. La même expérience répétée avec les spermatozoïdes de cobaye, donne, d'après nos propres recherches, des résultats semblables.

Divers auteurs se sont demandé si les qualités toxiques de la ricine et de l'abrine sont dues au pouvoir agglutinant de ces toxalbumines, si, en d'autres mots, ces albumines végétales déterminent la mort des animaux, pour le motif qu'elles agglutinent les érythrocytes dans la circulation générale de ces animaux. Ehrlich ⁽⁵⁾ ayant re-

(1) KOBERT. — *Arb. aus dem pharmak. Institut. Dorpat.*

(2) STEPANOFF. — *Études sur la ricine et l'antiricine.* Ann. Inst. Pasteur, p. 664. Cet auteur démontre que la ricine s'élimine par le tube digestif.

(3) MÜLLER. — *Ziegler's Beitr.*, vol. 27, p. 231-348.

(4) LEVADITI. — *Le leucocyte et ses granulations.* Paris, Naud, 1902.

(5) EHRLICH. — *Zur Kennt. der Antitoxinwirkung.* Fortschr. der Med., 1897, n° 12.

marqué qu'il faut employer la même quantité d'antiricine pour entraver l'agglutination *in vitro* et pour neutraliser l'action toxique de la ricine *in vivo*, inclinait à identifier les propriétés toxique et agglutinative de cette toxalbumine. Il partageait ainsi l'opinion émise par Kobert et Stillmark (1). Par contre, suivant Müller et Jacoby (2), il y a lieu d'établir une distinction tranchée entre ces deux propriétés. En effet, si l'on sature une solution de ricine avec du sang défibriné, et si l'on débarrasse ainsi le liquide de toute l'agglutinine qu'il renferme, on ne modifie guère le pouvoir toxique de cette solution. Cette expérience montre clairement que, d'une part, on ne saurait identifier les qualités toxiques et le pouvoir agglutinatif des toxalbumines végétales, et que, d'autre part, les érythrocytes qui se laissent facilement agglomérer par ces toxalbumines, fixent d'une manière très intense l'agglutinine qu'elles renferment.

Parmi les albumines toxiques d'origine animale étudiées à ce point de vue, il y a lieu de citer l'*arachnolysine* de H. Sachs (3) et le *venin de cobra*, dont l'étude a été entreprise récem-

(1) STILLMARK. — *Arb. aus dem pharmak. Inst. Dorpat*, vol. 3, 1889.

(2) JACOBY. — *Ueber Ricin-Immunität*. Hofmeister-Beitr., vol. 1, fasc. 1-2, 1901.

(3) H. SACHS. — *Zur Kenntnis des Kreuzspinnengites*. Hofmeister-Beitr., vol. 2, f. 1-3, p. 125.

ment par Flexner et Nogucki (1), Calmette (2), Preston Kyes et Sachs (3). L'arachnolysine a été préparée en épuisant l'*Epeïra diadema* au moyen de l'eau salée à 10 ‰. C'est un corps albuminoïde thermolabile, doué d'un fort pouvoir hémolysant à l'égard des érythrocytes du lapin. Ainsi, on a calculé qu'un seul arachnide renferme une quantité de poison suffisante pour dissoudre deux litres et demi de ce sang de lapin. Par contre, l'arachnolysine n'exerce aucune action nocive sur les hématies du cobaye et du chien. Il était intéressant de rechercher comment se comporte la toxalbumine de l'*Epeïra diadema*, à l'égard de ces deux espèces globulaires dont l'une, celle du lapin, est excessivement sensible, et dont l'autre, celle du chien, résiste indéfiniment à l'action dissolvante de cette toxalbumine. En plaçant, pendant un certain temps, des érythrocytes de chien en contact avec une dose donnée d'arachnolysine et en soumettant le mélange à la force centrifuge, Sachs constate que ces érythrocytes n'enlèvent

(1) FLEXNER et NOGUCKI. — *Snake Venom in relat. to hæmolysis, bacteriolysis and toxicity*. Journ. of experim. medicin., vol. 6, n° 3, 1902.

(2) CALMETTE. — *Sur l'act. hémolyt. du venin de cobra*. C. R. de l'Acad. des Sciences, vol. 134, n° 24, 1902.

(3) KYES. — *Ueber die Wirkungsweise des Cobragiftes*. Berl. kl. Woch. 1902, nos 38-39 et KYES et SACHS. — *Zur Kenntnis des Cobragiftactiwierend. Subst.* Berlin. kl. Woch., 1903, nos 2-4.

pas, à cette toxalbumine, la moindre trace de son hémolysine. Par contre, la même expérience répétée avec les *stromas* d'hématies de cobaye, montre que l'arachnolysine est retenue d'une façon intense par ces stromas. Ces constatations prouvent que la sensibilité ou l'insensibilité des hématies vis-à-vis de l'action hémolysante de l'arachnolysine, dépend réellement de la présence ou de l'absence dans le stroma de ces hématies, de groupes chimiques capables de fixer la toxalbumine de l'*Epeira diadema*.

Les découvertes faites dans le domaine des venins par Calmette, Flexner et Nogucki, Kyes, etc. ont abouti à des résultats semblables. On sait que le venin de cobra dissout, avec une extrême facilité, les hématies des diverses espèces animales, à la condition que ces hématies aient à leur disposition une trace de sérum frais. Le venin présente, à ce point de vue, une analogie frappante avec les hémolysines spécifiques que l'on obtient par voie d'immunisation, en ce sens qu'il renferme une substance thermostabile, le *fixateur*, qui engendre l'hémolyse avec le concours d'un second principe, le *complément* contenu dans les sérums neufs. Les auteurs cités, en particulier Kyes et Sachs, ont constaté que le stroma des globules rouges, mis en présence du venin de cobra, retient une quantité appréciable de fixateur, et que, d'autre part, les érythrocytes plongés à 0° dans un mélange de complément et

de venin, n'absorbent que ce fixateur et laissent intact le complément.

Il en résulte donc que le venin se comporte, au point de vue de sa fixation sur les éléments cellulaires, à la façon des toxines microbiennes et des toxalbumines végétales. Il est absorbé d'une façon élective par les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques qui entrent dans la constitution de ces éléments. D'ailleurs, les recherches de Decroly et Ronsse ⁽¹⁾ ont démontré, d'une manière plus directe, la réalité de cette fixation *in anima vili*. Ces savants ont vu, en effet, que le venin de cobra introduit dans la circulation générale du lapin, disparaît déjà au bout de dix minutes de cette circulation, pour se réfugier dans les divers tissus et s'y fixer intimement.

3. Ferments et albumines. — L'étude de l'immunité contre les divers ferments, l'émulsine, la trypsine, la pepsine, etc., n'a fourni que peu de données pouvant nous renseigner sur la façon dont ces ferments se comportent *in vivo*, envers les divers éléments cellulaires et leurs groupes fonctionnels. En revanche, les recherches entreprises dans le tube à essai, ont abouti à cette conclusion que *chaque action enzymatique est conditionnée par la fixation du ferment*

(1) DECROLY et RONSSE. — Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. 6, 1899.

sur les molécules de substance fermentescible (Oppenheimer). De plus, les belles découvertes de Fischer ⁽¹⁾, ont montré que l'action du ferment sur cette substance fermentescible, nécessite un accord préétabli entre la constitution stéréoisomérique des molécules en jeu.

Voici quelques faits qui prouvent la réalité de cette fixation du ferment sur le corps fermentescible :

Wurtz a remarqué, il y a déjà longtemps, que la papaïne, enzyme protéolytique extraite de la *Carrica papaia*, se fixe solidement sur la fibrine qu'elle digère. D'autre part, les constatations de Chepowalnikoff ⁽²⁾, de Delezenne et de ses élèves ⁽³⁾, ont mis en évidence l'affinité énergétique qui existe entre les divers constituants de l'enzyme pancréatique, et les principes protéiques qui se laissent influencer par cette enzyme. Les recherches de Delezenne ont été entreprises avec les sucs pancréatique et intestinal recueillis sur des chiens et avec l'albumine cuite, la fibrine et les globules rouges.

(1) FISCHER. — *Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme*. Ber. der deutsch. chem. Gesellsch., vol. 27, 1894.

(2) CHEPOWALNIKOFF — *Physiologie du suc intestinal*. Thèse de St-Petersbourg, 1899.

(3) DELEZENNE. — *L'entérokinase et l'action favorisante du suc intestinal sur la trypsine dans la série des vertébrés*. C. R. de la Soc. de Biolog., 1901; décembre et numéros suivants, p. 1161 et 1164.

Complétant les expériences de Pawlow (1) et de son élève Chepowalnikoff, ces recherches ont prouvé que la protéolyse et l'hémolyse provoquées par le suc pancréatique de la fistule permanente, sont dues à l'intervention de deux principes bien définis, l'*entérokinase* contenue dans le suc intestinal, et la *protéase* renfermée dans la sécrétion du pancréas. De ces deux principes, la protéase est la vraie enzyme protéolytique ; mais cette enzyme ne jouit d'aucun pouvoir digestif, si on l'emploie à l'exclusion de l'entérokinase (2). Par contre, la kinase, quoique dépourvue de qualités hydrolysantes, possède la faculté de s'interposer à la façon d'un trait-d'union entre la protéase et la fibrine, ou le globule rouge, et permet ainsi à cette protéase de provoquer la protéolyse et l'hémolyse. Or, si l'on étudie la manière dont se comportent ces deux principes au point de vue de leur fixation sur la matière qu'ils élaborent, on constate que *la kinase se fixe sur cette matière et agit à la manière d'un mordant sur la protéase*. Un bloc de fibrine cuite, préalablement imprégné de suc intestinal et lavé à fond, se dissout entière-

(1) PAWLOW. — *Discours prononcé à la Société des médecins russes à St-Petersbourg*. Cité d'après Metchnikoff.

(2) DELEZENNE et FROUIN. — *La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive vis-à-vis de l'albumine*. C. R. de la Soc. de Biolog., 1902, p. 691.

ment dans une solution de suc pancréatique qui, en l'absence de la kinase, est littéralement impuissante à engendrer la fibrinolyse. La même expérience, répétée avec les globules rouges, fournit des résultats semblables. De sorte que l'on peut conclure que *le ferment agit en se fixant sur la matière fermentescible.*

Les constatations que l'on a puisées dans le domaine des *albumines* sont plus démonstratives à cet égard. On sait, depuis les découvertes de Tchistowitch, de Bordet, de Wassermann et Schütze, etc., que l'injection à des animaux sensibles, d'albumines provenant d'une espèce étrangère, provoque l'apparition de certains principes spécifiques, dénommés *précipitines*, dans le sérum de ces animaux. Ces précipitines mises en présence des matières protéiques qui ont servi à leur préparation, provoquent la précipitation plus ou moins complète de ces matières. En ayant recours à l'emploi de ces anticorps, on peut préciser le sort des substances albuminoïdes introduits dans la circulation générale, ou sous la peau des animaux en expérience. Il suffit, pour cela, d'injecter, dans la veine marginale de l'oreille du lapin, une quantité donnée de l'albumine A, de puiser de temps en temps un peu de sang, et de mélanger ce sang à des doses variables d'un sérum capable de précipiter cette albumine. Tant que ce sang renfermera la matière protéique injectée, la réaction des précipitines apparaîtra d'une

manière manifeste. Cette méthode a permis d'obtenir des résultats très intéressants au point de vue de la fixation rapide des matières protéiques sur les divers tissus.

On savait, depuis les constatations de Stokvis (1), de Ponfick (2) et de Neumeister (3), que si, à une espèce animale donnée, on administre par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, sa propre albumine, on ne remarque pas d'albuminurie, tandis que l'injection de matières protéiques étrangères est rapidement suivie de l'élimination de ces matières par le rein. Ascoli (4) a répété ces expériences chez l'homme en se servant de la réaction des précipitines. Il est arrivé à la conclusion que l'albumine d'œuf introduite, soit par la voie digestive, soit par celle du tissu hypodermique, peut être retrouvée dans la circulation générale et que, de plus, cette albumine est éliminée par l'épithélium rénal en même temps qu'une certaine quantité de matières protéiques propres à l'homme. Néanmoins ces constatations n'ont pas fourni des renseignements suffisants sur le sort des principes albumineux étrangers qui circulent dans le plasma. On ne savait pas exactement si

(1) STOKVIS. — Cbt für med. Wissensch., 1894, p. 596.

(2) PONFICK. — Virch. Arch., vol. 62, 1875.

(3) NEUMEISTER. — Zft für Biolog, vol. 27, 1890.

(4) ASCOLI. — *Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss*, Münch. med. Woch., n° 10, 1902.

ces principes sont intégralement rejetés par l'émonctoire rénal, ou bien si une partie de ces substances protéiques est fixée par les divers organes et élaborée par les éléments cellulaires. Les recherches récentes de von Dungern ⁽¹⁾ ont abouti à des résultats plus démonstratifs à ce sujet. Cet expérimentateur se sert du plasma de la *Maja squinado* et de l'*Octopus vulgaris*, qu'il introduit dans les veines du lapin et dont il étudie le sort en utilisant la réaction des précipitines. Il voit, en premier lieu, que ce plasma ne s'élimine ni par le rein, ni par la bile ; en second lieu, il constate que peu de temps après l'injection, l'albumine de la *Maja* disparaît du système vasculaire, et que cette disparition, exactement mesurée, s'opère vite dans les premiers moments qui suivent l'injection, tandis qu'elle est sensiblement lente plus tard. Les matières protéiques se fixent donc avec une extrême rapidité sur les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques, et se comportent à ce point de vue à la façon des toxines, des toxalbumines, des venins et des ferments.

Ainsi, ces recherches prouvent, d'une manière péremptoire, que les molécules de matière organisée sont pourvues de groupes fonctionnels doués d'une affinité élective à l'égard des principes albumineux assimilables, affinité en

(1) VON DUNGERN. — *Die Antikörper*. Fischer, Iéna, 1903, p. 89.

vertu de laquelle ces molécules attirent vers elles et fixent intimement ces principes destinés à être élaborés ultérieurement. Elles montrent, de plus, que cette affinité diminue à mesure que ces groupes fonctionnels se saturent, puisque la fixation du plasma de la Maja et de l'Octopus s'effectue énergiquement au début de l'expérience, alors que ces groupes sont encore partiellement inoccupés, tandis qu'elle est lente plus tard, quand cette saturation est presque achevée.

Voici les conclusions qui découlent de l'ensemble de ces constatations :

Les divers principes immunogènes introduits dans l'organisme vivant, ou mis in vitro en présence des cellules qui subissent leur influence spécifique, commencent par se fixer d'une façon intime et élective sur les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques. L'acte de la fixation nous apparaît ainsi comme étant la première étape de l'assimilation. Cette fixation étant rigoureusement spécifique, il est à admettre qu'elle est conditionnée par l'existence d'un rapport convenable entre la constitution moléculaire des éléments en jeu. Ce n'est que lorsque ce rapport est réalisé, que la fixation des principes assimilables sur les groupes fonctionnels assimilants devient possible, ce n'est qu'alors que l'intégration de la matière nutritive dans le protoplasma vivant peut s'effectuer.

CHAPITRE IV

FIXATION DE LA MATIÈRE ASSIMILABLE PAR LES GROUPES FONCTIONNELS LIBRES (ANTICORPS)

Nous avons vu, dans ce qui précède, que les groupes fonctionnels attachés aux molécules protoplasmiques fixent, d'une façon rigoureusement élective, les principes assimilables doués de propriétés immunogènes (albumines, toxalbumines, toxines ou ferments). Il est à se demander si les mêmes groupes, ayant une fois quitté leurs molécules et libérés sous la forme d'*anticorps* dans les humeurs, sont également capables de se fixer sur ces principes assimilables. L'immunisation nous offre le moyen d'obtenir en grande quantité ces groupes fonctionnels. En effet, le sérum des animaux préparés avec des albumines, ou avec des toxines, des toxalbumines, des microbes ou des cellules, renferme des quantités parfois considérables d'*anticorps*. Il devient ainsi commode d'étudier les diverses propriétés de ces anticorps.

On immunise, soit avec des principes assimilables solubles, comme les matières protéiques

ou les toxines, soit avec des corps solides, tels que les microbes ou les cellules. Il y a donc lieu d'étudier séparément la fixation des anticorps sur les corps immunogènes solubles et sur les substances immunisantes solides.

I. CORPS IMMUNISANTS SOLUBLES ET LEURS ANTICORPS

1. Toxines et antitoxines. — Nous n'insisterons pas sur le côté historique de la question des antitoxines. Chacun connaît le principe fondamental établi par von Behring et Kitassato pour le poison diphtérique et tétanique ; suivant ce principe, l'introduction de ces toxines dans un organisme sensible, provoque l'apparition de propriétés nouvelles dans le sérum, propriétés en vertu desquelles ce sérum neutralise ces poisons *in vivo* et dans le tube à essai. On admet que le sérum des animaux ainsi traités, renferme une antitoxine spécifique n'agissant que sur le poison qui a servi à l'immunisation, et dont le pouvoir antitoxique se manifeste d'une façon préventive et curative. Nous nous occuperons spécialement du mécanisme du pouvoir antitoxique, et nous préciserons la nature des réactions qui se passent, lorsqu'on met en présence la toxine et son antitoxine correspondante.

Deux opinions se sont disputé la solution de

ce problème. Suivant la première, avancée par Buchner et ses élèves⁽¹⁾, l'antitoxine préserve l'organisme de l'action nocive de la toxine par un mécanisme indirect. Cette antitoxine rend les éléments cellulaires insensibles au poison, en les modifiant d'une façon, à vrai dire, inconnue. Par contre, suivant la conception d'Ehrlich⁽²⁾ et de von Behring⁽³⁾, l'anticorps empêche l'action morbide de la toxine en neutralisant cette toxine, en contractant avec elle une combinaison d'ordre chimique dépourvue de toxicité et indifférente pour l'organisme animal. D'après cette théorie, l'influence de l'antitoxine sur la toxine est directe et ne nécessite point l'intervention du protoplasma vivant.

Buchner appuie sa manière de voir sur les faits suivants : On sait, depuis les recherches de Roux et Vaillard⁽⁴⁾, qu'un mélange de toxine et d'antitoxine tétanique, inoffensif pour le cobaye neuf, tue le même animal préalablement immunisé contre le vibrion de Massauah. D'autre part,

(1) BUCHNER. — *Ueber Bakteriengifte und Gegen-
gifte*. Münch. med. Woch., 1893, p. 449 et *Beruhet die
Wirkung des Behringschen Heilserums auf Gifzzer-
störung?* Deutsch. med. Woch., 1894, p. 251.

(2) EHRLICH. — *Die Werthbemessung des Diphte-
rieheilserums und deren theoretische Grundlagen*.
Klin. Jahrb., 1897, vol. 6, p. 292.

(3) VON BEHRING. — *Allgemeine Therapie der Infec-
tionskrankh.* 1899, Eulenburg et Samuel.

(4) ROUX et VAILLARD. — *Contribut. à l'étude du
tétanos*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 7, 1893, p. 64.

d'après les constatations de Roux et Martin ⁽¹⁾, des mélanges de poison et d'antipoison diphtériques, neutres pour le cobaye normal, peuvent être nocifs pour des cobayes qui ont subi antérieurement diverses influences. Plus encore, d'après Buchner, des combinaisons toxo-antitoxiques faites à l'aide de la tétanosspasme, combinaisons qui se montrent inoffensives pour le cobaye, amènent la mort de la souris. Enfin, Metchnikoff ⁽²⁾ remarque que le sang de l'écrevisse neutralise le pouvoir morbifique du venin du scorpion pour la souris, quoique ce sang ne soit nullement antitoxique à l'égard de ce venin injecté à l'écrevisse.

Ces constatations semblent prouver, au premier abord, que l'antitoxine n'agit pas directement sur la toxine. En effet, si l'antipoison exerçait une influence immédiate sur le poison, les mélanges toxo-antitoxiques neutres pour une espèce animale donnée, devraient l'être également pour tous les animaux, quelles que soient les influences que ces animaux aient subies antérieurement. Buchner conclut ainsi que l'intervention des cellules est nécessaire à la neutralisation du poison par le contre-poison. Étant donné que la sensibilité du protoplasma

(1) ROUX et MARTIN. — *Contrib. à l'étude de la diphtérie*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 8, 1894, p. 609.

(2) METCHNIKOFF. — *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1902.

varie d'un organisme à l'autre, et, chez un même animal, d'un moment à l'autre, on comprend pourquoi des mélanges de toxine et d'antitoxine, neutres dans certaines conditions, peuvent ne plus l'être dans d'autres circonstances.

Cette théorie de Buchner n'est plus soutenable à l'heure actuelle. De nombreuses recherches ont prouvé d'une manière évidente que la toxine et l'antitoxine ont l'une pour l'autre une affinité spécifique, en vertu de laquelle ces principes se combinent pour donner lieu à un corps nouveau dépourvu de toxicité. L'intervention du protoplasme vivant dans cet acte de neutralisation nous apparaît ainsi comme secondaire. Il est à admettre que, dans les expériences de Buchner, de Roux et Martin et de Roux et Vaillard, il s'agit d'une saturation incomplète de la toxine par l'antitoxine, de mélanges qui renferment des traces de poison actif. On comprend dès lors pourquoi certains organismes dont les cellules sont douées d'une sensibilité extrême envers ce poison, succombent à la suite de l'injection de mélanges, qui se montrent parfaitement inoffensifs si on les injecte à des animaux moins sensibles.

L'antitoxine empêche l'action nocive de la toxine, même en dehors de l'organisme vivant. Ceci a été démontré par Ehrlich ⁽¹⁾; cet auteur

(1) EHRLICH. — *Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung*. Fortschr. der Med., vol. 15, 1897, p. 41.

voit l'antiricine entraver *in vitro* l'agglutination des hématies par la ricine, dans un milieu salin incompatible avec la vie de ces hématies. D'autre part, Kanthack (1), Myers (2) et Steffens (3) constatent que l'antivenin s'oppose à l'action agglutinante et hémolytique exercée par le venin du cobra sur les érythrocytes, et cela, dans le tube à essai. La même expérience réussit également entre les mains de H. Kossel (4), de Camus et Gley (5), de Tchistovitch (6), avec le sérum d'anguille et son anticorps. Enfin, d'après Neisser et Wechsberg (7), Ehrlich (8) et Madsen, l'antistaphylolysine et l'antitétanolysine neutralisent *in vitro* le pouvoir hémolytique et leucolytique de la téanolysine et de la staphylolysine.

(1) KANTHACK et COBETT. — Cbt für Bakteriolog. vol. 24, 1898, p. 129.

(2) MYERS. — *On the interaction of toxine and antitoxine, etc.* Transact. of the pathol. Soc. of London, vol. 51, p. 195, 1900.

(3) STEFFENS et MYERS, cités d'après Aschoff.

(4) H. KOSSEL. — *Zur Kenntnis der Antitoxinwirk.* Berl. kl. Woch., 1898, n° 7, p. 152.

(5) CAMUS et GLEY. — *Nouvelles rech. sur l'immunisation contre le sérum d'anguille.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, 1899, p. 779.

(6) TCHISTOVITCH. — *Études sur l'immunisation contre le sérum d'anguille.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, 1899.

(7) NEISSER et WECHSBERG. — *Ueber das Staphylolysin.* Zft für Hyg., vol. 36, 1901, p. 299.

(8) EHRLICH. — *Ueber Tetanolysin.* Charité-Ärzte. Berl. kl. Woch., 1898, n° 12.

De plus, l'action neutralisante des anticorps vis-à-vis des principes qui ont servi à leur préparation, peut apparaître en dehors de toute intervention du protoplasma vivant. Ce qui le prouve, ce sont les nombreuses expériences entreprises récemment avec les précipitines, les anticytases, les antiferments, etc., où l'on voit ces principes immunisants entrer en réaction avec leurs anticorps respectifs dans un milieu où il n'y a que des substances en état de dissolution et où, par conséquent, la présence de cellules vivantes est exclue.

On peut conclure de ces constatations que l'antitoxine agit directement sur la toxine pour annihiler l'influence morbide de cette toxine. Plus le contact entre le poison et l'antipoison est durable, plus l'action neutralisante de ce dernier est intense. Ainsi, Fraser (1) voit que, si l'on mélange préalablement *in vitro* l'antivenin et le venin de serpent, on a plus de chance de sauver la vie des animaux que dans le cas où on introduit séparément ces substances sous la peau de ces animaux. D'autre part, si l'on désire empêcher entièrement l'inflammation provoquée par l'abrine appliquée sur la conjonctive, il est indiqué, suivant Rœmer (2), de mélanger préala-

(1) FRASER. — *The treatment of snake poisoning*, etc. Brit. med. Journ., 1895, p. 416.

(2) RÖEMER. — *Experim. Untersuch. über Abrin*

blement l'abrine à l'antiabrine, ou de faire l'ins-tillation simultanée de ces principes antagonistes dans le sac conjonctival. Et ceci a été confirmé par Dumbar ⁽¹⁾, pour la polen-toxine qui pro-voque la fièvre du foin.

Quel peut être le mécanisme de cette action directe exercée par l'antitoxine sur la toxine? Plusieurs faits montrent que *l'antitoxine ne détruit pas la toxine*. On sait, par exemple, que l'antivenin ne résiste pas au chauffage à 70°, tandis que le venin de cobra supporte cette température sans perdre sensiblement sa toxicité. Profitant de cette propriété spéciale du venin, Calmette ⁽²⁾ a pu démontrer que, dans un mélange neutre d'antivenin et de venin, ce dernier n'est pas détruit, mais simplement contrarié dans son action par l'antipoison. Il suffit, en effet, de porter ce mélange à 70°, pour constater qu'il récupère presque intégralement son pou-voir morbigène, ce qui ne devrait pas avoir lieu si la toxine était effectivement annihilée par l'an-titoxine. D'un autre côté, Wassermann ⁽³⁾, en soumettant un mélange neutre de toxine et d'an-titoxine pyocyanique à des températures assez

(Jequiritol) Immunität. Arch. für Ophtalmologie, 1901, vol. 52, p. 72.

⁽¹⁾ DUMBAR. — *Weiterer Beitr. zur Ursache und spez. Heilung des Heufiebers*. Deutsch. med. Woch., 1903, n° 9, p. 149.

⁽²⁾ CALMETTE. — Ann. Inst. Pasteur, 1895, p. 225.

⁽³⁾ WASSERMANN. — Zft für Hygiene. vol. 22, p. 311.

élevées pour inactiver l'antitoxine, mais insuffisantes pour enlever au poison son pouvoir pathogène, observe que ces mélanges acquièrent des propriétés morbifiques apparentes. Mais ce sont surtout les recherches de Martin et Cherry⁽¹⁾ qui ont prouvé que l'antitoxine, loin de détruire la toxine, ne fait que contracter avec elle une combinaison d'ordre chimique qui devient d'autant plus intime, que le temps de contact entre ces principes est plus long. Ces auteurs constatent, en premier lieu, que le venin de cobra, grâce au faible volume de ses molécules constitutives, passe facilement à travers un filtre de porcelaine imprégné de gélatine, cependant que l'antivenin, dont les molécules sont sensiblement plus volumineuses, ne traverse pas la paroi d'un tel filtre. En second lieu, ils remarquent que si l'on verse sur une bougie gélatinée un mélange toxique de venin et d'antivenin, la toxicité du liquide filtré diminue pendant les premiers moments, pour disparaître complètement quelques minutes plus tard. Ceci prouve qu'au commencement de l'expérience, lorsque l'antitoxine ne s'est pas encore combinée avec la toxine, celle-ci traverse facilement le filtre de gélatine, tandis que, plus tard, quand cette combinaison s'est déjà effectuée, il est impossible de déceler cette toxine dans le liquide filtré.

(1) MARTIN et CHERRY. — *The nature of the antagon. betw. toxins and antitoxins.* Brit. med. journ., 1898, p. 1120.

Si l'antitoxine ne détruit pas la toxine, il ne reste qu'une seule interprétation pour expliquer la neutralisation réciproque de ces deux principes, à savoir que *l'antitoxine et la toxine, en vertu de leurs affinités rigoureusement spécifiques, contractent une combinaison chimique qui aboutit à la formation d'un corps nouveau dépourvu de toxicité*. Cette conception est soutenue à l'heure actuelle par von Behring et par Ehrlich. Le premier de ces savants est arrivé à cette conclusion en se basant sur les recherches de Lang, de Heymans et de Masoin ⁽¹⁾, concernant la neutralisation des poisons cyanogéniques par l'hyposulfite de soude. Ces recherches ont prouvé, en effet, que cette neutralisation est due à une liaison chimique entre le poison et son antidote, liaison qui s'opère *in vivo* de la même manière dans le tube à essai. D'autre part, Ehrlich avance la théorie de la combinaison chimique entre la toxine et l'antitoxine, à la suite de ses découvertes concernant l'évaluation des sérums antitoxiques. Suivant ce chercheur, cette combinaison peut être comparée, surtout pour ce qui concerne le poison diphtérique ⁽²⁾, à celle qui a lieu lorsqu'on met en présence une base

⁽¹⁾ HEYMANS et MASOIN. — *Études physiologiques sur les dinitrils normaux*. — Arch. de pharmacodynamie, vol. 3, 1896, p. 77.

