

R. P. R.



BIBLIOTECA CENTRALA

UNIVERSITARĂ

DIN

BUCUREȘTI

Nr. Inventar 3936 Anul _____

Secția med. IX Nr. 33

52

LES FERMENTS

DES

LEUCOCYTES

EN

PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

Noël FIESSINGER

LES FERMENTS

DES

LEUCOCYTES

EN

PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

PRÉFACE DE M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD



875

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VI^e

1923



3976

1935

== Tous droits de traduction ==
de reproduction et d'adaptation
== réservés pour tous pays. ==



Copyright 1923 by
= Masson et C^e =

400865

PRÉFACE

Il est devenu bien banal de dire que sans cesse, sous nos yeux, notre science médicale grandit et se transforme, nous fait mieux comprendre symptômes et processus pathologiques, s'enrichit de chapitres nouveaux. Ne voyons-nous par quelle suite ininterrompue de progrès, s'est constitué l'endocrinologie déjà si révélatrice et si complexe? Comme dans la célèbre comparaison de Pascal, le médecin d'aujourd'hui s'élève sur les épaules de ses devanciers pour voir plus loin et plus net; jusqu'à ce que, l'heure venue et sa tâche remplie, il cède sa place au médecin de demain qui, à son tour, s'élèvera plus haut.

Parmi ces branches nouvelles de la médecine, aucune dans ces dernières années n'a fait de plus étonnants progrès que ce que l'on pourrait presque appeler la *leucocytologie*.

Son histoire scientifique commence avec la découverte mémorable de J. Cohnheim. Mais quand la *diapédèse* nous fut révélée, elle n'apparut que comme une très curieuse expérience de physiologie dont nul encore ne pouvait présenter la haute portée.

Cette première étape conduisit plus tard à la seconde, la *phagocytose* de Metchnikoff, et cette fois on commença à comprendre les buts et le mode d'action des migrations leucocytaires. On vit le leucocyte s'attaquer directement au microbe ou au corps étranger, l'englober, le détruire par une sorte

240.276

de digestion intra-cellulaire; la migration, phénomène physique, s'expliquait par des conditions variables d'attraction ou de non attraction leucocytaire, et la *chimiotaxie* positive ou négative devenait l'acte premier, la diapédèse étant l'acte second, et l'épuration phagocytaire l'acte terminal. Dès lors, pour que le cycle fut complet, il ne restait plus qu'à se demander comment s'accomplissait dans le leucocyte la bactériolyse, et la question, comme toujours en médecine, devenait en dernier ressort d'*ordre chimique*.

Sur cette donnée nouvelle, les travaux se sont multipliés, et parmi les plus ingénieux et les mieux inventifs de ces chercheurs, Noël Fiessinger a su mériter une des premières places. Par une analyse physio-pathologique minutieuse, par une expérimentation très variée, il nous a montré la multiplicité des ferments sécrétés par les diverses variétés de leucocytes, et le rôle capital qui leur revient dans l'évolution des processus morbides. Rien n'est plus attachant ni plus instructif que la lecture de son livre, et elle nous conduit à cette conclusion que le leucocyte mérite d'être considéré comme une véritable *glande endocrine mono-cellulaire*, trouvant à la fois dans le milieu plasmatique ses éléments de nutrition, d'activité fonctionnelle et ses voies de décharge. Mais en outre cette glande monocellulaire est apte à sécréter les ferments les plus variés et elle est *mobile*, prête à se porter partout où sa mise en action sera utile; l'organisme dispose ainsi pour sa défense d'une multitude de *laboratoires ambulants*, dont chacun sécrètera au moment et au lieu voulus des ferments nécessaires.

Les livres ont, dit-on, leur destinée; je ne suis pas inquiet pour la destinée de celui-ci. Noël Fiessinger, en l'écrivant, a fait œuvre méritoire et utile, pour l'honneur et le plus grand bien de la Science Française.

A. CHAUFFARD.

LES FERMENTS DES LEUCOCYTES

INTRODUCTION

La connaissance des ferments leucocytaires est relativement récente. Pendant longtemps, à la suite de Metchnikoff qui avait attribué la digestion intra-cellulaire à l'action de diastases, *macro-* ou *microcytases*, on n'avait pas saisi l'intérêt qu'il y aurait à pousser l'étude de ces diastases, leur intervention dans le corps même de la cellule en limitait forcément l'action. Mais quand apparut possible la diffusion de ces ferments hors de la cellule, quand l'étude biochimique permit de fixer la puissance de ces diastases, quand on put enfin les classer, les extraire des cellules, du coup se découvrit un horizon nouveau pour les applications à la clinique. Cet horizon est encore brumeux en bien des points, certaines interprétations ne se basent que sur des hypothèses, mais on peut enfin saisir les raisons de certains phénomènes jusqu'alors obscurs dans leur déterminisme.

Le champ d'action du leucocyte ne se limite pas à l'étendue de son cytoplasma; il ne se borne pas à assurer par la phagocytose la destruction des bactéries ou des corps étrangers. Le leucocyte est une véritable cellule glandulaire. Il élabore des ferments, on peut les isoler dans les liquides qui baignent le leucocyte. Seulement, ces ferments n'appartiennent pas à un seul type diastasique. Ils sont de types différents. Cette cellule isolée qu'est le leucocyte possède des facultés aussi et même plus étendues que la cellule pancréatique, pour prendre une des plus complexes de l'organisme. Etudier

actuellement tous ces ferments est chose impossible. Certains échappent encore à l'analyse; on ne connaît que les plus simples et aussi les plus actifs. Nous nous attacherons plus particulièrement à ceux qui interviennent soit en physiologie, soit en pathologie. Envisagés de cette façon, c'est-à-dire plus au point de vue médical qu'au point de vue chimique, ces ferments leucocytaires prennent une grande importance et l'on ne peut les ignorer, pas plus en physiologie qu'en pathologie générale.

Leur étude n'est pas toujours facile. Il faut isoler en quantité suffisante les leucocytes, il faut obtenir des solutions pures de certains seulement de ces leucocytes. Un tel isolement n'est pas toujours réalisé avec les leucocytes du sang normal; on doit agir avec des sangs pathologiques où l'équilibre leucocytaire est complètement bouleversé comme dans les leucémies ou avec des exsudats des séreuses ou des supurations. Ces difficultés techniques expliquent comment de telles études sont restées l'apanage des laboratoires médicaux. Une étude complète des ferments leucocytaires n'est possible que dans le milieu hospitalier, au milieu de cette mine d'une richesse inépuisable pour l'observateur et le chercheur.

Nous avons dû pour pousser cette recherche nous servir de techniques chimiques minutieuses. Le médecin moderne ne doit pas se laisser rebuter par les données et les techniques de la chimie biologique. De jour en jour, en médecine, s'étend le territoire de la biochimie. Les diastases leucocytaires, par leur multiplicité et la complexité de leurs actions vont nous faire parcourir des étapes étendues du métabolisme général. Il est, en effet, plus facile de dire où interviennent ces diastases leucocytaires, que là où elles n'interviennent pas.

Le leucocyte du sang est capable d'élaborer un grand nombre de ferments :

1° *Des ferments d'oxydation et de désoxydation*, ce sont des *oxydases directes*, qui portent directement l'oxygène de l'air sur les substances qu'elles transforment;

Ce sont des *oxydases indirectes*, qui empruntent cette molécule d'oxygène à un peroxyde, d'où leur nom de *peroxydases*;

Ce sont des *catalases*, qui décomposent l'eau oxygénée ;

Ce sont des *réductases*, qui désoxydent un tissu par hydrogénéation.

2° *Des ferments d'hydratation et de déshydratation.* — Les uns agissent sur les protéines qu'ils désintègrent jusqu'aux amino-acides : ce sont les *protéases* ;

ou sur les peptones : ce sont les *peptases* ;

ou sur l'acide nucléique des nucléo-protéides : ce sont les *nucléases*.

Les autres agissent sur les graisses : ce sont les *lipases* dans leurs formes les plus diverses, les *monobutyrimases* et les *lecithinases*.

Les derniers enfin agissent sur les sucres : ce sont les *amylases*, qui dédoublent l'amidon en dextrine et maltose, les *maltases*, qui dédoublent le maltose en deux molécules de glycose, enfin le *ferment glycolytique* qui transforme le glucose sanguin en acide lactique.

3° *Des ferments de coagulation.* — Les uns coagulent le lait, *chymosine* ; les autres coagulent la fibrine : c'est la *thrombine*.

Il suffit de parcourir cette liste pour voir que le leucocyte, cette cellule détachée possède un répertoire diastasique d'une particulière richesse. Tous les ferments ou presque tous, qui dans l'organisme sont sécrétés par des glandes ayant dans ce but subi une différenciation, peuvent être élaborés par cette simple cellule. Il y a là une constatation curieuse, et qui, au point de vue évolutif, semble prouver que les leucocytes ont subi une différenciation d'une complexité troublante. Le leucocyte du sang est devenu une glande à tout faire, peut-être glande de suppléance, située sur la dernière étape des substances incorporées, pour en effectuer les transformations qu'auraient laissées incomplètes les glandes digestives. Mais ce n'est pas tout : le leucocyte est pour la même raison l'agent d'arrêt et de transformation des intoxications et des infections. Protégeant la personnalité biologique de l'organisme, il va lutter par son activité phagocytaire, par ses ferments, par ses anti-

corps, qui ne sont que des ferments d'un autre ordre, pour enrayer l'évolution morbide. Nous verrons quelles lumières nouvelles éclairent la pathologie générale si on donne à ces notions la place qui leur revient de droit et nous esquisserons les conséquences pratiques qui en découlent ou pourraient en découler.

De telle sorte que partis d'une étude chimique, nous élargirons progressivement notre champ d'analyse. Cet ouvrage n'a pas d'autre but que de réunir des faisceaux d'hypothèses sur des bases scientifiques solides; ce sont des voies nouvelles que nous ouvrons sans les poursuivre. Ce livre n'est qu'un prélude d'un grand chapitre de biologie générale; nous aurions voulu l'intituler: « La défense de la personnalité biologique par les diastases leucocytaires ».

*
**

Nous avons réuni dans cet ouvrage en les amalgamant, toutes les publications que depuis près de 15 ans nous avons consacrées à cette étude avec nos distingués collaborateurs, que nous tenons à remercier en tête de ce volume, les Docteurs Pierre-Louis Marie, Joseph Laurence, P. Bauffle, René Clogne, Mlle Roudowska, Pierre Mathieu et Gaston Blum. C'est dire la part qui leur revient dans cette œuvre. Mais nous ne nous sommes pas contentés de cette compilation personnelle; nous avons tenu à mettre le sujet au courant. Au fur et à mesure de nos recherches bibliographiques, nous découvrons l'étendue indéfinie de ce sujet. Les travaux qui l'abordent sont innombrables; c'est un des sujets de biologie les plus étudiés dans ces dernières années. Nous ne pouvons prétendre être complet, c'est impossible; notre but sera touché si nous en montrons seulement l'intérêt général et si le faisceau des faits et des idées que contient ce volume peut être d'une certaine utilité dans l'interprétation des phénomènes et l'orientation des idées.

CHAPITRE PREMIER

LES OXYDASES ET PEROXYDASES

Les oxydases sont des ferments qui, à la température ordinaire et dans des conditions physiologiques, portent rapidement l'oxygène sur des corps que cet oxygène, sans les oxydases, n'attaquerait que bien plus lentement. Ces substances rentrent dans la classe des diastases et BOURQUELOT (1) a montré qu'elles possèdent les caractères communs aux diastases en général :

1° Possibilité de déterminer, sous un poids infiniment petit, des transformations infiniment grandes;

2° Activité croissante avec la température jusqu'à une limite optima de 45 degrés, faiblissant au delà de 60 degrés pour se détruire complètement à 100 degrés;

3° Précipitation par l'alcool fort;

4° Solubilité dans l'eau;

5° Fixation sur les précipités déterminés au sein des mélanges qui les contiennent;

6° Absence du pouvoir de dialyser.

Chez les êtres vivants, les ferments oxydants doivent être distingués de deux catégories de corps doués de propriétés oxydantes : l'ozone et les ozonides. Ces corps oxydants n'agissent pas comme des ferments; ils n'absorbent pas de l'oxygène durant leur action, puisque celle-ci n'est due qu'à la présence de l'ozone. L'oxygène qu'ils renferment une fois employé, ces corps deviennent inactifs [BOURQUELOT (2)].

Les ferments oxydants se divisent en deux groupes principaux :

Certains ferments sont oxydants à l'aide de l'oxygène de l'air ou du milieu ambiant, auquel ils communiquent une certaine activité chimique. Ce sont les *ferments oxydants directs*. Ils fixent une quantité indéfinie d'oxygène et leur action est toujours accompagnée d'une absorption plus ou moins considérable d'oxygène;

Les autres ferments sont des substances qui, mises en présence de l'eau oxygénée, la décomposent et produisent de l'oxygène naissant, qui possède toutes les propriétés de celui qui a été modifié par le ferment oxydant. Ces ferments sont les *oxydases indirectes*. Ils ont reçu des appellations très différentes : « Sauerstoffübertrager », peroxydase, leptomine et anaéroxydase.

Ces deux espèces d'oxydase sont été étudiées et recherchées dans les tissus animaux. Nous n'insisterons pas sur les recherches chimiques nombreuses faites sur ce sujet [G. BERTRAND, ABELOUS et BIARNÈS (3), JACQUET, SCHMIEDEBERG, SALKOWSKY, PORTIER (4)], pour nous borner seulement à l'étude des réactions microchimiques sur le leucocyte. C'est, qu'en effet, on ne peut étudier l'action oxydante et peroxydante des leucocytes qu'en ayant recours à l'analyse microchimique. Celle-ci donne des résultats si démonstratifs, si précis, si bien à l'abri des causes d'erreur qui s'accumulent en pratique macroscopique du fait de l'action peroxydante des hématies, que tous les travaux modernes sur les oxydases des leucocytes n'utilisent comme technique que les épreuves d'oxydation des leucocytes desséchés, mais non fixés, recueillis par un étalement sur lame.

TECHNIQUES

Les techniques proposées pour la recherche des oxydases ou peroxydases sont nombreuses.

LEONARDO MARTINOTTI (5) en rapporte 66.

A. Oxydases directes. — Les trois premières se rapportent aux oxydases directes : ce sont celles de WALTHER H. SCHULTZE (6) :

TECHNIQUE A (réactif de Röhmann et Spitzer). — On prépare deux solutions :

Une solution de naphtol- α à 1 p. 100 à chaud à laquelle on ajoute, après refroidissement, autant de potasse qu'il est nécessaire pour obtenir la dissolution complète du naphtol (1 centimètre cube de potasse suffit pour 100 grammes d'eau). WINCKLER remplace la potasse par la soude, mais SCHULTZE préfère la potasse ;

Une solution de diméthylparaphénylènediamine à 1 p. 100.

Ces deux solutions sont mélangées à parties égales après filtration. On dépose une goutte du mélange sur une coupe à réfrigération, après fixation au formol, ou sur une lame de sang, et on recouvre d'une lamelle. Après 5 minutes, on peut en faire l'examen au microscope.

TECHNIQUE B. — Mélanger à parties égales une solution à 2 p. 100 de « Mikrocidin » (de Merck), composé sodique de naphtol- β et une solution à 1 p. 100 de chlorhydrate de diméthylparaphénylènediamine. Ce mélange donne des granulations vertes dans les tissus oxydants, même après fixation par le Kaiserling. Cette technique a l'avantage sur la précédente de ne pas colorer les graisses et de permettre une coloration combinée avec le Soudan III.

TECHNIQUE C. — Mélanger à parties égales une solution alcaline de naphtol et une solution aqueuse à 1 p. 100 de paranitrosodiméthylanilin. Filtrer. Le liquide jaune colore les granulations oxydantes en brun noir.

Beaucoup de techniques ultérieures dérivent de ces premières techniques de SCHULTZE :

BARLOCCO et PELLIGRINI (α naphtol + chlorhydrate de méthylparaphénylènediamine).

SAPEGNO (réactif I de Schultze en solution alcoolique pour coloration vitale).

GIERKE (le même, en solution physiologique).

PAPPENHEIM (solution ammoniacale de α naphtol + paraphénylènediamine).

DENIGÈS (r. de métaphénylènediamine).

STORCH (paraphénylènediamine).

GRAHAM (7) (α naphtol-pyronine).

ROTHENFUSSER (α naphtilamine à 2 p. 100 + paraphénylènediamine, 2 p. 100).

(α — — — + benzidine, 2 p. 100 àà).

(α — — — + diphénylhrydrazine, 2 p. 100 àà).

NOEL FIESSINGER et L. ROUNOWSKA (8) (naphtol- α 1/4000 + paraphénylènediamine 1/1000).

Dans un travail récent (9), nous avons proposé une nouvelle technique qui nous a paru donné des résultats constants, faciles à apprécier :

a) Fixation : 2 minutes des lames étalées et séchées avec :

Formol à 40 p. 100	9 parties.
Alcool à 95 p. 100	1 partie.

b) Traiter ensuite avec le mélange à parties égales des deux solutions suivantes préparées depuis dix jours :

α . — Naphtol α	1 gramme.
Alcool absolu.	30 grammes.
Ammoniaque concentré	2 gouttes.
Eau distillée.	100 grammes.
β . — Paraphénylènediamine, solution aqueuse à 1 p. 100.	

Nous avons préféré l'emploi de ces solutions fortes pour le sang aux solutions faibles que nous avons préconisées en 1912 pour l'étude des coupes à réfrigération.

B. Oxydases indirectes ou peroxydases. — La découverte de la réaction peroxydasique des leucocytes appartient sans conteste à FISCHEL (10). Il utilise une solution de sel sulfosodique de benzidine contenant des traces de peroxyde d'hydrogène. KREIBICH (11), un peu plus tard, frappé des résultats inconstants que donne la technique de FISCHEL, propose de neutraliser la solution ou de l'acidifier légèrement avec un peu d'acide chlorhydrique.

En 1912, nous proposons avec L. ROUNOWSKA (8), une technique qui nous donne d'excellentes préparations.

Sur une lame bien étalée, verser une solution à 2 p. 100 dans l'alcool absolu de benzidine pure. On laisse dix minutes en contact et on fait couler la solution que l'on remplace par une solution d'eau oxygénée. Cette eau oxygénée est obtenue en diluant 20 fois l'eau oxygénée « Perhydrol » Merck. Quand le sang étalé se colore en vert pâle, on balaie l'eau oxygénée avec de l'eau distillée et on sèche rapidement au papier buvard. On peut faire suivre cette technique d'une coloration très courte dans une safranine faible.

Dans cette technique, nous tenions à insister sur plusieurs détails importants :

1° *L'acidité de l'eau oxygénée.* — Nous avons observé que les eaux oxygénées fortement acides ne donnaient pas d'aussi belles préparations que les eaux faiblement acides, comme le « Perhydrol ». Mais, entre les eaux faiblement acides, les eaux légèrement alcalines et les eaux neutres, il n'y a pas notable différence.

2° *La concentration de l'eau oxygénée.* — Ici, nous touchons un des points les plus curieux de nos recherches. Si l'eau oxygénée est trop concentrée (20 volumes, 30 à 50 volumes), il se produit deux ordres de réactions qui empêchent l'observation des résultats que nous cherchons : fréquemment, les leucocytes polynucléaires éclatent sous l'effet d'un gros dégagement d'oxygène ; d'autre part, les hématies se colorent fortement en bleu et semblent fixer dans cette coloration tout l'oxygène mis en liberté, au détriment des leucocytes. Aussi, sommes-nous arrivés à cette conclusion pratique : si, durant notre réaction, des bulles d'O se dégagent au moment de l'application d'H²O², on peut être certain que les leucocytes ne vont pas présenter de réaction microchimique. Pour obtenir une belle réaction, il faut une H²O² très diluée et il faut que les globules rouges restent entièrement étrangers à la réaction. Cette constatation n'a qu'un intérêt technique ; elle nous semble préciser nettement un degré dans ce que nous appellerons la *puissance catalytique*. Les éléments du sang se divisent en deux espèces d'éléments nettement distincts : des *éléments à puissance catalytique faible* : ce sont des *hématies*, qui agissent plus par leur constitution ferrugineuse que par une véritable oxydase, et des *éléments à puissance catalytique forte* : ce sont les leucocytes, qui, nous le démontrerons, agissent à l'aide d'une oxydase-ferment. Les premiers ne peuvent manifester leur présence que si l'eau oxygénée est très concentrée ; les seconds bleussent la benzidine avec des solutions très diluées, au point que les hématies se teignent à peine.

3° *La concentration de la benzidine.* — Les titres de 1 à 2 p. 100 sont ceux qu'il faut choisir. Inutile d'employer des concentrations plus fortes qui pourraient donner des précipités en aiguilles sur les lames de sang.

Ces conditions pratiques que nous formulons en 1912 sont remarquablement observées par RUBINO (de Gênes) (11) qui emploie une solution de benzidine dans l'alcool méthylique à 10 p. 100 et ajoute une goutte d'H²O² et par G. S. GRAHAM (12), dans une technique que nous avons modifiée en supprimant la fixation alcoolo-formolée.

Les lames de sang ont été traitées sans fixation alcoolique ni formolée par la solution suivante :

Alcool à 75 p. 100.	100
Cristaux de benzidine	0,5
Eau oxygénée	0,2

Laisser en contact 15 à 20 minutes, laver à l'eau et sécher au papier buvard. Souvent nous avons complété cette réaction par une coloration avec notre poly-éosinate méthylique.

On pourra au besoin compléter la coloration par une coloration basique, par une thionine, par exemple. GRAHAM dans un récent mémoire, conseille de colorer par la solution suivante :

Thionine saturée dans l'alcool à 75°	10 cmc.
Solution de carbonate de soude à 2 p. 100.	2 gouttes.

Cette coloration par la thionine basique aurait l'avantage de permettre une teinture métachromatique des granulations basophiles contrastant avec la réaction oxydasique des autres granulations neutrophiles et acidophiles.

Résultats de ces réactions. 1° OXYDASES DIRECTES. — C'est sur le sang tout d'abord que portèrent les premières recherches microchimiques des oxydases. Les leucocytes offraient à ce sujet un matériel admirable. Le premier, SCHULTZE (13) montre que les leucocytes de la série myéloïde, en particulier les polynucléaires, donnaient la réaction des oxydases directes.

Celle-ci consiste dans l'apparition dans le corps du leucocyte de nombreuses et très fines granulations violacées qui donnent au cytoplasme un aspect poussiéreux plus ou moins dense et plus ou moins foncé.

Cette réaction est prédominante dans les polynucléaires neutrophiles. Elle s'observe aussi sur les polynucléaires éosinophiles. Par contre, les mononucléaires sont généralement exempts de toute granulation résultant d'une réaction oxydante, exception cependant pour certains grands mononucléaires, où peut se manifester parfois une légère réaction. En somme, *cette réaction appartient aux leucocytes de la série myéloïde.* Les renseignements fournis par l'étude du

EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — **Réaction oxydante directe des polynucléaires.** — Sang normal de l'homme. Dessin à la chambre claire. Technique : naphтол α 1/4.000, paraphénylènediamine 1/1.000.

(NOEL FIESSINGER et L. ROUDOWSKA).

Fig. 2. — **Réaction oxydante directe.** — Sang de leucémie myélogène chronique. Les mononucléaires sont des myélocytes et les polynucléaires sont des polynucléaires neutrophiles. Technique : naphтол α 1/4.000, paraphénylènediamine 1/1.000.

(NOEL FIESSINGER et L. ROUDOWSKA).

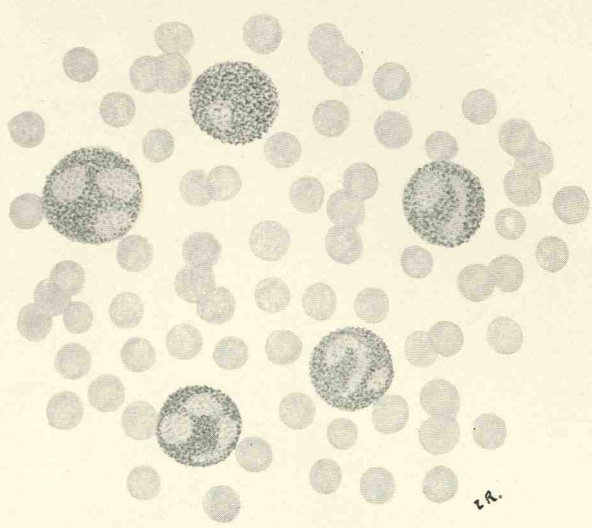


FIG. I.

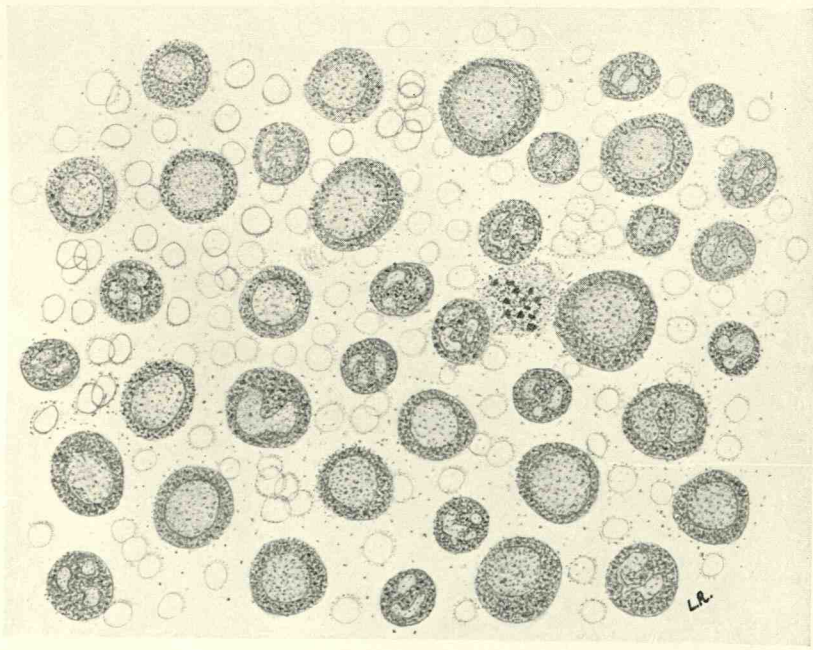


FIG. 2 (Noël Fiessinger et L. Roudowska)



sang dans les états pathologiques viennent confirmer cette notion du caractère *myéloïde* des leucocytes à réaction oxydante.

Dans les *leucémies*, ainsi, on peut distinguer, avec SCHULTZE(14), deux types de leucémies : les leucémies lymphoïdes et les leucémies myéloïdes. Dans les leucémies lymphoïdes, la réaction reste toujours négative sur les nombreux éléments mononucléaires du sang. Par contre, dans les leucémies myéloïdes chroniques, il en est différemment : tous les myélocytes, tous les polynucléaires et, en général, tous les éléments qui appartiennent à la série médullaire, donnent une réaction granuleuse des plus évidentes et qui suffit pour faire le diagnostic de la nature de la leucémie. Nous en avons observé de nombreux exemples démonstratifs. Il résulte de nos examens que tous les myélocytes granuleux donnent la réaction et, mieux encore, il n'est pas rare de l'observer sur des globules rouges à noyaux, en particulier sur les mégalo-blastes.

270278
Nous avons pu étudier cette réaction dans plusieurs *anémies pernicieuses*. La réaction présente alors les mêmes caractères pour les globules blancs de la série médullaire : polynucléaires et myélocytes granuleux, et de même, elle fait défaut au niveau des mononucléaires de la série lymphatique.

Dans les leucocytes des *suppurations*, on observe cette même réaction. Si nous recueillons un pus provenant d'une suppuration aiguë et si nous le lavons, à 5 reprises, à l'eau distillée par la centrifugation de façon à le débarrasser de la présence de tout globule rouge, nous obtenons une émulsion leucocytaire qui a la propriété de bleuir le mélange de RÖHMANN et SPITZER. FERD. WINCKLER (15) a remarqué que, sous le microscope, la réaction est la même avec les polynucléaires d'un pus gonococcique qu'avec les polynucléaires d'un sang normal. Nous avons nous-mêmes examiné plusieurs types de pus.

Dans un pus de pyopneumothorax fébrile, dans des pus de pleurésie et de péricardite suppurée, la réaction a toujours été positive; il en est de même pour plusieurs pus de gonorrhée que nous avons examinés. Par contre, dans le pus



d'abcès froids tuberculeux, où les polynucléaires manquent, la réaction est négative. Il peut arriver cependant que, dans certains pus à polynucléaires, la réaction soit négative; c'est le fait par exemple, pour des pus très cytolysés (pus d'abcès de fixation par la térébenthine, pus furoncleux autolysés).

2° OXYDASES INDIRECTES. — Voici comment en 1912 nous décrivions l'aspect de la réaction sur le sang : « Après coloration avec notre technique, les leucocytes du sang se divisent en deux catégories : les uns conservent leur aspect normal, ce sont les leucocytes de la série lymphoïde; les autres se remplissent de très fines granulations bleu foncé, ce sont les leucocytes de la série myéloïde. Ces granulations se comportent comme celles obtenues avec le réactif de Röhmann et Spitzer : elles épargnent le noyau qui apparaît en négatif sur le fond granuleux du cytoplasma. Il n'existe jamais de granulations bleues au voisinage des leucocytes, comme celles que l'on peut voir au voisinage des leucocytes avec les réactifs concentrés des oxydases directes. Mais, par contre, si le titre d' H^2O^2 a été élevé, il n'est pas rare de trouver des leucocytes qui ont éclaté en projetant leurs granulations dans le territoire avoisinant, et leurs granulations sont colorées en bleu par la benzidine.

Ces granulations nous paraissent nettement correspondre aux granulations leucocytaires, car elles en ont les dimensions et peuvent se retrouver avec les mêmes caractères, mais sans coloration, sur les préparations qui, sans action de la benzidine, ont été traitées par l'eau oxygénée. Un autre fait le démontre : les éosinophiles donnent aussi la réaction à la benzidine; or, leurs granulations bleues sont entièrement différentes de celles des autres leucocytes : elles sont volumineuses et arrondies, reproduisant ainsi les caractères des granulations éosinophiles elles-mêmes. La réaction à la benzidine est donc le propre des granulations leucocytaires, aussi bien des granulations neutrophiles que des granulations éosinophiles.

Comme sang pathologique, nous avons examiné du sang de leucémie myélogène. Dans ce sang, les leucocytes qui donnent la réaction bleue appartiennent aux polynucléaires

et aux myélocytes; les mononucléaires de la série lymphatique, de même que les globules rouges à noyaux, ne se colorent pas et sont toujours exempts de granulations bleuâtres. On obtient de très belles préparations si, on fait suivre la réaction de la benzidine par une coloration des noyaux et des protoplasmas à la safranine. Il est des plus intéressants d'observer que, sur ces lames de leucémie, les éléments qui donnent la réaction de l'indophénol-synthèse au réactif de Röhmann et Spitzer sont les mêmes que ceux qui réagissent en bleu avec la benzidine oxydée ».

Nous avons toujours obtenu des résultats comparables avec les techniques de la benzidine oxygénée. Mais une variation dans les résultats vient de la teinte des granulations. Au lieu de la réaction bleue on observe souvent une réaction brune, surtout quand on emploie la benzidine faiblement oxygénée préparée depuis quelques semaines suivant la technique de G.-S. GRAHAM.

LES OXYDASES LEUCOCYTAIRES EN PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

Les rôles que peuvent jouer les oxydases en physiologie soulèvent plus d'un problème. On peut se demander tout d'abord si cette réaction appartient bien aux granulations leucocytaires, et par là, si elle peut apparaître sur des cellules non granuleuses; ensuite, si cette réaction est bien la conséquence d'une réaction oxydasique et quels éclaircissements elle peut apporter pour l'étude de la constitution des granulations leucocytaires.

I. — CES RÉACTIONS D'OXYDASES APPARTIENNENT BIEN AUX GRANULATIONS LEUCOCYTAIRES

Cette constatation semblait définitive après les travaux de SCHULTZE et de WINCKLER, de LOELE (16), et plus récemment

EXPLICATION DE LA PLANCHE II.

Fig. 1. — Aspect des leucocytes polynucléaires après la réaction des oxydases directes. — Sang humain normal. Un lymphocyte à gauche sans granulation. Technique de Schultze.

(NOEL FIESSINGER et L. ROUDOWSKA.)

Fig. 2. — Réaction à la benzidine, des oxydases indirectes ou peroxydases au niveau des polynucléaires du sang. — La technique a été prolongée, les granulations sont très serrées et le noyau apparaît en négatif.

(NOEL FIESSINGER et L. ROUDOWSKA.)

Fig. 3. — Réaction oxydante directe dans le pus gonococcique.
Technique de Schultze.

(NOEL FIESSINGER et L. ROUDOWSKA.)

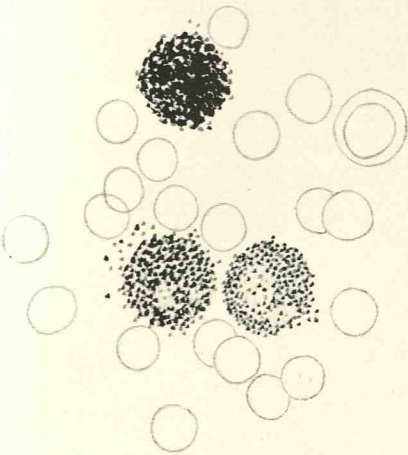


FIG. 1

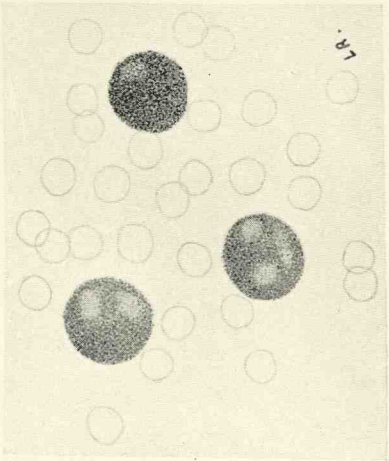


FIG. 2

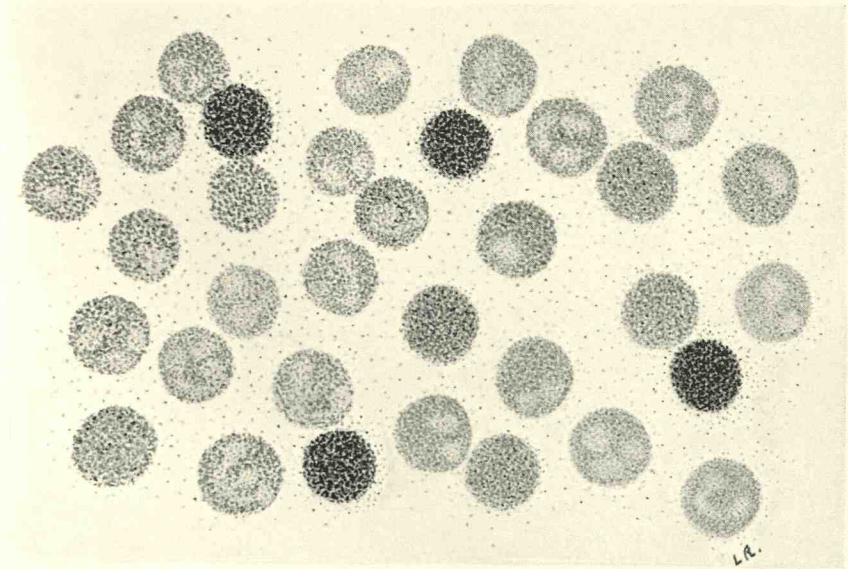


FIG. 3

(Noël Fiessinger et Roudowska)

de GRAHAM (7) et de MAUD MENTEN (17). Mais une communication récente de BÉTANCÈS (18), s'appuyant d'ailleurs sur des constatations de MARTINOTTI (5), affirme « que les granulations des oxydases sont indépendantes des granulations spécifiques des polynucléaires ».

SAPEGNO partageait le même avis et l'appuyait sur trois arguments ;

Le nombre de ces deux espèces de granulations n'est pas le même ;

Elles n'ont pas la même grosseur ;

Leur distribution n'est pas uniforme.

A ces arguments, on peut répondre :

1° La réaction des oxydases n'est pas due à une teinture, mais à *une précipitation de substance colorante*, d'où augmentation apparente du volume des éléments au niveau desquels se produit cette précipitation. Il s'agit, en somme, d'une altération morphologique analogue à celle que l'on constate au cours de l'imprégnation argentique des éléments microbiens.

2° *Cette précipitation d'une substance colorée se produit non seulement au niveau des granulations, mais aussi à leur voisinage.* On le voit très nettement soit lorsque la réaction est prolongée, soit lorsqu'elle est faite entre lame et lamelle, en présence du réactif lui-même. *Cette précipitation avoisinante semble donc augmenter le nombre des grains colorés.*

Ces causes d'erreur dépendent uniquement de détails techniques : il faut que la réaction soit courte, assez pour qu'elle soit positive, pas trop pour qu'elle ne donne pas des résultats difficiles à interpréter.

SAPEGNO, MARTINOTTI et BÉTANCÈS se sont encore appuyés, pour défendre leur thèse, sur le seul fait que dans certaines circonstances les granulations oxydasiques pouvaient être vues dans des mononucléaires, SAPEGNO, dans des lymphocytes de leucémie et BÉTANCÈS, dans les mononucléaires de la souris et de l'*astacus fluviatilis*.

En étudiant les leucocytes du sang et des suppurations chez l'homme, nous avons observé dans quelques mononucléaires non granuleux des granulations colorées par le bleu d'indophénol, mais ces granulations inconstantes, irrégulières,

n'apparaissent qu'avec des réactions prolongées, ou qu'avec des réactions entre lame et lamelle, conditions qui prolongent et multiplient les contacts, elles font presque toujours défaut par l'épreuve de la benzidine oxygénée, sur lames sèches et dans un temps court. Ces granulations oxydasiques des mononucléaires sont *accidentelles* et en aucune façon elles ne peuvent être comparées aux réactions *constantes et régulières* observées au niveau des leucocytes granuleux. Ces constatations sont confirmées d'ailleurs par SABRAZÈS (39). L'hématologiste bordelais signale l'absence de réaction dans les cellules non granuleuses, dans les cellules d'irritation de TURK, et dans les monocytes à noyaux ronds.

POPPER (40), à Bucarest, fait des constatations semblables : « Les leucocytes qui présentent dans leur protoplasma des granulations fonctionnelles proprement dites, contiennent aussi des ferments oxydants, les granulations azurophiles des lymphocytes étant considérées comme le résultat d'une excrétion nucléaire et les granulations des labrocytes comme une dégénérescence mucoïde du protoplasma ». Cet auteur, en signalant quelques granulations dans le monocyte, insiste sur leur moins grande abondance que sur les polynucléaires et aussi sur un phénomène qu'il attribue à l'épuisement de ces catalyseurs (effacement à la longue de la réaction sur la lame traitée par le mélange paraphénylènediamine et naphthol α).

Nous pensons donc avec LOELE et GRAHAM que les réactions oxydasiques sur des préparations bien traitées, en dehors de ces localisations inconstantes au niveau des mononucléaires granuleux, se produisent au voisinage des granulations ϵ et des granulations α du type acidophile; il existe entre cette réaction et la granulation neutrophile ou acidophile de la cellule un rapport permanent et incontestable. Nous ne disons pas que cette propriété appartienne en propre aux leucocytes granuleux, car nous avons signalé avec ROUDOWSKA, après WINCKLER, l'existence des mêmes réactions oxydantes au niveau du thymus, du corps thyroïde, du foie; et MARINESCO, de même que MAUD MENTEN (19), en a observé au niveau des cellules et des fibres nerveuses.

Une bonne preuve, à notre avis, que la réaction oxydasi-
sique se produit au niveau des granulations, c'est que l'on
peut, avec la plus grande facilité, distinguer les granulations
éosinophiles des granulations neutrophiles par leur seul volume
à l'aide des techniques des oxydases directes et indirectes.
Dans ces cas, les granulations éosinophiles apparaissent avec un centre clair entouré d'un anneau coloré en bleu par la benzidine ou en violet par l'indo-phénol. La réaction est donc périphérique. Il en est probablement de même pour les granulations neutrophiles, mais leurs petites dimensions empêchent de constater le centre clair. On ne peut nous objecter que, dans ces cas, il s'agit de simples artifices, car les bactéries phagocytées sont loin de donner une réaction aussi nette et se voient difficilement par les techniques des oxydases.

On peut aussi apporter comme preuve à l'appui de cette opinion, le fait que, lorsqu'on surcolore une préparation traitée par la benzidine à l'aide d'un polyéosinate, on est dans l'impossibilité de colorer les granulations neutrophiles et éosinophiles, tandis que l'on peut colorer nettement les granulations basophiles, constatation qui avait d'ailleurs été faite par GRAHAM. Si l'on ne peut atteindre les granulations neutro- et éosinophiles, c'est qu'elles s'entourent de leur précipité oxydé.

Mais, à notre avis, la meilleure preuve que l'on puisse fournir pour démontrer que la réaction des oxydases se produit bien au niveau des granulations découle de l'étude des *dégénérescences granuleuses* du leucocyte, telle que nous l'avons faite avec PIERRE MATHIEU (9).

Le leucocyte à granulation ϵ subit dans sa dégénérescence des transformations importantes qui portent particulièrement sur les granulations et le noyau :

1° *Dégénérescence in vivo*. — Celles-ci ne peuvent être étudiées sur les leucocytes du sang; il faut recourir aux exsudations.

Nous avons ainsi examiné des leucocytes provenant de vésicules de zona non infecté. Ceux-ci se distinguaient des leucocytes normaux par la fréquence des dégénérescences

nucléaires : karyolyse, pycnose et karyorrexie. Les transformations du cytoplasme consistaient en raréfaction des granulations, inégalité de leur volume, apparition de fines enclaves graisseuses coïncidant souvent avec des enclaves basophiles. Ces transformations qui se voyaient très bien par les colorations vitales, se constataient non moins facilement par les réactions des oxydases, et l'on pouvait voir ainsi l'irrégularité des dimensions de granulations. Parmi les grosses granulations, certaines se coloraient en masse, tandis que d'autres avaient un centre clair et une écorce colorée. Par contre, les leucocytes chargés de granulations graisseuses étaient occupés par des vacuoles claires n'ayant pas donné la réaction des oxydases.

Dans les suppurations aiguës diverses que nous avons examinées, nous avons souvent retrouvé cette transformation de la granulation neutrophile. Cette constatation nous a amenés, tout naturellement, à penser que le leucocyte, en entrant en dégénérescence, voit à la fois diminuer le nombre des granulations et en augmenter les inégalités. Cette transformation s'accompagne tardivement d'une modification microchimique. Nous avons été ainsi conduits à étudier l'évolution des dégénérescences *in vitro*.

2° *Dégénérescences in vitro*. — En examinant tous les deux jours les phases de la dégénérescence *des leucocytes du pus* en dehors de toute action antiseptique ou autre, nous avons constaté ces deux différentes étapes :

a) Raréfaction granuleuse et inégalité de taille des granulations qui semblent en quelque sorte se fusionner tout en conservant les mêmes propriétés oxydasiques.

b) Deuxième étape : vacuolisation avec dégénérescence graisseuse ultérieure ne donnant plus de réactions oxydasiques qu'en couronne au début. Les vacuoles graisseuses, volumineuses, ne donnent plus la réaction. Au cours de l'autolyse, on voit certains leucocytes qui ne gardent que quelques très rares granulations oxydasiques; cette raréfaction granuleuse est des plus curieuses et semble, à notre avis, constituer une des dernières étapes de la cytolyse.

Les globules blancs du sang ne présentent pas dans leur autolyse une évolution aussi schématique : la fusion de granulations est moins nette, l'inégalité qui suit, moins marquée, et les vacuoles graisseuses toujours exceptionnelles. La cause de cette différence est peut-être due à ce que le leucocyte du sang entre en autolyse sans avoir présenté de dégénérescence antérieure, dégénérescence vitale, tandis que le globule blanc du pus, quand il meurt, est déjà altéré dans sa constitution et déjà préparé aux altérations ultérieures.

Deux points nous arrêteront encore : *la fréquence des éclatements leucocytaires* projetant à distance les granulations qui donnent toujours les réactions oxydantes et *l'extrême résistance des leucocytes éosinophiles* dont les granulations conservent longtemps leur aspect régulier et leurs réactions normales.

L'étude de l'autolyse nous a montré ainsi qu'avec des techniques minutieuses *la réaction oxydasique et peroxydasique se produit bien dans le polynucléaire au voisinage de la granulation*. Au moment où les granulations neutrophiles diminuent et se fusionnent par dégénérescence, les granulations oxydasiques subissent la même évolution. Il faut une technique maladroite, des étalements mauvais, des leucocytes particulièrement altérés après 10 jours d'autolyse pour observer des diffusions oxydasiques ou peroxydasiques en nappe.

II. — LA RÉACTION DES OXYDASES UTILISÉE POUR LA CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE : LA CELLULE INDIFFÉRENCIÉE DES LEUCÉMIES AIGUES

On trouve dans le sang des leucémies aiguës une cellule mononucléée et non granuleuse qui n'appartient pas aux leucocytes normaux du sang; elle se rapproche par l'absence de granulation dans son cytoplasme du grand lymphocyte, mais plusieurs caractères l'en distinguent; elle est beaucoup plus grande, même dans ses plus petites formes, son noyau est souvent échancré ou ovale, son réseau chromatinien est moins dense, on observe souvent à l'intérieur du noyau un

EXPLICATION DE LA PLANCHE III.

Fig. 1. — Aspect de quelques leucocytes traitées par la benzidine oxygénée. — Les noyaux ont été faiblement teintés par un bleu basique. Les granulations se sont colorées en jaune d'or, en brun clair et par endroits en bleu de Prusse, toutes couleurs dues à la réaction des peroxydases. Les deux leucocytes de gauche sont des éosinophiles. Les granulations apparaissent teintées en brun, certaines sont cerclées de brun, leur centre semblant plus clair, d'autres ont une couleur jaune d'or. Les autres leucocytes sont trois polynucléaires et un myélocyte. Les fines granulations ont donné une réaction évidente de peroxydase. Cette réaction est bien le fait de la benzidine car elle existe en dehors de toute coloration.

Fig. 2. — Lame de sang de leucémie lymphatique. — Traitée par la benzidine oxygénée, bleu basique faible. On voit de nombreux lymphocytes et moyens mononucléaires dont le protoplasma est entièrement exempt de granulations. Un éosinophile, à gauche, dessine ses grosses granulations jaunes, de même deux myélocytes éosinophiles à droite; un polynucléaire neutrophile près du centre est bourré de ses nombreuses fines granulations ayant donné la réaction des peroxydases.

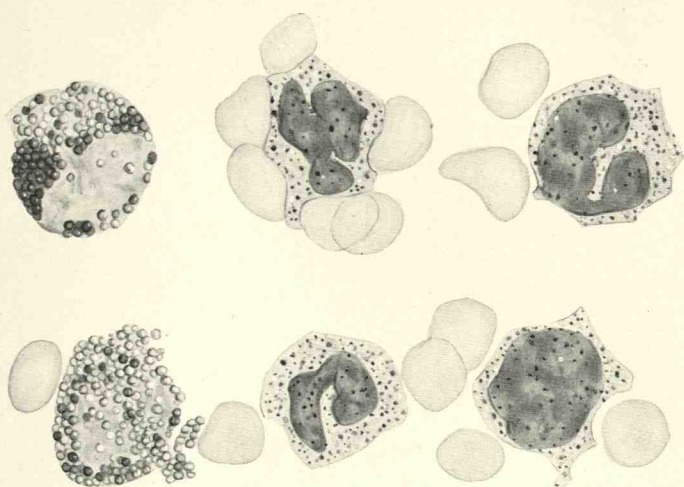


FIG. 1

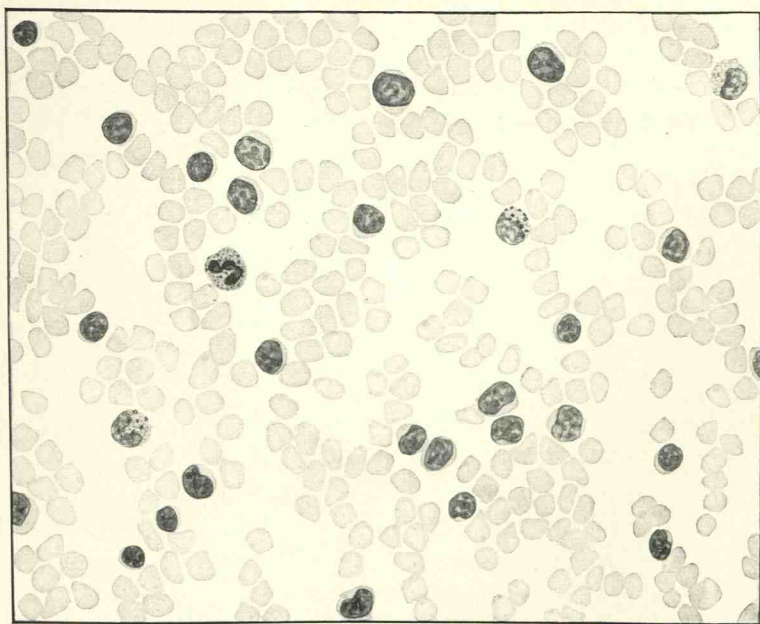


FIG. 2

ou plusieurs nucléoles, enfin, et parfois limitée, à un côté seulement du noyau, il existe une fine sertissure de protoplasma basophile. En réalité, il s'agit d'une cellule anormale, ou mieux d'une cellule embryonnaire. On a longuement hésité avant de lui assigner une place dans un des casiers de la nomenclature leucocytaire; elle fut successivement éti-quetée, lymphoïde ou myéloïde, les hématologistes faisaient valoir des arguments en faveur de chacune de ces deux thèses. Pendant longtemps, la morphologie fut la base de cette classification, puis on insista sur la nature des réactions sanguines concomitantes; récemment, on demanda à la biologie ce que l'histologie n'avait pu donner. C'est ce sujet plus spécialement que nous avons abordé avec Jean BROUSSE (22).

Les renseignements fournis par la morphologie. — Ils ont toujours été très imparfaits. On peut les classer en deux groupes : les renseignements fournis par l'étude de la cellule elle-même et ceux que donne l'étude des réactions sanguines associées.

En lui-même, l'aspect de cette cellule ne permet pas une classification rapide. Il serait impossible d'après la morphologie cellulaire de distinguer une leucémie aiguë lymphoïde et une leucémie aiguë myéloïde. Cette cellule se présente avec des dimensions plus ou moins grandes, un noyau plus ou moins dense, des vacuoles plus ou moins abondantes, un protoplasme plus ou moins basophile. Elle n'en est pas moins toujours du même type, c'est un grand lymphocyte d'Ehrlich, la lympho ou myélogonie de Benda, le myéloblaste de Naegeli, le lymphoïdocyte de Pappenheim. L'aspect du noyau surtout fait songer à une cellule médullaire; c'est souvent le même noyau que celui du myélocyte à granulations ou du promyélocyte dont le protoplasme basophile commence à s'infiltrer de granulations. Sur certaines préparations mal colorées par une imprégnation insuffisante par des couleurs basiques, le protoplasme est plus basophile que le noyau et celui-ci reste incolore; la cellule donne l'impression du « négatif d'un leucocyte ordinaire » (BOUDET). Ces caractères



ne sont pas ceux d'une cellule de la famille lymphocytaire. Joignons-y une extrême fragilité à l'étalement sur lame, expliquant l'effritement du cytoplasme, sa vacuolisation, et aussi les nombreuses altérations nucléaires depuis la caryolyse à la pycnose, voilà tout un ensemble d'arguments qui plaident en faveur de la nature médullaire de cette cellule (AUBERTIN).

Ces caractères, fait remarquer BOUDET, ne sont pas propres à la série myéloïde; ils se retrouvent dans toute cellule embryonnaire. En réalité, la cellule des leucémies aiguës est une cellule embryonnaire et à cette étape primordiale, il est histologiquement impossible de dire si cette cellule appartient plutôt à la série myéloïde qu'à la série lymphoïde.

Les réactions sanguines associées seront peut-être un meilleur guide. On trouve constamment dans le sang des leucémies aiguës les indices d'une réaction médullaire: présence de myélocytes granuleux, et souvent de promyélocytes, c'est-à-dire des cellules dont le protoplasme basophile commence à se charger de granulations neutrophiles, présence d'hématies à noyaux en assez grand nombre. Cette réaction médullaire est souvent très marquée et se retrouve facilement en pleine activité sur les coupes de moelles osseuses.

Tous ces arguments que nous ne faisons que signaler ont fait rejeter la classification lymphoïde et défendre la classification myéloïde et embryonnaire. Mais on a longtemps discuté et l'on discute encore.

Récemment A. COYON et J. LAVEDAN, en employant la technique de JOLLY de fixation de lames de sang encore humide par un mélange chromo-osmique décrivent un autre aspect de cette cellule qui n'est pas fait pour en faciliter la classification morphologique: éléments « de taille à peine supérieure à celle d'un globule blanc ordinaire, son noyau arrondi ou ovulaire se colore bien; régulier, il est limité par une membrane nucléaire toujours visible; il est pauvre en chromatine et celle-ci n'est pas réticulaire, mais ramassée en deux ou trois gros amas. Le protoplasma n'est nullement basophile. De plus, les formes de dégénérescence, les figures d'histolyse, si nombreuses dans le sang fixé après dessicca-

tion, font ici totalement défaut. Par contre des figures de karyokinèse existent en assez grand nombre. Cette description, ajoutent ces auteurs, qui ne correspond guère à celle généralement faite, trouve son explication dans la suppression de tous les artefacts dus à la dessiccation du sang étalé ». Il est incontestable que l'étude morphologique peut difficilement être à l'abri de tout reproche technique. La critique de JOLLY s'applique à toute étude de lames de sang séchées, c'est-à-dire à toutes les observations modernes. Toutes ont été établies sur des caractères fragiles; les figures de dégénérescence, la plus ou moins grande basophilie du cytoplasme, la diffusion du noyau, ne doivent être pris que comme des constatations relatives. Mais il est incontestable qu'elles traduisent un état bien particulier de fragilité propre aux cellules de leucémie aiguë.

Malgré cette petite divergence morphologique, expliquée par une différence de technique, tous les auteurs qui récemment se sont attachés à cette étude admettent que la leucémie aiguë est embryonnaire. Voilà où a conduit l'étude morphologique. Voyons si l'étude biologique peut nous faire réaliser quelques progrès.

L'intérêt des études biologiques. — Nous n'insisterons pas sur l'étude de la mobilité ni sur le pouvoir phagocytaire. Ces cellules sont mobiles et elles sont capables de phagocytose, mais ces deux propriétés ne sont qu'ébauchées. Comme d'ailleurs elles se retrouvent dans la série médullaire et dans la série lymphoïde, on ne peut baser sur leur constatation la moindre classification. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont porté leurs investigations sur d'autres caractères biologiques sur la recherche des diastases leucocytaires. La recherche des oxydases directes ou indirectes pouvait certainement permettre une investigation plus pénétrante.

Pouvoir oxydasique. — La réaction du bleu d'indol à l'aide du réactif de RHÖMANN et SPITZER a aussi été le sujet de nombreuses recherches. Les premiers observateurs : SCHULTZE (14), PETERS (23), SCHMIDT (24), GRAETZ (25), ISAAC et COBLINER (26),

n'ayant constaté que des réactions positives dans les cas que, de par l'anatomie pathologique, ils diagnostiquaient leucémie aiguë myéloïde, avaient tendance à la tenir pour constante et quand NOEGELI définit ses « myéloblastes », il fait de la présence d'oxydases un des caractères nécessaires de sa définition. Les premières réactions négatives furent une surprise, et l'on fit pour les expliquer des hypothèses plus ingénieuses que vraisemblables. VON JAGIC et NEUKIRCH (27) qui virent une leucémie chronique myéloïde après plusieurs irradiations, se transformer cliniquement et hématologiquement en leucémie aiguë, en même temps que la réaction positive faisait place à une réaction négative, imputèrent aux rayons cette mutation; ils notèrent qu'un nombre considérable de cellules granuleuses avaient en même temps perdu leur réaction des oxydases, ou ne la présentaient plus que d'une façon insignifiante, ils conclurent que la perte de cette réaction impliquait une détérioration fonctionnelle des granulocytes, « une blessure du ferment oxydant », cette blessure par les rayons X portant sur l'état fonctionnel avant de porter sur l'état morphologique; ils en déduisirent encore qu'il était sage au cours du traitement radiologique des leucémies chroniques, de contrôler de temps à autre l'état du sang en s'aidant de la réaction des oxydases. Plus tard, KAHN (28), observant un cas non traité où la réaction n'était positive que sur la moitié environ des grandes cellules agranuleuses, se demandait si l'absence d'oxydases dans un grand nombre de myéloblastes n'était pas due à « l'effet toxique du poison leucémique ».

De nombreux faits négatifs ont été rapportés, qui au contraire soulignent la rareté des oxydases dans les cellules non granuleuses. DUNN (29) (1912) tient la réaction de SCHULTZE pour « toujours négative dans les grands et petits myéloblastes typiques, avec réseau protoplasmique uniformément dense. Et quand elle devient positive dans les grands mononucléaires non granuleux, il existe toujours en même temps des modifications de la structure protoplasmique accessibles aux colorations habituelles et indiquant des formes de transition jusqu'aux myélocytes granuleux ». ROSENTHAL (30) (1917) va plus

loin encore : « L'apparition de grains d'oxydases dans une cellule mononucléée est en rapport avec l'existence de granulations, sinon de granulations neutrophiles ou éosinophiles, du moins de grains azurophiles ». De même St. KLEIN (31) n'observe de granulation oxydasique que sur les myéloblastes alors que sur les formes moins différenciées qu'il décrit comme myélogonie, la réaction est constamment négative.

Nous avons pu réunir 55 cas de leucémie aiguë où la réaction du bleu d'indol a été pratiquée, soit qu'on ait opéré sur lames de sang, soit qu'on ait étudié les coupes d'organes, soit enfin qu'on ait pratiqué cette double recherche. Les cellules non granuleuses de la leucémie aiguë ont donné :

Réactions positives.	22
— très faiblement positives.	7
— négatives.	26

De tels résultats sont difficiles à interpréter, si on ne fait pas jouer un rôle important à la sensibilité de la réaction. L'un de nous avec ROUNOWSKA a montré que la sensibilité du réactif est telle que les granulations colorées apparaissent non seulement dans les leucocytes, mais aussi autour des globules rouges et même, tardivement, entre les éléments figurés du sang, à cause de l'oxydation progressive et spontanée du milieu. Il y a donc dans cette sensibilité une importante cause d'erreur.

Pouvoir peroxydasique. — Aussi avons-nous cherché dans l'épreuve des peroxydases un test moins fragile. L'emploi de la benzidine en solution alcoolique et de l'eau oxygénée ne nous a donné dans aucun des trois cas que nous avons eu l'occasion d'examiner la moindre granulation colorée dans les cellules non granuleuses de la leucémie aiguë. Dans 4 cas de BELTZ (32) étudiés avec la méthode de KREIBICH, dans 4 cas de ROSENTHAL avec la méthode de GRAHAM au naphthol α , les résultats furent les mêmes, les réaction restèrent négatives sur les leucocytes de la leucémie aiguë.

Conclusions. — Si nous joignons ces résultats à ceux que donne la recherche des ferments tryptiques sur l'étude des-

quels nous aurons à revenir, on peut en conclure certaines notions générales touchant la nature de la cellule des leucémies aiguës. Cette cellule est une cellule jeune, jetée dans le torrent circulatoire à un âge où, chez l'individu normal, elle poursuit son adaptation morphologique et son éducation fonctionnelle dans la profondeur des tissus hématopoïétiques. Certains échantillons cellulaires, en proportion variable selon les cas, semblent avoir eu le temps d'ébaucher une différenciation dans le sens myélocytaire : alors leur protoplasma accuse une certaine tendance à l'élargissement de volume, à la réduction et à la perte de la basophilie primitive, enfin à l'apparition de grains azur ou de granulations par les méthodes panoptiques, et de grains diastasiques, par les réactions des oxydases ou des peroxydases. Certains autres échantillons peuvent avoir eu le temps d'ébaucher une différenciation dans le sens lymphocytaire et alors il y a réduction de taille, condensation du noyau, et on n'y constate aucune tendance aux réactions des oxydases ou des peroxydases. Mais la grande majorité des cellules passent dans le sang à un stade plus antérieur, et n'accusent aucune espèce de différenciation morphologique ni fonctionnelle; cellules ordinairement assez grandes, à noyau clair et nucléolé, à protoplasma sans granulations et sans diastases.

Granulations et diastases apparaissent d'ordinaire simultanément sur les mêmes cellules (1). Cette règle ne comporte que de rares exceptions : il est rare que les myélocytes granuleux n'aient pas d'oxydases ; il est possible que des cellules agranuleuses en possèdent, mais les observations où le fait est relaté sont toutes basées sur la réaction de Schultze dont nous avons dit l'excessive sensibilité.

Le caractère majeur des cellules de la leucémie aiguë est donc à notre sens, d'ordre négatif, il consiste dans l'absence de différenciation. Et c'est pourquoi nous avons adopté avec Jean BROUSOLLE le terme de *cellules indifférenciées* pour les désigner.

(1) Chez l'embryon, les leucocytes du sang nous ont toujours paru présenter des réactions d'oxydases, dès l'apparition des leucocytes à granulations.

Dans la mesure où nos procédés d'investigation, encore bien incomplets nous permettent d'apprécier la valeur biologique de ces éléments, ils nous révèlent, par delà la richesse apparente du sang en leucocytes, la pauvreté réelle des moyens de défense de l'organisme. La présence dans le sang de formes de plus en plus jeunes mesure en quelque sorte le désarroi des organes hématopoïétiques, et de fait, voyons-nous souvent le pourcentage des cellules indifférenciées aller croissant jusqu'à la mort.

Les épreuves biologiques soulignent l'inaptitude fonctionnelle de ces formes trop jeunes et nous aident ainsi à comprendre le mécanisme pathogénique du processus aigu leucémique.

III. — LA RÉACTION DES OXYDASES EST-ELLE DUE A UNE ACTION DIASTASIQUE?

Les opinions émises sur la nature des réactions oxydasi-ques sont très différentes suivant les auteurs. Ce que l'on peut dire, c'est que cette réaction, soit par l'indophénol, soit par la benzidine, n'est pas une réaction de teinture, car la couleur engendrée est très nettement basophile et ne colorera le noyau qu'au cours de réactions trop prolongées. Le plus souvent, quand cette condition n'est pas réalisée on ne voit donner la réaction dans le noyau que les karyosomes et le nucléole.

Récemment, MARCEL PRENANT (33) insiste encore sur l'absence de réaction des peroxydases dans les noyaux cellulaires. Pour obtenir comme FISCHER une réaction positive au niveau des noyaux, il faut opérer en milieu acétique faible, mais alors le bluissement du milieu à la benzidine est obtenu par l'hémoglobine et la couleur du noyau est réalisée non par oxydation, mais par teinture basique. En général, le noyau ne donne jamais de réaction d'oxydase, qu'au niveau de certains karyosomes. La teinte diffuse n'a aucune signification spéciale.

La précipitation de l'indophénol et de la benzidine au voisi-

nage de la granulation témoignent : 1° soit de l'existence d'une substance auto-oxydable ; 2° soit de l'élaboration d'un ferment.

La première interprétation est défendue par LOELE : sous l'influence d'une réaction électrochimique négative — phénol, alcool, acide — apparaît dans le noyau et le cytoplasme une substance autoxydable qui serait une aldéhyde amidobase. Ce serait au niveau de cette substance chimique que se produiraient les phénomènes d'oxydation.

MAUD MENTEN (34), de son côté, attribue surtout une grosse importance aux propriétés des surfaces des granulations intracellulaires et considère, avant tout, la réaction des oxydases comme un phénomène d'adsorption.

Ces conceptions qui ont l'avantage d'expliquer comment les réactions d'oxydases existent dans de nombreux tissus et même dans les fibres nerveuses ont, à notre avis, l'inconvénient de ne pas expliquer les réactions spéciales aux influences extérieures et la diffusion de ces propriétés oxydasiques.

Ces réactions se présentent avec des *caractères propres aux ferments* :

Inhibition par :

- Les acides,
- La chaleur,
- L'acide prussique (SCHULZE),
- Le sublimé,
- L'acide chlorhydrique,
- L'acide acétique,
- L'acide oxalique (DUNN),
- L'acétone, le chloroforme, le xylol.

Par contre, la dessiccation, la lumière, l'alcool, le formol n'entravent pas notablement les réactions oxydasiques.

Le chauffage pendant quelques secondes à 100° détruit ces réactions ; à 90°, il les supprime en quelques minutes. La résistance à l'action de la chaleur se montre enfin, plus grande sur lame sèche qu'en milieu humide.

Enfin, il est possible de pratiquer des réactions oxydasiques macroscopiques et d'extraire par autolyse ou refroidissement des leucocytes une substance qui, exempté de tout corps

figuré, possède la propriété oxydasique directe et indirecte *in vitro*, propriété que l'on détruit par l'ébullition.

On peut, du reste, invoquer un autre argument en faveur de l'existence de ces ferments : c'est la *recherche macroscopique des réductases*. La présence des réductions dans les leucocytes est constante et produit macroscopiquement la décoloration d'une solution de bleu de méthylène. Le fait qui avait été vu par LOELE est constant dans toutes les cellules où il existe déjà des oxydases. Or, oxydases, peroxydases et réductases sont des ferments constamment associés. Récemment, ABELOUS et ALOY (35) ont montré que, lorsqu'on fait agir de l'extrait de foie sur de l'aldéhyde salicylique dans deux tubes, dont l'un contient cinquante gouttes de bleu de méthylène, on voit se former dans ce dernier deux fois plus d'acide salicylique que dans l'autre qui, lui, contient plus de saligénine. L'auteur explique ce phénomène de la façon suivante : « C'est que l'hydrogène élaboré par le ferment a trouvé dans le bleu de méthylène un accepteur qui l'a fixée, l'aldéhyde n'a eu affaire qu'à l'oxygène et n'a pu donner que de l'acide salicylique : il y a eu hydrolyse dans un cas et oxydation dans l'autre. Les ferments d'oxydation qui agissent en l'absence d'oxygène libre dans l'intimité des tissus sont bien, au fond, des diastases hydrolysantes, mais dont l'action hydrogénante est supprimée vis-à-vis des substances oxydantes par la présence d'accepteurs d'hydrogène ». Dans les leucocytes, nous retrouvons cette association d'oxydases et de réductases et nous voyons tous les degrés entre les oxydases directes et indirectes avec, comme fin de l'échelle, les catalases. *Ces différentes fonctions ne pouvant être en somme que la traduction d'un même acte qui est celui de prendre de l'oxygène là où la cellule en trouve en libérant de l'hydrogène de l'eau de constitution.*

Nous admettons donc que les réactions oxydasiques et peroxydasiques sont attribuables à une action diastasique locale. Les affirmations, et c'est intentionnel que nous ne disons pas les arguments, de MARCEL PRENANT ne peuvent changer notre opinion. Il est incontestable que de nombreuses substances peuvent donner la réaction des peroxy-

dases, surtout si l'on opère en présence d'acide acétique, mais si on se conforme à la technique que nous préconisons, si on fait les épreuves que nous résumons plus haut, on arrive à cette notion que la cause exacte de la réaction obéit aux mêmes influences que les diastases; il s'agit non d'une *substance oxydante*, mais bien d'une *oxydase*.

