

RECHERCHES SUR L'ORIGINE DES PRÉCIPITINES

PAR LE D^r J. CANTACUZÈNE.

I

Il résulte des recherches de Pfeiffer et Marx¹, de Wassermann², de Levaditi³ que les organes lymphoïdes (rate, ganglions, moelle osseuse) représentent le lieu de formation des anticorps bactériolytiques; d'autre part les travaux de Metchnikoff⁴, puis de Tarassévitch⁵ permettent d'attribuer une origine semblable aux anticorps cytolytiques, en particulier aux hémolysines qui semblent prendre naissance surtout dans les organes riches en macrophages (rate, ganglions, épiploon); dans un travail relatif à la résorption des cellules hépatiques injectées dans l'organisme, j'ai signalé⁶ le remarquable caractère glandulaire que présentent les macrophages dans les foyers où s'opère cette résorption (surface de l'épiploon, rate) ainsi que la fonte de ces éléments dans les humeurs ambiantes, ce qui permet de supposer que c'est à eux que revient l'élaboration de l'anticorps hépatolytique.

V. Dungern⁷, étudiant la formation des précipitines spécifiques chez les lapins auxquels il inocule du plasma de *Maja*, conclut que les éléments figurés du sang participent à cette élaboration; Kraus et Levaditi⁸ constatent que l'épiploon des lapins qui ont reçu, dans la cavité péritonéale, une injection de sérum de cheval fournit un extrait précipitant pour l'antigène à un moment où le sang ne contient pas encore de précipitine: ils en tirent la conclusion que les leucocytes ne sont pas étrangers à l'élaboration de l'anticorps; étendant ces recherches aux organes lymphoïdes, Kraus et Schiffmann⁹ aboutissent à des résultats négatifs; leurs extraits d'organes n'ont montré aucune

1. *Zeitschr. f. Hygiene* 1898.
2. *Berl. Klin. Woch.* 1898. N° 10.
3. *Annales Inst. Pasteur* 1904.
4. *Ann. Inst. Pasteur* 1899.
5. *Ann. Inst. Pasteur* 1902.
6. *Ann. Inst. Pasteur* 1902.
7. *Die Antikörper*; Fischer. Iéna, 1903.
8. *C. r. Académie des Sciences*, 5, IV 1904.
9. *Ann. Inst. Pasteur* 1906.

4.62574



propriété précipitante et les auteurs admettent, par exclusion, que « la genèse des précipitines s'opère dans le système vasculaire », probablement dans les endothélias.

Le lieu de formation des précipitines reste donc à déterminer ; j'ai repris l'étude de ce problème en modifiant légèrement la technique employée par Kraus et Schiffmann, et en me servant d'extraits d'organes notablement plus concentrés que les leur¹. On va voir que ce procédé m'a permis d'arriver à des résultats positifs en ce qui regarde les organes formateurs de l'anticorps précipitant.

II

J'ai employé le lapin comme animal d'expérience ; l'antigène choisi était le sérum de cheval, non chauffé. Les doses d'antigène injectées, soit sous la peau, soit dans le péritoine, ont varié de 5 à 20 c. c. en une seule fois ; la plupart des expériences dont je donne les résultats ont été faites avec des doses de 10 c. c.

La rate et les ganglions, préalablement bien lavés dans la solution physiologique de NaCl, étaient broyés puis émulsionnés dans 4 c. c. de cette solution, ce qui, pour la rate par exemple, représente une émulsion au 1/4 environ ; mes extraits étaient donc infiniment plus concentrés que ceux de Kraus et Schiffmann, qui opéraient avec des émulsions au 1/10. La moelle des deux fémurs était broyée dans un volume de 2 c. c. de liquide.

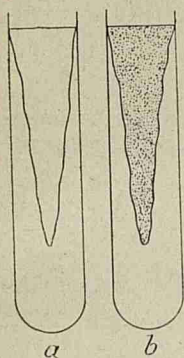
Les émulsions, après avoir séjourné de 6-7 heures à la température du laboratoire, étaient centrifugées, filtrées sur papier, puis mélangées, dans des tubes à faible diamètre, avec du sérum de cheval, non chauffé, le titre des mélanges étant pour 1 c. c. de sérum de cheval de 1 c. c., 1/2 c. c., 1/4 c. c. d'extrait. Ces mélanges, après avoir séjourné deux heures à la température de 37°, afin d'amorcer le phénomène de précipitation, étaient laissés ensuite 22 heures à la température du laboratoire.