⁽²⁾ Voir, à ce propos, les travaux récents d'EHRLICH (*Ueber die Giftcomponenten des Diphtherietoxins*. Berl. kl. Woch., n° 35, 1903) et de MADSEN (cité p. 100).

forte et un acide fort. En effet, toutes les conditions de milieu qui favorisent ou retardent la formation des sels, influencent dans le même sens la neutralisation de la toxine par son anticorps respectif. Ainsi Ehrlich constate que cette neutralisation s'opère plus facilement lorsque les solutions sont concentrées, et que l'élévation de la température accélère la marche de la combinaison entre la toxine et l'antitoxine. De plus, Knorr remarque que la teneur du milieu en sels exerce une influence manifeste sur la vitesse de la neutralisation, puisque cette neutralisation est plus rapide quand la réaction s'opère dans une solution d'eau salée à 10 ‰. Enfin, cette influence du milieu ressort également des constatations de Ransom, qui montrent que la présence du sang de pigeon, entrave, jusqu'à un certain point, la neutralisation de la tétanospasmine par son antitoxine spécifique.

2. Toxalbumines et antitoxalbumines. —

Les mêmes conclusions résultent de l'analyse des rapports qui existent entre les toxalbumines et leurs anticorps respectifs. Les plus étudiées à ce point de vue parmi les toxalbumines végétales, sont : la *ricine*, obtenue par Kobert, Stillmark ⁽¹⁾ et Dixon ⁽²⁾, au moyen de l'épuisement des

(1) STILLMARK. — *Arb. aus dem pharmakol. Inst.* Dorpat, 1889.

(2) DIXON. — *Austr. med. Gazette*, 1887 (cité d'après Behring).

graines de ricin par l'eau salée à 10 ‰; l'*abrine*, produit de l'*Abrus precatorius*, qui a fait le sujet des recherches de Warden et Wadell (1), de Kobert (2) et de Hellin (3); la *robine*, extraite de l'écorce de *Robinia acacia* par Power et Cambier (4); enfin la *crotine* d'Elfstrand (5) et la *phaline* de Kobert. Ehrlich a démontré, le premier, que ces toxalbumines jouissent de propriétés immunisantes manifestes et que l'on peut, en administrant aux animaux des doses infinitésimales de ces poisons, créer une certaine accoutumance. Ce savant a constaté, de plus, que le sang des animaux immunisés contre ces toxalbumines végétales (ricine et abrine), possède un pouvoir antitoxique remarquable. Il a vu également que ce pouvoir est spécifique, en ce sens que *l'antiricine neutralise la ricine et non pas l'abrine ou la robine*.

Le fait que les toxalbumines végétales sont douées de propriétés immunisantes et qu'elles engendrent des antitoxines, a été vérifié pour un grand nombre d'albumines toxiques d'origine

(1) WARDEN et WADELL. — *Non bacillar nature of Abrus poison*. Calcutta, 1884.

(2) KOBERT. — *Arb. aus dem pharmak. Inst.* Dorpat, 1893.

(3) HELLIN. — *Inaug. Disert.* Dorpat, 1891.

(4) POWER et CAMBIER. — *Pharm. Journ. and Transact.*, 1890, cité d'après Behring.

(5) ELFSTRAND. — *Ueber giftige Pflanzeneiweisse welche Blutkörper verkleben.* Upsala, 1897.

animale. Ainsi Calmette ⁽¹⁾, Phisalix et Bertrand ⁽²⁾, Kanthak, Fraser, etc., ont réussi à préparer une antitoxine très efficace contre le venin de serpent; Kossel, Camus et Gley, Tchistowitch, ont obtenu l'antipoison du sérum d'anguille; Sachs et Pröscher ⁽³⁾ ont découvert l'anti-arachnolysine et l'anti-phrynolysine qui empêchent l'action hémolytante du venin de l'*Epeïra diadema* et du crapaud.

La préparation de ces antitoxalbumines a facilité au plus haut point l'étude du mécanisme qui préside à l'action antitoxique. Le fait que la plupart des albumines toxiques exercent leur pouvoir nocif sur des éléments cellulaires isolés de l'organisme, a permis d'éliminer toute une série de facteurs qui, *in anima vili*, échappent à l'analyse de l'expérimentateur. On a vu ainsi que l'antiricine entrave *in vitro* l'agglutination des érythrocytes par la ricine, dans un milieu salin incompatible avec la vie de ces érythrocytes. On a constaté, avec Kanthak, Myers et Steffens, que l'antivenin jouit de la même propriété à l'égard du pouvoir agglomérant du venin de co-

(1) CALMETTE. — *Venin et sérum antivenimeux*. Ann. Inst. Pasteur, 1897, p. 214.

(2) PHISALIX. — *Venins et animaux venimeux*. Revue Scientifique, vol. 8, n° 4.

(3) PRÖSCHER. — *Zur Kenntnis des Krötengiftes*. Hofmeister-Beitr., vol. I, f. 10-12, p. 575.

bra. On a remarqué, avec Morgenroth (1), que l'antierotine neutralise, dans le tube à essai, l'action hémolysante de la crotine. Enfin, Sachs a trouvé que 0^{cmc},0025 d'un sérum fourni par les cobayes vaccinés contre le poison de l'*Epeïra* (2), rend inactives deux doses hémolytiques de ce poison, ce qui a été confirmé par Pröscher pour le venin du crapaud.

Ces résultats ne sauraient être interprétés autrement qu'en admettant que *l'antitoxalbumine est pourvue d'une affinité spécifique en vertu de laquelle elle se combine chimiquement avec la toxalbumine, pour donner lieu à un corps nouveau dépourvu de toxicité*. Voici comment il faut concevoir la marche de la réaction dans les expériences précitées : Lorsqu'on met en contact une toxalbumine agglutinante avec un élément cellulaire sensible, le globule rouge, par exemple, elle ne tarde pas à se fixer intimement sur les groupes fonctionnels de cet élément, et à provoquer ainsi l'agglutination. Mais si, dans un système ainsi constitué, on introduit préalablement l'antitoxalbumine, celle-ci, grâce à l'affinité énergique qu'elle possède, se combine rapidement avec l'albumine toxique; elle entrave, de cette manière, la fixation de cette albumine sur

(1) Cité par EHRLICH, — *Gesellsch. der Charité-Aerzte*. Berl. kl. Woch., 1898, n° 12.

(2) Ce poison a été déjà étudié par ROBERT (*Beitr. zur Kenntnis der Giftspinnen*, Stuttgart, 1901).

l'élément cellulaire, ainsi que l'apparition des phénomènes agglutinatifs qui s'ensuivent.

3. Ferments et antiferments. Albumines et précipitines. — La première anti-enzyme obtenue par voie d'immunisation a été l'*antiémulsine* de Hildebrandt (1). Cet auteur injecte, sous la peau des lapins, des quantités variables d'émulsine, et constate qu'au bout d'un certain temps, le sérum de ces lapins acquiert la propriété d'empêcher *in vivo*, ainsi que dans le tube à essai, l'action spécifique de ce ferment. Plus tard, von Dungern (2) découvre le pouvoir antienzymatique exercé par les sérums normaux vis-à-vis de la trypsine sécrétée par le *staphylococcus aureus*, et complète ainsi l'étude entreprise dans cette direction par Landsteiner (3), Fermi et Pernossi (4), Hahn (5), Pugliese et Coggi (6), Camus et Gley (7), Carnot, Mesnil (8),

(1) HILDEBRANDT. — *Weiteres über hydrolyt. Fermente, etc.* Virch. Arch., vol. 131, 1893, p. 5.

(2) VON DUNGERN. — *Diagnost. Serumreactionen.* Münch. med. Woch., 1898.

(3) LANDSTEINER. — *Wirk. des Blutserums u. der Lymphe.* Cbt für Bakt., vol. 27, nos 10-12.

(4) FERMI et PERNOSSI. — *Ueber die Enzyme.* Zft für Hyg., vol. 18, 1894.

(5) HAHN. — *Zur Kennt. der Wirk. des extravasc. Blut.* Berl. kl. Woch., 1897, p. 499.

(6) PUGLIESE et COGGI. — *Bollet. scienze med.*, 1897.

(7) CAMUS et GLEY. — *C. R. de la Soc. de Biolog.*, 1897.

(8) MESNIL. — *Sur la digestion des actinies.* Ann. Inst. Pasteur, 1901.

etc. Cette étude, ainsi que les constatations d'Achalme ⁽¹⁾, précédées par celles de Charrin et Levaditi ⁽²⁾, montre que le sérum de certains organismes neufs, ajouté *in vitro* à un mélange de trypsine animale ou microbienne ⁽³⁾ et de gélatine, entrave sensiblement la protéolyse ; elle prouve, d'autre part, que les qualités anti-trypsiques du sérum des animaux vaccinés contre cette diastase, dépassent de beaucoup celles du sérum normal. Il résulte, de plus, des expériences de Glæsner ⁽⁴⁾, que ce pouvoir empêchant des sérums neufs revêt un certain caractère de spécificité ; en effet, le liquide hématique d'une espèce animale donnée, semble agir d'une façon plus efficace envers la trypsine sécrétée par cette espèce, qu'à l'égard des ferments protéolytiques étrangers.

D'autres enzymes, en dehors de la trypsine, possèdent des qualités immunisantes et donnent naissance à des anticorps rigoureusement spéci-

(1) ACHALME. — *Rech. sur la trypsine, etc.* Ann. Inst. Pasteur, 1902, p. 737.

(2) CHARRIN et LEVADITI. — *Défense de l'organisme contre les propr. morbif. des sécrét. glandulaires.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 1900.

(3) Voir les recherches de LCEB sur le lab sécrété par le *staphyl. quadrigem.* (*Ueber Versuche mit bact. Lab u. Trypsin.* Cbt für Bakt., vol. 32, 1902, p. 471.)

(4) GLÆSNER. — *Ueber die antitrypt. Wirk. des Blutes.* Hofmeist. Beitr., vol. 4, f. 1 et 2, 1903, p. 79.

fiques. Ainsi H. Sachs ⁽¹⁾ injecte, à des oies, de la *pepsine* de mammifère, et obtient un sérum dont un centimètre cube neutralise plus de vingt fois la dose peptonisante de cette diastase. D'autre part, Gessard ⁽²⁾ prépare un anticorps très actif contre la tyrosinase des champignons et de la seiche, et Mohl, en injectant aux animaux des quantités croissantes d'uréase, obtient une *anti-uréase* des plus efficaces.

Mais les faits les plus instructifs à ce point de vue, sont sans nul doute ceux qui se rapportent au pouvoir antipressurant de l'*antilab*, et qui résultent des travaux de Morgenroth, de Briot ⁽³⁾ et de Korschun ⁽⁴⁾. On savait, depuis les observations de Röden ⁽⁵⁾, que certains sérums normaux, en particulier le sérum de cheval, jouissent d'un pouvoir antifermentatif très accentué

(1) SACHS. — *Ueber Antipepsin*. Fortschr. der Med. 1902, vol. 20, p. 425. Voir, à ce sujet, les recherches de G. WEINLAND, concernant la présence de l'*antipepsine* dans la muqueuse de l'estomac (Zft für Biolog., 1902, vol. 26).

(2) GESSARD. — Ann. Inst. Pasteur, 1901, p. 609 ; *Tyrosinase et antityrosinase*. C. R. de la Soc. de Biolog., mai 1902.

(3) BRIOT. — Thèse de Paris, 1900.

(4) KORSCHUN. — Zft für physiolog. Chem., 1902, vol. 36.

(5) RÖDEN, cité d'après Hammarsten. Malys Jahresb., 1887, vol. 17.

à l'égard de la pression (1). Morgenroth (2) immunise des chèvres contre le ferment lab et contre une pression végétale, la *cynarase*, extraite par Rasetti (3) de la *Cynara cardunculus*. Il constate que le sérum de ces chèvres acquiert un pouvoir antipressurant remarquable et que, de plus, ce pouvoir est rigoureusement spécifique. En effet, le sérum des chèvres préparées à l'aide de la *cynarase*, agit sur cette enzyme et n'influe nullement la coagulation du lait par la pression animale.

Deux principes se dégagent de ces recherches sur les antiferments : En premier lieu, ces constatations montrent que *la préparation des antienzymes nous permet de différencier des diastases qu'on ne saurait distinguer par nulle autre méthode*. C'est le cas du lab animal et de la *cynarase*, deux ferments qui n'offrent aucune dissemblance au point de vue de leur action coagulante sur le lait, et qui pourtant se comportent d'une façon essentiellement différente à l'égard de leurs anticorps respectifs. C'est également le cas de l'antitrypsine d'Achalme qui neutralise

(1) Voir, à ce sujet, le travail de FULD et SPIRO. — Zft für physiol. Chem., vol. 31, f. 1 et 2.

(2) MORGENROTH. — *Ueber die Antikörper des Labenzym*s. Cbt für Bakt., vol. 26, nos 11 et 12, 1899 et *Zur Kenntnis der Labenzyme und ihrer Antikörper*. Cbt für Bakt., vol. 27, 1900, nos 20-21.

(3) RASETTI, cité d'après Morgenroth (L'Orosi, giorn. di chimica, farmacia et scienze affini, septembre 1898).

la trypsine animale, tout en restant sans effet vis-à-vis de la protéase végétale, et celui de l'antityrosinase de Gessard.

En second lieu, ces recherches nous permettent de pénétrer plus intimement dans le mécanisme de l'action des anticorps et d'exclure de ce mécanisme l'intervention de la vie protoplasmique. En effet, il ne peut nullement être question d'une telle intervention, dans un système où on ne rencontre que des principes à l'état de dissolution, tels le lab, l'antilab et le lait. Ici, l'empêchement de l'effet fermentatif réalisé par l'anticorps ne saurait être compris autrement, qu'en faisant intervenir des forces chimiques, ou des affinités de combinaison. *L'antilab, mis en présence du lab et de la caséine, entrave la coagulation du lait, pour le motif qu'il contracte avec la pressure une combinaison neutre; il s'oppose ainsi à la fixation de cette diastase sur la caséine et à la précipitation consécutive de cette matière protéique.* Et il en est de même des antiferments dirigés contre les enzymes protéolytiques, puisque, suivant Ascoli et Bezzola ⁽¹⁾ et Delezenne ⁽²⁾, ces antiferments se combinent avec la kinase et em-

(1) ASCOLI et BEZZOLA. — Cbt für Bakt., 1903, vol. 33, n° 10. Voir également ASCOLI et BEZZOLA. — *Das Verhalten des Antitrypt. Vermög. des Blutserums bei der krup. Pneumonie.* Berl. kl. Woch., 1903. n° 17.

(2) DELEZENNE. — C. R. de la Soc. de Biologie, 1903.

pêchent ainsi la fixation de cette kinase sur l'albumine ou la fibrine.

Les mêmes notions découlent de l'étude des *précipitines*, anticorps dirigés contre les diverses substances albuminoïdes. On sait que l'injection de protéines étrangères à une espèce animale donnée, est rapidement suivie de l'apparition, dans le sérum, de certaines substances particulières, les coagulines. Ces coagulines, mises en présence des principes protéiques qui ont servi à leur préparation, provoquent une précipitation plus ou moins complète de ces principes. La réaction des précipitines a été, à la suite des travaux de Deutsch, de Wassermann et Schütze ⁽¹⁾, d'Ulenhuth ⁽²⁾, de Linossier et Lemoine ⁽³⁾, utilisée en médecine légale pour la détermination de l'espèce à laquelle appartient le sang prélevé sur les taches suspectes. Or, toutes les recherches que l'on a entreprises avec ces précipitines, ont été unanimes pour prouver que *les coagulines engendrent la précipitation des matières protéiques, en contractant, avec ces matières, des combinaisons chimiques, qui*

(1) WASSERMANN et SCHÜTZE. — *Ueber eine forensische Meth. zur Unterscheid. von Menschen u. Tierblut.* Berl. kl. Woch., 1901. N° 7, p. 187.

(2) ULNHUTH. — *Eine Methode für Unterscheid. der verschied. Blutarten.* Deutsch. med. Woch., N° 6, 1901.

(3) LINOSSIER et LEMOINE. — *Sur les subst. précipit. des albumines (précipitines), etc.* C. R. de la Soc. de Biolog., 1902, p. 85.

n'exigent guère l'intervention du protoplasma vivant.

II. CORPS IMMUNISANTS SOLIDES ET LEURS ANTICORPS

BACTÉRIOLYSINES ET CYTOTOXINES

L'étude moderne de l'immunité acquise s'est enrichie d'une notion fondamentale que nous devons à Bordet ⁽¹⁾, et qui peut se résumer ainsi : *Non seulement les microbes pathogènes, mais aussi les cellules absolument inoffensives pour l'organisme, tels les globules rouges ou les spermatozoïdes, sont capables de déterminer des réactions humorales semblables à celles qu'on constate dans l'immunité antibactérienne.*

Pfeiffer ⁽²⁾ avait observé que si l'on injecte des vibrions cholériques à un animal donné, on obtient un sérum spécifique (*immunserum*) doué de propriétés bactéricides à l'égard de ces vibrions. En introduisant dans la cavité péritonéale de cobayes neufs, une quantité donnée de culture vibrionienne mélangée préalablement à

(1) BORDET. — *Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné.* Ann. Inst. Pasteur, octobre 1898.

(2) Voir sur le phénomène de Pfeiffer et sur l'interprétation que lui donne cet auteur : PFEIFFER. — *Ein neues Grundgesetz der Immunität.* Deutsch. med. Woch., 1896, n° 7.

des traces de ce sérum, cet auteur observe, quelque temps après, une transformation granulaire très accentuée de ces vibrions. Ce phénomène n'apparaît pas, si le mélange est conservé *in vitro*. Puis, Metchnikoff ⁽¹⁾ constate qu'il n'est nullement besoin d'un animal neuf pour mettre en évidence cette transformation en granules des microbes cholériques. Le « phénomène de Pfeiffer » peut avoir lieu dans le tube à essai, pourvu que l'on ait soin d'ajouter au sérum spécifique de l'exsudat péritonéal riche en leucocytes. Enfin, Bordet ⁽²⁾, démontre que cette transformation granulaire s'opère *in vitro* à la condition de se servir d'un immunserum frais, ou d'ajouter une trace de sérum neuf à ce sérum spécifique inactif.

Ces constatations ont autorisé Bordet à affirmer que deux substances par elles-mêmes peu bactéricides, le *sérum neuf* et l'*immunserum*, peuvent provoquer, en se combinant, une destruction intense des bactéries. C'est là une observation de la plus haute importance; elle permet, en effet, de créer un type dont on trouve la reproduction fidèle dans un grand nombre de cas d'immunité acquise contre les microbes ⁽³⁾.

(1) METCHNIKOFF. — *Recherches sur la destruction extra-cellulaire des bactéries*. Ann. Inst. Pasteur, juin 1895.

(2) BORDET. — *Sur le mode d'action des sérums préventifs*. Ann. Inst. Pasteur, avril 1896.

(3) Dans un mémoire concernant l'existence des substances sensibilatrices dans la plupart des sérums

Quels sont les caractères de ces deux substances inactives par elles-mêmes, mais puissamment bactéricides quand elles se trouvent réunies ? On ne saurait parler ici d'une définition basée sur les propriétés chimiques de ces substances, étant donné que l'on a affaire à des matières de nature protéique dont la constitution est extrêmement complexe. On se borne à étudier les qualités physiologiques de ces corps, ainsi que leur manière de se comporter envers les agents physiques (chaleur).

Il résulte de cette étude que la substance contenue dans l'immunserum est rigoureusement spécifique et résiste à une température de 55°. Par contre, le principe renfermé dans le sérum neuf est extrêmement labile, puisqu'il se détruit spontanément ou par un chauffage à 55°, et n'est nullement spécifique. La spécificité de l'immunserum se dégage du fait que le sérum anticholérique, par exemple, ne transforme en granules que le vibrion de Koch, et se montre indifférent auprès des autres espèces vibrioniennes. D'autre part, la non-spécificité du sérum neuf ressort de l'observation que la sensibilisatrice anticholérique peut être réactivé par des sérums provenant des espèces animales les plus diverses.

antimicrobiens (Ann. Inst. Pasteur, 1902), Bordet et Gengou affirment avoir décelé ces substances dans une foule de cas (immunsera obtenus à l'aide des bacilles pesteux, charbonneux, typhiques, rouget du porc, etc.).

Ajoutons enfin que l'immunserum préalablement inactivé par la chaleur, peut transmettre à un animal neuf une *immunité passive* rigoureusement spécifique (Fraenkel et Sobernheim (1)).

Or, tout cet enchaînement de phénomènes apparaît lorsque, au lieu d'immuniser les animaux à l'aide de microbes pathogènes, on se sert de cellules incapables de provoquer des troubles apparents dans l'organisme qui les reçoit. En effet, si, avec Metchnikoff (2), et surtout avec Bordet (3), on injecte à une espèce animale donné des globules rouges provenant d'une espèce étrangère, on constate que le sérum de l'espèce immunisée, acquiert la propriété d'agglutiner et de dissoudre d'une façon très intense ces globules. On remarque que, dans ces conditions, cette action *hémolytique et agglutinante* est spécifique ou peu s'en faut. De plus, on trouve que le sérum hémolytique chauffé à 55° perd son pouvoir dissolvant, tout en restant agglutinant, et qu'il recupère ses qualités hémolysantes si on l'additionne d'une trace de sérum neuf. On voit enfin, et c'est là une constatation que Belfanti et Carbone ont fait avant

(1) FRAENKEL et SOBERNHEIM. — Hyg. Rundschau, 1894.

(2) METCHNIKOFF. — *Études sur la résorption des cellules*. Ann. Inst. Pasteur, 1899. Ce savant constate le premier, en 1898, la dissolution des globules rouges introduits dans le péritoine des animaux vaccinés.

(3) BORDET. — Ann. Inst. Pasteur, octobre 1898.

Bordet, que ce sérum hémolytique injecté à l'animal qui a fourni les globules rouges, détermine des phénomènes toxiques, parfois très graves.

D'autres cellules, en particulier les spermatozoïdes, les leucocytes ou les épithéliums vibratils, introduites sous la peau ou dans la cavité péritonéale des animaux appartenant à une espèce étrangère, incitent le protoplasma à fabriquer des substances capables d'immobiliser, d'agglomérer ou de détruire ces cellules. On désigne ces substances sous le terme générique de *cytotoxines* (Metchnikoff⁽¹⁾).

Le sérum préparé par Landsteiner⁽²⁾, Moxter⁽³⁾, Metchnikoff⁽⁴⁾, Metalnikoff⁽⁵⁾, London⁽⁶⁾, etc., au moyen de l'injection répétée de spermatozoïdes, renferme une *spermotoxine* dont l'action principale consiste à immobiliser et à agglutiner les éléments spermatiques. Cette immobilisation et cette agglutination des sperma-

(1) Voir au sujet des cytotoxines : SACHS (*Die Cytotoxine des Blutserums*, Biochem. Cbt, 1903).

(2) LANDSTEINER. — *Zur Kennt. der specif. auf Blutkörper. wirk. Sera*. Cbt für Bakt., vol. 25, 1899.

(3) MOXTER. — *Ueber Specif. Immunser. gegen Spermatozoen*. Deutsch. med. Woch., 1900.

(4) METCHNIKOFF. — *Études sur la résorpt. des cellules*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, 1899.

(5) METALNIKOFF. — *Études sur la spermotoxine*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 14, 1900.

(6) LONDON. — *Contrib. à l'étude des spermolysines*. Arch. des Scienc. Biolog., St-Petersbourg, vol. 9, 1902.

tozoïdes dénote la présence de deux substances dans ce sérum : une cytotoxine et une agglutinine. En effet, si l'on soumet ce sérum spermotoxique, pendant une demi-heure, à la température de 56°, on constate qu'il perd son pouvoir cytotoxique, tout en conservant ses qualités agglutinantes. Ceci prouve que la cytotoxine est à l'encontre de l'agglutinine, thermolabile, et qu'elle est constituée à l'exemple des hémolysines, par une alexine qui se détruit à 56° et par une sensibilisatrice qui résiste à cette température. De plus, suivant London, la spermotoxine exerce une action lytique des plus manifestes sur la chromatine des spermatozoïdes, action qui se traduit par un changement dans les propriétés colorantes de cette chromatine.

La *trichotoxine* a été obtenue par von Dungern (1) en injectant aux animaux, du lait ou des épithéliums vibratils recueillis sur la trachée des bovidées. Le sérum des organismes ainsi immunisés, immobilise et agglutine d'une façon très apparente les épithéliums vibratils. La trichotoxine, dont la spécificité ne semble pas être rigoureusement absolue, est, à l'exemple des hémolysines, constituée par une alexine thermolabile, et une sensibilisatrice résistant à 56°. Sa découverte a permis, à un moment donné, d'espérer la guérison du cancer. Von Dungern avait,

(1) VON DUNGERN. — *Spezifisch. Immunserum gegen Epithel.* Münch. med. Woch., 1899.

en effet, pensé qu'il suffirait d'administrer, aux individus atteints de tumeurs malignes, une certaine quantité de trichotoxine spécifique, pour provoquer la dissolution de ces tumeurs. Malheureusement toutes les recherches entreprises dans cette voie par Leyden et Blumenthal (1), Charcot (2), Hoyton (3), Jensen (4), se sont montrées peu encourageantes.

Metchnikoff introduit des leucocytes puisés dans les glandes lymphatiques du lapin sous la peau des cobayes et obtient ainsi un sérum doué d'un fort pouvoir *leucotoxique*. Les globules blancs polynucléaires, ainsi que les macrophages plongés dans ce sérum, ne tardent pas à montrer des signes de dégénérescence, en particulier la vacuolisation et la dissolution plus ou moins intégrale de leur protoplasma. En outre, ces leucocytes perdent leurs mouvements amiboïdes et se réunissent en amas. Metchnikoff et Funck (5) n'ont pas réussi à préparer des leucotoxines spécifiques, c'est-à-dire des sérums agis-

(1) LEYDEN et BLUMENTHAL. — *Vorläuf. Mith. über einige Ergebn. der Krebsforsch.* Deutsch. med. Woch., 1902.

(2) J. CHARCOT. — *Quelques faits relatifs à des rech. sur la sérothérap. du cancer.* C. R. de la Soc. de Biolog., 1902.

(3) HOYTON. — *Zur Serumbehandl. gegen Krebs.* Britisch. med. Journ., 1902.

(4) JENSEN, cité d'après Sachs.

(5) FUNCK. — *Das antileukocyt. Serum.* Cbt für Bakter., vol. 27, 1900.

sant d'une façon élective sur une espèce leucocytaire donnée. Par contre, cette spécificité semble se dégager des recherches de Flexner⁽¹⁾, suivant lesquelles la cytotoxine obtenue en injectant une émulsion de moelle osseuse, dissout les cellules médullaires, spléniques et lymphatiques, tandis que la leucotoxine préparée au moyen de la rate, n'a aucune prise sur les globules blancs de cette moelle osseuse. Il semble donc que le tissu médullaire possède un caractère de spécificité, qui manque aux autres organes leucopoïétiques.

L'hépatotoxine et la néphrolysine ont fait le sujet de nombreux travaux, en particulier, ceux de Delezenne⁽²⁾, de Cantacuzène, de Néfédief⁽³⁾, d'Ascoli et Figari⁽⁴⁾, de Castaigne et Rathéry⁽⁵⁾, de Bierry⁽⁶⁾, etc. Ces recherches ont démontré que, soit l'injection de substance hépatique ou rénale, soit l'extirpation d'un

(1) FLEXNER. — *The pathologie of lymphotoxics, etc.* Univ. of Penns. med. bull., vol. 15, 1902, d'après Sachs.

(2) DELEZENNE. — *Sérum antihépatique.* C. R. de l'Acad. des Sciences, vol. 131, 1900.

(3) NÉFÉDIEF. — *Sérum néphrotoxique.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 15, 1902.

(4) ASCOLI et FIGARI. — *Ueber Nephrolysine.* Berl. kl. Woch., 1902.

(5) CASTAIGNE et RATHÉRY. — *Lésions des reins prod. par injection d'émulsion rénale, etc.* C. R. de la Soc. de Biolog., 1902.

(6) BIERRY. — *Rech. sur les inject. de sang et de sérum néphrotoxique au chien.* C. R. de l'Acad. des Sciences, vol. 132, 1900.

rein ou la ligature de l'artère rénale et de l'urètre, font apparaître dans le sérum des propriétés néphrolytiques et hépatolytiques très accentuées. Il suffit d'injecter une trace de ce sérum à des animaux neufs, pour provoquer une néphrite albuminurique grave ou des signes d'insuffisance hépatique, accompagnés de lésions dégénératives de ces organes. Suivant Ascoli et Figari, l'urémie serait due à l'intervention de ces sérums néphrolytiques, en particulier de l'autonéphrotoxine.