IV. — LA GRANULATION LEUCOCYTAIRE ET LA RÉACTION DES OXYDASES

Nous avons montré comment la réaction des oxydases se produit au niveau de la granulation leucocytaire. Elle existe au niveau de la granulation comme elle se montre au niveau des mitochondries des cellules séminales des Pulmonés [MARCEL PRENANT (36)]. Mais si on la signale au niveau de la granulation neutrophile et au niveau de la granulation éosinophile, elle manque au niveau de la granulation basophile. Avec la technique proposée par G. S. GRAHAM (37) de surcoloration avec une solution alcoolique de thionine contenant pour 10 centimètres cubes, deux gouttes d'une solution aqueuse à 2 p. 100 de carbonate de soude, on voit les granulations basophiles colorées en violet contrairement aux éosinophiles qui restent teintées en brun clair par la benzidine oxydée. Cet auteur, frappé des transitions entre ces deux types de granulations se demandent si la granulation basophile ne correspond pas à une dégénérescence des granulations neutro- ou éosinophiles. L'étude que nous avons faite des dégénérescences des granulations ne nous semble pas démontrer ce fait. *In vitro* et *in vivo*, on suit difficilement les étapes précises de cette transformation. Elle reste toute hypothétique et on ne peut dire pourquoi la granulation basophile se sépare des autres granulations leucocytaires par l'absence de réaction oxydasique.

Forts de ces notions sur les réactions oxydasiques des granulations, pouvons-nous aborder un dernier problème : celui de la *constitution de la granulation leucocytaire*? LOELE lui attribuait une constitution chimique complexe. PÉTRY avait

conçu la granulation comme formée d'une association protéique phosphorique avec combinaison métallique (fer), constituant ce que cet auteur a donné le métal réservoir ou transporteur. D'autres auteurs, tels que DIETRICH et IVAR BANG, croient que la granulation est lipoidique; leur interprétation est confirmée par les constatations récentes de MENTEN. Pour celle-ci, les éthers de cholestérine donnent une couleur immédiate à la réaction du bleu d'indophénol. UNNA classe les granulations dans le cadre des nucléo-protéides portant du fer. Mais il faut bien reconnaître que toutes ces affirmations s'appuient sur des hypothèses; les critiques sont elles-mêmes fragiles: par exemple, l'étude des dissolutions des granulations par l'éther ou le chloroforme. Il faut, en effet, admettre que la base de la constitution granulaire est un complexe protéique. Certainement, cette granulation contient des lipoides. Sa transformation progressive en vacuole graisseuse ne semble être physiquement comme cliniquement qu'une transformation de lipoides en graisse. Et récemment, encore, EMILE SAVINI (38) à l'aide d'une fixation au bichromate de cuivre, démontre la présence de lipoides dans les granulations leucocytaires.

Ainsi la granulation leucocytaire est *un complexe, complexe protéique, lipoidique et probablement aussi métallique élaborant dans sa périphérie un ferment qui reste probablement adsorbé dans la périphérie lipoidique, ferment qui donne la réaction microchimique des oxydases directes et indirectes, et qui libéré par cytolyse peut passer dans le milieu ambiant.*

Somme toute, la granulation peut être envisagée comme nous le faisons en 1912, comme un PIVOT D'OXYDATION.

LES OXYDASES LEUCOCYTAIRES EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Forts des notions antérieures, nous pouvons aborder l'étude des oxydases en pathologie générale. On peut les étudier dès lors sous deux angles: 1° Dans quelle mesure l'étude des

oxydases nous permet-elle de juger de l'activité leucocytaire en pathologie?

2° Dans quels processus interviennent ces oxydases et comment?

I. — LES RÉACTIONS D'OXYDASES PERMETTENT-ELLES UNE APPRÉCIATION FONCTIONNELLE DES LEUCOCYTES?

On pouvait se demander si cette technique microchimique allait nous permettre d'évaluer la puissance fonctionnelle du leucocyte.

Il faut reconnaître que si l'on arrivait à cette conclusion, on posséderait un moyen particulièrement précieux pour étudier le dynamisme leucocytaire.

Nous avons tout d'abord cru que l'on pouvait, suivant les cas, trouver des différences de **coloration** en employant comme réactif la benzidine oxygénée. G. S. GRAHAM, avec le réactif dont il s'est servi, n'a jamais signalé que des colorations brunes. Nous-mêmes avec Roudowska les avons vues jadis bleues, et, en reprenant ces techniques, nous avons été frappés de voir certains leucocytes se colorer en bleu et d'autres se colorer en brun, d'autres, enfin, présenter à la fois des granulations bleues et des granulations brunes. Mais, de même que MAUD MENTEN (19), nous avons constaté qu'il suffisait de traiter des lames de sang, après la fixation et avant la benzidine, par une solution très diluée d'eau acétique, pour voir des granulations, qui, sur les témoins, présentaient une coloration brune, se montrer avec une belle teinte bleue. La différence réside donc dans une ou plus moins grande alcalinité du milieu ou une plus ou moins grande acidité du réactif. Dans les cas où, dans un même leucocyte, on observe à la fois ces deux colorations, il semble bien qu'elles permettent d'affirmer une réaction chimique différente d'une granulation à l'autre. Nous avons constaté ce phénomène dans un pus à streptocoques où cette double coloration se produisit constamment et d'une manière particulièrement objective.

Mais si cette double réaction peut avoir une signification microchimique, nous ne pouvons affirmer qu'elle puisse autoriser une opinion sur la résistance, les propriétés et l'activité des cellules qui en sont le siège.

Un autre critérium de comparaison peut être choisi dans la **densité plus ou moins marquée des granulations oxydasiques**. Nous avons tenté avec Roudowska une étude dans ce sens et étions arrivés à cette notion que certaines maladies générales (fièvre typhoïde, tuberculose pulmonaire, purpura) diminuent les facultés oxydantes leucocytaires. Mais, ajoutons-nous : « A ce sujet, il ne faut pas se montrer trop affirmatif, en raison des causes d'erreur si fréquentes de cette réaction ».

G. S. GRAHAM (20), après avoir observé sur le cobaye et le lapin à la suite de certaines intoxications, par le benzol, ou durant certaines infections par un streptocoque hémolytique une diminution du nombre des granulations oxydasiques, établit pour les leucocytes du sang humain une échelle suivant la densité et la régularité des granulations donnant la réaction à la benzidine : IV constituant la cellule normale avec son bourrage maximum de granulations, I montrant une cellule en quelque sorte vide de granulations oxydasiques, II et III correspondant à des stades intermédiaires. Cette cellule est comparée à la figure du sang d'après la classification d'Arneth. Nous n'entrerons pas dans le détail de ce remarquable travail. Il nous suffira de dire qu'au cours de certaines affections sérieuses : trichinose à l'agonie, fièvre typhoïde à la 4^e semaine, pneumonie aiguë grippale à l'agonie, ou pneumonie lobaire aiguë grave, on observe une augmentation des types I et II et une diminution des types III et IV ; souvent en même temps la figure d'Arneth signale une déviation vers la gauche, ce qui revient à dire que, dans les formes graves d'infections aiguës, les leucocytes du sang présentent à la fois des noyaux moins divisés et des granulations oxydasiques moins abondantes. Ces constatations de GRAHAM ne sont pas toujours de même ordre, et dans ses observations on voit deux cas de pneumonies lobaires aiguës dont la formule d'ARNETH se dévie fortement vers la gauche,

tandis que la formule oxydasique est voisine de l'état normal. L'auteur en conclut néanmoins le grand intérêt que peut apporter cette étude de microchimie à l'hématologie médicale.

Nous avons, avec PIERRE MATHIEU, repris cette étude en nous conformant à la technique de G. S. GRAHAM : lames sèches, traitées par le réactif, colorées ensuite par un polyéosinate et examen après dessiccation au buvard.

Nous diviserons les réactions en 4 types :

+++ +, réaction du leucocyte normal bourré de granulations dans toute son étendue;

++ +, réaction du leucocyte dont les granulations moins denses laissent un espace clair autour du noyau;

++ , réaction du leucocyte dont les granulations espacées se répartiront régulièrement mais clairsemées dans toute son étendue;

+ , réaction du leucocyte dont on ne voit que quelques granulations réparties seulement dans le cytoplasma.

Affections chroniques :

	++++	+++	++	+
Cirrhose du foie avec œdème et ascite	83	17		
Cirrhose de Laënnec.	60	40		
Néphrite chronique.	4	48	48	
Prostatique avec hypertension et azotémie	24	64	12	
Aortite syphilitique	5	95		
Symphysie du péricarde, asystolie.	86	14		
Sarcome généralisé	44	42	14	
Diabète	12	88		

Affections aiguës :

Urticaire sérique.	34	66		
Ictère syphilitique et traitement arsénical	8	80	12	
Ictère toxique par le novarsénobenzol.	63	20	11	1

Infections graves :

Fracture compliquée en suppuration ancienne. Etat grave.	56	26	18	
Fistule intestinale. Cachexie,	20	56	24	
Abcès urinaire, assez bon état général.	87	11	2	
Fièvre typhoïde au 20 ^e jour. T=38,5	40	60		
Endocardite septique maligne.	61	39		
Septicémie puerpérale. Etat grave	30	44	26	

Infections aiguës légères :

Bronchopneumonie grippale. T=38,8.	1	90		
Grippe bénigne	3	97		
Grippe bénigne	4	96		
Rhumatisme articulaire aigu avec pleurésie. T=39,8.	88	8	4	
Rhumatisme articulaire en voie de guérison	80	16	4	

Infections tuberculeuses :

Pleurésie suppurée tuberculeuse. T=40.	92	8		
Tuberculose pulmonaire cavitaires. Etat grave	64	24	12	
Tuberculose pulmonaire cavitaires. Agonie.	72	20	8	
Tuberculose pulmonaire. Température élevée	15	85		
Bacillose pulmonaire. T=38,5.	40	60		

Quand on consulte dans ses grandes lignes le tableau que nous venons de rapporter, on constate une déviation vers la droite de la formule des granulations (moins grande abondance des cellules des types IV et III); d'une part, dans certaines maladies infectieuses aiguës : septicémie puerpérale, suppuration de fracture compliquée, et endocardite septique maligne; et, d'autre part, dans les infections chroniques avec altération considérable de l'état général : sarcome diffus, néphrite chronique, azotémie chez un prostatique, dans certaines tuberculoses cavitaires à leur période terminale. Mais ces constatations ne sont pas constantes chez des malades présentant les mêmes syndromes; c'est ainsi que nous trouvons des formules presque normales dans une pleurésie suppurée, dans des tuberculoses pulmonaires, dans des cirrhoses, etc. Cependant, en passant, nous insisterons sur la déviation sur la droite dans deux cas d'ictère syphilitique toxique.

En somme, la seule constatation qu'on puisse enregistrer d'une façon générale est la suivante : dans certaines infections graves au voisinage de l'agonie, mais non d'une façon constante, on observe une déviation vers la droite. Cette notion est confirmée dans un cas par SABRAZES (39) qui, dans le sang d'un cancer de l'estomac une demi-heure avant la mort trouvait des leucocytes à grains clairsemés. Ces résultats ne sont pas à l'abri de toute critique : les causes d'erreurs sont nombreuses et GRAHAM lui-même a insisté sur ces dernières : ancienneté du réactif, examen tardif des lames, état de la température, mode des étalements, pourcentage différent dans les bords, où les leucocytes sont souvent altérés et dans le milieu de la préparation, où ils sont indemnes. On doit donc enregistrer le fait avec réserve, mais n'attribuer à ces résultats qu'une valeur intéressante mais discutable. Il en résulte cependant, en résumé, une notion curieuse : *c'est que dans certaines circonstances, au cours de maladies graves, et généralement dans les heures qui précèdent l'agonie, on peut observer une altération dans le pouvoir oxydasique des leucocytes du sang.*

II. — L'INDICE HÉMATIMÉTRIQUE DES PEROXYDASES

Ne pouvant être renseignés sur l'intensité et l'activité des peroxydases leucocytaires d'une façon précise et pratique par la comparaison des préparations sur lame sèche à cause de l'inconstance des résultats, nous avons cherché avec RAOUL FOUIN (21) à faire simplement une numération des leu-

cytes peroxydants en ayant recours à l'hématimétrie. Voici la technique que nous avons adoptée et présentée à la Société de biologie dans sa séance du 24 mai 1919 :

Technique. — Avec une pipette mélangeur de POTAIN, on aspire une gouttelette de sang jusqu'à la division $\frac{1}{2}$. Aussitôt après, on plonge la pipette dans la solution de benzidine et l'on emplit la pipette de cette solution jusqu'à la division 101. Cette solution de benzidine est préparée suivant les indications de GRAHAM : on dissout à chaud une très faible quantité de benzidine dans 10 centimètres cubes d'alcool à 40 degrés ; on ajoute ensuite une goutte d'eau oxygénée et un peu de safranine comme colorant de fond. On laisse refroidir la solution avant de l'utiliser. La pipette doit être agitée constamment pendant qu'on l'empli, afin d'obtenir un mélange homogène de sang et de solution de benzidine. Le sang se trouve dilué au $\frac{1}{200}$. Avant de déposer une goutte de ce mélange dans la chambre hématimétrique, on expulse les premières gouttes qui, retenues dans le tube capillaire, n'ont pas été mélangées au sang.

La numération est faite à l'objectif 6.

Les globules rouges sont dissous ; il ne reste que leur stroma. On voit aisément les leucocytes : les uns sont simplement teints par la safranine qui colore le noyau avec élection, les autres sont bourrés de granulations bleu foncé ou brunes. Ces derniers se détachent nettement sur la graduation de l'hématimètre. On les compte sur quarante rectangles. Une simple multiplication nous renseigne sur la quantité de leucocytes par millimètre cube.

Résultats. — 1° SUJETS NORMAUX. — L'étude des faits normaux nous montre que la quantité des leucocytes donnant la réaction des peroxydases oscille entre 2 à 3.000 et 7 à 10.000 par millimètre cube, quand au contraire le nombre des leucocytes ne donnant pas de réaction peroxydasique gravite autour de 1.500 à 2.000. Comme dans le sang, le nombre des

polynucléaires par rapport aux mononucléaires est de 60 par rapport à 40 environ, c'est-à-dire de six dixièmes par rapport à quatre dixièmes, on voit que dans nos résultats le chiffre des éléments peroxydasiques se trouve un peu plus élevé que le chiffre des polynucléaires par rapport aux mononucléaires. Il faut donc admettre que certains mononucléaires peuvent s'entourer de précipité, dans ces conditions spéciales de cellules plongées entièrement dans le réactif ou que l'absence de netteté des éléments non oxydants dans la chambre de l'hématimètre a pu les faire passer partiellement inaperçus. Dans l'état actuel de la question, il est impossible d'être fixé sur la raison de cette divergence entre les résultats fournis par notre technique et les résultats fournis par l'étude du pourcentage leucocytaire.

C'est pourquoi nous n'avons pas tenu compte de l'équilibre leucocytaire, cherchant à nous faire une opinion sur la valeur exacte de la technique que nous avons en mains.

2° SUJETS EN ÉVOLUTION MORBIDE. — Nous avons rangé sous le type d'*affections chroniques* différents malades dont les diagnostics cliniques sont d'ailleurs peu comparables (maladie de Basedow, asystolie, ulcus gastrique, cholécystite chronique, tabès avec hémorragie méningée, polynévrite alcoolique, syphilis secondaire, tuberculose cavitaires, pneumothorax tuberculeux, pleuro-péritonite tuberculeuse). En règle générale, nous voyons l'indice peroxydasique ne pas dépasser 7.000. Il monte à 11.000 chez une femme atteinte de tabès, compliqué accidentellement d'hémorragie méningée en évolution. Or, on sait que l'hémorragie méningée provoque comme toute hémorragie interne une leucocytose passagère de même qu'elle se traduit par une légère poussée fébrile. Ce fait doit être distingué des autres affections chroniques, puisque en somme il s'agit d'un incident aigu au cours d'une infection chronique.

Pour les autres malades, l'indice peroxydasique se rapproche notablement de l'état normal, avec des variations légères qu'il est impossible d'attribuer à la cause pathologique.

Nous avons étudié de la même façon quelques types

d'*anémie* : trois anémies spléniques, une anémie pernicieuse et une anémie secondaire d'origine gastrique.

Parmi les quelques observations d'anémies, nous retrouvons un indice peroxydasique très peu élevé ou approximativement normal. Ce fait n'est pas sans intérêt et semble démontrer, du moins dans les faits que nous avons observés, que l'insuffisance globulaire rouge n'est pas compensée par une réaction peroxydasique blanche. Nous insisterons cependant sur la formule extraordinaire de l'anémie pernicieuse aplastique, rapidement mortelle, dans laquelle nous avons été étonnés de trouver une absence totale de réaction sanguine avec leucopénie poussée au point qu'il n'existait plus que 400 éléments peroxydants par millimètre cube.

Les *affections aiguës* envisagées par l'indice peroxydasique si on en exclut les affections aiguës à la convalescence où la formule se rapproche de la normale, se divisent en deux groupes :

1° Les fièvres typhoïdes, où le nombre des éléments peroxydants est toujours assez bas, au-dessous de 5.000. Réserve cependant à faire pour une fièvre typhoïde, survenue chez une basedowienne, leucopénique, dont l'indice peroxydasique s'éleva durant sa fièvre typhoïde. Cette fièvre typhoïde ne fut pas compliquée, mais il nous semble que le terrain basedowien suffit, dans une certaine mesure, à expliquer cette anomalie qu'il serait utile de rechercher chez d'autres leucopéniques faisant une fièvre typhoïde.

2° Dans les autres infections aiguës le nombre des éléments peroxydasiques est toujours élevé, en rapport avec l'intensité de la réaction infectieuse aiguë qu'ils présentent. C'est ainsi qu'une méningite à pneumocoques rapidement mortelle d'ailleurs avait 21.000 éléments peroxydasiques, une endocardite végétante 11.000 et une pleurésie sérofibrineuse beaucoup plus bénigne dans ses réactions, seulement 5.500. Mais déjà nous voyons ce fait intéressant, c'est que dans les grandes infections aiguës, la proportion relative des éléments peroxydants augmente. Elle est de 10 pour 1 dans la méningite à pneumocoques environ, de 5 pour 1 dans l'endocardite végétante et de 2 pour 1 dans la pleurésie séro-

fibrineuse. On observe donc à ce point de vue une évolution parallèle et comparable à ce que l'on constate lorsque l'on étudie la proportion relative totale des polynucléaires et des mononucléaires.

Dans les *suppurations aiguës*, la distinction précédemment faite s'est encore accusée. Les suppurations bien drainées ont des indices peroxydasiques peu élevés. Par contre, les suppurations à drainage imparfait ont des indices qui oscillent entre 12.000 et 20.000.

Chez les *cancéreux*, parmi lesquels nous avons rangé par extension un lymphosarcome dont seul l'indice peroxydasique n'est pas trop éloigné de la normale, et un néoplasme de la vessie à la période terminale qui d'une façon anormale a présenté un petit indice peroxydasique s'imposant à la grande quantité des éléments à réaction négative, la majorité des cancers a un indice peroxydasique presque aussi élevé que ce que l'on observe dans les suppurations aiguës. Cette leucocytose avec peroxydase peut être envisagée comme une traduction d'inflammation aiguë surajoutée au cancer, ou bien comme la traduction du processus cancéreux lui-même. Le problème se pose à ce sujet de la même façon que pour apprécier le caractère ou l'évolution de la leucocytose.

Pour conclure cette étude, on peut dire que nous avons observé *une élévation* de l'indice hématimétrique dans les grandes infections et les suppurations, au cours du cancer; *un abaissement* dans les anémies : anémie splénique, anémie perniciose aplastique, anémie des dyspeptiques; dans la fièvre typhoïde, dans la maladie de Basedow; *un taux normal* dans l'ulcère de l'estomac, le tabès, la polynévrite alcoolique, l'artériosclérose et les tuberculoses non ulcérées. Dans cette technique, la façon dont on observait les leucocytes plongeant par toutes leurs faces dans le réactif même empêchait d'étudier la structure interne de la cellule et la façon dont se disposaient les granulations dans le corps même du leucocyte. Ce n'était qu'une façon très imparfaite d'apprécier la qualité de la réaction oxydasique; en cela, l'index peroxydasique ne pouvait donner que des appréciations incertaines.

Il faut donc reconnaître que, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut être fixé d'une façon objective sur la puissance globale de l'oxydation leucocytaire. Les numérations sur lames ne permettent que de juger d'altérations grossières et l'évaluation hématimétrique évalue des quantités d'éléments oxydants sans permettre de saisir des différences fonctionnelles qui peuvent distinguer certains leucocytes. Ces deux méthodes ne donnent pas d'une façon précise de renseignements que l'on en attendait; il reste encore à découvrir la méthode qui permettra de juger l'état fonctionnel du leucocyte.

III. — PEUT-ON EN BIOLOGIE PROUVER L'EXISTENCE D'OXYDATIONS D'ORIGINE LEUCOCYTAIRE?

1° *Dans le choc hémoclasique.* — Nous pensons qu'on peut sinon prouver, du moins soupçonner l'existence d'une oxydation d'origine leucocytaire dans le CHOC HÉMOCLASIQUE (41). Voici en quoi consiste le choc :

Si on injecte par voie veineuse, ou par voie musculaire, une substance étrangère à l'organisme appartenant au groupe des colloïdes complexes ou à certains groupes de cristalloïdes, il se développe toute une série de réactions hématologiques et cliniques. Les réactions hématologiques, les premières en date le plus souvent, consistent en hypotension artérielle, troubles de la coagulation sanguine, leucopénie avec diminution considérable des leucocytes polynucléaires par rapport aux leucocytes mononucléaires, raréfaction des plaquettes sanguines, aspect rutilant du sang veineux avec variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum. Les phénomènes cliniques un peu plus tardifs et plus ou moins marqués se traduisent par un frisson plus ou moins violent avec tachycardie, cyanose et parfois véritables signes de collapsus cardiaques; la température monte à 39 ou 40 degrés, la respiration s'accélère et en quelques heures apparaît une sudation abondante avec chute thermique.

Cette crise thermique s'accompagne d'une élimination

d'urines hautes en couleur, troubles parce que très uratiques et contenant une faible quantité d'albumine. Ce syndrome hématologique et clinique, que l'on provoque par une injection intramusculaire de lait aussi bien que par une injection intraveineuse de peptone, de métaux colloïdaux électriques ou de corps microbiens, a été dénommé par le Pr WIDAL, Pierre ABRAMI et Et. BRISSAUD, *choc hémoclasique ou colloïdo-clasique*.

Ce syndrome curieux a été utilisé dans différentes circonstances pour déclancher une amélioration des symptômes et des évolutions morbides, qu'il s'agisse de pneumonie, de grippe, de septicémies chirurgicales ou obstétricales, d'infections gonococciques, de fièvre typhoïde, etc.

Les phénomènes du choc hémoclasique ne sont aucunement subordonnés ni à la médication elle-même, ni à la posologie de la médication. Que l'on injecte plus ou moins de la substance hémoclasante, le résultat est le même. Le fait est particulièrement démonstratif avec les injections de peptone. NOLF, par exemple, injecte 10 centimètres cubes par voie veineuse d'une solution à 10 p. 100 de peptone, tandis que pour obtenir des résultats analogues, JOBLING et ses collaborateurs injectent 0 cmc. 25 d'une solution à 1 p. 100.

Avec les métaux colloïdaux, les résultats sont analogues; toujours l'effet obtenu paraît indépendant de la dose employée. Quant à la nature de la médication, elle est des plus variables : protéines hétérogènes, protéoses, corps bactériens, colloïdes métalliques, extraits leucocytaires, certains cristalloïdes, toutes ces substances déclanchent les mêmes phénomènes.

Ce qui importe surtout, c'est la rapidité d'introduction de la substance étrangère; il faut recourir à l'injection intraveineuse ou à l'injection intramusculaire rapide, mais l'injection sous-cutanée qui correspond au mode le plus lent d'introduction ne donne plus les mêmes résultats. Cette notion à notre avis joue un rôle dominant quand on cherche à interpréter le déterminisme des phénomènes. Peut-être la lenteur de la résorption en est-elle la raison principale? Les faits de même nature observés par les administrations rectales ou

intra-bronchiques militent en faveur de cette interprétation. Peut-être aussi l'action des cellules conjonctives ou des leucocytes appelés dans les espaces du tissu cellulaire, de même que l'action des épithéliums intestinal et bronchique joue-t-elle un rôle en atténuant la nocivité de la substance injectée.

Pour le *Pr* WIDAL, Pierre ABRAMI et Etienne BRISSAUD, ces injections brutales hétérogènes créent dans l'équilibre spécifique des colloïdes du sang des modifications d'ordre physique, peut-être même d'ordre électrique. Il s'agit en somme d'un déséquilibre colloïde du sang et c'est la raison qui fait que ces auteurs donnent à cette crise le nom de crise colloïdoclasique. Dans son imprécision voulue, cette explication démontre l'extrême complexité de la crise. Il est possible à notre avis de pousser le problème plus avant en s'aidant des notions connues sur ces oxydases leucocytaires.

Après l'injection hémoclasante, une constatation hémato-logique domine toutes les autres : c'est la chute du nombre des leucocytes polynucléaires du sang circulant. Cette diminution des leucocytes est enregistrée par tous les auteurs qui ont suivi en série la courbe leucocytaire, depuis le *Pr* Albert ROBIN et P.-E. WEIL pour les ferments métalliques, jusqu'au *Pr* WIDAL, Pierre ABRAMI et BRISSAUD pour les substances les plus diverses.

Nous en avons recueilli avec MANOUKHINE et KROLUNITZKY, des exemples démonstratifs après injection intraveineuse de 10 centimètres cubes d'une solution colloïdale d'argent obtenue par la méthode de Bredig et sans isotonisation.

Si, au lieu d'opérer sur des sujets fébricitants, on opère sur des sujets normaux, on observe une hypoleucocytose moindre. Cette diminution des leucocytes porte surtout sur les polynucléaires, d'où la possibilité d'assister à une prédominance passagère des leucocytes mononucléaires. Mais rapidement, vers la cinquième à sixième heure, les polynucléaires augmentent en nombre et une poussée de polynucléose apparaît. A ce moment, d'ailleurs, les phénomènes hémoclasiques ont pris fin. Le choc se traduit en somme par une chute du nombre des polynucléaires.

Une première question se pose : que deviennent ces polynucléaires? Un certain nombre de ces leucocytes est retenu dans les organes profonds. ACHARD et AYNAUD ont montré qu'après l'injection dans le sang de métaux colloïdaux, de peptone ou de sérums étrangers, on observe un accolement des plaquettes et une agglutination des leucocytes qui facilitent leur arrêt dans les capillaires viscéraux. C'est ainsi que, dans le sang périphérique, on voit à la fois une diminution du nombre des plaquettes et une diminution du nombre des leucocytes. En même temps, ces conditions qui favorisent l'accolement des leucocytes, favorisent aussi l'adhérence des microbes aux leucocytes en accroissant l'indice opsonique. GOVAERTS insiste sur cette raison de la chute de la leucocytose périphérique et l'attribue, comme le professeur WIDAL, à une modification de l'état physique du plasma.

Ce n'est pas, à notre avis, la seule raison de la diminution des polynucléaires. Il se produit certainement une destruction des polynucléaires dans la circulation, un véritable processus de leucocytolyse. C'est la première interprétation d'Albert ROBIN et P.-E. WEIL. Nous avons montré, avec MANOUKHINE et KROLUNITZKY, que chez le sujet normal dont les globules blancs sont indemnes, la faible diminution des leucocytes pouvait très bien être expliquée par une agglomération leucocytaire profonde. Mais, par contre, chez les pneumoniques ou les rhumatisants articulaires aigus, les leucocytes n'offrent pas la même résistance à l'injection intraveineuse d'une solution colloïdale métallique. L'eau distillée a dans nos expériences une part incontestable; nous avons employé toujours des solutions hypotoniques et nous savons que l'eau distillée en injection intraveineuse peut déclencher un choc hémoclasique. Nous avons donc pour étudier le choc dans nos expériences deux facteurs : l'eau distillée et la solution colloïdale. L'action de cette substance ne s'exerce certainement pas d'une façon directe sur les leucocytes; les leucocytes polynucléaires résistent au séjour dans les différentes solutions que l'on utilise comme hémoclasogènes : sérum, solutions colloïdales, suspensions bactériennes. La destruc-

tion leucocytaire ne peut qu'être en rapport avec le déséquilibre humoral produit par cette médication. C'est alors que nous voyons intervenir un facteur de destruction des leucocytes : ce sont les leucocytolysines. MANOUKHINE a montré que si on injecte à des pneumoniques des extraits de leurs propres leucocytes, on provoque une crise hémoclasique avec chute thermique et que le sérum présente alors des propriétés leucocytolytiques. Avec cet auteur et KROLUNITZKY, nous avons mis en évidence dans le sérum des pneumoniques et des rhumatisants, pendant les heures qui suivent l'injection intraveineuse, la présence de leucocytolysines, ferments détruisant *in vitro* les globules blancs du malade. Le chauffage à 65 degrés détruit cette action leucocytolytique et montre bien qu'il ne s'agit pas d'une action chimique ou osmotique. L'apparition de ces leucocytolysines n'est pas spéciale à la thérapeutique intra-veineuse par les solutions colloïdales électriques. Il semble que ce soit un mode de réaction générale survenant à l'occasion de toutes les causes qui mettent en train le syndrome hémoclasique. Nous ne chercherons pas l'origine de ces leucocytolysines, les notions sur ce sujet manquant de précision. Il nous suffit d'enregistrer que le sérum des malades en hémoclasie est un mauvais conservateur de globules blancs pour admettre la possibilité d'une leucocytolyse à l'origine de la diminution des globules blancs.

Mais il ne s'agit pas seulement de leucocytolysine, Pierre MAURIAC et MOUREAU (42) ont montré qu'en même temps la fragilité leucocytaire subit des modifications et que l'augmentation de cette fragilité peut aussi expliquer la leucopénie des chocs.

Mais qu'il s'agisse d'agglutination profonde, de lyse leucocytaire, phénomènes contemporains traduisant l'un et l'autre à l'origine la rupture de l'équilibre humoral, la conséquence en est un trouble dans les échanges biologiques. Le Pr Albert ROBIN a insisté sur le bouleversement que peuvent déclencher les injections de ferments métalliques : augmentation dans les urines de l'azote total, de l'urée, de l'acide urique et du coefficient d'utilisation azotée. L'augmentation de l'acide

urique mérite surtout d'être mise en relief. Elle est souvent considérable. HORBACZEWSKY, le premier, observe la relation entre les décharges d'acide urique et la diminution des leucocytes du sang. Comme exemple, on peut mentionner les tableaux démonstratifs de RUBINATO où l'on voit la courbe de destruction des leucocytes se superposer à celle de l'élimination urique. Certainement, l'acide urique ne dérive pas seulement des nucléines leucocytaires, il trouve dans l'organisme de multiples origines; l'exemple des leucémies et des anémies n'en prouve pas moins que lorsqu'il se produit une leucolyse le chiffre de l'acide urique s'élève. Cet acide urique ne dérive pas seulement des nucléines leucocytaires; aussi le Pr Albert ROBIN propose-t-il l'explication suivante : « Les leucocytes sont... des vecteurs de ferments solubles et ces ferments mis en liberté par la leucolyse, manifestent leurs effets dans l'organisme, en agissant comme hydratants oxydo-réducteurs. Ces ferments sont les metteurs en train des actes qui aboutissent à la formation de l'urée et de l'acide urique ».

D'autre part, l'examen du chimisme respiratoire permet au Pr Albert ROBIN de constater une diminution de la consommation de l'oxygène total, sans une diminution proportionnelle de la production en CO_2 . En dernière analyse, il y a abaissement de l'oxygène consommé par les tissus, ce qui relève d'autant le quotient respiratoire. Il est intéressant de constater cet abaissement de l'oxygène consommé en même temps que l'on observe l'augmentation de l'azote total et de l'urée de l'urine. Il se produit en somme une amélioration dans l'évolution de l'azote désintégré et une diminution de l'oxydation des ternaires.

Ces phénomènes se passent de la même façon à la suite de toutes les crises hémoclasiques. Nous l'avons constaté du moins pour les urines à de nombreuses reprises après des injections intraveineuses de colloïdies, de vaccins bactériens, de peptones et d'auto-sérum. Les phénomènes qui se passent après la crise hémoclasique rappellent ce que l'on observe à la fin de la pneumonie lobaire aiguë. On voit alors en même temps que la crise chlorurée se produire une élimi-

nation massive d'urée et d'acide urique, le coefficient d'utilisation azotée s'élève la veille de la défervescence définitive. C'est donc ce que nous voyons au moment de la crise hémoclasique. L'analogie est encore plus grande si on joint aux renseignements fournis par l'examen des urines, ceux fournis par l'examen du sang. Avant la crise, il se produit une leucocytose marquée, puis brusquement le nombre des polynucléaires subit une baisse intense. Il y a là encore chute leucocytaire, coïncidant avec une décharge uratique et azoturique. Cette analogie n'est cependant pas complète. Les phénomènes de protéolyse qui se passent au niveau du bloc fibrineux et où la protéase des polynucléaires joue, comme nous l'avons montré avec BAUFFLE, un rôle prédominant, impriment à la crise pneumonique un cachet tout spécial par suite des décharges intenses de protéoses et de peptones.

Un caractère général unit tous les phénomènes qui se produisent au cours de l'hémoclasie; c'est l'*exaltation des oxydations organiques*. En ne prenant que deux de ces phénomènes biochimiques, l'augmentation de l'élimination uréique et uratique, nous voyons intervenir à leur origine un processus d'oxydation. On sait en effet que, d'après la conception de HOFMEISTER, l'urée se produirait par fixation du groupe azoté et une oxydation du carbone d'un acide aminé, cette conception prend de jour en jour une plus grande importance. L'oxydation est un processus qui intervient aussi dans la désamination des amino-acides d'où dérivent l'ammoniaque et l'urée. Pour l'acide urique, on voit de même dans les transformations des purines, qu'après la désamination de l'adénine et de la guanine, il faut une oxydation pour transformer l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique.

Cette oxydation ne se produit pas aux dépens de l'oxygène pulmonaire, puisque l'on n'observe pas une augmentation de l'oxygène consommé. Il faut nécessairement admettre que cet oxygène est emprunté aux tissus et que ce déplacement ne peut être opéré qu'à l'aide d'un ferment oxydasique indirect ou mieux peroxydase. Ce ferment se retrouve sans nul doute dans certains organes comme le foie, mais nous avons vu que

ce ferment est abondamment élaboré par les globules blancs.

La connaissance des oxydases leucocytaires nous semble apporter dans l'explication de certains phénomènes du choc hémoclasique une lumière pénétrante. Voici comment nous concevons dès lors la marche des phénomènes :

L'injection déchaînante choque les humeurs, mais la conséquence immédiate est *l'agglutination, puis la leucolyse des polynucléaires; cette leucolyse met en liberté et diffuse leur pivot d'oxydation qui collaborent ainsi plus énergiquement à l'oxydation des amino-acides et des purines* autant d'ailleurs qu'ils aident à la défense anti-infectieuse et antitoxique. Nous avons donné cette interprétation des phénomènes de l'hémoclasie parce que nous pensons que, dans un acte biologique aussi captivant, on ne peut refuser aux ferments des leucocytes une part importante dans le déterminisme des phénomènes.

2° *Dans les échanges tissulaires.* — Les leucocytes polynucléaires éosinophiles et neutrophiles donnant des réactions d'oxydases et de peroxydases peuvent-ils intervenir par leur action propre dans les oxydations tissulaires? Il n'est pas de problème aussi difficile à résoudre. Le phénomène vital par lui-même dans tous les tissus se base sur un processus d'oxydation. Les leucocytes ne pourraient certainement assurer qu'une toute petite partie de ce processus. Le problème paraît en tout cas bien compliqué, surtout dans l'incertitude où l'on est en face des oxydations organiques de fixer l'étendue de la part qui revient aux oxydations leucocytaires. C'est la raison qui explique certaines opinions catégoriques et négatives comme celle de Marcel PRENANT (33). Mais il ne faut pas s'installer trop vite dans une opinion définitive qui, de ce fait, pourrait être aveugle. Il y a dans l'interprétation de l'influence leucocytaire deux façons d'envisager les phénomènes : ou bien le leucocyte agit par sécrétion de ferments, ou bien c'est le corps même du leucocyte qui agit par son contact.

La première interprétation ne peut, à notre avis, tenir devant la critique. Les oxydases leucocytaires ne semblent passer

dans les liquides ambiants qu'à l'occasion de la lyse cellulaire. Il ne s'agit pas de sécrétion, mais d'une extériorisation autolytique. Une sécrétion est un acte vital; l'extériorisation autolytique est un phénomène cadavérique. Si nous prenons un plasma citraté qui vient d'être recueilli, exempt de globules rouges, séparé de toute trace de leucocytes par une longue centrifugation, nous ne le voyons donner avec le réactif de benzidine oxygénée (sans acide acétique et avec des quantités minimales d'eau oxygénée) aucune coloration bleuâtre. Lorsqu'on effectue la réaction sur les lames de sang avec ce réactif, seuls, les leucocytes donnent la réaction et encore seulement les leucocytes à granulations neutrophiles et éosinophiles. Il faut, dans ces recherches, se méfier des réactifs trop instables comme le réactif de RÖHMANN et SPITZER qui sont exposés aux erreurs d'une trop grande sensibilité. On ne voit donc pas les preuves d'une sécrétion oxydasique dans la cellule normale en dehors de toute autolyse.

Il n'en persiste pas moins l'existence au niveau du leucocyte d'un pivot d'oxydation sous la forme de ses granulations. Ce pivot d'oxydation, par son importance d'activité qui lui fait dans le réactif à la benzidine oxygénée l'oxygène nécessaire à sa réaction constitue certainement un facteur important dans les actes d'oxydation leucocytaire. Cette oxydation est certainement favorisée par une co-diastrase de charpente, dans la circonstance le fer probablement, qui d'après G. BERTRAND, forme avec le manganèse, le noyau constant des oxydases. Reprenant une idée de LINOSSIER, BACH et CHODAT jugent de l'évolution des phénomènes suivant le type suivant :

Une substance de nature protéique, une *oxygénase* fixe l'oxygène moléculaire à l'état de peroxyde, puis intervient une *peroxydase* qui décompose ce peroxyde en libérant de l'oxygène actif, « capable, ajoute LAMBLING, d'oxyder les matériaux organiques d'une combustion difficile ». Ainsi désoxydée, l'oxygénase est en mesure de reformer un nouveau peroxyde. En somme, la granulation se charge et se décharge d'oxygène. On ne peut mieux à ce point de vue que la comparer à la mitochondrie hépatique qui fixe, qui transforme, qui libère des substances telles que les graisses, les

pigments ferriques; une telle fonction dans le leucocyte prend une grande importance par le fait de la mobilité de cette cellule. Nous ne connaissons que peu de choses des tropismes leucocytaires, mais nous sommes accoutumés à les voir se manifester dans les régions inflammatoires, où il se produit en quelque sorte *une flambée d'oxydation*. Ces constatations ne posent en réalité qu'un problème; pour le point de vue physiologique, il est impossible à résoudre, car le leucocyte reste indemne et ne peut oxyder que localement, faible part à la combustion tissulaire; mais pour le point de vue pathologique, on peut aller plus loin.

Deux phénomènes apparaissent alors qui amplifient l'influence leucocytaire : les agglomérations; les éclatements.

Les *agglomérations*, c'est au début de l'inflammation, la leucocytose polynucléaire périvasculaire; c'est plus tard, la suppuration. Le pus des suppurations aiguës est fortement chargé en oxydase. La coloration bleue à la benzidine se produit d'une façon massive. Dans ces cas, toutes ces cellules juxtaposées si fortes en qualités oxydantes interviennent forcément pour capter les molécules d'oxygène libre et les fixer, pour les libérer ensuite. Ce processus joue un certain rôle important dans la défense locale contre les infections. L'oxygène, éternel purificateur des foyers infectieux, est transporté par le polynucléaire granuleux.

L'influence de ces agglomérations est d'autant moins discutable que ces agglomérations ne vont pas sans l'autre facteur, les *éclatements*. Nous avons été frappé par la fréquence dans les liquides inflammatoires transsudés de quelque nature qu'il soit, mais surtout dans le pus de voir sans qu'il soit besoin d'un étalement, mais seulement entre lame et lamelle, de nombreux grains animés de mouvements browniens qui n'étaient pas des bactéries. Ces grains sont semblables à ce que l'on décrit dans le sang sous le nom d'hémoconies. Dans la circonstance, ces grains, qui ont d'ailleurs été signalés par SABRAZÈS, ne sont que des granulations neutrophiles libérées par l'éclatement des leucocytes. Nous avons assisté entre lame et lamelle aux étapes de cette rupture. Quand la membrane leucocytaire se rompt au cours de la cytolyse, les

granulations passent dans le milieu ambiant, mais là, loin de la vie cellulaire, isolées dans un liquide, ces granulations donnent toujours la réaction des oxydases. Représentons-nous ce que peut contenir de granulations neutrophiles un leucocyte normal! Essayons par la pensée de nous figurer l'étendue de la surface de contact entre ces granulations et l'organisme liquide et nous aurons notion de l'importance des oxydations qui peuvent en résulter. On peut certainement reprocher à un semblable raisonnement de ne pas apporter la preuve directe de ce qu'il cherche à prouver. Certes, ce serait mieux d'apporter une preuve *in vivo* par l'étude des combustions tissulaires, mais cette preuve est encore impossible à fournir pour les leucocytes à l'exclusion des autres cellules et c'est la raison pour laquelle nous n'apportons qu'une hypothèse.

Il est en tout cas un phénomène pathologique qui certainement fait intervenir ces processus d'oxydation leucocytaire : c'est la *crise* des maladies. Qu'il s'agisse de maladies toxiques ou infectieuses, il se produit à la fin de l'évolution une crise urinaire avec hyperazoturie, hyperuricurie, dans l'origine de laquelle le Pr Albert ROBIN a mis en relief l'importance des oxydations tissulaires. Or, au début de ces crises, il se produit une chute brusque et considérable des polynucléaires neutrophiles; on ne peut s'empêcher d'établir une corrélation entre ces deux phénomènes, fixation ou éclatement leucocytaire d'une part et oxydations diffuses de l'autre.

3° *Dans les échanges leucocytaires.* — Si le problème reste entier dans les études précédentes, il n'en est plus de même si on étudie les échanges propres des leucocytes. Cette cellule bourrée de pivot d'oxydation possède une vie des plus actives. Quand le leucocyte lance son pseudopode, nous l'avons toujours vu l'émettre dans le point de sa surface où ses granulations sont animées du grouillement leucocytaire le plus actif. Or, ce grouillement est une des caractéristiques les plus objectives de la vie cellulaire. N'y a-t-il pas là un foyer d'oxydation puissante? Le mouvement vital ne va pas sans combustion. Cette combustion ne va pas sans oxydation et

peroxydation; la granulation est chargée de ces phénomènes.

Mais le mouvement brownien qui l'anime, traduit moins cette activité oxydante que la fluidité protoplasmique dans les leucocytes vivants. Nous nous sommes déjà expliqués sur ce point que l'on peut appeler le mouvement brownien granulaire. Dans la cellule vivante, ce mouvement existe, parce que le cytoplasme est fluide; dans la cellule morte, il disparaît parce que le cytoplasme se coagule. Ce mouvement ne traduit qu'un état d'équilibre physico-chimique spécial entre la granulation lipo-protéique et le milieu ambiant; il ne traduit qu'indirectement la vie, parce que dans la vie, le cytoplasme présente la fluidité optimum. La preuve est fournie par l'expérience suivante: prenons des leucocytes morts; immergeons-les dans une solution hypotonique, le cytoplasme se gonfle et les granulations reprennent le mouvement brownien, *comme si la cellule était vivante*. C'est ce qui explique que lorsque la granulation, par suite de l'éclatement leucocytaire, nage dans le milieu ambiant, elle retrouve son mouvement brownien.

La granulation aide aussi à la combustion des substances phagocytées, qu'il s'agisse de particules propres à la nutrition ou qu'il s'agisse de bactéries. La transformation intraleucocytaire de certaines bactéries fait certainement intervenir un acte d'oxydation. Le fait nous a paru des plus nettes en étudiant la transformation intraleucocytaire de certaines bactéries anaérobies comme le *b. perfringens*. Bien avant que celui-ci entre en lyse, il perd ses caractères de vitalité et la durée de la période de vitalité nous a toujours paru plus courte pour ce bacille que tue l'oxygène que pour les microbes aérobies.

4^e *Dans la fièvre*. — Quand on a étudié les réactions d'oxydases dans les cellules, on ne peut s'empêcher de leur faire jouer un rôle considérable dans les échanges vitaux et par là dans la thermogenèse. M. G. MARINESCO (43) s'est attaché à démontrer le rôle des ferments oxydants dans le mécanisme de la thermogenèse et de la fièvre. Il constate tout d'abord que les animaux à température élevée comme les oiseaux

présentent dans leurs muscles une très grande richesse en oxydases. « Le cœur des oiseaux, et surtout des oiseaux volants, est plus riche en oxydases que celui des mammifères et encore plus que celui des batraciens ». Dans les tissus des animaux hétérothermes, on trouve des réactions oxydasiques de minime importance. Ce fait est, en particulier, très accentué dans les muscles de la grenouille en hibernation. De même, toute trace de ferment oxydant manque dans les cellules du foie de la grenouille.

MARINESCO, avec la collaboration de MINEA, va plus loin. Il transforme un chien, animal homéotherme, par l'ablation de son appareil thyro-parathyroïdien qui fait apparaître un myxœdème opératoire, en un animal à température variable et constate en même temps que dans tous ses organes les réactions oxydasiques ont disparu par places.

Ainsi on serait entraîné à opposer les animaux *poly-oxydasiques* aux animaux *oligo-oxydasiques*. La température élevée des premières s'oppose à la température basse des seconds.

L'embryon, dès le début de la vie embryonnaire, présente des tissus fortement oxydants ; il faut rapprocher de ce fait l'opinion généralement admise que la température du fœtus est plus élevée que celle de la mère.

Les ferments oxydants semblent donc jouer un rôle dans l'élaboration thermique.

Après ces constatations de biologie générale, l'auteur roumain aborde le sujet si longtemps discuté de la fièvre. Celle-ci s'accompagne toujours d'une leucocytose polynucléaire. On rencontre cette leucocytose : 1° dans la plupart des maladies infectieuses, en particulier dans les suppurations aiguës, les septicémies et la pneumonie, etc. ; 2° dans certaines intoxications aiguës ; 3° dans certaines maladies chroniques. La fièvre disparaît quand la leucocytose tombe. Ces leucocytes chargés de granulations oxydasiques, sont dénommés par MARINESCO des oxydasophores ; on les trouve en abondance dans les vaisseaux du système nerveux. L'augmentation de la chaleur centrale paraît en fonction de cette leucocytose profonde. Bien plus, pour expliquer l'hyperthermie de l'hémorragie cérébrale,

MARINESCO incrimine la leucocytose polynucléaire. Le système nerveux ne déterminerait pas lui-même la température, mais son altération retentirait sur les organes hématopoïétiques pour former les oxydasophores.

Cette conception est des plus intéressantes; bien des faits viennent confirmer cette manière de voir. Nous en avons vus à l'occasion des chocs; nous en verrons plus loin à l'occasion de la fièvre aseptique qui est incontestablement d'origine leucocytaire; dans leur déterminisme, tous les ferments leucocytaires ont leur part, en particulier les oxydases et les protéases.

BIBLIOGRAPHIE DES OXYDASES ET PEROXYDASES

1. BOURQUELOT. Congrès international de Moscou, 1897. *J. phys. et chimie*, 6^e série, t. VI, p. 426.
2. BOURQUELOT. Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Soc. de biol.*, 1897, t. XLIX, p. 402 à 406 et p. 498. — *J. de phys. et chimie*, 6^e série, 1897, t. V, p. 465.
3. ABELOUS et BIARNÉS. Nouvelles expériences sur le mécanisme des oxydations organiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XLVIII, p. 95, séance du 25 janv. 1906. — Hiérarchie des organes au point de vue du pouvoir oxydant. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XLVIII, p. 262, séance du 7 mars 1896. — Sur l'existence chez les mammifères d'une oxydase globuline. *Arch. de physiol. normale et path.*, 1898, s. 5, t. X, p. 664-671.
4. PAUL PORTIER. Les oxydases dans la série animale; leur rôle physiologique. Thèse de Paris, 1897. — L'oxydase du sang des mammifères, sa localisation dans les leucocytes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 avril 1898, p. 452. — L'oxydase du sang des mammifères est-elle une véritable oxydase? *C. R. de la Soc. de biol.*, séance du 23 avril 1898, p. 453.
5. LEONARDO MARTINOTTI. *R. clinica dermosifilopatica di Bologna* (Prof. Majocchi). Ricerche sul comportamento degli ossidasi nel pus blenorragico. *Archivio per le scienze mediche*, vol. XLII, fasc. 3-4, p. 148-176.
6. W.-H. SCHULTZE. Weitere Mitteilung über Oxydasereaktionen an Gewebsschnitten. *Münchener med. Wochenschr.*, 18 octobre 1910, n° 42, p. 2171.
7. G. S. GRAHAM. The oxidizing ferment of the myelocyte series of cells and its demonstration by an alphanaphthol-pyronin method. *The Journal of Medical Research*, vol. XXXV, n° 2, novembre 1916, p. 231-242.
8. NOEL FIESSINGER et L. RUDOWSKA. La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, t. XXIV, n° 5, septembre 1912, p. 585-608.
9. NOEL FIESSINGER et PIERRE MATHIEU. La réaction des oxydases des leucocytes de l'homme. Les dégénérescences des granulations neutrophiles envisagées à l'aide des réactions des oxydases directes et indirectes. *Journal de Phys. et de Path. génér.*, 1922, p. 49-58.
10. FISCHER (R.). *Wiener klin. Woch.*, 1910, XXIII, 1557. — *Münch. med. Woch.*, 1910, LVIII, 1203.
11. KREIBICH (C.). *Wiener Klin. Woch.*, 1910, XXIII, 1443-45.

11. RUBINO (Gênes). Alcuni caratteri morfologici, strutturali e funzionali degli elementi figurate del sangue rilevati mediante una reazione cromogena. *Riforma medica*, 1915.
12. G. S. GRAHAM. Benzidine as a peroxidase reagent for blood smears and tissues. *The Journal of medical Research*, vol. XXXIX, n° 1, septembre 1918, p. 15-24. — The hemic basophil. *The Journ. of exper. medic.*, vol. XXXI, n° 2, 1^{er} février 1920, p. 209.
13. W. H. SCHULTZE. Zur Differentialdiagnose der Leukämien. *Münch. med. Wochenschr.*, 26 janvier 1909, n° 4, p. 167.
14. W. H. SCHULTZE. Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie, zugleich an Beiträge zur Differentialdiagnose der Leukämien. *Beiträge zur path. Anat. und allg. Pathol. v. Ziegler*, 1909, t. XLV, Erstes Heft, p. 127-153.
15. FERD. WINCKLER. Die Oxydasereaktion im gonorrhoeischen Eiter. *Folia hematologica*, Bd V, 1908, p. 7.
16. W. LOELE. Histologischer Nachweis und biochemische Bedeutung oxydierender und reduzierender Substanzen innerhalb der Zelle. *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie*. Lubarsch und R. von Oster-tag, 60^e année, II Abt. 1912, p. 760 à 806.
17. MAUD L. MENTEN. A study of the oxidase reaction with α -naphthol and paraphénylendiamine. *The Journal of medical Research*, vol. XL, n° 3, septembre 1919, p. 433-457.
18. BÉTANCES (L.-M.). Les colorations intravitalles et les réactions de l'oxydase. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, Séance du 21 mai 1921, t. LXXXIV, n° 18, p. 906.
19. MAUD L. MENTEN. Variations in the benzidine peroxydase reaction depending on fixative physiological activity and type of animal. *The British Journal of experimental Pathology*, octobre 1920, vol. I, n° 5.
20. G. S. GRAHAM. The neutrophilic granules of the circulating blood in health and in disease. A preliminary report. *New-York State Journal of Medicine*, february, 1920.
21. RAOUL FOUIN. Contribution à l'étude des peroxydases leucocytaires. L'indice hématimétrique des peroxydases. *Thèse de Paris*, 1919.
22. NOEL FRIESSINGER et JEAN BROUSSOLLE. Etude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës. *Annales de médecine*, t. X, n° 2, août 1921, p. 116-124. — JEAN BROUSSOLLE. La leucémie aiguë. *Thèse de Paris*, 1920-21.
23. PETERS. Eine Beitrag zur Leukämie Frage. *Münch. med. Wochenschr.*, 1909, LVI, p. 1478.
24. SCHMIDT. Zwei Falle von akuter grosszelliger Leukämie mit positiver Oxydasereaction. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1909, VII, p. 91-94.
25. GRAETZ. Ueber lymphatische Leukämie mit besonderer Berücksichtigung ihrer grosszelliger Form. *Beitr. Path. An. und Allg. Pathol.*, Iéna, 1910, XLIX, p. 338-383.
26. ISAAC et COBLINER. Ueber microlymphozytäre Typen akuter myeloischer Leukämien. *Fol. Hæmatol.*, Berlin, 1910, X, p. 459-474.
27. JAGIC (von) et NEUKIRCH. Ueber das Auftreten grosser mononuclearer ungranulierter Zellen im Blute chronischer Myelämien. *Berl. klin. Woch.*, 1910, XLVII, p. 874.
28. KAHN. Zur Kenntniss der akuten myeloischen Leukämie. Frankfurt. *Zeitschr. f. Pathol. Wiesb.*, 1911, IX, p. 258-278.
29. DUNN. The use of the oxydase reaction in the differentiation of acute leucæmia. *Qual. J. med.* Oxford, 1912-13, VI, p. 293-308.
30. ROSENTHAL. Studies on the oxydase reaction of the cells in normal and leucemic blood. *Arch. int. med.*, Chicago, 1917, XX, p. 184-197.
31. KLEIN (St.). Die myelogenie als Stammzelle des Knochenmarkszellen (die Myelogenie) und ueber die wahre Stammzellenleukämie myelogenie-leukämie). *Deutsch. med. Wochenschr.*, Leipzig u. Berlin, 1913, XXXIX, p. 2513 et Die Myelogenie, Fischer, Iéna, 1914.

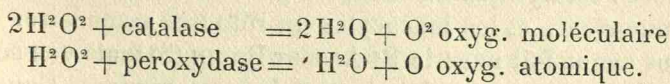
32. BELTZ. Ueber Leukämie mit besonderer Berücksichtigung der akuten Form. *Deutsches Arch. f. klin. med.*, Leipzig, 1913, CXIII, p. 116-178.
33. MARCEL PRENANT. Sur les ferments oxydants nucléaires et cytoplasmiques et sur leur importance physiologique. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVII, 1922, n° 31, p. 972-974.
34. MAUD L. MENTEN (From the pathological laboratories. University of Pittsburgh, Pa). A study of the oxydase reaktion with a-naphtol and paraphenylenediamine. *The Journal of medical Research*, vol. XL, n° 3, p. 433-457 sept. 1919.
35. ABELOUS (J.-E.) et ALOY (J.). Oxydases et oxhydrhydases. Oxydation et hydrolyse. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*. Séance du 16 juillet 1921, n° 26, p. 331 à 333.
36. MARCEL PRENANT. Sur les localisations cytologiques d'une peroxydase et sur sa présence dans les cellules sexuelles. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXV, n° 31, 1921, p. 809-810.
37. G. S. GRAHAM. The hemic basophil. *The Journal of Experimental Medicine*, feb. 1, 1920, vol. XXXI, n° 2, p. 209-231.
38. EMILE SAVINI. Sur les lipoides des leucocytes. *Arch. méd. Belges*, avril 1921, n° 4, p. 325-328.
39. J. SABRAZÈS. Absence de peroxydases dans les cellules d'irritation de Turk. *Gaz. hebd. des Sc. médicales de Bordeaux*, n° 27, 2 juillet 1922, p. 319-320. — Peroxydase des monocytes à noyau multilobé. Peroxydase leucocytaire et roëntgentherapie. Peroxydase leucocytaire dans l'agonie et après la mort. Techniques peroxydasiques simplifiées. *Gaz. hebd. des Sciences médicales*, n° 28, 19 juillet 1922, p. 331-332. — Peroxydase des éosinophiles. Recherche des peroxydases dans les cellules des sérosités et des exsudats purulents. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 29, 16 juillet 1922, p. 340.
40. POPPER (M.). Contribution à l'étude des ferments oxydants dans les leucocytes. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, réunion roumaine, S. du 10 février 1923, t. LXXXVII, n° 20, p. 41.
41. NOËL FIESSINGER. Le rôle des oxydases leucocytaires dans le choc hémoclasique. *Journal médical français*, juin 1920, n° 6.
42. PIERRE MAURIAC et M. MOUREAU. Les variations du nombre des leucocytes. Leur mécanisme. *Journal de médecine de Bordeaux*, n° 2, 25 janvier 1923, p. 39-43.
43. G. MARINESCO. Recherche sur le rôle des ferments oxydants dans le mécanisme de la thermogénèse et de la fièvre. *La Presse Médicale*, le 17 février 1923, n° 14, p. 153-156. — L'évolution des ferments oxydants. *C. R. de la Soc. de Biologie*, réunion roumaine, s. du 10 février 1923, t. LXXXVII, n° 20, p. 31. — Topographie des oxydases dans le système nerveux. *C. R. de la Soc. de Biologie*, réunion roumaine, s. du 10 février 1923, t. LXXXVII, n° 20, p. 35.

CHAPITRE II

LES CATALASES ET LES RÉDUCTASES

LES CATALASES

Les catalases ne sont pas des oxydases. Elles ont la propriété simplement de décomposer l'eau oxygénée, en eau et en oxygène. Cet oxygène se dégage sans propriétés spéciales. Ce ferment est donc distinct des peroxydases qui dissocient un peroxyde pour fixer l'oxygène. La peroxydase fait la double œuvre de dissociation ou de synthèse; la catalase ne fait que la dissociation. L'oxygène de la première est actif, l'oxygène de la seconde est inactif. Le P^r H. ROGER (1) propose de les opposer par cette formule :



« Si les oxydations produites par l'oxygène que dégage la peroxydase sont trop énergiques, la catalase intervient qui les modère. Ainsi se trouve constitué un système régulateur, d'une précision remarquable ».

Les globules blancs contiennent une catalase. L'expérience est facile à faire *in vitro* et le dégagement gazeux qui accompagne le lavage des plaies en voie de suppuration avec de l'eau oxygénée en est la preuve la plus connue dans la pratique chirurgicale.

Mais cette catalase est très répandue dans l'organisme; elle

se retrouve dans tous les tissus plus ou moins abondante, et il est classique d'opposer avec BATELLI et STERN le foie et les muscles; à poids égal, le foie contient 60 fois plus de catalase que les muscles.

On a beaucoup publié dans ces temps derniers sur les catalases dans l'organisme. THEO. C. BURNETT (2) résume à ce sujet quelques recherches américaines. Nous ne conserverons de celles-ci que celles qui intéressent le sang, et en particulier les leucocytes. Le traitement thyroïdien augmente les catalases sanguines, mais elles disparaissent de même que celles du foie et du cœur pendant l'intoxication phosphorée (BURGE).

L'influence activante du traitement thyroïdien sur les catalases sanguines est de même constatée par BECHT, et dans une certaine mesure, peut expliquer l'augmentation du métabolisme basal.

L'attention a été attirée aussi sur l'influence des anesthésiques. REIMANN et BECKER observent deux cents anesthésies et constatent l'augmentation des catalases dans 35 p. 100 des cas seulement, ce qui prouve que les catalases sanguines ne jouent aucun rôle dans l'anesthésie. THÉO. C. BURNETT constate de même que l'éther ne modifie pas le pouvoir catalytique du sang.

Mais, dans toutes ces recherches, il n'est pas parlé de catalase leucocytaire, mais de catalase sanguine. Or, dans l'influence catalytique du sang, les globules rouges jouent un rôle important, et les leucocytes un rôle très secondaire.

Nous avons fait avec le Pr ALBERT ROBIN (3) toute une série d'expériences sur ce sujet des catalases sanguines. Comme technique, nous avons étudié le volume du dégagement gazeux obtenu à l'aide de quantités définies de sang dans un appareil à température constante. Les volumes étaient mesurés, sous une pression égale à la pression atmosphérique et ramenés à une pression toujours la même. Le dégagement gazeux peut facilement être suivi durant sa production, et c'est là un avantage, car il permet dès les premières minutes de prévoir l'intensité de la réaction.

Il est nécessaire d'opérer dans des conditions toujours semblables. Nous préparions avec du sang veineux une dilution

au centième dans une solution chloruro-sodique à 9 p. 1.000. Deux centimètres cubes de cette solution étaient mis en présence de 20 centimètres cubes d'eau oxygénée à 5 volumes et dosée à une acidité de 1 p. 10.000 en $\text{SO}^4 \text{H}^2$. Le dégagement gazeux est mesuré après une heure de séjour dans une cuve à eau. L'utilisation d'une même concentration de l'eau oxygénée n'est pas nécessaire. On peut observer à peu près les mêmes dégagements avec des eaux oxygénées à 5 ou 12 volumes. Mais, par contre, l'acidité de la solution est importante à préciser. L'eau oxygénée, chimiquement neutre, donne des dégagements gazeux considérables; plus l'acidité augmente, plus les dégagements diminuent, pour être presque minimales si l'acidité atteint un titre de 1 p. 100 évalué en $\text{SO}^4 \text{H}^2$.

Certaines influences diminuent considérablement le pouvoir catalytique du sang : telles, par exemple, le chauffage à 56° pendant une heure, l'adjonction de quelques gouttes de sublimé, de formol, de chloroforme et de quelques centimètres cubes d'une solution faible de fluorure d'ammonium. Néanmoins, malgré la présence de ces substances inhibitrices, il se fait un faible dégagement d'oxygène.

Nous nous sommes demandés si le pouvoir catalytique du sang était dû à une catalase? C'est, qu'en effet, de nombreuses substances chimiques, sels de fer, sels de manganèse, ont la propriété de dédoubler l'eau oxygénée sans être des ferments. Il y a catalases et substance catalysante. Le gros caractère qui semble permettre la discrimination entre ces deux ordres de phénomènes réside dans la résistance ou la disparition par le chauffage. Une substance catalysante, conservant son équilibre chimique, conserve sa propriété catalysante malgré le chauffage; une catalase est détruite comme tout ferment par le chauffage. Or, le chauffage à 56° pendant une heure diminue considérablement le pouvoir catalytique du sang. Mais cet argument n'a malheureusement pas la valeur qu'on serait tenté de lui attribuer au premier abord. Certains complexes protéiques et ferrugineux comme ceux des globules rouges sont sensibles à la chaleur. Celle-ci en altérant l'hémoglobine peut modifier son action catalysante et de la même

façon agiraient le sublimé ou le formol. Si bien qu'il est difficile dans la catalyse sanguine de fixer exactement la part qui reviendrait à l'influence d'un ferment ou à l'influence d'un complexe protéino-ferrique catalysant.

C'est qu'en effet le pouvoir catalytique du sang n'appartient qu'en de très faibles proportions au sérum, à la fibrine ou aux globules blancs; c'est surtout le résultat de l'action des globules rouges. Ce sont des notions classiques. Nous constatons en 1910 que l'hémolyse, dans une solution alcoolique au 1/3, réduit de plus des 4/5 le dégagement d'oxygène. Ce qui démontre que les hématies agissaient par leur surface de contact avec l'eau oxygénée plutôt que par leur substance chimique.

En tout cas, il est impossible dans le sang normal de fixer exactement la part qui reviendrait aux leucocytes dans l'action catalysante. C'est beaucoup plus facile si on prend les leucocytes en solution pure comme les leucocytes du pus. Ceux-ci dédoublent avec une extrême facilité l'eau oxygénée. C'est la raison pour laquelle nous avons échoué au début de nos recherches sur les peroxydases; lorsque la concentration de l'eau oxygénée est trop élevée, on voit se produire au voisinage des leucocytes un dégagement gazeux qui altère leur structure d'abord et les fait éclater ensuite. Si bien que la réaction des peroxydases ne se produit pas sur les lames. L'étude de ces réactions sur lame nous a donc fait constater que le leucocyte dans les solutions faiblement peroxydées cherche avant tout à utiliser l'oxygène qu'il dédouble; la peroxydation est le phénomène primordial. Le processus catalytique de libération de l'oxygène des solutions fortement peroxydées est un acte passif, conséquence de la rupture d'équilibre provoquée par le complexe protéique de la cellule. C'est la raison pour laquelle tous les tissus, toutes les cellules de l'organisme en général sont capables de dédoubler l'eau oxygénée.

Cependant, les leucocytes occupent une place de premier rang parmi ces substances catalysantes. Récemment, cette notion a été utilisée par A. NORGAARD (4) pour la recherche des leucocytes dans les matières fécales. On ajoute quelques

gouttes d'eau oxygénée à 3 p. 100 à une parcelle de matières fécales, la réaction positive est prouvée par le dégagement gazeux. Normalement, il se produit toujours un faible dégagement gazeux en rapport avec une desquamation naturelle de l'épithélium intestinal et avec la présence de quelques leucocytes. L'auteur danois pousse plus loin l'analyse et réalise un petit appareil qui lui permet, d'une façon toute imparfaite d'ailleurs, de fixer l'intensité des dégagements gazeux obtenus. Dans deux tableaux, il résume l'ensemble de ses constatations à ce sujet :

MATIÈRES CONTENANT, MACROSCOPIQUEMENT ET CHIMIQUEMENT, DU SANG.

<i>Réaction des catalases, positive.</i>	<i>Réaction des catalases, négative.</i>
Hémorragies des ulcères juxta-pyloriques et duodénaux	Sang alimentaire.
Hémorragies des hémorroïdes.	Hémorragies de la bouche, du nez, de l'œsophage.
Cancer de l'intestin.	Ulcère simple de l'estomac.
Fièvre typhoïde.	
Dysenterie.	
Entérite.	
Entérocolite.	
Colite.	
Perforation intestinale d'un abcès.	

MATIÈRES NE CONTENANT PAS DE SANG.

<i>Réaction des oxydases, positive.</i>	<i>Réaction des oxydases, négative.</i>
Entérite.	Matières normales.
Entérocolite.	Diarrhée nerveuse.
Colite suppurative.	Diarrhée basedowienne.
Diarrhée intestinale.	Colite muqueuse.
Diarrhée d'origine gastrique.	Dyspepsie.
	Constipation.

Ces recherches peuvent faire saisir l'étendue qu'on serait porté à accorder aux épreuves de catalyses. Il y a malheureusement là une tendance regrettable. Les agents catalysants sont si nombreux dans l'organisme qu'il est difficile de baser sur le dédoublement de l'eau oxygénée une méthode d'exploration. Les causes d'erreurs trop fréquentes compromettent l'exactitude des résultats. Les catalases leucocytaires n'ont qu'un intérêt purement spéculatif.

LES RÉDUCTASES

Un ferment réducteur agit non pas en oxydant, mais en hydrogénant. Comme l'hydrogène est emprunté à H^2O , il se trouve en même temps une libération d'oxygène. Le phénomène réducteur est suivi ou accompagné d'une oxydation; les réductases organiques sont de la sorte des *oxydo-réductases*.