Je signale ici quelques faits dont il faut tenir compte sous peine de méconnaître, parfois, la formation de précipitines dans le mélange examiné :

Quand on mélange avec du sérum de cheval soit de la lymphe péritonéale de lapin, diluée et centrifugée, soit un extrait

¹ *C. r. Soc. biol.* 1907. T. XIII, p. 393.

de moelle osseuse, on voit se former lentement dans le liquide un coagulum absolument *translucide* qui débute, dans le tube à expérience, au contact de la face supérieure de la colonne liquide puis, à partir de cette surface comme base, pend, sous forme de cône allongé dans l'intérieur de la masse, dont il occupe environ les 2/3 de la hauteur (fig. *a*).



La transparence de ce coagulum est telle qu'il faut souvent recourir à l'emploi de la loupe pour le voir. Presque constant avec les extraits d'exsudat péritonéal ou de moelle osseuse, ce coagulum n'apparaît que rarement avec l'extrait de rate (6 fois sur 53 cas). Or il arrive fréquemment que le précipité formé dans le mélange, au lieu de se collecter au fond du tube reste emprisonné à l'intérieur de ce coagulum sous forme d'un pointillé très fin qui n'est souvent analysable qu'à la loupe et qui, à l'œil nu, donne simplement une certaine opacité au coagulum décrit plus haut (fig. *b*); si bien que, dans bon nombre de cas, le précipité ainsi maintenu en suspension peut être méconnu. Il arrive parfois que la formation du précipité débute avant celle du coagulum transparent : le dépôt floconneux se rassemble alors au fond du tube et se constate sans peine à l'œil nu.

L'étude des extraits de rate (et aussi, mais plus rarement, celle des extraits de ganglions) présente une autre cause d'erreur. Ce mélange acquiert assez rapidement un état visqueux qui maintient le précipité uniformément distribué dans toute la masse liquide, le rend ainsi difficile à distinguer sans loupe et l'empêche, quand il n'est pas très abondant, de tomber au fond du tube. Il faut alors, pour déterminer cette chute, imprimer au tube une série de secousses brusques, ou même centrifuger pendant deux ou trois minutes.

III

ACTION PRÉCIPITANTE DES EXTRAITS D'ORGANES

Disons de suite que, chez les lapins inoculés au sérum de cheval, seuls les organes lymphoïdes (rate, ganglions, moelle osseuse) et le pancréas nous ont fourni des extraits précipitants

pour l'antigène. Nous pouvons éliminer le rôle du pancréas comme organe formateur des précipitines du sang : en effet, la propriété précipitante de cette glande existe aussi bien chez l'animal normal (chèvre, chien) que chez les individus qui ont reçu du sérum ; de plus, chez des chiens dépancréatisés, l'inoculation de sérum a été suivie de l'apparition des précipitines dans le sang aussi bien que les chiens témoins.

(J'adresse tous mes remerciements à mon excellent collègue et ami, le Dr Calugareanu, qui a bien voulu se charger de la difficile opération de l'ablation du pancréas chez les chiens en expérience.)

Voici un type d'expérience relative à l'origine lymphoïde des précipitines :

A une série de lapins, injectons *sous la peau* 10 c. c. de sérum de cheval non chauffé et examinons chaque jour, comparativement, le sérum sanguin et les extraits d'organes de l'un de ces animaux ; dès le 2^e jour parfois, toujours dès le 3^e jour qui suit l'inoculation, l'extrait de rate donne un précipité assez abondant, l'action précipitante croît le jour suivant, puis décroît pour devenir presque nulle vers le 7^e jour. Les précipitines n'apparaissent dans le sang que vers le 7^e jour et sont à leur maximum vers le 9^e ou 10^e jour ; à ce moment elles n'existent plus dans la rate.

Dans les extraits de ganglions mésentériques, les précipitines apparaissent en même temps que dans la rate, mais en disparaissent plus tôt ; les ganglions donnent d'ailleurs toujours une précipitation moins abondante que la rate.

Enfin la moelle osseuse livre de faibles quantités de précipitine vers le 2^e et 3^e jour ; puis les anticorps disparaissent.