On a obtenu également des *syncytolysines*, principes qui agissent sur les cellules placentaires (Ascoli ⁽¹⁾, Weichardt ⁽²⁾, Liepmann ⁽³⁾) et dont l'existence a permis à Charrin et Délamarre ⁽⁴⁾ ainsi qu'à Liepmann et à Weichardt de formuler une théorie de l'éclampsie. De plus, on a préparé des toxines cellulaires dirigées contre les éléments constitutifs de la *glande thyroïde* (Gontscharnkow ⁽⁵⁾, Mankowski ⁽⁶⁾ et Sarti-

⁽¹⁾ ASCOLI. — *Zur experim. Pathol. der Eklampsie.* Cbt für Gynecol., 1902.

⁽²⁾ WEICHARDT. — *Experim. Stud. über die Eklampsie.* Deutsch. med. Woch., 1902.

⁽³⁾ LIEPMANN. — *Ueber ein für menschliche Placenta specifisch. Serum.* Deutsch. med. Woch., 1902.

⁽⁴⁾ CHARRIN et DÉLAMARRE. — C. R. de l'Acad. des Sciences, 1903.

⁽⁵⁾ GONTSCHARNKOW. — *Ueber die Herstell., eines für die Schilddrüse spec. Serum.* Cbt für all. Pathol., vol. 13, 1902.

⁽⁶⁾ MANKOWSKI. — *Wratch.*, 1902.

rana ⁽¹⁾) et contre ceux des *capsules surrénales* (Bigart et Bernard ⁽²⁾). Enfin on a réussi à fabriquer par voie d'immunisation, des sérums *névrottoxiques*, qui lèsent d'une façon spécifique les cellules nerveuses, et qui, injectés dans le cerveau, provoquent des troubles d'innervation parfois très graves (Delezenne ⁽³⁾, Enriquez et Sicard ⁽⁴⁾).

En résumé, ces constatations, recueillies dans le domaine des bactériolysines et des cytotoxines, montrent que l'injection, à un animal donné, de microbes ou de cellules étrangères, provoque l'apparition de propriétés nouvelles dans le sérum de cet animal. Ce sérum exerce *in vivo*, ainsi que dans le tube à essai, une influence détériorante sur ces microbes et sur ces cellules. Cette influence consiste, d'une part, en une agglutination de ces éléments cellulaires ou microbiens et, d'autre part, en une immobilisation, suivie d'une dissolution plus ou moins complète de ces éléments (action cytolytique ou bactériolytique). On admet aujourd'hui que ces sérums anticellulaires et antimicrobiens renferment deux substances, la *lysine* et l'*aggluti-*

(1) SARTIRANA, cité d'après Sachs.

(2) BIGART et BERNARD. — *Sérum surrénotoxique*. C. R. de la Soc. de Biolog., 1901.

(3) DELEZENNE. — *Sérum névrottoxique*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 14, 1900.

(4) ENRIQUEZ et SICARD. — *Sérum névrottoxique*. C. R. de la Soc. de Biol., 1900.

nine, la première, douée de qualités toxiques, la seconde, pourvue de propriétés agglutinatives. Le caractère le plus frappant de ces substances, est, sans nul doute, leur *spécificité* rigoureuse. *Seule, l'espèce ou la race microbienne qui a servi à la préparation de ces bactériolysines ou de ces agglutinines, se laisse dissoudre ou agglomérer par ces principes.* On sait, en effet, depuis l'introduction dans la pratique de la séro-réaction de Gruber et Durham et de Widal, les services rendus par ces substances dans le diagnostic des maladies infectieuses ou des espèces bactériennes. D'autre part, *les cellules provenant des animaux qui ont fourni le matériel immunisant, subissent, d'une façon exclusive, l'influence nocive des sérums cytolytiques et, parmi ces cellules, en particulier celles dont on s'est servi au cours de l'immunisation.*

En second lieu, ces recherches ont fait voir que la constitution des bactériolysines et des cytotoxines est complexe. Bordet, Metchnikoff, Ehrlich et Morgenroth, ont montré que ce qu'il y a de vraiment actif et spécifique dans les immunisera, c'est une substance thermostable, appelée *sensibilisatrice, fixateur ou ambocepteur*. De plus, ces auteurs ont prouvé que l'action de cette sensibilisatrice est nulle, si l'on n'a pas soin de faire intervenir dans la réaction un autre principe contenu dans chaque sérum normal frais, dénommé *cytase, alexine* ou *com*

plément. Cette cytase est, à l'encontre du fixateur, très sensible aux élévations de température, se détruit entièrement à 56°, et se montre dépourvue de spécificité. Enfin, il ressort de ces constatations que, pendant l'immunisation, c'est la sensibilisatrice qui apparaît et augmente en proportion considérable dans le sérum, tandis que la cytase reste pour la plupart du temps invariable (Bordet⁽¹⁾, von Dungern⁽²⁾).

C'est là le résumé succinct des découvertes faites récemment dans le domaine de l'immunité anti-cellulaire et anti-microbienne. Elles permettent de déduire une loi générale et conduisent à une notion synthétique de la plus haute importance.

Voici la loi : Les éléments microbiens et les cellules d'espèce étrangère, administrés à un animal donné, déterminent l'apparition, dans le sérum de cet animal, d'une substance capable d'influencer d'une façon rigoureusement élective, ces microbes ou ces cellules. Cette substance, appelée *sensibilisatrice*, mise en contact avec ces microbes ou ces cellules, rend ces éléments extrêmement vulnérables à l'égard d'un second principe, la *cytase*, qui existe dans chaque sérum normal et qui, par lui-même, n'est que peu ou pas actif.

(1) BORDET. — Ann. Inst. Pasteur, 1895.

(2) VON DUNGERN. — Beitr. zur Immunitätslehre. Münch. med. Woch., 1900, n° 20 et 28.

Voici la notion : Les réactions humorales que l'on avait considérées jusqu'à présent comme étant spéciales à l'immunité bactérienne et qui, pour ce motif, semblaient posséder un certain caractère téléologique, peuvent être engendrées à l'aide de cellules dépourvues de toute action nocive sur l'organisme. Il suffit que ces cellules appartiennent à des animaux d'espèce différente, pour que ces réactions organiques dont le rôle défensif se trouve ainsi relégué au second plan, voient le jour.

Revenons à notre point de départ et cherchons si l'étude des anticorps préparés à l'aide de principes immunisants solides, confirme l'existence réelle de cette propriété de fixation que nous avons attribuée aux groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques. L'expérience la plus simple et en même temps la plus éloquente, qui prouve que ces anticorps possèdent effectivement cette affinité chimique en vertu de laquelle ils se fixent sur les substances immunogènes solides, est celle de MM. Ehrlich et Morgenroth ⁽¹⁾. Ces auteurs ont constaté que *lorsqu'on met en présence une hémolysine spécifique et les hématies qui ont servi à sa préparation, on remarque que la sensibilisatrice renfermée dans*

(1) EHRLICH et MORGENROTH. — *Zur Theorie der Lysinwirkung*. Berl. kl. Woch., 1899, n° 1, p. 6.

cette hémolysine se fixe intimement sur ces hématies.

Cette fixation rigoureusement spécifique, est en grande partie d'ordre chimique. En effet, les conditions de milieu qui influencent d'une manière appréciable la marche des combinaisons qui s'opèrent entre les corps simples, telles que la concentration, la température, le temps de contact, etc., modifient dans le même sens l'absorption de la sensibilisatrice par les globules rouges. De plus, il semble que la loi des proportions multiples domine, dans une certaine mesure, ce processus de fixation. On a pu mesurer, par exemple, la dose d'hémolysine retenue par un volume donné de sang, et on a constaté que les multiples de ce volume fixent des multiples de cette dose. Néanmoins, la fixation de la sensibilisatrice sur le stroma globulaire n'obéit pas toujours à cette loi des proportions multiples. Ainsi, on a remarqué qu'une masse donnée de globules rouges retient parfois non pas une seule dose dissolvante d'hémolysine, mais une quantité 60 et 90 fois plus grande (Ehrlich et Morgenroth ⁽¹⁾). D'autre part, Bordet a constaté que si, à un volume de sérum hémolytique qui dissout en une seule fois, n d'hématies, on ajoute, par doses fractionnées, la même

⁽¹⁾ Voir, à ce sujet, les mémoires d'EHRlich et MORGENROTH (*Ueber Hæmolysè*. Berl. kl. Woch., 1900, nos 21 et 31, 1901, nos 10, 21 et 22).

quantité n de ces hématies, on remarque que l'hémolyse ne s'opère alors que partiellement. On peut mentionner également, dans cet ordre d'idées, l'observation de Morgenroth (1), d'après laquelle les érythrocytes préalablement saturés de sensibilisatrice, mélangés à des globules rouges neufs, cèdent en faveur de ces globules une partie de la sensibilisatrice qu'ils avaient fixée.

Le moindre doute ne saurait exister sur la nature chimique et sur le caractère spécifique de ce phénomène de fixation des anticorps sur les cellules ou les microbes. Ce qui le prouve, ce ne sont pas seulement les nombreuses expériences réalisées avec toutes sortes de cellules et toutes espèces de sérums, mais aussi l'étude de la bactériolyse et de l'agglutination faite dans le tube à essai. Déjà Pfeiffer (2) avait remarqué que les vibrions cholériques, cultivés dans un milieu renfermant des agglutinines et des lysines, débarrassaient ce milieu des principes actifs qu'il renfermait. Pourtant cette expérience ne prouvait pas d'une façon rigoureuse la fixation des anticorps sur les vibrions, puisqu'on ne pouvait pas préciser s'il s'agissait d'une *destruction*, terme employé par Pfeiffer lui-même, ou bien d'une simple fixation.

(1) MORGENROTH. — Münch. med. Woch., 1903.

(2) R. PFEIFFER. — *Mitt. über einige Bezieh. der spez. Antikörper bei Cholera u. Typhus zu den specif. Bakt.* Cbt für Bakt., nos 16 et 17, 1896.

Il a fallu les recherches très minutieuses de Bordet et de Gengou ⁽¹⁾, pour amener la conviction dans cet ordre d'idées. Bordet montre, en premier lieu, que si, à un sérum capable d'agglutiner à la fois deux espèces de microbes A et B, on ajoute une émulsion des bactéries A et qu'on recueille les amas formés, on s'aperçoit que ce sérum a perdu entièrement ses propriétés agglutinantes à l'égard de cette espèce A, et que néanmoins il continue à agglomérer le microbe B. Ceci prouve que l'agglutinine se consomme pendant l'agglutination et que, de plus, cette consommation intéresse exclusivement le principe agglutinant qui intervient dans la réaction. En second lieu, Bordet et Gengou remarquent que les corps microbiens n'ont aucune prise sur la cytase renfermée dans les divers sérums normaux. Par contre, dès que ces corps ont été préalablement imprégnés de sensibilisatrice, ils acquièrent la faculté de retenir des quantités appréciables de cette cytase. Il y a donc là un moyen précieux pour déceler la présence de cette sensibilisatrice dans les divers sérums actifs. Grâce à ce moyen, les auteurs belges ont pu découvrir des sensibilisatrices

⁽¹⁾ BORDET et GENGOU. — *Sur l'existence des subst. sensibil. dans la plupart des sérums anti-microbiens.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 15, 1901; BORDET. — *Sur le mode d'action des sérums cytolytiques.* Ann. Inst. Pasteur, vol. 15, 1901.

spécifiques dans le sérum des malades et des animaux atteints de diverses infections (peste, charbon, typhus, etc.) et de prouver *que la sensibilisatrice agit en se fixant d'une façon intime et rigoureusement spécifique sur le corps des microbes qui subissent son influence bactériolytique*. Ceci est vrai également pour les principes actifs renfermés dans les divers sérums cytolytiques. En effet, Malkoff (1) a montré qu'une seule des agglutinines contenues dans le sérum normal de chèvre, est absorbée par une espèce d'hématies donnée, précisément celle qui agglomère d'une façon manifeste ces hématies.

Un coup d'œil jeté sur les nombreuses constatations que nous avons exposées dans ce chapitre, nous montre que la propriété de fixation que nous avons attribuée aux groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques, possède réellement ce caractère général que nous lui supposions au début. L'étude des réactions humorales qui apparaissent chez les organismes immunisés, nous montrent que les principes assimilables doués de qualités immunogènes, qu'ils soient toxiques, comme les poisons microbiens et les toxalbumines, ou inoffensifs, comme les matières protéiques, qu'ils soient solubles

(1) MALKOFF. — *Beitr. zur Frage der Agglut. der roten Blutkörperch.* Deutsch. med. Woch., 1900, n° 14.

comme les ferments, ou solides comme les cellules ou les bactéries, jouissent sans distinction de cette propriété en vertu de laquelle leurs molécules constitutives se combinent et se fixent sur les groupes fonctionnels du protoplasma vivant. Cet acte de fixation nous apparaît ainsi comme étant le *primum movens* du processus nutritif, en particulier, de la phase assimilative de ce processus. Sans lui, la matière morte ne saurait être intégrée dans la substance organisée, sans lui aucune réparation des pertes subies au cours de chaque manifestation vitale, n'est possible. C'est en vertu d'une affinité chimique et spécifique que les groupes fonctionnels attachés aux molécules protoplasmiques choisissent parmi les innombrables matières nutritives qui, du tube digestif, passent dans la lymphe et le plasma sanguin et qui circulent dans les humeurs. On conçoit ainsi, comment ce choix peut être facilement accommodé aux besoins de réparation qu'éprouvent à un moment donné les cellules, à cette sorte de *faim protoplasmique*, et comment il peut être à la fois quantitatif et qualitatif.

Pourtant, ces données puisées dans le domaine de l'immunité, n'ont pas pu résoudre ce problème jusque dans ses moindres détails. Ainsi, elles ne nous ont pas renseigné avec une précision suffisante au sujet de la nature intime de cet acte de fixation. Néanmoins bon nombre

d'arguments nous autorisent à voir, dans ce phénomène, l'expression d'une affinité chimique, dont on trouve tant d'exemples dans le domaine des corps inorganiques. On est, de plus, conduit à admettre que cette affinité est conditionnée par la constitution élémentaire, voire même par l'arrangement stéréoisomérique des molécules qui prennent part à la réaction. Nul n'ignore, en effet, la portée que l'on accorde à cet arrangement stéréoisomérique dans certaines réactions chimiques et dans les actes assimilatifs, depuis les constatations de Pasteur concernant l'élaboration des isomères de l'acide lactique par les cellules végétales. Il est connu également que le pouvoir toxique ou thérapeutique de certains principes minéraux ou organiques, est intimement lié à l'architecture moléculaire de ces principes. On pourrait citer, à ce propos, les travaux d'Ehrlich, de Baumann, d'Overton, de Baglioni et les faits que nous avons recueillis au cours de nos recherches sur le pouvoir nécrotisant de la vinylamine (¹). Ces travaux montrent suffisamment que les qualités nocives et pharmacodynamiques de ces principes, dépendent, en grande partie, de la présence de certains groupements atomiques bien déterminés dans leurs

(¹) LEVADITI. — *Experiment. Untersuch. über die Nekrose der Nierenpapille*. Arch. de Pharmacodynamie, 1901, vol. 8, 1 et 2.

molécules constitutives, ou de la place occupée par ces groupements dans ces molécules.

Tout porte donc à penser que l'union de la matière assimilable avec les groupes fonctionnels du protoplasma vivant est conditionnée par la constitution moléculaire des éléments en jeu. Dès lors, *la fixation des principes nutritifs sur ce protoplasma, nous apparaît comme étant une fonction de la constitution chimique des molécules protoplasmiques, d'une part, et de cette matière assimilable, d'autre part.*

CHAPITRE V

ÉLABORATION DE LA MATIÈRE ASSIMILABLE PAR LE PROTOPLASMA VIVANT

L'intégration de la matière assimilable dans la molécule de protoplasma vivant ne peut s'opérer sans que cette matière subisse préalablement une élaboration plus ou moins profonde. La dissemblance entre la constitution chimique de la substance vivante et celle des principes nutritifs, exigent cette élaboration préparatoire. L'élément qui, dans la molécule protoplasmique, se charge d'imprimer à ces principes les modifications de structure nécessaires à leur intégration, est le même que celui qui attire et fixe la matière nutritive, c'est-à-dire les *groupes fonctionnels*. Nous nous proposons de préciser, dans ce chapitre, le rôle joué par ces groupes dans l'élaboration de la matière assimilable.

Jetons tout d'abord un coup d'œil rapide sur les processus diastasiques qui s'opèrent dans le tube digestif et qui préparent la pénétration des principes alimentaires dans la circulation. Cette étude nous permettra de déterminer la nature intime de la *digestion intracellulaire*, et nous

conduira ainsi à la solution du problème que nous nous sommes posé.

Les substances nutritives qui subissent des modifications plus ou moins profondes de la part des ferments digestifs, peuvent être réparties en deux groupes bien distincts. Le premier de ces groupes renferme celles de ces substances dont la constitution moléculaire relativement simple, est bien connue : tels, les sucres, l'amidon, la graisse, etc. Au second groupe se rattachent les principes nutritifs ayant des molécules plus complexes, plus lourdes et dont la composition est à peu près inconnue : ce sont les diverses albumines végétales et animales. Chacune de ces substances ne traverse la muqueuse de l'intestin, qu'après avoir subi des changements parfois assez profonds de la part des enzymes sécrétées par les glandes digestives. Ainsi, l'amidon, les sucres, la cellulose, se laissent attaquer par l'amylase, la sucrase, la *cytase* ⁽¹⁾. D'autre part, les graisses sont émulsionnées et saponifiées par la saponase pancréatique, qui exige le concours de la bile. Enfin, les matières protéiques sont transformées par la pepsine et la trypsine en dérivés relativement simples, comme les albumoses, les peptones, la tyrosine, la leucine, etc. Or, l'étude approfondie

(1) Diastase qui provoque la fermentation de la cellulose dans l'intestin. Ne pas confondre avec la *cytase* des sérums.

de ces actes digestifs, entreprise depuis plusieurs années par Pavlow et ses élèves Chepowalnikoff, Walter, etc., permet de dégager un principe général de la plus haute importance. Voici ce principe :

Les substances assimilables dont la constitution moléculaire est relativement simple, sont élaborées dans le tube digestif par des diastases simples. Par contre, l'élaboration intestinale des principes nutritifs qui possèdent une architecture moléculaire compliquée, ne s'opère que grâce à l'intervention des ferments mixtes, c'est-à-dire de ferments que l'on peut dissocier en plusieurs constituants bien distincts les uns des autres.

En effet, tandis que les sucres, la graisse ou l'amidon ⁽¹⁾, se modifient dans le canal alimentaire sous l'influence de certaines enzymes qui n'exigent l'intervention d'aucun agent favorisant, la digestion pancréatique des matières protéiques ne s'opère que grâce à l'action associée de deux diastases essentiellement différentes, la *protéase* et la *kinase*. Pavlow et Chepowalnikoff ont montré que la kinase, qui abonde dans le suc intestinal du chien, exerce une influence remarquable sur le pouvoir protéolytique de l'enzyme

(1) POZERSKY a constaté que l'action favorisante exercée par le suc intestinal sur le pouvoir amylolytique du suc pancréatique et de la salive, n'est pas due à la kinase (*De l'action favorisante du suc intestinal sur le pouvoir amylolyt., etc.*, Thèse de Paris, 1902).

sécritée par le pancréas. Ces auteurs admettent que ce suc renferme un ferment dépourvu de propriétés hydrolysantes à l'égard des matières protéiques, mais qui, ajouté à la protéase pancréatique, facilite l'action peptonisante de cette protéase, en réalisant la transformation du proferment en ferment actif.

Depuis, Delezenne et ses élèves Frouin et Poppersky, ont repris, à l'Institut Pasteur, cette étude de la protéolyse pancréatique. Les savants français ont eu l'idée de se servir, non seulement de l'albumine et de la fibrine, mais aussi des érythrocytes, qui offrent l'avantage d'indiquer plus facilement et plus rapidement la marche de la protéolyse, en laissant échapper l'hémoglobine qu'ils renferment. A l'aide de ces procédés, Delezenne a pu démontrer que la kinase se fixe intimement sur l'albumine cuite et sur le stroma de ces érythrocytes et, qu'une fois fixée, elle rend ces éléments sensibles à l'action dissolvante de la protéase pancréatique. Cette protéase, employée sans le secours de la kinase, est absolument incapable de se fixer sur les substances protéolysables et de provoquer la peptonisation de ces substances. Or, cette diastase, pour ainsi dire inactive, digère avec une extrême intensité la fibrine cuite, si l'on a soin de lui ajouter une trace de kinase. D'un autre côté, le suc pancréatique, qui est un excellent liquide conservateur pour les hématies, provoque une forte hémolyse.

lyse, lorsqu'on le met en présence de globules rouges préalablement imprégnés de kinase. Cette kinase joue ainsi le rôle d'un fixateur ou d'un mordant. En s'interposant entre le ferment pancréatique inactif et la matière protéique, elle permet à ce ferment d'exercer une action hydrolysante des plus marquées sur cette matière.

La constitution complexe d'un des ferments protéolytiques qui exercent leur action dans le tube digestif, la trypsine, peut donc être considérée comme rigoureusement prouvée. Il ne serait pas surprenant qu'il en fut de même de la pepsine, mais les recherches ayant trait à ce sujet nous manquent. Quoi qu'il en soit, cette notion de la constitution mixte des enzymes qui modifient les matières nutritives ayant une composition moléculaire complexe nous est précieuse, puisqu'elle permet de préciser le mécanisme intime de la digestion intraprotoplasmique.

La *digestion intracellulaire*, ce processus où l'on voit le protoplasma englober, transformer et assimiler plus ou moins complètement les particules alimentaires, est répandu chez les êtres unicellulaires et se rencontre souvent chez les organismes relativement élevés dans l'échelle zoologique. Nul chercheur plus que Metchnikoff n'a examiné de si près cette digestion et n'en a précisé avec autant de rigueur les conditions et le mécanisme. Aussi, dans ce qui suit, nous tâcherons de suivre ce savant

autant que possible et d'insister avec lui sur le rapprochement qu'il y a lieu de faire entre l'élaboration intraprotoplasmique de la matière, et les modifications diastasiques que cette matière subit en dehors du corps cellulaire. Dans les nombreux travaux qu'il a entrepris à ce sujet ⁽¹⁾, Metchnikoff combat l'opinion de Krukenberg ⁽²⁾ suivant laquelle il ne peut exister que deux sortes de digestion : celle qui s'opère en dehors du protoplasma au moyen des ferments sécrétés par la cellule, et celle qui a lieu au sein même du corps cellulaire, grâce à une sorte d'action directe et nullement diastasiq ue de ce protoplasma. Metchnikoff montre que cette dernière affirmation de Krukenberg est en contradiction avec les faits et que *la digestion intracellulaire est un processus fermentatif absolument semblable à celui qui préside à l'élaboration de la matière nutritive en dehors des cellules.*

On sait que les êtres unicellulaires, en particulier les amibes, se nourrissent de bactéries ou de petites algues (diatomées) qui flottent dans le liquide où l'on cultive ces animalcules. Si l'on suit, chez ces êtres, les diverses phases de l'acte nutritif, on constate qu'il débute par l'englobement des particules alimentaires, englobement qui s'opère grâce aux prolongements pseudopo-

(1) Ces travaux ont été cités à la p. 49.

(2) KRUKENBERG. — *Grundzüge vergleich. Physiolog. der Verdauung*, 1882 (cité d'après Metchnikoff).

diques ou lobopodiques du protoplasma. Une fois introduites dans le corps cellulaire, ces particules sont prises par les courants circulatoires; elles ne tardent pas à s'arrêter, et à être soumises rapidement à un travail fermentatif destiné à les rendre assimilables. On voit alors ces grains alimentaires s'entourer de vacuoles digestives, et subir lentement toute une série de modifications chimiques qui se traduisent par des changements de forme, de consistance, de couleur, et qui aboutissent à la formation de matières excrémentitielles destinées à être éliminées. Ce qui est véritablement intéressant dans ce processus de digestion intracellulaire, c'est, en premier lieu, le choix que le rhizopode fait parmi les particules alimentaires mises à sa disposition; en second lieu, les moyens dont le protoplasma se sert pour élaborer les substances assimilables.

Ce choix nous frappe lorsque nous voyons la cellule pousser ses pseudopodes et saisir certains microbes et certains champignons, en même temps qu'elle fuit d'autres corps qui ne pourraient pas servir à l'entretien de la vie. On sait, par exemple, depuis les constatations de Salomonsen (1), que les paramécies s'écartent vivement quand ils rencontrent, dans leur chemin, les cadavres de leurs congénères. Il s'agit là

(1) SALOMONSEN. — *Congrès international de Médecine*. Section de Bactériologie. Paris, 1900.

d'une sensibilité spéciale du protoplasma vivant, sensibilité qui se manifeste chaque fois que ce protoplasma entre en conflit avec des agents chimiques, mécaniques, lumineux, ou électriques, et que l'on désigne, avec Pfeffer (1), sous le terme générique de *taxie* (chimiotaxie, galvanotaxie, etc.).

Quant à la nature du processus digestif intracellulaire, le fait même que certaines substances alimentaires sont plus rapidement élaborées que d'autres, ainsi que l'existence de vacuoles digestives remplies de liquide, font supposer que ce processus doit être de nature enzymatique. Mais on possède à ce sujet des preuves plus démonstratives. Ainsi Le Dantec (2), en se servant de l'alizarine sulfo-conjuguée, a pu mettre en évidence la réaction acide du contenu de ces vacuoles digestives. D'autre part, Metchnikoff, en ayant recours au rouge neutre, a pu démontrer que les vacuoles digestives du *Paramecium aurelia* contiennent un liquide qui donne franchement cette réaction. Plus encore, on a réussi à extraire, de certains organismes unicellulaires, la diastase qui préside, dans l'intimité du protoplasma, à la peptonisation des matières protéiques englobées par ces organismes. Si les es-

(1) PFEFFER. — *Unters. a. d. botan. Inst.* Tübingen, 1884, vol. 1, cité d'après Metchnikoff.

(2) LE DANTEC. — *Rech. sur la digestion intracellulaire.* Lille, 1891, cité d'après Metchnikoff.

sais entrepris par Metchnikoff avec les paramécies sont restés infructueux, les expériences de Mouton ont été couronnées d'un succès parfait. Ce savant a pu cultiver des amibes en grande quantité, en les faisant vivre en symbiose avec le *bacterium coli*. En soumettant ces amibes aux procédés d'extraction par la glycérine, il a obtenu une *amibodiastase* qui, à l'exemple de la trypsine, agit en milieu alcalin ou neutre, qui dissout la gélatine et l'albumine d'œuf, mais qui n'influence guère la fibrine cuite. La nature diastasique de cet extrait protéolytique, est prouvée par le fait qu'il perd ses qualités peptonisantes à la suite d'un chauffage prolongé à 60°.

La digestion intraprotoplasmique des êtres unicellulaires offre donc plus d'une analogie avec l'élaboration extracellulaire de la matière assimilable. Mais les recherches de Metchnikoff ne s'arrêtent pas là. Dans une série d'expériences qui ont eu pour but l'investigation de cette digestion dans la série animale, ce savant montre que l'englobement et la protéolyse de cette matière au sein du protoplasma, ne se limite pas exclusivement chez ces êtres monocellulaires, mais qu'elle se rencontre également chez les organismes plus compliqués. Ainsi la planaire blanche (*Dendrocoelum lacteum*), après avoir absorbé du sang d'oie, montre son épithélium intestinal farci d'hématies nucléées. Ces hé-

maties englobées par les prolongements pseudopodiques de cet épithélium, ne tardent pas à subir une série d'altérations (perte de l'hémoglobine, coloration brunâtre du cytoplasma, évacuation du contenu, etc.), qui témoignent du travail digestif auquel elles sont soumises de la part des cellules intestinales. Le noyau des érythrocytes d'oie ne reste pas indifférent à ce travail digestif ; il perd son contenu et ne conserve que sa membrane d'enveloppe. « Cette digestion si lente (elle dure plusieurs jours) d'un produit en général aussi facilement assimilable que le sang, se fait exclusivement à l'intérieur des cellules épithéliales de l'intestin. L'examen microscopique démontre de la façon la plus précise l'absence complète de digestion extracellulaire du sang dans le contenu intestinal » (1).

Parmi les organismes plus différenciés qui montrent cette digestion intraprotoplasmique, il y a lieu de citer les actinies, ou anémones de mer, étudiées à ce point de vue par Metchnikoff et Mesnil. On avait soutenu, il y a déjà longtemps (Couch et Lewes), que la digestion s'opère, chez ces actinies, grâce à l'intervention de ferments qui agissent en dehors des cellules. Mais les auteurs cités ont réussi à prouver que les filaments mésentériques de ces animaux n'élaborent la matière nutritive, en particulier

(1) METCHNIKOFF. — *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1901.

les principes protéiques et les globules rouges, qu'après l'avoir introduite au sein de leurs cellules. Ils ont montré, de plus, que cette élaboration s'effectue au moyen d'une *actinodiasse* qui se détruit vers 55°, et qui digère *in vitro* la fibrine et l'albumine cuite.