La réaction de CANNIZARO objective particulièrement cette action complexe. En portant une molécule H^2O sur deux molécules d'acide benzoïque $R.CHO$, cette molécule H^2O se scinde en H^2 et O , H^2 réduit une molécule $R.CHO$ en alcool $R.CH^2OH$, O oxyde l'autre molécule en acide benzoïque $R.COOH$.

Ce fait explique facilement qu'à côté de leurs oxydases, les leucocytes contiennent des réductases. Prenons un tube de pus et ajoutons un peu de bleu de méthylène. Au début, la coloration est uniforme; après quelques minutes ou quelques heures suivant les cas, les zones inférieures du tube se décolorent. Le bleu de méthylène se décolore (réaction de SCHARDINGER), par suite d'une réduction qui le transforme en sa base incolore correspondante. Les courbes supérieures restent colorées à cause de l'oxydation plus forte par l'oxygène de l'air. D'ailleurs, il suffit d'agiter le tube en voie de décoloration, pour lui rendre par le brassage de l'air sa coloration bleue primitive. C'est la réaction typique des réductases.

Le chauffage ne fait pas entièrement disparaître la propriété réductrice. Le P^r G. H. ROGER (1) le montre à l'occasion du parenchyme hépatique : « Un chauffage à 50° affaiblit le pouvoir réducteur; une température plus élevée ou plus prolongée exerce une action plus marquée; mais quand le tissu a été chauffé à 70° pendant deux heures, le pouvoir réducteur tombe à un minimum invariable; on pourra chauffer à 100° pendant quatre heures, il n'y aura plus de changement.

« Ce premier résultat tend à faire supposer que deux facteurs interviennent : l'un, chimique, thermostable; l'autre biologique, thermolabile ».

Les expériences que nous avons faites avec les leucocytes du pus nous prouvent que les réactions s'y produisent avec les mêmes caractères.

Les influences chimiques peuvent altérer ces réductions. L'arsenite de soude entraverait la réduction, contrairement à l'arsenate de soude qui reste sans influence. L'alcool et l'acétone en fortes proportions, 20 p. 100 environ, retardent la réaction; de même, l'éther et le chloroforme. Mais le Pr G. H. ROGER insiste sur la puissance empêchante de l'acide cyanhydrique.

En fait de leucocytes, il n'est pas douteux que réduction et oxydation, sont les deux temps d'un même phénomène. Nous avons admis que, pour la réaction des oxydases, le leucocyte devait détacher cet oxygène des peroxydes. Dans la réaction du bleu de méthylène, le leucocyte commence par réduire en enlevant l'oxygène du bleu. Que fait-il de cet oxygène, sinon le fixer sur ses propres granulations? C'est la réduction qui domine *in vitro*. Les recherches d'ABELOUS et ALOY que nous avons déjà citées avaient ainsi conclu à l'analogie des oxydases et des réductases. « Les ferments d'oxydation qui agissent en l'absence d'oxygène libre dans l'intimité des tissus sont bien, au fond des diastases hydrolysantes, mais dont l'action hydrogénante est supprimée vis-à-vis des substances oxydantes par la présence d'accepteurs d'hydrogène ».

BIBLIOGRAPHIE DES CATALASES ET DES RÉDUCTASES

Catalases.

1. G.-H. ROGER. Physiologie normale et pathologique du foie. Paris 1922, p. 268.
2. THEO. C. BURNETT. Some remarks on catalase. *University of California publications in Physiology.*, vol. V, n° 13, pp. 167-170, 5 novembre 1921.
3. ALBERT ROBIN et NOEL FIESSINGER. Étude du pouvoir catalytique du sang chez les cancéreux et les tuberculeux. *C. R. Hed. des Sc. de la Soc. de Biologie*, 25 novembre 1910, t. LXIX, n° 33, pp. 414-416.
4. A. NORGAARD. Ueber die Katalasereaktion zum Nachweis von Eiterzellen in den Fäzes. *Zeitschr. für Klin. Mediz.*, 89 Bd. H. 1 et 2.

Réductases.

1. G.-H. ROGER. Phys. normale et pathologique du foie. Paris 1922, p. 271.

CHAPITRE III

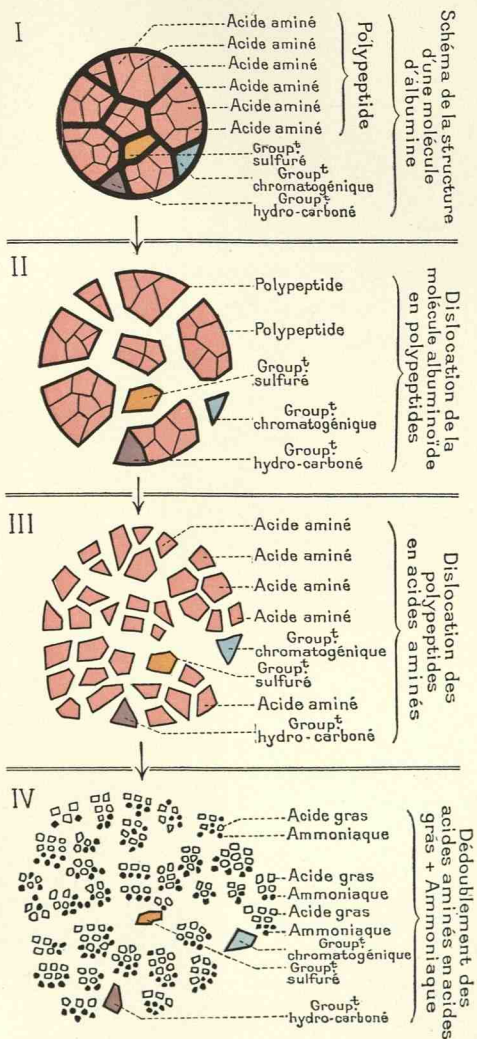
LES PROTÉASES

Pour concevoir la situation des protéases leucocytaires dans la physiologie, il est nécessaire de revoir la classification des diastases protéolytiques de la digestion. Lorsque la grosse molécule des protéines subit l'influence digestive, elle subit une dissociation progressive en des molécules plus petites. La pepsine casse cette molécule protéique en des molécules encore volumineuses, celle des albumoses, des peptones et des polypeptides. La trypsine pancréatique reprend les protéines non dégradées, mais pousse plus loin la désintégration et ajoute aux albumoses et aux peptones, des polypeptides et de nombreux acides aminés. L'érepsine de l'intestin complète la digestion des peptones qu'elle dédouble en acides aminés. Les nucléo-protéines sont pour leur compte dédoublés par la trypsine et l'acide nucléique ainsi libéré est dissocié en étapes successives par une nucléase. L'intestin peut aller encore plus loin que la libération des amino-acides, à l'aide d'un ferment découvert par KOSSEL et DAKIN : l'arginase; il dédouble un acide diaminé monobasique, l'arginine en ornithine et en urée.

L'œuvre diastasique du tube digestif s'arrête là; elle a cassé la molécule albuminoïde en ses parties infimes; les molécules beaucoup plus petites ont perdu ce que l'on peut appeler la *personnalité de synthèse*, et c'est avec ces molécules que l'organisme reconstruit l'édifice de sa molécule protéique.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Les étapes de la scission de la molécule protéine, d'après un schéma de LOEDERICH. (Tiré des éléments d'anatomie et de physiologie médicales, LANDOUZY et LÉON BERNARD, 2^e édition, 1921).



(L. Laederich)

Les leucocytes ont aussi la propriété d'opérer la désintégration de la molécule protéique; leur influence ne peut être mieux comparée qu'à celle de la trypsine pancréatique.

C'est à LEBER que l'on doit les premières notions précises sur le ferment protéolytique des globules blancs. Il remarqua la digestion de la fibrine et la liquéfaction de la gélatine par le pus aseptique d'un hypopyon.

ACHALME (1), en 1899, découvre dans les leucocytes des épanchements suppurés des séreuses et dans les collections purulentes sous-cutanées, ganglionnaires ou autres, trois types de ferments : un ferment protéolytique qui dissout la fibrine et le blanc d'œuf coagulé, comparé par ACHALME à la trypsine, une caséase qu'il tend à confondre avec le ferment précédent; enfin une diastase spéciale qui liquéfie la gélatine; cette diastase qui solubilise la gélatine, est rare dans le pus des séreuses et au contraire très abondante dans les abcès sous-cutanés. Ces ferments, ajoute ACHALME, ne proviennent pas d'une action microbienne, car on les retrouve aussi abondants dans le pus des abcès provoqués par l'injection d'essence de térébenthine.

Le sérum de ces pus est de quatre à vingt fois moins actif que le magma leucocytaire.

Après la communication d'ACHALME, le silence se fait sur ces ferments albuminolytiques des leucocytes et DELEZENNE et POZERSKI (2) en 1903 s'occupent des ferments protéolytiques du sérum à l'exclusion de ceux des globules blancs. Ils montrent que le sérum sanguin, après autolyse de 24 heures dans le chloroforme, possède le pouvoir de digérer les albumines et en particulier la gélatine.

Après ces travaux, l'Ecole Allemande reprend l'étude des ferments des leucocytes, mais elle ignore ou semble ignorer les premières et remarquables recherches d'ACHALME. Comme l'activité protéolytique des leucocytes du pus leur était inconnue, ils découvrent à nouveau le ferment leucocytaire, non pas dans les exsudats, mais à l'occasion d'études sur le sang des leucémies myélogènes.

C'est dans le sang de leucémie myélogène qu'en 1903, ERBEN (3) trouve, comme plus tard SCHUMM (4), après

soixante-dix heures de séjour à l'étuve, de notables quantités de peptones et d'albumoses; par contre, dans le sang de leucémie lymphogène ou dans le sang normal, ces auteurs ne décèlent que des traces négligeables d'albumoses ou de peptone. De tels résultats obtenus avec les polynucléaires de leucémie myélogène firent admettre l'existence d'un ferment tryptique mis en liberté par la mort de ces éléments. Au premier abord, cette réaction fut considérée comme caractéristique des leucocytes de la leucémie myélogène.

C'est de même à l'occasion de la leucémie myélogène, que MULLER et JOCHMANN (5) en 1906 font leurs premières constatations sur le ferment des leucocytes.

En Amérique, d'autre part, OPIE (6) insiste sur le pouvoir protéolytique des leucocytes des exsudats; il le retrouve dans la moelle osseuse du chien, dans les leucocytes des abcès; il entrevoit l'action favorable de la légère alcalinité du milieu et l'action empêchante du sérum sanguin.

Les auteurs allemands adoptent comme technique la digestion des plaques de sérum de bœuf coagulé. Ils signalent la présence de la protéase non seulement dans les leucocytes granuleux des leucémies myélogènes, mais de même qu'ACHALME, ils la retrouvent dans les leucocytes des suppurations aiguës. STERN et EPPENSTEIN (7) confirment ces recherches sur tous les points. Puis viennent de nombreuses recherches qui, toutes, éclairent un petit côté du problème :

Celles de MULLER et KOLACZEK (8) sur l'antiferment, de JOCHMANN et MULLER (9) qui étudient le ferment protéolytique des espèces animales, de MULLER (10), puis de JOCHMANN et KANTOROWICZ (11) qui étudient l'action du ferment et de l'antiferment, de SCHULTZ et CHIAROLANZA (12) qui spécifient le siège de l'antiferment, de WIENS et MULLER (13) qui comparent l'action sur le ferment leucocytaire des sérums des vertébrés de classes différentes, de KLIENEBERGER et SCHOLTZ (14) sur les renseignements diagnostiques qui découlent de l'évaluation des antiferments sanguins, tandis que JOCHMANN et LOCKEMANN (15) définissent les propriétés de la protéase leucocytaire.

Notre premier travail, entrepris avec la collaboration pré-

cieuse de Pierre-Louis MARIE, sur la protéase des leucocytes remonte à 1909 (16). Nous avons poussé l'analyse de l'action fermentative de la protéase leucocytaire et fixé les applications à la clinique dans deux grands travaux d'ensemble qui contiennent les résultats de nos premières recherches (17) avec Pierre-Louis MARIE.

En Amérique, James W. JOBLING et Solomon STROUSE (18), distinguent deux protéases leucocytaires : l'une agit en milieu alcalin, l'autre en milieu acide et un ferment éreptique qui peut agir en milieu acide ou basique.

Puis, nous reprenons l'étude de ces ferments, tout d'abord avec L. ROUNDOWSKA (19) en nous aidant de la dialyse, puis avec CLOGNE (20) en utilisant la méthode de dosage des amino-acides par le formol.

Actuellement, ce chapitre de l'action protéolytique des leucocytes est entouré encore de quelques inconnues, mais l'analyse a été poussée très loin et projetée un jour nouveau sur certains problèmes obscurs de la pathologie générale.

TECHNIQUES

1° *Isolement des leucocytes.* — Il faut pour entreprendre des digestions protéiniques posséder une émulsion concentrée de leucocytes.

a) *DANS LE SANG.* — Si on opère sur du sang, on peut tenter de prélever la couche supérieure blanchâtre du culot de centrifugation en milieu citraté. C'est à notre avis une mauvaise technique, car on obtient des leucocytes constamment mélangés à des globules rouges. Après comparaison, voici la technique à laquelle nous nous sommes arrêtés avec RENÉ CLOGNE :

Nous recueillons 10 centimètres cubes de sang veineux à l'aide d'une ponction aseptique. Une goutte de ce sang est employée à l'examen hématologique, numération et pourcentage leucocytaire. Le reste est mêlé à 50 centimètres cubes d'eau alcoolisée (1/3 alcool à 90°, 2/3 eau). On centrifuge rapidement cette solution, on décante ensuite. Le culot obtenu est une émulsion leucocytaire presque pure. Nous avons renoncé au lavage de ce culot par du sérum citraté et la centrifugation, en effet, l'action coagulante du culot est telle que, malgré le citrate, il est fréquent d'observer la production de caillots. Donc, le culot de première centrifugation est utilisé sans lavage, dilué de suite dans du sérum citraté et immédiatement réparti dans ou sur les milieux.

b) *DANS LES EXUDATS.* — C'est sur ce point particulier qu'ont porté nos recherches; toujours la technique suivante nous a paru à la fois suffisante et à l'abri des causes d'erreur : centrifuger rapidement l'exsudat avant

toute coagulation fibrineuse. Cette coagulation, si elle se produit durant la centrifugation, n'empêche pas cependant le dépôt des éléments figurés; aussi avons-nous abandonné, comme une précaution inutile, la défibrination à l'aide de perles de verre. Après cinq à dix minutes de centrifugation, le culot est recueilli à l'aide d'une pipette fine; il peut être employé tel quel ou dilué dans l'eau chlorurée sodique à 8 p. 1000.

c) DANS LE PUS. — On utilise le pus soit pur, soit dilué dans l'eau chlorurée sodique à 8 p. 1000.

On peut aussi laver les éléments figurés du pus dans l'eau salée isotonique et recueillir le culot de centrifugation après le deuxième lavage. Les résultats sont d'ailleurs les mêmes, quelle que soit la technique employée, car le plasma du pus ne possède pas de pouvoir antifermentatif appréciable.

2° *Épreuves digestives.* — a) ÉPREUVES SUR MILIEUX SOLIDES. — Nous avons conseillé dans nos travaux antérieurs de ne pas conserver pour cette étude les plaques de gélatine. Malgré les résultats positifs obtenus par STERN et EPPENSTEIN avec le pus, elles nous paraissent trop facilement exposées à la liquéfaction microbienne.

Le *sérum de bœuf coagulé*, préconisé par MULLER et JOCHMANN, constitue par contre un bon milieu. On peut l'utiliser en plaques coulées dans des boîtes de Petri : le sérum stérile est porté pendant deux heures dans l'étuve à coagulation à 80 degrés ou placé plus simplement au bain-marie. L'emploi de tubes inclinés, en tout semblables à ceux qui servent pour l'ensemencement du bacille diphtérique, nous a paru encore plus pratique. Sur ce milieu, l'action du ferment protéolytique entraîne une liquéfaction localisée, le sérum se creuse en cupules ou en rigoles, suivant le mode des ensemencements, goutte ou strie. Ce milieu de sérum présente néanmoins un inconvénient : sa surface conserve généralement une certaine humidité, d'où, au moment du dépôt des gouttelettes d'émulsion leucocytaire, production de diffusions et d'étalement nuisibles à la manifestation nette des réactions fermentatives. En outre, ERBEN (21) a montré que le sérum coagulé peut encore contenir des traces d'antiferment sanguin, dont la présence entrave quelque peu la digestion du milieu par les globules blancs.

Pour ces raisons, nous avons préféré les tubes et plaques d'*ovalbumine coagulée*. Les tubes inclinés ou les boîtes sont préparés suivant la même technique que le sérum, avec du blanc d'œuf aseptique. La coagulation doit être complète. On peut déposer sur la surface de ce milieu les gouttelettes d'émulsion leucocytaire. Après 24 ou 48 heures d'étuve à 48-52 degrés, l'action du ferment, de même que pour le sérum, se manifeste par une liquéfaction du milieu due à la peptonisation et cette digestion dessine des cupules si évidentes et si schématiques qu'aucun doute n'est possible sur la cause qui préside à leur formation.

b) ÉPREUVES DE DIALYSE (Noël FIESSINGER et L. RUDOWSKA).

Le matériel dont nous nous sommes servis est celui qu'on employait habituellement dans la technique d'Abderhalden :

1° Les tubes de dialyse, perméables aux peptones et aux produits de la décomposition de l'albumine, mais imperméables à l'albumine même;

2° La verrerie stérilisée soigneusement;

3° Les antigènes, préparés avec les tissus humains, débarrassés de toute trace de sang et d'acides aminés;

- 4° Une solution d'albumine d'œuf, fraîchement préparée ;
- 5° La solution à 1 p. 100 de ninhydrine ;
- 6° Le complément sérum de cobaye ou sérum de malade recueilli aseptiquement.

Le pus a été recueilli au moment de l'incision, autant que possible sans la présence de sang. Pour obtenir des émulsions leucocytaires très pures, nous procédions à des lavages au sérum chloruré sodique à 8 p. 1000. Le sérum qui a servi au lavage est séparé des leucocytes par centrifugations et décantations successives. Après une dizaine de lavages, le pus est presque exempt d'acides aminés. La présence de ces produits de décomposition protéique peut être révélée par la ninhydrine. Si le liquide de lavage donne par chauffage à ébullition avec le réactif une coloration violette, on recommence encore les mêmes manipulations. Il est impossible quelquefois de se débarrasser complètement des acides aminés et l'on est forcé d'employer le pus avec des traces de ces produits de déchets.

Comme antigènes, nous avons utilisé le placenta, le rein, le foie et les globules rouges, très minutieusement préparés par ébullition et lavage, et conservés au froid dans des petits récipients entre chloroforme et toluol. Avant chaque expérience, les antigènes ont été éprouvés à la ninhydrine.

Cette technique était basée sur la dialyse des amino-acides à travers la membrane du tube d'Abderhalden. Cette dialyse se produisait dans l'eau distillée environnante au fur et à mesure de la formation des peptones, on les dépistait dans cette eau par l'action de la ninhydrine.

A priori, cette méthode permettait de juger de l'existence de la protéolyse, mais la perméabilité des membranes était sujette à variations et les résultats pouvaient être entachés d'erreur. Nous verrons cependant qu'en prenant certaines précautions et avec une technique minutieuse nous avons pu tirer de nos expériences des déductions intéressantes.

3° Épreuves de dosage de l'azote formol (JAMES W. JOBLING et S. STROUSE, NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE).

L'action protéolytique des leucocytes peut être appréciée à l'aide de la technique au formol de SÖRENSEN-RONCHÈSE. Dans le travail que nous avons fait avec RENÉ CLOGNE sur le pouvoir protéolytique des leucocytes polynucléaires du sang, nous avons employé trois sortes de milieux :

L'albumine d'œuf frais à 2 et 10 pour 100.

L'ovalbumine pur à 3 pour 100.

La caséine à 2 pour 100.

Dans tous ces cas, les milieux étaient décantés et alcalinisés à la soude. L'émulsion leucocytaire était ajoutée en quantité variable à une quantité fixe de milieux albuminoïdes. Pour empêcher tout développement microbien nous avons déposé au fond des ballons en expérience 10 pour 100 environ de chloroforme. Le tout en tube ou flacon fermés était porté à l'étuve à 37° pendant un temps variable de 24 à 48 heures.

Nous n'avons pas poussé l'analyse chimique dans la recherche des albumoses et des peptones formés. Pour simplifier les opérations, nous nous sommes bornés à rechercher dans les milieux la quantité d'acides aminés formés.

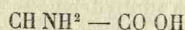
On sait, en effet que la protéase leucocytaire se rapproche de la trypsine par le fait de pousser la segmentation de la molécule albuminoïde jusqu'aux

molécules les plus petites des acides aminés. En dosant la quantité d'acides aminés formés par la différence entre un dosage de départ et un dosage d'arrivée, on obtient ainsi une traduction de la digestion leucocytaire qui n'est qu'un petit témoin des désintégrations albuminoïdes produites.

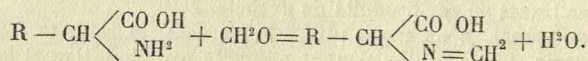
Dans tous les cas nous avons d'ailleurs accompagné ces expériences de témoins où l'émulsion leucocytaire avait perdu sa protéase à la suite d'une ébullition à 100 degrés.

La technique chimique au formol de SÖRENSEN-RONCHÈSE repose sur le fait suivant.

Les acides aminés possèdent tous le groupement caractéristique



en contact avec la formaldéhyde, le groupement aminé se trouve bloqué



Le dérivé méthylinique ainsi obtenu se comporte comme un acide énergétique et peut être titré par un dosage acidimétrique en présence de phthaléine.

Nos dosages ont été opérés sur 5 centimètres cubes ou 40 centimètres cubes de solution albumineuse avant ou après digestion leucocytaire de 24 ou 48 heures à 37 degrés.

Dans cette solution neutre on ajoute 2 centimètres cubes ou 8 centimètres cubes de formol neutralisé. On dose ensuite la nouvelle acidité formée par une solution de soude centinormale. Le chiffre n obtenu permet de calculer la quantité des acides aminés contenus dans 100 centimètres cubes de produit.

Pour calculer l'azote aminé correspondant, on applique la formule suivante :

$$A = \frac{n \times 2 \times 0.14}{100}.$$

Dans ces dosages, nous n'avons vu qu'une petite partie de l'action protéolytique leucocytaire. C'est qu'en effet la formation des albumoses et peptones nous a complètement échappé. Dans la série des nombreux produits formés par la digestion nous n'avons tenu compte que du dernier et du plus petit chaînon. Les remarquables travaux de JOBLING et STROUSE ont montré en s'aidant des leucocytes du pus que la leucoprotéase forme à peu près autant d'azote non coagulable que la trypsine mais notablement moins de peptones et moins d'acido-amino-acide.

Nous avons avec RENÉ CLOGNE repris la technique des auteurs américains pour le dosage de la fraction peptone et de la fraction de protéose suivant leur classification.

Voici comment nous avons opéré.

Nous avons pris trois flacons de 100 centimètres cubes d'une solution à 10 pour 100 d'ovalbumine fraîche en (poids); dans le 1^{er} flacon, la concentration totale en polynucléaires était de 31.050.000. Dans le 2^e, 13.000.000. Dans le 3^e, les leucocytes avaient été bouillis.

1° Nous avons fait dans chacun des flacons, après 24 heures d'étuve deux Kjeldahl avec 40 centimètres cubes chacun, le dernier flacon nous tenant lieu de témoin.

Le premier dosage portant sur les non-coagulables après ébullition en présence d'acide acétique et de chlorure de sodium et le deuxième dosage après élimination de la fraction protéose (JOBLING) par ébullition et filtration chaude après saturation par le sulfate de soude.

Les résultats ont été exprimés en poids d'azote total pour 100 centimètres cubes. Si nous ajoutons à ces résultats ceux formés par le dosage de l'azote formol et si nous conservons la classification de JOBLING, nous aurons les résultats suivants :

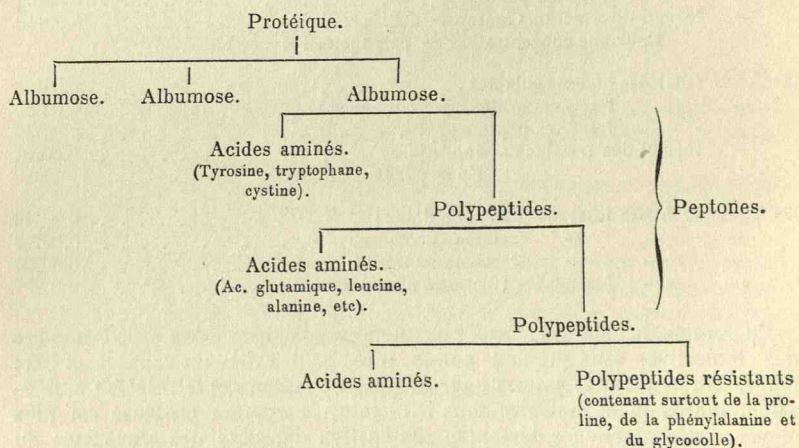
1° Azote total des non-coagulables	0,01075
— — fractions protéoses	0,00104
— — fractions peptones	0,00971
— formol des fractions amino-acides	0,00140
Pour une concentration en polynucléaires = 31.050.000.	
2° Azote total des non-coagulables	0,00896
— — fractions protéoses	0,00150
— — fractions peptones	0,00746
— formol des fractions amino-acides	0,00084
Cp = 13.000.000.	
3° Témoin. Azote total des non-coagulables	0,00746
— — — fractions protéoses	0,00209
— — — fractions peptones	0,00537
— — — formol des fractions amino-acides	0

En somme, le chiffre de l'azote des non-coagulables s'élève avec le nombre des leucocytes sans que l'on puisse dire qu'il existe un rapport direct; l'élévation se manifeste aussi pour la fraction peptone et la fraction amino-acide, tandis qu'au contraire dans le témoin, la fraction protéose est plus élevée. Cette expérience démontre que l'action digestive des leucocytes du sang pousse la désintégration de la molécule albuminoïde jusqu'aux chaînons terminaux de la protéolyse (peptones et amino-acides).

PROPRIÉTÉS-LOCALISATIONS-RELATIONS

PROPRIÉTÉS

La protéase leucocytaire pousse donc la désintégration de la molécule protéique jusqu'aux acides aminés. Voici, d'après LAMBLING (22), comment se produit cette désintégration avec la trypsine pancréatique :



Le protéique se scinde en albumoses, puis en polypeptides ; on constate le détachement successif de certains acides aminés : tyrosine, tryptophane, cystine, au début, acide glutamique, leucine, alanine plus tard, et il ne reste plus finalement que des polypeptides résistants, renfermant la proline, la phénylalanine et le glyco-colle.

Nous avons dépisté dans cette digestion :

Les *albumoses*, par l'ébullition du milieu traité par l'acide acétique, par la filtration et la précipitation après saturation par des cristaux de sulfate d'ammoniaque.

Les *peptones*, par la réaction du biuret, la présence des *aminoacides*, par le dosage au formol, la précipitation de cristaux de leucine et tyrosine, ou la réaction brune à

l'aide de l'extrait glycéринé de Russule agissant sur la tyrosine).

Il est important de fixer la *réaction du milieu* où opère ce ferment.

Le maximum d'action est obtenu dans un milieu *légèrement alcalin*. La présence d'acide acétique entrave nettement l'action digestive; cependant, il faut des doses élevées d'acide pour empêcher toute protéolyse.

Le chauffage à 75 degrés pendant un quart d'heure détruit l'activité du ferment; par contre, les sels du calcium l'augmentent.

G. JOCHMANN et G. LOCKEMANN (23) ont montré que ce ferment liquéfie la gélatine, la fibrine crue, le sérum coagulé, les hématies, digère la caséine du lait cuit (ancienne caséase d'ACHALME).

Faut-il distinguer avec ACHALME dans le pus un ferment protéolytique qui digère la fibrine, une caséase qui fait rétracter le caillot du lait, et enfin une diastase qui liquéfie la gélatine? Les deux premiers ferments peuvent être confondus en un seul, qui est analogue au ferment tryptique, mais le troisième s'en distingue. ACHALME l'a retrouvé rarement dans le pus venant des séreuses, et par contre, fréquemment dans les pus sous-cutanés. Une telle distinction nous paraît très critiquable, les deux réactions évoluent de pair quand on a soin de se mettre à l'abri des liquéfactions microbiennes; ce sont deux modalités différentes de la même action fermentative.

Somme toute, la protéase leucocytaire possède des propriétés comparables à celles de la trypsine pancréatique.

Mais elle n'exerce pas seulement son action sur les protéines. Elle dédouble les peptones en acides aminés. Les expériences de G. JOCHMANN et G. LOCKEMANN, de nous-même avec Pierre-Louis MARIE et René CLOGNE, de James W. JOBLING et Solomon STROUSE ont ainsi démontré qu'il existe à côté d'une protéase une véritable *éprepsine* qui est capable d'agir aussi bien dans un milieu acide que dans un milieu alcalin, qui dissocie la peptone et fait apparaître de la leucine, de la tyrosine, du tryptophane et de l'ammoniaque.

L'alcalinité du milieu n'est pas une condition nécessaire pour l'action protéolytique de la protéase. OPIE (24) oppose à la leucoprotéase dérivée des polynucléaires et agissant en milieu alcalin, la lymphoprotéase qui dérive des cellules du tissu lymphatique et agit en milieu acide.

Plus tard, voici comment avec B. BARKER (25), il procède pour étudier cette lymphoprotéase. Il injecte une grande quantité de bacilles de KOCH dans la cavité pleurale d'un chien. Après deux semaines, le médiastin est rempli d'un tissu translucide donnant un suc abondant par pression après le hachage. C'est ce résidu débarrassé de ce suc qui agira sur du sérum dénaturé par chauffage une demi-heure à 85 degrés et dilué dans l'eau salée; la digestion est appréciée par les dosages d'azote des non-coagulables.

Le tissu tuberculeux contient une protéase qui agit en milieu faiblement acide ou neutre, mais non sur les milieux alcalins comme la leuco-protéase. Elle est abondante au début de la caséification et se détruit au fur et à mesure que celle-ci progresse.

JAMES W. JOBLING et SOLOMON STROUSE (18) étudient l'activité des leucocytes de chien sur le sérum de bœuf en dilution à 25 p. 100 dans des milieux alcalins à 0,2 p. 100 de carbonate de soude ou acides à 0,2 p. 100 d'acide acétique. La formation des amino-acides est plus marquée dans la solution alcaline que dans les solutions acides, mais elle se produit incontestablement en milieu acide. La protéase peut donc agir en milieu faiblement acide et il n'est pas nécessaire d'avoir seulement recours à des leucocytes de la série lymphatique.

Nous avons d'ailleurs fait remarquer, avec Pierre-Louis MARIE, que dans l'extraction de la lymphoprotéase, OPIE et BERTHA BARKER étaient exposés à exprimer avec des lymphocytes, des polynucléaires et des cellules conjonctives. Faire d'une façon délibérée la part de chacun de ces éléments dans l'action fermentative, n'est-ce pas s'exposer à une grave erreur? Nous avons eu l'occasion de constater, au cours de nos recherches, que les cellules conjonctives mobilisées sous forme de macrophages possèdent un fort pouvoir protéoly-

tique. On ne peut donc pas parler de lymphoprotéase sur les seules expériences d'OPIE. Les expériences de JOBLING prouvent que la protéase leucocytaire peut agir en milieu acide et la digestion s'opère aussi bien sur les peptones que sur les protéines, mais l'érepsine contrairement à la protéase agit mieux en milieu acide qu'en milieu alcalin.

Les *substances chimiques* exercent sur l'activité de ce ferment des influences variables.

MULLER et KOLACZEK nous en fournissent les éléments. Ils constatent que la protéase résiste au formol pur mélangé à parties égales avec le ferment, à l'acide acétique à 10 p. 100, à l'acide phénique, à l'acétone, à l'alcool à 30° et à 60°, et récemment encore, REGARD (26) insistait sur l'action tryptique des leucocytes fixés par l'alcool, à l'alcool amylique dans des dilutions fortes, enfin à la solution aqueuse saturée d'acide picrique.

On est étonné d'observer une telle résistance. Il résiste très longtemps à l'action du formol, puisque des exsudats de méningite cérébro-spinale, fixés pendant un mois dans une solution formolée à 10 p. 100, conservent encore leur pouvoir digestif pour les albumines (N. FIESSINGER et P.-L. MARIE).

Mais, si l'action protéolytique est peu entravée par des substances chimiques, il n'en est pas de même si, au lieu de ces substances, on fait agir sur le ferment des matières organiques spéciales : sérum sanguin normal, liquide d'ascite, d'hydrocèle, de pleurésie séro-fibrineuse, etc. Alors l'action digestive est rapidement annihilée; c'est que ces sérosités n'agissent pas par l'intermédiaire d'une substance chimique, mais par suite de la présence d'un antiferment.

La protéase leucocytaire est détruite par *la chaleur*, mais il faut un chauffage au-dessus de 56°, et en particulier, on doit monter à 80° pendant une demi-heure, ou à 100° pendant une minute pour obtenir une destruction du ferment; nous aurons l'occasion d'y revenir plus loin, en étudiant les différences qui séparent la protéase leucocytaire ou les ferments de défense d'Abderhalden.

On *peut extraire* des leucocytes du pus d'une suppuration aiguë et obtenir à l'état pur de la protéase leucocytaire.

On traite rapidement le pus par son volume égal d'alcool-éther. On centrifuge et le culot est lavé à plusieurs reprises dans l'alcool absolu, puis dissout dans la glycérine, ou une dernière précipitation alcoolique isola le ferment.

Pour recueillir ce précipité, nous avons eu recours à la centrifugation très rapide : le culot d'un même tube était lavé à plusieurs reprises à l'alcool à 90°, puis à l'alcool absolu, enfin recueilli et desséché sur lame de verre. Pour utiliser le ferment, il suffisait de dissoudre le précipité dans 1 ou 2 centimètres cubes d'eau ou de sérum chloruré sodique à 8 p. 1.000.

Nous avons, à l'aide de cette technique, retiré des ferments de pus non lavé et de pus lavé, de pus frais et de pus autolysé vingt-quatre heures à 55°, de pus aigu. L'action de ces différents pus et émulsions de leucocytes vis-à-vis de différents milieux peut être comparée, et de cette comparaison, découle plus d'une notion importante.

Le pus de suppuration aiguë provenait dans quelques cas de méningite cérébro-spinale, et le plus souvent de pleurésies aiguës à pneumocoques.

LOCALISATION

Nous venons de voir que, suivant les réactions du milieu où l'on opère, il faut distinguer deux types de protéases leucocytaires :

La *lymphoprotéase* d'OPIE (24) qui agit en milieu acide et appartient aux cellules de la série lymphatique, ganglionnaire et splénique.

La *myéloprotéase* qui agit en milieu neutre ou faiblement alcalin et appartient aux cellules de la série myéloïde.

L'existence de lymphoprotéase n'est pas prouvée avec évidence. Les travaux de James JOBLING et Salomon STROUSE en fixant la possibilité d'une action protéolytique des leucocytes du chien en milieu acide, montrent que la distinction de ces deux fonctions suivant la réaction du milieu est, en réalité, basée sur un caractère bien artificiel. Il faut, néanmoins, admettre l'existence d'un ferment protéolytique dans

la rate. Max MORSE (27) isole, comme HEDIN (28), dans la rate un enzyme capable d'hydrolyser les peptones et la fibrine. Ce ferment splénique intervient dans l'autolyse de la rate, mais peu en milieu alcalin et surtout en milieu acide dont le $pH=5,68$. On pourrait, par l'analyse, distinguer une protéase α , celle de HEDIN, qui n'est pas une diastase d'autolyse, mais semble bien être le produit des leucocytes, elle agit en milieu alcalin, est absorbable par la terre d'infusoire, (Kieselguhl) et une protéase β , diastase d'autolyse qui s'extrait par l'acide acétique diluée et est adsorbée par la terre d'infusoire.

Dans un travail récent, H. DELAUNAY et H. SÉRÉGÉ (29) se posent la question de l'activité protéolytique de la rate au point de vue physiologique. Ils trouvent que, dans l'extrait frais de la rate de chien en dehors de toute autolyse, la quantité d'azote polypeptidique (azote des albumoses et des peptones) est plus élevée, toutes choses égales, que dans celui des autres organes. L'azote d'origine protéolytique forme plus de 50 p. 100 de l'azote non protéique de la rate. Cette protéolyse se produit en tout cas en dehors de toute autolyse, et les auteurs bordelais en trouvent une preuve dans la présence dans le sang veineux splénique d'une plus grande quantité d'azote aminé libre que dans le sang artériel.

On ne peut formellement, sur ces constatations, affirmer l'origine nettement lymphatique de l'une ou l'autre de ces diastases, car le tissu splénique n'est pas uniquement formé de lymphocytes et contient un certain nombre de polynucléaires. C'est la même critique que l'on peut adresser aux expériences d'OPIE et B. BARKER sur le tissu médiastinal tuberculeux.

La protéase α de la rate ne se distingue en rien de la myéloprotéase, mais il semble que la protéase β soit une protéase faiblement active des tissus lymphoïdes.

Si, pour les tissus lymphoïdes, on peut discuter, il n'en est plus de même avec les tissus myéloïdes. La protéase alcaline la plus puissante, la seule active en milieu neutre, est nettement le produit des leucocytes de la série granuleuse.

Dans leurs premières recherches, MULLER et JOCHMANN

démontrèrent que le ferment protéolytique appartient aux polynucléaires granuleux, neutrophiles et éosinophiles. Il se retrouve dans les myélocytes granuleux de la leucémie myéloïde chronique. Par contre, en sont exempts, les leucocytes de la série lymphoïde, lymphocytes, moyens mononucléaires et grands mononucléaires.

Cette propriété appartient en propre aux leucocytes de la série granuleuse et l'étude des *leucémies aiguës* nous apporte à ce sujet de précieux renseignements, comme nous en sommes assurés avec Jean BROUSSOLLE.

Dans un cas de leucémie aiguë, ZIEGLER et JOCHMANN (30) observent un pouvoir protéolytique des bouillies de rate ou de moelle. Un certain nombre d'auteurs retrouvent cette même propriété, par exemple WECHSELMANN et HIRSHFELD (31), LONGCOPE et DONHAUSER (32). On en concluait qu'un certain nombre de ces cellules non granuleuses ne se différenciaient pas biologiquement des cellules granuleuses, qu'elles étaient déjà physiologiquement, en puissance de différenciation myélocytaire et que ce caractère les éloignait nettement des véritables cellules lymphatiques.

Mais des résultats opposés ne tardent pas à être relatés : JOCHMANN et BLUHDORN (33), KAHN (34), LAEDERICH, DEBRÉ et GASTINEL (35), ne caractérisent pas de ferments protéolytiques dans le sang de leurs leucémies aiguës. Nous-mêmes, avec Jean BROUSSOLLE, dans 3 cas, nous n'avons eu que des résultats négatifs.

Dans l'ensemble, sur les 22 cas de leucémie aiguë que nous avons rassemblés, nous notons :

Résultats positifs.	11
Résultat positif extrêmement faible.	1
Résultats négatifs	10

On pourrait imaginer que, dans le premier groupe de faits, à pouvoir protéolytique positif, il existe déjà une différenciation biologique des cellules non granuleuses qui devance la différenciation morphologique, et que, dans le second groupe, les cellules sont moins évoluées. Mais cette distinction biologique ne correspond à aucune distinction clinique. Avec P.-L. MARIE (36), nous avons pensé que l'existence d'un

ferment protéolytique dans les leucocytes de la leucémie aigue pouvait expliquer les hémorragies, ce ferment, par son activité, réalisant une digestion des capillaires. Les faits ultérieurement rapportés n'ont pas confirmé cette hypothèse : d'une part, les leucémies myéloïdes chroniques, où le ferment est constaté en aussi grande abondance saignent peu, et d'autre part, telle leucémie aiguë saigne où l'on ne décèle pas de protéase et telle autre ne présente pas d'hémorragies, où l'on retrouve un pouvoir protéolytique très accusé.

On en arrive à se demander si la protéase que l'on décèle dans le magma leucocytaire appartient bien aux cellules indifférenciées. Toutes les méthodes employées mesurent les propriétés fermentatives de la masse leucocytaire totale et non pas de façon élective les effets fermentatifs des cellules de tel ou tel type. Leucocytes granuleux, promyélocytes, myélocytes et polynucléaires sont constamment associés aux cellules indifférenciées, et si leur nombre paraît négligeable à qui se contente de relever leur pourcentage, leur nombre absolu est souvent considérable si l'on tient compte du chiffre absolu des globules blancs granuleux. Or, ces leucocytes possèdent sans conteste des protéases. La liquéfaction des milieux d'épreuve ne sera donc pas nécessairement le fait des mononucléaires non granuleux, et si on l'observe, il nous paraît légitime de l'imputer aux éléments granuleux associés. L'épreuve protéolytique n'apporte que des renseignements discutables à l'étude des propriétés biologiques de cellules indifférenciées des leucémies aiguës.

C'est la même critique que l'on peut soulever après les constatations de R. S. MORRIS et T. R. BOGGS (39) qui signalent dans les leucémies lymphoïdes ou myéloïdes aiguës ou chroniques, un ferment digérant les protéines en milieu alcalin.

Dans les *suppurations*, nous avons montré, avec Pierre-Louis MARIE, que la protéase des leucocytes se retrouve dans tous les exsudats ou suppurations, où les polynucléaires dominant, c'est-à-dire dans les pleurésies aiguës, méningites péritonites aiguës, dans les abcès, furoncles, phlegmons, ostéomyélites aiguës, plaies en bourgeonnement, pleurésies

suppurées, etc. Dans les suppurations chroniques, et en particulier, dans les suppurations tuberculeuses, on ne trouve de protéase qu'à l'état de traces, à moins que des injections modificatrices ou une infection secondaire aient appelé dans ce foyer des polynucléaires en grand nombre; il apparaît alors de fortes quantités de protéase.

Parmi les *espèces animales*, le chien, chat, renard, civette, panthère ont des leucocytes doués du même pouvoir protéolytique que l'homme; par contre, chez le cobaye, la souris ou le lapin, la quantité de protéase est minime ou nulle. Les polynucléaires ne digèrent, ni le sérum de bœuf, ni le sérum d'homme, ni celui extrait de la même espèce animale. Parmi les singes, les catarrhiniens (cynocéphales, cercopithèques, anthropoïdes) se comportent comme l'homme, tandis que les singes platyrrhiniens, se rapprochent des rongeurs par leur absence de protéase leucocytaire chez les chevaux et les oiseaux. JOCHMANN et MULLER font les mêmes constatations. Nous verrons plus loin que cette différence qui distingue certaines espèces animales semble résulter d'une disposition spéciale en rapport avec le mode de l'alimentation.

L'ÉVOLUTION DE LA FERMENTATION SUIVANT LES CONCENTRATIONS ALBUMINOÏDES ET LEUCOCYTAIRES

Avec René CLOGNE (20) nous avons cherché à étudier les variations des digestions suivant les concentrations albuminoïdes et leucocytaires d'origine sanguine. Nous faisons après centrifugation en alcool 1/3 une émulsion leucocytaire dont nous fixons à l'hématimètre la *concentration leucocytaire totale*. Cette concentration totale connue, il était facile en s'aidant de l'équilibre leucocytaire de connaître la *concentration en polynucléaires*, agents actifs de la protéolyse.

Comme technique, nous avons adopté les milieux liquides à la caséine et le dosage de l'azote formol (voir page 77).

La différence entre l'azote formol pour 100 centimètres cubes de départ et d'arrivée nous donnait la quantité pro-

duite par la digestion leucocytaire évaluée en azote formol pour 100 centimètres cubes de la solution.

La concentration leucocytaire permettait avec la formule d'équilibre de calculer la concentration en polynucléaires pour 100 centimètres cubes.

C'est qu'en effet, nous ne devons pas perdre de vue le fait établi par des analyses antérieures, qu'en solution faiblement alcaline, la digestion protéolytique est attribuable presque uniquement aux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles du sang.

Connaissant la quantité d'azote formol produite par 100 centimètres cubes de la solution, connaissant d'autre part la concentration en polynucléaires, il nous était facile de calculer un coefficient d'azote formol pour un chiffre constant de polynucléaires, 10 millions de polynucléaires par exemple.

Résultats obtenus:

1° Dans tous les cas, et quel que soit le milieu albumineux employé, quand l'émulsion leucocytaire a été portée à l'ébullition, la quantité d'amino-acides formés est ou nulle ou d'une importance minime à la quatrième ou cinquième décimale.

2° La quantité d'amino-acides formés au cours d'une même analyse, *est d'autant plus élevée que la solution d'albumine employée est plus concentrée en poids ou en volume d'albumine* et ceci pour une quantité de leucocytes à peu près la même.

Il est donc nécessaire d'opérer toujours en présence de solution d'albumine de constitution et de dosage équivalent.

Malgré la petite quantité des amino-acides formés, malgré les causes d'erreur qui résultent fatalement du dosage d'acidité par la solution de soude centinormale, on peut cependant en comparant les résultats, constater deux faits curieux : la quantité d'amino-acides formés progresse d'une façon régulière pour de faibles concentrations leucocytaires, c'est-à-dire que plus il y a de leucocytes dans une solution peu dense, plus l'action digestive est intense, ce que nous formulerons ainsi :

3° *La quantité d'azote formol formé semble d'autant plus marquée dans des concentrations faibles de leucocytes qu'il y a plus de polynucléaires dans les tubes en expérience.*

4° Mais s'il y a progression, cette progression ne se fait pas en raison directe de l'augmentation des leucocytes, il se produit une augmentation d'autant moins marquée, que les chiffres leucocytaires sont plus élevés.

Cette notion nous est d'ailleurs objectivée par l'étude de la quantité d'azote formol produite par un chiffre constant de leucocytes polynucléaires. *Ce qui revient à dire que pour un chiffre, toujours le même de leucocytes la quantité d'azote formol produite, varie en raison inverse de la concentration leucocytaire.*

Une telle constatation en apparence paradoxale nécessite une étude minutieuse.

On peut, en effet, nous reprocher de calculer des coefficients amino-acides trop peu élevés dont le rapport à un chiffre donné de leucocytes multiplie d'autant plus l'erreur qu'il y a eu peu de leucocytes employés dans la réaction. Aussi pour répondre à cette critique et pour éviter les erreurs provenant de dosages sur de trop petites quantités de produits, nous avons opéré comparativement nos dosages dans des volumes variables.

En opérant ainsi, on constate que la critique précédente est exacte dans une certaine mesure, car les chiffres d'azote formol rapportés à 100 ne correspondent pas dans les mêmes solutions. Lorsqu'on titre sur 5 centimètres cubes, ils sont plus élevés que lorsqu'on titre sur 40 centimètres cubes, mais à tout prendre, on observe les mêmes variations (1).

5° La quantité d'azote formol libérée est *plus accusée dans les dosages faits au bout de 36 et 48 heures qu'au bout de 24 heures*, mais les rapports entre les mêmes dosages d'une expérience sont toujours conservés. Cette action du temps est d'ailleurs signalée dans le travail de James JOBLING et Solomon STROUSE et dans le travail de l'un de nous avec ROUDOWSKA. C'est une notion classique d'ailleurs quand on étudie les actions fermentatives des diastases.

6° L'adjonction de vapeurs de formol dans les tubes en expérience ne modifie pas sensiblement les résultats. Par

(1) Nous ne rapportons pas les chiffres de ces expériences que l'on trouvera dans notre travail original.

contre, si au cours de l'extraction des leucocytes on les laisse en contact au delà de 1 heure avec la solution d'alcool au tiers, les leucocytes perdent une grande partie pour ne pas dire toutes leurs propriétés protéolytiques. Nous avons déjà dit que le chauffage, et en particulier, l'ébullition supprime entièrement l'action fermentative des leucocytes, et dans toutes nos expériences nous avons opéré de la même façon que JOBLING et STROUSE en présence d'un témoin où les leucocytes étaient bouillis; de cette façon, nous étions certains de ne pas doser les produits de fermentation microbienne qui nous auraient donné aussi bien une production d'azote formol dans les milieux témoins que dans les milieux d'épreuve.

Le toluol ou le chloroforme comme agent antimicrobien nous ont permis d'avoir des actions à peu près semblables. Ils n'entravent pas l'action diastasique, tout en empêchant le développement microbien.

Ces différents résultats prouvent d'une façon formelle que la production d'azote formol obtenue est en rapport avec une action protéolytique. La destruction par la chaleur, par l'alcool dilué prolongé, la conservation en vapeur de formol, ou en contact avec le chloroforme ou le toluol sont des propriétés communes à toutes les actions diastasiques.

7° Il ne nous a pas semblé que la leucocytose digestive change notablement les résultats et augmente d'une façon marquée l'action digestive leucocytaire.

8° Par contre, l'étude du sang d'un anémique par hémorragie hémophilique dont le chiffre de globules rouges était tombé à 800.000 et dont le chiffre de globules blancs était de 24.000 par millimètre cube, nous a montré une baisse considérable du pouvoir protéolytique leucocytaire.

De cet ensemble de constatations, on peut conclure :

Les leucocytes polynucléaires du sang circulant sécrètent une protéase dont l'action est la même que celle des leucocytes du pus et se rapproche de celle de la trypsine.

La quantité d'acides aminés formés est d'autant plus élevée que la solution d'albumine est plus concentrée en poids ou en volume d'albumine.

La quantité d'azote formol produit ne progresse pas régu-

lièrement en raison directe du nombre des polynucléaires, car pour un même chiffre de leucocytes, elle varie en raison inverse de la concentration en polynucléaires. L'action protéolytique des leucocytes est d'autant plus efficace que ces éléments cellulaires sont moins rapprochés. Cette notion de biologie prend de la sorte un grand intérêt, car c'est une des rares exemples où un ferment possède ainsi une représentation ou même une source figurée, libre et non reproductible, ce qui le distingue des enzymes organiques d'une part, et des enzymes figurées, levures et autres, d'autre part. Cette action empêchante de la concentration peut s'exprimer sur un tableau où l'ordonnée porterait le chiffre de l'azote formol produit et l'abscisse le chiffre des leucocytes polynucléaires utilisés dans l'expérience, par une courbe schématique dont la partie la plus proche de la verticale correspond à de faibles concentrations, tandis que la partie supérieure voisine de l'horizontale correspond aux plus fortes concentrations. Cette courbe traduisant la double influence qui s'exerce explique l'IMPOSSIBILITÉ OU L'ON EST DE FORMULER UNE CONSTANTE DE DIGESTION LEUCOCYTAIRE, même pour des milieux semblables comme constitution en albuminoïdes. Il faudrait pour être à l'abri des causes d'erreur opérer avec des concentrations strictement comparables et c'est ce que l'on ne peut réaliser avec les techniques dont nous disposons.

RAPPORT ENTRE LA PROTÉASE LEUCOCYTAIRE ET LES FERMENTS DE DÉFENSE D'ABDERHALDEN

Il faut distinguer formellement, comme nous l'avons fait avec L. Roudowska, la protéase leucocytaire des ferments de défense d'Abderhalden. Ces derniers semblent, en effet, posséder une spécificité sinon absolue, du moins relative. C'est ainsi que le ferment de défense de la femme enceinte contre le placenta est inactif contre d'autres albumines viscérales de foie, de rein, et en particulier complètement inactif contre l'ovalbumine liquide. Il arrive bien, ainsi que nous l'avons constaté avec Albert Robin et Jean Broussolle (37),

durant les grandes poussées d'insuffisance hépatique terminales des cirrhoses ou de l'ictère grave, de découvrir dans le sérum des malades du ferment de défense à action pluriviscérale se manifestant aussi bien sur les albumines de rein, de foie, de corps thyroïde et de surrénales. Mais ces ferments ne digèrent pas l'ovalbumine. Ils ont une spécificité, mais une spécificité étendue, qui s'étend d'ailleurs encore au fur et à mesure que les dégénérescences viscérales pré-agoniques se présentent. La protéase leucocytaire n'est pas spécifique; elle agit sur les propres albumines des leucocytes; point n'est besoin d'antigène. L'ovalbumine paraît, à la dialyse, entraver l'action de cette protéase; en réalité, il n'en est rien. Les dosages nous ont montré que la production des aminoacides se faisait de la même façon et avec la même rapidité. Cette absence de spécificité de la protéase l'oppose donc formellement aux ferments d'Abderhalden.

Un autre caractère distingue ces deux ferments, à savoir leur sensibilité à la chaleur. Le chauffage à 56° supprime l'action des ferments de défense, mais, comme nous l'avons montré avec Albert ROBIN et Jean BROUSSOLLE, il est possible de réactiver ces ferments en ajoutant au sérum chauffé une petite quantité d'un sérum normal non chauffé, par lui-même incapable d'exercer une action albuminolytique et qui joue en quelque sorte le rôle de complément. La protéase leucocytaire se montre peu sensible au chauffage à 56°, puisqu'en somme, toutes nos épreuves de digestion ont été pratiquées à l'étuve à 56°, de façon à nous mettre le plus possible à l'abri des causes d'erreur provenant de développements microbiens. Le chauffage à 60° diminue à peine son action; il faut monter entre 75 degrés et 80 degrés pour la supprimer d'une façon presque constante. Le chauffage à 100 degrés est néanmoins beaucoup plus actif. Pour nous résumer, la protéase est plus thermostable que les ferments de défense. Il nous a semblé que l'adjonction de sérum normal activait notablement l'action de la protéase chauffée à 80 degrés, mais l'expérience est loin d'être aussi démonstrative que celle que nous avons pu réaliser avec les ferments de défense et qui, par sa schématisation, rappelle ce que l'on

observe avec les anticorps de la réaction de Bordet-Gengou.

Ces deux grands caractères, spécificité et thermolabilité, opposent nettement ces deux types de ferments.

Ces différences étant connues, on peut se demander si ce sont les leucocytes qui sécrètent à la fois ces deux ferments protéolytiques : les uns spécifiques, les autres non spécifiques. L'opinion d'ABDERHALDEN (38) est catégorique au sujet de l'origine des ferments de défense : « Bien des faits nous donnent à penser que les leucocytes jouent un rôle capital dans leur formation, et les abandonnent ensuite au plasma » (p. 84). Mais, ajoute ABDERHALDEN, les leucocytes ne seraient pas les seuls en cause; les globules rouges, les plaquettes, en somme tous les éléments figurés du sang, interviennent dans le processus de défense. Ce sont bien probablement les leucocytes qui prédominent. Malheureusement, il manque toute preuve suffisamment démonstrative de cette origine leucocytaire. Il est certains faits qui plaident en faveur de cette opinion. Les leucocytes sont les formateurs et les vecteurs les plus actifs de ferments de l'organisme. Nous avons démontré par la microchimie que, non seulement ils possèdent les propriétés des oxydases directes, mais encore celles des oxydases indirectes. Or, ces oxydases se fixent au niveau des granulations leucocytaires. Ces granulations se comportent comme des granulations de zymogène. Cette propriété des granulations démontre l'intensité de leur puissance zymasique. *Il n'y a rien d'étonnant à ce que des éléments aussi actifs puissent engendrer deux ferments protéolytiques aussi distincts que les ferments de défense et la protéase leucocytaire.*

Une telle puissance fermentative, de la part des leucocytes et surtout des polynucléaires du sang, est une des plus curieuses notions engendrées par la biologie moderne. Le leucocyte de la série myéloïde joue certainement le rôle prédominant dans la lutte anti-infectieuse ou antitoxique, et beaucoup plus par suite de la sécrétion de ses ferments que par ses propriétés phagocytaires.

LA PROTÉASE LEUCOCYTAIRE EN PHYSIOLOGIE NORMALE

Quand on connaît les propriétés et la puissance de la protéase leucocytaire, on est en droit de se demander si elle n'intervient pas en physiologie normale pour aider les ferments digestifs et collaborer à la scission des molécules protéiques. Or, cette intervention est possible sous deux formes : *ou bien à l'intérieur du tube digestif* où les leucocytes arriveraient par diapédèse *ou à l'intérieur des vaisseaux sanguins* où passeraient des molécules imparfaitement transformées. Dans le premier cas, il se produit une leucocytose locale; dans le deuxième, une leucocytose générale. La première peut être nommée leucopédèse; le second est ce que l'on appelle la leucocytose digestive.

LA LEUCOPÉDÈSE GASTRIQUE DE LœPER ET G. MARCHAL

M. LœPER et G. MARCHAL (40 et 41) observent qu'avec certains aliments, et en particulier avec du bouillon, il se produit dans la cavité gastrique un afflux de polynucléaires. Ces polynucléaires peuvent jouer un rôle dans la digestion; en milieu acide, ils se montrent moins actifs peut-être que la pepsine, mais ils renforcent considérablement son action, ce qui explique que la filtration du bouillon retiré de l'estomac après quelque temps se montre moins fortement protéolytique après filtration que sans filtration pour la raison que la filtration arrête les leucocytes qui ne peuvent ainsi plus participer à la digestion.

Ce qui est intéressant, c'est que ces ferments leucocytaires peuvent intervenir, dans certains estomacs a-peptiques et collaborer ainsi d'une façon très précieuse à la digestion.

La leucopédèse gastrique se produit sous des incitations différentes : l'amidon, le sucre, le vinaigre, les apéritifs.

Il ne s'agit pas d'un phénomène d'irritation, l'appel leuco-

cytaire ne se produit pas seulement avec des substances digestibles, mais quand celles-ci appartiennent à la série protéique, la protéase leucocytaire associe son action à la pepsine pour accentuer l'intensité de la digestion.

Certains auteurs ont récemment signalé dans les liquides de digestions gastriques, la présence d'amino-acides. Classiquement, la pepsine ne pousse pas la désintégration jusqu'à un stade aussi avancé; seules, la trypsine pancréatique ou la protéase leucocytaire atteignent cette intensité d'action; cette digestion gastrique aussi poussée ne peut s'expliquer qu'en faisant intervenir ces deux facteurs.

LA LEUCOCYTOSE DIGESTIVE

On connaît en quoi consiste ce phénomène classique. Il commence environ une heure après le repas, atteint son maximum au bout de 3 ou 4 heures aux environs de 10 à 12.000 leucocytes, sans jamais dépasser 15.000 (EHRlich et LAZARUS), puis décroît ensuite graduellement. Cette leucocytose ne porte pas également sur tous les éléments; elle est surtout formée par des polynucléaires, qui suivant les constatations de LEREDDE et LOEPER, atteignent 78 pour 100 pour retomber ensuite à 70 pour 100. Cette leucocytose physiologique est toujours précédée de deux abaissements de la courbe leucocytaire l'un 2 minutes, l'autre 30 à 50 minutes après le repas. Cette leucopénie passagère ne traduit pas une colloïdoclasie mais seulement une distribution anormale des leucocytes de la circulation qui se concentrent dans les viscères digestifs. [STORM VAN LEEUWEN, Z. BIEN et H. VAREKAMP (42)].

a) *Chez l'animal.* — Cette leucocytose digestive varie suivant le mode de l'alimentation. Nous avons remarqué que les animaux (cobayes), nourris en abondance avec de l'albumine d'œuf présentent, sous l'influence des ingestions d'albumine, des poussées de polynucléose (de 12.000 à 28.000 leucocytes par millimètre cube, d'après nos recherches), qui font défaut ou sont particulièrement atténuées quand l'alimentation consiste en végétaux ou substances grasses.

Si le pourcentage varie suivant la nature des substances ingérées, il variera nécessairement suivant la nourriture habituelle des espèces animales considérées. Les chiffres suivants permettent d'établir une comparaison entre le taux des polynucléaires :

1° HERBIVORES :

Cobaye	Polynucléaires 40 à 50 p. 100 (Bezançon et Labbé).
Lapin	Polynucléaires 43 à 55 p. 100 (Tallqvist).

2° CARNIVORES :

Chat	Polynucléaires 54,8 p. 100.
Chien	Polynucléaires 70 à 80 p. 100 (Tallqvist).

Ainsi donc, les carnivores font une leucocytose plus dense en polynucléaires. Nous avons pensé, avec PIERRE-LOUIS MARIE, rattacher cette leucocytose à la plus grande richesse en protéines du régime carné. Ces protéines provoquent une réaction polynucléaire et nous pensions voir là la preuve de leur participation à cette digestion.

Un autre fait confirme le rôle des polynucléaires dans l'assimilation des albuminoïdes; il y a plus qu'une élévation de leur nombre, il y a une *véritable augmentation de leur pouvoir digestif chez les espèces carnivores*. G. JOCHMANN et E. MULLER (43) ont comparé différentes espèces à ce point de vue.

PUISSANCE PROTÉOLYTIQUE.

15 singes catarrhiniens :

3 cynocéphales	} comme l'homme.
7 cercopothèques	
5 anthropoïdes	
2 singes platyrrhiniens	Nulle ou mauvaise.
Carnivores : chien, chat, renard, civette, panthère.	Evidente.
Rongeurs : lapin, cobaye, souris	Nulle.
Cheval	Nulle.
Oiseaux	Nulle.

Nous avons confirmé avec PIERRE-LOUIS MARIE ces constatations sur l'action non protéolytique des leucocytes des rongeurs.

On a pu contester ces résultats. J. BAER (44) reproche aux analyses de MULLER de porter sur milieux avec sérum coagulé donc l'alcalinité était variable et qui pouvait contenir un

autoferment. Nos constatations sur les milieux à l'ovalbumine n'étaient pas passibles des mêmes objections. Peut-être existe-t-il des ferments capables, en milieux liquides, d'exercer des influences protéolysantes, mais ils sont de faible activité et par ce fait, peu comparables avec ceux des carnivores.

Nous avons tenté, avec PIERRE-LOUIS MARIE, de démontrer cette part de l'alimentation protéique animale dans le déterminisme et de la leucocytose à polynucléaires et de la sécrétion de ferments protéolytiques. Il fallait réaliser une *éducation fonctionnelle*.

Nous avons pris des cobayes auxquels nous avons fait ingérer chaque jour de 4 à 6 centimètres cubes d'albumine d'œuf. Après deux mois de ce régime, la formule sanguine signale l'augmentation du nombre des leucocytes qui de 12.000 passe à au-dessus de 25.000 par millimètre cube. Il s'agissait d'une véritable leucocytose artificielle. Le nombre des leucocytes se trouve d'ailleurs modifié et l'examen donne en comparaison avec un cobaye normal, le tableau suivant :

	COBAYE NORMAL.	COBAYE A L'OVALBUMINE.
Globules blancs par millimètre cube	12.000	28.000
Equilibre leucocytaire.		
Polynucléaires	60	73
Lymphocytes	6,5	2
Moyens et grands mononucléaires	33,5	25

Les polynucléaires recueillis par ascite expérimentale possèdent de plus une action protéolytique manifeste sur milieu alcalin, mais très légère. Ils digèrent nettement, en y creusant des cupules, l'albumine à demi-coagulée (d'aspect gélatineux et tremblotant), ne modifient pas cependant l'albumine fortement coagulée. Une solution d'albumine diluée est placée en présence de deux types de globules blancs, ceux d'un témoin et ceux d'un animal nourri à l'albumine.

	ALBUMINE D'ŒUF A 10 P. 100 ALCALINISÉE AU CARBONATE DE SOUDE.	POLYNUCLÉAIRES DILUÉS EN SOLUTION ISOTON.	RÉSULTATS PEPTONISATION APRÈS 48 HEURES.
POLYNUCLÉAIRES DE			
Cobaye nourri à l'albumine.	5 cc.	1 cc.	++
Cobaye témoin.	5 cc.	1 cc.	0

Voilà donc la démonstration de l'influence de l'alimentation sur le pouvoir protéolytique des globules blancs. Il s'agit d'une *véritable adaptation de la fonction à l'alimentation*, adaptation incomplète, imparfaite, mais dont la manifestation ne peut être contestée.

Les polynucléaires des mammifères carnivores doivent donc jouer un rôle dans la transformation des albuminoïdes animales et dans l'assimilation digestive.

On peut chez l'homme tirer de précieux renseignements de l'étude de la *leucocytose digestive du nourrisson*. Nous avons soutenu, avec PIERRE LOUIS-MARIE, que la leucocytose qui survient quand on substitue du lait de vache au lait de femme, traduisait la réaction nécessitée par une digestion plus abondante de matière albuminoïde et par la destruction des albumines toxiques hétérogènes. Récemment, G. BANU et H. DORLENCOURT nous ont fixé sur l'évolution de cette leucocytose digestive du nourrisson. En réalité, elle ne se produit qu'assez tardivement et on observe la succession des phénomènes suivants :

- 1° Une leucopénie accusée, brusque et transitoire;
- 2° Un relèvement du nombre des leucocytes;
- 3° Une nouvelle phase de diminution;

4° Une leucocytose accusée, transitoire et brusque; c'est elle qui constitue la leucocytose digestive. Cette leucocytose alimentaire a comme corollaire l'augmentation des antiferments du sérum. REUSZ (45) constate que, chez tout nourrisson nourri au sein, l'antiferment est très peu élevé et se maintient à un taux très faible pendant très longtemps. Par contre, chez l'enfant nourri au lait de vache, il en est tout autrement; l'antiferment subit une élévation, qui s'accroît encore dans les cas où des troubles digestifs, des phénomènes infectieux aigus ou chroniques apparaissent. L'élévation du taux de l'antiferment nous reflète la part importante qui revient dans ces cas à la protéase leucocytaire. C'est la protéase leucocytaire qui joue ici le rôle de défense antitoxique par digestion des albumines hétérogènes. Dès que son intervention devient nécessaire, REUSZ signale l'élévation du pouvoir antitryptique du sérum, si bien que, très indirecte-

ment, cette recherche de l'antitrypsine permet de dépister le début de l'intoxication et peut fournir des renseignements importants dans la pratique.

Nous savons que les polynucléaires sont seuls parmi les leucocytes capables de transformer par peptonisation les albuminoïdes en général. Cette action s'exerce *in vivo*, mais pour qu'elle puisse intervenir dans la digestion, il est nécessaire d'admettre que les protéiques ne sont pas toujours absorbés à l'état de protéose. Une expérience d'ARTHUS le démontre : dans une anse intestinale comprise entre deux ligatures, on fait passer un courant d'eau pour en enlever le contenu, et on y introduit une solution d'albuminate d'ovalbumine; après quelques heures, la substance protéique a diminué ou disparu dans l'anse séquestrée, sans qu'à aucun moment on y puisse constater la transformation en protéoses.

WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO ont admis ce passage des albumines pour expliquer les phénomènes du choc colloïdocalasique d'origine alimentaire dans l'exploration de la fonction protéopexique du foie.

Ainsi, donc l'épithélium laisse passer des protéines incomplètement désintégrées, et c'est sous cette influence que se produit la leucocytose digestive. Mais il faut reconnaître que l'excitation leucogène peut ne pas être protéique. Récemment encore CIACCIO (46), PH. PAGNIEZ et A. PLICHET (47) montrent que chez le sujet normal l'ingestion de 150 centimètres cubes d'une solution d'acide chlorhydrique à 4 p. 1.000 est suivie environ une heure plus tard d'une augmentation du nombre des leucocytes qui dure en moyenne de une heure quarante-cinq à deux heures. En s'appuyant sur cette expérience, ces auteurs refusent de considérer la leucocytose digestive comme la conséquence du passage dans le sang des produits dérivés de la digestion protéique.