Il faut donc noter la précocité de l'élaboration de la précipitine dans les organes, le caractère transitoire de cette élaboration et le rôle prédominant de la rate dans ce phénomène.

L'action des extraits étudiés plus haut est spécifique ; des sérums autres que l'antigène, tels que sérums de chèvre ou de cobaye, ne donnent aucune précipitation ou, dans de rares cas, en fournissent des traces avec l'extrait de rate seulement.

Quand les lapins reçoivent l'antigène non pas sous la peau, mais *dans la cavité péritonéale*, l'élaboration d'anticorps dans les organes est beaucoup moins abondante que dans le cas précédent ; seuls la rate et les ganglions en fournissent des quantités assez faibles. Quant aux extraits de moelle osseuse ils ne présentent aucune propriété précipitante.

Si, chez les animaux qui ont reçu du sérum de cheval, soit sous la peau soit dans le péritoine, on pratique, 24 heures avant

de les sacrifier, une injection intrapéritonéale avec 10 c. c. d'une émulsion épaisse d'aleurone dans l'eau physiologique, on constate la même série de phénomènes que plus haut; seulement la formation de précipitine dans les organes est beaucoup plus abondante et plus précoce; 24 heures après l'injection sous-cutanée de sérum, la rate fournit déjà un extrait précipitant; il en est de même des ganglions. De plus, les précipitines font leur apparition dans le sang dès les 5^e jour.

Là encore, et plus nettement même, on constate dans les organes lymphoïdes une production d'anticorps beaucoup moins énergique quand l'injection de sérum a lieu dans la cavité péritonéale, au lieu d'être faite sous la peau; l'extrait de rate n'acquiert la propriété précipitante que trois jours seulement après l'inoculation du sérum (au lieu de 24 heures); quant aux ganglions ils ne précipitent que faiblement.

Enfin la spécificité de la précipitine ainsi obtenue est moins absolue que chez les animaux qui n'ont pas reçu d'aleurone; les extraits de rate et de ganglions donnent, avec le sérum de chèvre, une précipitation, faible à la vérité et seulement lorsque l'extrait précipitant et l'antigène sont mélangés à volumes égaux.

On voit donc que l'injection d'aleurone, superpose son action à celle du sérum de cheval, pour stimuler l'activité des organes formateurs de précipitine; seulement cette stimulation n'est pas d'ordre spécifique, ainsi d'ailleurs que nous le verrons plus loin.

En résumé : les organes où s'élaborent la précipitine sont, par ordre d'activité décroissante : la rate, les ganglions, la moelle osseuse. Cette élaboration est précoce, dure peu de jours et cesse une fois la précipitine déversée dans le sang.

Le retard apporté dans l'apparition des précipitines chez les lapins splénectomisés de Kraus, confirme pleinement nos observations relativement à la fonction précipito-formatrice de la rate.

Signalons enfin le fait que jamais la bile ne paraît contenir de précipitines, même chez les animaux dont le sang a acquis une haute valeur précipitante.

IV

ACTION PRÉCIPITANTE DES EXTRAITS LEUCOCYTAIRES

Voici un type d'expériences qui démontre que les leucocytes représentent les éléments qui élaborent la précipitine.

Soit une série de lapins ayant reçu, chacun, sous la peau 10 c. c. de sérum de cheval non chauffé. Sacrifions chaque jour l'un de ces animaux après lui avoir injecté 24 heures auparavant, 40 c. c. d'émulsion aleuronique dans la cavité péritonéale. Recueillons d'une part l'exsudat péritonéal libre que nous diluons dans un volume égal d'eau physiologique, de l'autre les épais exsudats fibrineux déposés à la surface des viscères : ces dépôts fibrineux¹ sont broyés dans 3 fois leur poids d'eau physiologique et l'extrait traité selon la méthode générale indiquée dans le § II. Comparons ensuite l'action précipitante de chacun de ces liquides à celle du sérum sanguin du même animal ; nous constaterons les faits suivants : Dès le 3^e jour qui suit l'inoculation du sérum, parfois plus tôt, l'extrait fibrineux donne, avec le sérum de cheval, un précipité abondant dans la proportion de 1 c. c. sérum pour 1/4 c. c. d'extrait. Cette action précipitante atteint son maximum vers le 5^e jour ; on voit que son apparition précède de plusieurs jours celle de la précipitine dans le sang. L'extrait de liquide cavitaire donne aussi, et au même moment, un précipité, moins abondant de beaucoup que l'extrait fibrineux. Ce précipité reste généralement emprisonné dans le coagulum transparent dont il a été parlé au début de ce travail.