La digestion intracellulaire est fréquente chez les invertébrés. « On la constate chez les éponges, les coelentérés (méduses, syphonophores, cténo-phores, etc.), chez la grande majorité des turbellariés (planaires, rhabdocœles), et chez les mollusques (gastéropodes inférieurs) » (Metchnikoff). Chez la plupart de ces animaux, elle s'exerce au moyen des cellules épithéliales endodermiques. Néanmoins, chez les spongiers, on voit déjà le tissu mésodermique intervenir dans l'acte de la digestion intraprotoplasmique. De plus, suivant Metchnikoff, l'endothélium péritonéal de la *Nais proboscidea* englobe et digère les larves de *Gordius*.

Mais là où ce mésoderme s'assume à lui seul cette élaboration intraprotoplasmique de la matière assimilable, c'est, sans nul doute, dans la série de vertébrés supérieurs. On se pénètre de cette notion lorsqu'on étudie le mécanisme qui préside à la résorption des tissus pendant les divers processus atrophiques et le mode de destruction des microbes dans les tissus des animaux normaux ou vaccinés contre ces microbes.

Les constatations de Metchnikoff et de ses

élèves ont prouvé d'une manière péremptoire que l'atrophie des organes inutiles qui s'opère pendant la métamorphose des batraciens, est due exclusivement à l'intervention active des diverses espèces de phagocytes mésodermiques. Les cellules destinées à disparaître sont englobées par ces phagocytes qui les digèrent dans l'intimité de leur protoplasma. C'est là le sort du tissu musculaire et nerveux de la queue de têtard ; c'est là également l'avenir des éléments anatomiques plus ou moins détruits à la suite d'un traumatisme quelconque. Dans tous ces processus, le pouvoir phagocytaire du système mésodermique occupe le premier rang.

Il en est de même de la résorption des hématies et des leucocytes qui s'opère à chaque instant dans les divers organes hématopoïétiques des vertébrés supérieurs. Les nombreuses observations recueillies sur ce sujet sont unanimes pour proclamer l'importance des phagocytes mésodermiques dans ce processus de résorption. Ainsi, on remarque que la rate, les glandes lymphatiques et la moelle osseuse, sont constamment le siège d'une intense phagocytose exercée par les *macrophages* de Metchnikoff envers les érythrocytes et les éléments leucocytaires. Les coupes de ces organes, en particulier celles de la rate, montrent un grand nombre de ces macrophages renfermant des hématies plus ou moins digé-

rées, ou du pigment ferrugineux résultant de l'élaboration de ces hématies. D'autre part, le tissu myéloïde contient des *myéloplaxes* ou cellules géantes à gros noyau, dont le protoplasma englobe des leucocytes polynucléaires granulés. Nous avons pu démontrer ainsi que ces myéloplaxes sont doués d'une certaine sensibilité chimiotaxique. En effet, ces cellules géantes font un choix parmi les diverses espèces leucocytaires qui sont à leur portée et préfèrent les pseudo-éosinophiles aux vrais éosinophiles et aux Mastzellen (1).

Mais l'intervention des phagocytes mésodermiques dans la résorption des cellules apparaît mieux encore quand on examine ce qui se passe chez un vertébré auquel on administre des hématies provenant d'une espèce animale étrangère. Introduisons, par exemple, dans la cavité péritonéale d'un cobaye, quelques gouttes de sang de pigeon et étudions les changements qui s'opèrent dans cette cavité quelque temps après l'introduction des hématies nucléées. Nous verrons qu'après une courte période pendant laquelle la phagolyse prédomine (2), le péritoine se peuple de leucocytes polynucléaires et de macrophages qui ne tardent pas à incorporer

(1) LEVADITI. — *Le leucocyte et ses granulations*, Paris, Naud, 1902.

(2) METCHNIKOFF. — *Mémoires sur la résorption des cellules*. Ann. Inst. Pasteur, 1900.

les érythrocytes de pigeon. Ces érythrocytes subissent au sein du protoplasma de ces macrophages, toute une série de modifications régressives, modifications qui rappellent celles que Metchnikoff a constatées chez les planaires (dissolution de l'hémoglobine, digestion plus ou moins complète des stromas et des noyaux, etc.). Plus tard, ces macrophages farcis de globules rouges quittent la cavité péritonéale et vont se loger dans les ganglions mésentériques et la rate, pour continuer leur digestion dans ces organes. Si l'on varie cette expérience, en ayant soin d'introduire les hématies de pigeon dans la circulation générale du cobaye, on s'aperçoit que ces hématies s'accumulent dans la rate, et que, parmi les macrophages qui entrent en conflit avec les érythrocytes, ce sont surtout ceux du tissu splénique qui englobent les globules rouges nucléés ⁽¹⁾.

D'un autre côté, *la résorption des microbes pathogènes qui réussissent à pénétrer dans les tissus des organismes normalement résistants ou rendus artificiellement réfractaires, relève également de la digestion intracellulaire.* Au lecteur qui s'intéresse spécialement à cette question, nous recommandons les travaux fondamentaux de Metchnikoff, exposés dans ses ouvrages : *L'Inflammation* et *L'Immunité*

(1) LEVADITI. — Communication au Congrès Intern. d'Hygiène, Bruxelles, 1903.

dans les maladies infectieuses. Il verra, dans ces travaux, la valeur démonstrative des premières recherches de Metchnikoff ayant trait à une maladie des Daphnies causée par un schizomicète, le *monospora bicuspidata* et à l'infection charbonneuse de la grenouille. Il prendra connaissance de la genèse de cette théorie des phagocytes, appelée à jeter une lumière éclatante sur les problèmes si compliqués de l'immunité. Enfin il saura comment cette théorie, en précisant le rôle des éléments mésodermiques dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux, nous apprit la vraie signification de l'inflammation. Sans insister sur les détails de ces recherches qui sortent du cadre de ce travail, nous rappellerons néanmoins que, chaque fois que les microbes entrent en conflit avec les divers éléments cellulaires des organismes immunisés, ce sont les phagocytes mésodermiques qui se chargent de les englober et de les digérer au sein de leur protoplasma. Le microscope permet de suivre toutes les phases de ce processus de digestion intracellulaire, qui rappelle d'une façon frappante l'élaboration intraprotoplasmique des éléments cellulaires et qui est certainement de nature diastatique. On voit aisément comment les microbes ingérés par le leucocyte, ne tardent pas à montrer des signes de souffrance qui se traduisent par des changements de forme,

par des modifications dans leurs affinités colorantes, ou par la dissolution plus ou moins complète de leurs parties constituantes. Ce sont là évidemment des manifestations qui indiquent que ces microbes sont soumis, dès leur incorporation dans le protoplasma leucocytaire, à l'action dissolvante de quelque diastase sécrétée par ce protoplasma.

Ces faits puisés dans le domaine de la digestion intracellulaire, montrent que le protoplasma transforme et assimile la matière nutritive après avoir imprimé à cette matière des modifications dont la nature diastasique ne laisse aucun doute. L'élaboration des principes assimilables albuminoïdes s'opère au sein du protoplasma vivant au moyen de l'intervention de certaines enzymes protéolytiques qui offrent plus d'une analogie avec les ferments digestifs. Nous avons vu, en effet, que ces enzymes provoquent la transformation des particules alimentaires dans un milieu qui possède une réaction acide manifeste. Or, on sait qu'en général les réactions du milieu influent sensiblement sur l'action fermentative des diastases peptonisantes sécrétées par la muqueuse gastrique et par le pancréas. D'autre part, nous avons remarqué que ces enzymes intraprotoplasmiques, isolées des cellules qui leur donnent naissance, agissent *in vitro* sur l'albumine et la gélatine, tout à

fait à la façon de ces diastases gastrique et pancréatique. Tout porte donc à penser que *la molécule de protoplasma vivant élabore la matière nutritive en se servant de certaines diastases qu'elle fabrique elle-même, et qu'elle trouve abondamment dans le plasma cellulaire*. Étant donné que cette molécule agit grâce aux groupes fonctionnels dont elle est pourvue, il est à supposer que l'élaboration diastasique à laquelle elle soumet cette matière assimilable, doit être sous la dépendance directe de ces groupes fonctionnels. *On peut admettre, par exemple, que ces groupes qui, en vertu de leur affinité chimique particulière, fixent d'une façon intime les principes nutritifs qui circulent dans les humeurs, utilisent les enzymes intracellulaires, pour transformer et rendre assimilables ces principes*. C'est là une hypothèse très plausible et qui explique aisément les actes compliqués qui président à l'intégration des substances alimentaires dans le protoplasma. Il devient ainsi intéressant de la soumettre au contrôle des faits, et voir si effectivement *les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques sont capables, non seulement de fixer les principes nutritifs, mais aussi d'imprimer à ces principes au moyen des enzymes endocellulaires des transformations destinées à faciliter leur intégration dans la molécule protoplasmique*. L'étude de la digestion intracellulaire ainsi que

l'analyse des processus bactériolytiques et cytolytiques nous permettront de vérifier cette hypothèse.

On a vu à propos de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes et des hématies, que, chaque fois que les substances nutritives à constitution moléculaire complexe entrent en conflit avec les enzymes protéolytiques, ces substances exigent l'intervention des diastases composées. Ainsi, la peptonisation intestinale des albumines ne peut nullement être réalisée par la protéase seule : elle nécessite le concours de la kinase qui joue, à l'égard de cette protéase, le rôle d'un mordant. Or, si l'on considère ce qui se passe au cours de la digestion intracellulaire, où l'on voit le protoplasma englober et transformer non seulement des principes nutritifs relativement simples, comme l'amidon ou la graisse, mais aussi, et le plus souvent même, des corps ayant une composition extrêmement compliquée, telles les cellules ou les microbes, on se demande si cette digestion intracellulaire ne s'opère également au moyen de ces diastases composées. Il ne serait pas surprenant, par exemple, que le leucocyte qui dissout et assimile avec une telle rapidité des éléments aussi complexes que les cellules ou les microbes, sécrète non pas des enzymes simples, mais des diastases compliquées analogues à celles que nous avons décelé dans le suc pancréatique et intestinal. L'expérience montre

que cette supposition renferme une grande part de vérité. Ainsi Delezenne, dans une série de recherches remarquables, a prouvé que le protoplasma des globules blancs est effectivement une source féconde de kinase. En effet, cette kinase qui abonde dans la sécrétion de l'intestin grêle, ne provient pas des glandes digestives qui tapissent la muqueuse intestinale, mais des follicules de Peyer dont la richesse en leucocytes est bien connue. En outre, le même auteur décèle cette kinase dans les exsudats péritonéaux riches en globules blancs polynucléaires, ainsi que dans les ganglions mésentériques du chien ⁽¹⁾. Autant de faits qui prouvent que le protoplasma leucocytaire réalise le phénomène de la digestion intracellulaire par un processus diastasique mixte, où la kinase joue auprès de la protéase inactive, ce rôle de sensibilisateur qui lui est particulier.

L'étude de l'immunité anticellulaire et antimicrobienne nous permet de faire un pas de plus dans l'analyse de ce processus d'élaboration intraprotoplasmique. Nous avons vu, au cours des chapitres précédents, que l'introduction des principes immunisants les plus variés dans

⁽¹⁾ DELEZENNE. — 1° *Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase* ; 2° *Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisant la digestion tryptique*. C. R. de la Société de Biologie, 1902, p. 281 et 283.

un organisme sensible, exagère au plus haut degré les diverses phases de la nutrition, et détermine une augmentation des groupes fonctionnels attachés aux molécules protoplasmiques. D'un autre côté, nous avons admis, avec M. Ehrlich, que l'immunisation provoque une sorte d'extériorisation des actes nutritifs intracellulaires, en ce sens que ces groupes fonctionnels qui, chez les animaux neufs, restent habituellement attachés aux molécules du protoplasma, quittent ces molécules et se répandent dans les humeurs chez les organismes vaccinés. Ils apparaissent, dans ces humeurs, sous la forme d'anticorps, c'est-à-dire de principes qui se fixent et agissent d'une façon rigoureusement spécifique sur les substances immunisantes qui leur ont donné naissance. Il s'ensuit que, chez ces organismes vaccinés, les humeurs et, en particulier, le plasma et le sérum sanguin, constituent, jusqu'à un certain point, une image plus ou moins fidèle de ce qui se passe au sein même de la cellule. Étant donné, d'autre part, que l'élaboration intraprotoplasmique des matières nutritives à molécule compliquée, exige l'intervention des diastases protéolytiques complexes, on doit s'attendre à ce que l'influence exercée par les anticorps sur les principes immunisants, soit également due à l'action associée de deux ferments, analogues à la protéase et à la kinase. On doit constater, par exemple, que

les anticorps cytolytiques ou bactériolytiques provoquent *in vitro* la dissolution des cellules ou des bactéries, suivant un mécanisme semblable à celui qui, au sein même du protoplasma, préside à l'élaboration et à l'assimilation de ces cellules ou de ces bactéries. On doit, en d'autres termes, pouvoir dissocier ces anticorps en deux constituants distincts l'un de l'autre, constituants qui se prêtent mutuellement secours, pour l'accomplissement de la bactériolyse et de la cytolyse. Cherchons si ces prévisions hypothétiques sont vérifiées par les données expérimentales.

Ce que nous avons exposé dans le Chap. IV, à propos des propriétés spécifiques des anticorps, nous dispense d'insister sur les détails de cette question. Nous rappellerons seulement que partout où on a analysé de près l'action exercée par les anticorps sur les cellules ou les bactéries qui ont servi à leur préparation, on a réussi à mettre en évidence l'intervention des deux principes bien séparés, la *cytase* et la *sensibilisatrice*. L'analogie qu'il y a lieu d'établir entre la bactériolyse et la cytolyse provoquées *in vitro* par les immunsera et les processus diastasiques complexes qui président à l'élaboration de la matière au sein du protoplasma et dans le tube digestif, nous apparaît ainsi d'une façon très frappante. Des deux côtés, on a affaire à une substance relativement thermostable qui se fixe sur l'élément digestible et qui est revêtue d'un carac-

tère marqué de spécificité ; des deux côtés également, on retrouve cette diastase thermolabile qui est incapable d'agir seule et pour laquelle la sensibilisatrice joue le rôle d'un mordant. *Tout porte donc à penser que l'élaboration à laquelle la molécule protoplasmique soumet la matière assimilable est de l'ordre des processus diastasiques mixtes, et que la cytase et la sensibilisatrice des sérums actifs, représentent, en somme, deux enzymes analogues à la protéase et à la kinase du suc pancréatique et intestinal.* Il devient ainsi intéressant d'étudier quelques-unes des propriétés de cette cytase et de cette sensibilisatrice, afin de pouvoir préciser leur nature, ainsi que leur manière d'agir sur les microbes et les cellules.

La *cytase* est un principe dont le caractère enzymatique ne laisse aucun doute. A la manière des diastases, cette cytase réalise la cytolyse en présence de la sensibilisatrice, à des doses pour ainsi dire infinitésimales. Ainsi Morgenroth a montré que des traces de cytase peuvent provoquer la dissolution d'une masse relativement considérable de sang, à la condition de charger les érythrocytes d'une quantité suffisante de sensibilisatrice. D'un autre côté, tout comme la plupart des enzymes, cette cytase est facilement influencée par la présence de certains sels qui font varier la concentration moléculaire du milieu (Müller). Mais ce qui prouve le plus

la nature diastasique de la cytase, c'est la sensibilité extrême de ce principe à l'égard de la chaleur. La plupart des sérums normaux riches en cytase, perdent, en effet, leur pouvoir réactivant à l'égard de la sensibilisatrice si on les soumet préalablement, pendant une demi-heure, à la température de 56°. Néanmoins les recherches d'Ehrlich et Morgenroth, les constatations de Flexner, montrent que parfois certains sérums de mammifères et d'invertébrés, contiennent des cytases relativement thermostabiles, c'est-à-dire capables de résister à un chauffage prolongé à 56°. Mais ce ne sont là que des exceptions qui ne sauraient mettre en doute la nature diastasique de la cytase, d'autant plus que, dans l'ordre des ferments, il n'est pas rare de trouver des exemplaires inaltérables par des températures voisines de 100° (oxydases).

A la façon des enzymes, la cytase donne lieu à une formation d'anticorps spécifiques, analogues aux antidiastases. La découverte de ces *anticytases* appartient à Ehrlich ⁽¹⁾ et à Bordet. Indépendamment l'un de l'autre, ces savants ont constaté que l'injection répétée à certaines espèces animales, de sérum riche en cytase, provoque l'apparition d'un principe thermostabile, essentiellement spécifique. Ce principe, mis en

(1) EHRLICH. — *Croonian Lecture*. Proceed. of the Royal Soc., vol. 66, p. 424.

présence de la cytase et de globules rouges sensibilisés, empêche l'hémolyse de se produire, pour le motif qu'il se combine chimiquement avec cette cytase et la neutralise plus ou moins complètement. L'anticytase se comporte à cet égard à la façon des antiferments spécifiques qui entravent l'action fermentative des diastases, en neutralisant ces diastases et en se combinant avec elles. En outre, la cytase donne naissance, dans certaines conditions, à des dérivés *toxoidiques*, de même que les ferments engendrent des fermentoïdes sous l'influence de certains agents physiques (*laboïdes* de Korschun). Ehrlich et Morgenroth ont prouvé, en effet, que la température de 56°, loin de détruire le complément, ne fait que transformer ce complément en une modification inactive, le *complémentoïde*, qui conserve son pouvoir neutralisant à l'égard de l'anticytase.

L'analogie étroite entre la cytase et les ferments est prouvée également par l'existence du *phénomène de la déviation de la cytase* récemment découvert par Max Neisser et Wechsberg⁽¹⁾ Voici en quoi consiste ce phénomène : Si, à une quantité donnée de cytase bactériolytique, on ajoute des doses croissantes de sensibilisatrice, on constate que l'action bactéricide augmente

(1) M. NEISSER et WECHSBERG. — *Ueber die Wirkungsart bactericider Sera*. Münch. med. Woch., 1901, n° 18.

proportionnellement à la masse de sensibilisatrice introduite dans la réaction. Mais, passé une certaine limite, l'effet devient inverse. Plus on ajoute de sensibilisatrice, moins on obtient d'action microbicide, de sorte que la marche de la bactériolyse peut être figurée par une courbe dont l'acmé représente le maximum du pouvoir bactéricide. Nous n'insisterons pas sur l'interprétation assez compliquée que Neisser, Wechsberg et Lipstein ont donné à ce phénomène ⁽¹⁾, d'autant plus que nous n'avons pas réussi à vérifier cette interprétation ⁽²⁾. Nous rappellerons seulement qu'un fait analogue a pu être reproduit *in anima vili* par Löffler et Abel, Pfeiffer et Jarozky ⁽³⁾, et que le phénomène de Neisser se rencontre fréquemment dans le domaine des réactions diastasiques et anticoagulantes. Ainsi, Delezenne ⁽⁴⁾ a vu que la leucolyse que l'on constate quand on ajoute de la peptone à du sang, revêt ce caractère paradoxal observé par les auteurs allemands au cours de leurs expériences sur la bactériolyse. Ce physiologiste remarque que, tandis que les petites doses de peptone engendrent une forte dissolution des

⁽¹⁾ LIPSTEIN. — *Die Komplementablenkung bei bakt. Reagenzglasversuchen*. Cbt für Bakt., vol. 31, n° 10.

⁽²⁾ LEVADITI. — *L'action bactéric. optima des sérums antimicrobiens*. C. R. de la Soc. de Biolog., juillet 1902.

⁽³⁾ JAROSKY. — Travail inédit fait à l'Inst. Pasteur.

⁽⁴⁾ DELEZENNE. — *Arch. de Physiolog.*, juillet 1898.

leucocytes, des quantités plus grandes de ce principe se comportent envers ces leucocytes comme un excellent liquide fixateur. D'autre part, la même action empêchante des quantités démesurées de sensibilisatrice a été découverte par Delezenne (1), Hamburger (2) et Lœb (3), dans le domaine de la protéolyse exercée par la trypsine animale et microbienne. Delezenne et Hamburger ont vu, en effet, que la kinase dont l'emploi à des doses appropriées favorise sensiblement l'action peptonisante de la protéase, s'oppose manifestement à cette action, quand on dépasse une certaine mesure. Autant de constatations qui prouvent la nature diastasique de la cytase cytolytique et bactériolytique (4).

Rappelons enfin que l'analogie étroite entre la cytase et les ferments, a conduit certains auteurs à penser que l'action exercée *in vitro* par cette

(1) Communication orale.

(2) HAMBURGER. — Journ. de physiolog. et de pathol. générale, 1903.

(3) LÖEB, cité p. 128.

(4) Contrairement à ce que dit Bordet, Ehrlich et Morgenroth admettent que chaque sérum normal renferme un grand nombre de cytases. Voir à ce sujet : EHRlich et SACHS. — *Ueber die Vielheit der Complemente des Serums*. Berl. kl. Woch., 1902, nos 14 et 15 ; EHRlich et MARSHALL. — *Ueber die complementophilen Gruppen der Amboceptoren*, même journal, 1902, n° 25 ; MARSHALL et MORGENROTH. — *Ueber Differenzierung von Complementen durch ein Partialantikomplement*. Cbt für Bakt., vol. 31, 1902, n° 12.

cytase sur les cellules et les microbes sensibilisés, serait en tout point identique à celle des diastases protéolytiques. Suivant ces auteurs, cette action aboutirait à une véritable peptonisation des matières protéiques renfermées dans ces cellules ou ces microbes. Mais les constatations très précises de Nolf ⁽¹⁾ ont démontré que cela n'est pas ainsi et que l'hémolyse ne s'accompagne jamais d'une formation d'albumoses ou de peptones.

Quelle peut être l'origine de la cytase? Dans quel état se trouve-t-elle dans la circulation générale des animaux neufs ou immunisés? Ce sont là des questions qui ont fait le sujet de nombreux travaux et qui nous intéressent au plus haut point. On s'est demandé, dans l'école de Metchnikoff, si la cytase cytolytique et bactériolytique circulent dans le plasma des animaux vivants, ou bien si les cellules ne la livrent au sérum qu'au moment de la coagulation du sang. On a recherché si cette cytase, dont l'origine leucocytaire ne laisse aucun doute, ne se comporte pas, à ce point de vue, comme le fibrin-ferment, c'est-à-dire si les leucocytes ne la mettent en liberté qu'après avoir subi, lors de la formation du caillot, des modifications plus ou moins profondes dans leur vitalité. De nom-

⁽¹⁾ NOLF. — *Mécanisme de la globulolyse*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 14, p. 656.

breuses expériences entreprises dans cette direction ont donné raison à cette dernière supposition.

Ainsi, suivant Gengou (1), dont les recherches ont été récemment contredites par Pettersson (2) et de Lambotte (3), le pouvoir bactéricide du plasma sanguin obtenu d'après la méthode des tubes paraffinés, en évitant la destruction des globules blancs, est nul, ou sensiblement inférieur à celui du sérum. En outre, d'après nos propres observations (4) précédées par celles de Bordet, la cytase bactéricide ne circule pas librement dans le plasma, pour les motifs suivants : On sait que les vibrions cholériques préalablement sensibilisés, injectés dans la cavité péritonéale des cobayes neufs ou placés dans le tube à essai, se montrent extrêmement sensibles envers l'action bactériolytique de la cytase. Néanmoins, lorsque ces vibrions sont introduits dans le système vasculaire des cobayes immunisés, ils circulent un certain temps dans ce système, sans montrer le moindre signe de

(1) GENGOU. — *Contrib. à l'étude de l'alexine dans les sérums normaux*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 15, 1901.

(2) PETERSSON. — Arch. für Hygiene, 1901.

(3) LAMBOTTE. — Cbt für Bakt., 1903. Voir, à ce sujet, le travail de FALOISE. — *Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma*. Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 1903, n° 6.

(4) LEVADITI. — *Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibr. cholérique*. Ann. Inst. Pasteur, décembre 1901.

transformation granulaire. Pendant plus de trente minutes, ils n'offrent aucune altération et sont rapidement englobés par les phagocytes polynucléaires. Il va sans dire que, pour obtenir ce résultat, il faut avoir soin d'éviter toute destruction des leucocytes et empêcher ainsi, autant que possible, la mise en liberté de la cytase. D'autre part, dans une série d'expériences ayant trait au pouvoir anémisant de la sensibilisatrice hémolytique introduite dans la cavité péritonéale des cobayes, nous avons pu constater l'existence de globules rouges sensibilisés et de sensibilisatrice libre dans le plasma de ces cobayes, à un moment où les animaux ne présentaient pas la moindre trace d'hémoglobinurie et où l'anémie était déjà prononcée (1). Or, ces globules sensibilisés auraient dû se dissoudre avec une extrême rapidité, si la cytase circulait à l'état de liberté dans ce plasma. Nous avons expliqué l'anémie provoquée par l'injection de sensibilisatrice, en admettant, avec Sawtschenko, que cette sensibilisatrice s'interpose à la façon d'un trait-d'union entre les hématies et les macrophages de la rate, et provoque ainsi une forte érythrophagocytose de la part de ces macrophages (2).

(1) LEVADITI. — *Contrib. à l'étude de l'anémie expérimentale*. Ann. Inst. Pasteur, avril 1902.

(2) Ceci a été confirmé par DEUTSCH. — *Die Impfstoff u. Sera*. Leipzig, Thieme, 1903, p. 95.

Il en résulte donc que la cytase ne circule pas librement dans le plasma et qu'elle apparaît dans le sérum pendant la coagulation du sang. Elle provient des innombrables globules blancs qui, d'après Schmidt et ses élèves, Delezenne, etc., se détruisent au cours de la formation du caillot. Cette origine leucocytaire de la cytase a été prouvée par une foule d'expérimentateurs, parmi lesquels nous citerons Buchner (1), Denys et Kaisin (2), Schattenfroh (3), Ascoli et Riva (4), Wassermann (5), etc. Ces savants préparent des extraits leucocytaires qui jouissent d'un pouvoir bactériolytique très marqué et qui se rapprochent sensiblement de celui des sérums actifs. Mais c'est à Metchnikoff et à ses élèves que l'on doit la démonstration rigoureuse de cette origine leucocytaire de la cytase. Ce chercheur, ainsi que Tarasséwitch (6), émettent l'opinion que chacune des deux espèces de globules blancs bien connues, les polynucléaires et les macrophages, est la source d'une cytase spéciale.

(1) BUCHNER. — Travaux publiés dans *Archiv. für Hygiene*, entre 1890 et 1894.

(2) DENYS et KAISIN. — *Le pouvoir bact. du sang. La cellule*, vol. 9, 1893.

(3) SCHATTFROH. — *Arch. für Hyg.*, vol. 35, 1899, p. 135 et *Münch. med. Woch.* 1898.

(4) ASCOLI et RIVA. — *Ueber die Bildungstätte der Lysine*. *Münch. med. Woch.*, n° 34, 1901.

(5) WASSERMANN. — *Zft für Hyg.*, 1901.

(6) TARASSÉWITCH. — *Sur la cytase*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1902, n° 2.

Les microphages qui se chargent, dans l'organisme infecté, d'englober et de digérer les microbes, élaborent la cytase *bactériolytique* ou *microcytase*. Par contre, les macrophages, dont la fonction la plus marquante est la phagocytose des éléments cellulaires, sécrètent la *macrocytase* ou cytase *cytolytique*. Cette opinion est basée sur les qualités bactériolytiques et cytolytiques des divers extraits leucocytaires. Néanmoins les constatations de Tarasséwitch ont été considérées comme peu probantes par une série d'auteurs qui, depuis, se sont occupés de cette question (Sawtschenko ⁽¹⁾, Donath et Landsteiner ⁽²⁾, Morgenroth et Korschun ⁽³⁾). Ces auteurs ont objecté, entre autres choses, que les extraits leucocytaires préparés par Tarasséwitch, en particulier la macrocytase, ne sont pas aussi sensibles que la cytase vis-à-vis de la chaleur. Étant donné l'intérêt de cette question, nous avons repris l'étude des extraits leucocytaires et nous avons établi que les cellules mononucléaires des ganglions lymphatiques, soumises à une macération prolongée à 38°, subissent une *autolyse* très prononcée ⁽⁴⁾.

(1) SAWTSCHENKO. — Arch. de Podwissoski, vol. 14, f. 3, p. 796.

(2) DONATH et LANDSTEINER. — *Zur Frage der Makrocytase*. Wien. kl. Rundsch., 1902, n° 40.

(3) MORGENROTH et KORSCHUN. — Berl. kl. Woch., 1902, n° 37.

(4) LEVADITI. — *Sur les hémolysines cellulaires*. Ann. Inst Pasteur, 1903, vol. 17, p. 187.