Nous ne reprendrons pas l'étude des preuves antérieurement apportées par VANSTEENBERGHE et BRETON, et récemment par BRODIN et SAINT-GIRONS (48) pour prouver que cette leucocytose est une réponse au passage dans le sang de produits incomplètement transformés. KROLUNITSKY (49) nous fournit un argument d'une valeur cruciale : une injec-

tion intrarectale de peptones ou d'acides aminés chez le chien et chez l'homme provoque une leucocytose, dès que commence l'absorption. Le passage par l'estomac n'est donc pas nécessaire. Cette leucocytose digestive peut être considérée comme une leucocytose d'absorption. Sa rapidité d'apparition dépend de la facilité avec laquelle les aliments s'absorbent. C'est une notion classique que cette leucocytose digestive manque dans le cancer de l'estomac, et dans la gastrite atrophique lente. D'après la conception de PH. PAGNIEZ, ces faits s'expliquent par l'absence d'acide chlorhydrique dans l'estomac, et cet auteur dans un cas introduit de l'acide chlorhydrique dans l'estomac et ainsi déclanche la leucocytose. En réalité, le problème est plus complexe. RENCKI (cité par KROLUNITSKY) constate dans le cancer de l'estomac la réapparition de la leucocytose digestive après résection du pylore ou gastro-entérostomie. Pour cet auteur, la relation entre la gêne de l'absorption et l'absence de leucocytose est indiscutable. Pour confirmer sa manière de voir, il introduit la nourriture par le rectum chez les personnes qui n'ont pas présenté de leucocytose digestive par suite de lésions stomacales; celle-ci apparaît rapidement une demi-heure environ après l'introduction.

Dans cette leucocytose digestive, les ferments protéolytiques jouent-ils un rôle? Telle est la principale question à laquelle nous arrivons. Elle ne peut être résolue entièrement. C'est, qu'en effet, les leucocytes polynucléaires de la leucocytose digestive baignent dans du plasma, et ce plasma contient un antiferment. De telle sorte qu'ils ne peuvent exercer guère leur action protéolytique qu'à leur voisinage immédiat et dans leur cytoplasma. La démonstration de ce phénomène nous est apportée par l'étude de la protéolyse parentérale tissulaire, c'est-à-dire de la protéolyse extra-intestinale.

LA PROTÉOLYSE PARENTÉRALE TISSULAIRE

Nous avons, avec PIERRE-LOUIS MARIE, montré que si on insère sous la peau du cobaye des tubes de collodion rem-

plis d'albumine coagulée ou non-coagulée, il se produit rapidement dès le deuxième jour une infiltration abondante par des polynucléaires granuleux; après le douzième jour, on observe le commencement de la résorption de l'albumine coagulée par ces polynucléaires. On a pu reprocher à cette expérience de n'apporter aucune preuve en faveur de la protéolyse tissulaire pour la raison que les leucocytes du cobaye sont exempts de ferments protéolytiques. En réalité, cette critique est sans prise sur notre manière de voir, car si les leucocytes polynucléaires du cobaye ne sécrètent pas de protéine au début de l'expérience, il est probable que rapidement ils font, comme dans l'expérience que nous avons faite avec l'alimentation par l'ovalbumine, une éducation fonctionnelle. En tous cas, ils se comportent comme s'ils sécrétaient une protéase. On voit, vers le douzième jour, à l'intérieur des blocs d'ovalbumine coagulée, des îlots de polynucléaires qui s'entourent d'espaces clairs dus à la dissolution par protéolyse de la masse protéique. En somme, la résorption protéique est l'œuvre des polynucléaires granuleux. Chez l'homme, l'expérience est encore plus objective. Nous avons insisté avec le Professeur PIERRE DELBET (50) sur l'afflux des polynucléaires au voisinage des protéines à résorber, et en particulier, au voisinage des plaies par attrition musculaire au moment de la détersion; nous avons montré que la détersion c'est-à-dire l'acte protéolytique qui sépare le tissu vivant du tissu mort est en grosse partie l'œuvre de la protéase leucocytaire.

La désintégration musculaire est aussi l'œuvre des leucocytes. J. CARLES a insisté sur ce fait et écrit : « C'est ainsi que KOWALESKY et VAN REES ont établi que chez les Muscides, l'histolyse musculaire est produite par une intervention active des globules blancs. Ils dissocient, par leurs pseudopodes, les éléments du myoplasma et finalement l'englobent et le digèrent ». C'est une règle générale d'ailleurs de la part des leucocytes dans l'histolyse; PEREZ (51) le signale dans la métamorphose des fourmis et CAULLERY et MESNIL (52) insistent sur ce fait chez les Crustacés. Nous avons, avec le Professeur CHAUFFARD (53), observé le même phénomène sur

les muscles atteints de myosite gonococcique. Ce sont ces polynucléaires associés à quelques mononucléaires qui assurent la segmentation du muscle et les différentes étapes de la myolyse. J. JOLLY dans son *Traité technique d'Hématologie*, fait remarquer que c'est aussi ce que l'on observe dans les tumeurs malignes, où les leucocytes attaquent les cellules cancéreuses en train de mourir, soit par leur évolution naturelle, soit par l'action des radiations. Il faut admettre que cette propriété lysante est très particulière aux leucocytes polynucléaires de toutes ces espèces animales, et que même quand par nos moyens d'investigation nous sommes dans l'impossibilité de déceler l'existence d'une protéase leucocytaire, ces éléments sont capables d'effectuer une protéolyse tissulaire. *La nécessité crée-t-elle la fonction ou bien cette fonction existe-t-elle mais si effacée qu'elle échappe à notre analyse biologique?* Il est impossible dans l'état actuel de la science de répondre à cette double question, d'autant que les deux manières de voir réunissent chacune d'elles un certain nombre d'arguments. Le problème reste posé à l'investigation des chercheurs.

LA DIGESTION LEUCOCYTAIRE DANS LE TUBE DIGESTIF

Nous avons fait soupçonner l'importance de ce phénomène en étudiant la leucopédèse de LOEPER et MARCHAL, mais cette manière d'envisager la digestion mérite une plus longue étude. On peut l'aborder de deux façons :

On peut se demander tout d'abord si le *ferment leucocytaire n'est pas un ferment d'origine glandulaire*, fixé secondairement sur le leucocyte. Cette conception ne peut être acceptée, car il est nettement démontré que le ferment leucocytaire de l'homme, et nous voulons surtout parler du ferment protéolytique, fait son apparition bien avant les fonctions glandulaires, au quatrième mois de la vie intra-utérine. Il est aussi établi que le ferment se retrouve en abondance dans les mailles osseuses en reviviscence ; pour-quoi donc ne pas le considérer comme la propriété caractéristique des polynucléaires ?

Mais, inversement, on peut se demander si *la protéase et aussi les autres ferments leucocytaires ne jouent pas un rôle dans l'excitation glandulaire*, et si, au cours de la congestion de sécrétion, l'abondance des leucocytes n'apporte pas à la cellule glandulaire même des ferments déjà différenciés et déjà actifs. Ce sont là des hypothèses nullement invraisemblables. Au niveau des muqueuses gastrique ou intestinale, l'infiltration leucocytaire sous-épithéliale paraît même vérifier une telle conception. Pourquoi les leucocytes, si abondants au moment du fonctionnement digestif, ne viendraient-ils pas, en plus de leur rôle d'éléments absorbants, jouer celui d'éléments élaborateurs de ferments? Pourquoi ne pas étendre les échanges et considérer la possibilité d'une extériorisation des produits leucocytaires, si l'on admet l'absorption leucocytaire?

C'est ainsi qu'en 1909, nous posions le problème avec PIERRE-LOUIS MARIE. Depuis cette époque, il faut reconnaître que de nombreux travaux confirmèrent les hypothèses.

Voici comment KROLUNITSKY (49) envisage la part de la réaction leucocytaire au cours de la digestion : « Sous l'influence d'un acte psychique, l'appétit, une excitation part du cerveau par le tronc du pneumogastrique et se transmet à la rate. Cet organe commence à sécréter la leucocytolysine, qui produit une leucocytose dans le sang. Les ferments libérés du protoplasma leucocytaire sont absorbés par les cellules glandulaires de l'estomac et des autres glandes du tube digestif. Cela permet aux glandes sécrétantes soit d'augmenter le pouvoir digestif de leurs secrétats, soit de faciliter la transformation du proferment inactif, en ferment actif, soit enfin d'assurer aux cellules glandulaires la possibilité d'un effort fonctionnel subit et prolongé par l'apport des ferments digestifs leucocytaires. La nature assure la perfection d'un acte aussi essentiel à la vie que la digestion par des mécanismes complexes et multiples ».

Ainsi donc, pour KROLUNITSKY, il y a destruction leucocytaire au début de la digestion et passage de leurs ferments; mais pour LOEPER et MARCHAL, la baisse des leucocytes polynucléaires dans la circulation est plus attribuable à la leucopé-

dèse gastrique qu'à une leucolyse sanguine; les leucocytes apparaissent dans la cavité gastrique et prennent ainsi une part active à la digestion des protéines et des peptones.

Somme toute, la participation des ferments leucocytaires est démontrée dans la digestion gastro-entérale et les récentes recherches de LOEPER et MARCHAL en apportent une preuve définitive et incontestable.

COAGULATION ET REDISSOLUTION DU CAILLOT

Le ferment protéolytique n'intervient pas, à vrai dire, dans la coagulation du sang. Il semble au contraire que la protéase retarde la coagulation ou participe à la redissolution du caillot.

L'action retardante est admise par beaucoup d'auteurs.

ALBERTONI démontre que la pancréatine et la pepsine retardent la coagulation; JOCHMANN (54) à l'aide de la protéase leucocytaire, comme l'avait déjà constaté HILDEBRANDT à l'aide de l'invertine et de la myrosine, diminue la tendance à la coagulation dans le sang frais. De même, des injections de faibles doses de ferment à l'animal retardent la coagulabilité du sang, tandis que les injections massives (15 centimètres cubes d'une forte dissolution) l'accélèrent. Le ferment protéolytique étant formé en quantités minimes à l'état normal, on comprend ainsi son rôle frénateur sur la coagulation.

Un autre phénomène intéressant réside dans la *redissolution aseptique du caillot*. La technique pour cette recherche est des plus simples : on projette le sang recueilli par ponction veineuse aseptique dans un flacon stérile; l'évaporation est empêchée par un capuchon de caoutchouc ou par une couche d'huile de paraffine. La coagulation se fait normalement, mais durant un séjour à l'étuve à 37 degrés on peut observer la redissolution du caillot : c'est le phénomène de la fibrinolyse. Pierre LEFROU (55) dans le laboratoire et le service du P^r SABRAZÈS a montré que normalement en opérant avec une asepsie parfaite il ne se fait pas de redissolution du caillot.

A l'état pathologique, il peut exister une redissolution aseptique du caillot qui se produit dans les 24-48 heures; elle est plus ou moins complète, allant de la dissolution à la désagrégation partielle du caillot. Chez les hépatiques et les cirrhotiques, cette redissolution du caillot se produit avec une particulière évidence. Pour LEFROU, c'est un signe d'insuffisance hépatique.

P. Emile WEIL, BOCAGE et ISCH-WALL (56) font des constatations du même ordre. Chez les septicémiques, les leucémies myéloïdes, et surtout chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, la redissolution du caillot est presque complète en 3 ou 4 jours.

Cette redissolution du caillot est l'œuvre des ferments tryptiques leucocytaires. Pour NOLF, la coagulation et la fibrinolyse sont deux effets d'une même cause; la coagulation n'est qu'une prise de contact entre le ferment protéolytique (thrombozyme) et le fibrinogène; la coagulation prépare la fibrinolyse, qui seule est un processus enzymatique (LEFROU).

Ce sont les leucocytes du sang qui, en tout cas, secrètent le ferment protéolytique nécessaire pour cette dissolution du caillot. Si la coagulation se produit suivant le type plasmatique, laissant les leucocytes hors du caillot rouge, la redissolution du caillot est empêchée ou retardée (WEIL, BOCAGE et ISCH-WALL).

Mais pourquoi alors les leucocytes normaux ne réalisent-ils pas de la même façon cette dissolution du caillot? C'est que le sérum normal contient un antiferment protéolytique. Celui-ci est sécrété par le foie; aussi diminue-t-il dans les affections à insuffisance hépatique légère. Pour le prouver, LEFROU agite de l'éther avec du sang et en neutralise ainsi l'antiferment protéolytique; la fibrinolyse se produit alors même avec du sang normal; il y aurait analogie entre la substance antifibrinolytante et la substance antiprotéolytique.

Dans les septicémies et les leucémies, il y aurait plus augmentation du nombre des leucocytes à fonction protéasique que diminution du pouvoir empêchant du sérum. En

tout cas, dans les deux circonstances, la fibrinolyse est la conséquence de la protéolyse leucocytaire.

L'ANTIFERMENT PROTÉOLYTIQUE DU SÉRUM

Toute influence fermentative ne se manifeste pas dans l'organisme sans entraîner des réactions humorales. Ferments et antiferments s'équilibrent dans l'organisme. C'est de la compensation et de la régulation continue de ces deux facteurs que résulte l'harmonie physiologique. L'existence de la protéase leucocytaire a comme conséquence un antiferment protéolytique.

L'antiferment protéolytique se retrouve dans le sérum normal et dans les exsudats, dont la composition chimique se rapproche de celle du sérum. Il est nécessaire de pratiquer le dosage de son activité, car c'est moins son existence que son activité qui intéresse. Nous avons fait de cet antiferment une étude générale (57), et après nous, STÉVENIN (58) dans une thèse remarquable, aboutissait aux mêmes conclusions touchant la cause de cet antiferment.

Techniques de recherche. — Pour rechercher cet antiferment, on mélange successivement une goutte du sérum normal qui contient l'antiferment, avec III, IV, V, VI, VII gouttes de trypsine à 1 p. 100. Une goutte de chacun de ces mélanges est déposée ensuite sur une plaque coagulée de sérum auparavant mêlé à du bouillon glucosé. Après vingt-quatre heures d'étuve à 55 degrés, on juge des résultats par la présence ou l'absence des cupules de liquéfaction.

Normalement, le pouvoir antitryptique dépasse rarement 1,5 : c'est-à-dire une goutte de sérum empêche la digestion de V gouttes de trypsine. Quand il atteint 1,10, le pouvoir antitryptique est augmenté; quand il oscille entre 1,2 et 1,3, le pouvoir antitryptique est diminué. Telle est la *méthode de MARCUS*.

Une autre méthode pour la recherche du pouvoir antitryptique est la *méthode de FULD*. Dans une série de tubes,

on dépose 2 centimètres cubes d'une solution de caséine à 0,2 p. 100, 0,5 du sérum à explorer, et de 0,1 à 0,7 de trypsine à 0,1 p. 100. Après une demi-heure à 37 degrés, on juge de la digestion de la caséine en ajoutant V gouttes d'alcool acétique. Les tubes troubles ne sont pas digérés à cause du rôle frénateur de l'antiferment. Normalement, l'antiferment agit à 0,6-0,7.

Oswald SCHWARZ préconise comme témoin de digestion les tubes d'albumine coagulée de Mette, dont l'étendue digérée permet d'évaluer l'action du ferment protéolytique et aussi l'action antidigestive de l'antiferment sérique, et MANDELS-TAMM préfère de la gélose lactée coulée en plaque de Petri.

Nature chimique. — A quoi attribuer ce rôle d'antiferment du sérum? OPIE et BARKER (59), MULLER (60) constatent qu'il n'est pas dû au fibrinogène, ni aux globulines, mais qu'il appartient surtout aux albumines; lorsqu'en effet on a précipité ces albumines, l'action antitryptique du reste du sérum a disparu totalement. Par contre, lorsque les globulines persistent, le ferment est activé par une enzyme que OPIE compare à la leuco-protéase.

Il résulte donc de ces expériences que l'antiferment est intimement lié aux albumines du sérum; il ne faudrait pas cependant affirmer la nature albuminoïde de cet antiferment. Les expériences de E.-P. PICK et E. PRIBRAM (61) ne permettent aucun doute sur ce sujet. Ces auteurs ont fait disparaître le pouvoir antitryptique du sérum en l'agitant avec de l'éther. L'antiferment n'est pas une albumine, mais une substance lipoïde, Cette substance lipoïde peut être rendue à un sérum inactivé par l'éther, et de ce fait, le sérum recouvre son pouvoir antitryptique.

NEUMANN (62) influence des digestions tryptiques à l'aide de solution alcoolique de savon ou de lécithine, et de la même façon OSWALD SCHWARZ (63) constate qu'un sérum inactivé par l'éther peut être réactivé dans son pouvoir antitryptique par l'adjonction de petites quantités de lipoïdes. Mais, ajoute ce dernier auteur, il n'en reste pas moins un rôle important aux albuminoïdes; les lipoïdes du sérum se

trouvent sous des formes complexes de combinaison avec les albuminoïdes.

L'antiferment sanguin n'est donc pas un corps simple; il semble d'après les recherches les plus récentes, qu'il présente une constitution complexe où s'associent certaines albumines et certains lipoïdes, sans qu'il soit possible d'aller plus avant dans cette analyse biologique.

Quelle que soit la nature de cet antiferment, son existence à l'état normal ne fait aucun doute; on peut donc chercher la cause déterminante de son apparition.

Cause de la production de l'antiferment. — A. *L'antiferment est un anticorps.* — L'opinion classique, admise par la majorité des auteurs, considère l'antiferment comme un anticorps de réaction dont l'action empêchante est dirigée contre un antigène. Cet *antigène* doit être recherché dans un des ferments tryptiques de l'économie. Pour L. AMBARD (64), le ferment qui entre en jeu est la *trypsine pancréatique*, dont une partie à la suite d'une hypersécrétion, passe dans la circulation. De la sorte, l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum traduit l'hypersécrétion pancréatique.

Une telle conception s'applique peut-être à quelques faits physiologiques, mais elle n'explique pas l'augmentation du pouvoir antitryptique au cours des cancers en évolution. BRIEGER et TREBING, et en France S. POGGENPOHL (65) dans le laboratoire de M. WIDAL, signalent en effet, dans le sérum des cancéreux, une élévation du pouvoir antitryptique et considèrent ce caractère comme un symptôme d'une grande valeur sémiotique, tandis que L. LAUNOY (66) approuve ces constatations par l'exploration du sérum des chiens cancéreux. L'origine pancréatique ne rend pas compte non plus de l'élévation du taux antitryptique dans la pneumonie (BITTDORF) (67), dans la maladie de Basedow (VON BERGMANN et MEYER), dans les néphrites et les anémies, ni dans les cachexies en général (WIENS).

Le *deuxième antigène*, dont on peut invoquer l'existence, est la *protéase leucocytaire*. L'antiferment protéolytique devient ainsi un régulateur de la protéase leucocytaire. C'est là

une opinion chaudement défendue. E.-L. OPIE et B.-IBARKER. apportent une preuve tirée de la physiologie animale : le sérum des oiseaux est exempt de pouvoir antitryptique; cette absence d'antitrypsine paraît résulter de l'absence complète de leucoprotéase dans les polynucléaires.

Les preuves tirées de la pathologie sont multiples. WIENS et SCHLECHT (62) montrent que si, dans quelques cas, au cours des maladies infectieuses, il n'existe pas un étroit parallélisme entre les poussées de leucocytose et l'élévation du taux de l'antiferment, il se produit, du moins, toujours une baisse du pouvoir antitryptique, quand le chiffre des leucocytes subit une baisse rapide. D'autre part, WIENS (69) montre que, dans les maladies consomptives et quelques instants avant la mort, il se produit souvent à la fois une poussée du pouvoir antitryptique et une poussée de destruction leucocytaire. Pourquoi ne pas admettre une relation de cause à effet entre ces deux éléments, pourquoi ne pas considérer toute élévation du taux de l'antiferment comme une réaction contre une destruction leucocytaire, ou mieux contre la mise en liberté de ferment qui fait suite à cette destruction? C'est la conclusion à laquelle nous conduisent les nombreux cas tant personnels qu'étrangers qu'il nous a été donné d'observer et de découvrir.

C'est aussi la conclusion qu'adopte BRAUNSTEIN (70). Etudiant l'antitrypsine des cancéreux, cet auteur admet, en effet, que l'élévation du pouvoir antitryptique se produit dans l'organisme humain ou animal à la suite de la destruction des albumines et peut être expliquée par la résorption du ferment protéolytique intracellulaire mis en liberté dans le sang. KURT MEYER (71) se montre d'un avis semblable, mais en faisant néanmoins jouer un rôle, secondaire il est vrai, à l'antigène « trypsine pancréatique ». C'est qu'en effet une opinion trop exclusive expose à des erreurs. Nous pensons que l'antiferment est surtout une réaction contre la protéase leucocytaire; mais ce n'est pas la seule raison en cause. Toute action protéolysante de l'organisme trouve un frein dans cet antiferment. Les constatations de GUIDO FINZI (72) (de Mantoue) démontrent que la protéase leucocytaire,

malgré son importance primordiale, ne peut être le seul antigène, cause de l'élévation du pouvoir antitryptique du sérum. Comparant le pouvoir antitryptique du sérum des animaux domestiques, il signale un pouvoir antitryptique presque égal au sérum de chien ou de lapin; or, les globules blancs du premier sont riches en protéase, tandis que les globules du second en paraissent exempts. Il faut donc admettre, à côté de l'antigène leucocytaire, d'autres antigènes de nature variable; il n'en subsiste pas moins que la protéase leucocytaire constitue l'élément important et primordial dans la détermination de l'antitrypsine sanguine.

La cause déterminante de la formation d'antiferment doit donc être recherchée surtout dans la présence du ferment protéolytique des globules blancs, et secondairement dans la trypsine pancréatique.

C'est l'opinion qu'admet après nous STÉVENIN (58). L'antiferment est attribuable pour cet auteur dans la majorité des cas au ferment protéolytique des polynucléaires. Mais il ne rejette pas complètement l'action des autres ferments tryptiques de l'organisme.

On ne peut faire abstraction de l'un ou de l'autre de ces deux éléments et, si chez le cobaye, l'antiferment fait entièrement défaut en l'absence de protéase leucocytaire, il est des cas où, comme G. JOCHMANN et A. KANTOROWICZ (73) le signalent chez le lapin, l'absence de ferment leucocytaire n'empêche pas l'existence d'un antiferment, qui entrave l'action des leucocytes humains. Seulement, cet antiferment n'est pas un antiferment leucocytaire, c'est un antiferment tryptique. Les auteurs allemands démontrent que l'antiferment n'est pas spécifique ni au ferment leucocytaire, ni au ferment pancréatique; son action est plus vaste dans son étendue. Il s'agit d'un seul frein modérateur contre deux éléments aussi différents dans leur origine et leur processus que la protéase leucocytaire et que la trypsine pancréatique. Une expérience de ces auteurs démontre ce fait important :

Des émulsions de ferment leucocytaire sont injectées à des chiens et à des lapins. On élève ainsi l'antiferment sanguin de ces animaux, qui devient soixante-quatre fois plus actif;

cette élévation du pouvoir inhibiteur se manifeste aussi bien sur les ferments leucocytaires que sur la trypsine pancréatique.

B. L'antiferment n'est pas un anticorps. — L'antiferment sérique peut être considéré comme une substance neutralisante banale, sans aucun rapport avec une réaction humorale. L'antiferment cesse d'être un anticorps, mais prend la même signification que certaines substances colloïdes ou lipoïdes de l'économie. C'est là l'opinion d'OSWALD SCHWARZ. Cet auteur démontre, dans des expériences suggestives, que l'antitrypsine du sérum est tout simplement une substance lipoïde du sérum. L'agitation avec de l'éther inactive un sérum très fortement antitryptique. Pour l'activer de nouveau, il suffit d'ajouter une substance lipoïde. Mais, si l'on demande à SCHWARZ d'où provient cette substance empêchante, son opinion diffère, en certains points capitaux, des interprétations adoptées jusqu'alors. Il y a bien à l'origine du phénomène une destruction leucocytaire; les constatations cliniques suffisent pour faire admettre, dans la généralité des cas, un certain parallélisme entre l'élévation du pouvoir antitryptique et l'intensité de la destruction leucocytaire. Seulement, cette destruction leucocytaire n'élève pas indirectement l'antitrypsine sérique par l'intermédiaire d'une mise en liberté trop abondante de ferment leucocytaire, mais directement en lâchant dans la circulation des substances lipoïdes empêchantes.

Les preuves fournies à l'appui de la théorie de l'antiferment anticorps n'embarrassent pas OSWALD SCHWARZ. L'élévation du pouvoir antitryptique après injection de trypsine devient tout simplement la résultante directe de la destruction leucocytaire produite par l'intoxication, comme dans les intoxications par le phosphore ou la phloridzine.

Cette opinion intéressante mérite d'être prise en considération; mais d'autres études s'imposent avant qu'il soit permis de la considérer comme définitive. Nous avons eu l'occasion de constater, de même que SCHWARZ, que l'agitation du sérum avec l'éther faisait disparaître le pouvoir antitryptique.

Il nous semble incontestable que cette dissolution provienne de la nature lipéoïde de l'antiferment, mais nous considérons comme téméraire, à l'heure actuelle, toute affirmation de l'origine de cette substance.

S'agit-il d'une réaction d'anticorps? S'agit-il de simples substances mises en liberté par des destructions globulaires? Nous ne pouvons répondre ni à l'une ni à l'autre de ces questions d'une façon exclusive. Il nous suffira d'insister *sur la nécessité d'une destruction leucocytaire dans les deux circonstances*, destruction leucocytaire qui met en liberté la *protéase leucocytaire* et les *lipéoïdes leucocytaires*, de façon à aboutir en fin de compte à l'*augmentation des lipéoïdes-albumines du sérum*, dont la propriété antiprotéolytique se manifeste *in vitro* comme *in vitro*.

Siège de l'antiferment. — L'antiferment ne reste pas uniquement cantonné dans le sérum; on le retrouve dans les exsudats : ascites, hydrothorax et hydrocèle. E. MULLER et H. KOLACZEK rapportent l'expérience suivante :

1 goutte de pus, 640 d'eau	digestion protéolytique encore possible.
1 goutte de pus, 5 d'ascite.	digestion protéolytique négative.

Dans les cas de suppuration, cet antiferment se trouve neutralisé et perd son pouvoir modérateur.

Cet antiferment humoral n'est pas seulement l'apanage des sujets adultes. MULLER et KOLACZEK (74) le signalent dans le sérum sanguin des nouveau-nés; à cette époque, le ferment des leucocytes se trouve déjà en voie d'élaboration, puisqu'on l'a déjà dépisté dans la rate et la moelle osseuse au quatrième mois de la vie intra-utérine.

Importance diagnostique. — MARCUS (75) remarque, en 1908, qu'il suffit d'ajouter, à un volume de trypsine, un quart de volume de sérum pour empêcher l'action digestive de la trypsine. Au cours de ses premières recherches, cet auteur signale déjà des variations du pouvoir antiprotéolytique d'un sujet à l'autre.

L. BRIEGER et J. TREBING (76) démontrent, au contraire, que

le pouvoir antitryptique est relativement fixe pour les sujets sains, et leurs constatations sur ce sujet furent confirmées par von BERGMANN et Kurt MEYER. Le sérum normal empêche l'action protéolytique d'une solution de trypsine dans la proportion de 1 p. 4 de trypsine. Par contre, chez 35 cancéreux, le pouvoir protéolytique est supérieur à 1 p. 6. Il s'agit donc d'une réaction qui paraît presque spécifique à L. BRIEGER et TREBING. Elle reste négative en cas de tumeurs non cancéreuses et chez les sujets indemnes de cancer. A la vérité, cette réaction ne possède pas autant de spécificité. Le cancer ne jouit pas seul de la propriété d'élever le taux d'antiferment du sérum. La pneumonie (BITTDORF, POGGENPOHL), la maladie de BASEDOW, les néphrites, les anémies [von BERGMANN et MEYER, K. MEYER (77)], les cachexies (WIENS) présentent la même influence. La « réaction de cachexie » perd beaucoup de son importance diagnostique. Les travaux ultérieurs en font le procès.

D'après C. KLIENEGER et SCHOLTZ (78), il n'existe aucun rapport entre le diagnostic clinique et la valeur en antiferment du sérum. Pour LANDOIS (79), cette réaction n'est nullement caractéristique du cancer, mais bien plutôt des suppurations. Les suppurations mettent en liberté du ferment protéolytique leucocytaire. L'organisme réagit contre cette pénétration en fabriquant des substances aussi protéolytiques.

Mais ces suppurations ne constituent qu'un des foyers, d'où peuvent partir des ferments protéolytiques. Le placenta représente un autre point de départ tryptique; il est particulièrement riche en chorion-trypsine; et c'est pourquoi GRAFENBERG (80) puis, plus récemment G. BECKER (81), au cours de la grossesse, signalent l'élévation du pouvoir antitryptique du sérum. De même, le pancréas constitue une source tryptique de l'organisme, et L. AMBARD (82) considère dans la majorité des cas le pouvoir antitryptique comme la conséquence de l'hypersécrétion pancréatique. La complexité et la multiplicité des facteurs qui président à l'augmentation de l'antiferment nous permettent de douter de la réelle valeur diagnostique du dosage de cet antiferment dans la clinique journalière.

Cependant, si la valeur diagnostique est discutable, la valeur pronostique mérite d'être prise en considération. H. THALER (83) montre que, au cours des maladies puerpérales, de fortes élévations du pouvoir antitryptique traduisent une évolution grave. Ce moyen d'investigation pourra peut-être rendre quelques services pour évaluer le pronostic des infections puerpérales ; mais des recherches confirmatives sont nécessaires.

Plus tard, G. BECKER (84), puis L. JACOB (85), utilisant une méthode différente de FULD (digestion de la caséine), signalent des résultats analogues, c'est-à-dire l'augmentation du pouvoir antitryptique dans le cancer, les cachexies et la grossesse.

Ces constatations ont été confirmées par STÉVENIN (58). La diminution du pouvoir antitryptique lui paraît en rapport avec la tuberculose ou avec la cachexie. Par contre, l'augmentation ne s'observe que dans certaines conditions bien déterminées. Parmi les infections aiguës : les pneumonies et bronchopneumonies, les congestions pulmonaires aiguës et les suppurations non tuberculeuses.

Parmi les affections chroniques, c'est surtout le cancer qui manifeste le plus souvent une augmentation de l'antiferment réaction qui, sans être spécifique, peut avoir une grande valeur clinique.

*
**

La connaissance de cet antiferment est des plus intéressantes à fixer au cours d'une étude sur l'action des protéases en physiologie normale. Cet antiferment forme *tampon* entre la protéase leucocytaire et l'organisme. C'est à la fois une preuve de l'importance de la protéase leucocytaire et un frein à son action sanguine. On ne peut aborder la pathologie générale de ce ferment sans en avoir pris connaissance.

LA PROTÉASE LEUCOCYTAIRE EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Rien n'est plus difficile que de chercher à fixer la part qui peut revenir à la propriété fermentative d'un élément cellulaire dans les réactions locales ou générales de la pathologie. C'est un champ vaste pour les hypothèses, et celles-ci ne pouvant être que très imparfaitement contrôlées, c'est un terrain mouvant. Il faut tenir compte toujours de l'existence de l'antiferment du plasma; en circulation sanguine, les ferments protéolytiques sont refrénés, mais lorsque la densité leucocytaire augmente, ce frein ne suffit plus et le ferment agit. C'est le cas pour les suppurations.

LES SUPPURATIONS AIGUES

Il ne faut pas admettre que le pus est une émulsion de cellules mortes. Les cellules de la suppuration aiguë sont souvent vivantes et actives, comme nous l'avons montré avec le Pr Pierre DELBET et René CLOGNE (86). Ce sont des polynucléaires, donc des éléments chargés en protéase. Le pus des abcès chauds est un pus fortement protéolytique : protéolytique dans ses éléments figurés, que ceux-ci soient indemnes ou cytolysés, protéolytique encore après leur lavage à plusieurs reprises dans du sérum chloruré sodique, protéolytique enfin dans le liquide qui surnage dans le tube après centrifugation. Inutile donc, pour rechercher la protéolyse, de séparer liquide et magma; nous n'avons plus comme dans le sang un antiferment et un ferment; ici le ferment est partout : il est intraleucocytaire et extraleucocytaire, par suite peut-être des autolyses leucocytaires.

Ce ferment du pus digère sur place, puisque rien n'enraye son action. Il commence par digérer certains leucocytes fragiles du pus, d'où, comme le fait remarquer JOCHMANN, la constante fluidité du pus franc chez les hommes et les chiens, tandis que chez le lapin et le cobaye où les leucocytes

ne contiennent pas de protéase, le pus est compact et caséux et les suppurations sont froides. Mais il fait plus que digérer des cellules mortes, il entame ces tissus voisins. Quoi de plus démonstratif de cette action que la migration d'un abcès chaud? Elle se fait vers les points les moins résistants; sous-aponévrotique (l'aponévrose étant un tissu conjonctif dense est de digestion difficile), l'abcès s'étale en nappe et fuse à distance; superficiel, il vient ronger progressivement la peau, dont la palpation permet de suivre les étapes successives d'amincissement. En somme, l'abcès chaud digère tous les tissus protéiques voisins. Il reste sans action ou presque sur la charpente osseuse; l'ostéomyélite est une myélite des canalicules de Havers et du canal médullaire; c'est aussi une périostite, mais la limitation de l'atteinte osseuse se fait par nécrose: elle est donc tardive.

La réaction de l'organisme se produit sous forme d'une congestion avoisinante qui à la fois amène de nouveaux leucocytes et par la circulation de l'antiferment protéolytique lutte contre la protéolyse tissulaire.

Ouvrons la collection suppurée, que se produit-il? La température tombe, la douleur diminue, la rougeur s'efface et tous les signes de réaction locale disparaissent. C'est que la congestion avoisinante n'est plus nécessaire pour neutraliser l'action exubérante du ferment leucocytaire, c'est que les leucocytes du pus sont drainés au dehors.

On peut nous reprocher de ne pas faire une assez large part aux microbes dans le déterminisme des réactions locales. Mais l'infection d'un abcès n'est pas beaucoup modifiée par l'incision et cependant l'amélioration est rapide et brutale. Une autre raison est fournie par les abcès aseptiques produits par l'injection d'essence de térébenthine; ces abcès évoluent avec la réaction locale des abcès microbiens, et cependant il ne s'agit pas là de toxine microbienne, mais de la simple association d'une substance toxique et du ferment leucocytaire.

L'évolution aiguë de l'abcès relève donc de deux facteurs: d'abord et surtout de l'action de la protéase leucocytaire, secondairement de l'action du microbe et de ses toxines.

LA DÉTERSION ET LA RÉUNION DES PLAIES

La part de la protéase leucocytaire est considérable dans le phénomène de la détersion des plaies. Cette détersion consiste dans la chute du tissu mortifié. Dans la plaie de guerre, nous avons montré avec le *Pr* PIERRE DELBET (87) l'importance de cette étape de la réparation. La détersion commence alors vers le troisième jour et suivant l'étendue des lésions se termine du dixième au quinzième jour. Lentement, les tissus brunâtres, puis grisâtres de la plaie se ramollissent, se liquéfient. Quelques filaments conjonctifs effilochés, restes d'aponévrose ou de tendons, résistent au ramollissement et lentement par détachement et par fonte progressive sous cette couche grisâtre se découvre une surface rouge, saignante, suppurante, déjà bourgeonnante si la plaie n'est pas anfractueuse, ni profonde. Cette détersion résulte d'un acte fermentatif, d'une protéolyse des tissus mortifiés; cette protéolyse nécessite une abondante exsudation de leucocytes. Si on diminue cette exsudation leucocytaire, la détersion ralentit; si on l'augmente, et c'est le rôle des substances irritantes que sont certains antiseptiques, la détersion se fait avec rapidité. Cette protéolyse locale par les leucocytes peut être remplacée par les hypochlorites dont nous avons montré dans les plaies l'action dissolvante, plus puissante que l'action antiseptique directe. Ainsi envisagée, la détersion est la conséquence d'une protéolyse d'origine leucocytaire; c'est un acte digestif de défense.

Dans l'évolution ultérieure de la plaie, cette protéolyse de la plaie suppurante devient par contre un obstacle à sa guérison. Normalement, une plaie qui suppure épidermise mal sur le trajet de l'écoulement purulent à cause de l'impossibilité où sont les cellules de revêtement de se greffer dans un milieu protéolytique; nous en avons fait souvent la démonstration avec les plaies verticales où l'épidermisation va de haut en bas.

La neutralisation de ces actes protéolytiques par le pansement avec du sérum organique fortement chargé en anti-

trypsine démontre bien la part qui revient à la protéase dans le ralentissement de l'épidermisation, comme dans l'accélération de la détersion.

Quand la plaie bourgeonne, les leucocytes du pus peuvent être une entrave à la suture des lèvres de la plaie. Nous avons montré que le bourgeon charnu est recouvert d'un « manteau protéolytique », formé d'une épaisse couche de polynucléaires. Tous les chirurgiens savent que si on rapproche une plaie sans aviver les bourgeons, la réunion échoue souvent, les sutures sautent et coupent les tissus.

De même, pour obtenir de beaux succès avec les greffes dermo-épidermiques, il faut d'abord gratter les bourgeons charnus : les greffons, si on les dépose sur les bourgeons intacts comme faisait REVERDIN, sont très souvent digérés.

On ne peut incriminer comme cause de ces insuccès l'infection microbienne des bourgeons. Celle-ci est en effet minime, peu dense et surtout très peu pénétrante. Nous n'avons jamais trouvé dans les coupes de bourgeons des éléments microbiens dans d'autres régions que dans le manteau leucocytaire. Ils sont rares dans l'exsudat fibrineux et ne se retrouvent jamais dans le corps même du bourgeon charnu.

La cause de ces méfaits est dans le manteau protéolytique du bourgeon. Il digère la fibrine et les tissus comprimés par le fil de suture. Le lâchage des sutures secondaires résulte d'une digestion, soit par l'exsudat purulent de la plaie, soit par le tapis de polynucléaires qui recouvre le bourgeon. Il faut pour réussir une suture secondaire aviver les bourgeons en grattant les couches superficielles, ou encore faire un humectage aux hypochlorites qui réalise ce grattage par action liquéfiante.

Ainsi donc, dans l'évolution locale des plaies, la protéase leucocytaire joue un rôle important, rôle utile dans la détersion, rôle nuisible dans l'épidermisation et la réunion ; il ne s'agit pas d'une réaction de défense ; c'est l'éternelle réaction de la plaie à découvert qui crée une barrière de leucocytes mobiles devant la progression de l'invasion microbienne.

LA RÉOLUTION DE L'EXSUDAT PNEUMONIQUE

L'exsudat pneumonique intra-alvéolaire, qui caractérise l'hépatisation rouge est un exsudat fibrineux. Cet exsudat qui distend l'alvéole augmente la densité et la consistance du lobe pulmonaire envahi. En clinique, il se révèle par un symptôme important et en quelque sorte caractéristique, le souffle tubaire. Ce souffle persiste durant toute la période d'hépatisation et disparaît souvent avec elle. Or, la clinique nous apprend que rapidement à la fin de la pneumonie normale, le souffle tubaire devient moins intense; en quelques jours, il diminue d'étendue pour disparaître complètement dans les régions qui avoisinent le hile en dernier lieu. Cette résorption peut se faire en quatre ou cinq jours en même temps qu'apparaissent les phénomènes de la crise; d'autres fois, elle est moins brutale, plus lente et le souffle s'efface progressivement en plusieurs semaines, mais il s'agit alors de résolutions atypiques et qui ne peuvent être considérées comme des formes normales.

Si l'on considère que durant la période d'état les examens anatomiques ont démontré l'adhérence intime de la fibrine avec les alvéoles, la distension complète de ces cavités, il est difficile d'interpréter une aussi rapide résolution de l'exsudat fibrineux. Ce n'est pas dire que les interprétations pathogéniques fassent défaut, au contraire; multiples sont les théories échafaudées; notre but n'est pas d'en faire ni l'exposé, ni la critique. Nous n'insisterons pas sur les anciennes théories où l'on admettait que l'exsudat fibrineux était résorbé par les lymphatiques, ou bien où l'on affirmait l'existence d'une résorption sanguine, et nous nous bornerons seulement à démontrer, avec PAUL BAUFLE (88), que *l'exsudat pneumonique n'est pas résorbé, mais digéré sur place par le ferment protéolytique des leucocytes*.

Si bien que ce n'est pas l'exsudat fibrineux qui est résorbé, ce n'est pas non plus l'exsudat fibrineux qui est rejeté par l'expectoration, ce sont les substances chimiques qui résultent

de sa digestion, et ce sont aussi les ferments, auteurs de cette digestion, et les éléments cellulaires qui les ont élaborés.

Les faits que nous avons observés nous permettront en outre d'envisager la pathogénie de différents types de résolution du bloc pneumonique; car ici la manifestation clinique est étroitement liée au processus histo-chimique de digestion.

Il est nécessaire pour essayer de comprendre ce processus de digestion d'examiner les modifications qui surviennent *dans les crachats, le sang et les urines*, au moment où disparaît l'hépatisation pneumonique.

Les *crachats* au moment de cette résolution deviennent plus opaques et rapidement deviennent muco-purulents.

Le *sang* montre une chute brusque de la leucocytose après la poussée qui précède la crise.

Les *urines* deviennent claires, limpides, fortement hyperchloruriques, hyperazoturiques et souvent peptonuriques.

Telles étaient les connaissances acquises avant les études qui ont fait connaître le ferment protéolytique des polynucléaires. *Ce ferment protéolytique* constitue le *trait d'union* entre ces différentes modifications dans la constitution des crachats, du sang ou de l'urine, et c'est grâce aux recherches de BITTDORF (89) d'une part, aux recherches de JOCHMANN (90) de l'autre, que l'on a entrevu la part importante qui revient à ce ferment de digestion dans la disparition de l'exsudat fibrineux. Nous avons, avec PAUL BAUFLE, fixé les étapes du phénomène.

Dans une PREMIÈRE ÉTAPE de *phénomènes précritiques*, il se produit la poussée de polynucléose sanguine et la poussée fébrile précritique. On peut, avec PIERRE-LOUIS MARIE, rapprocher ces deux phénomènes et considérer la poussée thermique précritique comme une conséquence de la poussée leucocytaire. Aussi assistons-nous à la chute thermique brusquement après la chute leucocytaire. L'exacerbation thermique précritique ne nous paraît pas le fait d'une poussée infectieuse, mais bien d'une réaction toxique passagère traduisant l'intensité du processus réactionnel.

Certains auteurs, en particulier BITTDORF, ont en outre insisté sur l'abaissement du pouvoir antitryptique du sérum au début de la défervescence, suivie bientôt d'une augmen-

tation de l'antiferment. Cette augmentation de l'antiferment tryptique reflète la surproduction de ferment protéolytique qui se produit alors et traduit la réaction neutralisatrice et modératrice du sang contre le processus digestif dont le poumon va être le siège.

Dans une DEUXIÈME ÉTAPE, apparaissent les *phénomènes de leucocytose locale*. Les polynucléaires du sang subissent une chute rapide en rapport d'une part avec la cytolysse des éléments dont la grande élimination d'acide urique des urines est la conséquence, de l'autre avec la localisation et la fixation des polynucléaires sanguins et surtout de leur ferment au niveau du foyer hépatisé, la chute leucocytaire correspondant à un véritable « drainage alvéolaire ».

Ce serait une erreur de croire cependant que tous ces polynucléaires s'amassent en un foyer alvéolaire. Les examens histologiques de pneumonie en voie de résolution faits par le Pr MÉNÉTRIER signalent bien la présence de polynucléaires, mais pas en aussi grande abondance que dans la pneumonie suppurée. C'est que beaucoup de ces éléments sont déjà cytolysés; ils n'agissent que par l'intermédiaire de leur protéase qui persiste après leur destruction. La localisation qui se réalise sur le foyer hépatisé est autant une localisation de ferment qu'une localisation d'éléments figurés.

Ce ferment effectue la digestion de l'albumine exsudée et de la fibrine alvéolaire; cette digestion se manifeste en quelques jours et nous passons rapidement dans la troisième phase, qui suit la défervescence, ou phase d'élimination. Les phénomènes que nous allons observer nous fournissent les preuves de la digestion intra-pulmonaire.

LA TROISIÈME ÉTAPE est la *phase d'élimination*. Nous comprenons avec facilité l'absence de la température et la raison de la chute thermique qui se produit alors. Les ferments leucocytaires, au lieu d'agir sur les centres thermiques, portent leur action sur les protéines alvéolaires.

Les observations que nous avons rapportées, avec PAUL BAUFLE, font constater à cette époque des phénomènes importants *au niveau des crachats* : la diminution progressive de l'albumine (recherchée à l'aide de la méthode du Pr H. ROGER)

et l'apparition de ferment protéolytique dont l'activité digestive a été appréciée à l'aide de l'ovalbumine coagulée suivant notre méthode. Ce ferment fait apparaître des peptones par hydratation des albumines et comme cette action digestive s'exerce déjà sur l'albumine de l'expectoration, on comprend l'apparition de peptones dans les crachats. Ce n'est pas seulement au niveau de l'expectoration qu'il faut chercher la traduction de cette digestion alvéolaire; *dans les urines*, nous avons observé dans quelques cas très rares, et seulement en employant comme milieu la gélatine, la présence d'un ferment qui liquéfie la gélatine et que nous n'avons jamais vu digérer l'albumine coagulée. Il est donc probable que le ferment produit au niveau du poumon est en quantité minime résorbé par la circulation et rejeté par les urines, mais il ne faut pas s'attendre à un rejet de grandes quantités de ferment, car les oxydations multiples qui se produisent à ce moment dans l'organisme en facilitent la désintégration. L'analyse chimique des urines signale en même temps l'*abondance de l'acide urique*, qui témoigne de la destruction massive de nucléoprotéïdes, et l'*apparition des peptones*, éléments produits par la digestion des albuminoïdes.

Ces peptones apparaissent quelquefois avant la défervescence, mais le plus souvent, on ne les trouve qu'après la défervescence. Les peptones de l'urine doivent nécessairement être attribués à la résorption des peptones pulmonaires, dont l'abondance est démontrée par l'examen de l'expectoration.

En somme, les trois étapes de la guérison de la pneumonie peuvent être schématisées ainsi, si l'on envisage l'évolution d'une pneumonie normale : 1^{re} étape = *polynucléose sanguine*; 2^e étape = *localisation des polynucléaires sur l'hépatisation*; 3^e étape = *digestion de l'hépatisation et rejet des produits digérés par l'expectoration et par les urines*.

Dans les formes anormales de pneumonie, ces étapes ont moins de netteté. Dans la pneumonie abortive, lorsque la défervescence se produit vers le cinquième jour, l'hépatisation n'a pas eu le temps de se condenser et les réactions biochimiques n'ont pas l'évidence qu'elles présentent dans les

formes normales; en particulier, on ne retrouve pas de peptones dans les urines et le pouvoir protéolytique fait entièrement défaut. Les crachats contiennent des polynucléaires, mais si l'on ne peut douter de l'existence de ferment protéolytique, les peptones ne sont jamais retrouvées, cette protéolyse n'ayant pas l'intensité suffisante.

Il résulte de ces faits que *l'intensité des réactions chimiques de l'expectoration et des urines* (ferment protéolytique, peptones) *est subordonnée à l'étendue du foyer hépatisé*. Les foyers peu denses dont la résorption est précoce ne s'accompagnent que de réactions très atténuées. Le processus général, sous la forme de la leucocytose, se présente sous une modalité restreinte. Il en est de même du processus local; celui-ci paraît graduer son activité suivant la somme de travail à produire et suivant les transformations à réaliser.

Dans les *pneumonies à défervescence tardive*, les réactions classiques de la pneumonie, au lieu de se répartir sur deux à trois jours, peuvent s'espacer sur une durée de cinq à six jours. Dans ces cas, il arrive fréquemment d'observer l'apparition des peptones dans l'expectoration avant la découverte du ferment protéolytique; il semble que ce ferment soit retenu dans le bloc hépatisé d'où il ne se dégage qu'après la défervescence thermique. La crise urinaire, au lieu de se faire d'une façon brutale, se produit en plusieurs jours, c'est une des raisons qui empêchent d'observer la peptonurie de la défervescence.

Il est rare d'observer la guérison des *pneumonies doubles*; nous avons pu cependant en suivre des exemples. Ces deux observations nous présentent un double intérêt: tout d'abord les réactions, qui président à la résorption des exsudats, s'accusent au plus haut point; ensuite, la résorption des deux foyers n'est pas contemporaine, la durée des réactions s'étend sur plusieurs jours, en présentant parfois des intermittences. Dans les deux cas, la chute thermique définitive s'est produite tardivement, vers les dix-septième et dix-huitième jours. L'expectoration a présenté constamment de l'albumine, son activité protéolytique s'est montrée assez tardive, mais en revanche, les peptones de l'expectoration ont

été retrouvées durant toute l'évolution des accidents avec parfois quelques intermittences. Du côté des urines, abondance de la peptonurie, inconstance de l'élimination de ferment protéolytique, tels nous paraissent être les symptômes observés.

En somme, le travail à produire étant double, les réactions qui traduisent ce travail, sont plus marquées.

On peut nous objecter que les *pneumonies grises* présentent ces mêmes réactions locales sans cependant évoluer vers la résorption; en effet, le foyer d'hépatisation grise contient de nombreux polynucléaires; ces polynucléaires ne sont pas inactifs et nous avons pu dans un cas dépister leur ferment protéolytique *in situ*. L'expectoration peut, dans quelques cas, digérer l'albumine, mais ces réactions caractérisent seulement le processus local et la pneumonie grise ou pneumonie suppurée n'évolue pas vers la résorption pour deux raisons : à cause de l'intensité de l'infection et aussi à cause de la faible résistance de l'organisme. Les sujets qui meurent avec une pneumonie grise ne meurent pas de leur pneumonie, mais de l'infection générale, si bien qu'il est possible d'assister au début de la résorption de l'exsudat autour du foyer dont le centre subit la transformation suppurée.

Cette transformation suppurée représente l'évolution de la pneumonie quand les leucocytes trop abondants dépassent leur but et continuent la digestion de la substance parenchymateuse après avoir digéré l'exsudat fibrineux. C'est en somme le même processus que celui observé au niveau des abcès chauds où la modération et la neutralisation du pouvoir protéolytique des leucocytes ont pu constituer la base d'une nouvelle thérapeutique. Ainsi, l'action digestive des leucocytes n'est pas diminuée au cours de l'hépatisation grise; ce n'est pas là qu'il faut chercher une des raisons de la mort, l'infection sanguine généralisée paraît seule en cause. Les ferments leucocytaires, au contraire, dépassent leur but, l'afflux abondant des leucocytes dans le foyer hépatisé donne naissance à une grande quantité de ferment leucocytaire. Aussi, la pneumonie grise est-elle parfois délirantescente, souvent friable. La charpente parenchymateuse se

trouve détruite par l'action digestive des ferments, et dès lors le processus qui se produit dans le poumon est calqué sur ce que l'on voit au niveau des suppurations cutanées. Si la part des ferments leucocytaires est grande dans la résolution de l'hépatisation rouge, elle est donc grande aussi dans l'évolution locale de l'hépatisation grise, où elle se manifeste dans une direction toute autre.

On peut se demander pourquoi dans la pneumonie normale, au moment où débute la digestion de la fibrine alvéolaire, le ferment protéolytique n'étend pas son action au parenchyme pulmonaire lui-même. C'est qu'alors intervient ce phénomène de défense si curieux : la congestion sanguine. La circulation est encore possible dans le poumon hépatisé; elle s'y fait même avec une intensité frappante. Que réalise-t-elle, sinon une neutralisation progressive, une modération limitée du ferment des polynucléaires, et cela grâce au pouvoir antitryptique du sérum, qui augmente même en activité à cette époque de la pneumonie.

Quoi qu'il en soit, ces faits démontrent l'extrême complexité du processus réactionnel au cours de la pneumonie et, si les ferments leucocytaires occupent un des premiers rangs parmi les facteurs de défense, on ne peut nier l'association d'autres facteurs plus complexes; la guérison de la pneumonie est non seulement l'extinction d'une infection, c'est un bouleversement chimique général et local dont on ne possède encore que quelques fragments parmi lesquels le rôle de la protéase leucocytaire est des plus récemment découverts.

L'HOMOGÉNÉISATION ET LA TYROSINO-RÉACTION DES CRACHATS

Si on met à l'étuve des crachats suppurés, il se produit une liquéfaction progressive. Cette liquéfaction spontanée est le fait de la protéolyse par les ferments leucocytaires, beaucoup plus que le fait d'une lyse d'origine bactérienne. C'est l'interprétation que nous en avons donnée dès les premières recherches de BEZANÇON et PHILIBERT sur l'homo-

généisation spontanée des crachats et nos recherches ultérieures nous ont démontré le bien-fondé de cette opinion.

On peut étudier cette protéolyse d'une manière très précise à l'aide de la tyrosino-réaction. Dans deux communications faites à la Société Médicale des Hôpitaux, le 24 février et le 22 décembre 1922, A. PISSAVY et R. MONCEAUX ont proposé, sous ce nom, pour l'étude des crachats, une réaction ayant pour but de déceler à l'aide du suc de *Russule* la présence de tyrosine.

Cette tyrosino-réaction leur a paru presque constante dans la tuberculose pulmonaire et possible dans la gangrène pulmonaire; par contre, elle serait le plus souvent négative dans les bronchites chroniques non tuberculeuses et dans certaines bronchites aiguës de cause variable. En suivant les malades, ces auteurs constatent une tyrosino positive quand le processus tuberculeux est actif, qui devient négative quand ce processus s'éteint momentanément ou définitivement. De ces constatations, ces auteurs déduisent que ce procédé, s'il recevait confirmation, « pourrait rendre les plus grands services pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, et partant, pour sa prophylaxie. »

Ils pensent que cette tyrosine de l'expectoration résulterait de l'action des diastases puissantes que certains microbes seulement, tels le bacille tuberculeux, et, sans doute aussi, certains germes anaérobies, sont en mesure de sécréter.

Nous avons repris, avec Gaston BLUM (91), la technique de ces auteurs, en la suivant rigoureusement, sous la direction de M. HÉRISSEY, pharmacien-chef de l'Hôpital Saint-Antoine, qui nous procura obligeamment un extrait de *Russule* actif et donnant la teinte brune caractéristique avec les solutions faibles de tyrosine. Seulement, au lieu de procéder, comme PISSAVY et MONCEAUX sur des crachats de 24 heures, nous n'avons opéré que sur le contenu de crachoirs stérilisés remis au malade trois ou quatre heures avant notre examen. Nous verrons plus loin dans quel but nous avons procédé de cette façon. Les réactions ont été classées après 24 heures d'action de la *Russule* et tout en insistant sur la dégradation progressive des teintes qui rend souvent difficile

le classement de la réaction, nous avons pu cependant opposer les réactions positives à des réactions négatives.

En règle générale, chez les tuberculeux cavitaires ou en évolution avec bacilles de Koch dans les crachats, la réaction est positive. En cela, nos constatations confirment entièrement celles de PISSAVY et MONCEAUX. Mais on peut observer des réactions positives chez des malades qui n'ont certainement ni aucune lésion tuberculeuse en évolution, ni aucun bacille de Koch dans les crachats. Nous avons ainsi suivi une dilatation des bronches chez un homme de 59 ans qui présentait en même temps de l'emphysème pulmonaire; l'expectoration abondante et purulente ne contenait aucun bacille de Koch, même après homogénéisation à trois examens successifs et cependant, à plusieurs reprises successives, elle nous a donné une tyrosino-réaction positive.

Chez un autre malade de 75 ans, atteint de bronchite chronique et emphysème avec expectoration muco-purulente sans bacille de Koch, la réaction était aussi positive,

Un troisième malade, obèse, âgé de 51 ans, atteint d'emphysème avec bronchite chronique et hypertension artérielle donnait aussi une réaction positive.

Un quatrième, âgé de 67 ans, atteint de bronchite diffuse, avec respiration soufflante aux deux sommets, mais sans bacilles de Koch après homogénéisation, la réaction est encore positive.

Ces faits montrent donc que la tyrosino-réaction positive n'est pas spéciale à la tuberculose. PISSAVY et MONCEAUX le signalent d'ailleurs, puisque dans leurs 24 tyrosino positives deux cas se rapportent à des touseurs habituels chez qui la tuberculose ne put être nettement démontrée. Les réactions négatives appartiennent en général à des malades qui présentent des crachats muco-purulents et souvent plus muqueux que purulents au cours des bronchites aiguës banales ou des bronchites chroniques.

Pour utiliser cette réaction, en clinique courante, il faudrait démontrer qu'elle est constamment en rapport avec une protéolyse des crachats due au processus tuberculeux lui-même.

C'est cette étude de la cause de la protéolyse des crachats

que nous désirons aborder pour fixer l'exacte signification de la tyrosino-réaction.

Dans les crachats, nous trouvons deux éléments capables de protéolyse : les leucocytes polynucléaires d'abord et certaines bactéries ensuite.

Il suffit de mettre une émulsion de crachats suppurés 24 heures à l'étuve sur chloroforme pour intensifier d'une façon considérable la tyrosino-réaction qui s'accuse encore après 48 heures. En particulier, on obtient par l'étuve des tyrosino-réactions très positives dans des crachats où elles étaient douteuses après l'émission. D'autre part, en faisant chauffer les crachats à 95°, on empêche la protéolyse à l'étuve. Nous disons que cette protéolyse sur chloroforme est pour une part importante attribuable à l'action de la protéase leucocytaire pour la raison que le fait d'opérer sur chloroforme nous met à abri d'une pullulation microbienne de culture.

Le deuxième facteur de protéolyse peut venir des bactéries. C'est pourquoi nous avons toujours opéré sur des crachats de 4 heures et que nous considérons comme très dangereux d'opérer sur des crachats de 24 heures. En effet, il n'y a pas que les bacilles de Koch et que les anaérobies qui ont la propriété de pousser la désintégration jusqu'aux amino-acides ; de nombreux microbes de souillure et pour ne citer qu'un exemple que nous avons étudié longuement, les bacilles sporulées aérobies de la série *Mesentéricus* et *Mycoides* sont capables de protéolyser de façon très active en allant jusqu'au stade ammoniacal décelable par le réactif de Nessler.

En dehors donc de sa présence de polynucléaires des crachats souillés par les bactéries de l'air peuvent être exposés à donner dans certaines circonstances une tyrosino-réaction positive

Comment donc interpréter le fait curieux observé par PIS-SAVY et MONCEAUX, savoir la fréquence de la tyrosino-réaction dans les crachats tuberculeux et sa rareté dans les crachats de bronchite. Il nous semble qu'il faille incriminer deux processus : l'un qui augmente la protéolyse, l'autre qui l'empêche.

Toute raison anatomique, caverne, dilatation bronchique, qui provoque la stagnation des crachats, favorise leur protéolyse au même titre que leur séjour à l'étuve, d'où la fréquence de cette réaction dans les crachats des tuberculoses cavitaires et dans les dilatations des bronches non tuberculeuses.

Le deuxième élément qui intervient, mais celui-ci pour entraver la protéolyse des crachats, nous semble résider dans la mucine. Les crachats très muqueux peuvent être mis à l'étuve, et malgré la présence de quelques polynucléaires, ne présentent aucune protéolyse, ce que l'on voit d'ailleurs facilement macroscopiquement par l'absence d'homogénéisation. Les crachats de bronchite à réaction négative contiennent presque toujours beaucoup de mucus dont nous avons décelé la présence à l'aide de la technique de BEZANÇON et de J. JONG avec le bleu de Unna après fixation chromique.

Il résulte de ces faits que la tyrosino-réaction en faisant découvrir un des termes de la protéolyse ne peut être en aucune façon rattacher uniquement à l'infection tuberculeuse. D'autre part, la technique se trouve compliquée par certaines lectures difficiles dans les réactions faibles et dans la difficulté où l'on est de conserver même avec toutes les précautions un extrait de *Russule* d'une activité constante, et c'est pourquoi tout en confirmant dans leurs lignes générales les constatations de PISSAVY et MONCEAUX, nous envisageons que la tyrosino-réaction doit conserver sa place de réaction de laboratoire et ne peut en aucune façon prendre l'importance dans la pratique courante de certaines techniques diagnostiques, plus fidèles et plus précises parmi lesquelles la recherche des bacilles après homogénéisation occupe la première place.

LES RÉSORPTIONS HÉMATIQUES

La résorption d'un épanchement sanguin qu'il siège dans les tissus interstitiels ou dans les séreuses ne se produit qu'après l'arrivée de nombreux polynucléaires. Le fait est particulièrement net dans le liquide céphalo-rachidien au

cours des hémorragies méningées; on assiste après quelques jours à une poussée de polynucléose locale, accompagnée d'une poussée fébrile et d'une accentuation de l'hémolyse.

Dans les hématomes de la plèvre, GUILLAIN et Jean TROISIER insistent aussi sur l'importance de la leucocytose secondaire. Celle-ci provoque bientôt une protéolyse intense du sang épanché et l'hémolyse n'en est qu'une traduction. On peut se demander d'ailleurs, comme nous l'avions fait avec Pierre-Louis MARIE si la protéase n'est pas la raison qui retarde et empêche la coagulation de ces épanchements quand ils sont anciens. Nous avons vu en effet que la protéase leucocytaire exerce, lorsqu'elle est en quantité suffisante, un rôle inhibiteur sur la coagulation.

LES FIÈVRES ASEPTIQUES

La réaction fébrile se produit dans de multiples circonstances, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir un agent pathogène. Il existe des fièvres toxiques, il existe aussi des fièvres leucocytaires. On sait que l'injection sous-cutanée de diastases tryptiques ou de papaine provoque constamment une élévation thermique. La protéase leucocytaire peut intervenir de la même façon et nous nous sommes assurés que l'injection sous-cutanée de protéase aussi bien que l'injection de leucocytes provoquaient une poussée thermique.

Ainsi, toutes les fois qu'une leucolyse intense se produit, cette réaction fébrile apparaît avec son caractère essentiellement transitoire et variable. Aussi, va-t-elle nous aider à interpréter l'origine et la cause de certaines poussées thermiques, que d'autres explications n'éclairent pas d'un jour suffisant.

On sait combien est curieuse la poussée fébrile qui survient après les grands traumatismes avec collections sanguines épanchées dans les tissus. La température s'élève à 38 degrés-39 degrés le soir et se maintient deux ou cinq jours, sans qu'une infection localisée ou généralisée se produise. Les chirurgiens frappés de ces phénomènes en ont donné des

explications variées : intoxication par le pansement (SONNENBURG et KUSTER), excitation des nerfs centripètes, comme dans l'expérience de Cl. BERNARD sur le sabot de cheval, expérience d'ailleurs mal interprétée, comme l'ont prouvé les expériences de BRENER et CHROUBACH; fièvre réflexe de BOWLBY; exagération de l'activité nutritive pour subvenir à la réparation des tissus et à la formation du cal (DEMISCH); toutes ces explications n'ont plus aucun partisan.

PILLON apporte pour la première fois, en 1896, une explication rationnelle de ces fièvres, en les considérant comme des fièvres de résorption en rapport avec le passage dans la circulation des substances protéiques modifiées dans le foyer du traumatisme. Mais, pour PILLON, la fièvre aseptique est due à la sécrétion des globules blancs vivants ou altérés, contenus dans les liquides épanchés; il base cette théorie d'abord sur l'observation d'une hyperthermie considérable coïncidant avec la présence de leucocytes, en très grande abondance dans un épanchement, ensuite sur ce fait expérimental que l'injection de leucocytes vivants en solution salée à un lapin lui donne la fièvre.

La conception de PILLON nous paraît encore plus acceptable, après l'étude expérimentale de l'action pyrétogène des ferments digestifs et leucocytaires. La mise en liberté des ferments après la mort des leucocytes polynucléaires et durant leur résorption suffit en bonne partie pour expliquer l'intensité de la réaction thermique.

C'est la même conception qui nous aide à comprendre la fièvre aseptique dans les fractures sous-cutanées et même dans certaines oblitérations vasculaires. Peut-être aussi certaines fièvres chlorotiques ou certaines fièvres de surmenage relèvent-elles de cette pathogénie.

On peut encore ici invoquer une interprétation analogue. Nous ne voulons pas à ce sujet nous montrer par trop affirmatifs, la majorité des auteurs reconnaissent leur insuccès dans la recherche des éléments pathogènes dans la *leucémie aiguë*, mais rien ne prouve qu'il n'existe pas un élément microbien qui a échappé jusqu'à l'époque actuelle à nos moyens d'investigation. Nous avons proposé, avec Pierre-

Louis MARIE (92) de rattacher cette fièvre de la leucémie aiguë à une influence leucocytaire. Nous avons eu l'occasion de signaler, avec Jean BROUSSOLLE (page 86) que l'action protéolytique des leucocytes de la leucémie n'était aucunement constante contrairement à ce que nous avons constaté en 1909.

Il est une véritable démonstration expérimentale de l'origine toxique de la fièvre de certaines leucémies; elle nous est fournie par l'influence de la *radiothérapie*. On sait que les rayons X exercent sur la rate ou la moelle osseuse une action leucolytique intense; cette leucolyse artificielle ne se produit pas sans la mise en liberté d'une certaine quantité de ferment protéolytique; il doit donc logiquement se produire des poussées thermiques. C'est le fait observé par KRAUSE : après cent cinquante minutes de rayonnement, une réaction fébrile se produit, atteignant 39 degrés ou 40 degrés se maintenant quelque temps. LINSEY signale chez certains leucémiques, à la suite des séances répétées de radiothérapie, des accès fébriles en même temps que se produisent de la diarrhée, de l'albuminurie et que se manifestent de la perte de poids et de la somnolence. Ne s'agit-il pas là d'accidents d'intoxication qui se rapprochent un peu de ceux que provoquent les injections intraveineuses de ferments digestifs; le leucémique s'intoxique avec les ferments mis en liberté par une destruction leucocytaire trop abondante. Telle était notre façon de voir en 1909. Depuis cette époque, si les connaissances sur la fièvre radiothérapique ne se sont pas approfondies, la précision de la posologie radiothérapique et des filtrations des rayons a réduit considérablement les accidents fébriles dus à la radiothérapie. On s'est aperçu d'autre part que, dans certaines leucémies aiguës, la radiothérapie faisait disparaître des fièvres persistantes en même temps qu'elle diminuait le nombre des leucocytes. Il y a donc là une action inverse qui prouve encore l'intimité de l'union entre la surcharge leucocytaire et le processus fébrile.

On pourrait réunir encore d'autres types de fièvre leucocytaire; par exemple, les fièvres passagères et brusques, provoquées par les injections toxiques quelconques, sous-

cutanées, ou dans les cavités séreuses ou abcédées (injections modificatrices dans les abcès froids), dont la cause réside dans l'afflux polynucléaire local suivi de leucolyse mettant en liberté des ferments pyrétogènes.

JOCHMANN considère de la même façon les petits fébricules qui suivent l'accouchement normal; ils seraient la traduction d'une résorption des ferments leucocytaires intra-utérins. Toute fragile que paraisse cette conception, elle trouve actuellement des défenseurs de plus en plus convaincus.

Quel crédit accorder aussi à l'explication de la fièvre de lait? JOCHMANN prétend que la fièvre de lait qui survient du troisième au quatrième jour après l'accouchement peut être expliquée par une grande résorption de ferment protéolytique dont le colostrum contient une quantité considérable. Cette conception présente au moins l'intérêt de la curiosité, mais on n'est pas en droit de la considérer comme autre chose qu'une simple hypothèse.

En général, dans tout processus toxi-infectieux, la pathogénie de la fièvre est complexe; il n'y a pas infection sans atteinte leucocytaire, et l'action des ferments leucocytaires, pyrétogènes s'ajoute à celle des toxines microbiennes. Il est même des affections, où il est possible d'assister à une poussée fébrile d'origine leucocytaire surajoutée à la fièvre d'origine infectieuse.