Quand l'injection d'antigène (sérum de cheval) a été faite directement dans la cavité péritonéale, les exsudats aleuroniques fournissent une proportion de précipitine infiniment plus grande que dans le cas précédent (injection sous-cutanée d'antigène). L'extrait devient alors précipitant dans la proportion de 1/12 (au lieu de 1/4) ; si nous rapprochons ce fait de cet autre, à savoir que l'injection intrapéritonéale d'antigène s'accompagne d'une élaboration assez faible d'anticorps dans les organes lymphoïdes, il sera légitime d'en conclure qu'il s'agit, dans ce dernier cas, d'une élaboration locale d'anticorps nés dans la cavité péritonéale elle-même.

Ces observations sont à rapprocher de celles de V. Dungern¹ qui constate l'apparition locale d'anticorps, quand il injecte l'antigène (plasma de Maja) dans la chambre antérieure de l'œil de ses animaux.

1. Ces dépôts fibrineux, examinés au microscope 24 heures après l'inoculation d'aleurone, contiennent environ 3 polynucléaires pour 2 mononucléaires : la proportion de ceux-ci va en croissant avec le temps.

2. *Loco citato*.

Ainsi donc, dans l'exudat péritonéal, la précipitine apparaît bien avant d'exister dans le sang. Sont-ce des leucocytes de l'exsudat ou les cellules endothéliales fixes qui l'élaborent ? L'expérience suivante nous permet de nous décider en faveur des leucocytes.

Provoquons, au moyen d'une injection sous-cutanée d'aleurone chez un lapin qui a reçu préalablement du sérum de cheval, un exsudat leucocytaire extra-péritonéal. Il nous sera aisé de constater que l'exsudat présente des propriétés précipitantes 2-3 jours avant l'apparition des précipitines dans le sang.

Cet ensemble d'expériences nous permet d'admettre que *l'élaboration de la précipitine revient, en grande partie du moins, aux leucocytes libres*. Comme, de plus, les organes riches en macrophages constituent les centres principaux où se forme cette substance, il est probable que *la précipitine est sécrétée par les macrophages adultes*. On verra plus loin que cette opinion est corroborée par l'étude des modifications anatomo-pathologiques que subissent les organes lymphoïdes à la suite des injections de sérum.

V

MODIFICATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES ORGANES LYMPHOÏDES

Trois phénomènes principaux caractérisent les modifications de la formule leucocytaire du sang chez les animaux ayant subi une inoculation de sérum de cheval :

1^o Après une leucocytose assez énergique, qui persiste les 2-3 premiers jours après l'injection, le chiffre total des leucocytes décroît, pour tomber à son minimum vers le moment où la précipitine fait son apparition dans le sang. Cette leucopénie porte exclusivement sur les polynucléaires ; au contraire, le nombre absolu des lymphocytes et des grands mononucléaires croît considérablement, pour atteindre trois semaines environ après l'injection 5 et 6 fois le chiffre primitif. Cette mononucléose du sang est signalée chez les enfants inoculés au sérum, par V. Pirquet et Schick ¹, dans leur important travail sur la *maladie du sérum*. On verra plus loin que ce phénomène corres-

1. V. PIRQUET et SCHICK : *Die Serumkrankheit*, Wien (chez Deuticke), 1905, p. 53.

pond à la surproduction de mononucléaires que, dès le début de la maladie, l'on observe dans la rate et les ganglions;

2° Les polynucléaires du sang, 24 heures après l'inoculation de 10 c. c. de sérum, sont tous chargés de petites granulations pseudo-éosinophiles; 6-7 jours plus tard, ces mêmes éléments contiennent presque tous de grosses granulations franchement éosinophiles, cette éosinophilie ne durant d'ailleurs que peu de temps. Au bout de 3-4 semaines, les polynucléaires ont repris leur caractère normal. A l'éosinophilie hématique correspond la production de nombreux myélocytes éosinophiles dans les sinus de la rate;

3° Enfin, 2-3 semaines après l'inoculation du sérum, un certain nombre de myélocytes à granulations basophiles, ainsi que quelques hématies nucléées font leur apparition dans le sang, pour disparaître au bout de 1 à 2 semaines.