Cette autolyse aboutit à la formation de certains principes thermostabiles doués de qualités hémolytiques (acides gras, corps amidés, etc.) qui représentent une partie des hémolysines macrophagiques de Tarasséwitch. Mais, en dehors de ces principes, les extraits de macrophages, surtout ceux qui n'ont pas séjourné longtemps à 38°, contiennent une vraie cytase hémolysante analogue, sinon identique, à celle des sérums neufs.

C'est là le résumé succinct des notions que nous possédons sur la nature et l'origine de la cytase. Elles montrent que cette cytase est une diastase au vrai sens du mot et qu'elle provient des globules blancs. *Les phagocytes mésodermiques dont le pouvoir digestif est si remarquable, élaborent la matière assimilable au moyen de cette cytase, qu'ils ne mettent en liberté que lorsqu'ils sont plus ou moins atteints dans leur vitalité.*

La *sensibilisatrice* diffère à beaucoup d'égards de la cytase. En premier lieu, elle se montre beaucoup plus résistante à l'égard de la chaleur, puisqu'elle conserve toutes ses qualités après un chauffage prolongé à la température de 56°. De plus, elle possède un caractère de spécificité rigoureuse, en vertu duquel elle ne se fixe et n'agit que sur les éléments cellulaires et microbiens qui ont servi à sa préparation, ce qui n'est pas le cas de la cytase. Enfin la sensibilisatrice est fabriquée par les leucocytes. Néan-

moins ces cellules ne la retiennent pas au sein de leur protoplasma, mais la livrent abondamment au plasma, dont la richesse en sensibilisatrice égale celle du sérum. L'origine leucocytaire de la sensibilisatrice et de l'agglutinine anticholérique et antityphique a été démontrée par Pfeiffer et Marx ⁽¹⁾, par Wassermann ⁽²⁾ et par Deutsch ⁽³⁾. Ces auteurs ont prouvé, en effet, que les organes qui fabriquent ces principes sont la moëlle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques, c'est-à-dire ceux dont la fonction essentielle est la production des globules blancs mono- et polynucléaires.

Quel peut-être le rôle de la sensibilisatrice dans l'élaboration intraprotoplasmique de la matière assimilable ? Avant d'aborder cette question, il est indiqué d'insister un instant sur les recherches de Fischer et de ses collaborateurs, d'Ostwald et d'Oppenheimer concernant le mécanisme des phénomènes enzymatiques.

Suivant Ostwald ⁽⁴⁾, les processus diasta-

(1) PFEIFFER et MARX. — *Untersuch. über die Bildungstätte der Cholerenschutzstoffe*. Deutsch. med. Woch., 1898, p. 47.

(2) WASSERMANN. — *Pneumokokkenschutzstoffe*. Deutsch. med. Woch., 1899, n° 9.

(3) DEUTSCH. — *Contrib. à l'étude de l'origine des anticorps typhiques*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 13, p. 689, 1899 ; *Zur Frage der Agglutininbildung*. Cbt für Bakt., vol. 28, n° 2, 1900.

(4) OSTWALD. — *Ueber Katalyse*. Assoc. des natur. et méd. Allemands. Hambourg, 1901, p. 184.

siques doivent être rapprochées des réactions catalytiques bien connues des chimistes. Ce savant définit ainsi le catalysateur : « une substance qui sans apparaître dans le produit final d'une réaction chimique, modifie sensiblement la vitesse de cette réaction ». C'est le cas, par exemple, de la catalyse de l'eau oxygénée par la mousse de platine, et celle des oxydes d'azote dans la chambre de plomb employée pour la préparation de l'acide sulfurique. Le rapprochement entre les catalysateurs et les ferments a été motivé surtout par les recherches de Bredig ⁽¹⁾ concernant les propriétés diastasiques du platine colloïdal. Ce platine, substance inorganique, se comporte, en effet, auprès des divers poisons des diastases, à la façon des enzymes cellulaires. Ce rapprochement s'appuie également sur certaines lois des diastases, et sur le fait que l'on peut enlever, à ces diastases, tout caractère albuminoïde, sans nuire à leurs propriétés fermentatives (pepsine et trypsine sans matières protéiques de Friedenthal et Miyamota ⁽²⁾).

L'analogie entre les catalysateurs et les diastases cellulaires fait penser que l'action de ces diastases doit être en relation avec leur

(1) BRÉDIG et MÜLLER v. BERNECK. — *Zft für physik. Chemie*, vol. 31, p. 258, 1899.

(2) FRIEDENTHAL et MIYAMOTA. — *Ueber die chem. Natur des Pepsins und andere Verdauungsenzyme*, *Cbt für Physiolog.*, vol. 15, 1902.

constitution moléculaire et doit dépendre des rapports qui existent entre cette constitution et celle de substances fermentescibles. Les recherches fondamentales d'E. Fischer ont vérifié pleinement cette prévision.

Les réactions enzymatiques sont rigoureusement spécifiques. Cela résulte des travaux de Fischer et de son élève Thierfelder ⁽¹⁾ qui ont établi cette notion sur des bases solides et qui ont réussi à en donner la raison chimique. Suivant ces savants, il y a un rapport stéréoisomérique constant entre les diastases et les corps qu'elles attaquent. Fischer dit à ce sujet : « Les enzymes sont extrêmement utiles pour reconnaître les différences stéréochimiques » qui existent entre les divers principes fermentescibles, et appuie cette manière de voir sur les faits suivants : L'aldhose chauffée avec de l'acide chlorhydrique en solution alcoolique, donne deux glycosides, l' α et le β , qui sont l'un l'isomère de l'autre. Si l'on cherche la manière dont se comportent les dérivés α et β du méthyl-d-glycoside et du méthyl-l-glycoside du sucre de canne, vis-à-vis de l'*émulsine* et de la *levure*, on constate que cette *émulsine* attaque le composé α et laisse intact le β , tandis que la *levure* agit d'une façon absolument inverse à l'égard de ces dérivés. *Il*

(1) THIERFELDER. — Ber. der. chem. Gesellsch., vol. 27, p. 2031.

existe donc un rapport stéréoisomérique déterminé entre les diverses diastases et les corps qui subissent leur influence enzymatique. L'absence ou la présence de la réaction, dépend de la « constitution asymétrique de la molécule d'enzyme ». Ce qui fait qu'une molécule quelconque subit ou non l'action de telle ou telle diastase, ce n'est pas seulement sa constitution élémentaire, mais encore l'arrangement stéréoisomérique des éléments qui la composent. Ce qui autorise Fischer à conclure que « malgré l'impossibilité où l'on est d'obtenir les diastases à l'état de pureté, leur analogie avec les matières protéiques est si grande et leur parenté avec ces matières est si probable, que l'on est en droit d'attribuer à ces diastases une forme moléculaire optiquement active et asymétrique ». Lorsqu'une fermentation enzymatique a lieu, cela tient en grande partie au fait qu'entre la configuration moléculaire de l'enzyme qui en est la cause et la constitution chimique du corps qui subit l'action de cette enzyme, il existe un certain rapport déterminé ou une certaine ressemblance. De là, la comparaison de clef et de serrure ⁽¹⁾ établie par Fischer entre les diastases et les principes fermentescibles.

Le même savant introduit ce principe dans l'étude des phénomènes d'oxydation qui s'opèrent

(1) E. FISCHER. — Ber. der chem. Gesellsch., vol. 27, p. 2892.

dans l'organisme vivant. Après avoir affirmé que la notion d'un rapport préétabli entre la constitution moléculaire des diastases et celle des principes fermentescibles s'est montrée féconde dans les recherches de Bertrand ⁽¹⁾ concernant le pouvoir oxydant de la bactérie de la *sorbose*, il applique cette notion à l'élaboration subie par les isomères chimiques dans le corps animal. Fischer explique ainsi pourquoi, comme l'a constaté Brion ⁽²⁾, l'organisme assimile d'une façon si différente les divers isomères de l'acide lactique et pourquoi le protoplasma cellulaire qui transforme le sucre en glycogène, laisse pour ainsi dire intact le xylose.

Il en résulte donc que toute action diastasique exige l'existence d'un rapport convenable entre la constitution stéréoisomérique de la molécule de ferment et celle du corps fermentescible. Tout porte à croire que « l'activité spécifique des enzymes doit être attribuée à une constitution matérielle spéciale, à un arrangement particulier des atomes dans les molécules qui composent ces enzymes » (Oppenheimer) ⁽³⁾. Ce qui explique pourquoi certains auteurs, en particulier Ehrlich,

⁽¹⁾ BERTRAND. — C. R. de l'Acad. des Sciences, vol. 126, p. 702.

⁽²⁾ BRION. — Zft für physiolog. Chem., vol. 25, p. 283.

⁽³⁾ OPPENHEIMER. — *Die Fermente und ihre Wirkungen*. Leipzig, Wogel, p. 38.

Morgenroth ⁽¹⁾ et Oppenheimer, admettent que les molécules diastasiques sont pourvues de deux groupes chimiques bien distincts l'un de l'autre : le groupe *zymophore* et le groupe *haptophore*. Le premier de ces groupes préside à l'activité fermentative de l'enzyme, tandis que le second se charge de fixer cette enzyme sur la matière fermentescible. *Seuls, les ferments pourvus d'un groupe haptophore constitué de telle façon qu'il se combine facilement avec cette matière fermentescible, sont capables d'engendrer une réaction diastasique.* En effet, nul processus enzymatique ne saurait se produire en l'absence de ce rapport convenable entre la constitution moléculaire du ferment et celle de la matière destinée à subir l'influence particulière de ce ferment.

L'ensemble de ces considérations nous permet de saisir la raison d'être de ce concours de deux substances que nous avons rencontré dans la bactériolyse et la cytololyse provoquées par les sérums spécifiques, ainsi que dans l'élaboration intraprotoplasmique des principes assimilables. La théorie nous fait prévoir l'existence de deux espèces de molécules diastasiques, différant entre elles au point de vue du rapport qui les relie aux matières fermentescibles. Dans la première catégorie entrent toutes les enzymes qui pos-

(1) MORGENROTH, cité p. 130.

sèdent un arrangement moléculaire tel qu'elles peuvent se fixer et se combiner sans nulle difficulté avec ces matières. Le second groupe embrasse les diastases qui, ne possédant pas cet arrangement moléculaire convenable, sont incapables d'agir directement sur les substances destinées à être fermentées.

Dans plus d'un cas, en effet, les enzymes provoquent l'élaboration de la matière sans qu'elles exigent l'intervention d'un corps adjuvant. C'est qu'alors la molécule d'enzyme possède cette constitution stéréoisomérique qui permet sa fixation directe sur les principes fermentescibles. Par contre, d'autres fois, lorsque cette constitution des molécules diastasiques ne s'accorde pas avec celle de ces principes fermentescibles, on voit intervenir dans la réaction un second élément. Le rôle de cet élément est de remédier au manque de rapport convenable entre le ferment et la substance destinée à être élaborée. En s'unissant avec la molécule de diastase et avec la matière assimilable, il sert de trait-d'union entre ces deux principes, qui, en son absence, seraient incapables d'agir l'un sur l'autre. Or, c'est là la fonction essentielle de la sensibilisatrice.

Il est à supposer que, souvent, et surtout lorsqu'ils doivent modifier des substances nutritives ayant une constitution chimique complexe, les groupes fonctionnels des molécules protoplasmiques sont incapables d'élaborer ces subs-

tances et de les soumettre au travail fermentatif des diastases intracellulaires. C'est qu'alors il n'existe pas, entre ces substances nutritives et ces diastases, ce rapport convenable de constitution qui est la condition *sine quâ non* de toute réaction enzymatique. Dans ces circonstances, la cellule se charge de remédier à cet inconvénient. Elle fait intervenir, dans la réaction, la sensibilisatrice qui, s'interposant entre le ferment endocellulaire et le principe assimilable, rend possible l'action de ce ferment sur ce principe. A ce prix, la modification de la matière nutritive et son intégration dans le protoplasma vivant peut s'opérer. *La sensibilisatrice nous apparaît ainsi comme étant le résultat de l'effort accompli par la cellule, afin d'établir un rapport convenable entre les ferments intracellulaires et la matière assimilable destinée à entretenir la vie protoplasmique.*

CHAPITRE VI

RÉGÉNÉRATION DE LA MATIÈRE VIVANTE. RÉSUMÉ.

Nul n'ignore qu'un des caractères les plus frappants de la matière vivante est la facilité avec laquelle cette matière répare ses pertes, la promptitude avec laquelle elle croît, toujours semblable à elle-même, aux dépens des principes nutritifs les plus divers. Les notions que nous possédons à l'heure actuelle sur le mécanisme intime de cette régénérescence sont vagues. La chimie, pas plus que la morphologie, malgré les progrès accomplis au cours des dernières années, n'ont réussi à résoudre ce problème d'une façon satisfaisante.

On a voulu attribuer à des réactions enzymatiques ces qualités régénératrices du protoplasma. Pourtant, on ne sait que relativement peu de choses sur le pouvoir synthétisant des diastases et les quelques faits que l'on a recueillis sur ce sujet sont peu démonstratifs. Ainsi Verworn ⁽¹⁾ affirme qu'« on ne connaît

(1) VERWORN. — *Die Biogenhypothese*, p. 7, 1903.

pas, jusqu'à présent, parmi les innombrables ferments découverts par les physiologistes dans le monde organique, une seule enzyme qui possède des qualités de synthèse, c'est-à-dire qui puisse créer des combinaisons chimiques complexes, au détriment de principes relativement simples». Il est vrai que, suivant Crofft Hill ⁽¹⁾, la maltase sécrétée par la levure, non seulement transforme la maltose en sucre de raisin, mais fabrique à l'aide de ce sucre, des molécules de maltose. Néanmoins, les résultats de cet auteur attendent encore leur confirmation et, d'autre part, on ne sait pas s'il s'agit là d'un vrai processus enzymatique (Verworn). La même incertitude plane sur les constatations de Cremer ⁽²⁾, d'après lesquelles le suc de levure réalise la synthèse du glycogène aux dépens de la lévulose. De sorte que, en attendant la preuve contraire, on ne saurait attribuer, aux diastases seules, les phénomènes de régénération que l'on remarque constamment dans le protoplasma vivant.

Si l'étude de l'immunité ne nous donne pas la solution définitive de ce problème, du moins elle nous renseigne sur certains caractères de cette régénérescence de la matière vivante.

(1) CROFFT HILL. — *Reversible Zymohydrolysis*, Transact. of the Chem. Soc., 1898, cité d'après Verworn.

(2) CREMER. — *Ueber Glycogenbildung in Hefepresssaft*. Ber. chem. Gesellsch., vol. 32, p. 2062, cité d'après Verworn.

Les molécules protoplasmiques se détruisent partiellement pendant le fonctionnement de la matière organisée. Cette destruction intéresse surtout les principes relativement simples qui entrent dans la constitution de ces molécules tels que les sucres ou les graisses ; ces principes sont, en effet, éminemment aptes à fournir le nombre de calories nécessité par l'accomplissement de l'acte vital. C'est là un fait que la chimie physiologique a suffisamment précisé et qui est, à l'heure actuelle, universellement accepté. De plus, il faut admettre que la consommation de la molécule de matière vivante n'est jamais complète, en ce sens qu'elle aboutit, comme cela a été soutenu par Ehrlich et par Verworn, à la formation de certains *restes* qui représentent la partie azotée de cette molécule. La régénérescence du protoplasma doit, par conséquent, avoir comme point de départ ces restes moléculaires, dont les qualités assimilatives assurent la reconstitution de la matière organisée. Or, l'étude de l'intégration des principes assimilables dans la substance vivante, telle que nous l'avons exposée dans les chapitres précédents, nous a montré que cette intégration nécessite l'existence d'un rapport convenable entre la constitution moléculaire de cette substance et l'architecture chimique de ces principes assimilables. On est ainsi amené à penser que la régénérescence elle-même se réduit, en dernière analyse, à un processus où les

groupes fonctionnels attachés aux restes des molécules protoplasmiques, prolifèrent au détriment de la matière nutritive, lorsque cette matière réalise ce rapport convenable de constitution.

Supposons une molécule protoplasmique en partie consommée à la suite d'un acte vital quelconque. Obéissant à une loi analogue à celle qui fait qu'un fragment de cristal se reconstitue en entier lorsqu'on le plonge dans la solution-mère, les restes de cette molécule protoplasmique, s'efforcent de réparer les pertes subies, en assimilant les principes nutritifs qui baignent de toute part la cellule. Deux cas peuvent se présenter. Il se peut que, parmi ces principes, il y en aient quelques-uns dont l'arrangement chimique est tel qu'ils peuvent être fixés et assimilés directement par les groupes fonctionnels de ces fragments moléculaires. La régénération de la matière vivante se fait alors d'une façon très simple et n'est que l'expression de cette assimilation directe des principes nutritifs. Il peut arriver également, que certains de ces principes nutritifs n'offrent pas cette constitution chimique nécessaire à leur incorporation directe dans la molécule protoplasmique. Dans ce cas, cette molécule est obligée d'élaborer préalablement la substance assimilable, afin de la rendre apte à servir à la reconstitution des pertes subies pendant l'accomplissement de l'acte vital.

C'est alors qu'apparaît l'intervention des ferments intracellulaires et de leurs adjuvants, les sensibilisatrices.

Le mécanisme qui préside à la production des anticorps montre que cette régénérescence incessante de la matière organisée a réellement lieu lorsqu'on a soin d'impressionner le protoplasma d'une façon particulière. En effet, tous les chercheurs qui ont examiné de près la formation des antitoxines et de lysines cellulaires ou bactériennes, sont d'accord pour admettre que tous ces anticorps qui abondent dans les humeurs des organismes vaccinés, ne proviennent pas de la transformation des substances immunogènes, mais sont réellement fabriqués par le protoplasma vivant. Contrairement à l'opinion déjà ancienne de Buchner, suivant laquelle l'antitoxine ne serait qu'un principe résultant de la transformation de la toxine, on admet actuellement que cette toxine ne fait qu'inciter le protoplasma à sécréter cette antitoxine, laquelle nous apparaît ainsi comme un produit essentiellement cellulaire. Il est vrai, comme le remarque d'ailleurs Metchnikoff, qu'il n'existe pas de preuves rigoureusement démonstratives en faveur de cette conception. Néanmoins, les observations qui plaident pour sa justesse sont tellement nombreuses et suggestives, que l'on doit en tenir compte et la considérer comme une hypothèse fort probable.

On peut invoquer, en faveur de cette hypothèse, en premier lieu, le fait qu'il n'y a nul rapport entre la quantité de toxine injectée à un animal donné, et la masse considérable d'antitoxine qui apparaît dans le sang de cet animal au cours de l'immunisation. De même qu'on ne peut saisir aucune proportionnalité entre le volume du sang que l'on administre aux organismes sensibles, et la quantité d'hémolysine fabriquée par ces organismes. Toujours et quelle que soit la nature des principes immunogènes dont on se sert, la masse d'anticorps renfermée à un moment donné dans le sérum est considérable, et dépasse de beaucoup celle qui devrait exister, si ces anticorps résultaient effectivement de la transformation de ces principes immunogènes.

Mais ce qui prouve le plus que les anticorps sont réellement un produit provenant de l'activité protoplasmique, ce sont les expériences de Salomonsen et Madsen ⁽¹⁾ et de Roux et Vaillard ⁽²⁾. Les auteurs danois ont constaté qu'il est possible d'exagérer sensiblement la production d'antitoxine chez les chevaux activement immunisés, si l'on a soin d'injecter, à ces chevaux, certains composés chimiques capables

⁽¹⁾ SALOMONSEN et MADSEN. — *Rech. sur la marche de l'immunisation contre la diphtérie*. Ann. Inst. Pasteur, 1893.

⁽²⁾ ROUX et VAILLARD. — *Contrib. à l'étude du tétanos*. Ann. Inst. Pasteur, 1897.

d'exciter l'activité sécrétoire des éléments cellulaires, telle la pilocarpine. D'autre part, Roux et Vaillard, en saignant à plusieurs reprises des chevaux qui fournissaient un sérum antitoxique, ont pu changer entièrement le sang de ces animaux, sans arrêter la production de l'antitoxine. Ceci montre que ce qui domine la formation des anticorps, ce n'est pas la transformation des principes immunogènes en ces anticorps, mais l'intervention active du protoplasma vivant. Ce protoplasma, grâce à ces qualités assimilatrices, se régénère continuellement, et fabrique sans cesse de nouveaux groupes fonctionnels qui se détachent de leurs molécules-mères et apparaissent dans les humeurs sous la forme d'anticorps spécifiques.

Résumé. — L'ensemble des considérations exposées dans ce travail nous amène ainsi à conclure que la molécule de protoplasma vivant est continuellement le siège d'une destruction partielle, source de toute manifestation vitale, et qu'elle se régénère constamment aux dépens de la matière nutritive qui circule dans le plasma. Aux groupes fonctionnels attachés à cette molécule protoplasmique incombe le rôle de présider à la fixation de cette matière nutritive, ainsi qu'à son élaboration et à son intégration dans la substance organisée. Ces groupes réalisent cette

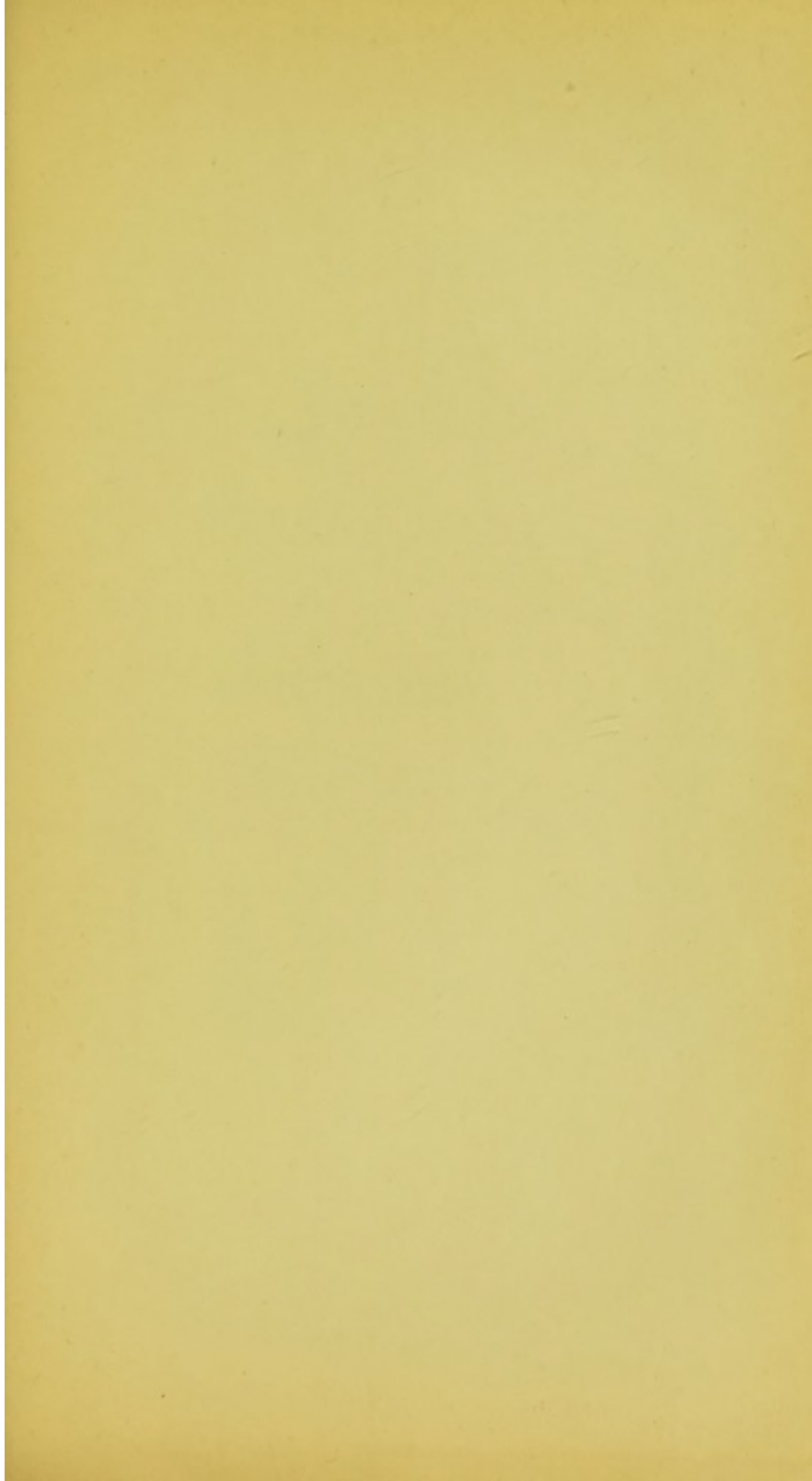
fixation et cette intégration, grâce à l'affinité chimique dont ils sont pourvus. Ils élaborent les principes assimilables au moyen des ferments endocellulaires et de leurs adjuvants, les sensibilisatrices. Enfin, ils accomplissent la régénération de la molécule protoplasmique, en faisant un choix select parmi les innombrables principes assimilables mis à leur disposition et cela, suivant les besoins immédiats de la cellule. Il est permis de supposer que cette régénération n'est, en dernière analyse, que l'expression d'un phénomène de *polymérisation*, comme cela a été soutenu par Pflüger et accepté par Verworn. Mais ici tout se perd dans l'inconnu, et la science n'est pas encore assez mûre pour pouvoir résoudre un problème aussi difficile que complexe.