La pneumonie nous fournit un exemple de cette double pathogénie fébrile. A la fin de la pneumonie et dans les formes fébriles intenses, la température quitte le plateau de 40 degrés pour osciller un jour aux environs de 39°, la veille du septième jour, la température monte à nouveau à 40 degrés même à 40°5 pour tomber brusquement le lendemain en même temps que se produit la crise terminale. Cette poussée brusque terminale est décrite sous le nom de fièvre précritique. Elle s'accompagne d'une véritable poussée de leucocytose. Nous avons, avec Pierre-Louis MARIE, rattaché la poussée fébrile à la poussée leucocytaire et considéré cette fièvre comme un des exemples de fièvre leucocytaire. Cette fièvre ne peut être attribuée à la mise en liberté de protéase. Celle-ci resterait sans effet en raison de l'antiferment que

contient le sérum. Le processus est plus complexe, encore difficile à expliquer, mais l'hypothèse qui classe cette fièvre connue d'origine leucocytaire a pour elle de nombreux arguments.

Dans notre première conception de ces fièvres aseptiques d'origine leucocytaire nous n'avions fait intervenir comme action pyrétogène que la résorption du ferment; c'est là une explication trop exclusive. Le ferment agit, mais aussi avec lui les éléments chimiques qu'il détache des grosses molécules protéiques. Ce sont donc aussi ces polypeptides, ces amino-acides qui interviennent, si bien que cette fièvre aseptique mériterait le qualificatif de *fièvre protéolytique*. LUDOLF KREHL (93) insiste particulièrement sur l'importance de ces produits de désintégration protéique pour le déterminisme de la fièvre. Il insiste, avec MORAWITZ et DIETSCHY, sur le fait que 30 p. 100 des fébricitants présentent de l'albumosurie comme conséquence de cette protéolyse.

LA PEPTONURIE DES MALADIES INFECTIEUSES

Parmi les produits de digestion des leucocytes, il en est dont le passage dans les urines est d'une interprétation facile : ce sont les peptones. Décélée par MIALHE, la peptonurie se rencontre surtout dans les affections pyogènes; c'est un symptôme qui accompagne les suppurations étendues, suppurations osseuses et des séreuses. CASTAIGNE considère la peptonurie comme tout à fait exceptionnelle. Ce n'est pas l'avis de MAIXNER : ainsi, dans un cas d'empyème, l'excrétion de peptones atteignait 0,66 p. 100 de l'urine (4 gr. 96 en 24 heures), dans un cas de péritonite suppurée, de 0,33 à 0,75 p. 100.

Dans la pneumonie à la défervescence, on peut observer jusqu'à 4 grammes d'albumoses et des peptones en abondance. Enfin l'albumosurie a été signalée dans la leucémie (KOETTNITZ).

Dans ces cas, il se produit une réaction leucocytaire locale ou générale et des digestions par les protéases. Les peptones,

les albumoses abondamment produites passent dans la circulation, ne sont pas utilisées et sont éliminées par les urines. Aussi ne retrouve-t-on pas dans les urines des malades porteurs d'abcès ou de collections suppurées aiguës en voie de résorption, de grandes quantités d'albumine comme manifestation du rejet de ces albumines du pus ; ce qui passe dans le sang et les urines, ce sont les produits de dédoublement de la molécule : albuminoïdes, albumoses, peptones ou amino-acides que le parenchyme hépatique n'a pas encore pu arrêter et désaminer.

BIBLIOGRAPHIE DES PROTÉASES

1. ACHALME. Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus. *Soc. de Biologie*, 1^{er} juillet 1899.
2. DELEZENNE et POZERSKI. Action protéolytique du sérum après son traitement par le chloroforme. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LV, p. 327-690-693, 1903.
3. ERBEN, *Zeitschrift für Heilkunde*, 1903, Bd. 24. H. II.
4. SCHUMM, *Hofmeisters Beiträge*, IV, 9-11, p. 453.
5. MULLER ED. et JOCHMANN G. Ueber eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen (nebst einigen Ergebnissen besonders bei der Leukæmie). *Münchener med. Woch.*, 17 juillet 1906, n° 29. — MULLER ED. et JOCHMANN G. Ueber proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten. *Münch. med. Woch.*, n° 31, 31 juillet 1906, p. 1.507.
6. E. OPIE. Enzyme and antienzymes of inflammatory exsudates. *Journ. of exp. Medicine*, t. VII, 1905. *Id. Journ. of exper. Med.*, t. VII, 1905 (ferment dans la moelle osseuse). *Id. Journ. of exper. Med.*, t. VIII, 1906 (dans les abcès.)
7. R. STERN et EPPENSTEIN. Ueber Fermentwirkung von Leukozyten. *Setz. der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur*, 29 juin 1907. *Münchener med. Woch.*, 1906, p. 1.552.
8. E. MULLER et H. KOLACZECK. Weirere Beiträge zur Kenntnis des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antiferments. *Münch. med. Woch.*, 19 fév. 1907, n° 8, p. 355.
9. G. JOCHMANN et ED. MULLER. Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. *Münch. med. Woch.*, 9 oct. 1906, n° 41, p. 2.002.
10. E. MULLER. Ueber das Verhalten des proteolytischen Leukozytenferments und seines « Antifermentes » in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschlichen Körpers. *Deutsches Archiv. f. klinische Medizin*. Bd. 91, 3 u. 4 Heft. 1907, et Bd. 92, 3 u. 4 Heft. 1908.
11. G. JOCHMANN et A. KANTOROWICZ. Zur Kenntnis der Antifermente im menschlichen Blutserum. *Münchener med. Woch.*, n° 14, 7 avril 1908, p. 728.
12. SCHULTZ et R. CHIAROLANZA. Untersuchungen über das proteolytische Antiferment. *Deutsche med. Woch.*, n° 30, 1908.
13. WIENS et E. MULLER. Über die Beeinflussung des proteolytischen Leukozytenferments durch das Blutserum verschiedener Wirbeltierklassen. *Centralbl. f. innere Medizin*, 1907, n° 38.

14. KLIENEBERGER et SCHOLTZ. Über die Beeinflussung des proteolytischen Leukozytenfermentes durch menschliche Blutsera und über die diagnostische Bedeutung solcher « Antifermentwirkungen ». *Deutsches Archiv f. Klinische Medizin*, 93 Bd. 3 u. 4. H., 1908.
15. JOCHMANN et LOCKEMANN. Darstellung und Eigenschaften des proteolytischen Leukozytenfermentes. *Beit. z. chem. Physiol.*, t. XI, 1908, p. 449.
16. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Le ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats. *Soc. de Biologie*, 28 mai 1909.
17. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique. Application à la pathologie générale; premier mémoire. *Journ. de Phys. et Path. générale*, juillet 1909; deuxième mémoire, *Journ. de Phys. et Path. générale*, juillet 1909. — NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Les ferments digestifs des leucocytes. Protéase et Lipase. Le zymodiagnostic. Paris, Maloine 1910. 185 pages.
18. JAMES W., JOBLING et SOLOMON STROUSE. Studies in ferment action. *The Journal of Exper. Medicine*, vol. XVI, n° 3, 1912.
19. NOEL FIESSINGER et L. ROUNOWSKA. Nouvelles recherches sur la protéase leucocytaire, ses rapports avec les « Abwehrfermente » d'Abderhalden. *Arch. de méd. exper. et d'anat. path.*, t. XXVI, n° 5, octobre 1915, p. 459-481.
20. NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. Étude sur le pouvoir protéolytique des leucocytes polynucléaires normaux du sang circulant. *Annales de Médecine*, t. IV, n° 4, juillet-août 1917, p. 445-457.
21. FR. ERBEN. Über das proteolytische Ferment der Leukozyten und die Autolyse normales Menschenblutes. *Münch. med. Woch.*, t. LIII, 25 déc. 1906, p. 2.567.
22. E. LAMBLING. Précis de biochimie. Paris 1921, p. 171.
23. G. JOCHMANN et G. LOCKEMANN. Darstellung u. Eigenschaften des proteolyt. Leukozytenf. *Beitr. z. Chem. Phys.*, t. XI, 1908, p. 449-467.
24. OPIE E.-L. *Journ. Exper. Med.*, 1906, VIII, 410.
25. OPIE E.-L. et BERTHA BARKER. Enzymes of tuberculous tissue. *Journ. of exp. Med.*, t. X, p. 645-665.
26. REGARD G.-L. L'action tryptique des leucocytes fixés par l'alcool. *C.R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXV, n° 37, s. du 17 déc. 1921, p. 1.144-1.145.
27. MAX MORSE. The proteoclastic tissue Enzymes of the Spleen. *The Journal of Biol. Chemistry*, XXI, n° 2, p. 303-306.
28. HEDIN G.-S. AND ROWLAND S. Ueber ein proteolytisches Enzym in der Miltz. *Z. physiol. Chemie*, 1901, XXXII, p. 341.
29. H. DELAUNAY et H. SEREGÉ. Sur l'activité protéolytique et amino-acidogène de la rate. *C.R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVIII, 1923, n° 10, p. 707-709.
30. ZIEGLER et JOCHMANN. Zur Kenntniss der akuten myeloiden Leukämie. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1907, XXXII, p. 749-752.
31. WECHSELMANN et HIRSCHFELD. Ueber einen Fall akuter myeloïder makrolymphozytärer Leukämie mit eigentümlichen Zelleinschlüssen. *Zeitschr. f. kl. Med.*, 1908, LXVI, p. 348-363.
32. LONGCOPE et DONHAUSER. A study of the proteolytic ferments of the large lymphocytes in a case of acute Leukamia. *Journ. of exp. medic.*, 1908, X, p. 618.
33. JOCHMANN et BLUENDHORN. Ueber akute Myeloblasten Leukämie. *Folia hematol. Leipz.* 1911, XII, Teil, p. 181-194.
34. KAHN. Zur Kenntniss der akuten myeloischen Leukämie. *Frankfurt. Zeitsch. f. Pathol. Wiesb.*, 1911, IX, p. 258-278.
35. LÖDERICH, DEBRÉ et GASTINEL. Etude d'un cas de leucémie aiguë. *Arch. des mal. du cœur*, Paris, 1912, V, p. 497-511.
36. FIESSINGER N. et MARIE P.-L. A propos d'un cas de leucémie aiguë myélo-gène à forme hémorragique. *Bull. et Mém. Soc. méd. hóp. de Paris*, 1909, 3^e s., XXVII, p. 44-62.
37. ALBERT ROBIN, NOEL FIESSINGER et JEAN BROUSSOLLE. Le « ferment de défense » contre le foie dans les maladies hépatiques. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, n° 3, 29 janvier 1914, p. 64-80.

38. ÉMILE ABDERHALDEN. Abwehrfermente des tierischen Organismus. *Dritte Auflage*. Springer, Berlin, 1913, — ou : Traduction française de Gaston ECALLE, 1914.
39. R.-S. MORRIS et T.-R. BOGGS. Leucocytic enzymes in leukaemia in neutral media. *Arch. of intern. med.*, 1911, vol. VIII.
40. M. LÉPER et G. MARCHAL. Le rôle de la leucopédèse intragastrique dans la digestion des albumines. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVII, 1922, n° 34, p. 1.083-1.084.
41. M. LÉPER et G. MARCHAL. Action de certaines substances irritantes sur la leucopédèse gastrique. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVII, 1922, n° 39, p. 1.350-1.351.
42. W. STORM VAN LEUWEN, Z. BIEN et H. VAREKAMP. On alimentary leucocytosis in its relation to the « crise hémoclasique » of Widal. *The Journal of experimental Medicine*, vol. XXXVI, n° 4, 1^{er} octobre 1922, p. 415-426.
43. G. JOCHMANN et E. MÜLLER. Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. *Münch. med. Wochensch.*, n° 41, 9 octobre 1906, p. 2.002.
44. J. BAER. Ueber proteol. Wirkung intrazell. Fermente. *Münch med. Wochensch.*, n° 44, 30 octobre 1906, p. 2.150.
45. REUSZ. Ueber den Antitrypsingehalt des Serums beim Säugling. *Wiener. Klin. Woch.*, n° 34, 26 août 1909, p. 1.171.
46. C. CIACCIO. Sul meccanismo di produzione della leucocitosi digestiva (Nota 11). *Ematologica*, IV, 1922.
47. PH. PAGNIEZ et A. PLICHET. Recherches sur le mécanisme de la leucocytose digestive; le rôle de l'acide chlorhydrique. *La Presse Médicale*, n° 8, 27 janv. 1922. p. 77-78.
48. BRODIN et ST-GIRONS. Contribution à l'étude de la leucocytose digestive. *C. R. Acad. des Sciences*, 18 février 1918.
49. GEORGES KROLUNITSKY. Contribution à l'étude des leucocytes dans la digestion. *Thèse Paris*, 1914.
50. PIERRE DELBET et NOEL FIESSINGER. Biologie de la plaie de guerre. *Annales de la Clinique Chirurgicale* du Professeur Pierre DELBET. Paris, Alcan 1918.
51. PEREZ. Histolyse chez les insectes. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, 1900, p. 7.
52. CAULLERY et MESNIL. Rôle des phagocytes dans la dégénérescence des muscles. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, 1900, p. 9.
53. CHAUFFARD et NOEL FIESSINGER. Les myosites gonococciques. Étude clinique et expérimentale, *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. pathol.*, janvier 1909, n° 1.
54. G. JOCHMANN. Zur Bedeutung des proteolytischen Leukozytenferments für die pathologische Physiologie. *Virchows Archiv.*, 194 Bd. 2 H, p. 342.
55. LEFROU. La redissolution aseptique du caillot sanguin *in vitro*. *Thèse Bordeaux*, 1919-1920, n° 189.
56. P. ÉMILE-WEIL, BOGAGE et ISCH-WALL. Le syndrome de l'insuffisance hémocratique du foie. *La Presse Médicale*, 1^{er} juillet 1922, n° 52, p. 553-556.
57. NOEL FIESSINGER. L'antiferment protéolytique du sérum. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 8, août 1910.
58. HENRI STEVENIN. Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. *Thèse Paris*, 1911.
59. E.-L. OPIE et B.-I. BARKER. Leucoprotease and Antileucoprotease of... *J. of experim. Med.*, t. VIII, mars 1907, p. 207-221.
60. E. MÜLLER. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1908, XCII, 3-4.
61. E.-P. PICK et E. PRIBRAM. Handbuch für Technik der Immunitätsforschung, II.
62. NEUMANN. *Berlin. klin. Woch.*, 1908, n° 45.
63. OSWALD SCHWARZ. Ueber die Natur des Antitrypsins in Serum und den Mechanismus seiner Wirkung. *Wiener klin. Woch.*, 19 Aug. 1909, n° 33, p. 1151.
64. LÉO AMBARD. Le pouvoir antitryptique du sérum a-t-il une valeur diagnostique? *Semaine Méd.*, 4 novembre 1908, n° 45, p. 532.

65. S. POGGENPOHL. Sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin et sa valeur diagnostique. *Acad. de méd.*, 15 juin 1909.

66. L. LAUNOY. *Soc. de biol.*, 12 juin 1909.

67. BITTDORF. Ueber die Verteilung des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes in Harn, Blut und Auswurf im Verlauf der kroupösen Pneumonie. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. XCI.

68. WIENS et SCHLECHT. Die Beziehungen der Leukocytose zur « Antifermentreaktion » des Blutes. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. XCVI, Heft 1 und 2.

69. WIENS. *Arch. für klin. Med.*, 1909, Bd. I et : Das proteolytische Leukocytenferment und sein Antiferment. *Ergebn. d. allgem. Path. u. pathol. Anat. d. Mensch. u. d. Tiere* von LUBARSCH et OSTERTAG, 1911, 15 Jahrg, 1 Abt.

70. BRAUNSTEIN. Ueber die Entstehung und klinische Bedeutung des Antitrypsins, insbesondere bei Krebskranken. *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1^{er} avril 1909, XXXV, 573.

71. KURT MEYER. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1909, n° 23.

72. GUIDO FINZI. Propriétés antitryptiques du sérum d'animaux domestiques. *Soc. de biol.*, 19 juin 1909.

73. G. JOCHMANN et KANTOROWICZ. Zur Kenntniss der Antifermente in menschlichen Blutserum. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 7 avril 1908, n° 14, p. 728. Ueber Antitrypsine (Antipancréastrypsine und Antileucocytenferment) und Antipepsine in menschlichen Blutserum. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. LXXVI, f. 1 et 2, p. 153.

74. E. MÜLLER et H. KOLACZEK. Weitere Beiträge zur Kenntniss des proteolytischen Ferment.... *Münch. mediz. Wochenschr.*, 19 février 1907, p. 355.

75. MARCUS. Beitrag zur « Antifermentwirkung » des menschlichen Blutes. *Berl. klin. Wochenschr.*, 6 avril 1908, p. 689-720.

76. L. BRIEGER et J. TREBING. Ueber die antitryptischen Kraft des menschlichen Blutserum insbesondere bei Krebskrankheiten. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1^{er} juin 1908, p. 1041-1044.

77. K. MEYER. Ueber die antiproteolytische Wirkung des Blutserums und ihre Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel. *Berlin. klin. Wochenschr.*, n° 23, 1909.

78. C. KLIENECKER et H. SCHOLTZ. Ueber die Beeinflussung des proteolytischen Leukocytenfermentes durch menschliche Blutsera und über die diagnostische Bedeutung solcher « Antiferments » Wirkungen. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. XCIII, Heft 3 und 4, 1908.

79. F. LANDOIS. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1909, n° 10, p. 440.

80. GRAFENBERG ERNST. Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft. *Münch. med. Wochenschr.*, n° 14, 6 avril 1909.

81. G. BECKER. Der Antitrypsingehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes. *Berlin. klin. Wochenschr.*, n° 22, 1909.

82. L. AMBARD. Le pouvoir antitryptique du sérum a-t-il une valeur diagnostique. *Semaine méd.*, n° 45, 4 novembre 1908, p. 532.

83. H. THALER. Ueber der Verwertbarkeit von Antitrypsinbestimmungen bei puerperalen Erkrankungen. *Wiener klin. Wochenschr.*, 17 juin 1909, n° 24.

84. G. BECKER. Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 6 juillet 1907, n° 27, p. 1363.

85. L. JACOB. Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 6 juillet 1909, n° 27.

86. PIERRE DELBET, NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. Etude biologique de la cellule du pus dans les plaies de guerre. *Anales de la Facultad de medicina*, Montevideo, juillet-août 1918.

87. PIERRE DELBET et NOEL FIESSINGER. *Biologie de la plaie de guerre*, Alcan, 1918.

88. NOEL FIESSINGER et PAUL BAUFLE. Du rôle des ferments leucocytaires dans la résolution de l'exsudat pneumonique. *Revue de Médecine*, 10 avril 1910.

89. BITTDORF. Ueber die Verteilung des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes in Harn, Blut und Auswurf, im Verlauf der kroupösen Pneumonie. *Deutsch. Arch. f. kl. Med.*, Bd. 91.

90. G. JOCHMANN. Zur Bedeutung des proteolytischen Leukocytenfermentes für die pathologische Physiologie. *Virchow's Arch.*, 194 Bd., 2 H., p. 342.

91. NOEL FIESSINGER et GASTON BLUM. Tyrosino-réaction des crachats et protéase leucocytaire. *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, s. du 16 février 1923.

92. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 15 janvier 1909.

93. LUDOLF KREHL. *Pathologische Physiologie*. Leipzig Vogel, 1918.

CHAPITRE IV

PEPTASE ET DÉSAMINASE, NUCLÉASE CHYMOSINE ET THROMBINE

PEPTASE ET DÉSAMINASE

Nous avons vu les leucocytes pousser la désintégration protéique jusqu'aux amino-acides. On doit se demander tout d'abord si cette désintégration est possible sur des peptones. Le ferment qui agirait alors serait comparable à l'érepsine intestinale. Celle-ci attaque lentement les protéines proprement dites, mais défait en leurs amino-acides les albumoses et plus vite encore les peptones : c'est la *peptase*.

JULIA F. PARKER et ELIZABETH FRANKE, signalent que les leucocytes du lapin contiennent une érepsine digérant la peptone ; on détruit facilement ce ferment par l'ébullition. Nous avons repris les expériences de JULIA F. PARKER et ELIZABETH FRANKE et avons de même constaté que les leucocytes, et particulièrement les leucocytes de la série myéloïde, sont capables de désintégrer les peptones.

Cette dissociation est encore possible sur certains polypeptides comme di-alanyl-glycine et glycyl-l-tyrosine.

On peut se demander si cette désintégration protéique peut aller au delà des amino-acides en réalisant leur désamination comme le parenchyme hépatique normal la réalise. Les travaux américains de P. A. LEVENE et G. MEYER (2) ont abordé

cette étude en prenant différents acides aminés. Ils constatent que si on opère aseptiquement, les leucocytes et les tissus n'exercent *in vitro* qu'une action désaminante à peine perceptible sur la dl-alanine et totalement nulle sur le glycolle, l'acide aspartique, l'asparagine et la leucine (3).

Il semble bien que les amino-acides soient le stade terminal que puisse atteindre la protéolyse d'origine leucocytaire,

NUCLÉASE

La désintégration des nucléo-protéides se fait en plusieurs étapes. Le début peut en être assuré par la protéase leucocytaire; ainsi se fait la séparation de l'acide nucléique d'avec la copule protéique. Pour la désintégration des acides nucléiques, il faut faire intervenir une série de ferments à dégradations successives, les nucléases. Il se fait un dédoublement des tétranucléotides en leurs mononucléotides constituants. Ultérieurement, il faut l'intervention d'une nucléase pour détacher la purine (adénine ou guanine) du mononucléotide.

M. TSCHERNORUZKI met en évidence, dans les leucocytes du chien obtenus après injection intrapleurale d'aleurone, l'existence d'une nucléase.

Pour arriver à la formation de l'acide urique, il faut opérer la désamination de l'adénine et de la guanine, et ensuite l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine. Cette dernière oxydation peut être réalisée par les oxydases leucocytaires. Mais l'étape incertaine de la part des leucocytes est l'étape de désamination qui transforme par une adénase, l'adénine en hypoxanthine et par une guanase la guanine en xanthine. Ces diastases désaminantes sont très répandues dans l'organisme, mais elles ne paraissent pas très actives dans les leucocytes. Nous avons pour notre compte échoué dans l'étude de la formation de l'acide urique *in vitro*, en partant de l'acide nucléique, en utilisant des suspensions concentrées de polynucléaires.

Les leucocytes peuvent difficilement, à eux seuls, parcourir toutes les étapes de l'uricogénèse et si on observe dans la leucémie, dans la crise pneumonique, ou dans l'action radiolytique une élimination considérable d'acide urique par les urines, pouvant atteindre 5 grammes en 24 heures, il faut admettre que la leucolyse mettant en liberté des doses considérables de nucléo-protéides est suivie d'une désamination à la fois leucocytaire pour une petite part et viscérale, pour une part dominante. Le rôle du foie est certainement considérable dans cette désamination des nucléo-protéides. Si on peut contester l'importance de l'acte leucocytaire dans la désamination des nucléo-protéides, on ne peut le mettre en doute dans l'oxydation des oxypurines, dernière étape de l'uricogénèse.

Dans certaines circonstances cliniques, on est en droit de se demander si les leucocytes ne sont pas capables de transformer des purines en acide urique *in situ*. C'est le cas pour l'attaque de goutte.

Dans la goutte, et surtout dans l'accès de goutte, les leucocytes nous semblent jouer un rôle important. L'attaque de goutte évolue en deux étapes : une étape congestive et phlegmasique d'abord, une étape de cristallisation des cristaux uratiques. La réaction aiguë qui se produit au niveau du tophus évolue toujours de la même façon. Le P^r A. CHAUFFARD admet que cette attaque est la conséquence d'une floculation uratique. A notre avis, cette floculation uratique n'est pas immédiate; elle se fait lentement et par le fait des nombreux polynucléaires que l'état phlegmasique amène au niveau du foyer gouteux. Nous pensons plutôt que la floculation, ou du moins la fixation de l'attaque gouteuse est formée non d'acide urique, mais d'oxypurines, et que c'est *in situ* et par l'opération des oxydases leucocytaires que l'hypoxanthine ou la xanthine sont transformées en acide urique dont les cristaux se fixent dans les cartilages et le tissu fibreux péri-articulaire. L'inconstance de l'uricémie, au cours de l'attaque de goutte, semble prouver qu'il n'y a pas fixation d'acide urique, les substances toxiques qui se fixent dans l'articulation appartiennent aux étapes chimiques antérieures. Ce

sont des purines; l'acide urique n'est qu'un chaînon terminal des oxydations que subissent ces purines sous l'effet des leucocytes polynucléaires qu'amène la réaction inflammatoire. Cette manière de voir explique pourquoi certains tophi s'agglomèrent lentement et silencieusement à la fin d'une attaque aiguë à mesure que la rougeur et l'œdème disparaissent. La cristallisation uratique se fait en quelque sorte d'une façon tardive; ce n'est pas elle qui, à notre avis, crée l'attaque de goutte : elle n'en est qu'une conséquence.

A cette étape d'acide urique, s'arrête l'action des leucocytes. H. GIDEON WELLS et HARRY J. CORPER (2) nous montrent en effet que les leucocytes du chien obtenus par injection pleurale de térébenthine, sont incapables d'opérer la dissociation et la transformation de l'acide urique. L'uricolyse ne peut être l'œuvre des leucocytes.

CHYMOSINE ET THROMBINE

Les leucocytes n'ont pas seulement la propriété de sécréter des ferments dissociants ou mieux lytiques; ils peuvent aussi émettre des ferments de coagulation dont l'action semble physiquement inverse des précédents. En réalité, il n'y a pas là une opposition si grande entre les deux genres de ferment; l'étude des hémolysines nous apprend que durant la préparation des animaux par des injections de sang étranger, les agglutinines apparaissent avant les hémolysines. Ce sont deux temps, deux étapes de la réaction contre un même antigène.

Dans la circonstance, les équilibres colloïdaux sont rompus, mais il y a plus que précipitation des micelles, il y a plus que floculation; il se fait une véritable prise en masse, une coagulation par l'action d'un ferment.

Les leucocytes secrètent deux ferments coagulants : la chymosine et la thrombine.

La *chymosine* est le ferment qui a la propriété de coaguler le lait. ACHALME en a signalé la présence dans les leucocytes.

Sous l'influence de ce ferment, la caséine est dédoublée en une substance albuminoïde, le caséogène, qui passe ensuite à l'état de caséum insoluble et en une substance soluble, la protéose du lactosérum. Pour la coagulation du caséogène, il faut nécessairement des sels de chaux ; si on ajoute au lait un oxalate alcalin, la coagulation n'est plus possible ; on la provoque par contre en ajoutant un peu de chlorure de calcium.

On a longtemps discuté sur les relations qui unissent la chymosine avec les ferments protéolytiques. Le problème s'est surtout posé à l'occasion du suc gastrique. PAWLOW et ses élèves ont soutenu que les actions pepsique et chymosique sont le fait d'une seule diastase, tandis que BANG et HAMMARSTEN maintiennent l'intervention de deux ferments. Il semble bien qu'il s'agisse de deux ferments distincts ; il faut pour faire apparaître le pouvoir chymosique des doses de calcium beaucoup plus fortes que celles qui suffisent pour activer le pouvoir protéolytique.

Ces constatations ont une grande importance avec le suc gastrique, dans lequel l'afflux leucocytaire ne fait qu'augmenter l'action de la chymosine gastrique, mais en réalité, pour les leucocytes étudiés en dehors du tube digestif, la connaissance de la chymosine leucocytaire ne peut jouer aucun rôle dans la physiologie ou la pathologie générale en raison de la rareté des contacts normaux entre le lait et les leucocytes en quantités suffisantes.

L'étude de la *thrombine* leucocytaire, élément actif de la coagulation nous démontre l'extrême complexité des phénomènes diastasiques. Nous avons vu plus haut, en étudiant les protéases qu'une certaine concentration leucocytaire étant atteinte, les polynucléaires peuvent par leurs protéases empêcher la coagulation normale et rendre ainsi un sang incoagulable. Il y a donc antagonisme de deux ferments : l'un agissant à concentrations faibles, coagulant, l'autre agissant à concentrations fortes et dissolvant. Les deux peuvent intervenir d'ailleurs à deux moments différents et c'est pour cette raison qu'on peut observer ce phénomène curieux, étudié par SABRAZÈS et LEFROU, P. EMILE-WEILL et ISCH-WAHL, et dénommé phénomène de la redissolution du caillot.

La thrombine présente avec la chymosine plus d'une analogie. ALEXANDRE SCHMIDT (de Dorpat) a montré que cette diastase ne préexiste pas dans le sang circulant; elle prend naissance au moment de la coagulation par suite d'une sécrétion leucocytaire. L'expérience la plus schématique à ce sujet est l'expérience de la jugulaire. On isole une jugulaire de cheval entre deux ligatures et on la suspend verticalement. Il se produit en dehors de toute coagulation une sédimentation des éléments figurés, les globules rouges en bas, les globules blancs en haut, le sérum surnage avec les plaquettes. Si, par des ligatures, on se procure du liquide de ces trois couches et qu'on l'ajoute à un exsudat non spontanément coagulable comme le liquide d'hydrocèle, on constate que seule la couche correspondant aux globules blancs est capable de provoquer une coagulation rapide de ce liquide. Dans les exsudats inflammatoires, ce sont ces leucocytes qui apportent la thrombine nécessaire à la coagulation.

En réalité, les leucocytes n'apportent qu'une partie du ferment, le cytozyme qui vient compléter un ferment d'origine plasmatique, le serozyme de J. BORDET et L. DELANGE.

Les leucocytes ne sont pas les seuls éléments à sécréter ce ferment, les plaquettes sanguines interviennent et jouent certainement un rôle plus actif. Il nous suffit pour le prouver de refaire l'expérience de BORDET et DELANGE. On injecte du bouillon dans le péritoine du cobaye et on obtient ainsi un exsudat chargé en leucocytes, mais sans plaquettes. On le rend incoagulable et par centrifugation, on sépare les leucocytes. Ceux-ci, récalcifiés et ajoutés à du sérum, l'enrichissent en thrombine, ce qui prouve que celle-ci est bien sécrétée par les leucocytes, mais si on ajoute la même quantité de plaquettes récalcifiées on observe une coagulation plus active.

Ainsi donc les leucocytes ne sont pas les seuls à sécréter de la cytozyme. Les plaquettes prennent aussi une part active, même plus active à cette sécrétion. Mais les uns comme les autres ne peuvent agir qu'en présence de sels de chaux. La présence de sels de chaux dissous dans le plasma est, comme pour la chymosine, une condition essentielle de la coagulation, non parce que la chaux intervient directement,

mais parce qu'elle est indispensable à la fonction de la thrombine.

Dans l'hémophilie familiale, la déficience de cette sécrétion de thrombine nous semble être la cause dominante des troubles de la coagulation. Nous avons, à plusieurs reprises, fait l'expérience suivante avec des sangs hémophiliques (1) : il suffit d'ajouter à un sang hémophilique à coagulation très retardée des traces d'un culot de leucocytes de sang normal pour voir s'effectuer la coagulation dans un temps normal. Il s'agit en somme d'une insuffisance congénitale de la thrombinogénie leucocytaire et tissulaire et c'est là la véritable cause de l'hémophilie. Les leucocytes normaux corrigent cette insuffisance leucocytaire, mais comme le fait remarquer J. TAPIE (2), cette correction n'est pas possible avec tous les leucocytes. Les myélocytes de leucémie myéloïde ne peuvent qu'imparfaitement la réaliser. Cette constatation montre combien les cellules leucémiques sont frappées d'insuffisance fonctionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

Peptase et désaminase.

1. JULIA F. PARKER et ELIZABETH FRANKE. An ereptic ferment in rabbit leucocytes. *Journal of the medical Research*, XXXVII, novembre 1917, p. 345.
2. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. On the action of leucocytes and other tissues on dl. alanine. *Journal of Biological Chemistry*, XV, sept. 1913, p. 475-480.
3. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. On the action of leucocytes and of kidney tissue on amino-acids. *Journal of biolog. Chemistry*, XVI, janvier 1914, p. 555-587.

Nucléase.

1. M. TSCHERNORUZKI. Ueber die Fermente der Leukocyten. *Zeitschr. für Physiol. Chemie*, LXXV, 1911, p. 216-231.
2. H. GIDÉON WELLS et HARRY J. CORPER. Observations on uricolyses with particular reference to the pathogenesis of " uric acid infarcts ", in the kidney of the new-born. *The Journ. of biol. Chemistry*, VI, 1909, p. 334.

Chymosine et Thrombine.

1. NOEL FIESSINGER et RENÉ MONTAZ. Blessure de guerre chez un hémophile familial. Anémie intense post-hémorragique avec réaction myéloblastique. *Lyon chirurgical*, juillet-août, 1917, t. XIV, p. 738.
2. J. TAPIE. L'action comparée des globules blancs normaux et des cellules leucémiques sur la coagulation *in vitro* du sang des grands hémophiles. *XVI^e Congrès franç. de Médecine*, Paris, 12-14 octobre 1922. *Communicat. La Presse Médicale*, 21 octobre 1922, n° 84, p. 911.

CHAPITRE V

LIPASE ET LÉCITHINASE

Les leucocytes ont la propriété de sécréter une lipase. Cette lipase exerce son action sur la monobutyryne ou sur les triglycérides.

Lorsqu'ACHALME en 1899 étudiait l'action fermentative du pus, l'existence de cette lipase ne lui paraissait pas douteuse. Mais, là où il semble dans l'erreur, c'est quand il affirme que cette lipase se rencontre dans tous les pus. Nous aurons l'occasion de démontrer qu'il s'agit là d'une réaction presque caractéristique des suppurations à évolution chronique.

Dans les années qui suivent, des discussions s'engagent à la Société de Biologie entre H. HANRIOT (de Paris) et M. DOYON et A. MOREL (de Lyon), au sujet non pas de la lipase leucocytaire, mais de la lipase du sérum sanguin. On sait bientôt que le sérum sanguin contient une lipase ou mieux une monobutyrynase, que cette lipase existe déjà dans le sang du fœtus (HANRIOT et CLERC), qu'elle se décèle par le dédoublement de la monobutyryne neutralisée par le carbonate de soude (HANRIOT), qu'en clinique humaine elle est diminuée au cours des infections graves et des cachexies (ACHARD et A. CLERC), augmentée chez les ictériques, les diabétiques (GARNIER), chez les obèses (CH. ACHARD et A. CLERC), qu'enfin les exsudats (pleurésies séro-fibrineuses, ascite, hydrothorax, pleurésies suppurées) en contiennent dans la même proportion que le sérum sanguin. Mais cette

lipase, ou plutôt cette monobutyrynase, n'est pas nécessairement liée à l'action des globules blancs; elle peut venir du pancréas ou des voies digestives.

La lipase leucocytaire était admise par tous comme une probabilité; la démonstration définitive en fut donnée par POULAIN (1) qui associa les constatations histologiques et les analyses chimiques. Cet auteur remarque que pendant la période digestive, on peut voir dans les ganglions du mésentère la graisse se transformer à l'intérieur des sinus de ces ganglions. Cette transformation serait due à une lipase sécrétée par les ganglions lymphatiques, et en général, par le tissu lymphoïde. Elle saponifie les graisses et les dédouble en acides gras et en glycérine, mais ne décompose pas les graisses en leurs radicaux chimiques élémentaires. Il s'agirait plus d'une action saponifiante que d'une action lipolytique.

À l'occasion d'une étude sur l'absorption de la graisse par les leucocytes, F. RAMOND (2) fait remarquer qu'après l'injection sous-cutanée d'huile d'olive émulsionnée dans l'eau légèrement alcaline, on voit se manifester aux environs de la zone injectée tout d'abord une polynucléose locale, mais rapidement, après vingt heures déjà, les polynucléaires sont remplacés par des mononucléaires et ce sont ces mononucléaires, volumineux macrophages, moyens et petits mononucléaires qui hâtent la résorption de la collection huileuse.

Ces deux constatations faites à trois années de distance, celle de POULAIN en 1901, celle de F. RAMOND en 1904, convergent vers une même conclusion : c'est l'appareil lymphatique, à éléments mononucléaires, qui est chargé, pour ainsi dire, de la sécrétion lipolytique.

Aussi, lorsque S. BERGEL (3) en 1909 croit avoir découvert le ferment lipolytique des lymphocytes comme le fait craindre l'absence complète de toute indication bibliographique française, toutes les notions qu'il rapporte sont une répétition déformée des constatations de POULAIN et de RAMOND. L'auteur allemand montre que les lymphocytes seuls possèdent le pouvoir de dédoubler les graisses neutres; les polynucléaires sont dénués de toute action lipasique. Le dépôt de pus à lymphocytes sur des plaques de cire jaune ou de stéarine

détermine, après vingt-quatre heures d'étuve à 52 degrés, une dépression légère bordée d'un rempart plus élevé; mêlé à de la graisse de beurre neutre ou à de la graisse d'os, ce pus acidifie le milieu par la mise en liberté des acides gras. Les recherches, faites comparativement avec des pus aigus, restent négatives. BERGEL compare l'action du pus tuberculeux sur des graisses de différentes provenances et conclut à la nature lymphocytaire du pus tuberculeux.

Après BERGEL, nous avons avec PIERRE-LOUIS MARIE (4) fait une étude de cette lipase des cellules de la série lymphatique. Nous reviendrons plus loin sur les techniques que nous avons préconisées et sur les conclusions de nos recherches.

Dans ces dernières années, S. BERGEL (5) reprend ses recherches et confirme dans leurs grandes lignes ses premiers travaux sur l'action lipolytique des éléments de la série lymphatique.

TECHNIQUE

On peut pour déceler la présence de la lipase leucocytaire recourir à différentes méthodes, les unes opérant en milieux liquides, les autres sur milieux solides.

RÉACTION A LA MONOBUTYRINE. Cette réaction préconisée par HANRIOT se montre particulièrement sensible et d'une exécution rapide.

Nous avons utilisé avec PIERRE-LOUIS MARIE la solution de monobutyryne au 1/100. Dix centimètres cubes sont répartis dans un tube stérile après neutralisation légère au carbonate de soude. On ajoute ensuite le liquide à examiner. Le tout est porté 25 minutes à l'étuve à 37 degrés, neutralisé ensuite par un dosage à l'aide d'une solution faible de carbonate de soude, versée goutte à goutte avec une pipette débitant 20 gouttes par centimètre cube. Nouveau séjour à l'étuve, puis nouveau dosage. On fait la moyenne de ces deux dosages et on la compare avec de nombreux tubes témoins. On peut ainsi évaluer l'activité d'une lipase spéciale, une monobutyrynase. Mais la monobutyryne offre de fâcheux inconvénients par sa trop grande sensibilité même. Son dédoublement se fait spontanément à l'étuve et s'accuse par un surcroît de carbonate de soude; par contre, une trop grande quantité de phénolphtaléine retarde l'action de la monobutyrynase. Ces causes d'erreur expliquent les expériences contradictoires de DORON et

MOREL. La réaction permet d'affirmer l'existence d'une monobutyrynase, mais non comme on l'avait cru au début d'une lipase. C'est pour obvier à cet inconvénient que nous avons conseillé la technique suivante :

RÉACTION DE LA GRAISSE DE BEURRE CARBONATÉE (N. FIESSINGER et P.-L. MARIE). — La graisse de beurre nous a paru préférable aux huiles d'amandes, d'olives, et à la lécithine à 4 p. 1.000, parce qu'elle se rapproche des graisses animales et par suite présente une plus grande facilité d'attaque par les lipases animales. Pour utiliser la graisse de beurre, il fallait être sûr de sa pureté et de sa réaction neutre. Le beurre fut donc lavé à plusieurs reprises avec une solution faible de carbonate de soude, puis longuement porté à l'ébullition et recueilli ensuite dans l'éther sulfurique. Au moment de l'emploi, il suffisait de faire bouillir quelques minutes cette solution éthérée pour obtenir une graisse de beurre chimiquement pure et neutre.

Cette graisse peut être directement mise en présence du liquide ou de l'émulsion dont on veut apprécier le pouvoir lipolytique (0,5 de graisse + 1 centimètre cube du liquide ou de l'émulsion à examiner + 4 centimètres cubes d'eau distillée gommée pour faciliter l'émulsion). Au bout de vingt-quatre heures ou quarante-huit heures, le papier de tournesol après adjonction au mélange de quelques gouttes d'alcool signale une réaction fortement acide, quand une lipase est intervenue.

Nous avons le plus souvent eu recours à la technique recommandée par M. HANRIOT, mais en modifiant un peu les quantités employées. L'impossibilité où nous étions d'étudier de grandes quantités de solutions lipasiques nécessitait une technique plus restreinte. Dans les premiers tubes d'expérience étaient répartis 0,5 centimètres cubes de graisse de beurre, 5 centimètres cubes de solution de carbonate de soude (5 gr. 72 par litre ou solution décimale), puis 1 centimètre cube du liquide à examiner. D'autres tubes servaient de témoins (pus chauffé à 80 degrés pendant 10 minutes, eau distillée). Après vingt-quatre heures, on dosait l'alcalinité de chaque tube avec une solution d'acide acétique à 0,5 p. 1000. Lorsque dans un tube s'était faite une digestion des graisses, les acides gras mis en liberté se combinaient au carbonate de soude pour former des savons, et l'alcalinité du mélange diminuait d'autant.

Malgré son apparente exactitude, cette réaction nous exposait à une cause d'erreur : l'acidité de notre mélange pouvait ne pas provenir de la formation d'acides gras, mais de la formation d'acides aminés que produit le ferment du pus à polynucléaires quand il agit sur les propres albumines des éléments cellulaires. Aussi quand nous avons apprécié le pouvoir lipolytique d'un pus à polynucléaires, avons-nous toujours comparé nos réactions avec des tubes témoins où le pus était laissé en présence de carbonate de soude sans graisse. De la sorte, nous pouvions connaître l'intensité de l'acidité produite par protéolyse. Cette acidité nous a paru le plus souvent peu considérable.

RÉACTION AU BUTYRATE D'ÉTHYLE. — De nombreux auteurs ont préféré à la monobutyryne, le butyrate d'éthyle.

R. S. MORRIS et T. R. BÖGGS (6) découvrent de cette façon une lipase dans les leucocytes de leucémies lymphoïdes ou myéloïdes et sans aucune distinction possible entre ces maladies.

RÉACTION DE LA LIPODÉRÈSE. — Dans leurs recherches sur le métabolisme des graisses, H. ROGER et LÉON BINET ont utilisé le dosage des graisses par

la méthode de Kumagawa après séjour à 38 degrés, 18 heures dans une solution saline contenant 1 p. 100 de fluorure de sodium en comparant avec le dosage des graisses après chauffage à 100 degrés.

RÉACTION SUR LES MILIEUX SOLIDES. — Celle-ci offre l'avantage de donner des résultats rapides et de ne pas nécessiter une technique compliquée, mais elle présente un grave inconvénient : celui de ne pas fournir des résultats rigoureusement constants et précis. De nombreux milieux pourraient être utilisés : les plaques de beurre de cacao, de palmitine, de cire blanche et de cire jaune. Il est possible encore de combiner ces substances entre elles et avec la lanoline anhydre et l'oléine pour avoir les consistances les plus variables. Le but à obtenir est un milieu à surface régulière, qui reste solide à la température de l'étuve et qui cependant ne soit pas trop dure pour se prêter à l'action digestive de la lipase. La *cire jaune pure d'abeilles* nous a paru réaliser tous ces avantages, tandis que les autres milieux ne nous ont fourni aucun résultat satisfaisant. La cire jaune fusible à 60 degrés est coulée en plaques de Petri qu'on laisse refroidir à l'air et sans couvercle pour éviter les fendillements. Le matériel à analyser est déposé à sa surface et après vingt-quatre heures ou mieux quarante-huit heures d'étuve à 55 degrés, la digestion se manifeste par la production de dépressions d'aspect grenu spécial dont les bords paraissent soulevés en rempart ou se creusent en une petite rigole circulaire. De même que BERGEL, nous avons fait de nombreux témoins avec de l'eau distillée, des liquides de natures diverses et des émulsions de poussières; jamais avec les témoins la cire n'est aussi profondément déprimée et l'altération se borne à un simple dépoli de la surface ensemencée. Pour constater la réaction, il faut parfois débarrasser la plaque de cire du liquide qui la recouvre; lorsqu'il s'agit de pus, un lavage à l'eau savonneuse fait avec grande douceur suffit.

CARNOT et MAUBAN ont conseillé pour l'étude de la lipase pancréatique une technique que nous avons utilisée pour les leucocytes. On prépare en boîte de Pétri des plaques de gélose et graisse émulsionnée (on peut se servir de saindoux ou de toute autre graisse); les gouttes de suspension leucocytaire sont déposées à la surface de ces plaques; on met en évidence les savons nés de cette lipolyse, par l'adjonction d'une goutte d'une solution saturée de sulfate de cuivre; il apparaît ainsi une teinte bleue verdâtre par production de savons de cuivre.

PROPRIÉTÉS ET LOCALISATIONS

PROPRIÉTÉS

Nous avons pu obtenir ce ferment lipolytique, à l'état pur en recourant aux suppurations tuberculeuses (abcès froid ganglionnaire, pleurésies tuberculeuses primitives). Après isolement, ce ferment était dissous dans l'eau chlorurée sodique et utilisé ainsi aux digestions.

La *monobutyryne* se trouve facilement dédoublée par ce ferment lipolytique. L'acidité des mélanges est beaucoup plus élevée que celle des milieux où le ferment a été au préalable détruit par la chaleur.

La *graisse de beurre* ou *l'huile d'os* neutre était mélangée à une solution faible et titrée de carbonate de soude (0,5 de graisse pour 5 centimètres cubes de solution carbonatée); elle était mise ensuite en présence du ferment.

Le carbonate de soude facilite tout d'abord l'émulsion des globules graisseux, puis à mesure que le ferment dédouble les triglycérides en acide gras et en glycérine, les acides gras se combinent avec la base alcaline pour donner des savons, d'où baisse progressive de l'alcalinité. Dans certaines expériences, l'acidité peut être à ce point intense, que toute réaction alcaline disparaît et que l'indicateur signale une acidité faible.

On peut aussi constater l'action de ce ferment sur une graisse simplement émulsionnée. Après plusieurs jours d'étuve, une partie de la graisse se trouve dédoublée; le contenu du tube possède une réaction acide et les acides gras peuvent être obtenus par dissolution dans l'alcool.

La *cire jaune*, milieu recommandé par BERGEL, nous a paru moins apte à subir un dédoublement. Cependant, sur des plaques de cire, la lipase fait apparaître nettement autour de la goutte déposée des sillons circulaires qui entourent une légère cupule de dépression. Cette épreuve macroscopique n'est rien moins que constante. Nous avons préféré mettre la solution contenant le ferment en présence d'une cire non acide. Ici se rattache une question de chimie nécessaire à fixer : la cire d'abeilles se compose surtout de deux substances : l'acide cérotique ou cérine et la myricine ou palmitate de myricile. La cérine est soluble dans l'alcool bouillant; elle cristallise par évaporation en aiguilles. Par contre, la myricine n'est que peu soluble dans l'alcool. Il est nécessaire pour assister à l'apparition de cristaux d'acides gras dus à l'action du ferment, de se débarrasser des acides préexistants. La cire pour être pure doit être abondamment lavée à l'alcool bouillant, de façon à être entièrement séparée

de son acide cérotique. Nous avons obtenu ainsi une cire presque uniquement formée de palmitate de myricile, la lipase tuberculeuse dédouble ce corps et fait apparaître des cristaux de palmitine solubles dans l'alcool et que l'on isole ensuite par évaporation.

Ce ferment lipolytique possède donc la propriété de dédoubler après hydrolyse les graisses neutres en glycérine et en acides gras; il ne pousse pas son action jusqu'à décomposer les graisses en leurs radicaux chimiques élémentaires, comme le fait le ferment découvert par COHNSTEIN et MICHAELIS dans le sang et qui semble provenir des globules rouges. Cette lipase a donc, et en cela nous adoptons la manière de voir de POULAIN, moins une action lipolytique qu'une action saponifiante. Elle agit sur la monobutyryne à titre de monobutyrynase, mais plus que la lipase du sérum, elle dédouble certaines graisses neutres, et c'est à ce titre, que nous n'hésitons pas à la nommer lipase.

Le chauffage prolongé à 75 degrés détruit cette lipase et empêche son action.

La température de choix pour la digestion oscille entre 40 et 50 degrés. Nous avons souvent opéré à la température de 50 degrés pour nous mettre à l'abri de toutes les causes d'erreur provenant des actions microbiennes.

LOCALISATION

La lipase leucocytaire appartient surtout aux éléments de la série lymphatique. Ceux-ci jouent un rôle important dans la digestion des matières grasses. Les expériences de F. RAMOND avaient montré que quelques heures après l'injection sous-cutanée d'un demi-centimètre cube d'huile d'olives émulsionnée dans 5 centimètres cubes d'eau légèrement alcalinisée, c'est une polynucléose qui se manifeste au point d'inoculation, mais cette réaction est purement passagère; bientôt, après vingt heures, les polynucléaires font place aux mononucléaires d'origine lymphatique. C'est à ces mononu-

cléaires qu'est dévolue la fonction de résorption et d'assimilation de ces graisses.

A la même époque, J. CARLES (de Bordeaux) assiste à l'absorption de la graisse par les leucocytes de la grenouille, surtout du type mononucléaire.

Mêmes conclusions dans les expériences de S. BERGEL. Cet auteur introduit sous la peau ou dans le péritoine du cobaye et du lapin des tubes fins, en U, remplis de cire jaune; vingt-quatre à quarante-huit heures plus tard une partie de la cire est remplacée par une substance grise, dans laquelle on trouve en abondance des éléments mononucléés, dont certains contiennent même des cristaux d'acides gras.

Nos expériences faites avec Pierre-Louis MARIE, ont porté sur l'absorption des deux catégories de substances grasses : les *substances liquides* et les *substances solides*. Les substances liquides étaient représentées par les émulsions faiblement carbonatées d'huile d'olives; les substances solides, par la graisse de beurre et la cire jaune.

Après injection sous-cutanée au cobaye d'émulsion faiblement carbonatée d'huile d'olives, la réaction qui se manifeste dans les premières heures est essentiellement congestive, les polynucléaires affluent dans le foyer injecté, mais cette réaction ne tarde pas à disparaître pour faire place à une réaction mononucléaire; le foyer se remplit de lymphocytes et aussi de grands mononucléaires dont certains se chargent de granulations grasses. Rapidement, la résorption du liquide est effectuée et il est évident que toujours cette résorption s'accomplit durant la phase de réaction mononucléée.

Les injections sous-cutanées de graisses de beurre émulsionnées en présence d'une trace de solution carbonatée donnent lieu aux mêmes réactions locales que l'huile d'olives.

Nous avons montré que la résorption de la cire peut être étudiée de deux façons : après inclusion sous-cutanée d'un tube de collodion rempli de cire ou bien après une simple injection sous-cutanée de cire jaune. La réaction totale apparaît avec une certaine rapidité. En 24 heures, de nombreuses cellules commencent à pénétrer la cire injectée; ce ne sont

pas seulement des polynucléaires arrivés dans les premières heures, ce sont aussi et surtout des mononucléaires, les uns lymphocytes, les autres grands mononucléaires du sang ou cellules macrophagiques dérivant du tissu conjonctif. Ces éléments transforment la cire et, par places, on aperçoit quelques cristaux d'acides gras entre les cellules de réaction (frottis colorés sans fixation par le crésylblau isotonique).

Toutes ces expériences démontrent le rôle important du lymphocyte dans la résorption graisseuse, sans permettre de refuser une fonction analogue aux polynucléaires. Il est même probable que le polynucléaire, de même qu'il est capable de phagocyter des gouttelettes graisseuses, peut intervenir dans la résorption et le dédoublement des graisses, mais son intervention reste de seconde ligne.

Les mononucléaires en général, qui comprennent toutes les *cellules lympho-conjonctives* (lymphocyte, moyen mononucléaire, grand mononucléaire et macrophage), *paraissent donc les cellules réservées particulièrement, mais non de façon exclusive à la résorption graisseuse*; il est naturel d'attribuer cette propriété à la présence de la lipase que nous avons eu l'occasion de mettre en évidence.

S. BERGEL (5) étudie les modifications que subissent les lymphocytes durant la digestion des graisses tissulaires : le lymphocyte, forme de repos, se transformerait en grand lymphocyte, cellules de transition, en grand mononucléaire, forme d'activité. Envisagées ainsi, ces diverses cellules ne représenteraient donc fonctionnellement qu'une seule et même catégorie de cellules dont l'aspect morphologique varie suivant la phase de repos ou d'activité.

Il ne faut pas voir seulement dans cette réaction mononucléaire un phénomène visant à la digestion du corps étranger. Certaines substances provoquent les mêmes réactions locales sans être pour cela des groupes de graisses neutres. Un bel exemple nous est donné par l'huile de vaseline. Les observations de Pierre MASSON, NAGEOTTE, O. JACOB et FAURÉ-FREMIET (8) montrent la prédominance d'une réaction conjonctive qui divise la masse huileuse par infiltration des cellules macrophages, la fragmente et enkyste peu à peu ses débris

dans autant de coques fibreuses tapissées de cellules géantes. Cette réaction conjonctive est formée de cellules mononucléaires comme dans l'injection d'huile d'olive et cependant l'huile de vaseline ne peut être dissociée par lipolyse. L'appel leucocytaire mononucléaire traduit donc un phénomène irritatif à tendance subaiguë.

Certaines expériences, par contre, font penser à réaction finaliste; ce sont les expériences faites sur les séreuses ou dans l'estomac, les réactions se font avec une remarquable rapidité.

S. BERGEL (5) injecte dans le péritoine du cobaye des solutions huileuses à 10 p. 100 de lécithine et observe rapidement un exsudat lymphocytaire et macrophage; ces éléments incontestablement possèdent à l'égard des graisses une chimiotaxie positive.

WARO NAKAHARA (9) injecte dans le péritoine de la souris blanche 0,1 à 0,7 centimètres cubes d'huile d'olive; on observe un afflux de lymphocytes et de macrophages auxquels il attribue l'augmentation de résistance à l'inoculation cancéreuse.

L. ASCHOFF et H. KAMIYA (10) ont discuté les résultats de ces expériences. Ils injectent dans le péritoine des émulsions de lécithine ou d'huile d'olive et observent dans le liquide une poussée de polynucléose avant une réaction monocytaire formée des macrophages ou histiocytes. Mais ces expériences sont à notre avis entachées d'erreur; il fallait injecter une graisse neutre pure et non émulsionnée, et non une lécithine qui, nous le verrons, est surtout dissociée par les polynucléaires. Sur une telle expérience, on ne peut conclure à l'absence d'un ferment lipolytique dans les lymphocytes. La conclusion de ces auteurs déborde de beaucoup la portée de leur expérience. On ne peut que conclure de l'appel des polynucléaires ou des histiocytes par des émulsions de graisses ou de lécithine, et c'est tout. Il n'y a rien qui puisse nous étonner.

Dans l'estomac, M. LOEPER et G. MARCHAL (9) opèrent avec plus de précision; ils introduisent 125 centimètres cubes d'huile d'olives et retirent le liquide dès la 20^e minute. Dans

ce liquide, le nombre des lymphocytes par rapport aux polynucléaires, est beaucoup plus considérable que dans les repas protéiques et farineux. Le taux d'ailleurs s'accroît progressivement, puisque de 35 à 40 p. 100 à la première heure, il s'élève à 60 p. 100 parfois à la deuxième. Ces auteurs font remarquer que leurs constatations semblent bien cadrer avec les nôtres.

Ils mettent d'ailleurs en évidence avec la monobutyryne l'action lipolytique de ces cellules et constatent qu'elles augmentent notablement la dissociation de la monobutyryne de l'extrait pancréatique et de la bile. Ils en concluent : « L'influence favorable exercée par les éléments leucocytaires afflués dans l'estomac dans la digestion des graisses solubles est donc patente et considérable ».

Dans toutes ces expériences, nous voyons se concrétiser cette notion que les cellules lymphatiques restent les formations prédominantes de la lipase leucocytaire. C'est le ferment des ganglions (POULAIN), de la rate (N. FIESSINGER et Pierre-Louis MARIE) :

Voici comment nous avons consigné (12) nos résultats sur ce sujet :

Nous avons successivement recherché, après broyage, le pouvoir lipolytique des ganglions lymphatiques, de la rate et de la moelle osseuse.

Dans les ganglions lymphatiques, POULAIN avait déjà démontré l'existence d'une lipase agissant sur la monobutyryne. Cette lipase peut être encore retrouvée à l'aide de la technique plus parfaite et moins discutable de la graisse de beurre en milieu alcalin. Elle est détruite par chauffage à 80 degrés pendant un quart d'heure et n'agit pas en milieu fortement acide. POULAIN a montré que cette lipase saponifie les graisses et les dédouble en acide gras et en glycérine. Nous l'avons retrouvée dans les ganglions mésentériques du bœuf, dans les ganglions cervicaux et mésentériques de l'homme.

Dans la rate, l'association des deux techniques (monobutyryne, graisse de beurre neutre) nous permet d'affirmer l'existence d'une lipase. Celle-ci ne se trouve pas en aussi

grande abondance que dans les ganglions lymphatiques. Sa valeur varie suivant l'espèce animale : le mouton, le veau présentent un titre plus élevé que le cobaye ou même le lapin. Les propriétés de cette lipase splénique sont analogues à celles de la lipase ganglionnaire ; nous ne pouvons attribuer cette action saponifiante à la lipase du sérum, car nos broyages de rate ont été le plus possible débarrassés du sérum par le lavage et la centrifugation.

Dans la moelle osseuse, par contre, qu'il s'agisse de moëlle de cobaye, de veau, de lapin ou de mouton, la réaction lipolytique fait entièrement ou presque entièrement défaut et ceci sur la monobutyryne comme sur la graisse de beurre neutre.

De ces recherches comparatives, nous pouvons donc approuver de nouveau avec des techniques un peu différentes les premières constatations de POULAIN (13) : *il existe une lipase commune à tout l'appareil lymphoïde ; elle est surtout abondante dans les ganglions, elle se retrouve en moins grande concentration dans la rate, tandis qu'elle fait défaut dans les tissus médullaires.*

D'autre part, dans tous les *exsudats séro-fibrineux* (liquides de pleurésie, d'ascite, d'hydrothorax, d'hydarthrose), ceux dont les éléments cellulaires possèdent un pouvoir lipolytique sont les *exsudats à lymphocytes*. Ils agissent en creusant la cire jaune en rigoles, mais n'acidifient que rarement les milieux de graisses neutres. Cette réaction, quoique incomplète, mérite d'être enregistrée parce qu'elle *fait entièrement défaut dans les cas d'exsudats à polynucléaires* et parce que l'absence de réaction sur graisse neutre tient peut-être à la quantité restreinte de produits dont nous disposions.

Les éléments figurés des *suppurations* peuvent être obtenus en quantité suffisante, et par conséquent n'exposent pas au même inconvénient. Une division s'impose dès lors entre les éléments figurés des différentes suppurations. Dans les *suppurations aiguës*, dont les éléments cellulaires sont représentés surtout par les polynucléaires, les épreuves de la graisse de beurre et de la cire jaune restent toujours négatives, dans certaines suppurations subaiguës seulement elles se montrent positives.

Par contre, si les éléments figurés proviennent d'une *suppuration chronique et ancienne*, comme une *suppuration tuberculeuse* (pleurésie suppurée tuberculeuse, adénopathies cervicales tuberculeuses, abcès par congestion), souvent la réaction est positive sur la cire, marquée sur la graisse de beurre et accentuée sur la monobutyryne.

H. ROGER et LÉON BINET (7) en étudiant la lipodiérèse du poumon signalent le fort pouvoir lipolytique des ganglions mésentériques et de la rate, en s'aidant du dosage des graisses par la méthode de KUMAGAWA.

Voici quelques chiffres de ces auteurs :

	QUANTITÉ DE GRAISSE			PERTE p. 100 de graisse.
	initiale.	finale.	perte.	
Foie	2,51	1,46	1,05	41
Poumon	2,21	1,33	0,88	39
Ganglions mésentériques	12,39	8,4	4,09	34
Pancréas	5,71	3,9	1,81	31
Rein	2	1,38	0,62	31
Rate	4,43	3,63	0,75	17
Muscles	2,48	2,18	0,3	12
Cerveau	7,14	6,50	0,64	9

Ainsi donc les ganglions mésentériques interviennent comme importance lipolytique après les poumons. Ce sont des organes dont les cellules arrêtent et détruisent les graisses. Cette fonction n'est qu'une des traductions de l'action lipasique.

APPLICATIONS A LA PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

La lipase leucocytaire intervient certainement dans le phénomène de la digestion des graisses. Elle entre en jeu soit dans la cavité digestive, soit en dehors d'elle.

DIGESTION GASTRIQUE. — Celle-ci est démontrée par les expériences récentes de M. LOEPER (9) et G. MARCHAL, les leucocytes à prédominance mononucléaire appelés dans la cavité gastrique durant la digestion huileuse, non seulement

activent notablement et accusent la lipolyse des ferments pancréatiques et de la bile, mais encore sont capables à eux seuls d'exercer une lipolyse manifeste de la monobutyryne et des graisses neutres.

DIGESTION LYMPHATIQUE. — Plusieurs arguments militent en faveur de la prédominance des éléments de la série lymphatique dans l'assimilation des graisses; les expériences signalées dans les pages précédentes suffisent pour asseoir solidement cette conception générale. Il nous suffira de rappeler les expériences classiques de ROSENTHAL et GRUNEBERG; l'alimentation par les substances grasses entraîne une poussée de leucocytose; il ne s'agit pas d'une leucocytose à polynucléaires comme dans l'alimentation protéique, mais d'une leucocytose à mononucléaires où prédominent les éléments de la série lymphatique.

Les graisses sont assimilées par les voies lymphatiques. Si on fait absorber à des chiens des graisses colorées par des substances qui ne sont solubles que dans les graisses et ne peuvent être véhiculées que par elles, on retrouve ces graisses encore colorées dans le chyle, ce qui n'aurait pu se produire après la saponification, qui, en détruisant la combinaison glycérique et en rendant les graisses solubles dans un milieu aqueux, eût laissé dans l'intestin la matière colorante mise en liberté. On peut admettre avec MUNK que l'absorption des graisses se fait mi-partie sous forme de savons, mi-partie à l'état d'émulsion. Les leucocytes englobent dans les parois intestinales des sphérules de graisses émulsionnées. « L'absorption intestinale devient un cas particulier de la phagocytose et le leucocyte acquiert dans la digestion un rôle d'une importance équivalente à celle qu'il possède dans l'inflammation ». (A. JOUSSET). C'est ainsi que la graisse émulsionnée atteint les ganglions où elle subit un dédoublement en acides gras et en glycérine.

Si les éléments lymphatiques sont doués d'un pouvoir lipolytique, c'est à eux que dans l'intimité des tissus reviendra le soin de faciliter la résorption des graisses. C'est ce que nous avons vu en étudiant la localisation du ferment lipolytique.

Durant la digestion, POULAIN (13) signale à l'intérieur des sinus des ganglions du mésentère une transformation des graisses qu'il croit être une saponification. L'activité lipasique du ganglion est plus forte durant la période digestive qu'à l'état de jeûne, diminue au cours des maladies infectieuses, diminue aussi dans les ganglions du mésentère au cours des infections intestinales. En somme, la lipase ganglionnaire paraît jouer un rôle important dans l'assimilation graisseuse.

APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE

La lipase de l'appareil lymphatique joue certainement un rôle important dans une affection plus paraganglionnaire que ganglionnaire, l'*adéno-lipomatose symétrique*. Cette affection se caractérise par une accumulation considérable de graisses dans des régions ganglionnaires et paraganglionnaires. On a longtemps discuté sur le processus intime de cette lipomatose, certains auteurs l'ayant considérée comme un trouble du trophisme nerveux, d'autres comme l'expression d'une infection tuberculeuse. Il nous semble que l'infection tuberculeuse, si elle existe, n'est qu'une circonstance déterminante qui agit indirectement. L'infection tuberculeuse ou une autre cause agit sur le ganglion lymphatique, en trouble le fonctionnement physiologique; l'adipolyse ne se fait plus, le ganglion s'encombre de graisses neutres, et ceci d'autant plus facilement que l'inversion de sa fonction peut aboutir à une adipogénie locale : ainsi, *accumulation des graisses non transformées, formation de graisses nouvelles sous l'effet d'une cause tuberculeuse*, tels nous paraissent être les processus pathogéniques les plus en accord avec les réalités objectives. OETTINGER et MALLOIZEL ont rapporté un cas de dégénérescence graisseuse des ganglions mésentériques. Ils attribuent cette altération de même que l'amaigrissement général à un trouble de la lipase ganglionnaire.

ROLE DANS LA DÉFENSE ANTIBACILLAIRE

Le rôle local de la lipase leucocytaire ne se borne pas là. On peut affirmer l'intervention de la lipase dans la *défense locale* contre certaines infections en général, contre l'*infection tuberculeuse* en particulier.

Pour démontrer cette participation importante de la lipase dans la défense antituberculeuse, nous nous sommes appuyés sur toute une série d'arguments (14).

1° *Présence de lipase dans les foyers tuberculeux.* — Les résultats obtenus sur les pus tuberculeux par PIERRE-LOUIS MARIE et nous-mêmes, furent constants; quand le pus n'était pas infecté ni modifié par des injections médicamenteuses, il exerçait une *action saponifiante sur les graisses neutres et la cire d'abeille*. Cette action saponifiante du pus tuberculeux, qu'il provienne de pleurésie suppurée tuberculeuse, d'adénopathie cervicale ou d'abcès par congestion, le distinguait du pus des suppuration aiguës banales. Ces derniers, en effet, ne possèdent qu'un faible pouvoir saponifiant.

Nous avons pu extraire à l'aide de la précipitation par l'alcool après dissolution dans l'eau glycinée un ferment saponifiant les graisses. Ce ferment agit dans un milieu faiblement alcalin à une température de 32 à 50 degrés; nous en avons plus haut étudié les propriétés.

Nos premières recherches étaient publiées, quand nous avons eu connaissance d'un travail de FONTES (15). Cet auteur, à l'aide d'une technique légèrement différente de la nôtre, isole des ganglions tuberculeux un ferment ou « tuberculocirase ». Le ferment dissous dans l'eau distillée saponifie la *graisse extraite du bacille à l'aide de la dissolution par le xylol suivie d'une précipitation dans l'alcool, et fait apparaître des corps solubles dans l'alcool qui cristallisent par refroidissement en donnant un mélange de cristaux de palmitine et de stéarine soluble à 75° C.*

De ces faits, on est en droit de conclure que les produits

tuberculeux (pus ou macération d'organes tuberculeux) possèdent le plus souvent un ferment saponifiant, ayant les propriétés des lipases.

2° Origine de la lipase du pus tuberculeux.— L'origine de la lipase du pus tuberculeux doit être recherchée dans les microbes pathogènes ou dans les éléments cellulaires exsudés. Le bacille de Koch possède un ferment soluble qui présente la même action que la lipase. CARRIÈRE met en évidence cette action de lipase en ayant recours à la monobutyryne. Ce facteur lipolytique ne paraît néanmoins jouer qu'un rôle accessoire, car pour dépister la lipase du bacille de Koch, il faut employer des doses considérables de bacilles, si considérables qu'il est impossible de les trouver dans un pus tuberculeux. C'est donc dans les éléments cellulaires exsudés dans le pus qu'il faut chercher la raison d'être de la lipase et nous pensons que, parmi ces éléments, les lymphocytes et les cellules lympho-conjonctives doivent occuper la première place.

La démonstration de cette fonction lipolytique des mononucléaires nous est apportée par la connaissance, que nous avons *de la résorption des graisses tout d'abord et la recherche de la lipase dans les organes et éléments cellulaires de la série lymphatique ensuite.*

Tout porte à penser que *la lipase de la suppuration tuberculeuse provient des mononucléaires si abondants au voisinage de la réaction tuberculeuse.*

L'histologie ne démontre-t-elle pas le rôle important que jouent les mononucléaires dans la défense locale antibacillaire ?

Après injection intraveineuse de bacille de Koch, il se produit tout d'abord une lutte entre les parasites et les polynucléaires mais rapidement d'abondants mononucléaires (macrophages, cellules conjonctives mobilisées, moyens et petits mononucléaires, affluent dans les foyers, et c'est à ces mononucléaires) qu'est réservée la phagocytose des bacilles. Le même processus se manifeste avec le bacille lépreux de Hansen. Quand le follicule tuberculeux est créé, la couronne épithélioïde et la couronne lymphoïde constituent les zones de

défense et de réaction avoisinantes. Dans la tuberculose non folliculaire, il en est de même : c'est la réaction lympho-conjonctive qui domine.

3^e Action de la lipase sur le bacille de Koch. — Nous avons cherché si la lipase extraite des suppurations tuberculeuses exerçait une action bactériolytique sur le bacille de Koch. Des bacilles provenant d'une culture sur pomme de terre glycéринée étaient émulsionnés par agitation avec des corps étrangers dans un milieu chloruré sodique. Cette émulsion, mêlée à des quantités définies de ferment, était portée vingt-quatre heures à l'étuve à 52 degrés, puis après centrifugation, le culot était coloré à l'aide de la méthode de FONTES qui permet une étude plus approfondie des granulations du bacille.

En comparant la constitution et l'abondance des bacilles de cette solution avec des mélanges témoins où le ferment avait été au préalable détruit par un chauffage à 85 degrés, pendant vingt minutes, nous avons remarqué dans le mélange lipasique que les bacilles n'étaient pas moins nombreux, mais qu'ils présentaient nettement un aspect plus grêle ; souvent les parties fuchsinophiles étaient en voie d'effacement et rendaient plus évidentes les granulations colorées par le Gram. En somme, la bactériolyse n'était que légère dans les mélanges de bacilles et de lipase provenant de suppurations tuberculeuses.

En ce point seulement, nous ne partageons pas l'avis de FONTES qui a signalé dans les mélanges lipase et bacille une diminution rapide et intense du nombre des bacilles.

On peut s'expliquer dans une certaine mesure l'imperfection de la bactériolyse à l'aide de la lipase tuberculeuse. La lipase n'agit que sur l'enveloppe graisseuse et cireuse du bacille ; et cette enveloppe, encore étudiée récemment par A. GORIS (16), est formée de substances lipoïdes complexes, hyalinol, stéarates, palmitates, laurates de mikol, acides gras et glycérides des acides oléique, palmitique, stéarique, arachidique, caproïque et butyrique ; l'acido-résistance du bacille est due aux substances lipoïdes qui l'imprègnent : or, nous savons, et nous l'avons vérifié à plusieurs reprises, que les bacil-

les longuement dégraissés à l'aide des dissolvants des graisses, xylol, éther, présentent encore leurs propriétés acido-résistantes qui les font se colorer en rouge à l'aide de la méthode de Cruz.

On devait se demander si les protéases ou ferments protéolytiques digérant les substances albuminoïdes en milieu alcalin (production de peptone et d'acide aminés), présenteraient une action plus énergique. Nous avons mis en présence des émulsions de bacille de Koch avec de la protéase leucocytaire et avec la trypsine pancréatique; malgré l'activité et l'énergie des ferments en cause, nous n'avons observé aucune altération bactériolytique des bacilles. Ces résultats sont confirmés par DONATO FRANCESCHELLI (17). Cet auteur, s'il signale la destruction de la tuberculine par la pepsine, et la trypsine, insiste sur le fait que les cires du bacille ne sont pas attaquées ni par la trypsine pancréatique, ni par les diastases protéolytiques. Les enzymes digestives ne peuvent assurer la destruction du bacille de Koch. Par contre, si dans ces mêmes milieux protéolytiques, nous versons non pas une émulsion de bacilles normaux, mais une émulsion de bacilles dégraissés longtemps au xylol, les résultats sont tout différents. Après vingt-quatre heures, le bacille a perdu sa forme normale; presque tous les bacilles dans la proportion relative des deux tiers sont réduits à leurs granulations violettes.

On peut donc conclure *que le bacille est protégé contre les ferments protéolytiques par son enveloppe grasseuse; lorsque cette enveloppe grasseuse disparaît, le bacille est vulnérable. Or, la lipase du pus tuberculeux joue le rôle de dissolvant de l'enveloppe grasseuse; elle sensibilise le bacille.*

Une démonstration expérimentale vient confirmer notre opinion. Une émulsion de bacille de Koch (2 anses pour 2 centimètres cubes de NaCl à 7 p. 100) fut mise en contact pendant quarante-huit heures avec une lipase retirée de la chenille de ruche d'abeilles (2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 100); après ces quarante-huit heures, une centrifugation prolongée nous permit de décanter le ferment lipolytique; nous l'avons remplacé par une solution de trypsine

ou de protéase à 1 p. 100, cette dernière solution fut maintenue vingt-quatre heures en présence des bacilles.

Après cette expérience, les bacilles de Koch conservés à 50° durant toute l'épreuve présentent, si on les colore à la méthode de Cruz, des figures de bactériolyse intense. C'est à peine si on retrouve quelques rares bacilles colorés en rose pâle par le Ziehl, les bacilles ont entièrement disparu, ils sont remplacés par de nombreuses granulations colorées en violet par le Gram. Inutile d'ajouter que dans les tubes où les ferments étaient chauffés à 85° pendant vingt minutes, que dans les tubes où une seule action fermentative lipolytique ou protéolytique avait été utilisée, les bacilles de Koch avaient conservé leur aspect normal et présentaient encore leur coloration rouge vif par la fuchsine phéniquée.

Ces expériences *in vitro* nous expliquaient dans une certaine mesure comment dans le pus d'abcès froid les bacilles sont rarement retrouvés. FONTES a montré que la « tuberculocirase » (c'est ainsi qu'il appelle la lipase du pus tuberculeux) est un agent important de la bactériolyse du bacille. Nous avons de notre côté institué des expériences dans un autre but. Frappés de la guérison des abcès froids, après l'activation protéolytique du pus obtenue à l'aide des injections modificatrices, nous nous sommes demandé si le pus de ces abcès activés ne se comportait pas comme un pus antibacillaire. Il contient, en effet, de la lipase en faible quantité, et de la protéase par suite de l'afflux abondant des polynucléaires porteurs de ferment protéolytique. Nous avons porté dans un pus dont les éléments recueillis après centrifugation avaient été lavés dans du sérum chloruré sodique, des bacilles émulsionnés provenant de nos cultures. Après vingt-quatre heures d'étuve à 50°, les bacilles étaient presque entièrement bactériolysés; on ne retrouvait que quelques corps grêles et colorés en rose, les granulations violettes se montraient par contre très abondantes. Il s'agissait de pus d'un abcès froid activé par les injections de nucléinate de soude. La dernière injection remontait à huit jours et s'était bornée à une injection de 3 centimètres cubes. L'action bactériolysante pouvait être attribuée au nucléinate

de soude qui aurait persisté dans la cavité abcédée ; une expérience nous permet de rejeter cette hypothèse. Le même pus chauffé à 85 degrés pendant dix minutes, température qui ne détruit pas le nucléinate de soude, mais qui détruit les ferments du pus, ne possédait plus la même action bactériolysante. Ce pus tuberculeux activé se montrait encore bactériolytique en présence d'une émulsion de bacilles dégraissés après un lavage prolongé au xylol, et alors la bactériolyse était complète.

Le pus de l'abcès tuberculeux modifié par le nucléinate de soude, et nous croyons qu'il en est de même pour les autres substances dites modificatrices, présente donc à un haut degré le pouvoir bactériolytique. Ce pouvoir n'est qu'incomplet et qu'ébauché dans le pus tuberculeux normal, car il nécessite l'intervention non seulement de la lipase de l'abcès, mais aussi d'une protéase active.

A cette occasion, nous devons cependant signaler un fait que nous avons observé à plusieurs reprises. Lorsqu'un pus tuberculeux devient protéolytique par influence modificatrice thérapeutique, la lipase diminue en activité. Il semble que *la protéase exerce une action soit destructive, soit inhibitrice sur la lipase du pus* ; quoi qu'il en soit, l'action saponifiante du pus sur les graisses neutres et sur la cire faiblit, mais peut encore persister sur la monobutyrine. Cette destruction de la lipase n'est pas assez rapide pour empêcher pendant un certain temps l'action combinée des deux ferments, comme le démontre l'expérience rapportée plus haut ; de plus, elle n'empêche pas l'action de la protéase sur les bacilles du pus et des parois, car ces bacilles sont presque toujours sensibilisés par l'action antérieure de la lipase et *leur bactériolyse se fait in vivo en deux temps successifs comme dans notre expérience in vitro*. Cette bactériolyse peut cependant ne pas être réalisée dans le foyer tuberculeux si les bacilles profondément situés échappent à l'action des ferments. C'est probablement le cas pour les tuberculoses profondes et viscérales. La tuberculose pulmonaire rentre dans ce cadre. En effet, les crachats des tuberculeux aux deuxième et troisième degrés, contiennent une grande quan-

tité de protéase active digérant l'albumine coagulée due à l'abondance des polynucléaires qu'appellent des infections secondaires. Si ces crachats possèdent nettement des bacilles acido-résistants, c'est que probablement l'action lipasique se montre insuffisante pour réaliser une sensibilisation complète. E. SCHULTZ fait dépendre la persistance de l'acido-résistance des bacilles dans les crachats d'une insuffisance de la défense organique. Cet auteur constate en effet que, chez ces tuberculeux dont la réaction de défense est suffisante, les bacilles colorables par le Ziehl disparaissent pour faire place aux formes granuleuses. Ces formes granuleuses semblent entièrement analogues aux figures de bactériolyse que nous avons obtenues à l'aide de l'action successive de la lipase et de la protéase sur les bacilles de Koch. Aussi croyons-nous que l'augmentation de l'activité lipasique locale constitue un des plus importants modes de défense du poumon tuberculeux.

4^e Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire in vivo. — Après l'évidence des faits observés, on peut essayer d'échafauder sur leur base un édifice pathogénique. Mais, loin de nous engager dans un défilé d'hypothèses, nous chercherons le plus possible à nous entourer des garanties d'exactitude et à nous appuyer sur la force des faits.

Le bacille de Koch, nous l'avons vu, détermine presque toujours la réaction mononucléaire et lymphoïde (1). La provocation de cette réaction n'est pas le propre des bacilles vivants. Elle peut être obtenue avec des *bacilles morts* (LÉON BERNARD et SALOMON, GOUGEROT et LAROCHE); on ne peut donc l'attribuer à la vitalité du microbe, ni à une sécrétion soluble;

(1) On a soutenu que dans la tuberculose, la lymphocytose traduisait une bonne résistance du terrain. MATTHES et WACK affirment que la tuberculose miliaire s'accompagne d'une lymphopénie. Il ne faudrait pas retourner les termes de cette proposition, GEORGES BICKEL (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, n° 6, juin 1923, p. 357-364), a observé une tuberculose chronique évoluant avec une diminution extrêmement forte du chiffre des leucocytes et qui se termina néanmoins par la guérison. Il s'agissait dans la circonstance d'une tuberculose pleuro-pulmonaire et ganglionnaire. C'est qu'en effet cette lymphopénie est possible dans les tuberculoses de l'appareil ganglionnaire, elle ne possède donc de valeur pronostique qu'en temps que l'on puisse affirmer l'intégrité de l'appareil lymphatique.

nécessairement, elle provient d'un élément qui persiste après la mort du bacille.

Cet élément, cause de la réaction lympho-conjonctive, nous paraît être l'*enveloppe cireuse* qui entoure le bacille de Koch (N. FIESSINGER et P. L. MARIE). Cette enveloppe cireuse ou graisseuse constitue au bacille une véritable *enveloppe de protection*; l'organisme, pour se défendre contre cette pénétration microbienne, doit nécessairement envoyer à sa rencontre les seuls éléments figurés capables de digérer les graisses et les cires, les *éléments de la série lymphatique*. Cette adaptation de la réaction défensive entrevue par S. BERGEL n'est pas une pure hypothèse; elle s'appuie sur certains faits que nous allons rapidement résumer :

1° *Les graisses extraites des bacilles par l'éther et le chloroforme (éthéro-etchloroformo-bacilline d'AUCLAIR) injectées à l'animal produisent localement la même réaction que l'injection de bacilles.*

2° Avec des corps gras non bacillaires, PAGNIEZ et CAMUS obtiennent une réaction locale analogue.

C'est donc que l'*enveloppe graisseuse du bacille joue un rôle important* dans le déterminisme des réactions locales. Seulement, ce n'est peut-être pas la *seule raison* en cause, car les bacilles dégraissés par un lavage à l'éther et au chloroforme peuvent encore provoquer une réaction locale où prédominent les mononucléaires (MILIAN).

3° *Les organes lymphatiques et les ganglions en particulier à lipase active possèdent un fort pouvoir bactéricide.* BARTEL constate que l'injection de bacilles qui ont séjourné 3 semaines à l'étuve dans un mélange de lymphocytes et de tissu ganglionnaire, ne provoque plus la tuberculose après injection au cobaye, bien que les bacilles ne soient pas morts.

De plus, quand on suit par les lymphocytes et les moyens mononucléaires, la phagocytose des bacilles de Koch, on constate la transformation granuleuse de certains bacilles tuberculeux [S. BERGEL (18, 19, 20)] dans le corps même de ces leucocytes.

Si, avec MANFREDI, on injecte au cobaye les ganglions prélevés sur des animaux tuberculisés depuis un mois, on ne

provoque plus que des adénopathies chroniques dès le 3^e passage quand on les inocule en série, par suite de la diminution de virulence éprouvée par les bacilles au contact de l'appareil lymphoïde.

Les expériences de BARTEL ne sont pas confirmées par J. WEICKSEL (21) qui discute l'importance donnée aux lymphocytes dans la lipolyse et la bactériolyse du bacille tuberculeux. L'appel lymphocytaire ne traduirait qu'un phénomène d'irritation chronique.

4^e *Les animaux, dont la lipase est particulièrement active, phagocytent et détruisent très rapidement les bacilles de Koch injectés.* Ici, nous croyons devoir nous éclairer de faits de pathologie comparée. Il existe, en effet, certaines espèces animales immunisées contre l'infection tuberculeuse : la chenille de la mite d'abeille en est un curieux exemple. Étudier son mode de défense peut nous fournir de précieux renseignements.

La chenille de la mite de ruche d'abeilles (*Galleria mellonella*), agent de la grande teigne qu'il faut opposer à la petite teigne (*Achæa grisella*), se développe au voisinage des ruches dans la saison chaude. Elle naît de petits œufs déposés par la mite dans les fissures de la ruche. La germination s'effectue en dix jours; en trois semaines, la chenille atteint son maximum de développement; elle peut alors mesurer de 3 à 4 centimètres de long. Elle se transforme en chrysalide d'où sort quinze jours plus tard la mite et le cycle recommence. Nous avons pu obtenir la continuation du cycle durant la saison froide en maintenant les animaux à une température de 20 degrés.

La chenille de la mite est une chenille blanche ou jaunâtre. Elle vit dans la cire de la ruche faible dont les abeilles ne peuvent résister à l'attaque. La consommation de cire faite par ces animaux est considérable.

Cette chenille présente une curiosité intéressante : elle est immunisée contre l'infection tuberculeuse. METCHNIKOFF (22) montra le premier que les bacilles tuberculeux sont détruits dans l'intestin de cet animal. Mais c'est surtout à METALNIKOFF (23), que l'on doit sur ce sujet les recherches les plus intéressantes.

Cet auteur a recours aux injections sous-cutanées d'émulsions de bacilles tuberculeux. Une à deux heures après l'injection, les leucocytes du sang de la chenille sont fréquemment porteurs de bacilles; ceux-ci vers la troisième heure figurent des altérations de bactériolyse et s'entourent progressivement d'une enveloppe brunâtre qui persistera vers la quatrième heure après la disparition complète de l'acidophilie du bacille. En somme, la *bactériolyse intraleucocytaire se fait avec une rapidité surprenante*.

Nous avons repris les expériences de METALNIKOFF et apportons une entière confirmation à ses recherches quant à la précocité de la phagocytose et à la rapidité de la bactériolyse.

De même que METALNIKOFF, nous avons constaté aussi la bactériolyse des bacilles extraleucocytaires qui se trouvent progressivement enkystés par les leucocytes et bactériolysés dans des petites taches brunes. Nous ne voulons pas insister sur le processus intime de cette bactériolyse, n'ayant rien trouvé de nouveau sur ce sujet admirablement mis au point par METALNIKOFF. Quoi qu'il en soit, la chenille conservée à une température de 20 degrés résiste à l'inoculation et ne tarde pas à se transformer en chrysalide pour continuer son cycle naturel

Nous pouvons nous demander avec METALNIKOFF la raison de cette résistance particulière de la chenille de mite. Nous ne rapporterons que nos expériences instituées sur ce sujet.

Par broyage de chenille de mite, nous avons pu extraire par la dissolution dans l'eau glycinée et par la précipitation par l'alcool fort un ferment dont nous avons étudié l'activité. Ce ferment reste sans effet sur les albuminoïdes et aussi sur certaines substances grasses : graisse de beurre neutre et monobutyryne; par contre, il agit nettement sur la cire lavée au préalable à l'alcool bouillant, où il fait apparaître des acides gras solubles dans l'alcool et isolés par cristallisation. Ce ferment est donc saponifiant pour la cire lavée à l'alcool. Nous avons répété cette expérience avec un ferment extrait d'une même quantité de mite (papillon); celui-ci se montre très peu actif et les digestions de la cire sont très peu marquées.

Cette notion expérimentale vérifie un principe de physio-

logie expérimentale, à savoir que *certaines ferments possèdent une véritable spécificité. La lipase de la chenille de mite est spécifique pour la cire d'abeille.*

Nous devons forcément rechercher si cette lipase exerce une action quelconque sur la cire d'enveloppe du bacille. Une expérience rapportée plus haut démontre que la lipase de la chenille de mite, de même qu'une lipase tuberculeuse, exerce une légère action bactériolytique sur le bacille, mais surtout qu'elle sensibilise le bacille à l'action de la protéase. La démonstration chimique fut ainsi réalisée. Nous avons mis en présence le ferment lipasique de la chenille en dissolution aqueuse à 1 p. 100 environ en présence de 1 centigramme de graisse de bacille obtenue à l'aide de la technique de FONTES, dissolution dans le xylol et précipitation ensuite par l'alcool absolu et émulsionné dans 1 centimètre cube d'eau distillée. Après cinq jours, les mélanges étaient évaporés dans le vide, les dépôts étaient lavés à l'alcool et dans cet alcool, filtré, on faisait apparaître les cristaux d'acides gras que l'on est en droit de considérer avec FONTES comme des cristaux de stéarine et de palmitine dont le point de fusion est à 75 degrés.

Avec des expériences différentes de celles de METALNIKOFF, nous aboutissons à la même conclusion : *la raison de la résistance de la chenille de mite tient à l'activité de son ferment lipasique.*

Mais, contrairement à METALNIKOFF, *nos expériences ne nous permettent pas d'affirmer que cette lipase in vitro suffit pour réaliser la bactériolyse complète du bacille.* La lipase de la mite comme la lipase des pus tuberculeux nous semble moins bactériolytique que sensibilisatrice. La bactériolyse qu'elle provoque n'est que très minime, du moins *in vitro*. Comment se termine la bactériolyse *in vivo*? La raison nous échappe encore.

Tel était l'état de nos connaissances en 1910. Depuis cette époque, de nombreuses recherches de METALNIKOFF ont tenté d'éclaircir les raisons qui président à la défense de la chenille *Galleria* contre le bacille tuberculeux.

Nous avons pour notre compte (24) cherché à fixer la puissance destructrice de la chenille à l'égard des bacilles de Koch.

Dans quelle mesure la disparition des bacilles acido-résistants correspond-elle à une destruction véritable de ces bacilles? Nous avons inoculé avec les mêmes doses de bacilles des mites de grosses dimensions. Après un certain temps, nous la plongeons dans l'éther pour détruire les bacilles de souillures; la mite après dessiccation et broyage était inoculée au cobaye. Le cobaye inoculé avec la mite elle-même inoculée depuis 5 minutes meurt 3 mois plus tard avec une tuberculose viscérale généralisée. Après 2 heures, même résultat, survie de 2 mois et demi. Le cobaye inoculé après 5 heures meurt en 4 mois avec une tuberculose généralisée. Après 8 heures, le cobaye succombe de la même façon en 2 mois. Or, de 5 à 8 heures, il est exceptionnel de voir dans le corps de la mite le moindre vestige des bacilles acido-résistants injectés. Ils ne sont plus retrouvés, peut-être parce qu'ils ont perdu leur acido-résistance, mais ils ne sont pas totalement détruits. D'autre part, nous montrons que le séjour des bacilles tuberculeux 24 heures dans l'extrait éthéré de mite dissout dans l'éther ne fait aucunement disparaître leur virulence pour le cobaye. Nous avons déduit de ces expériences que dans les limites de ces temps précoces, le bacille tuberculeux n'était pas entièrement détruit par la mite, qu'il y était enkysté, modifié dans son acidophilie, mais qu'il n'était pas stérilisé. C'est que, d'après METALNIKOFF (26) le bacille n'est détruit que plus tard. La destruction complète des bacilles se passe dans les capsules d'enkystement où ils sont progressivement transformés peu à peu en une masse pigmentée brun-noir. La destruction des bacilles est certaine et indiscutable mais plus tardive.

METALNIKOFF (25) s'attache à fixer l'étendue de l'immunité de *Galleria*. Il constate que cette chenille est immunisée contre toute une série de microbes pathogènes pour les animaux supérieurs : tuberculoses, diphtérie, tétanos, peste, et que par contre elles sont sensibles aux microbes saprophytes ou peu pathogènes comme le coli, le pyocyanique, le *proteus*, le *prodigiosus*, et le bacille de Shiga (27). Il est vrai d'ajouter que cette sensibilité des mites peut être détruite rapidement trois heures après l'injection d'un vaccin (28). Cette immunité

de la chenille, METALNIKOFF (29) en suit la marche et distingue plusieurs étapes : en premier lieu, il y a réaction des différents leucocytes et appel au niveau des régions infectées ; en second lieu, il y a une réaction phagocytaire, c'est-à-dire l'englobement et la digestion des microbes ; en troisième lieu, il se passe une leucolyse et phagolyse qui mettent en liberté des ferments intracellulaires et des anticorps. Nous ne suivrons pas cet auteur dans l'étude des phagocytoses au cours des infections de la mite, celle-ci se produit aussi bien avec les infections pathogènes qu'avec les infections non pathogènes et le caractère virulent des microbes ne ralentit pas la phagocytose ; c'est ce que nous avons, pour notre compte, observé dans les infections anaérobies des plaies de guerre.

Quoi qu'il en soit, la conclusion de ces faits de physiologie comparée peut ainsi s'énoncer : la chenille de mite, dont le ferment lipolytique est actif sur la cire d'abeille et sur la cire de bacille, résiste avec facilité contre l'attaque bacillaire. L'activité de son ferment tient probablement à sa nourriture. Car la mite (papillon) elle-même, qui ne se nourrit pas de cire, en possède des quantités bien moindres. Il y a là une appropriation fonctionnelle, le ferment apparaît quand la chenille a besoin de sa présence pour assimiler la cire de la ruche d'abeilles.

Nous avons vu que *chez les mammifères*, on peut mettre en évidence une lipase dans les organes lymphoïdes et aussi dans les produits tuberculeux. Seulement, cette lipase se montre très souvent insuffisante, surtout dans les cas de tuberculose viscérale et pulmonaire. Plus que toutes autres, les localisations ganglionnaires sont susceptibles de guérir ; car c'est à leur niveau que le ferment se retrouve avec le plus de concentration.

Si donc la pullulation du bacille traduit l'insuffisance du processus de défense locale, il n'en résulte pas moins que la localisation ganglionnaire correspond souvent à un véritable enkystement. La généralisation microbienne est empêchée par la barrière lymphatique qui se forme autour du ganglion atteint. N'est-ce pas là une conséquence de la zymase défensive ? Le pronostic général relativement bénin des tubercu-

loses ganglionnaires n'est-il pas la conclusion logique de la défense lipasique ganglionnaire et périganglionnaire! La lipase n'est pas suffisante pour enrayer le développement local des bacilles tuberculeux, mais elle suffit pour empêcher la généralisation microbienne.

Une objection peut être soulevée : si les collections tuberculeuses contiennent un ferment lipolytique à cause des éléments cellulaires qui s'y désagrègent, comment se fait-il que ces collections suppurées soient souvent chargées en graisses neutres? La présence de graisses n'est-elle pas là pour démontrer l'absence de la lipase? A cette objection, il est facile de répondre : que la lipase existe dans les suppurations, puisque nous l'avons mise en évidence; que cette lipase agit sur les graisses du pus, puisque les liquides des suppurations tuberculeuses contiennent fréquemment des acides gras, plus fréquemment encore des savons dus à la combinaison de ces acides avec des bases; seulement la dégénérescence graisseuse est trop intense pour que la lipase suffise à transformer toutes les graisses formées, et de plus le rôle réversible de la lipase tantôt lipolytique, tantôt lipogénique, permet de comprendre l'imperfection de l'acte fermentatif.

En somme, chez les mammifères, la lipase de l'appareil lymphatique et la lipase du pus tuberculeux ne se montrent pas toujours assez puissantes pour enrayer l'infection bacillaire.

On est en droit de se demander si on ne peut réaliser chez l'animal ou chez l'homme des augmentations de la résistance antibacillaire par une alimentation graisseuse adondante, si en somme, on peut augmenter la lipase normale des tissus lymphoïdes par une activation progressive et par une véritable éducation fonctionnelle. On peut viser ce but de deux façons : soit en excitant directement l'appareil lymphatique, soit en cherchant à activer la lipase lymphatique par la lipothérapie.

5° *Activation de la lipase des mammifères.* — On peut augmenter l'activité lymphatique de différentes façons, en

particulier par des toxi-infections chroniques. Raymond G. HUSSEY (30) a fait sur ce sujet de bien curieuses expériences. Il injecte à des cobayes des bacilles tuberculeux avirulents et peut réaliser un état d'immunisation. Mais ce n'est pas dans ce fait que constitue le côté nouveau de ses recherches, mais plutôt dans le fait que cet état d'immunisation à l'égard d'une infection tuberculeuse est toujours subordonné à l'état de réaction de l'appareil lymphocytaire. Il existe un parallèle entre l'activité lymphoïde et la résistance de l'animal à l'infection tuberculeuse.

Pour le deuxième point, à savoir augmenter la lipasogénie, les méthodes ne manquent pas.

Depuis longtemps, une notion de clinique s'impose à l'observation médicale. Les tuberculeux qui peuvent supporter le régime gras (huile de foie de morue, poissons gras, etc.) offrent une résistance plus considérable à l'infection tuberculeuse. Des faits démontrent que le traitement par l'huile de foie de morue peut réaliser de véritables résurrections. Ne doit-on pas chercher à rapprocher le tuberculeux ainsi traité de la chenille de mite qui vit de cire d'abeille? L'absorption de graisse n'active-t-elle pas les lipases organiques et ne réalise-t-elle pas ce que METALNIKOFF dénomme une immunité imparfaite?

L'expérimentation apporte de nombreux faits à l'appui de cette manière de voir. T.-B. KEYES réussit à immuniser des bœufs en leur injectant de l'huile par la voie sous-cutanée. D'autre part, CLAUDE, puis GOUGEROT, ont remarqué que les cobayes inoculés par la voie péritonéale avec des doses faibles de bacilles de Koch et traités ensuite tous les deux jours, puis tous les huit jours, à l'aide d'injections sous-cutanées de 1 centimètre cube d'huile contenant 1 à 2 centigrammes de lécithine, présentaient une survie très longue pouvant atteindre un an. D'autres expériences dont nous ne ferons pas l'énumération aboutissent à cette même conclusion que les animaux traités par les graisses phosphorées présentent une résistance plus considérable à l'infection tuberculeuse que les témoins normaux.

Si nous voulons être en droit de rattacher cette résistance

à l'activité lipasique, il nous faut établir maintenant que chez ces animaux la faculté lipolytique est plus accusée.

Une première série de cobayes est traitée pendant deux mois et demi par des injections hebdomadaires de 2 centigrammes de lécithine dans 1 centimètre cube d'huile d'amandes douces. Une autre série est traitée pendant le même temps par des injections hebdomadaires de 0,2 de cire jaune d'abeille dans 1 centimètre cube d'huile d'amandes douces.

Après ce temps, les animaux sont tués par traumatisme bulbaire, et leurs organes pesés et comparés avec des témoins permettent d'enregistrer :

Chez les cobayes traités par l'huile lécithinée : une augmentation considérable des ganglions iliaques, mésentériques et médiastinaux. Ces ganglions sont infiltrés de graisse et ne sont pas le siège de phénomènes inflammatoires sur les coupes que nous avons pratiquées. La rate aussi est notablement augmentée de dimensions si on la compare aux témoins. Les autres organes ont une disposition normale. Nous ne signalerons qu'une augmentation considérable du pancréas et une infiltration graisseuse des régions para- et prévertébrales.

Chez les cobayes traités par l'huile cireuse, les ganglions sont d'aspect normal et on n'observe rien de spécial à signaler.

Les ganglions dont nous disposions étaient insuffisants pour permettre un dosage de la lipase. Nous nous sommes bornés à rechercher le pouvoir lipasique de la rate sur des quantités égales à l'aide de la monobutyryne et de la graisse de beurre carbonatée; les dosages nous ont montré, en les comparant avec des témoins, que la rate des cobayes lécithinés présentait une activité lipasique plus élevée que celle des cobayes traités par la cire, et ceux-ci une activité lipasique nettement plus marquée que celle des cobayes témoins.

Cette différence s'accuse si on tient compte de l'augmentation de volume des ganglions et de la rate des cobayes lécithinés. D'autre part, la moindre réaction des cobayes traités par la cire nous semble attribuable à l'imperfection du mélange de cire qui très souvent provoque l'apparition de

nodules sous-cutanés persistant durant plusieurs semaines. Ainsi, nos résultats s'éloignent de ceux de CLERC, qui a échoué sur le lapin à renforcer le pouvoir lipasique du sérum en injectant dans la cavité péritonéale de l'huile ou du lait. Il convient cependant d'ajouter que cet auteur recherche la lipase du sérum et que le sérum peut ne pas présenter des réactions semblables à celles des organes lymphoïdes

METALNIKOFF a étudié la question des réactions lipasiques dans un cadre plus restreint. Il a isolé la graisse du bacille, l'a injectée à des animaux, et après des séries d'inoculations, il conclut aux propriétés légèrement immunisantes de la graisse de bacille, mais il a soin d'ajouter que l'immunisation n'est pas parfaite. Rien ne nous étonne dans ces résultats de METALNIKOFF, la bactériolyse complète et rapide s'effectue beaucoup plus facilement avec l'action successive de la lipase, puis de la protéase qu'avec l'action isolée d'une lipase.

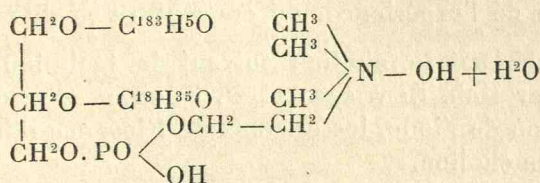
Ainsi, nous pouvons envisager une conclusion pratique notablement différente. On doit chercher à provoquer dans la tuberculose ce que réalise l'abcès froid modifié par injections : *une production de lipase* suffisamment active et ensuite un *afflux de polynucléaires porteurs de protéase*. La défense sera imparfaite tant qu'un de ces deux éléments faiblira. C'est au clinicien à chercher le mode de réalisation de ces deux temps thérapeutiques : le premier peut être obtenu, nous semble-t-il, par une alimentation grasseuse abondante et le second par des poussées congestives obtenues à l'aide des tuberculines à doses infinitésimales. Ces conclusions n'ont aucunement la prétention d'établir une thérapeutique nouvelle. Nous croyons simplement devoir insister sur l'interprétation pathogénique que nous suggère la connaissance du rôle de la lipase pour la défense antibacillaire. La thérapeutique de la tuberculose doit ainsi s'orienter autant vers l'amélioration du terrain tuberculeux et de ses réactions que vers la destruction du bacille. L'étude des lipases montre comment la modification du milieu a nécessairement un retentissement sur la virulence, la vitalité et la morphologie du bacille tuberculeux.

UNE FORME SPÉCIALE DE LIPASE : LA LÉCITHINASE

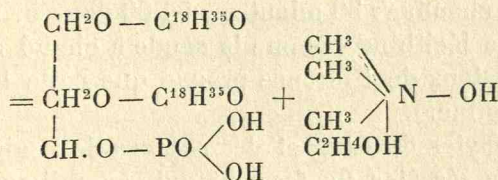
En étudiant, avec René CLOGNE (324), les enclaves des polynucléaires du pus, nous avons distingué les enclaves chromophiles et les enclaves soudanophiles. Les premières étaient formées d'une substance lipoidique; les deuxièmes présentaient les propriétés des graisses neutres. L'histochimie nous faisait ainsi assister à une transformation de lipoides en graisses neutres. Nous avons cherché ainsi à dépister dans le leucocyte du pus, une lipoidase et plus spécialement une lécithinase (33).

Les lécithines sont des combinaisons d'acide glycérophosphorique et de choline dans lesquelles deux oxyhydriles libres de la glycérine sont éthérifiées par deux molécules d'acide gras : acide palmitique, stéarique, oléique.

Lorsqu'une lécithine se décompose, elle donne lieu à des graisses (acides gras et glycérine) et libère de la choline et de l'acide phosphorique. Ce que l'on peut écrire :



Lécithine distéarique.



Acide distéaryl-
phosphoglycérique.

Choline.

Les leucocytes du sang et du pus peuvent réaliser l'hydrolyse de la lécithine par une action fermentative.

Les leucocytes que nous avons recueillis provenaient du sang veineux ou du pus. Nous obtenions les premiers par hémolyse des globules rouges dans l'alcool au $\frac{1}{3}$, centrifugation rapide, puis suspension dans du sérum citraté. Cette technique n'altère pas les leucocytes au point de vue fermentatif, comme nous le permettent d'affirmer nos recherches antérieures. Les leucocytes du pus étaient simplement lavés dans le sérum citraté à deux reprises et dilués ensuite dans ce liquide. On numérait ensuite la suspension leucocytaire d'épreuve de façon à connaître la densité.

On ajoutait la suspension leucocytaire à 1 centimètre cube d'une solution de lécithine chimiquement pure au $\frac{1}{100}$ faiblement alcaline (0 gr. 12 de carbonate de soude pour 100). La préparation était faite aussi stérilement que possible et, pour empêcher le développement des bactéries, chaque tube recevait 2 centimètres cubes de chloroforme. L'expérience était poursuivie de 8 à 10 jours à l'étuve à 37 degrés avec de nombreux témoins chauffés à 56, 60 et 65 degrés.

A la fin de l'expérience, on concentrait $\frac{1}{10}$ du mélange et l'on caractérisait la choline suivant la technique recommandée par Gab. BERTRAND et P. THOMAS en recherchant, après action de l'iode, les cristaux de Florence d'iodhydrate d'iodure de choline.

La réaction traduit bien l'existence d'un ferment des leucocytes comme le prouve la destruction au départ de ce ferment par le chauffage 30 minutes à 56-60 degrés. Ce ferment hydrolyse la lécithine comme la soude à chaud et l'apparition des cristaux de Florence prouve que cette hydrolyse a libéré la choline.

Les leucocytes du sang et des suppurations aiguës ont la propriété de sécréter un ferment qui, en milieu faiblement alcalin, hydrolyse la lécithine : c'est une *lécithinase*.

Pour que l'expérience soit démonstrative, il faut qu'elle soit

prolongée pendant 10 jours et soit pratiquée avec une masse globale d'au moins 2 à 4 millions de leucocytes pour 1 centimètre cube de lécithine au $\frac{1}{100}$.

Ce ferment est détruit par un chauffage à 56-60 degrés pendant 30 minutes, et n'agit pas dans les solutions fortement alcalines ou acides.

La présence de formol entrave considérablement son action.

Les globules rouges en grande quantité exercent aussi une action empêchante. Il semble qu'il en soit de même pour le sérum normal.

Nous avons dépisté ce ferment dans les leucocytes normaux du sang de l'homme, du chien et du chat, dans les leucocytes des suppurations aiguës aseptiques de l'homme (abcès provoqué) et septiques (pus d'abcès chaud de différentes origines).

Ce ferment existe certainement dans les polynucléaires comme le prouvent les expériences faites avec des suppurations aiguës exclusivement à polynucléaires. Il semble absent chez les lymphocytes de certains épanchements chroniques (pleurésie).

La thermolabilité de cette lécithinase semble la distinguer de la lipase leucocytaire beaucoup plus thermostable.

Les expériences d'ASCHOFF et KAMIYA (10) montrent qu'en injections intra-péritonéales la lécithine du jaune d'œuf provoque des réactions analogues à celles du blanc d'œuf : poussée de polynucléose d'abord, puis poussée d'histiocytose. On ne peut rien conclure de cette expérience au premier abord, mais la connaissance de notre lécithinase des polynucléaires l'éclaire d'une lumière puissante. Dans les deux cas, les polynucléaires peuvent assurer l'assimilation et la transformation de la substance hétérogène. C'est une réaction de défense, par assimilation.

BIBLIOGRAPHIE DE LA LIPASE ET DE LA LÉCITHINASE

1. A. POULAIN. Étude de la graisse dans le ganglion normal et pathologique. *Thèse de Paris*, 1901-1902.
2. F. RAMOND. De l'absorption de la graisse par les leucocytes. *Soc. de Biologie*, 5 juillet 1904, p. 95.
3. S. BERGEL. Fettspaltendes Ferment in den Lymphozyten. *Münch. mediz. Woch.* n° 2, 12 janvier 1909, p. 64. — Hemolyse, lipolyse und die Rolle der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1912, Bd. CVI, H. 1/2, p. 47. — Hemolyse, lipolyse und die Rolle der einkernigen basophilen Zellen. *Münch. med. Woch.*, 1912, n° 12, p. 634.
4. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. — Les ferments digestifs des leucocytes. Maloine 1910.
5. S. BERGEL. La lymphocytose; ses bases expérimentales et son importance biologique et clinique (in *Presse Med.* P.-L. MARIE). *Berl. Klin. Woch.*, t. LVIII, n° 34, 22 août 1921. — S. BERGEL, Beitrage zur Biologie der Lymphozyten. *Berl. Klin. Woch.*, 1919, p. 915-919.
6. R.-S. MORRIS et Y.-R. BOGGS. Leucocytic enzymes in leukæmia in neutral media. *Arch. of int. med.*, 1911, vol. VIII.
7. H. ROGER et LÉON BINET. Le métabolisme des graisses. Lipopexie et lipodérèse pulmonaires. *La Presse Médicale*, n° 26, 1^{er} avril 1922.
8. O. JACOB et FAURÉ-FREMIET. Tumeurs consécutives à l'injection d'huile camphrée préparée avec de l'huile de vaseline. *Rev. de Chirurgie*, n° 9, 10; sept.-oct., 1917, 221-263. — FAURÉ-FREMIET. Etude sur les abcès provoqués par les injections de substances non septiques (avec la collabor. de M. J. DU VIVIER DE STREEL). *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, mai-juin 1920, p. 2-85.
9. WARO NAKAHARA. Studies on lymphoid activity. VI Immunity to transplanted cancer induced by injection of olive Oil. *The Journal of exper. Medicine*, vol. XXXV, n° 4, april 1, 1922, p. 493-505.
10. L. ASCHOFF et H. KAMIYA. Ueber die « Lipoïdspaltende » Funktion der Lymphozyten. *Deutsche med. Woch.*, 16 juin 1922, n° 24, p. 794.
11. M. LÆPER et G. MARCHAL. Leucopédèse gastrique et huile. *C. R. hebdomadaire de la Soc. de Biologie*, T. LXXXVIII, n° 3, s. du 27 janvier 1923, n° 3, p. 175-176.
12. NOEL FIESSINGER et P.-L. MARIE. La lipase des leucocytes dans les organes hématopoïétiques. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, s. du 10 juillet 1909. — La lipase des leucocytes dans les exsudats. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, s. du 17 juillet 1909.
13. POULAIN. Lipase des ganglions lymphatiques à l'état normal et pathologique. *Soc. de Biol.*, 15 juin et 13 juillet 1901.
14. NOEL FIESSINGER. Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. *Revue de la Tuberculose*, 1910, juin, n° 3, p. 177-199.
15. A. FONTES. Études sur la tuberculose. *Mémorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Rio-de-Janeiro, avril 1909.
16. A. GORIS. Composition chimique et minérale du bac. tuberculeux. *Ann. de l'Institut Pasteur*, août 1920.
17. DONATO FRANCESCHELLI. Recerche biologiche sul bacillo tuberculare e sui suoi prodotti. *La Riforma Medica*, XXXVII, 24 settembre 1921, n° 39, p. 914-918.
18. S. BERGEL. Studien über fermentation Abbau der tuberkelbazillen im Organismus. *Zeitschr. f. Tuberkulose*, Bd. 22, H. 4, 1914, p. 343.
19. S. BERGEL. Der Bau der Tuberkelbazillen und ihr Abbau im Organismus. *Med. Klin. Berl.*, 1917, XIII, p. 541.
20. S. BERGEL. Ueber den Abbau des Tuberkelbazillus und die Rolle der Lymphozyten. *Münch. Med. Woch.*, 1917, LXIV, p. 558.

21. J. WEICKSEL. A propos de la lymphocytose. *Münch. med. Wochenschrift*, n° 51, 23 décembre 1921.
22. METCHNIKOFF. *Mem. Proc. of Manch. Litt. Phil. Soc.*, 1900-1901 (d'après Métalnikoff).
23. S.-J. METALNIKOFF. Contribution à l'immunité de la mite des ruches d'abeilles vis-à-vis de l'infection tuberculeuse. *Arch. des Soc. biol. de Saint-Petersbourg*, t. XII, p. 300, 1907 et t. XIII, n° 1, 1907.
24. NOEL FIESSINGER. L'immunisation antituberculeuse de la mite d'abeille. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, n° 6, s. du 14 févr. 1920, pp. 147-148.
25. S. METALNIKOFF. Immunité de la chenille contre divers microbes. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, n° 5, s. du 7 février 1920, pp. 119-120.
26. S. METALNIKOFF. Sur la digestion des bacilles tuberculeux dans le corps des chenilles, des mites des abeilles (*Galleria melonella*). *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, n° 8, s. du 28 février 1920, pp. 214-215.
27. S. METALNIKOFF. B. dysentérique et bactériophage de d'Hérelle chez les chenilles de *Galleria melonella*. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, n° 16, s. du 8 mai 1920, p. 667-668.
28. S. METALNIKOFF et H. GASCHEN. Sur la rapidité d'immunisation chez la chenille de *Galleria*. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXV, n° 28, s. du 2 juillet 1921, p. 224-226.
29. S. METALNIKOFF. Les changements des éléments du sang de la chenille (*Galleria melonella*) pendant l'immunisation. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVI, n° 7, s. du 18 février 1922, pp. 350-352.
30. HUSSEY RAYMOND H. General leucocytic response of the guinea pig during the reaction of artificial immunity in experimental tuberculous infection. *The Journal of exper. medicine*, XXXIII, n° 3, 1 march 1921, p. 337.
31. S. METALNIKOFF et B. EPHRUSSI. Phagocytose et virulence des microbes. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVII, n° 21, s. du 10 juin 1922, p. 65-68.
32. PIERRE DELBET, NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. Étude biologique de la cellule du pus dans les plaies de guerre. *Anales de la Facultad de Medicina Montevideo*. Jules y Agosto 1918.
33. NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. Un nouveau ferment des leucocytes du sang et du pus; la lipodase. *C. R. des S. de l'Acad. des Sciences*, t. 165, p. 730, s. du 19 nov. 1917.

CHAPITRE VI

AMYLASE, MALTASE, FERMENT GLYCOLYTIQUE

L'action des diastases leucocytaires sur les hydrates de carbone est particulièrement complexe. Les ferments qui opèrent la désintégration des polysaccharides interviennent à différentes étapes et sous des formes différentes. Les polysaccharides, dont l'amidon représente le type le plus répandu, sont désintégrés par une amylase en dextrine et en maltose. Cette action est entièrement analogue à celle qu'opère la ptyaline. La maltose, elle-même, est dédoublée ensuite par les ferments leucocytaires en deux molécules de glycose. Et par un ferment glycolytique, les leucocytes peuvent décomposer encore la glycose. Dans cette triple transformation, les leucocytes peuvent intervenir, mais il faut reconnaître que le contact physiologique ou pathologique entre ces leucocytes avec l'amidon ou le maltose est exceptionnel et pour le moins fortuit, d'où une moindre importance de ces ferments, tandis que le ferment glycolytique, par son contact permanent avec la glycose du sang, joue un rôle considérable dans le métabolisme du sucre sanguin.

AMYLASE

La notion de l'amylase leucocytaire remonte au travail d'ACHALME. Il suffit de mettre dans une solution d'empois

d'amidon à 1 p. 100 quelques gouttes d'une émulsion leucocytaire pour observer un éclaircissement de l'empois et la formation de sucre dont le dosage est facile à la liqueur de Fehling à ébullition. On peut aussi faire un véritable dosage de cette amylase par action de dilutions progressives de la suspension leucocytaire sur un même milieu solide (gélose et empois d'amidon) que l'on traite après une heure d'éluve à 37 degrés par une solution faible iodo-iodurée; lorsque la coloration bleue de l'iodure d'amidon ne se produit pas, l'action amylolytique a été suffisante pour transformer l'amidon.

R. S. MORRIS et T. S. BOGGS (1) retrouvent cette amylase dans les leucocytes du pus, dans ceux de la leucémie myéloïde aiguë ou chronique et dans les lymphocytes de la leucémie chronique. TSCHERNORUZKI (2) signale chez le chien une amylase dans les leucocytes obtenus par ponction pleurale après injection préalable d'aleurone.

Cette amylase leucocytaire joue probablement un certain rôle durant la digestion. M. LOEPER et G. MARCHAL (3) administrent à leurs sujets 125 grammes d'empois d'amidon à 1 p. 100 et procèdent à l'extraction du liquide à des moments variables depuis 20 minutes à 2 h. 1/2. L'afflux leucocytaire est déjà de 576 éléments par millimètre cube après 20 minutes, s'élève jusqu'à 3.700 après 1 heures et se retrouve à 2.300 après 2 heures. Ces leucocytes sont en majorité des leucocytes polynucléaires. Les mononucléaires ne dépassent guère le chiffre de 30 p. 100. Les éosinophiles sont représentés par 5 à 6 éléments pour 100 leucocytes. Ces faits concordent d'ailleurs avec les expériences de COMANDON (4) sur la chimiotaxie positive des leucocytes mobiles et polynucléaires pour les grains d'amidon. Les polynucléaires du sang sont attirés par les grains d'amidon autour desquels ils s'agglomèrent en formant un véritable abcès aseptique. Le grain d'amidon est disloqué par le leucocyte qui écarte ses fissures et quand sa dissociation est assez avancée, le leucocyte l'incorpore et on assiste à la fonte de l'amidon à l'intérieur du cytoplasme leucocytaire. LOEPER et MARCHAL constatent dans la cavité gastrique cette phagocytose de l'amidon. Mais, en plus, ils

reprennent les expériences d'ACHALME et constatent après 60 minutes d'étuve, dans un empois stérilisé et thymolé, additionné de leucocytes une réduction qui ne peut être le fait que de l'amylase leucocytaire. Mais dans l'estomac normal, cette action digestive se trouve entravée par l'acide chlorhydrique; la part de l'amylase leucocytaire est ainsi particulièrement réduite dans la digestion gastrique.

MALTASE

De même que les leucocytes sont capables de saccharifier l'amidon, ils se montrent capables de dédoubler la maltose par une maltase en deux molécules de glycose. C'est la deuxième étape de la transformation de l'amylose.

R.-S. MORRIS et T.-R. BOGGS constatent que les leucocytes de leucémies myéloïdes ou lymphoïdes contiennent une maltase mais sont dénués de toute action sur la saccharose. Dans l'échelle donc des disaccharides les leucocytes ne se montrent pas également actifs. Ils dissocient la maltose, mais ne peuvent décomposer la saccharose; on sait d'ailleurs que la saccharose n'est pas directement fermentescible; il faut tout d'abord opérer une interversion de la saccharose en glycose et en lévulose, et cette invertine n'est pas signalée dans les leucocytes.

LE FERMENT GLYCOLYTIQUE

Le sang, abandonné *in vitro*, s'appauvrit en glycose. En moyenne, d'après LÉPINE, un litre de sang perd à 37 degrés en 24 heures environ 1 gr. 50 de glucose. C'est ce que LÉPINE a nommé la glycolyse hématique. Cette glycolyse est la conséquence d'un acte diastasique, comme le démontre sa destruction par le chauffage à 55 degrés, et les agents producteurs de cette diastase sont les globules rouges et les globules blancs. Telle était l'opinion classique. Les travaux modernes

ont insisté sur la part importante des muscles dans la combustion des sucres hématiques et sur la collaboration d'une sécrétion interne du pancréas dont les travaux récents sur l'insuline ont montré l'importance. La glycolyse n'est donc pas un phénomène uniquement leucocytaire.

Les leucocytes du sang ont la propriété de détruire les hexoses. LEVENE et MEYER (3) signalent une destruction de 4,10 à 14 p. 100 de la mannose, de 5,11 à 8,95 p. 100 de la levulose, 3,20 à 6,29 p. 100 de la galactose avec leur technique, tandis que les pentoses, arabinose et xylose ne sont pas transformés.

En quoi se transforme donc la glucose sanguine et les hexoses en général, la mannose et les fructoses en particulier dans ces phénomènes curieux? En deux molécules d'acide lactique pour une molécule de glucose. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER (1, 2, 3) constatent que les leucocytes transforment la glucose en acide lactique.

La quantité d'acide lactique produit est moins grande que la quantité de glucose disparue; une partie de glucose est donc décomposée en d'autres substances ou transformée par synthèse leucocytaire.

Cette transformation peut faire intervenir deux produits intermédiaires : l'aldéhyde glycérique et l'aldéhyde pyruvique ou méthyl-glyoxal. Mais si la formation d'acide lactique est un acte nettement établi, il n'est pas absolument démontré que cet acte nécessite la formation préalable d'aldéhyde pyruvique. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER (4) signalent d'ailleurs que les leucocytes en milieu aseptique ne décomposent pas l'acide pyruvique avec libération de CO_2 , contrairement à ce qu'avait pensé TSCHERNORUZKI, mais on peut observer le passage de la glucose à l'acide lactique par l'aldéhyde pyruvique.

De ces recherches, il ne faut garder pour le sujet qui nous intéresse que la propriété pour les leucocytes de transformer la glucose du sang en acide lactique, mais cette propriété est commune avec d'autres tissus de l'organisme. Dans la glycolyse organique interviennent de multiples facteurs, les tissus musculaires d'une part, la sécrétion interne du pancréas de l'autre. Tous participent au même phénomène et la part de

fonction leucocytaire est de deuxième importance, comme en témoignent les études modernes sur la glycolyse hématique d'une part, et sur l'influence de l'insuline sur le diabète de l'autre.

BIBLIOGRAPHIE

Amylase.

1. R.-S. MORRIS et T.-R. BOGGS. Leucocytic enzymes in leukæmia in neutral media. *Arch. of inter. med.*, 1911, vol. VIII.
2. M. TCHERNORUZKI. Ueber die Fermente der Leukocyten. *Zeitschr. f. Physiologische Chemie*, LXXV, p. 216-231, 1911.
3. LÆPER M. et MARCHAL G. La leucopédèse gastrique après ingestion d'amidon. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVII, n° 36, s. du 2 déc. 1923, p. 1172-1173.
4. COMANDON J. Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinématographique. *Annales de l'Institut Pasteur*, janv. 1920.

Ferment glycolytique.

1. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. The action of leucocytes on glucose. *Journal of Biol. Chemistry*, XI, 1912, p. 361-370.
2. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. On the action leucocytes on glucose. *Journ. of Biol. Chem.*, XII, 1912, 264-273. — On the action of leucocytes on some hexoses and pentoses. *The Journal of biological Chemistry*, XIV, 1913, p. 153.
3. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. On the action of leucocytes on hexoses. *Journ. of Biol. Chem.*, XIV, 1913, 551-554.
4. P.-A. LEVENE et G.-M. MEYER. The action of leucocytes and kidney tissue on pyruvic acid. *Journal of Biolog. Chemistry*, XVII, mai 1914, 443-449.

CHAPITRE VII

LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES DANS L'AUTOLYSE, DANS L'IMMUNITÉ ET LA CROISSANCE TISSULAIRE. LE ZYMODIAGNOSTIC

FERMENTS LEUCOCYTAIRES ET AUTOLYSE

Des tissus prélevés aseptiquement, conservés stérilement à 37 degrés, subissent une autodigestion progressive qui aboutit à la liquéfaction de l'organe. C'est le phénomène de l'autolyse. Celle-ci consiste en une digestion des plus étendues, digestion des protéiques dissociés en peptones et en acides aminés, même plus tard désaminés, digestion des nucléo-protéides dissociés en acides phosphoriques et en bases puriques, digestion des graisses, de la lécithine qui fournit la choline, et enfin digestion des hydrates de carbone qui sont transformés en acide lactique et en alcool (1).

Louis BORY (2), qui fait une étude documentée de l'autolyse, insiste sur l'étendue des phénomènes diastasiques; il insiste même sur le ferment découvert par KOSSEL et DAKIN dans l'autolyse des ganglions lymphatiques et des différents viscères, l'arginase, qui dédouble l'arginine en ornithine et en urée, prouvant ainsi qu'il existe une uréogénie autolytique.

Cette digestion massive est l'œuvre de toute une série de diastases. Ce sont, à peu de choses près, les mêmes diastases que celles que nous avons étudiées dans la série leuco-

cytaire. Or, nous avons étudié ces diastases dans les conditions où agissent les ferments autolytiques. On peut donc nous reprocher de n'avoir étudié que des phénomènes d'autolyse, *post mortem*, sans aucun intérêt pour la physiologie et la pathologie générales. Ces ferments pourraient être d'origine autolytique, constituer de simples éléments de la cadavérisation leucocytaire. En mourant, les leucocytes leur donneraient naissance, et ils n'existeraient pas dans la cellule vivante. Il y a là un point particulièrement important à éclaircir à la lumière des faits. Nous nous attacherons surtout à l'étude du ferment le plus actif des leucocytes qui est aussi le principal ferment de l'autolyse : la protéase.

a) *Les leucocytes polynucléaires contiennent un ferment protéolytique avant l'autolyse « in vitro »*. — Ce fait est indéniable; nous avons extrait de suppurations fraîchement recueillies un ferment protéolytique actif en suivant la technique précédemment exposée. Le ferment existe donc *in vivo*. Il nous est possible d'affirmer que, *in vivo*, ce ferment ne relève pas seulement des morts cellulaires et cytolyse pathologiques qui se montrent dans toute suppuration, car les globules blancs normaux du sang recueillis en suffisamment grande abondance permettent l'isolement chimique d'une zymase analogue. Et nous pouvons ainsi répondre à la question de L. LAUNOY : « Les ferments autolytiques existent-ils préformés *in vivo*, sous formes d'enzymes actifs ou seulement de zymogènes actives, dans les conditions nouvelles déterminées au moment de la mort cellulaire? Les expérimentateurs se posent ces questions; elles sont encore loin d'être résolues ».

Une seule raison d'ailleurs permettrait sinon, d'affirmer, du moins de soupçonner l'existence du ferment *in vivo* sur la cellule en pleine maturité : elle est fournie par la notion de la phagocytose, qui n'est en somme qu'une digestion figurée.

b) *L'autolyse « in vitro » à 37 degrés active et augmente l'action de ce ferment protéolytique*. — Nous avons comparé l'action de deux échantillons d'un même pus aseptique dont on avait séjourné 24 heures à 37 degrés et dont l'autre était

resté à 55 degrés, température suffisante pour conserver le ferment, mais assez active pour empêcher l'autolyse. Le pus conservé à 37 degrés paraissait nettement plus actif que le pus conservé à 55 degrés.

Dans les techniques d'étude des diastases leucocytaires, nous avons utilisé les étuves à 50-55 degrés, dans le but de rester à l'abri des développements microbiens et de réduire au minimum les phénomènes d'autolyse

c) *Le ferment protéolytique n'est pas spécifique.* — Il n'en serait pas de même si le protéoferment était purement autolytique. JACOBI a montré, en effet, que les ferments de nature autolytique sont spécifiques pour les organes dans lesquels ils se développent. Ainsi, le ferment protéolytique formé au cours de l'autolyse du foie, ne digère pas le parenchyme pulmonaire. Le ferment leucocytaire se comporte plus largement. FR. MULLER plonge dans un pus à polynucléaires un morceau de poumon pendant deux à quatre jours; il ne reste plus après ce temps que le tissu conjonctif, le tissu élastique et quelques fibres musculaires; si, à la place de poumon, on prend de la substance cérébrale, il se fait une transformation chimique plus importante. Il en est de même lorsque, à la place du pus en nature, on utilise le ferment isolé; les substances pulmonaire, musculaire, viscérale, après une demi-heure de séjour dans l'eau à 70 degrés, de façon à tuer leur propre ferment autolytique, sont portées à l'étuve; en quelques jours leur digestion se manifeste par la production d'ammoniaque. L'étendue particulièrement vaste de cette action digestive est la démonstration de l'origine préautolytique du protéoferment.

Cet argument de la spécificité du ferment autolytique ne possède, de l'avis de BORY, aucune valeur. Les expériences de DAELS et DELEUZE notent, en effet, l'augmentation de l'azote des non-coagulables, au cours de l'autolyse de mélanges de tissus, comparée à l'autolyse des mêmes tissus séparés. BORY admet d'ailleurs que ces ferments autolytiques ne sont pas formés de toutes pièces après la mort; ils existent *in vivo* plus ou moins cachés ou influencés par les ferments vitaux.

Ce que nous venons de dire du ferment protéolytique s'applique à la lipase et aux ferments leucocytaires.

*
* *

Mais si les ferments leucocytaires ne sont pas de formation autolytique, ils n'en exercent pas moins une influence considérable dans l'autolyse. Ainsi, dans l'autolyse du pus à polynucléaires, le ferment digère à la fois polynucléaires, lymphocytes, fibrine et globules rouges. On voit apparaître dans ce pus de la leucine, de la tyrosine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la guanine et de l'ammoniaque (JOCHMANN).

Par contre, le pus tuberculeux qui ne contient pas de ferments protéolytiques, placé à 55 degrés, se liquéfie et les cellules du pus disparaissent, mais on n'observe pas les transformations chimiques notées avec le pus à polynucléaires.

Avec le sang, le rôle du protéoferment est encore manifeste. PFEIFFER (3) remarque que cette digestion est plus accusée avec le sang des états de leucocytose et celui de leucémies myélogènes qu'avec le sang normal. SCHUMM (4) signale dans l'autolyse du sang leucémique myélogène la formation d'albumose, de tryptophane, d'ammoniaque, d'acides aminés et de dérivés albuminoïdes.

Naturellement, les organes qui contiennent en grand nombre les éléments leucocytaires protéolysants, présenteront une autolyse rapide et de même nature. D'après SCHUMM (5), la rate leucémique myélogène met quatre semaines pour autolyser, tandis qu'il faut huit semaines pour la rate normale.

Ces constatations de SCHUMM ont été enregistrées depuis longtemps par les anatomo-pathologistes. L'aspect diffus et presque liquéfié des rates de leucémie myélogène à l'autopsie après vingt-quatre heures est d'observation courante. Nous savons, d'autre part, d'après les recherches de l'École allemande, que ces rates présentent un très fort pouvoir protéolytique, beaucoup plus marqué que celui des rates infectieuses ou des rates normales. Cette diffusion de la rate leucémique est donc la traduction du début de l'autodiges-

tion. Il ne faudrait pas généraliser et affirmer que les rates des grandes infections présentent une diffluence de même origine; dans ces cas, les éléments pathogènes de la septicémie interviennent; ils sont capables aussi d'activer et d'accentuer l'autolyse organique; le processus est donc complexe et ne relève pas seulement de l'autolyse par le protéoferment.

Nous avons vu que, dans le même ordre d'idées, on pouvait envisager la redissolution du caillot *in vitro* (voir p. 105).

Depuis longtemps, je me suis attaché à cette question de l'autolyse leucocytaire. Voici, comment j'envisage la transition entre le phénomène diastasique vital et le phénomène autolytique. La cellule vivante élabore ses ferments, une petite partie seulement est extériorisée, une grande partie se fixe dans le corps cytoplasmique où les grains lipoprotéiques constituent des pivots d'adsorption. On comprend la raison de cette adsorption, de cette réserve diastasique; le leucocyte est par excellence la cellule phagocytaire, elle a besoin constamment d'une mise en charge fermentative pour effectuer la digestion des masses incorporées. C'est donc une cellule en charge diastasique que la cellule vivante. Survient la mort. Cette force rétentionnelle disparaît. Il y a libération diastasique, comme il y a éclatement granulaire. Le processus vital pour le leucocyte consiste dans cette charge fermentative. Mais ce sont les mêmes ferments, les mêmes processus et Louis BORY, dans son remarquable ouvrage, étend cette manière de voir à toute l'autolyse viscérale dans cette image puissante :

« La flamme continue à brûler, sans que de nouveaux matériaux lui parviennent : c'est l'acte autolytique; il résulte de la persistance de la force innée qui doit détruire et ramener à la matière inerte ce que la vie en avait momentanément distrait ». Nous ajoutons à cette conception la notion de la libération; l'autolyse, c'est l'*émancipation anarchique des diastases cellulaires*, il y a plus qu'une flamme qui continue à brûler, il y a incendie.

LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES ET L'IMMUNITÉ

Les ferments leucocytaires jouent-ils un rôle dans l'immunité infectieuse? De nombreux faits militent en faveur de cette manière de voir. On sait que les leucocytes contiennent dans leur protoplasma des substances bactéricides. Un extrait leucocytaire remplace fort bien le complément d'un sérum neuf pour bactériolyser *in vitro*. Louis BORY (1) résume les travaux de PETTERSON (2) qui distingue dans les leucocytes deux ordres de substances :

Les unes, thermostabiles, solubles dans l'alcool, font partie intégrante de la substance même du leucocyte; elles ne diffusent pas dans le plasma; ce sont les *endolysines* ou « leukines » de SCHNEIDER.

Les autres, thermolabiles, insolubles dans l'alcool, constituées par de l'alexine ou une substance destinée à donner de l'alexine, diffusent au contraire très facilement dans le plasma.

L'endolysine leucocytaire intervient dans la phagocytose, mais elle est libérée du leucocyte après sa mort. Si on dépose des globules blancs dans du bouillon à 50 degrés pendant une demi-heure, on obtient une substance bactéricide pour le *B. subtilis* ou le *B. typhique*; cette substance est thermostabile et résiste à un chauffage à 75 degrés.

Ces endolysines n'interviennent pas seulement par leur rôle bactéricide; elles auraient un rôle protecteur, en neutralisant les toxines microbiennes et semblent intervenir pour atténuer le choc anaphylactique. Les leucocytes peuvent annuler *in vitro* l'action du poison anaphylactique.

Ainsi donc, d'après PETTERSON, le complément serait pour une part importante le produit de sécrétion des leucocytes.

ALEXIS BACHMANN (3) a, comme PETTERSON, pu extraire des leucocytes des substances immunisantes qui diffusent mal dans le sérum sanguin; les unes sont thermolabiles, les autres thermostabiles. Injectées à l'animal, elles sont bacté-

ricides surtout lorsqu'elles proviennent d'animaux immunisés. A la suite de cette influence, il se fait une phagocytose rapide. Pour BACHMANN, les anticorps humoraux n'auraient qu'un rôle accessoire; ils constitueraient « une avant-garde » chargée d'assurer la défense de l'organisme, en attendant la mobilisation des anticorps leucocytaires, seuls efficaces vis-à-vis des infections graves et prolongées.

Voici comment avec PIERRE DELBET (4) nous avons envisagé le problème sous la forme d'une hypothèse :

La sensibilisatrice du sérum est une protéase spécifique. C'est l'endolysine de PETERSON, thermostable. Cette protéase n'est pas suffisante pour réaliser la bactériolyse, parce qu'elle est adsorbée par la bactérie, avec les lipoides de laquelle elle forme un complexe lipo-protéique. Ce complexe est neutre, parce que les lipoides sont des antiferments. Le sérum normal apporte un élément de sécrétion leucocytaire facile, le complément; ce complément correspond à la lipase. Le complément-lipase rompt le complexe en attaquant les lipoides. La protéase libérée et son antiferment détruit, la bactériolyse se réalise par cette double action protéasique et lipasique.

Rien de nouveau dans cette conception; l'adsorption des ferments est connue; l'exemple le plus frappant est celui de la fixation de pepsine sur la fibrine. On peut laver la fibrine; elle garde le ferment accolé à elle; mais celui-ci ne peut exercer son action digestive que dans le milieu acide chlorhydrique. La même adsorption de la sensibilisatrice est connue dans l'hémolyse. On peut laver des globules rouges sensibilisés; on ne peut en séparer la sensibilisatrice. Si on les dépose alors dans un milieu qui contient du complément, l'hémolyse se produit. La fixation de la sensibilisatrice est une adsorption de ferment. Le mordantage est due à l'action d'un ferment, d'un ferment spécifique, une protéase. Mais comme la bactérie est un corps complexe formé, de lipoides et de protéines, il faut pour la détruire, en plus de cette action de mordantage tryptique, l'action énergique de la lipase du complément qui dissout les particules lipoides et complète l'action diastasique.

Cette interprétation rend compte des expériences d'ABDERHALDEN où l'on voit apparaître des produits de protéolyse durant l'action d'un sérum immunisé sur un antigène bactérien et de celles de JOBLING et PETERSEN (5) qui constatent que dans le sérum la bactérie fixe des lipoïdes; elle adsorbe des lipoïdes en même temps que la protéase sensibilisatrice. Or, quoi de plus naturel que cette fixation à la fois d'un ferment et d'un antiferment? Le microbe a adsorbé une diastase tryptique, il adsorbe en même temps les lipoïdes frénateurs de la protéolyse. C'est la raison pour laquelle le microbe résiste à la protéolyse de la sensibilisatrice spécifique. Il faut l'action d'une lipase, le complément, pour libérer ces lipoïdes et permettre l'action de la protéase. Si JOBLING et PETERSEN ne retrouvent pas dans leurs expériences l'augmentation des azotes non coagulables, c'est que probablement la protéolyse est trop limitée, trop minime pour donner des transformations que l'on puisse dépister (1).