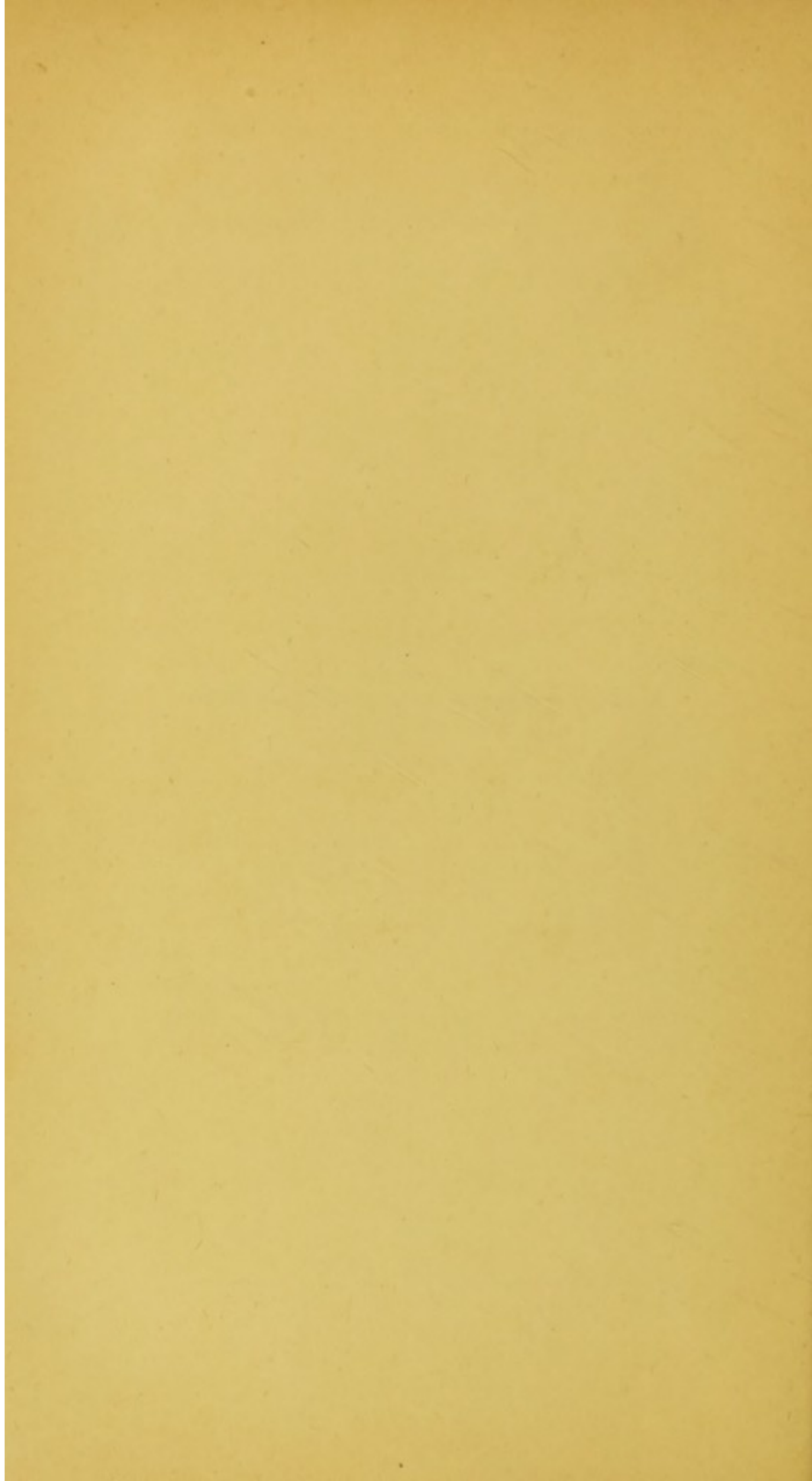


TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	
PREMIÈRE PARTIE	
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA VIE ET LA NUTRITION	
<i>La molécule de matière organisée</i>	7
DEUXIÈME PARTIE	
L'IMMUNITÉ ET LA NUTRITION	
CHAP. I ^{er} . <i>Relations entre l'étude de l'immunité et celle de la nutrition</i>	41
CHAP. II. <i>Quelques lois générales qui président à la formation des anticorps</i>	64
CHAP. III. <i>Fixation de la matière assimilable par la molécule de protoplasma vi- vant</i>	80
CHAP. IV. <i>Fixation de la matière assimilable par les groupes fonctionnels libres (anticorps)</i>	113
I. Corps immunisants solubles et leurs anticorps	114
II. Corps immunisants solides et leurs anticorps	133
CHAP. V. <i>Élaboration de la matière assimi- lable par le protoplasma vivant</i>	153
CHAP. VI. <i>Régénération de la matière vivante. Résumé</i>	193

SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE BUSSIÈRE





MASSON & C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, boulevard Saint-Germain, Paris (6^e)

~~~~~ *Collection Léauté*  
P. n<sup>o</sup> 364.

EXTRAIT DU CATALOGUE (1)

(Décembre 1903)

*La Pratique*  
*Dermatologique*

TRAITÉ DE DERMATOLOGIE APPLIQUÉE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM.

ERNEST BESNIER, L. BROCCQ, L. JACQUET

Par MM. AUDRY, BALZER, BARBE, BAROZZI, BARTHÉLEMY, BENARD, ERNEST BESNIER  
BODIN, BRAULT, BROCCQ, DE BRUN, DU CASTEL, CASTEX, COURTOIS-SUFFIT  
J. DARIER, DEHU, DOMINICI, W. DUBREUILH, HUDELO, L. JACQUET, JEANSELME  
J.-B. LAFFITTE, LENGLET, LEREDDE, MERKLEN, PERRIN, RAYNAUD  
RIST, SABOURAUD, MARCEL SÉE, GEORGES THIBIERGE, TREMOLIÈRES, VEYRIÈRES

4 forts volumes richement cartonnés toile, très largement illustrés de  
figures en noir et de planches en couleurs. . . . . 150 fr.

TOME I. 1 fort vol. grand in-8<sup>o</sup> avec 230 figures en noir et 24 planches  
en couleurs. — Anatomie et Physiologie de la Peau; Pathologie  
générale de la Peau; Symptomatologie générale des Dermatoses.  
(**Acanthosis Nigricans** à **Écthyma**) . . . . . 36 fr.

TOME II. 1 fort vol. grand in-8<sup>o</sup> avec 168 figures en noir et 21 planches  
en couleurs (**Eczéma** à **Langue**). . . . . 40 fr.

TOME III. 1 fort vol. grand in-8<sup>o</sup> avec 201 figures en noir et 19 planches  
en couleurs (**Lèpre** à **Pytiriasis**) . . . . . 40 fr.

TOME IV. 1 fort vol. grand in-8<sup>o</sup>, avec 213 figures en noir et 25 planches  
en couleurs (**Poils** à **Zona**). . . . . 40 fr.

(1) La librairie envoie gratuitement et franco de port les catalogues suivants à toutes  
es personnes qui lui en font la demande : — Catalogue général. — Catalogues  
de l'Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire : I. Section de l'ingé-  
nieur. II. Section du biologiste. — Catalogue des ouvrages d'enseignement.



**Traité**

de

**Chirurgie**

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM.

**Simon DUPLAY**Professeur à la Faculté de médecine  
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu  
Membre de l'Académie de médecine**Paul RECLUS**Professeur agrégé à la Faculté de médecine  
Chirurgien des hôpitaux  
Membre de l'Académie de médecine

PAR MM.

BERGER, BROCA, PIERRE DELBET, DELENS, DEMOULIN, J.-L. FAURE  
FORGUE, GÉRARD MARCHANT, HARTMANN, HEYDENREICH, JALAGUIER  
KIRMISSON, LAGRANGE, LEJARS, MICHAUX, NÉLATON, PEYROT  
PONCET, QUÉNU, RICARD, RIEFFEL, SEGOND, TUFFIER, WALTHER**DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE**

8 vol. gr. in-8° avec nombreuses figures dans le texte. . . . . 150 fr.

**TOME I.** — 1 vol. grand in-8° de 912 pages avec 218 figures . . . 18 fr.

RECLUS. Inflammations, traumatismes, maladies virulentes. — BROCA. Peau et tissu cellulaire sous-cutané. — QUÉNU. Des tumeurs. — LEJARS. Lymphatiques, muscles, synoviales tendineuses et bourses séreuses.

**TOME II.** — 1 vol. grand in-8° de 996 pages avec 361 figures . . . 18 fr.

LEJARS. Nerfs. — MICHAUX. Artères. — QUÉNU. Maladies des veines. — RICARD et DEMOULIN. Lésions traumatiques des os. — PONCET. Affections non traumatiques des os.

**TOME III.** — 1 vol. grand in-8° de 940 pages avec 285 figures . . . 18 fr.

NÉLATON. Traumatismes, entorses, luxations, plaies articulaires. — QUÉNU. Arthropathies, arthrites sèches, corps étrangers articulaires. — LAGRANGE. Arthrites infectieuses et inflammatoires. — GERARD MARCHANT. Crâne. — KIRMISSON. Rachis. — S. DUPLAY. Oreilles et annexes.

**TOME IV.** — 1 vol. grand in-8° de 896 pages avec 354 figures . . . 18 fr.

DELENS. L'œil et ses annexes. — GERARD MARCHANT. Nez, fosses nasales, pharynx nasal et sinus. — HEYDENREICH. Mâchoires.

**TOME V.** — 1 vol. grand in-8° de 948 pages avec 187 figures . . . 20 fr.

BROCA. Face et cou. Lèvres, cavité buccale, gencives, palais, langue, larynx, corps thyroïde. — HARTMANN. Plancher buccal, glandes salivaires, œsophage et pharynx. — WALTHER. Maladies du cou. — PEYROT. Poitrine. — PIERRE DELBET. — Mamelle.

**TOME VI.** — 1 vol. grand in-8° de 1127 pages avec 218 figures . . . 20 fr.

MICHAUX. Parois de l'abdomen. — BERGER. Hernies. — JALAGUIER. Contusions et plaies de l'abdomen, lésions traumatiques et corps étrangers de l'estomac et de l'intestin. Occlusion intestinale, péritonites, appendicite. — HARTMANN. Estomac. — FAURE et RIEFFEL. Rectum et anus. — HARTMANN et GOSSET. Anus contre nature. Fistules stercorales. — QUÉNU. Mésentère. Rate. Pancréas. — SEGOND. Foie.

**TOME VII.** — 1 fort vol. gr. in-8° de 1272 pages, 297 fig. dans le texte 25 fr.

WALTHER. Bassin. — FORGUE. Urètre et prostate. — RECLUS. Organes génitaux de l'homme. — RIEFFEL. Affections congénitales de la région sacrococcygienne. — TUFFIER. Rein. Vessie. Uretères. Capsules surrénales.

**TOME VIII.** 1 fort vol. gr. in-8° de 971 pages, 163 fig. dans le texte 20 fr.

MICHAUX. Vulve et vagin. — PIERRE DELBET. Maladies de l'utérus. — SEGOND. Annexes de l'utérus, ovaires, trompes, ligaments larges, péritoine pelvien. — KIRMISSON. Maladies des membres.



# Traité

5 vol. grand in-8°. *En souscription* : 150 fr.  
 Chaque volume est illustré de nombreuses figures  
 en noir et en couleurs.

# d'Anatomie humaine

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

**P. POIRIER**

Professeur d'anatomie  
 à la Faculté de Médecine de Paris  
 Chirurgien des Hôpitaux.

**A. CHARPY**

Professeur d'anatomie  
 à la Faculté de Médecine  
 de Toulouse.

AVEC LA COLLABORATION DE MM.

O. Amoëdo — A. Branca — Cannieu — B. Cunéo — G. Delamare  
 Paul Delbet — Druault — P. Fredet — Glantenay — Gosset  
 P. Jacques — Th. Jonnesco — E. Laguesse — L. Manouvrier — Motais  
 A. Nicolas — P. Nobécourt — O. Pasteau  
 M. Picou — A. Prenant — H. Rieffel — Ch. Simon — A. Soulié

## ÉTAT DE LA PUBLICATION (DÉCEMBRE 1903)

- TOME PREMIER (*Deuxième édition, entièrement refondue*). — **Embryologie.**  
 — **Ostéologie.** — **Arthrologie.** 1 vol. gr. in-8° avec 807 figures. 20 fr.
- TOME II (*Deuxième édition, entièrement refondue*). — 1<sup>er</sup> Fascicule : **Myologie.** 1 vol. grand in-8° avec 331 figures . . . . . 12 fr.
- 2<sup>e</sup> Fascicule (*Deuxième édition, entièrement refondue*) : **Angéiologie.**  
 (*Cœur et Artères. Histologie*). 1 vol. gr. in-8° avec 150 figures. 8 fr.
- 3<sup>e</sup> Fascicule (*Deuxième édition, revue*) : **Angéiologie (Capillaires,**  
**Veines).** 1 vol. gr. in-8° avec 75 figures. . . . . 6 fr.
- 4<sup>e</sup> Fascicule : **Les Lymphatiques.** 1 vol. gr. in-8° avec 117 fig. 8 fr.
- TOME III (*Deuxième édition, entièrement refondue*). — 1<sup>er</sup> Fascicule :  
**Système nerveux (Méninges, moelle, encéphale, embryologie, histo-**  
**logie).** 1 vol. grand in-8° avec 265 figures. . . . . 10 fr.
- 2<sup>e</sup> Fascicule (*Deuxième édition, entièrement refondue*) : **Système**  
**nerveux. (Encéphale).** 1 vol. grand in-8° avec 131 figures . . . 10 fr.
- 3<sup>e</sup> Fascicule : **Système nerveux (Les nerfs, nerfs craniens, nerfs**  
**rachidiens).** 1 vol. gr. in-8° avec 205 figures . . . . . 12 fr.
- TOME IV. — 1<sup>er</sup> Fascicule (*Deuxième édition, entièrement refondue*) : **Tube**  
**digestif.** 1 vol. grand in-8°, avec 205 figures. . . . . 12 fr.
- 2<sup>e</sup> Fascicule (*Deuxième édition, revue*) : **Appareil respiratoire.**  
 1 vol. grand in-8°, avec 121 figures . . . . . 6 fr.
- 3<sup>e</sup> Fascicule : **Annexes du tube digestif. Péritoine.** 1 vol. grand  
 in-8° avec 361 figures en noir et en couleurs. . . . . 16 fr.
- TOME V. — 1<sup>er</sup> Fascicule : **Organes génito-urinaires.** 1 vol. grand in-8°  
 avec 431 figures. . . . . 20 fr.
- 2<sup>e</sup> Fascicule : **Les Organes des Sens.**



## CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD

BABINSKI, BALLEZ, P. BLOCQ, BOIX, BRAULT, CHANTEMESSE, CHARRIN, CHAUFFARD, COURTOIS-SUFFIT, DUTIL, GILBERT, GUIGNARD, L. GUINON, G. GUINON, HALLION, LAMY, LE GENDRE, MARFAN, MARIE, MATHIEU, NETTER, CÉTINGER, ANDRÉ PETIT, RICHARDIÈRE, ROGER, RUAULT, SOUQUES, THIBIERGE, THOINOT, TOLLEMER, FERNAND WIDAL.

# Traité de Médecine

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM.

## BOUCHARD

Professeur à la Faculté de médecine  
de Paris,  
Membre de l'Institut.

## BRISSAUD

Professeur à la Faculté de médecine  
de Paris,  
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

## DEUXIÈME ÉDITION

10 vol. gr. in-8° avec figures dans le texte. *En souscription* : 150 fr.

**TOME I.** — 1 vol. gr. in-8° de 845 pages, avec figures dans le texte : 16 fr.

Les Bactéries, par L. GUIGNARD. — Pathologie générale infectieuse, par A. CHARRIN. — Troubles et maladies de la Nutrition, par PAUL LE GENDRE. — Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux, par G.-H. ROGER.

**TOME II.** — 1 vol. gr. in-8° de 894 pages avec figures dans le texte : 16 fr.

Fièvre typhoïde, par A. CHANTEMESSE. — Maladies infectieuses, par F. WIDAL. — Typhus exanthématique, par L.-H. THOINOT. — Fièvres éruptives, par L. GUINON. — Erysipèle, par E. BOIX. — Diphtérie, par A. RUAULT. — Rhumatisme, par CÉTINGER. — Scorbut, par TOLLEMER.

**TOME III.** — 1 vol. gr. in-8° de 702 pages avec figures dans le texte : 16 fr.

Maladies cutanées, par G. THIBIERGE. — Maladies vénériennes, par G. THIBIERGE. — Maladies du sang, par A. GILBERT. — Intoxications, par A. RICHARDIÈRE.

**TOME IV.** — 1 vol. gr. in-8° de 680 pages avec figures dans le texte : 16 fr.

Maladies de la bouche et du pharynx, par A. RUAULT. — Maladies de l'estomac, par A. MATHIEU. — Maladies du pancréas, par A. MATHIEU. — Maladies de l'intestin, par COURTOIS-SUFFIT. — Maladies du péritoine, par COURTOIS-SUFFIT.

**TOME V.** — 1 vol. gr. in-8° avec fig. en noir et en coul. dans le texte : 18 fr.

Maladies du foie et des voies biliaires, par A. CHAUFFARD. — Maladies du rein et des capsules surrénales, par A. BRAULT. — Pathologie des organes hématopoiétiques et des glandes vasculaires sanguines par G.-H. ROGER.

**TOME VI.** — 1 vol. gr. in-8° de 612 pages avec figures dans le texte : 14 fr.

Maladies du nez et du larynx, par A. RUAULT. — Asthme, par E. BRISSAUD. — Coqueluche, par P. LE GENDRE. — Maladies des bronches, par A.-B. MARFAN. — Troubles de la circulation pulmonaire, par A.-B. MARFAN. — Maladies aiguës du poumon, par NETTER.

**TOME VII.** — 1 vol. gr. in-8° de 550 pages avec figures dans le texte : 14 fr.

Maladies chroniques du poumon, par A.-B. MARFAN. — Phtisie pul-



monaire, par A.-B. MARFAN. — **Maladies de la plèvre**, par NETTER. — **Maladies du médiastin**, par A.-B. MARFAN.

**TOME VIII.** — 1 vol. gr. in-8° de 580 pages avec figures dans le texte: **14 fr.**

**Maladies du cœur**, par ANDRÉ PETIT. — **Maladies des vaisseaux sanguins**, par W. CÉTINGER.

Pour paraître prochainement :

**TOMES IX et X.** — **Maladies du Système nerveux.**

## Traité de Physiologie

PAR

**J.-P. MORAT**

Professeur à l'Université de Lyon.

**Maurice DOYON**

Professeur agrégé  
à la Faculté de médecine de Lyon

5 vol. gr. in-8° avec fig. en noir et en couleurs. En souscription. **55 fr.**

### VOLUMES PUBLIÉS

- II. — **Fonctions d'innervation**, par J.-P. MORAT. 1 vol. gr. in-8°, avec 263 figures noires et en couleurs. . . . . **15 fr.**  
 III. — **Fonctions de nutrition** : Circulation, par M. DOYON; Calorification, par P. MORAT. 1 vol. gr. in-8° avec 173 figures en noir et en couleurs. **12 fr.**  
 IV. — **Fonctions de nutrition (suite et fin)** : Respiration, excrétion, par J.-P. MORAT; Digestion, Absorption, par M. DOYON. 1 vol. gr. in-8°, avec 167 figures en noir et en couleurs. . . . . **12 fr.**

*Sous presse* : Tome I. — **Fonctions élémentaires.**

## COLLECTION DE PLANCHES MURALES

DESTINÉES A

# L'Enseignement de la Bactériologie

PUBLIÉES PAR

L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

65 planches du format 80 × 62 c/m, tirées en couleurs sur papier toile très fort, munies d'œillets permettant de les suspendre et réunies dans un carton, avec un *texte explicatif rédigé en français, allemand et anglais.*

**250 francs** (port en sus). (*Les planches ne sont pas vendues séparément.*)

**PLANCHES MURALES**

DESTINÉES A

CLINIQUE MÉDICALE LAENNEC

# L'Enseignement de l'Hématologie et de la Cytologie

**Sang normal, Sang pathologique**  
**Sérum, Cytodiagnostic**

15 planches de format 80 × 62 c/m, tirées en couleurs sur papier toile très fort et munies d'œillets permettant de les suspendre sur deux pitons (*avec texte explicatif en français, allemand et anglais.*)

**60 francs** (port en sus). (*Les planches ne sont pas vendues séparément.*)

PUBLIÉES SOUS LA DIRECTION DE MM.

**L. LANDOUZY**

**M. LABBÉ**

Professeur de clinique

Chef de laboratoire



# Traité de Pathologie générale

Publié par **Ch. BOUCHARD**

Membre de l'Institut, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : **G.-H. ROGER**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, Médecin des hôpitaux.

## COLLABORATEURS :

MM. ARNOZAN, D'ARSONVAL, BENNI, F. BEZANÇON, R. BLANCHARD, BOINET, BOULAY, BOURCY, BRUN, CADIOT, CHABRIÉ, CHANTEMESSE, CHARRIN, CHAUFFARD, J. COURMONT, DEJERINE, PIERRE DELBET, DEVIC, DUCAMP, MATHIAS DUVAL, FÉRÉ, GAUCHER, GILBERT, GLEY, GOUGET, GUIGNARD, LOUIS GUINON, J.-F. GUYON, HALLÉ, HÉNOCQUE, HUGOUNENQ, LAMBLING, LANDOUZY, LAVERAN, LEBRETON, LE GENDRE, LEJARS, LE NOIR, LERMOYEZ, LESNÉ, LETULLE, LUBET-BARBON, MARFAN, MAYOR, MENETRIER, MORAX, NETTER, PIERRRET, RAVAUT, G.-H. ROGER, GABRIEL ROUX, RUFFER, SICARD, RAYMOND, TRIPIER, VUILLEMIN, FERNAND WIDAL.

6 volumes grand in-8° avec figures dans le texte. . . . . 126 fr.

**Tome I.** 1 vol. grand in-8° de 1018 pages avec figures dans le texte. 18 fr.  
**Tome II.** 1 vol. grand in-8° de 940 pages avec figures dans le texte . 18 fr.  
**Tome III.** 1 vol. in-8° de 1400 p., av. fig. dans le texte, publié en 2 fasc. 28 fr.  
**Tome IV.** 1 vol. in-8° de 719 pages avec figures dans le texte. . . . . 16 fr.  
**Tome V.** 1 fort vol. in-8° de 1180 pages av. nombr. figures dans le texte. 28 fr.  
**Tome IV.** 1 vol. grand in-8° avec figures dans le texte . . . . . 18 fr.

## Nouveaux Procédés d'Exploration

### LEÇONS DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PROFESSÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Par **CH. ACHARD**

Agrégé, médecin de l'hôpital Tenon



RECUEILLIES ET RÉDIGÉES

PAR

**M. P. Sainton et M. Lœper**

DEUXIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE

1 vol. in-8°, avec figures en noir et en couleurs. . . . . 8 fr.

## Manuel de Pathologie externe

PAR MM.

**RECLUS, KIRMISSON, PEYROT, BOUILLY**

Professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Paris, chirurgiens des hôpitaux.

*Septième édition illustrée entièrement revue.*

I. **Maladies des tissus et des organes**, par le D<sup>r</sup> P. RECLUS.  
 II. **Maladies des régions, Tête et Rachis**, par le D<sup>r</sup> KIRMISSON.  
 III. **Maladies des régions, Poitrine, Abdomen**, par le D<sup>r</sup> PEYROT.  
 IV. **Maladies des régions, Organes génito-urinaires**, par le D<sup>r</sup> BOUILLY  
 4 volumes in-8° avec figures dans le texte. . . . . 40 fr.  
 Chaque volume est vendu séparément . . . . . 10 fr.



Traité élémentaire de

*Vient de paraître*

## Clinique Thérapeutique

Par le Dr **Gaston LYON**

Ancien chef de Clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris

CINQUIÈME ÉDITION REVUE ET AUGMENTÉE

1 vol. grand in-8° de 1654 pages. Relié peau . . . . . 25 fr.

## FORMULAIRE THÉRAPEUTIQUE

PAR MM.

**G. LYON**

Ancien chef de clinique à la Faculté

**P. LOISEAU**

Ancien Préparateur à l'École de pharmacie

AVEC LA COLLABORATION DE **E. LACAILLE**

Assistant à la Clinique médicale de la Faculté de l'Hôtel-Dieu

1 vol. in-18 en indien très mince, relié maroquin souple. . 6 fr.

## Traité de Physique Biologique

*publié sous la direction de MM.*

**D'ARSONVAL — GARIEL — CHAUVEAU — MAREY**

Secrétaire de la rédaction : **M. WEISS**

Ingénieur des Ponts et Chaussées

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris

3 vol. in-8°. En souscription . . . . . 70 fr.

**TOME PREMIER.** 1 vol. in-8° de 1150 pages, avec 591 figures . . . 25 fr.

**TOME II.** 1 volume de 1144 pages avec 665 figures et 3 planches. . . 25 fr.

**L'ŒUVRE MÉDICO-CHIRURGICAL** (Dr CRITZMAN, directeur)

## Suite de Monographies cliniques

### DERNIÈRES MONOGRAPHIES PUBLIÉES

34. Le Rhumatisme tuberculeux (*pseudo-rhumatisme d'origine bactérienne*), par le professeur ANTONIN PONCET et MAURICE MAILLAND.

35. Les Consultations de Nourrissons, par CH. MAYGRIER, agrégé, accoucheur de la Charité.

36. La Médication phosphorée, par le prof. GILBERT et le Dr POSTERNAK.

### SUR LES QUESTIONS NOUVELLES EN MÉDECINE

### EN CHIRURGIE ET EN BIOLOGIE

Chaque monographie est vendue séparément . . 1 fr. 25

Il est accepté des abonnements pour une série de 10 Monographies au prix payable d'avance de 10 fr. pour la France et 12 fr. pour l'étranger (port compris).



Traité de QUATRIÈME ÉDITION  
REVUE ET AUGMENTÉE

# Chirurgie d'Urgence

Par Félix LEJARS

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris  
Chirurgien de l'hôpital Tenon, membre de la Société de Chirurgie.

820 figures dont 478 dessinées d'après nature par le D<sup>r</sup> E. DALEINE; 167 photographies originales et 16 planches hors texte en couleurs.

---

1 vol. grand in-8° de 1046 pages. Relié toile. . . . 30 fr.

---

## *Traité des Maladies de l'Enfance*

Deuxième Edition, revue et augmentée

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE MM.

**J. GRANCHER**

Professeur à la Faculté de Paris  
Membre de l'Académie de médecine.

**J. COMBY**

Médecin  
de l'hôpital des Enfants-Malades.

5 vol. grand in-8° avec figures dans le texte. En souscription. 100 fr.  
Tome I : 22 fr. — Tome II : 22 fr.

---

## Traité de Technique opératoire

PAR

**CH. MONOD**

Professeur agrégé à la Faculté  
de médecine de Paris  
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine  
Membre de l'Académie de médecine

**J. VANVERTS**

Ancien interne lauréat des Hôpitaux  
de Paris  
Chef de clinique à la Faculté  
de médecine de Lille

2 vol. gr. in-8° formant ensemble 1960 pages, avec 1908 figures  
dans le texte . . . . . 40 fr.

---

## Les Tumeurs du Rein

PAR MM.

**J. ALBARRAN**

Professeur agrégé  
à la Faculté de médecine de Paris

**L. IMBERT**

Professeur agrégé à la Faculté  
de médecine de Montpellier

1 vol. grand in-8°, avec 106 figures dans le texte, en noir et en couleurs . . . . . 20 fr.



**Les Maladies infectieuses**, par G.-H. ROGER, professeur agrégé, médecin des hôpitaux. 1 vol. in-8° de 1520 pages. **28 fr.**

**Précis d'Histologie**, par le Prof. Mathias DUVAL, membre de l'Académie de médecine. *Deuxième édit., revue*, avec 427 fig. **18 fr.**

**Les Maladies du Cuir chevelu.** — I. Maladies séborrhéiques : **Séborrhée, Acnés, Calvitie**, par le Dr R. SA-BOURAUD, chef du laboratoire de la Ville de Paris à l'hôpital Saint-Louis. 1 volume in-8°, avec 91 figures dont 40 aquarelles en couleurs. . . . . **10 fr.**

**Les Maladies microbiennes des Animaux**, par Ed. NOCARD, professeur à l'École d'Alfort, membre de l'Académie de médecine, et E. LECLAINCHE, professeur à l'École vétérinaire de Toulouse. *Troisième édition, refondue et augmentée*. 2 volumes grand in-8° . . . . . **22 fr.**

**Syphilis et Déontologie**, par GEORGES THIBIERGE, médecin de l'hôpital Broca. 1 vol. in-8° . . . . . **5 fr.**

**Traité d'Hygiène**, par le Prof. A. PROUST, membre de l'Académie de médecine. *Troisième édition revue et considérablement augmentée*, avec la collaboration de A. NETTER, agrégé, médecin de l'hôpital Trousseau, et H. BOURGES, chef du laboratoire d'hygiène à la Faculté de médecine. *Ouvrage couronné par l'Institut et la Faculté de médecine*. 1 vol. in-8°, avec figures et cartes, publié en 2 fascicules. En souscription. . . . . **18 fr.**

**L'Anesthésie localisée par la Cocaïne**, par PAUL RECLUS, professeur agrégé, chirurgien de l'hôpital Laënnec, membre de l'Académie de médecine. 1 vol. petit in-8°, avec 59 figures . . . . . **4 fr.**

**Les Difformités acquises de l'Appareil locomoteur**, pendant l'Enfance et l'Adolescence, par le Dr E. KIRMIS-SON, professeur de Clinique chirurgicale infantile à la Faculté de médecine, chirurgien de l'hôpital Trousseau. 1 volume in-8°, avec 430 figures dans le texte. . . . . **15 fr.**

Ce volume fait suite au **Traité des Maladies chirurgicales d'origine congénitale** (312 figures et 2 planches en couleurs). *Publié en 1898* . . **15 fr.**  
 Ces deux ouvrages constituent un véritable traité de Chirurgie orthopédique.



# Bibliothèque Diamant

## des Sciences médicales et biologiques

*Cette collection est publiée dans le format in-16 raisin, avec nombreuses figures dans le texte, cartonnage à l'anglaise, tranches rouges.*

Vient de paraître :

- Manuel de Pathologie interne**, par G. DIEULAFOY, professeur à la Faculté de médecine de Paris. *Quatorzième édition entièrement refondue et augmentée.* 4 vol. avec fig. en n. et en coul. 32 fr.
- 
- Éléments de Physiologie**, par Maurice ARTHUS, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Lille. 1 vol., avec figures. 8 fr.
- Éléments de Chimie physiologique**, par Maurice ARTHUS, professeur à l'Université de Fribourg (Suisse). *Quatrième édition revue et corrigée.* 1 volume, avec figures . . . . . 5 fr.
- Précis d'Anatomie pathologique**, par M. L. BARD, professeur à la Faculté de médecine de Lyon. *Deuxième édition revue et augmentée.* 1 volume, avec 125 figures . . . . . 7 fr. 50
- Manuel de Thérapeutique**, par le Dr BERLIOZ, professeur à l'Université de Grenoble, avec préface du Professeur BOUCHARD. *Quatrième édition revue et augmentée.* 1 vol. . 6 fr.
- Manuel de Bactériologie médicale**, par le Dr BERLIOZ, avec préface de M. le professeur LANDOUZY. 1 vol. avec fig. 6 fr.
- Précis de Chirurgie cérébrale**, par Aug. BROCA, chirurgien de l'hôpital Tenon, professeur agrégé à la Faculté de médecine. 1 vol. avec figures . . . . . 6 fr.
- Manuel d'Anatomie microscopique et d'Histologie**, par M. P.-E. LAUNOIS, professeur agrégé à la Faculté de médecine. Préface de M. le Professeur Mathias DUVAL. *Deuxième édition entièrement refondue.* 1 volume avec 261 figures . . . . . 8 fr.
- Précis élémentaire d'Anatomie, de Physiologie et de Pathologie**, par P. RUDAUX, ancien chef de clinique à la faculté de Paris, avec préface, par M. RIBEMONT-DESSAIGNES. 1 vol., avec 462 figures . . . . . 8 fr.
- Manuel de Diagnostic médical et d'Exploration clinique**, par P. SPILLMANN, professeur à la Faculté de médecine de Nancy, et P. HAUSHALTER, professeur agrégé. *Quatrième édition entièrement refondue.* 1 vol. avec 89 figures. . . . . 6 fr.
- Précis de Microbie. Technique et microbes pathogènes**, par M. le Dr L.-H. THOINOT, professeur agrégé à la Faculté, et E.-J. MASSELIN, médecin-vétérinaire. *Quatrième édition entièrement refondue.* 1 volume, avec figures en noir et en couleurs. . . 8 fr.
- Précis de Bactériologie clinique**, par le Dr R. WURTZ, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. *Deuxième édition revue et augmentée.* 1 volume, avec tableaux et figures. 6 fr.



← i — *Bibliothèque* — i →

# *d'Hygiène thérapeutique*

DIRIGÉE PAR

**Le Professeur PROUST**

Membre de l'Académie de médecine, Médecin de l'Hôtel-Dieu,  
Inspecteur général des Services sanitaires.