Cette conception diastasique des anticorps s'appuie sur l'existence d'une sensibilisatrice, ou protéase spécifique et sur celle d'une alexine, ou lipase banale. Cette conception n'est en somme qu'une hypothèse, hypothèse satisfaisante à l'heure actuelle, mais sans preuve formelle. Les petites quantités de produits sur lesquels on opère empêchent d'en apporter une preuve chimique.

LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES ET LA CROISSANCE TISSULAIRE

D'une façon certaine, dont il est difficile de préciser ni le déterminisme, ni l'importance, les ferments leucocytaires doivent intervenir dans la croissance des tissus.

(1) Récemment, M. NICOLLE et E. CESARI (6) nous apportaient l'appui de leur haute autorité. Pour eux aussi l'immunité a pour base un acte digestif. Ils schématisent les phénomènes d'une façon un peu différente. Les antigènes et les anticorps se fixent les uns sur les autres; les compléments disséminent les micelles antigènes et anticorps ainsi formées, les séparant entre elles et les isolant du reste des cellules ou humeurs; après cette dislocation, les enzymes protéolytiques ambiants accomplissent leur œuvre et ceci avec ou sans le secours de la phagocytose.

A. CARREL et EBELING ALBERT H. (1), ont réalisé des expériences curieuses qui en apportent la preuve. Ils pratiquent des cultures *in vitro* de leucocytes et constatent que le sérum obtenu après cette culture possède une propriété excitante sur les fibroblastes en milieu de culture. Cette propriété est activée encore si, dans ces cultures leucocytaires, on a ajouté de la caséine qui semble donner un coup de fouet à des sécrétions activantes. CARREL et EBELING ALBERT restent dans le vague au sujet de l'interprétation de ces sécrétions leucocytaires activantes, mais tout fait penser à une sécrétion de la série diastasique; l'action activante de la caséine en est une preuve. Partout où affluent des leucocytes, exsudats péritonéal ou tissu conjonctif, leur sécrétion provoque une multiplication des fibroblastes (A. CARREL).

Dès lors, on peut envisager le rapport étroit qui unit la fibrogénèse et la réaction leucocytaire. Le leucocyte qu'appelle le processus inflammatoire achève par ses sécrétions le développement et la multiplication des fibroblastes, et c'est ainsi que s'établit le passage de la réaction inflammatoire au processus de cicatrice.

*
* *

Pour le développement du cancer, certains auteurs ont incriminé l'intervention de certaines enzymes leucocytaires. Dans la circonstance, on invoque l'influence des lymphocytes.

MURPHY et MORTON (3) montrent que les souris réfractaires à l'inoculation cancéreuse présentent une lymphocytose marquée, qui manque chez les animaux sensibles, et les fortes doses de rayons X en détruisent les lymphocytes supprimant cet état réfractaire. Les travaux de NAKAHARA, de MURPHY et NAKAHARA (4), précisent le rôle du tissu lymphoïde dans l'immunité du cancer inoculé. Tous les procédés qui activent le tissu soit la chaleur sèche, soit les doses petites et faiblement pénétrantes de rayons X, soit l'injection de cellules homologues augmentent l'immunité cancéreuse. Enfin, comme contre-partie, on observe chez les souris immunisées une hyperplasie manifeste du tissu lymphoïde.

On peut donc se demander si le lymphocyte n'agit pas par une diastase pour lutter contre la germination cancéreuse. Cette hypothèse est formulée par A. D. BRISTOL (5) qui attribue le développement du cancer à l'action débordante d'une enzyme de croissance. Mais ce n'est là qu'une hypothèse. Le mode d'action de l'appareil lymphatique reste encore discutable; d'ailleurs, les expériences des auteurs américains ne sont pas à l'abri des critiques, certains auteurs tels que SITTENFIELD (6) n'auraient constaté une augmentation de la résistance du rat au cancer inoculé en lui provoquant une lymphocytose par des injections sous-cutanées de pilocarpine et concluraient que les éléments lymphoïdes ne jouaient aucun rôle dans l'état sensible ou dans l'état réfractaire des organismes au cancer. La question est encore à l'étude, les documents si riches de MURPHY et NAKAHARA en montrent l'intérêt et ouvrent le champ aux expériences nouvelles et aux hypothèses.

LE ZYMODIAGNOSTIC

Nous avons, avec PIERRE-LOUIS-MARIE (1), dénommé zymodiagnostic une épreuve qui consiste à dépister la nature polynucléaire d'un épanchement cellulaire par l'action digestive sur albumine coagulée.

Les polynucléaires se caractérisent par leurs ferments protéolytiques en milieu neutre, tandis que lymphocytes et cellules endothéliales n'en contiennent pas; ceux-ci, au contraire, paraissent, quand l'ensemencement est largement pratiqué, posséder le pouvoir de digérer les graisses sous la forme de cire neutre ou de graisse de beurre neutre.

Cette recherche des ferments des leucocytes pouvait donc conduire au diagnostic de la nature de ces éléments, une différence capitale séparant polynucléaires et lymphocytes. De là, nous en arrivons à penser que l'étude des ferments leucocytaires pouvait fournir les mêmes renseignements utiles que le cytodagnostic des épanchements des séreuses. Nous

tenons cependant à insister sur un point : *l'étude des zymases leucocytaires ne peut en aucune façon remplacer le cytodiagnostics*. La physiologie biochimique cède le pas à la morphologie ; mais nous aurons l'occasion de démontrer que *dans les cas où cette morphologie est en défaut*, par suite de la *désagrégation leucocytaire*, le diagnostic par les zymases peut résoudre un problème clinique autrement insoluble.

Il résulte de nos études comparatives que, au cours des *pleurésies séro-fibrineuses chez des tuberculeux pulmonaires*, épanchements à prédominance lymphocytaire, le pouvoir protéolytique est négatif à 19 reprises sur 15 malades, douze fois le pouvoir lipolytique fut positif. Les résultats présentent une certaine irrégularité en ce qui concerne la recherche des ferments lipolytiques, peut-être subordonnée à l'abondance des lymphocytes dans le liquideensemencé.

Sur treize pleurésies tuberculeuses primitives, neuf furent lymphocytaires : pas de digestion, ni des graisses, ni de l'albumine. La dixième observation se rapporte à une pleurésie à début aigu et fébrile avec réaction polynucléaire et endothéliale, vite transformée en une réaction lymphocytaire. Les onzième, douzième et treizième se rapportent de même à une poussée pleurale aiguë, passant progressivement à l'état chronique et perdant son pouvoir protéolysant. Ainsi la réaction zymologique est calquée sur la réaction cytologique, protéolyse positive quand existe la polynucléose, plus tard réaction négative.

Dans trois *pleurésies aiguës*, l'une à la suite d'un infarctus, les deux autres à la suite d'une pneumonie, la réaction cytologique montre des polynucléaires, le pouvoir protéolytique est seul positif ; ce dernier cas contenait cependant de nombreux globules rouges qui atténuaient la réaction. Une *pleurésie fétide* à pneumocoques contenant des éléments très cytolyés digère l'albumine.

Aucun résultat au cours de cinq *hydrothorax*, deux chez des asystoliques, trois chez des cardio-rénaux.

Au cours d'un *hydropneumothorax tuberculeux* à formule cytologique impossible à définir, seul le pouvoir lipolytique était dépisté.

Deux *pleurésies suppurées tuberculeuses* ne digèrent pas l'albumine, mais émulsionnent et acidifient les graisses et hydrolysent l'amidon.

Deux *ascites de cirrhose alcoolique* à formule lymphocytaire restent sans action. Une *ascite de péritonite cancéreuse* à formule lymphocytaire agit sur les graisses.

Un pus d'*arthrite séro-purulente blennorragique* à polynucléaires, digère l'albumine sans modifier les graisses.

Deux *méningites syphilitiques chroniques* à lymphocytes, dont une chez un tabétique, ne possèdent aucune action fermentative, tandis que deux *méningites tuberculeuses* à lymphocytes digèrent nettement les graisses.

Sur deux *hémorragies méningées*, l'une, pure au début n'altère aucun milieu; l'autre infectée par une otite, contient des polynucléaires et possède un fort pouvoir protéolytique.

Trois *méningites à pneumocoques* avec polynucléose digèrent l'albumine sans attaquer les autres milieux. Il en est de même pour 8 cas de *méningites cérébro-spinales à méningocoques*.

Nous nous sommes demandés, avec PIERRE-LOUIS MARIE (2), si le ferment protéolytique des leucocytes de ces méningites ne prenait pas une part importante dans le déterminisme du syndrome méningé, et si le sérum antiméningococcique injecté dans la cavité rachidienne n'agit pas d'une double façon, par une action antimicrobienne et antifermentative à la fois, ce qui expliquerait peut-être certaines guérisons rapides de méningites à méningocoques par l'injection intrarachidienne de sérum non spécifique?

Que conclure de cette énumération comparative, sinon que le pouvoir protéolytique appartient exclusivement aux exsudats à polynucléaires et qu'il fait défaut dans les exsudats à lymphocytes? A l'inverse du pouvoir protéolytique, le pouvoir lipolytique est négatif quand il s'agit d'exsudats à polynucléaires, positif quand ce sont les lymphocytes qui dominent. Cette propriété lipolytique des lymphocytes fait défaut quand cesensemencements ne sont pas largement effectués.

D'où cette conclusion : l'étude des ferments leucocytaires fournit les mêmes renseignements que la cytologie, mais

avec moins de précision. La cytologie, grâce au pourcentage, renseigne sur l'équilibre des formules leucocytaires ; c'est un *procédé quantitatif*, tandis que la zymologie ne fait soupçonner que l'espèce leucocytaire dominante, c'est un *procédé simplement qualitatif*. En somme, l'étude des ferments ne serait d'aucune utilité, si le cytodiagnostics pouvait renseigner d'une manière constante. Mais, *ce cytodiagnostics peut se trouver en défaut*, la morphologie peut être altérée, les éléments difficiles sinon impossibles à reconnaître ; c'est alors que le zymodiagnostic peut fournir d'utiles renseignements.

Nous avons montré que dans la désintégration cytolitique assez avancée pour faire confondre polynucléaires et lymphocytes, une digestion en milieu neutre d'une albumine coagulée suffit pour affirmer la prédominance des polynucléaires.

On peut conclure que si un pus possède un pouvoir protéolytique très accusé, il le doit à la présence des polynucléaires, et par contre si le pouvoir protéolytique fait défaut, il le doit à l'absence de ces mêmes polynucléaires dans le pus. On voit de là la conséquence pratique considérable que prend cette réaction. Le pus tuberculeux contient très rarement des polynucléaires ; il se distingue par là des autres pus aigus ou subaigus relevant d'une autre cause microbienne. Il ne possède donc pas de ferment protéolytique. Notre collaborateur et ami, J. LAURENCE, a montré dans sa thèse (1), d'après quarante-deux observations, la plupart personnelles, que dans les suppurations dues au seul bacille de Koch et n'ayant subi aucun traitement modificateur, le pouvoir protéolytique des éléments figurés est nul en milieu neutre ; par contre, dans les suppurations aiguës, subaiguës et chroniques d'origine non tuberculeuse et dans les abcès froids secondairement infectés ou traités par des injections modificatrices, l'épreuve de la digestion de l'albumine est toujours positive.

Les suppurations mycosiques, malgré leur évolution clinique, se rapprochant beaucoup de celle des abcès froids, digèrent l'albumine, et JOCHMANN l'a démontré à l'occasion d'une suppuration actinomycosique. C'est là un renseignement précieux que peut fournir le zymodiagnostic.

Par contre, *toute suppuration tuberculeuse non infectée et non modifiée ne possède aucun pouvoir protéolytique*. Seulement comme la moindre infection secondaire vient altérer les résultats, « on ne peut, en matière de suppurations, se baser d'une manière ferme sur les propriétés protéolytiques du contenu d'un abcès pour rejeter l'origine tuberculeuse de cet abcès. En d'autres termes, *si une protéolyse négative possède une grosse valeur et permet de dire abcès dû au bacille de Koch, une protéolyse positive a une valeur beaucoup moindre et ne permet pas de conclure à l'absence du bacille de Koch*.

« Pareil inconvénient n'existe pas pour le zymodiagnostic appliqué aux exsudats séro-fibrineux ; ici, pas d'infections secondaires venant fausser les résultats. Voilà pourquoi la valeur du zymodiagnostic des suppurations est bien inférieure à celle du zymodiagnostic des exsudats séro-fibrineux.

« Ces réserves faites, le zymodiagnostic présente sur les autres procédés de laboratoire deux avantages sérieux qui sont sa rapidité et son extrême simplicité. Un diagnostic microbiologique ou cytologique exige quelques connaissances spéciales et une technique parfois délicate : un zymodiagnostic peut être pratiqué par le premier venu, sans aucun apprentissage préalable, et la réponse est donnée en vingt-quatre heures au plus » (LAURENCE).

Dans ce chapitre nous n'avons parlé que des épreuves protéolytiques sans insister sur le pouvoir lipolytique, et cela pour deux raisons : la recherche du pouvoir lipolytique n'est pas réalisable dans la pratique courante, et ensuite elle n'est pas nécessaire. Elle n'est pas réalisable, parce que la seule technique qui ne nécessite pas des dosages, l'épreuve sur cire en plaque est très infidèle et l'on ne peut tabler sur ses résultats. Elle n'est pas nécessaire, car schématiquement, elle est positive quand la réaction protéolytique est négative ou inversement. Une seule de ces deux recherches suffit donc.

BIBLIOGRAPHIE

Autolyse.

1. LÉON LAUNOY. L'autolyse des organes et les ferments endocellulaires. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. VI, n° 7 à 8, 15-20 avril 1908.
2. LOUIS BORY. Les phénomènes de destruction cellulaire. Autolyse. Hémolyse. Bactériolyse. Organolyse. Masson éd. 1922.
3. PFEIFFER. Ueber Autolyse leukämischer und leukocytotischen Blutes. *Wiener Klin. Woch.*, 1906, n° 42.
4. SCHUMM. Ueber ein proteolyt. Ferm. im Blut bei myelogen. Leukämie. *Hofmeist. Beiträge*. Bd. IV. H. 6-4.
5. SCHUMM. Über die Autolyse der leukämischen Milz., *Ibid.*, Bd. III.

Immunité.

1. LOUIS BORY. Les phénomènes de destruction cellulaire. Masson, Paris 1922, p. 75.
2. PETERSON. Ueber die Bakteriziden Leukocytenstoffe und ihre Beziehung zur Immunität. *Centralb. f. Bakt. 1 Origin*, t. XXXIX, p. 423-437 et p. 613-624.
3. ALEXIS BACHMANN. Les substances spécifiques leucocytaires; leur rôle dans l'immunité. *La Prensa medica argentina*, t. V, n° 23, 20 janvier 1919.
4. PIERRE DELBET et NOEL FIESSINGER. *Biologie de la plaie de guerre*. Paris, Alcan 1918.
5. JOBLING (JAMES W.) et PETERSEN (W.). The relation of bacteriolysis to proteolysis. Studies on ferment action, XVI. *Journal of experimental medicine*, vol. XX, n° 4, 1914. — Bacterial anti-ferments studies on ferment action, XVII. *Journal of experim. Medicine*, vol. XX, n° 5, 1914.
6. M. NICOLLE et E. CESARI. La phagocytose. *Annales de l'Institut Pasteur*, Octobre 1922, n° 1.

Croissance tissulaire.

1. CARREL ALEXIS and EBELING ALBERT H. Leucocytic secretions. *The Journal of experimental medicine*, vol. XXXVI, n° 6, 1^{er} décembre 1922.
2. CARREL ALEXIS. Growth-promoting function of leucocytes. *The Journal of experimental medicine*, vol. XXXVI, n° 4, octobre 1922.
3. MURPHY J.-B. et MORTON J.-J. *J. exper. med.*, 1915, XXII, p. 204.
4. NAKAHARA W. *J. Exp. med.*, 1919, XXIX, 17 et 83. — NAKAHARA W. et MURPHY J.-B. *J. Exp. med.*, 1920, XXXI, 1 et 13. The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. Histological comparison of the lymphoid tissue of naturally immune and susceptible mice. *The Journal of exper. Medicine*, XXXIII, n° 3, 1 march 1921, p. 327.
5. L.-D. BRISTOL. Lymphocyte et cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 12 avril 1920.
6. SITTENFIELD M.-J. Signification des lymphocytes comme agents d'immunité vis-à-vis du cancer. *Journal of cancer Research*, avril 1917.

Zymodiagnostic.

1. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Les ferments digestifs des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le zymodiagnostic. *Soc. méd. des hôpitaux*, S. du 28 mai 1909. — Le ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats. *Soc. de Biologie*, S. du 29 mai 1909. — Le zymodiagnostic. *Journal des Praticiens*, 5 juin 1909.
2. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Le ferment protéolytique des polynucléaires dans les méningites à méningocoques. *Soc. de Biologie*, 5 juin 1909.
3. J. LAURENCE. Quelques applications cliniques et thérapeutiques des notions récentes sur la protéase leucocytaire dans les suppurations. Thèse doct. méd. Paris 1909.

CHAPITRE VIII

LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES EN THÉRAPEUTIQUE

PROTÉASOTHÉRAPIE LOCALE

L'évolution torpide de l'abcès froid est la conséquence de l'absence de protéase dans le pus tuberculeux. Quoi de plus juste que de chercher à guérir l'abcès froid, en lui fournissant une quantité de ferment protéolytique, pour favoriser la digestion et par là la résorption de son pus et de ses parois.

Pour apporter ce ferment protéolytique nous disposons de deux moyens, dont nous avons comparé l'action thérapeutique avec A. COYON et J. LAURENCE (1).

Le premier, préconisé par JOCHMANN et BAETZNER (2), consiste dans l'injection dans la cavité de l'abcès d'un ferment analogue à la protéase leucocytaire, la *trypsine* de Kahlbaum en solution aseptique au 1/100^e dans de l'eau chlorurée sodique à 7 p. 100. Ce ferment est injecté à la dose de 1 à 2 centimètres cubes. Entièrement inoffensive dans l'intimité des tissus à cause de sa rapide neutralisation par l'antiferment du sérum (ACHALME), cette injection est bientôt suivie d'une hyperémie locale considérable, l'abcès devient douloureux, mais rapidement le pus qui a pris une teinte rouge se tarit et l'abcès se comble par bourgeonnement. Même action dans les fistules tuberculeuses qui se ferment rapidement. De même, les ulcères tuberculeux bourgeonnent si l'injection est

faite profondément et répétée. KANTOROWICZ (3) signale aussi l'action liquéfiante et curatrice des solutions de trypsine employées pour le traitement des adénopathies.

A. COYON, N. FIESSINGER et J. LAURENCE ont utilisé avec succès ce traitement et de même un traitement analogue en remplaçant le ferment tryptique par la papaïne dont les propriétés digestives sur les albuminoïdes sont les mêmes.

Ces injections de ferments n'ont, à notre avis, que des inconvénients, car elles s'infectent facilement quand on n'y ajoute pas d'antiseptique. Point n'est besoin d'injecter la diastase, il suffit de faire affluer des leucocytes polynucléaires à l'aide d'injections modificatrices.

C'est le second moyen d'activer la protéolyse. Les substances que nous avons expérimentées dans le traitement des abcès froids sont les substances couramment adoptées : l'éther iodoformé, l'huile créosotée et iodoformée, l'huile goménolée, le naphthol camphré. Toutes ces substances exercent une action analogue et c'est le processus général de leur influence que nous étudierons. Il serait absurde de prétendre que ces substances agissent à titre d'antiseptiques; pour qui connaît l'épaisseur des parois de l'abcès, l'anfractuosité de la cavité, l'infiltration tuberculeuse avoisinante et aussi la situation profonde du bacille, l'antisepsie de l'abcès tuberculeux est aussi illusoire que l'antisepsie intestinale. Les injections modificatrices n'agissent pas de cette façon; elles interviennent tout simplement comme substances toxiques, déterminent une congestion considérable des vaisseaux de la paroi, des hémorragies capillaires et surtout un *afflux abondant de polynucléaires*. Le pus verdâtre avant l'injection, formé de débris cellulaires, se transforme en deux jours en un pus rougeâtre, filant, abondant, formé de nombreux globules rouges et aussi de nombreux globules blancs polynucléaires, dont la plupart sont en voie de destruction. Analysons le pouvoir protéolytique de ce pus. Il s'est entièrement modifié; *avant l'injection, pas de protéase; après l'injection, protéase abondante*.

Ainsi, l'injection modificatrice liquéfie ces produits tuberculeux par une action indirecte : en appelant tout d'abord les

polynucléaires, puis en les détruisant pour mettre en liberté leur ferment protéolytique; c'est ce ferment qui constitue l'agent de liquéfaction.

En ponctionnant l'abcès ainsi traité, on constate que de rouge, qu'il était dans les jours qui suivaient l'injection, le pus reprend sa teinte primitive, en même temps son pouvoir protéolytique disparaît. Il faut répéter cette activation protéolytique, et après quelques injections, la suppuration se tarit; l'abcès se comble et la fluctuation disparaît. La réparation se fait par bourgeonnement après digestion des masses tuberculeuses, comme pour un abcès chaud bien drainé. La répétition des injections n'est pas toujours nécessaire. Pour certains abcès superficiels, une seule ponction suffit et la collection se résorbe comme par enchantement durant la phase d'activation protéolytique.

GOLDENBERG (4) a conseillé un autre procédé d'activation. Au lieu d'injecter une substance modificatrice, il a recours aux injections *de nucléinate de soude*. On peut employer une solution aseptique de nucléinate de soude au 1/100°. Une injection à l'intérieur de l'abcès de 1 ou de 2 centimètres cubes produit un abondant appel de polynucléaires. L'auteur allemand fait suivre cette injection d'une irradiation aux rayons X pour cytolysier les polynucléaires et mettre en liberté leur protéase. L'action curatrice sur les abcès froids se manifeste en quelques jours, deux injections, trois au plus sont nécessaires; nous en avons observé avec J. LAURENCE des exemples démonstratifs. *L'irradiation aux rayons X n'est pas nécessaire* car la destruction leucocytaire se produit d'elle-même et rapidement dans la cavité de l'abcès. D'après les exemples que nous avons suivis le nucléinate de soude agit de la même façon que les injections modificatrices, mais avec une activité accrue.

Quoi qu'il en soit, ces méthodes de traitement (injections de ferments, injections modificatrices, injections de nucléinate de soude) agissent de la même façon en produisant une réactivation de la protéolyse locale. Les injections de ferments apportent elles-mêmes l'élément de la protéolyse, tandis que les injections modificatrices et les injections de nucléinate de

soude le font apporter par les polynucléaires du sang. Dans le premier cas, *il s'agit de protéolyse artificielle ; dans le deuxième de protéolyse naturelle mais toutes deux sont artificiellement provoquées par la thérapeutique.*

Telles sont les conclusions auxquelles nous avaient conduit en 1910, les faits observés avec A. COYON et J. LAURENCE.

A ces deux moyens dont le médecin dispose pour activer la protéolyse d'une suppuration tuberculeuse, il faut en joindre un troisième, accidentel et dangereux : *l'infection secondaire*. Les microbes extérieurs, en infectant l'abcès tuberculeux, peuvent appeler des polynucléaires qui jouent les mêmes rôles que dans les abcès modifiés par les injections thérapeutiques.

Nous avons publié, avec A. COYON (5), un fait curieux qui souligne l'efficacité des infections quand elles restent assez atténuées. Un malade, âgé de 18 ans, porteur d'un pyopneumothorax tuberculeux guérit, grâce à l'intervention d'une infection atténuée à staphylocoques qui transforme son épanchement. La résorption de l'épanchement tuberculeux s'est faite, grâce à l'activation protéolytique consécutive à l'infection staphylococcique.

« Toutes les infections secondaires des suppurations tuberculeuses ne sont pas également dangereuses ; il en est au contraire qui peuvent jouer un rôle modificateur et favorable ; ces cas exceptionnels améliorent la lésion tuberculeuse comme l'injection modificatrice des abcès froids, en favorisant l'arrivée des polynucléaires et la mise en liberté de leur protéase active dont le pus manifeste la présence au cours de l'analyse zymologique. » (COYON et N. FIESSINGER.)

2° Dans les épanchements des séreuses. — L'étude zymologique nous a montré que certains épanchements des séreuses, en particulier les épanchements pleuraux, se comportent comme les abcès froids. Leurs éléments figurés étant uniquement lymphocytaires ne leur apportent aucun ferment protéolytique. Aussi, de même que dans les abcès froids, leur évolution est-elle souvent torpide, chronique et apyrétique. L'épanchement se résorbe avec une extrême lenteur. Cette chronicité d'évolution des épanchements lymphocytaires contrastant

avec la rapidité de la résorption des épanchements à polynucléaires nous fit incriminer l'absence de ferment protéolytique, et chercher avec A. COYON, la détermination d'une protéolyse locale.

Après avoir comparé dans les pleurésies séro-fibrineuses l'action des injections de papaïne, trypsine, de liquides modificateurs (huile goménolée), nous avons eu recours pendant un certain temps à l'activation des épanchements avec des injections de nucléinate de soude à 1 pour 100, stérilisée à 100° à la dose de 4 à 6 centimètres cubes. Ces injections étaient suivies d'une réaction générale et locale : fièvre, frissons, augmentation de l'épanchement, apparition d'un gros souffle, congestion pulmonaire, diminution des urines. Durant cette poussée réactionnelle, on observe deux phénomènes importants : une poussée de leucocytose sanguine qui atteint 20 à 25.000 et surtout une poussée de polynucléose locale. Des polynucléaires apparaissent dans l'épanchement et l'exsudat, devient capable de protéolyse. Le plus souvent, dans les épanchements moyens, il n'est pas nécessaire de recommencer cette injection de nucléinate ; en dix jours au maximum, on voit après la poussée thermique réactionnelle, l'exsudat disparaître progressivement et la pleurésie guérit en une quinzaine de jours.

Ce traitement obéit à certaines indications : il s'applique aux pleurésies chroniques immobilisées de nature tuberculeuse. On se gardera d'y recourir dans les pleurésies aiguës fébriles dont les phénomènes généraux se trouveraient aggravés par le nucléinate de soude. L'activation protéolytique doit être réservée aux pleurésies apyrétiques récidivantes ou chroniques (A. COYON et N. FIESSINGER).

L'ANTIPROTÉASOTHÉRAPIE LOCALE

Cette indication nous est fournie dans les suppurations aiguës à polynucléaires. La protéolyse est alors trop active, elle dépasse la mesure et ne fait ainsi qu'aggraver l'évolution locale et les phénomènes inflammatoires. Modérer l'évolu-

tion de la protéolyse du pus, tel est le but à viser. Pour arrêter cette protéolyse, il faut s'attaquer au ferment lui-même; une seule substance est capable d'une telle influence sans se montrer nocive, c'est l'*antiferment* du sérum humain et du liquide d'ascite. C'est à la physiologie que nous demanderons le médicament, puisqu'elle-même y recourt comme nous l'avons vu pour modérer le ferment protéolytique de ses globules blancs. Cette influence de l'antiferment sur les suppurations méritait d'être étudiée à la fois au point de vue expérimental et clinique.

L'*expérimentation* apporte à ce sujet une confirmation démonstrative. KOLACZEK (6) opère sur le chien et sur le singe. Il provoque à l'aide d'injection d'une solution de nitrate d'argent à 5 p. 100, d'aleurone à 4 p. 100, d'huile térébenthinée, des abcès aseptiques, et à l'aide de cultures de staphylocoques ou de pus d'abcès, des abcès septiques sous-cutanés. L'abcès produit, on injecte de l'antiferment protéolytique dans la cavité. Cette injection suffit à enrayer le processus aigu et à favoriser la résorption de la collection.

On était en droit, en présence de semblables résultats, d'appliquer ce mode de traitement à la thérapeutique des suppurations non tuberculeuses.

1° *Préparation de l'antiferment*. — L'antiferment ne se retrouve pas seulement dans le sérum sanguin : depuis longtemps déjà, on connaît le pouvoir antiprotéolytique de la sérosité d'œdèmes ou liquide d'hydrocèle et surtout du liquide d'ascite de cirrhose alcoolique.

KOLACZEK a surtout utilisé l'antiferment du sérum. Il augmente l'activité de cet antiferment en pratiquant aux animaux plusieurs injections de trypsine. Il propose d'employer le sérum de mouton ou de bœuf préparés par cette méthode. Ce sérum, réduit par évaporation dans le vide, constituerait un antiferment particulièrement énergique.

Le sérum humain recueilli aseptiquement, centrifugé et frais a été employé en Allemagne. Mais il est beaucoup plus facile de se procurer du liquide d'ascite de cirrhose alcoolique. On ponctionne l'ascite avec un trocart monté sur un

tube de caoutchouc stérilisé : le liquide, filtré sur bougie et réparti aseptiquement dans des tubes, est éprouvé en présence de doses variables de trypsine à 1 p. 100 sur milieu albumineux. La conservation est possible pendant plusieurs semaines, à condition de mettre les tubes dans un endroit très frais, ou d'ajouter au liquide ascitique soit des traces d'acide phénique, soit un peu de chloroforme.

2^o Emploi de l'antiferment. — La technique conseillée par les auteurs allemands pour l'emploi de l'antiferment varie suivant les cas : *dans les abcès bien limités*, on injecte, après évacuation du pus par ponction ou incision, de 2 à 4 centimètres cubes d'antiferment, jamais plus de 10 centimètres cubes. Dans les suppurations diffuses ou à cavités multiples, l'injection simple ne suffit pas, même après les larges incisions, qui sont ici de rigueur ; il faut, pour obtenir un effet utile, imbiber d'antiferment de larges compresses de gaze, les appliquer sur les lèvres et dans les anfractuosités de la plaie et empêcher leur dessiccation au moyen d'un pansement approprié. Enfin s'agit-il d'un phlegmon des gaines tendineuses, des bains de sérum ou de liquide ascitique remplaceront avantageusement les compresses imbibées d'antiferment.

3^o Résultats obtenus. — Les premiers, MULLER et PEISER mirent en œuvre dans une centaine de suppurations ce traitement par les antiferments. Jamais ils n'observèrent le moindre accident. Trois phénomènes heureux se produisent au contraire : la diminution de la suppuration, la rapide démarcation et le nettoyage des plaies, la chute de la température. La guérison se fait rapidement à la suite de ce traitement.

De leurs observations, MULLER et PEISER (7) tirent les conclusions suivantes :

L'action de l'antiferment est rapide et définitive dans les suppurations limitées, moins efficace dans les suppurations diffuses (phlegmons diffus, panaris, phlegmons des gaines tendineuses). On ne peut, en effet, dans ce dernier cas,

malgré des incisions larges et multipliées, espérer atteindre au moyen de l'antiferment qu'une faible étendue du foyer inflammatoire. Furoncles et anthrax doivent être rapprochés de ces suppurations diffuses : ici encore, l'action de l'antiferment est incertaine.

Enfin, dans un troisième groupe constitué par les suppurations osseuses (ostéomyélite aiguë ou chronique), cette action devient tout à fait problématique, par suite de la difficulté de faire pénétrer l'antiferment jusqu'au foyer suppuré. Des incisions très étendues pourraient cependant faire disparaître cette difficulté.

MULLER et PEISER remarquent encore que le sérum humain ou le liquide d'ascite possèdent la propriété d'accélérer la délimitation de la nécrose et de dessiner franchement le sillon d'élimination.

Les observations de KOLACZEK sont aussi démonstratives que celles de MULLER et PEISER.

Le manuel opératoire consistait en ponction et aspiration du pus, lavage de la cavité au sérum chloruré sodique et injection d'antiferment répétée à trois reprises. Presque toujours, les suites affectaient les mêmes caractères : chute thermique brusque, disparition des phénomènes douloureux, diminution du pus.

Avec JOCHMANN et BÆTZNER (8), ALFRED PEISER (9), HAGEN (10) les observations confirmatives se multiplient.

KOLACZEK (11) va même jusqu'à conseiller ce traitement dans l'empyème.

LENZ (12) obtient, par l'emploi de l'antiferment du liquide d'ascite, des résultats remarquables dans le traitement des suppurations oculaires et conjonctivales des abcès des paupières et des dacryophlegmons.

A. KANTOROWICZ (13) traite avec succès par la même méthode un hématome suppuré, un abcès tuberculeux infecté, un abcès chaud sous-cutané, une mastite, des furoncles ; il observe régulièrement l'assèchement et le bourgeonnement de la plaie. Nous-même avec LAURENCE (14), avons utilisé dans plusieurs circonstances ce traitement des suppurations aiguës par la neutralisation protéolytique. La ponction de la

collection suivie d'injections dans la cavité abcédée de 2 centimètres cubes d'antiferment ne nous a jamais paru suffisante; dans ces cas, l'amélioration ne se dessine pas; tôt ou tard, on doit recourir à l'ouverture de l'abcès. Mais, quand cet abcès est ouvert et évacué, l'injection d'antiferment ou mieux le pansement avec des mèches imbibées d'antiferment s'accompagne toujours d'une diminution de la douleur; la suppuration se tarit, la plaie se décongestionne et le bourgeonnement comble rapidement la cavité suppurée.

Ainsi l'antiferment constitue un élément sédatif; son action favorable se manifeste surtout sur l'élément douleur. Mais, pour exercer cette heureuse influence, l'antiferment doit être appliqué seulement aux collections bien délimitées. Nous avons observé, avec J. LAURENCE, plusieurs types de suppuration : phlegmon fistulisé de la jambe, plaie contuse suppurée de la région deltoïdienne, phlegmon diffus de la main et de l'avant-bras droits, où le traitement de l'antiferment a sinon échoué, du moins n'a été suivi d'aucune amélioration notable. Il faut donc borner ce traitement aux abcès superficiels bien délimités ouverts au bistouri.

BRUNIG (15) rapporte les résultats qu'il a obtenus en employant pour le traitement des suppurations une antitrypsine artificielle (sérum du cheval traité par la trypsine). Ces résultats sont satisfaisants et analogues à ceux obtenus par les auteurs précédents dans les collections limitées, les suppurations diffuses, et les suppurations avec corps étrangers, par contre, ne retirent aucune amélioration de l'emploi de ce traitement.

Devant la limitation de ces indications, on ne peut s'empêcher de douter de l'action résolutive de l'antiferment. Pour nous faire une opinion, nous avons comparé une adénite suppurée traitée par l'antiferment après ouverture et une adénite suppurée traitée par la simple ouverture. De la comparaison de ces deux faits, on peut conclure que l'antiferment est loin de posséder une action curatrice; la guérison n'est pas activée par son emploi. Loin de nous montrer aussi optimiste que les auteurs allemands, nous concluons en signalant le rôle sédatif et décongestionnant de l'antiferment sur les sup-

purations localisées. C'est un adjuvant utile qui peut être associé avec succès au traitement chirurgical.

L'action relativement limitée de l'antiferment se comprend avec facilité. L'antiferment n'agit que sur un des facteurs de la suppuration; il neutralise l'influence trop énergique du ferment protéolytique de la suppuration, mais il reste sans effet sur les éléments microbiens. L'antiferment, en effet, ne possède aucun pouvoir bactéricide. MULLER, KOLACZEK, KANTOROWICZ l'ont démontré. Il n'agit donc pas en détruisant les éléments microbiens, mais en neutralisant l'action des ferments protéolytiques leucocytaires, dont l'intensité dépasse le but.

Les applications d'antiferment ne sont donc qu'un adjuvant du traitement chirurgical, et leur efficacité est loin d'être constante. Mais, en présence des résultats obtenus, vu l'extrême simplicité et la parfaite innocuité de son emploi, en raison aussi de ses propriétés sédatives, qui paraissent indiscutables, l'antiferment mérite d'être utilisé dans le traitement des suppurations aiguës, ou plus exactement de certaines suppurations aiguës.

Les abcès profonds, d'origine viscérale ou osseuse, les suppurations diffuses, les infections aboutissant à la nécrose des tissus atteints échapperont le plus souvent à l'action de cette méthode thérapeutique nouvelle, dont les abcès aigus nettement collectés pourront, au contraire, retirer un bénéfice des plus réels.

LA LEUCOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

Différentes méthodes ont pris jour dans ces dernières années qui ont pour but de provoquer des réactions leucocytaires, et de cette façon, d'amplifier l'action de leurs diastases. Ces méthodes peuvent être classées sous le nom de méthodes leucothérapiques.

Certaines d'entre elles ont recours à des excitations locales : ce sont les injections de protéines étrangères, lait,

sérum autolysé ou non, vaccins microbiens non spécifiques, cultures vieilles du Professeur PIERRE DELBET. Toutes provoquent après un choc plus ou moins marqué une leucocytose à prédominance de polynucléaires. Cette leucocytose atteint des taux variables de 12.000 à 20.000 leucocytes par millimètre cube.

D'autres agissent d'une façon plus diffuse : c'est le nucléinate de soude, par exemple, dont l'emploi fut préconisé par CHANTEMESSE et KAHN (16).

Ce médicament, injecté à la dose de 40 centigrammes sous la peau, possède la propriété de provoquer, six à huit heures après l'injection, une hyperleucocytose considérable avec élévation du pouvoir phagocytaire des globules blancs. Cette leucocytose provoquée s'accompagne nécessairement d'une activation de la protéolyse, de telle sorte que le processus réactionnel prend une grande complexité. Ce traitement aurait pu enrayé, sinon guérir, des manifestations péritonéales survenues de la perforation intestinale expérimentale (S. DIEZ et J. CAMPORA), de même qu'en clinique (CHANTEMESSE et KAHN).

Cette efficacité thérapeutique des leucocytoses provoquées avait par contre paru discutable à F. RAMOND (17). Cet auteur avait montré que ces leucocytoses, qu'elles soient formées de polynucléaires (injections de nucléinate) ou de mononucléaires (injections de pilocarpine) (BESREDKA) ou d'iode (LABBÉ et LORTAT-JACOB) restent sans effet sur une infection ultérieure ; par contre, elles enrayent une infection contemporaine.

Le problème a une grande importance et nous ne pouvons l'aborder ici que d'une manière superficielle. Trois points méritent de nous arrêter se rapportant au traitement : 1° des affections du système nerveux ; 2° des infections tuberculeuses ; 3° des états infectieux aigus.

1° DANS LE TRAITEMENT DES AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX. — Le nucléinate de soude n'a pas été employé que dans les infections. JEAN LÉPINE (18) en 1907, plus récemment FISCHER (19) (de Prague), puis DONATH (20) (de Budapest) l'ont préconisé comme traitement de certaines aliénations mentales en particulier comme traitement de la paralysie

générale. Dans un travail d'ensemble, JEAN LÉPINE (21) rapporte les résultats qu'il a obtenus en injectant à intervalles assez rapprochés 40 à 50 centigrammes de nucléinate de soude. Ces résultats, loin d'être aussi satisfaisants que ceux rapportés par les auteurs allemands, sont cependant très intéressants et les plus beaux résultats se rapportent aux confusions mentales aiguës ou subaiguës dont 7 sur 8 ont guéri par ce traitement; par contre, échec complet dans la paralysie générale.

2° DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE. — Deux méthodes thérapeutiques peuvent au cours de la tuberculose provoquer des réactions mononucléaires et toutes deux paraissent parfois pouvoir enrayer la marche de cette infection : ce sont la thérapeutique par les sels de terres rares et la thérapeutique par les injections huileuses sous-cutanées. GRENET et ses collaborateurs ont insisté sur la première méthode et montré son efficacité dans certaines tuberculoses cutanées ou ganglionnaires. Nous-même depuis de nombreuses années avons préconisé la lipothérapie (injections d'huile cholestérinée ou lécithinée) pour le traitement de la tuberculose pulmonaire et en avons tiré dans certaines circonstances des résultats intéressants. Nous avons pratiqué à différentes reprises des injections de cire d'abeilles en émulsions aqueuses, en dissolution huileuse à des tuberculeux pulmonaires sans aucun résultat. La cire se résorbe d'ailleurs lentement. Nous avons, à d'autres époques, tenté des injections intraveineuses de cire d'abeilles colloïdale, que nous avait préparée obligeamment M. GRIGAUT au laboratoire DAUSSE; ces injections provoquèrent des réactions de chocs plus nuisibles qu'utiles et ne furent suivies que d'améliorations courtes, inconstantes, éphémères. Nous avons depuis abandonné la cire pour garder l'huile d'olive, plus facile à injecter, plus facile à résorber.

Certains arguments expérimentaux encouragent la lipothérapie dans la tuberculose. T.-B. KEYES (22) réussit à immuniser des bœufs en leur injectant de l'huile par la voie sous-cutanée. D'autre part, CLAUDE, puis GUGEROT (23) ont remarqué que les cobayes inoculés par la voie péritonéale

avec des doses faibles de bacilles de Koch virulent et traités ensuite tous les deux jours, puis tous les huit jours à l'aide d'injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'huile contenant 1 à 2 centigrammes de lécithine, présentaient une survie très longue pouvant atteindre un an. D'autres expériences qui nous sont personnelles aboutissent, à cette même conclusion que les animaux traités par les graisses phosphorées ou non présentent une résistance plus considérable à l'infection tuberculeuse que les témoins normaux.

Nous avons établi (24) que chez les animaux traités pendant de longs mois par des injections sous-cutanées d'huile lécithinée, on observait à la fois l'augmentation de volume des ganglions lymphatiques et de la rate, organes lipasogènes, et l'élévation du pouvoir lipasique de ces organes. Ces animaux présentent une plus grande résistance à la tuberculose. Ces idées exposées en 1910 ont subi dans ces dernières années des développements qui n'en ont pas toujours été heureux. On a cherché à préparer différents produits : vaccins ou autres, à constitution grasseuse. Les auteurs n'ont pas toujours saisi l'imperfection *a priori* de cette méthode thérapeutique qui ne s'applique qu'à un des facteurs de la maladie, le terrain. Soigner le terrain, n'est guérir la maladie qu'en tant que la virulence bactérienne soit faible. C'est l'échec certain pour des microbes virulents. La lipothérapie ne peut, en aucune façon, engendrer une immunité contre la tuberculose.

Certains auteurs, et en particulier MANOUKHINE (25) et TRÉMOLIÈRES (26) ont obtenu quelques heureux résultats dans certaines tuberculoses par l'irradiation splénique. MANOUKHINE croit que cette irradiation provoque une leucocytolyse et ainsi une libération des anticorps spécifiques et des ferments que contiennent ces leucocytes. Pour F. TRÉMOLIÈRES, P. COLOMBIER et P. ARIS (27), l'irradiation à faibles doses, de la rate et de la moelle osseuse des tuberculeux provoque une stimulation du système hématopoïétique. Les globules blancs se multiplient et on voit apparaître une hyperlymphocytose avec éosinophilie « analogues à celles qu'on observe à la fin des poussées évolutives, marquant la phase critique que traversent les malades en voie d'amélioration ». Mais

qu'il s'agisse de leucocytose ou de leucocytopoïèse, c'est l'appareil lymphoïde qui est influencé. La conception est intéressante mais quant aux résultats, ils demandent confirmation et ne semblent pas appartenir à ceux que l'on constate facilement.

3° DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS AIGUES. — Depuis longtemps déjà, on a préconisé dans le traitement des états infectieux des actes thérapeutiques dont la conséquence directe était une exaltation des fonctions leucocytaires.

On peut envisager deux types de leucocytothérapie :

L'auto-leucocytothérapie ;

L'hétéro-leucocytothérapie.

Dans l'*auto-leucocytothérapie*, on emploie comme agent actif les propres leucocytes du malade, qu'on en stimule simplement la formation, qu'on en favorise la destruction ou bien qu'on les isole pour les réinjecter ensuite. L'*hétéro-leucocytothérapie* consiste à injecter des leucocytes étrangers.

L'auto-leucocytothérapie. — Toute intervention toxique, protéinique ou protéosique, outre les phénomènes de choc avec leucopénie au début, agit par leucogénie. C'est le cas pour les sérums et les vaccins non spécifiques, pour le lait, pour les peptones et pour les métaux colloïdaux de toutes sortes. Toute substance qui rompt l'équilibre colloïdal déclenche une poussée de leucocytose. Cette leucocytose aide aux réactions infectieuses ; il faudrait pouvoir préciser le déterminisme de cette aide et c'est ce que nous ne pouvons pas faire dans l'état actuel de nos connaissances. On en saisit quelques parcelles, on devine le coup de fouet donné aux oxydations, on soupçonne l'importance des bouleversements biochimiques qui touchent les molécules protéiques et nucléoprotéiques par les déchets éliminés par les urines. Mais la part exacte qui revient dans ces phénomènes aux ferments leucocytaires n'est qu'hypothèse ; on peut difficilement faire le partage entre ce qui revient aux leucocytes et aux viscères. La connaissance précise des ferments leucocytaires permet de prévoir l'importance de cette thérapeutique leucogénique dans les infections aiguës contre lesquelles on ne possède

pas de thérapeutique spécifique. C'est de cette façon qu'on peut comprendre l'action seconde de la protéinothérapie et de la protéosothérapie.

Dans un travail récent, M. CAFFARATTI et L. GAIDANO (28) passent en revue les réactions qui suivent l'introduction parentérale d'une substance protéique. Leur étude nous montre l'importance des réactions diastasiques. Il se produit :

a) Une réaction leucocytaire : augmentation totale des leucocytes, augmentation des neutrophiles, parfois augmentation des monocytes et finalement augmentation du nombre des lymphocytes.

b) Une augmentation du pouvoir agglutinant et du pouvoir antigène (en particulier, augmentation du titre des corps immunisants et de l'alexine).

c) Une augmentation du pouvoir de coagulation du sang ou de la lymphe du conduit thoracique.

d) Enfin une augmentation du ferment protéolytique, lipolytique et glycolytique (augmentation du taux du glucose du sang dû à l'augmentation de la glycolyse).

Il semble bien que cette protéine étrangère introduite par voie parentérale agisse en provoquant un double phénomène leucocytaire :

Une augmentation des fonctions aspécifiques actives qui favorise l'élimination, la neutralisation, la destruction des produits de la combustion cellulaire ;

Une augmentation des fonctions aspécifiques, que les auteurs italiens qualifient de passives, par l'augmentation des catalyseurs, des oxydases, des peroxydases, des hormones endocrines, par la saturation de la valeur toxique de la molécule protéique et sa transformation en une molécule inoffensive.

En somme, la réaction leucocytaire provoquée engendre des phénomènes complexes où collaborent les fonctions spécifiques et les actions fermentatives non spécifiques.

De même, que CAFFARATTI et GAIDANO, nous avons observé, en utilisant surtout le lait, une amélioration rapide au cours de certaines maladies infectieuses. Pour la pneumonie, la

bronchopneumonie, les congestions pulmonaires, le rhumatisme articulaire aigu, petits états septicémiques, infection puerpérale, infections gonococciques, conjonctivites et arthrites, ostéomyélites, phlegmons, infections diffuses sous-cutanées, cette méthode thérapeutique donne d'excellents résultats : diminution des réactions fébriles et des signes infectieux dans les infections diffuses, affaissement des signes d'infection localisée, limitation, résorption ou suppression rapide dans les infections limitées.

Dans l'action de cette leucothérapie, il semble que le rôle primordial revienne aux polynucléaires neutrophiles dont le nombre augmente si brusquement. Or, ces polynucléaires sont, comme nous l'avons vu, les porteurs des ferments les plus actifs. On peut très bien les considérer comme les grands neutralisateurs de l'organisme.

KOBZARENKO (29) a montré que les leucocytes de cheval possèdent le pouvoir de neutraliser le poison diphtérique. Pour le poison tétanique, les leucocytes de cheval ne peuvent ni l'absorber, ni le neutraliser, mais les leucocytes du lapin possèdent cette propriété. Cette neutralisation des toxines est en rapport avec leur activité vitale. Mais cette neutralisation ne s'adresse pas seulement aux toxines microbiennes, elle existe pour toutes les molécules étrangères. Le rôle des leucocytes est de transformer, d'assimiler les substances hétérogènes, de réduire les molécules agressives en plus petites molécules inoffensives. Les leucocytes polynucléaires font perdre à ces molécules leur personnalité biochimique pour les adapter à la personnalité de l'organisme; ce sont en somme les réalisateurs de l'équilibre biologique normal. Une infection, une intoxication, même au repos provoquent le même type de réaction polynucléaire, et cette réaction vise un même but : la continuité de la personnalité. La protéino-la protéoso- ou même l'hétérogénothérapie, toutes méthodes thérapeutiques qui provoquent artificiellement ces réactions, peuvent de la sorte activer la défense contre les processus morbides. Mais il ne faut pas seulement tenir compte de ces réactions; il y a le caractère, la puissance de l'agression infectieuse ou toxique, qui limitent forcément l'efficacité de

cette thérapeutique. La leucothérapie vaut ce que valent les leucocytes d'une part, et la résistance de la cause morbide de l'autre et, somme toute, faire de la leucothérapie, c'est demander au leucocyte la médication contre l'infection.

Une autre méthode d'auto-leucocytothérapie consiste dans la pratique de l'abcès de fixation. L'abcès de fixation est obtenu par la méthode de Fochier, en injectant dans le tissu cellulaire sous-cutané deux centimètres cubes d'essence de térébenthine. On en a préconisé l'emploi dans différents états septicémiques (infections puerpérales, streptococciques, staphylococciques, pneumococciques) et dans différentes maladies infectieuses (grippe, encéphalite épidémique, méningite cérébro-spinale).

La formation d'une collection suppurée et son ouverture peuvent être suivies d'une sédation plus ou moins marquée des signes généraux. On peut expliquer cette influence en invoquant deux opinions : soit que le pus de l'abcès ait fixé les microbes ou toxines en circulation, soit que la formation de cet abcès exalte à distance les réactions générales de défense.

A l'appui de la première façon de voir, il y a certaines constatations importantes. Jacques CARLES (30) (de Bordeaux) a retrouvé dans le pus des abcès provoqués l'arsenic, le mercure ou le plomb chez les animaux intoxiqués par ces produits. Ces substances toxiques s'accumulent dans le pus à un taux plus élevé que dans le foie, le cerveau ou la rate où s'emmagasinent ces poisons.

Pour les infections, le problème est plus difficile à résoudre. Les bactéries se trouvant détruites par l'essence de térébenthine, M. NETTER constate comme nous l'avons fait souvent que ces pus restent au début toujours aseptiques. On ne peut savoir à cause de l'influence de l'essence de térébenthine si oui ou non il y a eu fixation bactérienne. Récemment, M. NETTER (31) dans un cas de méningite à pneumocoques, est arrivé à déceler, avec CESARI, dans le pus de l'abcès de fixation une précipito-réaction avec un sérum spécifique antipneumococcique; cette précipito-réaction semblerait prouver la présence d'un antigène pneumococcique

dans le liquide autolysé de cet abcès. D'autres expériences sont nécessaires pour confirmer cette importante constatation.

On peut aussi expliquer l'action des abcès de fixation d'une autre façon en invoquant l'importance des résorptions toxiques qui exaltent le processus de défense. L. BORDIN et R. TURPIN (32) insistent sur la part qui revient aux ferments leucocytaires.

« Les ferments leucocytaires entrent en jeu et aboutissent à la leucocytose et à la nécrose tissulaire. Les produits de désintégration des albumines sont résorbés en même temps que les ferments lytiques et déterminent dans l'organisme des réactions importantes. On constate en particulier une augmentation de l'azote total, du sang et de l'azote urinaire, analogue à celle observée dans les inflammations septiques et à la suite de l'injection de protéines étrangères ». C'est de cette façon qu'agirait l'abcès de fixation pour briser, comme l'a montré BORDIN, le rythme fébrile de certaines septicémies méningococciques. C'est de cette façon que l'abcès agirait sur l'évolution de certaines encéphalites épidémiques.

Le mode d'action de l'abcès de fixation est donc particulièrement complexe : fixation bactérienne probable, exaltation des réactions générales certaine.

L'hétéro-leucocytothérapie est employée sous deux formes : soit d'extraits leucocytaires provenant d'abcès aseptique de l'animal, soit d'extraits d'abcès septiques stérilisés de l'homme. Dans le premier cas, les ferments leucocytaires agissent à l'état pur ; dans le second, ils associent leur action à celle des ferments bactériens.

Il y a longtemps déjà, comme nous le résumions avec MANOUKHINE et KROTUNITZKY, que l'on a cherché à injecter des leucocytes pour lutter contre l'infection générale.

HISS et ZINSSER, dans un article paru en 1908 sur le pouvoir anti-infectieux des associations leucocytaires, signalent qu'ils ont obtenu une chute brusque de la température chez les pneumoniques, et chez d'autres malades, en injectant des extraits de leucocytes de lapin. MANOUKHINE

expérimente avec le même succès en utilisant les leucocytes du malade lui-même. Nous-même (34) avons pratiqué avec succès pour le traitement de certaines infections aiguës une auto-leucocytothérapie à l'aide des injections aseptiques de nucléinate de soude à 1 p. 100.

Ces travaux étaient les premiers faits dans cette direction, tentatives encore incertaines et hésitantes en 1914. Les recherches récentes leur donnent un nouveau reflet.

BRIDRÉ (35) traite avec des leucocytes du cheval, la lymphangite ulcéreuse du cheval. De cette technique dérive un nouveau mode de traitement chez l'homme. Le pus térébenthiné du cheval est dilué dans 25 fois son volume d'eau salée à 7 p. 1.000, phénolée à 5 p. 1.000 et réparti en ampoules de 2 centimètres cubes. BRIDRÉ et SENNELET (36) traitent 13 typhus exanthématiques de cette façon, et ceci avec un certain succès.

M. NETTER (37) a recours aussi à plusieurs reprises à ces injections de pus térébenthiné; il jugule une fièvre intermittente méningococcique remontant à 102 jours qui avait résisté à des injections de lait et guérit une méningite à méningocoques que n'avait pu améliorer une sérothérapie intensive. Ce fait se rapproche d'observations analogues de PHILIPP HANSON HESS et HANS ZINSSER qui rapportent 14 cas de méningites suppurées, guéries à la suite d'injections sous-cutanées d'extrait de leucocytes.

Il est plus facile de préparer et d'utiliser les extraits leucocytaires d'abcès septiques. Dans ceux-ci, les ferments bactériens d'espèces différentes suivant les cas associent leur action à celle des ferments leucocytaires. Cette association peut rendre difficilement comparables ces injections de pus septique, mais cette cause d'erreur est, somme toute, peu importante. Il est plus difficile, à notre avis, de comparer les pus entre eux par leur seule concentration leucocytaire et par la qualité fermentative de leurs leucocytes. Ce sont ces causes de variations dans la teneur en diastases qui compromettent la constance de ces actions thérapeutiques. Aussi les résultats obtenus n'ont-ils pas la régularité de l'action chimiothérapique.

On a employé cette hétéro-leucocytothérapie dans différentes circonstances : en chirurgie d'abord, en médecine ensuite.

Nous avons, pendant la guerre, employé à plusieurs reprises pour le traitement des infections des plaies les injections de pus stérilisé par l'iode suivant la technique préconisée par WEINBERG et SEGUIN. Nous en avons obtenu quelques réactions heureuses, mais sans une régularité suffisante, ni une efficacité certaine.

Les essais de pyothérapie, depuis cette époque, sont nombreux. L'origine de ce pus varie seule. DUFOUR avec M. DEBRAY (38), puis avec différents collaborateurs, traite l'arthrite blennorragique par des injections sous-cutanées de liquide articulaire sans aucune stérilisation et en obtient d'excellents résultats.

VALLET (38) prépare son matériel en traitant 5 centimètres cubes de pus avec 1 centimètre cube de chloroforme et en diluant ensuite dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique. En injectant tous les 2 jours 1 à 2 centimètres cubes de ce liquide, il traite et améliore deux pleurésies suppurées, une cystite calculeuse, une arthrite blennorragique du genou et un abcès de la hanche à streptocoques.

C'est à peu de chose près la technique de préparation employée par les différents auteurs. Pour notre compte, nous préférons à la stérilisation au chloroforme trop insuffisante, la stérilisation iodée ou phéniquée faible plus efficace. Les observations où cette pyothérapie a donné des résultats satisfaisants sont d'ordres très divers : suppurations phlegmoneuses, urinaires, bronchiques [POLIDORI (40)], phlegmon de la main (PAISSEAU et ALCEK), pleurésie purulente à pneumocoques (DUFOUR), suppurations du chancre mou [CRUVEILHIER (41), L. BODIN et R. TURPIN]. Dans cette dernière circonstance, L. BODIN et R. TURPIN signalent dans 55 p. 100 des cas, la sédation des phénomènes inflammatoires et douloureux, la détersion du chancre et la diminution rapide de la suppuration. Le vaccin employé par ces auteurs est très faible : 3 anses de platine de pus pour 1 centimètre cube de sérum et la stérilisation s'obtient par la solution iodo-iodurée

suivant la technique de RAUQUE et SENEZ. Les réactions locales et générales que provoquent ces injections sont nulles ou presque nulles.

On n'a pas employé que de la pyothérapie des suppurations des plaies; certains auteurs ont proposé d'agir de la même façon avec ces milieux de constitution si variables que sont les crachats : c'est ce que l'on a appelé la *ptysmathérapie*. PARI l'emploie pour traiter certaines bronchopneumonies grippales, VALLET et MARBAIS opèrent d'une façon analogue. Ce sont, à notre avis, de pitoyables opérations thérapeutiques. Le crachat est un milieu trop complexe et trop variable comme constitution pour qu'on puisse baser sur son emploi une thérapeutique quelconque.

La pyothérapie autogène expose aux mêmes inconvénients. Certainement, comme le supposent L. BOLDIN et R. TURPIN, on peut espérer agir ainsi d'une double façon, en faisant une protéosothérapie et une vaccinothérapie, mais cette vaccinothérapie est à densité trop faible et trop variable pour donner un résultat. La leucocytothérapie qu'elle soit aseptique ou septique, qu'elle soit hétérogène ou autogène, n'agit que par son action fermentative et par son action protéosique. C'est une manière de provoquer un choc atténué, minime, variable suivant les malades, variable suivant les maladies. Comme les concentrations leucocytaires varient et sont difficilement comparables, comme ces leucocytes eux-mêmes peuvent ne pas présenter les mêmes charges fermentatives, les moyens d'action ne possèdent pas de régularité. C'est pourquoi, nous avons toujours préféré recourir à l'auto-leucocytothérapie que provoque cette médication si facile à manier que sont les injections intramusculaires de 5 centimètres cubes de lait bouilli stérilisé. De la sorte, la réaction nous la demandons aux leucocytes mêmes du malade, et c'est souvent plus prudent et plus efficace à la fois.

Nous avons cependant cherché récemment à préparer un extrait leucocytaire qui, par suite d'une autolyse prolongée sur chloroforme, avait libéré ses ferments et protéolysé les albumines du pus; cette autolyse prolongée rendait plus

facile la comparaison en diffusant les diastases leucocytaires. Cet autolysat dilué ensuite est stérilisé à l'acide phénique faible et mis en ampoules. Nous l'avons utilisé dans différentes circonstances : processus inflammatoires aigus, septicémies, furoncles ; les résultats que l'on en obtient ne nous paraissent jusqu'à maintenant ni plus efficaces, ni moins dangereux que ceux qu'on obtient par les injections de bouillon de Delbet ou de lait stérilisé. Nous continuons cette étude et perfectionnons le mode de préparation de ces extraits leucocytaires. C'est qu'en effet le côté délicat de la méthode réside dans la stérilisation de ces extraits. Il faut obtenir le plus grand rendement en employant un mode de stérilisation qui détruise les bactéries sans toucher aux ferments leucocytaires. La chaleur est un moyen de stérilisation trop puissant, un chauffage à 65 degrés détruit les ferments tout en ne suffisant pas pour stériliser les bactéries. La solution iodo-iodurée diminue aussi l'action diastasique ; le chloroforme serait parfait ; il ne touche pas aux ferments, mais il ne suffit souvent pas pour les bactéries. Il faut compléter sa stérilisation par l'action des solutions phéniquées faibles, qui malheureusement à la longue, détruisent la puissance diastasique ; les renseignements techniques montrent comment un pareil problème se heurte à des difficultés et comment on ne peut espérer, pour le moment, comparer d'une façon scientifique des extraits leucocytaires.

Nous n'avons jamais observé de suppurations à la suite des injections de leucocytes. On en a cependant signalé quelques observations ; il faut alors incriminer une stérilisation imparfaite. Dans chaque préparation d'extrait leucocytaire, il est nécessaire de faire des cultures de contrôle. Celles-ci sont d'autant plus utiles qu'on ne peut être certain en manipulant des pus de concentration leucocytaire différente d'obtenir une stérilisation complète avec une technique rigoureusement identique. Nous avons, en effet, démontré que le pouvoir stérilisant d'un antiseptique agissant dans une solution albumineuse était d'autant plus faible que la concentration protéique du milieu devenait plus forte (42).

Cette difficulté technique est le principal obstacle que ren-

contre la leucocytothérapie hétérogène. Toutes les recherches actuelles conservent ainsi un cachet personnel dont il ne faut exagérer l'importance. La méthode ne peut et ne doit encore entrer dans la pratique courante. Et jusqu'à nouvel ordre, il faut se contenter de l'auto-leucocytothérapie par ces moyens si variés comme action et comme indications que sont les abcès térébenthinés, les injections intra-musculaires de lait et les injections sous-cutanées de bouillon Delbet ou de vaccins hétérogènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. COYON, N. FIESSINGER et J. LAURENCE. Comment on guérit un abcès froid. *Journal des Praticiens*, 2 octobre 1909.
2. JOCHMANN et BAETZNER. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1 dez. 1908, n° 49.
3. A. KANTOROWICZ. Ferment und Antifermentbehandlung eitriger Prozesse. *Münchener Med. Woch.*, 13 juillet 1909, n° 28, p. 1.419.
4. GOLDENBERG. Ueber die Fermentbehandlung tuberkulöser Abzesse. *Münch. Med. Woch.*, 5 janvier 1909.
5. A. COYON et N. FIESSINGER. Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Etudes des réactions digestives des leucocytes. *Presse médicale*, 16 octobre 1909.
6. HANS KOLACZEK. Neue Heilbestrebungen in der Behandlung eitriger Prozesse. *Münchener Mediz. Wochenschr.*, 22 déc. 1908, p. 2.635 et Ueber Antifermentbehandlung eitriger Prozesse ohne Inzision. *Centralblatt für Chirurgie* 1908, n° 30.
7. MÜLLER et PEISER. Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung eitriger Prozesse. *Münchener Medizin Woch.*, 28 avril 1908, p. 891.
8. JOCHMANN et WILH. BETZNER. Ueber die Einwirkung von tryptischen Fermentlösungen auf örtliche chirurgische Tuberkulose und über Antifermentbehandlung eitriger Prozesse. *Münch. mediz. Wochenschr.*, n° 48, 1^{re} déc. 1908, p. 2.473.
9. ALFRED PEISER. Ueber Antifermentbehandlung eitriger Prozesse ohne Inzision. *Centralblatt für Chir.*, 1908, n° 28.
10. HAGEN. Die Behandlung eitriger Prozesse mittels Antiferment. Aertzlicher Verein in Nürnberg. *Münch. mediz. Wochenschr.*, n° 38, p. 2.018.
11. KOLACZEK. Traitement des abcès chauds par l'injection d'antiferment du sérum sanguin XXXVIII^e Congrès Soc. allem. chir., Berlin, 14-17 avril 1909.
12. LENZ (Breslau). Ueber die Verwendbarkeit der Antifermentbehandlung eitriger Prozesse in der Augenheilkunde [35. Zusan. der optalm. Gesellsch. in Heidelberg, 5, 6, 7 août 1908]. *Münch. mediz. Wochenschr.*, n° 38, p. 2.011.
13. A. KANTOROWICZ. Ferment und Antifermentbehandlung eitriger Prozesse. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 13 juil. 1909, n° 28, p. 1.419.
14. NOEL FIESSINGER et JOSEPH LAURENCE. Traitement des suppurations aiguës par l'antiferment protéolytique. *Journal des praticiens*, 27 nov. 1909.
15. BRUNIG. *Deutsch. Zeitschr. f. chir.* 1909, Bd CIII, fasc. 36, p. 390.
16. CHANTEMESSE et KAHN. Sur la prophylaxie et le traitement de l'infection péri-

- tonéale à l'aide de l'hyperleucocytose provoquée par le nucléinate de soude. *Acad. de méd.*, 11 juin 1907.
17. F. RAMOND. Action thérapeutique des leucocytoses provoquées. *Presse médicale*, 20 février 1904.
18. JEAN LÉPINE. Essai de traitement de divers états mentaux par la réaction provoquée au moyen du nucléinate de soude. *Lyon médical*, 10 novembre 1907, t. CIX, p. 788.
19. FISCHER. Cité par Jean Lépine.
20. DONATH. Cité par Jean Lépine.
21. JEAN LÉPINE. Le nucléinate de soude et la leucothérapie en thérapeutique mentale. *Presse médicale*, 19 janvier 1910.
22. T.-B. KEYES. The cure and prevention of bovine tuberculos. Subcutaneous injections of oil. *Americ. Veter. Rev.*, XXVIII, 1904.
23. H. GOUGEROT. Reproduction expérimentale des cirrhoses tuberculeuses du foie. *Rev. de médecine*, 10 février 1909.
24. NOEL FIESSINGER. La protéinothérapie et la protéosothérapie d'après les recherches modernes. *Journal des Praticiens*, 20 et 27 mars 1920.
25. MANOUKHINE. Le traitement de la tuberculose par la leucocytolyse consécutive à l'irradiation de la rate. Paris. J.-B. Baillière, 1921.
26. TRÉMOLIÈRES et COLOMBIER. Traitement de la tuberculose pulmonaire par la radiothérapie des organes hématopoïétiques. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 14 février 1922.
27. F. TRÉMOLIÈRES, P. COLOMBIER et P. ARIS. Les variations de la formule hémoleucocytaire, au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la radiothérapie indirecte. *La Presse médicale*, 9 mai 1923, n° 37, p. 417.
28. M. CAFFARATTI et L. GARDANO. La proteinoterapia nelle infezioni studiata del punto di vista della formula leucocitaria. *Minerva Medica*. Anno III, n° 6, 15 marzo 1923.
29. KOZARENKO. Recherches sur la fixation des toxines par les leucocytes. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXIX, n° 4, 1915, avril, p. 190-191.
30. JACQUES CARLES (de Bordeaux). Les abcès de fixation dans les maladies infectieuses et les intoxications. *Thèse de Bordeaux*, 1902.
31. A. NETTER et E. CESARI. Méningite suppurée à pneumocoques consécutive à une otite compliquée de paralysie faciale, guérison après abcès de fixation. Présence des antigènes du pneumocoque type II dans le pus de l'abcès. *Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris*, n° 18, 31 mai 1923, p. 763.
32. L. BODIN et R. TURPIN. La pyothérapie. *Le Bulletin médical*, 1923, p. 199-202.
33. J.-J. MANOUKHINE, NOEL FIESSINGER et G.-A. KROLUNITSKY. Action des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs et sur les leucocytolysines du sang. *Revue de médecine*, 10 juillet 1912.
34. NOEL FIESSINGER et PIERRE-LOUIS MARIE. Les ferments digestifs des leucocysines. Maloine, 1910.
35. BRIDRÉ. Leucocytothérapie ou pyothérapie aseptique. Son emploi dans certaines lymphangites du cheval. *C. R. Acad. des Sciences*, 31 décembre 1917.
36. BRIDRÉ et SENNELET. Pyothérapie aseptique dans le traitement du typhus exanthématique. *C. R. Soc. de Biologie*, 7 juin 1919.
37. A. NETTER. Fièvre intermittente se prolongeant 102 jours. Nature méningococcique soupçonnée de bonne heure, mais démontrée seulement après la guérison. Guérison obtenue à la suite d'injection de pus aseptique sans emploi de sérum anti-méningococcique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, t. XXXIX, n° 1, 10 janvier 1923.
38. H. DUFOUR et M. DEBRAY. Traitement de l'arthrite blennorragique par l'injection sous-cutanée de liquide articulaire. *Bull. Soc. Méd. des hôp.*, XLIV, 19 nov. 1920, p. 1399.
39. G. VALLET. Pyothérapie et ptysmathérapie. Méthodes d'auto-vaccination curative. *Soc. de Biologie*, du 22 avril 1921, n° 14, t. XXXIV, p. 710.