~~~~~  
*Chaque ouvrage forme un volume in-16, cartonné toile, tranches rouges,
et est vendu séparément : 4 fr.*
~~~~~

Chacun des volumes de cette collection n'est consacré qu'à une seule maladie ou à un seul groupe de maladies. Grâce à leur format, ils sont d'un maniement commode. D'un autre côté, en accordant un volume spécial à chacun des grands sujets d'hygiène thérapeutique, il a été facile de donner à leur développement toute l'étendue nécessaire.

## VOLUMES PARUS.

- L'Hygiène du Goutteux**, par le professeur PROUST et A. MATHIEU, médecin de l'hôpital Andral.
- L'Hygiène de l'Obèse**, par le professeur PROUST et A. MATHIEU, médecin de l'hôpital Andral.
- L'Hygiène des Asthmatiques**, par E. BRISSAUD, professeur agrégé, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
- L'Hygiène du Syphilitique**, par H. BOURGES, préparateur au laboratoire d'hygiène de la Faculté de médecine.
- Hygiène et thérapeutique thermales**, par G. DELFAU, ancien interne des hôpitaux de Paris.
- Les Cures thermales**, par G. DELFAU, ancien interne des hôpitaux de Paris.
- L'Hygiène du Neurasthénique**, par le professeur PROUST et G. BALLEZ, professeur agrégé, médecin des hôpitaux de Paris. (*Deuxième édition.*)
- L'Hygiène des Albuminuriques**, par le D<sup>r</sup> SPRINGER, ancien interne des hôpitaux de Paris, chef de laboratoire de la Faculté de médecine à la Clinique médicale de l'hôpital de la Charité.
- L'Hygiène du Tuberculeux**, par le D<sup>r</sup> CHUQUET, ancien interne des hôpitaux de Paris, avec une introduction du D<sup>r</sup> DAREMBERG, membre correspondant de l'Académie de médecine.
- Hygiène et thérapeutique des maladies de la Bouche**, par le D<sup>r</sup> CRUET, dentiste des hôpitaux de Paris, avec une préface de M. le professeur LANNELONGUE, membre de l'Institut.
- Hygiène des Maladies du Cœur**, par le D<sup>r</sup> VAQUEZ, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux, avec une préface du professeur POTAIN.
- Hygiène du Diabétique**, par A. PROUST et A. MATHIEU.
- L'Hygiène du Dyspeptique**, par le D<sup>r</sup> LINOSSIER, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, membre correspondant de l'Académie de médecine, médecin à Vichy.
- Hygiène thérapeutique des Maladies des Fosses nasales**, par MM. les D<sup>rs</sup> LUBET-BARBON et R. SARREMONE.



R. WAGNER et F. FISCHER

Traité de

# Chimie industrielle

QUATRIÈME ÉDITION FRANÇAISE ENTIÈREMENT REFONDUE

Rédigée d'après la quinzième édition allemande  
par le D<sup>r</sup> L. GAUTIER

2 vol. grand in-8° avec de nombreuses figures dans le texte . . . 35 fr.

**Le Constructeur**, principes, formules, tracés, tables et renseignements pour l'établissement des *projets de machines* à l'usage des ingénieurs, constructeurs, architectes, mécaniciens, etc., par **F. Reuleaux**. *Troisième édition française*, par **A. Debize**, ingénieur des manufactures de l'Etat. 1 volume in-8° avec 184 figures. . . . . 30 fr.

**Traité d'Analyse chimique qualitative**, par **R. Frésenius**. Traité des opérations chimiques, des réactifs et de leur action sur les corps les plus répandus, essais au chalumeau, analyse des eaux potables, des eaux minérales, du sol, des engrais, etc. Recherches chimico-légales, analyse spectrale. *Dixième édition française* d'après la 16<sup>e</sup> édition allemande, par **L. Gautier**. 1 vol. in-8° avec grav. et un tableau chromolithographique . . . . . 7 fr.

**Traité d'Analyse chimique quantitative**, par **R. Frésenius**. Traité du dosage et de la séparation des corps simples et composés les plus usités en pharmacie, dans les arts et en agriculture, analyse par les liqueurs titrées, analyse des eaux minérales, des cendres végétales, des sols, des engrais, des minerais métalliques, des fontes, dosage des sucres, alcalimétrie, chlorométrie, etc. *Septième édition française*, traduite sur la 6<sup>e</sup> édition allemande, par **L. Gautier**. 1 vol. in-8° avec 251 grav. dans le texte . . . 16 fr.

**Traité d'Analyse chimique quantitative par Electrolyse**, par **J. RIBAN**, professeur chargé du cours d'Analyse chimique et maître de Conférences à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris. 1 volume grand in-8°, avec 96 figures dans le texte. . . . . 9 fr.

**Manuel pratique de l'Analyse des Alcools et des Spiritueux**, par **Charles GIRARD**, directeur du Laboratoire municipal de la Ville de Paris, et **Lucien CUNIASSE**, chimiste-expert de la Ville de Paris. 1 vol. in-8° avec figures et tableaux dans le texte. Relié toile. . . . . 7 fr.

**Chimie Végétale et Agricole** (*Station de Chimie végétale de Meudon, 1883-1889*), par **M. BERTHELOT**, sénateur, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences, professeur au Collège de France. 4 volumes in-8° avec figures dans le texte . . . . . 36 fr.

**Précis de Chimie analytique**, *Analyse qualitative, Analyse quantitative par liqueurs titrées, Analyse des gaz, Analyse organique élémentaire, Analyses et Dosages relatifs à la Chimie agricole, Analyse des vins, Essais des principaux minerais*, par **J.-A. MULLER**, docteur ès sciences, professeur à l'École supérieure des Sciences d'Alger. 1 volume in-12, broché . . . . . 3 fr.



# Précis de Géographie économique

PAR MM.

**Marcel DUBOIS**Professeur de Géographie coloniale  
à la Faculté des Lettres de Paris**J.-G. KERGOMARD**Professeur agrégé d'Histoire  
et Géographie au Lycée de Nantes

## DEUXIÈME ÉDITION

entièrement refondue et mise au courant des dernières statistiques

AVEC LA COLLABORATION DE

**M. Louis LAFFITTE**, Professeur à l'École de Commerce de Nantes

1 vol. in-8°. . . . . 8 fr.

On vend séparément : La France, l'Europe. 1 vol., 6 fr. — L'Asie,  
l'Océanie, l'Afrique et les Colonies. 1 vol., 4 fr.

## Géographie agricole de la France et du Monde

par **J. DU PLESSIS DE GRENÉDAN**

Professeur à l'École supérieure d'Agriculture d'Angers.

AVEC UNE PRÉFACE DE

**M. le Marquis DE VOGUË**Membre de l'Académie française, président de la Société des Agriculteurs  
de France.

1 vol. in-8° avec 118 cartes et figures dans le texte. 7 fr.

## Éléments de Commerce et de Comptabilité

Par **Gabriel FAURE**Professeur à l'École des Hautes-Études commerciales et à l'École commerciale,  
Expert-comptable au Tribunal civil de la Seine.

CINQUIÈME ÉDITION REVUE ET MODIFIÉE

1 vol. petit in-8°, cartonné toile anglaise. . . . . 4 fr.

## D'ALGER au CONGO par le TCHAD

Par **F. FOUREAU**, Lauréat de l'Institut.1 fort volume in-8°, avec 170 figures et une carte en couleurs.  
Broché : 12 fr. ; Richement cartonné : 15 fr.



# Traité de Zoologie

Par Edmond PERRIER

Membre de l'Institut et de l'Académie de médecine,  
Directeur du Muséum d'Histoire Naturelle.

|                                                                                                               |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| FASCICULE I : Zoologie générale. 1 vol. gr. in-8° de 412 p. avec 458 figures dans le texte. . . . .           | 12 fr. |
| FASCICULE II : Protozoaires et Phytozoaires. 1 vol. gr. in-8° de 452 p., avec 243 figures. . . . .            | 10 fr. |
| FASCICULE III : Arthropodes. 1 vol. gr. in-8° de 480 pages, avec 278 figures. . . . .                         | 8 fr.  |
| Ces trois fascicules réunis forment la première partie. 1 vol. in-8° de 1344 pages, avec 980 figures. . . . . | 30 fr. |
| FASCICULE IV : Vers et Mollusques. 1 vol. gr. in-8° de 792 pages, avec 566 figures dans le texte. . . . .     | 16 fr. |
| FASCICULE V : Amphioxus, Tuniciers. 1 vol. gr. in-8° de 221 pages, avec 97 figures dans le texte. . . . .     | 6 fr.  |
| FASCICULE VI : Poissons. 1 vol. gr. in-8° de 366 pages avec 190 figures dans le texte. . . . .                | 10 fr. |
| FASCICULE VII et dernier : Vertébrés marcheurs ( <i>En préparation</i> ).                                     |        |

## Guides du Touriste, du Naturaliste et de l'Archéologue

publiés sous la direction de M. Marcellin BOULE

### VOLUMES PUBLIÉS

**Le Cantal**, par M. BOULE, docteur ès sciences, et L. FARGES, archi-  
viste-paléographe.

**La Lozère**, par E. CORD, ingénieur-agronome, G. CORD, docteur en  
droit, avec la collaboration de M. A. VIRÉ, docteur ès sciences.

**Le Puy-de-Dôme et Vichy**, par M. BOULE, docteur ès  
sciences, Ph. GLANGEAUD, maître de conférences à l'Université de  
Clermont, G. ROUCHON, archiviste du Puy-de-Dôme, A. VERNIÈRE,  
ancien président de l'Académie de Clermont.

**La Haute-Savoie**, par MARC LE ROUX, conservateur du Musée  
d'Annecy.

**La Savoie**, par J. RÉVIL, président de la Société d'Histoire  
naturelle de la Savoie, et J. CORCELLE, agrégé de l'Université.

Chaque volume in-16, relié toile anglaise avec figures et cartes  
en couleurs. . . . . 4 fr. 50

*En préparation* : **Le Velay — les Alpes du Dauphiné.**



**OUVRAGES DE M. A. DE LAPPARENT**

Membre de l'Institut, professeur à l'École libre des Hautes-Études.

**TRAITÉ DE GÉOLOGIE**

QUATRIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE ET CONSIDÉRABLEMENT AUGMENTÉE

3 vol. grand in-8°, avec nomb. fig., cartes et croquis . . . 35 fr.

- Abrégé de géologie.** *Cinquième édition, refondue et augmentée.* 1 vol. 157 gravures et une carte géologique de la France en chromolithographie, cartonné toile . . . . . 4 fr.
- Notions générales sur l'écorce terrestre.** 1 vol. in-16 de 156 pages avec 33 figures, broché. . . . . 1 fr. 20
- La géologie en chemin de fer.** Description géologique du Bassin parisien et des régions adjacentes. 1 vol. in-18 de 608 pages, avec 3 cartes chromolithographiées, cartonné toile. . . . . 7 fr. 50
- Cours de minéralogie.** *Troisième édition, revue et augmentée.* 1 vol. grand in-8° de xx-703 pages avec 619 gravures dans le texte et une planche chromolithographiée. . . . . 15 fr.
- Précis de minéralogie.** *Troisième édition, revue et augmentée.* 1 vol. in-16 de xii-398 pages avec 235 gravures dans le texte et une planche chromolithographiée, cartonné toile. . . . . 5 fr.
- Leçons de géographie physique.** *Deuxième édition, revue et augmentée.* 1 vol. grand in-8° de xvi-718 pages avec 162 figures dans le texte et une planche en couleurs. . . . . 12 fr.
- Le siècle du Fer.** 1 vol. in-18 de 360 pages, broché . . . . . 2 fr. 50

**PETITE BIBLIOTHÈQUE DE " LA NATURE "**

- Recettes et Procédés utiles,** recueillis par Gaston TISSANDIER, rédacteur en chef de *la Nature*. *Dixième édition.*
- Recettes et Procédés utiles.** *Deuxième série : La Science pratique,* par Gaston TISSANDIER. *Sixième édition.*
- Nouvelles Recettes utiles et Appareils pratiques.** *Troisième série,* par Gaston TISSANDIER. *Quatrième édition.*
- Recettes et Procédés utiles.** *Quatrième série,* par Gaston TISSANDIER. *Troisième édition.*
- Recettes et Procédés utiles.** *Cinquième série,* par J. LAFFARGUE, secrétaire de la rédaction de *la Nature*. *Deuxième édition.*

Chaque volume in-18 avec figures est vendu

Broché . . . . . 2 fr. 25 | Cartonné toile . . . . . 3 fr.

**La Physique sans appareils et la Chimie sans laboratoire,** par Gaston TISSANDIER. *Ouvrage couronné par l'Académie (Prix Montyon).* Un volume in-8° avec nombreuses figures dans le texte. Broché, 3 fr. Cartonné toile, 4 fr.



# LA GÉOGRAPHIE

BULLETIN

DE LA

**Société de Géographie**

PUBLIÉ TOUS LES MOIS PAR

LE BARON HULOT, Secrétaire général de la Société

ET

M. CHARLES RABOT, Secrétaire de la Rédaction

---

**ABONNEMENT ANNUEL : PARIS : 24 fr. — DÉPARTEMENTS : 26 fr.**

**ÉTRANGER : 28 fr. — Prix du numéro : 2 fr. 50**

Chaque numéro, du format grand in-8°, composé de 80 pages et accompagné de cartes et de gravures nombreuses, comprend des mémoires, une chronique, une bibliographie et le compte rendu des séances de la Société de Géographie. Cette publication n'est pas seulement un recueil de récits de voyages pittoresques, mais d'observations et de renseignements scientifiques.

La chronique, rédigée par des spécialistes pour chaque partie du monde, constitue un résumé complet du *mouvement géographique* pour chaque mois.

---

## La Nature

REVUE ILLUSTRÉE DES SCIENCES ET DE LEURS APPLICATIONS

AUX ARTS ET A L'INDUSTRIE

---

DIRECTEUR : **Henri de PARVILLE**

**Abonnement annuel : Paris : 20 fr. — Départements : 25 fr. —**

Union postale : **26 fr.**

**Abonnement de six mois : Paris : 10 fr. — Départements : 12 fr. 50.**

— Union postale : **13 fr.**

Fondée en 1873 par GASTON TISSANDIER, la *Nature* est aujourd'hui le plus important des journaux de vulgarisation scientifique par le nombre de ses abonnés, par la valeur de sa rédaction et par la sûreté de ses informations. Elle doit ce succès à la façon dont elle présente la science à ses lecteurs en lui ôtant son côté aride tout en lui laissant son côté exact, à ce qu'elle intéresse les savants et les érudits aussi bien que les jeunes gens et les personnes peu familiarisées avec les ouvrages techniques; à ce qu'elle ne laisse, enfin, rien échapper de ce qui se fait ou se dit de neuf dans le domaine des découvertes qui modifient sans cesse les conditions de notre vie.

---



LIBRAIRIE GAUTHIER-VILLARS

55, QUAI DES GRANDS-AUGUSTINS, A PARIS (6°).

Envoi franco contre mandat-poste ou valeur sur Paris.

# TRAITÉ DE MÉCANIQUE RATIONNELLE

Par Paul APPELL,

Membre de l'Institut.

- TOME I. — *Statique. Dynamique du point*, avec 178 figures; 2<sup>e</sup> édition entièrement refondue : 1902..... 18 fr.  
TOME II. — *Dynamique des systèmes. Mécanique analytique*, avec figures. 2<sup>e</sup> édition; 1903..... 16 fr.  
TOME III. — *Equilibre et mouvement des milieux continus*, avec 70 figures; 1903..... 17 fr.

## LEÇONS

DE

# MÉCANIQUE ÉLÉMENTAIRE

A L'USAGE DES ÉLÈVES DES CLASSES DE PREMIÈRE

(LATIN-SCIENCES OU SCIENCES-LANGUES VIVANTES)

Conformément aux programmes du 31 mai 1902,

PAR

P. APPELL,

Membre de l'Institut,

Professeur à la Faculté des Sciences.

J. CHAPPUIS,

Docteur ès Sciences,

Professeur à l'École Centrale.

Volume in-18 jésus avec figures; 1902..... 2 fr. 75 c.

# COURS DE MÉCANIQUE

A L'USAGE DES CANDIDATS

A L'ÉCOLE CENTRALE DES ARTS ET MANUFACTURES,

Par P. APPELL,

Membre de l'Institut, Professeur à l'École Centrale,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

Un volume in-8 de 272 pages, avec 143 figures; 1902.. 7 fr. 50 c.



# LEÇONS SUR L'ÉLECTRICITÉ

PROFESSÉES A L'INSTITUT ÉLECTROTECHNIQUE MONTEFIORE  
annexé à l'Université de Liège,

Par **Eric GERARD**,  
Directeur de cet Institut.

6<sup>e</sup> ÉDITION, DEUX VOLUMES GRAND IN-8, SE VENDANT SÉPARÉMENT.

TOME I : *Théorie de l'Électricité et du Magnétisme. Électrométrie. Théorie et construction des générateurs et des transformateurs électriques*; avec 388 figures; 1900..... 12 fr.

TOME II : *Canalisation et distribution de l'énergie électrique. Applications de l'Électricité à la téléphonie, à la télégraphie, à la production et à la transmission de la puissance motrice, à la traction, à l'éclairage, à la métallurgie et à la chimie industrielle*; avec 387 figures; 1900..... 12 fr.

---

## TRACTION ÉLECTRIQUE,

Par **Eric GERARD**.

(Extrait des *Leçons sur l'Électricité* du même Auteur.)

Volume grand in-8 de vi-136 pages, avec 92 figures; 1900..... 3 fr. 50 c.

---

## MESURES ÉLECTRIQUES,

Par **Eric GERARD**.

2<sup>e</sup> édition, gr. in-8 de 532 p., avec 217 fig.; 1901. Cartonné toile anglaise.... 12 fr.

---

## LE FROMENT ET SA MOUTURE

TRAITÉ DE MEUNERIE D'APRÈS UN MANUSCRIT INACHEVÉ

De **Aimé GIRARD**,

Membre de l'Institut,

Professeur au Conservatoire des Arts et Métiers et à l'Institut national agronomique,

Par **L. LINDET**,

Docteur ès Sciences, Professeur à l'Institut national agronomique.

Un beau volume grand in-8, avec 85 figures et 3 planches; 1903..... 12 fr.



# COURS D'ANALYSE

PROFESSÉ A L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Par **G. HUMBERT**,

Membre de l'Institut, Professeur à l'École Polytechnique.

**TOME I** : *Calcul différentiel. Principes du calcul intégral. Applications géométriques.* Avec 111 figures; 1903. .... **16 fr.**  
**TOME II**..... (Sous presse.)

---

# COURS D'ANALYSE INFINITÉSIMALE

Par **Ch.-J. de la VALLÉE-POUSSIN**,

Professeur à l'Université de Louvain.

Un volume grand in-8 de xiv-372 pages; 1903..... **12 fr.**

---

## LEÇONS

# SUR LA THÉORIE DES FONCTIONS

Par **Émile BOREL**,

Maître de Conférences à l'École Normale supérieure.

*Exposé de la théorie des ensembles et applications*; 1898..... **3 fr. 50 c.**  
*Leçons sur les fonctions entières*; 1900..... **3 fr. 50 c.**  
*Leçons sur les séries divergentes*; 1901..... **4 fr. 50 c.**  
*Leçons sur les séries à termes positifs*; 1902..... **3 fr. 50 c.**  
*Leçons sur les fonctions méromorphes*; 1903..... **3 fr. 50 c.**  
*Leçons sur les séries de polynomes*..... (En préparation.)

---

# COURS D'ANALYSE MATHÉMATIQUE

Par **E. GOURSAT**,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

**TOME I** : *Dérivées et différentielles. Intégrales définies. Développements en séries. Applications géométriques.* Grand in-8; 1902..... **20 fr.**  
**TOME II**..... (Sous presse.)



ÉLÉMENTS DE LA THÉORIE  
DES  
FONCTIONS ELLIPTIQUES

PAR

Jules TANNERY et Jules MOLK.

|                                                                               |             |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| TOME I : Introduction. Calcul différentiel (I <sup>e</sup> Partie); 1893..... | 7 fr. 50 c. |
| TOME II : Calcul différentiel (II <sup>e</sup> Partie); 1896.....             | 9 fr. »     |
| TOME III : Calcul intégral (I <sup>e</sup> Partie); 1898.....                 | 8 fr. 50 c. |
| TOME IV : Calcul intégral (II <sup>e</sup> Partie) et Applications; 1902..... | 9 fr. »     |

---

TRAITÉ ÉLÉMENTAIRE  
DE  
GÉOMÉTRIE A QUATRE DIMENSIONS  
INTRODUCTION A LA GÉOMÉTRIE A  $n$  DIMENSIONS

Par E. JOUFFRET,

Lieutenant-Colonel d'Artillerie en retraite,  
Membre de la Société mathématique de France.

GRAND IN-8 DE XXIX-213 P., AVEC 65 FIGURES; 1903. 7 FR. 50 C.

---

L'ATELIER MODERNE DE CONSTRUCTIONS MÉCANIQUES  
PROCÉDÉS SPÉCIAUX MÉCANIQUES  
ET TOURS DE MAIN

Par Robert GRIMSHAW,

Traduit de l'anglais par A. LATTUGA.

Volume de 394 pages, avec 222 figures..... 10 fr.

---

TRAITÉ DE CHIMIE PHYSIQUE  
LES PRINCIPES

Par Jean PERRIN

Chargé du Cours de Chimie physique à la Faculté des Sciences de Paris.

VOLUME GRAND IN-8 DE XXVI-300 P., AVEC 38 FIG., 1903. 10 FR.  
RELIÉ (cuir souple)..... 13 FR.



Cours de Physique mathématique de la Faculté des Sciences.

THÉORIE ANALYTIQUE

DE

LA CHALEUR

MISE EN HARMONIE AVEC LA THERMODYNAMIQUE  
ET AVEC LA THÉORIE MÉCANIQUE DE LA LUMIÈRE

Par **J. BOUSSINESQ**,

Membre de l'Institut,

Professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris.

DEUX VOLUMES GRAND IN-8, SE VENDANT SÉPARÉMENT.

TOME I : *Problèmes généraux*. Volume de xxvii-333 pages avec 14 figures;  
1901 ..... 10 fr.

TOME II : *Refroidissement et échauffement par rayonnement. Conducti-  
bilité des tiges, lames et masses cristallines. Courants de convection.  
Théorie mécanique de la lumière*. Volume de xxxii-625 pages; 1903. 18 fr.

INSTRUCTIONS MÉTÉOROLOGIQUES

Par **Alfred ANGOT**,

Météorologiste titulaire au Bureau central Météorologique,  
Professeur à l'Institut national agronomique

QUATRIÈME ÉDITION, ENTIÈREMENT REFONDUE.

GRAND IN-8 DE VI-163 PAGES, AVEC 29 FIGURES ET PLANCHES; SUIVI DE  
TABLES POUR LA RÉDUCTION DES OBSERVATIONS; 1903. 4 FR. 50 C.

MANUEL ÉLÉMENTAIRE PRATIQUE

DES

MESURES ÉLECTRIQUES

SUR LES CABLES SOUS-MARINS,

PAR

**H.-K.-C. FISHER** et **J.-C.-H. DARBY**.

TRADUIT DE L'ANGLAIS SUR LA DEUXIÈME ÉDITION,

Par **Léon HUSSON**.

VOLUME IN-8 DE IV-174 PAGES, AVEC 67 FIGURES; 1903.... 5 FR.



# DE L'EXPÉRIENCE EN GÉOMÉTRIE

Par C. de FREYCINET,  
de l'Institut.

VOLUME IN-8 DE XX-175 PAGES; 1903. 4 FR.

# TECHNOLOGIE MÉCANIQUE MÉTALLURGIQUE

Par A. LEDEBUR,

Professeur à l'Académie des Mines de Freiberg (Saxe).

TRADUIT SUR LA 2<sup>e</sup> ÉDITION ALLEMANDE,

Par G. HUMBERT, Ingénieur des Ponts et Chaussées

Avec un *Appendice* sur la Sécurité des ouvriers dans le travail par J. JOLY.

GRAND IN-8 DE VI-740 PAGES, AVEC 729 FIGURES; 1903. 25 FR.

GUSTAVE ROBIN,

*Chargé de Cours à la Faculté des Sciences de Paris.*

# ŒUVRES SCIENTIFIQUES

réunies et publiées sous les auspices du Ministère de l'Instruction publique,

Par Louis RAFFY,

Professeur adjoint à la Faculté des Sciences de Paris.

TROIS VOLUMES GRAND IN-8 (25 × 16), AVEC FIGURES, SE VENDANT SÉPARÉMENT.

MATHÉMATIQUES : *Théorie nouvelle des fonctions exclusivement fondée sur l'idée de nombre.* Un volume grand in-8; 1903 ..... 7 fr.

PHYSIQUE : Un volume grand in-8, en deux fascicules :

*Physique mathématique* (Distribution de l'Électricité, Hydrodynamique, Fragments divers). Un fascicule grand in-8 avec 4 figures; 1899.. 5 fr.

*Thermodynamique générale* (Équilibre et modifications de la matière).

Un fascicule grand in-8 avec 30 figures; 1901..... 9 fr.

CHIMIE : *Leçons de Chimie physique*, professées à la Faculté des Sciences de Paris. Un volume in-8 ..... (*En préparation.*)

# COURS D'ÉLECTRICITÉ

Par H. PELLAT,

Professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris.

3 volumes grand in-8, se vendant séparément :

TOME I : *Électrostatique. Loi d'Ohm. Thermo-électricité*, avec 145 figures; 1901 ..... 10 fr.

TOME II : *Électrodynamique. Magnétisme. Induction. Mesures électromagnétiques*, avec 221 figures; 1903..... 18 fr.

TOME III : *Électrolyse. Capillarité*..... (*Sous presse.*)



# L'ALUMINIUM

SES PROPRIÉTÉS, SES APPLICATIONS.

HISTORIQUE. MINÉRAIS. FABRICATION. PROPRIÉTÉS.  
APPLICATIONS GÉNÉRALES.

Par **P. MOISSONNIER**,

Chef des Laboratoires de l'Usine de Billancourt et du service de l'Intendance  
du Gouvernement militaire de Paris,

Ex-secrétaire de la Commission de l'aluminium au Ministère de la Guerre.

VOLUME GRAND IN-8 DE XX-220 PAGES, AVEC 21 FIGURES ET UN TITRE  
TIRÉ SUR ALUMINIUM; 1903. . . . . 7 FR. 50 C.

---

# L'ACÉTYLÈNE

THÉORIE, APPLICATIONS

Par **Marie-Auguste MOREL**,

Ingénieur, Ancien Élève de l'École des Ponts et Chaussées,  
Directeur des Usines à ciment de Lumbres.

GRAND IN-8 DE XII-172 PAGES AVEC 7 FIGURES; 1903. . . . . 5 FR.

---

# INDUSTRIES CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES

Par **Albin HALLER**,