40. POLIDORI. Autopyothérapie par réinjection de pus stérilisé au chloroforme. *Bull. Soc. méd. chir. de l'Indo-Chine*, décembre 1921, n° 2, p. 153.

41. CRUVEILHIER. Vaccinothérapie dans le chancre mou. *Soc. de Biologie*, 25 février 1922.

42. NOEL FIESSINGER, PIERRE MOIROUD, CH. O. GUILLAUMIN et VIENNE. Action des antiseptiques et plus spécialement des hypochlorites alcalins sur les leucocytes du pus et les albumines constituées des plaies de guerre. *Annales de médecine*, mars, avril 1916.

NOEL FIESSINGER et RENÉ CLOGNE. Etude biologique sur l'action des hypochlorites alcalins en solution dans le traitement de guerre. *Revue de chirurgie*, septembre, octobre, 1907.



TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE du P ^r A. CHAUFFARD.	v
INTRODUCTION.	7
 CHAPITRE PREMIER. — LES OXYDASES ET LES PEROXYDASES. . .	11
Techniques.	12
Oxydases directes.	13
Oxydases indirectes.	14
Résultats de ces réactions.	15
Les oxydases leucocytaires en Physiologie générale.	19
I. — <i>Ces réactions d'oxydases appartiennent bien aux granulations leucocytaires</i>	19
II. — <i>La réaction des oxydases utilisée pour la classification cytologique : la cellule indifférenciée des leucémies</i>	25
III. — <i>La réaction des oxydases est-elle due à une action diastasique ?</i>	33
IV. — <i>La granulation leucocytaire et la réaction des oxydases</i>	36
Les oxydases leucocytaires en pathologie générale.	37
I. — <i>Les réactions des oxydases permettent-elles une appréciation fonctionnelle des leucocytes ?</i>	38
II. — <i>L'indice hématimétrique des peroxydases.</i>	41
III. — <i>Peut-on en biologie prouver l'existence d'oxydation d'origine leucocytaire ?</i>	46
1 ^o Dans le choc hémoclasique	46
2 ^o Dans les échanges tissulaires	53
3 ^o Dans les échanges leucocytaires.	56
4 ^o Dans la fièvre	57
Bibliographie des oxydases et peroxydases.	59
 CHAPITRE II. — LES CATALASES ET LES RÉDUCTASES	63
Les catalases	63
Les réductases	68
Bibliographie.	69

CHAPITRE III. — LES PROTÉASES	71
Techniques	75
Propriétés. Localisation. Relations	80
Propriétés	80
Localisation	84
L'évolution de la fermentation suivant les concentrations albuminoïdes et leucocytaires	88
Rapport entre la protéase leucocytaire et les ferments de défenses d'Abderhalden	92
La protéase leucocytaire en physiologie générale	95
<i>La leucopédèse gastrique</i>	95
<i>La leucocytose digestive</i>	96
<i>La protéolyse parentérale tissulaire</i>	101
<i>La digestion leucocytaire dans le tube digestif</i>	103
<i>Coagulation et redissolution du caillot</i>	105
<i>L'antiferment protéolytique du sérum</i>	107
La protéase leucocytaire en pathologie générale	116
<i>Les suppurations aiguës</i>	116
<i>La détersion et la réunion des plaies</i>	118
<i>La résolution de l'exsudat pneumonique</i>	120
<i>L'homogénéisation et la tyrosino-réaction des crachats</i>	126
<i>Les résorptions hématiques</i>	130
<i>Les fièvres aseptiques</i>	131
<i>La peptonurie des maladies infectieuses</i>	135
Bibliographie des protéases	136
CHAPITRE IV. — PEPTASE ET DÉSAMINASE. NUCLÉASE. CHYMO- SINE ET THROMBINE	141
Peptase et désaminase	141
Nucléase	142
Chymosine et thrombine	144
Bibliographie	147
CHAPITRE V. — LIPASE ET LÉCITHINASE	149
Technique	151
Propriétés et localisation	153
Propriétés	153
Localisation	155
Applications à la physiologie générale	161
Digestion gastrique	161
Digestion lymphatique	162
Applications à la pathologie générale	163
Rôle dans la défense anti-bacillaire	164
1° Présence de lipase dans les foyers tuberculeux	164
2° Origine de la lipase du pus tuberculeux	165
3° Action de la lipase sur le bacille de Koch	166
4° Rôle de la lipase dans la défense anti-bacillaire <i>in vivo</i>	170
5° Activation de la lipase des mammifères	177

Une forme spéciale de lipase : la lécithinase	181
Bibliographie	184
CHAPITRE VI. — AMYLASE, MALTASE, FERMENT GLYCOLYTIQUE .	187
Amylase	187
Maltase	189
Ferment glycolytique	189
Bibliographie	191
CHAPITRE VII. — LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES DANS L'AUTO- LYSE, DANS L'IMMUNITÉ ET LA CROISSANCE TISSULAIRES, LE ZYMODIAGNOSTIC	193
Ferment leucocytaire et autolyse	193
— et l'immunité	198
— et la croissance tissulaire	200
Le zymodiagnostic	202
Bibliographie	207
CHAPITRE VIII. — LES FERMENTS LEUCOCYTAIRES EN THÉRA- PEUTIQUE	209
Protéasothérapie locale	209
L'antiprotéasothérapie locale	213
La leucocytothérapie générale	218
1° Dans le traitement des affections du système nerveux	219
2° Dans le traitement de la tuberculose	220
3° Dans le traitement des infections aiguës	222
Autoleucocytothérapie	222
Hétéroleucocytothérapie	226
Bibliographie	231



COULOMMIERS
Imprimerie E. DESSAINT. 9-23

Ivan BERTRAND

Les Processus de désintégration nerveuse ==

Préface du professeur Pierre MARIE.

1 vol. de 212 pages, avec 100 figures 20 fr.

G.-H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.
Membre de l'Académie de Médecine.

Physiologie normale et pathologique du Foie ==

1 vol. de 400 pages, avec 16 figures. 22 fr.

Emile LIEBREICH

Le Sang in vitro ==

Eosinophilie - Fibrinogénèse - Phagocytose des hématies

1 vol. de 128 pages, avec 2 planches. 10 fr.

L. BORY

Chef de clinique à la Faculté de Paris.

Les Phénomènes de destruction cellulaire ==

Autolyse - Hémolyse - Bactériologie - Organolyse

1 vol. in-8 de 212 pages. 12 fr.

Eliane LE BRETON et Georges SCHAEFFER

Variations biochimiques du rapport nucléo-plasmatique au cours du développement embryonnaire

1 vol. de 196 pages, avec figures 15 fr.

Pierre WORINGER

La dégradation des acides gras dans l'organisme animal ==

1 vol. de 140 pages, avec tableaux. 6 fr.

H.-F. OSBORN

L'origine et l'évolution de la Vie ==

Edition française avec préface et notes, par Félix SARTIAUX.

1 vol. de 304 pages, avec 126 figures 25 fr.

G. WEISS

Professeur à la Faculté de Paris.

Précis de Physique biologique =

5^e édition, 576 pages, 584 figures.

Broché 18 fr.

Cartonné 22 fr.

M. ARTHUS

Professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne.

Précis de Physiologie ==

6^e édition. 1 vol. de 978 pages et 326 figures.

Broché 25 fr.

Cartonné. 28 fr.

M. ARTHUS

Précis de Chimie physiologique ==

9^e édition. 1 vol. de 452 pages, 115 figures et 5 planches.

Broché. . . 20 fr.

Cartonné. 22 fr.

M. ARTHUS

Précis de Physiologie microbienne ==

1 vol. de 408 pages.

Broché 17 fr. *Cartonné* 19 fr.

Cartonné. . . . 19 fr.

M. LAMBLING

Professeur à la Faculté de Médecine de Lille.

Précis de Biochimie ==

3^e édition. 1 vol. de 408 pages.

Broché . . 25 fr. *Cartonné* . . 27 fr.

Cartonné. . . 27 fr.

M. ARTHUS

De l'Anaphylaxie à l'Immunité =

1 volume de 361 pages.

20 fr.

M. NICOLLE et J. MAGROU

de l'Institut Pasteur.

Les Maladies Parasitaires des Plantes =

1 volume de 200 pages.

8 fr.

M. NICOLLE

de l'Institut Pasteur de Paris.

Les Antigènes et les Anticorps

1 vol. in-8 de 116 pages

4 fr. 50

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Société à responsabilité limitée au capital de 5.000.000
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

D^r A. MARTINET

Diagnostic Clinique

Examens et Symptômes

avec la collaboration des Docteurs

DESFOSSÉS, G. LAURENS, Léon MEUNIER
LUTIER, SAINT-CÈNE, TERSON

CINQUIÈME ÉDITION

REVUE ET AUGMENTÉE PAR LES COLLABORATEURS

Avec le concours du D^r LUTIER, Secrétaire de la Rédaction

5^e Édition. 1042 pages, 892 figures. Broché 75 fr. Cartonné 85 fr.

CHACUN des collaborateurs du D^r Martinet respectant l'originalité de son œuvre a fait les remaniements et les additions que la science a nécessités.

Parmi les chapitres qui ont été particulièrement modifiés il convient de citer ceux concernant : La Pathologie gastro-intestinale (*tubage duodénal, exploration du foie et du pancréas*).

L'exploration de l'appareil respiratoire. — La mesure de la tension artérielle et veineuse. — L'étude des échanges respiratoires en clinique, le métabolisme basal.

Des additions nouvelles complètent certains chapitres : le *radiodiagnostic rachidien par le lipiodol, le diagnostic des kystes hydatiques par intradermo-réaction, etc., etc.*

Toute commande de livres doit être accompagnée de son montant en une valeur sur Paris, augmenté de 15 % pour la France et de 20 % pour l'Etranger, pour frais de port et d'emballage.

D^r A. MARTINET

Thérapeutique Clinique

avec la collaboration des Docteurs :

DESFOSSÉS, G. LAURENS, Léon MEUNIER, LOMON,
LUTIER, MARTINGAY, MOUGEOT, POIX,
SAINT-CENE, SÉGARD et TERSON

3^e Édition, (1926). 1 volume in-8° de 1510 pages avec 351 figures,

Broché: 100 fr.; cartonné en un volume: 120 fr.; cartonné
en deux volumes 130 fr.

A MARTINET

Énergétique Clinique

Physiopathologie — Thérapeutique

Le Sympathique, Le vague, Les réflexes
de la vie organo-végétative

OUVRAGE PUBLIÉ PAR LES SOINS DU D^r MARTINGAY.

(1925). 1 volume de 416 pages avec 104 figures 35 fr.

La première partie, consacrée à l'étude clinique, physiologique et anatomique des réactions vago-sympathiques, choisit dans l'amas énorme et confus des observations quelques faits principaux solidement établis permettant d'éclairer, de classer les phénomènes et de les interpréter.

La deuxième partie est consacrée à la thérapeutique végétative, montre la nécessité de « repenser » la pharmacodynamie à la lumière de ces données nouvelles.

La troisième partie, proprement énergétique, comprend l'exposé d'un ensemble de problèmes complexes auxquels le médecin ne peut rester étranger.

Léon BERNARD

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

La Tuberculose

Pulmonaire

Études de Phtisiologie Clinique et Sociale

2^e Édition (1925). 1 volume de 400 pages avec 16 figures. 28 fr.

LA première édition de cet ouvrage obtint un vif succès et fut rapidement épuisée.

Le Professeur Léon Bernard présentait au public non pas un Traité de la Tuberculose pulmonaire, mais une synthèse des faits importants mis à jour dans ces dernières années et reliés par une conception doctrinale en faisant l'unité.

Dans cette nouvelle édition, l'auteur, tenant compte des derniers progrès réalisés dans la lutte anti-tuberculeuse, a fait des remaniements, des additions et a même écrit de nouveaux chapitres.

On retrouvera par contre toutes les idées directrices exposées par l'auteur dans sa première édition.

Mlle CHAPTAL

Directrice de la Maison-Ecole
des infirmières privées.

Le Livre de l'Infirmière

TRADUCTION DE L'OUVRAGE ANGLAIS DE Miss OXFORD

3^e Édition (1925). 1 volume de 384 pages. 16 fr.

A. BESREDKA

Immunisation Locale

Pansements spécifiques

(1925). 1 volume de 252 pages. 20 fr.

CERTAINS groupes de cellules sont susceptibles de s'infecter et de s'immuniser pour leur propre compte sans que l'organisme tout entier y soit intéressé ; la peau, la paroi intestinale sont aptes à remplir un rôle des plus actifs aussi bien dans l'infection que dans la défense.

L'immunité la plus solide étant celle que confère l'infection naturelle, il était tout indiqué, lors de la vaccination artificielle, d'emprunter les voies que suivent les virus, lors de leur pénétration dans l'économie : la voie cutanée et la voie buccale préconisées dans ce livre.

Achille URBAIN

La Réaction de Fixation

dans la Tuberculose

(1925). 1 volume de 132 pages. 12 fr.

I. Préparation des éléments de la réaction. Leur titrage. — II. Technique de la réaction. — III. Les Anticorps tuberculeux. — IV. Application de la réaction de fixation au diagnostic de la tuberculose humaine. — V. La réaction de fixation appliquée au diagnostic des tuberculoses animales. Valeur de la réaction de fixation. Bibliographie.

Ch. **ACHARD**

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Clinique médicale

de l'hôpital Beaujon

DEUXIÈME SÉRIE

(1925). 1 volume de 338 pages avec 63 figures. 24 fr.

MALADIE de Morvan. — Syringomyélie — La goutte — Les
gangrènes des diabétiques — Coma diabétique — Diabète
hydrurique — Paralyse alcoolique — Cirrhose de Laënnec —
Empoisonnement par le sublimé — Néphrite saturnique —
Urémie Hyperazotémique, etc.

J. LE CALVÉ

L'Œdème

Étude Expérimentale et Clinique

(1925). 1 volume de 648 pages. 36 fr.

DANS la première Partie purement expérimentale, l'auteur
consacre une série de chapitres au sang et à la lymphe, à
la constitution chimique des sérosités, à la toxicité du liquide
d'œdèmes. Puis il indique toutes les théories émises ou en
cours sur la pathogénie des œdèmes.

La deuxième Partie, entièrement clinique, renferme une étude
complète de tous les cas qui peuvent se présenter.

Après les *œdèmes présentant un caractère héréditaire* sont
traités les *œdèmes des maladies générales et infectieuses*. Dans
la troisième Partie, le Dr Le Calvé étudie l'œdème dans les
maladies des organes ou appareils. La dernière Partie de l'ou-
vrage est consacrée aux *œdèmes gravidiques et aux œdèmes
infantiles*.

Georges GUILLAIN

Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
à la Faculté de Paris. — Médecin de la Salpêtrière.

Études Neurologiques

DEUXIÈME SÉRIE

(1925). 1 volume de 360 pages avec 50 figures. 26 fr.

CET ouvrage fait suite à la première série des *Études Neurologiques* actuellement épuisées. Il comprend une série d'études sur des opérations nouvelles groupées sous les titres suivants : *Sémiologie nerveuse; pathologie de l'encéphale et de la moelle; sclérose en plaques; dégénération secondaires; encéphalite épidémique; syndromes parkinsoniens post-encéphaliques, maladie de Parkinson, etc.*

A. C. GUILLAUME

Vagotonies

Sympathicotonies

Neurotonies

Les États de déséquilibre du système nerveux
organo-végétatif

(1925). 1 volume de 282 pages avec 14 figures. 14 fr.

ÉTUDE étiologique, clinique et thérapeutique. L'auteur y expose sa classification des états de déséquilibre vago-sympathique. Des chapitres sont consacrés à la description clinique des divers syndromes, aux méthodes d'exploration de la vie organo-végétative, aux états morbides qui s'apparentent à la vagotonie, à la sympathicotonie et aux neurotonies.

L'ouvrage se termine par une étude des causes provocatrices de ces états, leur diagnostic et leur traitement.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Opothérapie Endocrinienne

Les bases physiologiques — Les Syndromes
La Posologie de l'Opothérapie par les
Glandes à Sécrétion internes

(1925). 1 volume de 282 pages avec 28 figures 14 fr.

L'AUTEUR, après avoir rappelé le mécanisme d'action de l'opothérapie, indique les procédés employés pour la récolte des glandes, et la préparation des produits opothérapiques; les généralités concernant la posologie, étudie une à une les glandes dont la fonction endocrinienne est reconnue par la plupart des médecins et physiologistes. Pour chaque glande il indique son action physiologique, Les Syndromes cliniques, Le Rapport de cette glande avec les autres glandes, Les Tests biologiques, Les Produits, La Posologie.

Marcel LAEMMER

Formulaire D'Opothérapie Clinique

(1925). 1 volume de 146 pages 10 fr.

CE formulaire permet au médecin de choisir l'agent médicamenteux d'après les cas variés qu'il rencontre, de le doser, d'utiliser tel produit frais parce que plus actif, tel autre desséché, tel autre seulement par injection.

V. HUTINEL

Professeur honoraire de clinique médicale infantile
Membre de l'Académie de médecine.

Le Terrain

Hérédo-Syphilitique

Aperçu de Pathologie Générale et de Clinique Infantile

(1925). 1 volume de 456 pages. 30 fr.

APRÈS avoir montré que le Tréponème pénétrant dans l'organisme de l'enfant en modifie les pièces les plus importantes, y provoque des lésions et des réactions d'un caractère spécial, l'auteur recherche les traces que ces manifestations directes de l'infection spécifique laissent dans les différents appareils, leur persistance ou leurs réveils, les altérations et les troubles fonctionnels par lesquels elles se caractérisent dans chacun d'eux. — Il groupe ensuite les troubles de nutrition ou les dystrophies que peuvent faire apparaître toutes ces altérations. Enfin il permet d'entrevoir de quelle manière ces lésions ou ces troubles de nutrition, en se groupant, arrivent à modifier non seulement les différents organes, mais aussi les réactions humorales et à créer de véritables états diathésiques susceptibles de se transmettre par hérédité.

D^r Clotilde MULON

Médecin chef de la Pouponnière du Camouflage.

Manuel de Puériculture

2^e Édition (1924). 1 volume de 234 pages avec 20 figures. 12 fr.

Simone LABORDE

Chef de Laboratoire de Radiumlogie au Centre anticancéreux de Villejuif.

La Curiethérapie des Cancers

(1925). 1 volume de 334 pages avec 43 figures en hors-texte. 27 fr.

Ce livre a pour but d'initier les médecins à la thérapeutique par les rayonnements, de leur procurer les indications de traitement des cancers par les radiations et la technique de leur application.

Par sa documentation très complète, par les déductions d'ordre général qu'on y trouve, cet ouvrage est susceptible d'intéresser non seulement le spécialiste, mais les biologistes et aussi les médecins ou chirurgiens curieux de connaître ce que l'on peut attendre du traitement des cancers par les radiations.

LOISEL

Préparateur de physique
à la Faculté de Médecine.

LOMON

Radiologiste des Hôpitaux.
Chef des travaux de pratique
de physique à la Faculté de Médecine.

La Physique des Rayons X

(1925). 1 volume de 150 pages avec 49 figures. 10 fr.

PRODUCTION des Rayons X. — L'ionisation dans les liquides, dans les gaz, mécanisme. La décharge dans les gaz raréfiés. Les électrons. Production des Rayons X.

Nature et propriétés des Rayons X. — Nature. Emission. Absorption. Rayonnement corpusculaire. Rayonnement secondaire. Théorie des discontinuités d'absorption. La place des Rayons X dans le monde des radiations.

Les tubes à Rayons X. — Tubes à gaz. Tubes Coolidge.

Maurice NICLOUX

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'Oxyde de Carbone

et l'intoxication oxycarbonique

(1925). 1 volume de 254 pages avec 34 figures. 22 fr.

La combinaison de l'hémoglobine avec l'oxyde de carbone, le partage du pigment mis au contact du mélange des deux gaz oxygène et oxyde de carbone telles sont les deux questions qui sont étudiées dans le plus grand détail. Avant elles, l'auteur a résumé des généralités concernant l'oxyde de carbone.

Puis il étudie l'intoxication oxycarbonique, la mesure de son intensité par la notion du coefficient d'empoisonnement, son traitement par les inhalations d'oxygène.

Il termine par l'exposé des techniques relatives au dosage de l'oxyde de carbone dans l'air et dans le sang.

Jules COURMONT

avec la collaboration de

Ch. LESIEUR

et

A. ROCHAIX

Précis d'Hygiène

TROISIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE PAR MM.

Paul COURMONT

Professeur d'Hygiène

à la Faculté de Lyon.

A. ROCHAIX

Professeur agrégé d'Hygiène

3^e Édition. (1925). 902 pages, 231 figures. Broché : . . 38 fr.

Carionné 45 fr.

Collection de Précis Médicaux.

ADAPTE aux nécessités des études médicales, ce précis s'adresse en première ligne aux médecins : il intéresse plus particulièrement les *futurs inspecteurs d'hygiène*, directeurs de bureaux d'hygiène, médecins des écoles, médecins des épidémies, médecins vaccinateurs, etc.

M. LANGERON

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris
Chef des Travaux de Parasitologie à l'Institut de Médecine Coloniale.

Précis de Microscopie

Technique. — Expérimentation. — Diagnostic

4^e Édition. (1925). 1034 pages, 316 figures. Broché . 40 fr.

Cartonné 46 fr.

Collection de *Précis Médicaux*.

L'AUTEUR conservant à cette nouvelle édition le caractère pratique d'un instrument de travail pour les étudiants et pour les laboratoires, l'a augmentée des données les plus récentes concernant l'outillage, les techniques, les méthodes nouvelles

R. GOIFFON

Manuel de Coprologie Clinique

2^e Édition. (1925). 1 volume de 260 pages avec 34 figures et
2 planches en couleurs. 16 fr.

ON trouvera dans ce manuel une mise au point des diverses méthodes d'examen des fèces et une description très précise des techniques à la fois les plus simples et les plus sûres. L'auteur consacre plusieurs pages à l'interprétation des analyses. La dernière partie constitue un résumé des données les plus modernes de la pathologie intestinale avec indications thérapeutiques.

Antonin CLERC

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Lariboisière

LES Arythmies en Clinique

(1925). 1 volume de 404 pages avec 205 figures. 34 fr.

APRÈS quelques notions d'anatomie, de physiologie, de cardiologie strictement nécessaires, on trouvera une étude élémentaire du *rythme cardiaque*, de l'enregistrement graphique et de l'exploration.

La plus importante partie de l'ouvrage est consacrée à l'*Etude clinique des arythmies*. L'auteur étudie les *principales variétés* observées et montre en plus des *symptômes* propres à assurer le *diagnostic*, comment l'*expérimentation* peut permettre de les reproduire et les expliquer.

La 3^e partie de l'ouvrage est consacrée au *Traitement*.

L. CHEINISSE

LES Médicaments Cardiaques

(1925). 1 volume de 180 pages 14 fr.

LES médicaments cardiaques sont étudiés à la lumière des faits nouveaux.

Pour chaque médicament, l'auteur donne des indications, contre-indications, caractères, valeur et indications thérapeutiques, mode d'emploi et posologie, etc.

D^r Gaston LYON

Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Traité élémentaire DE Clinique Thérapeutique

11^e Édition (1924). 1 volume grand in-8° de XIV-1408 pages.

Broché. 70 fr. Cartonné. 85 fr.

Tout en réduisant le volume de l'ouvrage d'environ 400 pages, le D^r Lyon a introduit dans cette édition un nombre considérable d'additions concernant notamment : les *arythmies*, les *maladies du sympathique*, les *maladies par le choc*, le *traitement de la syphilis par le bismuth*, celui du *diabète par l'insuline*, etc.

La thérapeutique s'orientant de plus en plus vers l'emploi des *vaccins*, des *sérums*, des *produits opothérapeutiques*, le D^r Lyon met davantage encore à la portée de tous les méthodes et techniques que cette orientation fait naître.

Gaston LYON

Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris.

Précis de Clinique Sémiologique

Diagnosics — Pronostics et Traitements

(1925). 1 volume de 734 pages. Broché. 25 fr. — Cartonné. 32 fr.

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS

G.-H. ROGER

F. WIDAL

P.-J. TEISSIER

Secrétaire de la Rédaction : Marcel GARNIER

22 FASCICULES grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte, en noir et en couleurs, et planches hors texte en couleurs, sous une élégante 1/2 reliure toile dos plat.

FASCICULE I. Maladies infectieuses. 2^e édition. (1925).
1 vol. de 585 p. avec 66 fig. et 3 pl. en couleurs, relié. . 45 fr.

G.-H. ROGER. *Notions générales sur les infections.* — A. SACQUÉPÉE. *Les Septicémies.* — G.-H. ROGER. *Les Streptococcies.* — P. MENETRIER et H. STÉVENIN. *Pneumococcie.* — *Pneumonie.* — M. MACAIGNE. *Staphylococcie. Entérococcie.* — *Psittacose. Infections à Tétragènes, à Cocco-bacilles, à Diplobacilles, à Protéus.* — A. VEILLON. *Infections putrides et gangreneuses.* — Ch. DOPTER. *Méningococcie.* — M. HUDELO. *Gonococcie.*

FASCICULE II. Maladies infectieuses (suite). 2^e édition.
1 volume de 776 p. avec 89 fig. et 8 pl. en coul. . Sous presse.

FASCICULE III. Maladies infectieuses (suite). 2^e édition.
(1924). 1 vol. 608 pages, 62 fig. et 4 pl. en couleurs, relié. 50 fr.

F. WIDAL, A. LEMIERRE et P. ABRAMI. *Fièvre typhoïde et paratyphoïdes.* — F. WIDAL et A. LEMIERRE. *Colibacilliose.* — Ch. DOPTER. *Dysenteries.* — M.-A. RUFFER et MILTON CRENDIROPOULO. *Choléra.* — SACQUÉPÉE. *Botulisme. Fièvre de Malte.* — R.-P. STRONG. *Fièvres de tranchées.* — P. MENETRIER et H. STÉVENIN. *Grippe.* — E. SACQUÉPÉE et GARCIN. *Peste.* AZEVEDO SODRÉ. *Fièvre Jaune.*

FASCICULE IV. Maladies infectieuses et parasitaires.
2^e édition. (1925). 1 vol. de 820 pages avec 134 figures dans le
 texte et 5 planches en couleurs, relié 55 fr.

Ch. DOPFER. *Maladie de Heine-Medin.* — MAY. *Encéphalite
 léthargique.* — FERRÉ. *Rage.* — H. ROGER. *Tuberculose en
 général.* — P. COURMONT. *Septicémies tuberculeuses.* — H. ROGER.
Pseudo-tuberculoses bacillaires. — P. COURMONT et A. DUFOURT.
Morve. — PERRIN. *Lèpre.* — GUIART. *Verruga.* — LAEDERICH.
Actinomycose. Aspergillose. — LANGERON. *Oosporoses. Mycé-
 tomes. Sporotrichoses. Blastomycoses.* — BRUMPT. *Spirochétoses,
 en général.* — NICOLAS. *Syphilis.*

**FASCICULE V. Tome I. Maladies infectieuses et
 parasitaires (fin) — 2^e édition** (1924). Un volume de 452
 pages avec 196 figures et 3 planches en couleurs 45 fr.

R. DEMANCHE. *Chancre simple, granulome des organes géni-
 taux.* — CH. JOYEUX. *Gondou, Pian et Bouba.* — CHARLES NI-
 COLLE et L. BLAIZOT. *Fièvres récurrentes.* — D. THIBAUT. *So-
 doku.* — H. VINCENT et J. RIEUX. *Le paludisme, La fièvre
 bilieuse hémoglobininurique.* — CHARLES NICOLLE. *Kala-Azar,
 Bouton d'Orient.* — CH. JOYEUX. *Trichinose.* — J. GUIART. *Fila-
 riiose, Strongylose, Distomatose, Coccidiose, Sarcosporidiose.* —
 F. DÉVÉ. *Echinococcose, Cysticercose.* — E. BRUMPT. *Les Try-
 panosomoses humaines, les Bilharzioses.*

Tome II. Le Cancer par GUSTAVE ROUSSY et MAURICE
 WOLF. **2^e édition.** (1926). Un volume avec figures et planches en
 couleurs *Sous-presse*

FASCICULE VI. Intoxications 2^e édition. (1925). 1 vol.
 de 520 pages avec 27 fig. et 4 pl. en coul., relié 50 fr.

H. ROGER. *Intoxications en général.* — PINARD. *Saturnisme.
 Intoxications par le cuivre, l'étain, le zinc.* — BALTHAZARD.
*Phosphorisme. Arsenicisme. Hydrargyrisme. Intoxications par
 l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le
 sulfate de carbone, les hydrocarbures.* — CLERC et L. RAMOND.
Intoxications par les gaz de guerre. — TRIBOULET et MIGNOT.
Alcoolisme. — RÉNON. *Caféisme et Théisme.* — DUPRÉ et J.-B.
 LOGRE. *Intoxications par l'opium et ses dérivés, la cocaïne, le
 chanvre indien, l'éther.* — RÉNON. *Tabagisme.* — THIBAUT.
Intoxications diverses. — SACQUÉPÉE. *Intoxications alimentaires.*
 — LANGERON. *Intoxications par les champignons.* — RÉNON.
Intoxications par le Kawa. — GARNIER. *Intox. par l'acide picrique.*

FASCICULE VII. Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition. 2^e édition. (1924).
1 volume de 584 pages avec 36 figures, relié. 50 fr.

G.-H. ROGER. *Vitamines et Avitaminoses.* — E.-P. BENOIT. *Scorbut.* — G. ARAOZ ALFARO. *Scorbut infantile.* — ALDO PERRONCITO. *La Pellagre.* — E. SACQUÉPÉE. *Béribéri.* — A. CALMETTE. *L'Intoxication par les venins; la sérothérapie.* — PH. PAGNIEZ. *Maladies déterminées par l'Anaphylaxie.* — PAUL COURMONT. *Maladie Sérigue.* — J.-P. LANGLOIS et LÉON BINET. *Maladies par agents physiques.* — PAUL LE GENDRE. *Troubles et maladies de la nutrition.*

FASCICULE VIII. Affections des glandes endocrines. Troubles du développement. 2^e édition. (1925) 1 vol. de 462 p. avec 107 figures et 1 planche en couleurs, relié. 45 fr.

PAGNIEZ. *Troubles du développement général.* — SÉZARY. *Pathologie de l'hypophyse.* — SOUQUES. *Acromégalie.* — SÉZARY. *Pathologie de la glande pinéale.* — APERT. *Pathologie de la glande thyroïde.* — SOUQUES. *Myxœdème et goitre exophtalmique.* — HARVIER. *Pathologie des parathyroïdes.* — BORY. *Pathologie du thymus.* — JOSUÉ. *Pathologie des capsules surrénales.* — APERT. *Insuffisance testiculaire et ovarienne.* CLAUDE et BAUDOIN. *Syndromes pluriglandulaires.*

FASCICULE XI. Pathologie de l'appareil respiratoire. (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons). — 2^e édition. 1926. 1 vol. de 636 pages avec 87 figures et 5 planches. *En préparation*

F. BEZANÇON et I. de JONG. *Sémiologie de l'appareil respiratoire.* — BOURGEOIS. *Pathologie du nez et du larynx.* — F. BEZANÇON et I. de JONG. *Pathologie de la trachée et des bronches. Asthme.* — HUTINEL et PAISSEAU. *Bronchopneumonie.* — HARVIER. *Pneumonoconiose, Syphilis pulmonaire, et autres affections du poumon.* — RIBADEAU-DUMAS. *Kystes hydatiques du poumon et de la plèvre, Cancer pleuropulmonaire.*

FASCICULE XII. Pathologie de l'appareil respiratoire (suite). 2^e édition. 1 vol. de 596 p., 56 fig. et 10 pl., relié. , . *En préparation*

FASCICULE XIII. Pathologie de l'Appareil digestif (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac). 2^e édition. (1926). — 1 volume de 808 pages avec 119 figures et 4 planches. *En préparation*

L. BABONNEIX et H. DARRÉ. *Pathologie de la Bouche.* — *Path. du Pharynx.* — R. BENSAUDE et L. RIVET. *Path. de l'Œsophage.* — P. LE NOIR et E. AGASSE LAFONT. *Path. de l'Estomac.*

FASCICULE XIV. Pathologie de l'Appareil digestif
(Intestin) (1924). 1 vol. de 580 pages avec 168 figures et 7 planches
 en couleurs, relié. 55 fr.

TRÉMOLIERES et LOUIS CAUSSADE. *Path. de l'intestin.* —
 NOBÉCOURT. *Affections gastro-intestinales des Nourrissons.* —
 JOYEUX. *Vers intestinaux.* — E. PERRONCITO. *Ankylostomiase.*
 — GAULTIER. *Examen des fèces.* — R. BENSUADE. *Pathologie du*
rectum et du colon terminal.

FASCICULE XV. Affections des glandes salivaires,
du pancréas et du péritoine (1923). 1 volume de 564 pages
 avec 133 figures et 2 planches en couleurs, relié. 40 fr.

E. PARMENTIER et E. CHABROL. *Pathologie des glandes sali-*
vaires, — du Pancréas. — PAUL LONDE. *Affections aiguës du*
Péritoine. — MACAIGNE. *Affections chroniques du péritoine.* —
 F. DEVÉ. *Kystes hydatiques du péritoine.*

FASCICULE XIX. Pathologie du système nerveux
(cerveau et cervelet). (1925). 1 volume de 1016 pages avec
 261 figures, 40 planches en noir et 5 planches en couleurs. 80 fr.
Voir le détail de ce fascicule ci-après, page 18.

FASCICULE XXII (et dernier). Pathologie des Muscles,
Os et Articulations. — (1924). 1 volume de 560 pages avec
 209 figures et 2 planches en couleurs, relié. 50 fr.

THIERS. *Affections des muscles.* — LÉRI. *Maladies des os.* —
 O. CROUZON. *Dystrophies osseuses congénitales.* — SPILLMANN.
Rachitisme. — SPILLMANN et J. BENECH. *Ostéomalacie.* — SOUQUES.
Achondroplasie. — LESNÉ et J. LANGLE. *Pseud-rhumatismes*
infectieux et toxiques, Syphilis et tuberculose articulaires.
 — MARINESCO. *Rhumatismes chroniques.*

En préparation :

FASCICULE IX. Pathologie des Organes hématopoïé-
tiques, du Système lymphatique et du Sang.

FASCICULE X. Pathologie de l'Appareil circulatoire

FASCICULE XVI. Pathologie du Foie.

FASCICULE XVII. Pathologie des Reins.

FASCICULES XVIII à XXI. Path. du système nerveux.

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM.

G. H. ROGER

Fernand WIDAL.

P. J. TEISSIER

FASCICULE XIX

Pathologie du Cerveau et du Cervelet

(1925). 1 volume grand in-8^o de 1016 pages avec 261 figures, 40 planches en noir et 5 planches en couleurs... 80 fr.

Ce fascicule du Nouveau Traité de Médecine constitue la monographie la plus récente et la plus complète sur le cerveau et le cervelet. L'illustration en figures et en planches hors texte en est particulièrement abondante.

CHAPITRES DU VOLUME.

Syndrome pyramidal (Hémiplégie) par M. KLIPPEL et R. MONIER VINARD et M. P. WEILL. — *Hémianesthésie cérébrale* par ROUSSY et L. CORNIL. — *Hémianopsie* par Ed. WELTER et A. WEILL. — *Epilepsie jacksonienne* par KLIPPEL. — *Topographie cranio-encéphalitique, Syndromes corticaux* par LÉVY-VALENSI. — *Syndromes sous corticaux* par KLIPPEL et LHERMITTE. — *Traumatismes du cerveau* par MARCHAND. — *Infections* par A. COMTE. — *Troubles circulatoires* par COMTE et KLIPPEL. — *Tumeurs cérébrales* par ROUSSY et L. CORNIL. — *Syphilis cérébrale* par GOUGEROT. — *Paralysie générale* par LÉPINE. — *Encéphalopathies infantiles* par LÉVY-VALENSI. — *Pathologie du Cervelet* par THOMAS. — *Les Syndromes labyrinthiques* par HAUTANT.

CH. FOIX

Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine de Paris.

J. NICOLESCO

Assistant d'Histologie à la Faculté
de Médecine de Bucarest

ANATOMIE CÉRÉBRALE

Les Noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique

suivi d'un appendice sur l'Anatomie pathologique
de la maladie de Parkinson

(1926). 1 volume grand in-8° de 582 pages, tiré sur papier couché avec 356 figures et 4 planches en couleurs.

Broché. 100 fr. Relié toile, fers spéciaux. 125 fr.

DANS une première partie, les auteurs rappellent les notions anatomiques élémentaires nécessaires. Ils terminent par un index alphabétique avec définition des centres et faisceaux de la région, suivi d'un rapide résumé d'embryologie générale.

La deuxième partie, topographique, comporte une étude sur coupes sérieées dans les trois plans vertico-frontal, horizontal et sagittal, d'abord des formations blanches colorées par les méthodes myéliniques, ensuite des formations grises colorées par la méthode de Nissl.

La troisième partie, cytologique et myélo-architecturale, comporte l'étude, noyau par noyau, de la cyto et de la myélo-architecture des diverses formations grises et blanches de la région.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

Georges CANUYT

Professeur de clinique
oto-rhino-laryngologique

à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Jean TERRACOL

Chef de clinique oto-rhino-
laryngologique

Le Sinus Sphénoïdal

Anatomie — Exploration — Chirurgie

(1925). 1 volume de 278 pages avec 134 figures. 25 fr.

DANS ce livre essentiellement pratique les auteurs s'abstenant volontairement de décrire la *Pathologie du Sinus Sphénoïdal* exposent en entier l'anatomie, les méthodes d'exploration et les techniques chirurgicales endonasales.

La chirurgie constitue une partie très importante de ce livre. Parmi les méthodes d'exploration une part très grande a été faite à la radiographie.

LEROUX-ROBERT

Ancien assistant d'oto-rhino-laryngologie de la Salpêtrière.

La haute Fréquence

en Oto-Rhino-Laryngologie

Diathermie — Haute tension — Effluviation

Diathermo-coagulation — Etincelage

Préface du Professeur D'ARSONVAL.

(1925). 1 volume de 166 pages avec 74 figures. 15 fr.

(Collection Médecine et Chirurgie Pratiques)

LE Dr Leroux-Robert prévoyait depuis longtemps les applications qu'on pouvait faire de la haute fréquence en oto-rhino-laryngologie dont les organes *sensoriels, sensibles, largement vascularisés, à surfaces muqueuses multipliées*, sont en relation étroite avec les *systèmes sympathique et endocrinien*. Il donne donc dans ce livre en moins de 200 pages le résultat de son observation, de son expérience et de ses recherches concernant les *méthodes de mesure, l'instrumentation, la technique de la haute fréquence, les indications oto-rhino-laryngées*.

Félix LEJARS

Traité de Chirurgie d'urgence

8^e Édition (1921). 2^e tirage (1925). 1 volume de 1120 pages
avec 1100 figures et 20 planches en deux tons.

Broché 110 fr. Cartonné 140 fr.

P. Émile WEILL
Médecin de l'hôpital Tenon

et Paul ISCH-WALL
Ancien interne des hôpitaux de Paris

La Transfusion du Sang

Étude Biologique et Clinique

(1925). 1 volume de 248 pages avec 18 figures 20 fr.

MONOGRAPHIE complète; les auteurs bien connus par leurs nombreux travaux sur ce sujet y font connaître les origines de cette opération, sa nature, les différentes techniques, les indications.

J. LEVEUF

Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Ch. GIRODE

P. MORNARD

Raoul MONOD

Chefs de clinique à la Faculté de Paris

Traitement des Fractures et Luxations des membres

(1925). 1 volume de 464 pages avec 247 figures. 25 fr.

La première Partie est consacrée au « *Traitement orthopédique des fractures* ». Pour chaque cas envisagé, les auteurs indiquent le *Traitement d'urgence* et le *Traitement définitif* : Indications thérapeutiques, matériel nécessaire, confection de l'appareil, pose, soins consécutifs, durée du traitement, résultats.

La deuxième Partie traite des *Luxations*.

La troisième au *Traitement sanglant des Fractures*.

Un premier chapitre est consacré aux généralités, puis les auteurs traitent des différentes régions et pour chaque cas ils précisent, avec figures à l'appui, les indications opératoires : voies d'abord, réduction, ostéo-synthèse, soins consécutifs.

L'ouvrage se termine sur une étude des fractures ouvertes.

Charles DUJARIER

Chirurgien de l'hôpital Boucicaut.

Anatomie des Membres

2^e Tirage (1925). 1 volume de 422 pages avec 58 planches hors
texte et 19 figures. 45 fr.

H. ROUVIÈRE

Professeur agrégé,

Chef des travaux anatomiques à la Faculté de médecine de Paris

Anatomie

Humaine

Descriptive et Topographique

*Traité complet en deux volumes ne se vendant pas séparément
et comprenant 1668 pages, 988 figures en noir et en couleurs.*

(1924) { Brochés 200 fr.
Prix des 2 volumes. { Cartonnés tête rouge. 230 fr.

*Un cartonnage spécial en 3 volumes permettant l'expédition dans les pays
où les envois sont limités à 3 kilos est délivré au prix de 250 frs.*

LES journaux médicaux du monde entier ont donné des analyses
détaillées de cette nouvelle « *Anatomie humaine* ». Ils
s'accordent pour louer le nouveau plan de l'auteur divisant le
corps humain en quatre parties : *Tête et cou* — *Tronc* — *Membres*
— *Système nerveux central* et permettant d'étudier dans chaque
partie tous les éléments qui composent le segment de corps
envisagé. Cette nouvelle présentation permet en effet de rassem-
bler en quelques pages tous les renseignements concernant un
organe ou une région.

La partie iconographique de ce traité présentée avec un soin
et un luxe tout particuliers n'a pas été moins appréciée.

Cet ouvrage est bref, simple et exact, dit le « *Journal of the
American Medical association* », et, pour la clarté et la
présentation, il soutient la réputation des savants français ».

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Médicale

PAR

F. BEZANÇON, MARCEL LABBÉ, LÉON BERNARD, J.-A. SICARD,
A. CLERC, P. EMILE WEILL, PHILIBERT, S.-I. DE JONG,
A. SEZARY, CH. FOIX, PASTEUR VALLERY-RADOT,
G. VITRY, MARCEL BLOCH, J. PARAF et THIERS.

Ouvrage complet en 7 volumes.

En raison du succès de l'ouvrage dont les tomes publiés (II, IV, V) se sont trouvés épuisés avant la publication des derniers volumes (tomes I, III, VI), le plan général du Précis de Pathologie médicale a été remanié pour permettre de donner aux matières exposées toute l'étendue nécessaire à un enseignement complet de la Pathologie médicale. L'ouvrage paraîtra désormais en 7 volumes au lieu de 6. La division est la suivante :

TOME I. Maladies infectieuses par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. *Paraîtra en Mars 1926.*

TOME II. Maladies infectieuses (2^e Partie), par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. — **Intoxications,** par LÉON BERNARD et Jean PARAF. *Paraîtra en Mars 1926.*

TOME III. 2^e Édition. Maladies de l'appareil respiratoire, par FERNAND BEZANÇON, et S.-I. DE JONG. *Sous presse.*

TOME IV. Maladies du cœur et des vaisseaux, par A. CLERC. *En préparation.*

TOME V. (2^e Édition). Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, par P. EMILE WEILL et MARCEL BLOCH. **Maladies des reins,** par PASTEUR VALLERY-RADOT. *Paraîtra en Mars 1926.*

TOME VI. 2^e Édition. Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, par MARCEL LABBÉ et G. VITRY. *Sous presse.*

TOME VII. Maladies du système nerveux, par M. SICARD et CH. FOIX. — **Glandes endocrines,** par A. SEZARY.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Chirurgicale

PAR MM.

P. BÉGOUIN, H. BOURGEOIS, P. DUVAL, GOSSET,
E. JEANBRAU, LECÈNE, LENORMANT, R. PROUST, TIXIER

QUATRIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE

Ouvrage complet en 4 volumes.

TOME I. — Pathologie chirurgicale générale, Maladies générales, Tissus, Crâne et Rachis. (1924). 1 volume 1173 pages et 387 fig.

TOME II. — Tête, Cou, Thorax. (1924). 1 volume 1128 pages avec 320 figures.

TOME III. — Glandes mammaires, Abdomen, Appareil génital de l'homme. (1924). 1 volume de 953 pages avec 387 figures.

TOME IV. — Appareil urinaire, Gynécologie, Fractures et luxations, Affections des membres. (1924). 1 volume de 1256 pages avec 384 figures.

Chaque volume Broché 35 fr. Cartonné . . . 40 fr.

H. ROUVIÈRE

Professeur agrégé. Chef des travaux anatomiques à la Faculté de Médecine.

Précis d'Anatomie et Dissection

Tome I. — 4^e Édition : Tête, cou, membre supérieur.

Tome II. — 4^e Édition : Thorax, abdomen, bassin, membre inférieur.

(1925). Chaque volume Broché 26 fr. Cartonné 32 fr.

POTRIER

Professeur d'Anatomie à la Faculté.

BAUMGARTNER

Ancien Prosecteur.

Précis de Dissection

4^e Édition (1919). 1 volume de XXIII-360 pages, avec 241 figures.

Broché 12 fr. Cartonné 18 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Aug. BROCA

Professeur d'opérations et appareils à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis de Médecine Opératoire

2^e Édition (1920). 510 fig. Broché. 20 fr. Cartonné. . 25 fr.

G.-H. ROGER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Introduction à l'Étude de la Médecine

8^e Édition (1926). 1 vol. de 812 p. Sous presse

G. WEISS

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Précis de Physique biologique

5^e Édition (1923). 576 pages, 584 figures.

Broché 22 fr. Cartonné 28 fr.

M. ARTHUS

Professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne.

Précis de Physiologie

6^e Édition (1920). 1 vol. de 976 pages et 326 figures.

Broché 35 fr. Cartonné 40 fr.

M. ARTHUS

Précis de Chimie physiologique

10^e Édition (1924). 1 vol. de 452 pages, 115 figures, et 5 planches.

Broché 28 fr. Cartonné 36 fr.

M. ARTHUS

Précis de Physiologie Microbienne

(1921). 1 vol. de 408 pages. Broché. 20 fr. Cartonné. 26 fr.

M. LAMBLING

Professeur à la Faculté de Médecine de Lille.

Précis de Biochimie

3^e Édition (1921). 2^e tirage revu et corrigé par E. GLEY, professeur au Collège de France. 1 vol. de 724 pages. Broché. 30 fr.

Cartonné 36 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

F. BEZANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis de Microbiologie Clinique

3^e Édition (1920). 600 pages, 200 figures, 7 planches en couleurs.

Broché 40 fr. *Cartonné* 45 fr.

M. LANGERON

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis de Microscopie

4^e Édition (1925). 1 volume de 1034 pages avec 315 figures.

Broché 40 fr. *Cartonné* 46 fr.

E. BRUMPI

Professeur à la Faculté de Paris.

Précis de Parasitologie

3^e Édition (1922). 1 vol. de 1200 pages avec 743 fig. et 6 planches

en noir et en couleurs. *Broché* . 44 fr. *Cartonné* . 50 fr.

L. BARD

Professeur de clinique médicale à l'Université.

Précis d'Examen de Laboratoire

4^e Édition (1921). 1 volume de 830 pages avec 162 figures.

Broché 32 fr. *Cartonné* 40 fr.

A. RICHAUD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Docteur ès sciences.

Précis de Thérapeutique et Pharmacologie

6^e Édition (1924). 1 volume de 1042 pages avec 14 figures.

Broché 42 fr. *Cartonné* 50 fr.

J. COURMONT

Précis d'Hygiène

par Paul COURMONT, professeur, et A. ROCHAIX, professeur
agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon.

3^e Édition (1925). 1 volume. *Broché* . 38 fr. *Cartonné* . 45 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

NOBÉCOURT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis de Médecine des Enfants

5^e Édition (1926). 1 volume de 1024 pages avec 220 figures.

Sous presse.

V. MORAX

Précis d'Ophtalmologie

3^e Édition (1921). 1 volume de 870 pages avec 450 figures et
4 planches en couleurs.

Broché 42 fr. Cartonné 50 fr.

L. OMBRÉDANNE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis clinique et Opératoire

de Chirurgie infantile

2^e Édition (1926). 1 volume de 1140 pages avec 584 figures.

Broché 50 fr. Cartonné 60 fr.

J. DARIER

Médecin honoraire de l'hôpital Saint-Louis.

Précis de Dermatologie

3^e Édition (1923). 1 volume de 996 pages, 211 gravures et planches.

Broché 55 fr. Cartonné 60 fr.

A. LACASSAGNE

Professeur honoraire de médecine légale
à l'Université de Lyon.

Étienne MARTIN

Professeur de médecine légale
à la Faculté de Médecine de Lyon.

Précis de Médecine Légale

3^e Édition (1921). 1 volume de 752 pages et 115 figures.

Broché 34 fr. Cartonné 40 fr.

Ét. MARTIN

Précis de Déontologie et de Médecine professionnelle

2^e Édition (1923). 1 volume de 344 pages.

Broché 15 fr. Cartonné 20 fr.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

PRÉCIS DE TECHNIQUE

G. ROUSSY

Professeur agrégé,
Chef des Travaux d'Anatomie pathologique.

I. BERTRAND

Moniteur des Travaux pratiques d'anatomie
pathologique.

Travaux pratiques d'Anatomie Pathologique

en quatorze séances

3^e Édition (1924). 1 volume de 264 pages avec 124 planches. 15 fr.

H. BULLIARD

Préparateur d'Histologie à la Faculté de Paris.

Ch. CHAMPY

Professeur agrégé à la Faculté de Paris.

Abrégé d'Histologie

3^e Édition (1923). 1 volume de 356 pages avec 207 figures et
6 planches en couleurs. 15 fr.

L. LANDOUZY

LÉON BERNARD

Eléments d'Anatomie et de Physiologie Médicales

PUBLIÉS SOUS LA DIRECTION DE **Léon BERNARD**

Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris.

PAR MM.

LÉON BERNARD, GOUGEROT, HALBRON, S. I. DE JONG,
LAEDERICH, LORTAT-JACOB, SALOMON, SÉZARY, VITRY

2^e Édition (1920). 1 vol. de 867 p., 337 fig. et 4 pl. en coul. 50 fr.

A. BRACHET

Professeur à l'Université de Bruxelles.

Traité d'Embryologie des Vertébrés

(1921). 1 volume de 602 pages, avec 567 figures. . . . 80 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

L'OBJET de cette collection : Dire au médecin traitant tout ce qu'il doit savoir d'une spécialité, lui indiquer les méthodes les meilleures de diagnostic et de traitement — les lui décrire avec des détails assez minutieux pour lui permettre de les appliquer sans mécompte et le conduire ainsi jusqu'au seuil qu'il ne peut dépasser par ses propres moyens ; — lui permettre d'autre part de guider le spécialiste dont il recherchera le concours et auquel il doit apporter un diagnostic précis ; lui apprendre, enfin, à utiliser pour le traitement tous les renseignements que la consultation, le laboratoire ou l'opération lui auront fournis.

D^r GUY-LAROCHE

Examens de Laboratoire
du Médecin praticien

2^e Édition (1921). 1 vol. 415 pag., 117 fig. et 1 pl. en coul. 26 fr.

D Pierre REAL

Stomatologie
du Médecin praticien

3^e Édition (1926). 1 vol. 290 pages, 169 fig. . . . Sous presse.

Paul SOLLIER

Paul COURBON

Pratique sémiologique
des Maladies mentales

Guide de l'Étudiant et du Praticien

(1924). 1 volume de 458 pages avec 87 figures 25 fr.

G. LAURENS

Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien

5^e édition (1926). 1 vol. in-8 de 480 p. avec 592 g. Sous presse.

Gaston LYON

Consultations pour les Maladies des Voies digestives

(1920). 1 volume de 360 pages. 16 fr.

FLORAND et GIRAULT

Diagnostic et Traitement des affections du tube digestif

(1922). 1 volume de 412 pages 62 figures. 22 fr.

D^r Alb. TERSON

Ophtalmologie du Médecin praticien

2^e édition (1920). 1 volume de 550 pages avec 356 figures et
1 planche en couleurs 30 fr.

M. DIDE et P. GUIRAUD

Psychiatrie du Médecin praticien

(1922). 1 volume de 416 pages avec planches hors texte. 25 fr.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

COLLECTION

“ MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES ”

P. GUIBAL (de Béziers)

Ex-interne des hôpitaux de Paris.

Traitement Chirurgical de la Dilatation Bronchique

(1924). 1 volume de 174 pages avec 31 figures. 10 fr

H. MONDOR

Chirurgien des hôpitaux de Paris.

G. LAURET

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Les Ulcères perforés de l'Estomac et du Duodénum

(1923). 1 volume de 186 pages avec 14 figures 10 fr

P. MOURE

Chirurgien des hôpitaux de Paris

Chirurgie vasculaire Conservatrice

(1923). 1 volume de 144 pages avec 110 figures 12 fr.

J. FIOLE

Professeur à l'École de Médecine de Marseille

Le Curettage utérin

Indications, Technique, Résultats, Accidents

2^e Édition (1924). 1 volume de 132 pages avec 23 figures. 9 fr.

COLLECTION

“ MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES ”

M. CHIRAY

Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine.

J. LEBON

Interne
des Hôpitaux de Paris.

Le Tubage Duodénal

Ses applications cliniques

(1924). 1 vol. de 218 pages avec 24 fig. et 2 pl. en coul. 12 fr.

M. CHIRAY

Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris.

M. MILOCHEVITCH

Docteur en médecine
de l'Université de Paris.

**Diagnostic et Traitement des maladies
de la Vésicule biliaire**

par l'excrétion vésiculaire provoquée

Épreuves de Meltzer-Lyon et de Stepp

(1924). 1 volume de 156 pages avec 13 figures 12 fr.

Iser SOLOMON

La Radiothérapie profonde

(1923). 1 volume de 152 pages avec 42 figures 9 fr.

MASSON ET C^e, EDITEURS

D^r L. BROcq

Cliniques Dermatologiques

Professées dans les Hôpitaux de Paris

LA ROCHEFOUCAULD, BROCA, PASCAL-SAINT-LOUIS
ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

(1924). 1 volume grand in-8° de 740 pages avec 54 figures. 80 fr.

D^r VEYRIÈRES

R. HUERRE

Traitement externe des Dermatoses

Notes de thérapeutique et de matière médicale

(1924). 1 volume de 236 pages. 15 fr.

R. SABOURAUD

Entretiens Dermatologiques

à l'école Lailler (Hôpital Saint-Louis)

SÉRIE NOUVELLE. — DEUXIÈME VOLUME

Maladies du Cuir chevelu

(1924). 1 volume de 272 pages avec figures. 25 fr.

Le premier volume est épuisé.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

G LYON

P. LOISEAU

Formulaire Thérapeutique

13^e Édition (1925). 1 volume de 884 pages. 25 fr.

L. CHEINISSE

L'Année Thérapeutique

5^e année. — 1924

(1925). 1 volume de 186 pages 8 fr.

D LACAPÈRE

Ancien chef de Clinique à l'hôpital St-Louis

Le Traitement de la Syphilis

par les composés arsenicaux
et les préparations bismuthiques

4^e Édition ((1924). 1 volume de 342 pages avec 14 figures. 20 fr.

C LEVADITI

Le Bismuth

dans le traitement de la
Syphilis

(1924). 1 vol. de 316 pages avec 31 fig. et 1 pl. hors texte. 25 fr.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

Maurice LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Inspection — Palpation Percussion — Auscultation

Leur pratique en clinique médicale

3^e Edition (1922). 1 vol. de 337 pages, 133 fig., 12 pl. 14 fr.

F. DUMAREST et CL. MURARD

La Pratique du Pneumothorax thérapeutique

DEUXIÈME ÉDITION REVUE ET AUGMENTÉE PAR

F. DUMAREST

et

P. BRETTE

Médecin en chef
des Sanatoriums d'Hauteville.

Médecin assistant
des Sanatoriums d'Hauteville.

(1923). 1 volume de 356 pages avec 12 planches 22 fr.

CH. ACHARD

Professeur de Clinique
Médicale à la Faculté de Paris.

Léon BINET

Interne des hôpitaux de Paris.
Chef de Laboratoire à la Faculté.

Examen Fonctionnel Du Poumon

(1923). 1 volume de 156 pages, avec 66 figures 20 fr.

Henri LECLERC

En Marge du Codex Notes d'histoire Thérapeutique

(1924). 1 volume de 188 pages avec 12 planches hors texte . 12 fr.

A. CHAUFFARD

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

La Lithiase biliaire

2^e Édition (1922). 1 volume de 247 pages avec 24 planches. 30 fr.

Louis TIMBAL

Ancien chef de clinique médicale.
Préparateur à la Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse.

Les diarrhées chroniques

Étude clinique, coprologique et thérapeutique

(1922). 1 volume de 270 pages avec figures. 16 fr.

M. LOEPER

Médecin de l'hôpital Tenon.

Leçons de Pathologie digestive

5^e Série. (1922). 1 volume de 348 pages avec 53 figures. 20 fr.

6^e Série. (1926). 1 volume de 274 pages avec 46 figures. 22 fr.

Jean GUISEZ

Diagnostic et Traitement des Rétrécissements de l'Œsophage et de la Trachée

(1923). 1 volume de 360 pages avec 216 figures et 2 planches en
couleurs. 40 fr.

R. LUTEMBACHER

Les Troubles Fonctionnels du Cœur

Sémiologie et Thérapeutique

(1924). 1 volume de 520 pages avec 207 figures 45 fr.

R. LUTEMBACHER

Les nouvelles Méthodes d'Examen du Cœur en Clinique

(1921). 1 volume de 186 pages avec 138 figures 25 fr.

ARMAND-DELILLE et NÈGRE

Techniques du Diagnostic par la Méthode de Déviation du Complément

2^e Édition (1921). 1 volume de 200 pages 12 fr.

Noël FIESSINGER

Les Ferments des Leucocytes

en physiologie, pathologie et thérapeutiques générales

(1923). 1 volume de 238 pages. 20 fr.

CH. ACHARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Aperçu de la Physiologie et de la Pathologie générales du Système Lacunaire

(1924). 1 volume de 126 pages avec 29 figures. 12 fr.

G. H. ROGER

Doyen de la Faculté de Paris,
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.

Questions actuelles de Biologie Médicale

(1924). 1 volume de 196 pages avec 49 figures. 16 fr.

J. KUNSTLER

Professeur d'Anatomie comparée
et d'Embryogénie,
à la Faculté des Sciences de Bordeaux.

Fred. PRÉVOST

Ancien Élève
de l'École Normale supérieure,
Agréé des Sciences naturelles.

La Matière vivante

(1924). 1 volume de 234 pages avec 53 figures. 22 fr.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

P. NOBÉCOURT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades

Clinique Médicale des Enfants

I

Affections de l'Appareil respiratoire

(1924). 1 volume de 348 pages avec 52 figures 30 fr.

II

Affections de l'Appareil circulatoire

(1925). 1 volume de 372 pages avec 122 figures. 30 fr.

P. NOBÉCOURT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Conférences pratiques sur l'alimentation des Nourrissons

3^e édition (1922). 1 volume de 318 pages. 25 fr.

A. B. MARFAN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades,
Membre de l'Académie de Médecine.

Traité de l'Allaitement et de l'Alimentation des Enfants du premier âge

3^e Édition (1920). 1 vol. in-8 de 926 pages avec 21 figures. 50 fr.

A. B. MARFAN

Les Affections des Voies digestives dans la première Enfance

(1923). 1 vol. de 702 pages avec 39 figures et 2 planches. 45 fr.

E. LESNÉ

L. BINET

Physiologie Normale et Pathologique du Nourrisson

(1921). 1 volume de 297 pages avec figures. 25 fr.

Jules COMBY

Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Deux cent soixante Consultations médicales Pour les Maladies des Enfants

8^e Édition (1925). 1 volume de 520 pages 16 fr.

MASSON ET C^e, ÉDITEURS

Charles H. MAY

Manuel des Maladies de l'Œil

à l'usage des Étudiants et des Praticiens.

4^e Édition française. (1923), d'après la 10^e édition américaine.

1 volume de 452 pages avec 160 figures en noir et en couleurs
et 22 planches hors texte 40 fr.

Félix TERRIEN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste de l'Hôpital Beaujon.

Chirurgie de l'Œil et de ses annexes

2^e Édition (1921). 1 vol. de 620 pages avec 495 figures . . 60 fr.

Félix TERRIEN

Sémiologie Oculaire

Anatomie — Physiologie — Pathologie

I. - La Calotte Cornéo-Sclérale

(1923). 1 volume de 260 pages avec 144 figures 30 fr.

II. - Le Diaphragme irido-ciliaire

(1924). 1 volume de 240 pages avec 126 figures 30 fr.

D^r. POULARD
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Traité d'Ophtalmologie

(1923). 2 volumes grand in-8 formant ensemble 1458 pages avec
710 figures, et 3 planches hors texte en couleurs. -- Reliés
pleine toile fers spéciaux 129 fr.

F. Ed. KÖBY (de Bâle)

Microscopie de l'Œil vivant

Diagnostic précoce et Sémiologie des Affections du
segment antérieur de l'œil

(1924). 1 volume de 240 pages avec 43 figures 30 fr.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Consultations de Thérapeutique Oculaire

(1924). 1 volume de 184 pages 12 fr.

Félix TERRIEN
Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine.

C. COUSIN
Chef de laboratoire d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine.

Affections de l'Œil en médecine générale

Diagnostic et Traitement

(1924). 1 volume de 510 pages avec 128 figures 40 fr.

F. de LAPERSONNE

Professeur de Clinique
Ophtalmologique.

A. CANTONNET

Ophtalmologiste
de l'Hôpital Cochin.

Manuel de Neurologie oculaire

2^e Édition (1923). 1 volume de 416 pages avec 113 figures et
4 planches en couleurs. 30 fr.

Georges LAURENS

Chirurgie de l'Oreille, du Nez du Pharynx et du Larynx

2^e Édition (1924). 1 volume grand in-8° de 1048 pages avec
783 figures dans le texte, relié. 120 fr.

Wells P. EAGLETON

Abcès de l'Encéphale

Pathologie Chirurgicale et Technique Opératoire

(1924). 1 volume de 340 pages avec 40 figures. 30 fr.

G. MARION

Professeur agrégé à la Faculté
Chirurgien à l'hôpital Lariboisière
(Service Civile.)

M. HEITZ-BOYER

Professeur agrégé de chirurgie
des voies urinaires à la Faculté.
Chirurgien de l'hôpital Saint-Louis

Traité Pratique de Cystoscopie et de Cathétérisme Urétéral

2^e Edition (1923). 1 volume in-8 grand raisin de 480 pages avec
60 planches hors texte en noir et couleurs. Relié. . 150 fr.

G. MARION

Traité d'Urologie

(1921). 2 volumes grand in-8 formant ensemble 1050 pages, avec
418 figures en noir et en couleurs dans le texte et 15 planches
hors texte en couleurs formant 81 figures. Reliés. 150 fr.

Th. ROVSING

Professeur de Clinique chirurgicale
de l'Université de Copenhague.

Pathogénie des Calculs Biliaires

TRADUCTION DU D^r SAINT-CÈNE

(1925). 1 volume de 125 pages avec 3 pl. dont 2 en couleurs. 20 fr.

V. WALLICH

Professeur agrégé à la Faculté de Paris.

Éléments d'Obstétrique

4^e Edition (1921). 1 volume de 710 pages avec 180 figures. 26 fr.



RIBEMONT-DESSAIGNES

LEPAGE

Traité d'Obstétrique

NEUVIÈME ÉDITION REVUE ET MISE À JOUR

par V. LE LORIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Accoucheur de la Charité.

9^e Edition (1923). 1 vol. fort in-8, de 1574 pages, avec 587 fig.
Relié en 1 volume. . . 75 fr. — Relié en 2 volumes. . . 100 fr.

H. VARNIER

Professeur à la Faculté. Accoucheur des hôpitaux.

LA Pratique des Accouchements Obstétrique journalière

(1900). 1 volume de 440 pages avec 386 figures, relié . . . 35 fr.

L.-H. FARABEUF

Henri VARNIER

Introduction à l'étude clinique et à la pratique Des Accouchements

5^e Edition (1922). 1 vol. de 488 pages avec 375 figures. 45 fr.

H. VIGNES

Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Physiologie Obstétricale Normale et Pathologique

(1923). 1 volume de 456 pages, avec figures 25 fr.

P. ARDIN-DELTEIL

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine d'Alger.

P. SOUBEYRAN

Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine de Montpellier.

Manuel de Petite Chirurgie et de Technique médicale Journalière

3^e Édition (1923). 1 vol. de 928 p. avec 507 fig. dans le texte. 60 fr.

E. FORGUE

Professeur à la Faculté de Montpellier.

E. JEANBRAU

Professeur agrégé à la Faculté de Montpellier.

Guide pratique du médecin dans les Accidents du Travail

Suites Médicales et Judiciaires

4^e Édition (1924). 1 volume de 840 pages 45 fr.

Léon UMBERT

Professeur à l'École de Médecine de Marseille

C. ODDO

Professeur à l'École de Médecine
de Marseille.

P. CHAVERGNAC

Ancien aide de clinique ophtalmologique
à la Faculté de Montpellier.

Accidents du Travail Évaluation des Incapacités

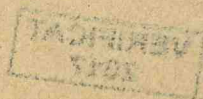
2^e Édition (1923). 1 volume de 936 pages avec 96 figures. 45 fr.

H. GUILLEMINOT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

Électrologie et Radiologie

3^e Édition (1922). 1 volume de 642 pages avec 278 figures. 60 fr.



Précis de Technique Opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
NOUVELLE SÉRIE

7 volumes petit in-8 avec de nombreuses figures.

Chaque volume broché. 15 fr. — Cartonné. . . . 20 fr.

Appareil génital de la femme, par R. PROUST et le
D^r CHARRIER. 5^e Edition (1922).

Membre inférieur, par GEORGES LABEY et le D^r J. LEVEUF.
5^e Edition (1923).

Tête et cou, par CH. LENORMANT et P. BROCCQ, 247 figures.
6^e Edition (1923).

Appareil urinaire et appareil génit. de l'homme, par Pierre
DUVAL et le D^r GATELLIER. 6^e Edition (1923).

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. VEAU,
et le D^r D'ALLAINES, 7^e Edition (1924).

Thorax et membre supérieur, par A. SCHWARTZ et le
D^r METIVET. 7^e Edition (1925).

Abdomen, par M. GUIBÉ et J. QUÉNU. 6^e Edition sous presse.

L.-H. FARABEUF

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Précis de Manuel Opératoire

Nouvelle Edition (1924). 1 volume in-8 de 1092 pages avec
62 figures. 40 fr.

92871. — PARIS
IMP. LAHURE.

La Librairie Masson et C^e fait sur demande le service
régulier de ses Bulletins de nouveautés médicales.