Membre de l'Institut, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,  
Rapporteur du Jury de la classe 87 à l'Exposition universelle de 1900.

DEUX VOLUMES GRAND IN-8, AVEC 108 FIG.; 1902; ENSEMBLE. 20 FR.



# COURS DE PHYSIQUE

DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,

Par J. JAMIN et E. BOUTY.

Quatre tomes in-8, de plus de 4000 pages, avec 1587 figures et 14 planches; 1885-1891. (OUVRAGE COMPLET)..... 72 fr.

TOME I. — 9 fr.

1<sup>er</sup> fascicule. — *Instruments de mesure. Hydrostatique*; avec 150 figures et 1 planche..... 5 fr.

2<sup>e</sup> fascicule. — *Physique moléculaire*; avec 93 figures..... 4 fr.

TOME II. — CHALEUR. — 15 fr.

1<sup>er</sup> fascicule. — *Thermométrie, Dilatations*; avec 98 figures. 5 fr.

2<sup>e</sup> fascicule. — *Calorimétrie*; avec 48 fig. et 2 planches..... 5 fr.

3<sup>e</sup> fascicule. — *Thermodynamique. Propagation de la chaleur*; avec 47 figures..... 5 fr.

TOME III. — ACOUSTIQUE; OPTIQUE. — 22 fr.

1<sup>er</sup> fascicule. — *Acoustique*; avec 123 figures..... 4 fr.

2<sup>e</sup> fascicule. — *Optique géométrique*; 139 fig. et 3 planches. 4 fr.

3<sup>e</sup> fascicule. — *Etude des radiations lumineuses, chimiques et calorifiques; Optique physique*; avec 249 fig. et 5 planches, dont 2 planches de spectres en couleur..... 14 fr.

TOME IV (1<sup>re</sup> Partie). — ÉLECTRICITÉ STATIQUE ET DYNAMIQUE. — 13 fr.

1<sup>er</sup> fascicule. — *Gravitation universelle. Électricité statique*; avec 155 figures et 1 planche..... 7 fr.

2<sup>e</sup> fascicule. — *La pile. Phénomènes électrothermiques et électrochimiques*; avec 161 figures et 1 planche..... 6 fr.

TOME IV (2<sup>e</sup> Partie). — MAGNÉTISME; APPLICATIONS. — 13 fr.

3<sup>e</sup> fascicule. — *Les aimants. Magnétisme. Électromagnétisme. Induction*; avec 240 figures..... 8 fr.

4<sup>e</sup> fascicule. — *Météorologie électrique; applications de l'électricité. Théories générales*; avec 84 figures et 1 planche..... 5 fr.

TABLES GÉNÉRALES des quatre volumes. In-8; 1891..... 60 c.

Des suppléments destinés à exposer les progrès accomplis viennent compléter ce grand Traité et le maintenir au courant des derniers travaux.

1<sup>er</sup> SUPPLÉMENT. — **Chaleur. Acoustique. Optique**, par E. BOUTY, Professeur à la Faculté des Sciences. In-8, avec 41 fig.; 1896. 3 fr. 50 c.

2<sup>e</sup> SUPPLÉMENT. — **Électricité. Ondes hertziennes. Rayons X**; par E. BOUTY. In-8, avec 48 figures et 2 planches; 1899. 3 fr. 50 c.



# ENCYCLOPÉDIE DES TRAVAUX PUBLICS ET ENCYCLOPÉDIE INDUSTRIELLE.

---

## TRAITÉ DES MACHINES A VAPEUR

CONFORME AU PROGRAMME DU COURS DE L'ÉCOLE CENTRALE (E. I.)

Par **ALHEILIG** et **C. ROCHE**, Ingénieurs de la Marine.

TOME I (412 fig.); 1895..... 20 fr. | TOME II (281 fig.); 1895..... 18 fr.

---

## CHEMINS DE FER

MATÉRIEL ROULANT. RÉSISTANCE DES TRAINS. TRACTION.

PAR

**E. DEHARME,**

**A. PULIN,**

Ing<sup>r</sup> principal à la Compagnie du Midi. | Ing<sup>r</sup> Insp<sup>r</sup> p<sup>al</sup> aux chemins de fer du Nord.

Un volume grand in-8, xxii-441 pages, 95 figures, 1 planche; 1895 (E. I.). 15 fr.

---

## CHEMINS DE FER.

ÉTUDE DE LA LOCOMOTIVE. — LA CHAUDIÈRE.

PAR

**E. DEHARME.**

**A. PULIN.**

Un volume grand in-8 de vi-608 p. avec 131 fig. et 2 pl.; 1900 (E. I.). 15 fr.

---

## CHEMINS DE FER D'INTÉRÊT LOCAL TRAMWAYS

Par **Pierre GUÉDON**, Ingénieur.

Un beau volume grand in-8, de 393 pages et 141 figures (E. I.); 1901..... 11 fr.

---

## LA BETTERAVE AGRICOLE ET INDUSTRIELLE

Par **L. GESCHWIND** et **E. SELIER**, Chimistes.

Grand in-8 de iv-668 pages avec 130 figures; 1902 (E. I.)..... 20 fr.



# INDUSTRIES DU SULFATE D'ALUMINIUM, DES ALUNS ET DES SULFATES DE FER,

Par **Lucien GESCHWIND**, Ingénieur-Chimiste.

Un volume grand in-8, de VIII-364 pages, avec 195 figures; 1899 (E. I.). 10 fr.

---

# COURS DE CHEMINS DE FER

PROFESSÉ A L'ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES,

Par **C. BRICKA**,

Ingénieur en chef de la voie et des bâtiments aux Chemins de fer de l'État.

DEUX VOLUMES GRAND IN-8; 1894 (E. T. P.)

TOME I : avec 326 fig.; 1894.. 20 fr. | TOME II : avec 177 fig.; 1894.. 20 fr.

---

# COUVERTURE DES ÉDIFICES

ARDOISES, TUILES, MÉTAUX, MATIÈRES DIVERSES,

Par **J. DENFER**,

Architecte, Professeur à l'École Centrale.

UN VOLUME GRAND IN-8, AVEC 429 FIG.; 1893 (E. T. P.).. 20 FR.

---

# CHARPENTERIE MÉTALLIQUE

MENUISERIE EN FER ET SERRURERIE,

Par **J. DENFER**,

Architecte, Professeur à l'École Centrale.

DEUX VOLUMES GRAND IN-8; 1894 (E. T. P.).

TOME I : avec 479 fig.; 1894.. 20 fr. | TOME II : avec 571 fig.; 1894.. 20 fr.

---

# ÉLÉMENTS ET ORGANES DES MACHINES

Par **Al. GOUILLY**,

Ingénieur des Arts et Manufactures.

GRAND IN-8 DE 406 PAGES, AVEC 710 FIG.; 1894 (E. I.)... 12 FR.



MÉTALLURGIE GÉNÉRALE

**PROCÉDÉS DE CHAUFFAGE**

Par **U. LE VERRIER**,

Ingénieur en chef des Mines, Professeur au Conservatoire des Arts et Métiers.

Grand in-8, de 367 pages, avec 171 figures; 1902 (E. I.) ..... 12 fr.

---

**VERRE ET VERRERIE**

Par **Léon APPERT** et **Jules HENRIVAUX**, Ingénieurs.

Grand in-8 avec 130 figures et 1 atlas de 14 planches; 1894 (E. I.)..... 20 fr.

---

BLANCHIMENT ET APPRÊTS

**TEINTURE ET IMPRESSION**

PAR

**Ch.-Er. GUIGNET**,

Directeur des teintures aux Manufac-  
tures nationales  
des Gobelins et de Beauvais,

**F. DOMMER**,

Professeur à l'École de Physique  
et de Chimie industrielles  
de la Ville de Paris,

**E. GRANDMOUGIN**,

Chimiste, ancien Préparateur à l'École de Chimie de Mulhouse.

GR. IN-8, AVEC 368 FIG., ET ÉCH. DE TISSUS IMPRIMÉS; 1895 (E. I.). 30 FR.

---

**RÉSISTANCE DES MATÉRIAUX**

Par **Aug. FÖPPL**, Professeur à l'Université technique de Munich.

TRADUIT DE L'ALLEMAND PAR **E. HAHN**, Ing. de l'École Polytechnique de Zurich.

GRAND IN-8, DE 489 PAGES, AVEC 74 FIG.: 1901 (E. I.)... 15 FR.

---

**CONSTRUCTION PRATIQUE des NAVIRES de GUERRE**

Par **A. CRONEAU**,

Professeur à l'École d'application du Génie maritime.

TOME I : avec 305 fig. et un Atlas de 11 pl. in-4°; 1894..... 18 fr.

TOME II : avec 359 fig.; 1894..... 15 fr.



PONTS SOUS RAILS ET PONTS-ROUTES A TRAVÉES  
MÉTALLIQUES INDÉPENDANTES.

## FORMULES, BARÈMES ET TABLEAUX

Par **Ernest HENRY**,

Inspecteur général des Ponts et Chaussées.

UN VOLUME GRAND IN-8, AVEC 267 FIG.; 1894 (E. T. P.).. 20 FR.

Calculs rapides pour l'établissement des projets de ponts métalliques et pour le contrôle de ces projets, sans emploi des méthodes analytiques ni de la statique graphique (économie de temps et certitude de ne pas commettre d'erreurs).

---

CHEMINS DE FER.

## EXPLOITATION TECHNIQUE

PAR MM.

**SCHÖLLER**,

Chef adjoint des Services commerciaux  
à la Compagnie du Nord.

**FLEURQUIN**,

Inspecteur des Services commerciaux  
à la même Compagnie.

UN VOLUME GRAND IN-8, AVEC FIGURES: 1901 (E. I.)..... 12 FR.

---

## TRAITÉ DES INDUSTRIES CÉRAMIQUES

TERRES CUITES.

PRODUITS RÉFRACTAIRES. FAÏENCES. GRÈS. PORCELAINES.

Par **E. BOURRY**,

Ingénieur des Arts et Manufactures.

GRAND IN-8, DE 755 PAGES, AVEC 349 FIG.; 1897 (E. I.). 20 FR.

---

RÉSUMÉ DU COURS

DE

## MACHINES A VAPEUR ET LOCOMOTIVES

PROFESSÉ A L'ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES,

Par **J. HIRSCH**,

Inspecteur général honoraire des Ponts et Chaussées,  
Professeur au Conservatoire des Arts et Métiers.

2<sup>e</sup> édition. Gr. in-8 de 510 p. avec 314 fig.; 1898 (E. T. P.). 18 fr.



# LE VIN ET L'EAU-DE-VIE DE VIN

Par **Henri DE LAPPARENT**,

Inspecteur général de l'Agriculture.

INFLUENCE DES CÉPAGES, CLIMATS, SOLS, ETC., SUR LE VIN, VINIFICATION,  
CUVERIE, CHAIS, VIN APRES LE DÉCUVAGE. ÉCONOMIE, LÉGISLATION.

GR. IN-8 DE XII-533 P., AVEC 111 FIG. ET 28 CARTES; 1895 (E. I.) 12 FR.

---

# TRAITÉ DE CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE

Par **A. JOANNIS**, Prof<sup>r</sup> à la Faculté de Bordeaux,

TOME I: 688 p., avec fig.; 1896. 20 fr. | TOME II: 718 p., avec fig. 1896. 15 fr.

---

# MANUEL DE DROIT ADMINISTRATIF

Par **G. LECHALAS**, Ingénieur en chef des Ponts et Chaussées.

TOME I; 1889; 20 fr. — TOME II: 1<sup>re</sup> partie; 1893; 10 fr. 2<sup>e</sup> partie; 1898; 10 fr.

---

# MACHINES FRIGORIFIQUES

PRODUCTION ET APPLICATIONS DU FROID ARTIFICIEL,

Par **H. LORENZ**, Professeur à l'Université de Halle.

TRADUIT DE L'ALLEMAND PAR **P. PETIT**, et **J. JAQUET**.

Grand in-8 de ix-186 pages, avec 131 figures; 1898 (E. I.)... 7 fr.

---

# COURS DE CHEMINS DE FER

(ÉCOLE SUPÉRIEURE DES MINES),

Par **E. VICAIRE**, Inspecteur général des Mines,

rédigé et terminé par **F. MAISON**, Ingénieur des Mines.

Gr. in-8 de 581 pages avec nombreuses fig.; 1903 (E. I.)... 20 fr.

---

# COURS DE GÉOMÉTRIE DESCRIPTIVE

ET DE GÉOMÉTRIE INFINITÉSIMALE,

Par **Maurice D'OCAGNE**,

Ingr et Prof<sup>r</sup> à l'École des Ponts et Chaussées, Répétiteur à l'École Polytechnique.

GR. IN-8, DE XI-428 P., AVEC 340 FIG.; 1896 (E. T. P.)... 12 FR.



## ASSOCIATIONS OUVRIÈRES ET PATRONALES

Par P. HUBERT-VALLEROUX, Docteur en Droit.

GRAND IN-8 DE 361 PAGES; 1899 (E. I.)..... 10 FR.

---

## FOURS A GAZ A CHALEUR RÉGÉNÉRÉE

Par F. TOLDT, Ingén. Traduit par F. DOMMER, Ingén. des Arts et Manufactures.

Un volume grand in-8 de 392 pages, avec 68 figures; 1900 (E. I.). 11 fr.

---

## ANALYSE INFINITÉSIMALE

A L'USAGE DES INGÉNIEURS (E.T.P.)

Par E. ROUCHÉ et L. LÉVY,

TOME I : *Calcul différentiel*. VIII-557 pages, avec 45 figures; 1900..... 15 fr.

TOME II : *Calcul intégral*. 829 pages, avec 50 figures; 1903..... 15 fr.

---

## COURS D'ÉCONOMIE POLITIQUE

PROFESSÉ A L'ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES (E.T.P.),

Par C. COLSON, Conseiller d'État.

TOME I : *Exposé général des Phénomènes économiques. Le travail et les questions ouvrières*. Volume de 600 pages; 1901..... 10 fr.

TOME II : *La Propriété des biens corporels et incorporels. Le Commerce et la circulation*. Volume de 774 pages; 1903..... 10 fr.

TOME III..... (Sous presse.)

---

## LA TANNERIE

Par L. MEUNIER et C. VANEY,

Professeurs à l'École française de Tannerie

et publié sous la direction de LÉO VIGNON,

Directeur de l'École française de Tannerie.

GRAND IN-8 DE 650 PAGES AVEC 98 FIGURES; 1903 (E. I.) 20 FR.



# BIBLIOTHÈQUE PHOTOGRAPHIQUE

---

La Bibliothèque photographique se compose de plus de 200 volumes et embrasse l'ensemble de la Photographie considérée au point de vue de la Science, de l'Art et des applications pratiques.

## DERNIERS OUVRAGES PARUS :

### **LES PHOTOTYPES SUR PAPIER AU GÉLATINOBROMURE,**

Par F. QUÉNISSET.

In-18 jésus, avec figures et 1 planche spécimen; 1901..... 1 fr. 25 c.

### **A B C DE LA PHOTOGRAPHIE MODERNE,**

Par W.-K. BURTON.

5<sup>e</sup> édition. Traduction sur la 12<sup>e</sup> édition anglaise, par G. HUBERSON.

In-18 jésus, avec figures; 1901..... 3 fr.

### **LES AGRANDISSEMENTS PHOTOGRAPHIQUES,**

Par A. COURRÈGES, Praticien.

In-18 jésus, avec 12 figures; 1901..... 2 fr.

### **LA PHOTOGRAPHIE. TRAITÉ THÉORIQUE ET PRATIQUE,**

Par A. DAVANNE.

2 beaux volumes grand in-8, avec 234 fig. et 4 planches spécimens... 32 fr.

Chaque volume se vend séparément..... 16 fr.

### **LE MUSÉE RÉTROSPECTIF DE LA PHOTOGRAPHIE**

A L'EXPOSITION UNIVERSELLE DE 1900,

Par A. DAVANNE, M. BUCQUET et L. VIDAL.

Grand in-8 avec nombreuses figures et 11 planches; 1903..... 5 fr.

### **LA PHOTOGRAPHIE SOUTERRAINE**

Par E. MARTEL.

In-18 jésus avec 16 planches; 1903..... 2 fr. 50 c.



## TRAITÉ ENCYCLOPÉDIQUE DE PHOTOGRAPHIE,

Par C. FABRE, Docteur ès Sciences.

4 beaux vol. grand in-8, avec 724 figures et 2 planches; 1889-1891... 48 fr.  
*Chaque volume se vend séparément 14 fr.*

Des suppléments destinés à exposer les progrès accomplis viennent compléter ce Traité et le maintenir au courant des dernières découvertes.

1<sup>er</sup> Supplément (A). Un beau vol. gr. in-8 de 400 p. avec 176 fig.; 1892. 14 fr.

2<sup>e</sup> Supplément (B). Un beau vol. gr. in-8 de 424 p. avec 221 fig.; 1897. 14 fr.

3<sup>e</sup> Supplément (C). Un beau vol. gr. in-8 de 400 pages; 1903..... 14 fr.

Les 7 volumes se vendent ensemble..... 84 fr.

## LA PHOTOGRAPHIE SIMPLIFIÉE ET LA LUMIÈRE ARTIFICIELLE,

Par Auguste PIERRE PETIT fils.

In-18 jésus, avec 30 figures; 1903 ..... 2 fr.

## MANUEL DU PHOTOGRAPHE AMATEUR,

Par F. PANAJOU,

Chef du Service photographique à la Faculté de Médecine  
de Bordeaux.

3<sup>e</sup> ÉDITION COMPLÈTEMENT REFOUNDUE ET CONSIDÉRABLEMENT AUGMENTÉE.

Petit in-8, avec 63 figures; 1899..... 2 fr. 75 c.

## PRÉPARATION DES PLAQUES AU GÉLATINOBROMURE,

PAR L'AMATEUR LUI-MÊME.

Par RIS-PAQUOT.

In-16 raisin, avec figures; 1903..... 2 fr.

## TRAITÉ PRATIQUE DES TIRAGES PHOTOGRAPHIQUES,

Par Ch. SOLLET.

Volume in-16 raisin de vi-240 pages; 1902..... 4 fr.

## ESTHÉTIQUE DE LA PHOTOGRAPHIE.

Un volume de grand luxe in-4 raisin, avec 14 planches et 150 figures. 16 fr.

## TRAITÉ PRATIQUE

## DE PHOTOGRAVURE EN RELIEF ET EN CREUX,

Par Léon VIDAL.

In-18 jésus de xiv-445 p. avec 65 figures et 6 planches; 1900..... 6 fr. 50 c.

## TRAITÉ PRATIQUE DE PHOTOCHROMIE

Par Léon VIDAL.

In-18 jésus avec 95 figures et 14 planches; 1903..... 7 fr. 50 c.

(Novembre 1903.)



*Derniers ouvrages parus*

Section du Biologiste

- FAISANS. — Maladies des organes respiratoires.
- MAGNAN et SÉRIEUX. — I. Le délire chronique. — II. La paralysie générale.
- G. WEISS. — Electro-physiologie.
- BAZY. — Maladies des voies urinaires. (4 vol.).
- TROUSSEAU. — Hygiène de l'œil.
- FÈRE. — Epilepsie.
- LAVERAN. — Paludisme.
- POLIN et LABIT. — Aliments suspects.
- BERGONIE. — Physique du physiologiste et de l'étudiant en médecine.
- MÉGNIN. — I. Les acariens parasites. — II. La faune des cadavres.
- DEMELIN. — Anatomie obstétricale.
- TH. SCHLÉSING fils. — Chimie agricole.
- CRÉNOT. — I. Les moyens de défense dans la série animale. — II. L'influence du milieu sur les animaux.
- A. OLIVIER. — L'accouchement normal.
- BERGÉ. — Guide de l'étudiant à l'hôpital.
- CHARRIN. — Poisons de l'organisme (3 vol.).
- ROGER. — Physiologie du foie.
- BROCQ et JACQUET. — Précis élémentaire de dermatologie (5 vol.).
- HANOT. — De l'endocardite aiguë.
- DE BRUN. — Maladies des pays chauds. (2 vol.).
- BROCA. — Tumeurs blanches des membres chez l'enfant.
- DU CAZAL et CATRIN. — Médecine légale militaire.
- LAPERSONNE (DE). — Maladies des paupières.
- KÖHLER. — Applications de la photographie aux sciences naturelles.
- BEAUREGARD. — Le microscope.
- LESAGE. — Le choléra.
- LANNELONGUE. — La tuberculose chirurgicale.
- CORNEVIN. — Production du lait.
- J. CHATIN. — Anatomie comparée (4 vol.).
- CASTEX. — Hygiène de la voix.
- MERKLEN. — Maladies du cœur.
- G. ROCHÉ. — Les grandes pêches maritimes modernes de la France.
- OLLIER. — I. Résections sous-périostées. — II. Résections des grandes articulations.
- LETULLE. — Pus et suppuration.
- CRITZMAN. — Le cancer. — La goutte.
- ARMAND GAUTIER. — La chimie de la cellule vivante.
- SÉGLAS. — Le délire des négations.
- STANISLAS MEUNIER. — Les météorites.
- GRÉHANT. — Les gaz du sang.
- NOCARD. — Les tuberculoses animales et la tuberculose humaine.
- MOUSSOUS. — Maladies congénitales du cœur.
- BERTHAULT. — Les prairies (3 vol.).
- TROUËSSART. — Parasites des habitations humaines.
- LAMY. — Syphilis des centres nerveux.
- RECLUS. — La cocaine en chirurgie.
- THOULET. — Océanographie pratique.
- HOUDAILLE. — Météorologie agricole.
- VICTOR MEUNIER. — Sélection et perfectionnement animal.
- HENOCQUE. — Spectroscopie biologique (3 vol.).
- GALIPPE et BARRÉ. — Le pain (2 v.).
- LE DANTEC. — I. La matière vivante. — II. La bactériologie charbonneuse. — III. La forme spécifique.
- L'HÔTE. — Analyse des engrais.
- LARBALÉTRIER. — Les tourteaux. — Résidus industriels employés comme engrais (2 vol.). — Beurre et margarine. — Tourbe et Tourbières. — Sel, Salines et Marais salants.
- LE DANTEC et BERARD. — Les sporozoaires.
- DEMMLER. — Soins aux malades.
- DALLEMAGNE. — La criminalité (3 vol.). — La volonté (3 vol.).
- BRAULT. — Des artérites (2 vol.).
- RAVAZ. — Reconstitution du vignoble.
- EHLERS. — L'ergotisme.
- BONNIER. — L'oreille (5 vol.).
- DESMOULINS. — Conservation des produits et denrées agricoles.
- LOVERDO. — Le ver à soie.
- DUBREUILH et BEILLE. — Les parasites animaux de la peau humaine.
- KAYSER. — Les levures.
- COLLET. — Troubles auditifs des maladies nerveuses. — Laryngoscopie.
- LOUBIÉ. — Essences forestières (2 vol.).
- MONOD. — L'appendicite.
- DELOBEL et COZETTE. — La vaccine.
- WURTZ. — Technique bactériologique.
- BAUBY. — L'occlusion intestinale.
- LAULANIÉ. — Energétique musculaire.
- MALPEAUX. — La pomme de terre. — La betterave à sucre.
- GIRAUDEAU. — Péricardites.
- BERTHELOT (M.). — Chaleur animale (2 vol.).
- MAURANGE (G.). — Péritonite tuberculeuse.
- MARTIN (O.). — La fièvre typhoïde.
- GOUGET. — Insuffisance hépatique.
- GASSER. — Analyse des eaux potables.
- MARIE. — La Rage.
- ROMME. — I. L'alcoolisme et la lutte contre l'alcool en France. — II. La lutte sociale contre la Tuberculose.
- HEDON. — Physiologie du Pancréas.
- PLUMANDON. — Les Orages et la Grêle.
- SEURAT. — L'Huître perlière.
- ALQUIER. — Aliments végétaux du Bétail. — I. Analyse élémentaire. — II. Analyse immédiate.
- PACTET et COLIN. — I. Les Aliénés devant la Justice. — II. Les Aliénés dans les Prisons.
- VASCHIDE et VURPAS. — Psychologie du Délire.
- VOUZELLE. — La Syphilis : I. Chancre et Syphilis secondaire. — II. Syphilis tertiaire et Hérédo-Syphilis.
- BODIN. — Les Champignons parasites de l'Homme.



# ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE DES AIDE-MÉMOIRE

*Derniers ouvrages parus*

## Section de l'Ingénieur

- PICOU. — Distribution de l'électricité. (2 vol.). — Canalisations électriques.
- DWELSHAUVERS-DERY. — Machine à vapeur. — I. Calorimétrie. — II. Dynamique.
- A. MADAMET. — Tiroirs et distributeurs de vapeur. — Déteinte variable de la vapeur. — Epures de régulation.
- AIMÉ WITZ. — I. Thermodynamique. — II. Les moteurs thermiques.
- H. GAUTIER. — Essais d'or et d'argent.
- BERTIN. — État de la marine de guerre.
- BERTHELOT. — Calorimétrie chimique.
- DE VIARIS. — L'art de chiffrer et déchiffrer les dépêches secrètes.
- GUILLAUME. — Unités et étalons.
- WIDMANN. — Principes de la machine à vapeur.
- MINEL (P.). — Électricité industrielle. (2 vol.). — Électricité appliquée à la marine. — Régularisation des moteurs des machines électriques.
- HEBERT. — Boissons falsifiées.
- NAUDIN. — Fabrication des vernis.
- SINIGAGLIA. — Accidents de chaudières.
- VERMAND. — Moteurs à gaz et à pétrole.
- BLOCH. — Eau sous pression.
- DR MARCHENA. — Machines frigorifiques (2 vol.).
- PRUD'HOMME. — Teinture et impression.
- SOREL. — I. La rectification de l'alcool. — II. La distillation.
- DE BILLY. — Fabrication de la fonte.
- HENNEBERT (C<sup>1</sup>). — I. La fortification. — II. Les torpilles sèches. — III. Bouches à feu. — IV. Attaque des places. — V. Travaux de campagne. — VI. Communications militaires.
- CASPARI. — Chronomètres de marine.
- LOUIS JACQUET. — La fabrication des eaux-de-vie.
- DUDEBOUT et CRONEAU. — Appareils accessoires des chaudières à vapeur.
- C. BOURLET. — Bicycles et bicyclettes.
- H. LÉAUTÉ et A. BÉRARD. — Transmissions par câbles métalliques.
- HATT. — Les marées.
- H. LAURENT. — I. Théorie des jeux de hasard. — II. Assurances sur la vie. — III. Opérations financières.
- C<sup>1</sup> VALLIER. — Balistique (2 vol.). — Projectiles. Fusées. Cuirasses (2 vol.).
- LELOUTRE. — Machines à vapeur. I. Fonctionnement. — II. Echappement.
- DARIES. — Cubature des terrasses. — Conduites d'eau. — Calcul des canaux.
- SIDERSKY. — I. Polarisation et saccharimétrie. — II. Constantes physiques.
- NIEWENGLOWSKI. — Applications scientifiques et industrielles de la photographie (2 vol.). — Chimie des manipulations photographiques (2 vol.).
- ROCQUES (X.). — Alcools et eaux-de-vie. — Le Cidre.
- MOESSARD. — Topographie.
- BOURSAULT. — Calcul du temps de pose. — Eaux potables et industrielles.
- SEGUÉLA. — Les tramways.
- LEFEVRE (J.). — I. La spectroscopie. — II. La spectrométrie. — III. Eclairage électrique. — IV. Eclairage aux gaz, aux huiles, aux acides gras. — V. Liquéfaction des gaz.
- BARILLOT (E.). — Distillation des bois.
- MOISSAN et OUVRARD. — Le nickel.
- URBAIN. — Les succédanés du chiffon en papeterie.
- LOPPÉ. — I. Accumulateurs électriques. — II. Transformateurs de tension.
- ARIÈS. — I. Chaleur et énergie. — II. Thermodynamique.
- FABRY. — Piles électriques.
- HENRIET. — Les gaz de l'atmosphère.
- DUMONT. — Electromoteurs. — Automobiles sur rails.
- MINET (A.). — I. L'électro-métallurgie. — II. Les fours électriques. — III. L'électro-chimie. — IV. L'électrolyse. — V. Analyses électrolytiques. — VI. Galvanoplastie et Galvanostégie.
- DUFOUR. — Tracé d'un chemin de fer.
- MIRON (F.). — Les huiles minérales.
- BORNECQUE. — Armement portatif.
- LAVERGNE. — Les turbines.
- PÉRISSE. — Automobiles sur routes.
- LECORNU. — Régularisation du mouvement dans les machines.
- LE VERRIER. — La fonderie.
- SEYRIG. — Statique graphique (2 vol.).
- LAURENT (P.). — Déculassement des bouches à feu. — Résistance des bouches à feu.
- JAUBERT. — Goudron de houille. — Matières colorantes. — Matières odorantes. — Produits aromatiques. — Parfums comestibles. — Garance et Indigo.
- CLERC. — Photographie des couleurs.
- GOURÉ DE VILLEMONTÉE. — Résistance électrique.
- LABBÉ. — Essai des huiles essentielles.
- VANUTBERGHE. — Exploitation des forêts (2 vol.).
- VIGNERON et LKTHEULE. — Mesures électriques (2 vol.).
- POZZI-ESCOT. — Analyse chimique (2 v.). — Analyse des gaz. — Les Diastases.
- PERSOZ. — Essai des matières textiles.
- THOMAS. — I. Phénomènes de dissolution et leurs applications. — II. Matières colorantes naturelles. — III. Plantes tinctoriales.
- GAGES. — Métaux dérivés du fer : I. Leur travail. — II. Leur élaboration : Foyers métallurgiques. — III. Leur élaboration : Réactions métallurgiques.
- BLONDEL. — Moteurs synchrones à courants alternatifs.
- GUICHARD. — I. Analyse des eaux potables. — II. L'eau potable devant les municipalités.
- RIGAUD. — Expertises et Arbitrages.
- HALPHEN. — Analyse des matières grasses.
- ASTRUC. — Le Vin.
- D'ÉQUEVILLEY. — Les bateaux sous-marins et les submersibles.
- GAY. — Les câbles sous-marins. Fabrication.