Telles sont les principales modifications du sang que l'on observe. Voyons maintenant les changements qui s'opèrent du côté des organes lymphoïdes.

La rate augmente de volume dès le 2^e jour qui suit l'inoculation; après 4 jours elle a doublé, au moins, de volume et présente une surface granuleuse, cet aspect étant dû à l'hyperplasie des follicules Malpighiens. Au bout de 4 semaines elle a repris son apparence normale. — Ses ganglions mésentériques augmentent également de volume et deviennent énormes et gorgés de liquide vers le 4^e jour.

Quant aux transformations histologiques de ces organes, elles consistent essentiellement en une surproduction énorme de leucocytes mononucléaires; la rate subit, de plus, une transformation myéloïde plus ou moins complète: ce dernier phénomène ne s'observe jamais dans les ganglions lymphatiques.

Dans la *rate* on assiste, dès le 2^e jour, à une multiplication énergique des petits mononucléaires qui envahissent les sinus lymphatiques péri-folliculaires, puis les sinus sanguins. Ces éléments se gorgent rapidement de granulations pigmentaires de couleur ocreuse, signalées déjà par Czechowczka¹. Ce pigment ocreux ne semble pas résulter de l'englobement, par les macrophages, des produits de l'hémolyse, car on le retrouverait également alors dans les cellules de Kupfer, du foie, ce

1. *Zeitsch. f. Heilkunde*, 1903.

qui n'est pas. Peut-être est-il l'expression de l'englobement de l'antigène et de son élaboration par le protoplasma leucocytaire. Il constitue dans tous les cas un phénomène très précoce et on ne l'observe pas dans les leucocytes du sang.

La transformation myéloïde de la rate est d'autant plus complète que l'on a multiplié les injections de sérum. Elle consiste dans l'accumulation de myélocytes éosinophiles dans les sinus et l'apparition de très nombreux éléments à noyau bourgeonnant (Mégakaryocytes). Après 3 ou 4 inoculations de sérum, les sinus renferment également de nombreux normoblastes.

Cette surproduction de mononucléaires est très énergique aussi dans les *ganglions mésentériques*. Dès le 2^e jour on voit de nombreuses karyokinèses dans les espaces médullaires, aussi bien que dans les follicules corticaux; au bout de 4-5 jours la coupe tout entière présente une nappe continue de mononucléaires jeunes. La production de pigment ocreux est particulièrement abondante dès le 2^e jour; les mononucléaires libres des sinus, les endothelia des espaces lymphatiques de toutes sortes sont remplis de granulations jaunes; les sinus sont traversés en tous sens par un véritable réseau de prolongements protoplasmiques gorgés du même pigment. Il ne peut guère être question, dans ce cas, de destruction de globules rouges.

Dans la *moelle osseuse* également, on observe une multiplication anormale de tous les éléments cellulaires, en particulier des mégakaryocytes, si bien qu'au bout de 7 jours le tissu aréolaire a presque disparu. Le pigment ocreux manque ici à peu près complètement.

Des modifications très intéressantes sont celles que l'on observe, à la suite d'injections répétées de sérum, dans le système vasculaire intralobulaire *du foie*. On assiste à une sorte de transformation myéloïde de ce système; les cellules de Kupfer se chargent de grosses granulations éosinophiles; les capillaires intralobulaires se remplissent de myélocytes éosinophiles à noyau unique; enfin, çà et là, apparaissent de véritables mégakaryocytes à noyau bourgeonnant, formés, semble-t-il, aux dépens des cellules de Kupfer. Le pigment ocreux manque; les cellules épithéliales ne présentent pas de modifications appréciables.

Il est, d'ailleurs, plus que probable que ces multiples modifications des organes hémolympatiques ne sont pas dues uniquement à l'action du précipitinogène sérique et que d'autres antigènes, contenus dans le sérum, ont leur part dans ces réactions cellulaires.

VI

PRODUCTION, PAR LES ORGANES LYMPHOÏDES, DE PRÉCIPITINES NON SPÉCIFIQUES POUR LE SÉRUM DE CHEVAL.

J'ai montré plus haut que l'injection d'aleurone dans le péritoine de lapins inoculés préalablement au sérum de cheval semble accroître, dans une certaine mesure, l'activité précipitoformatrice des organes lymphoïdes et que, de plus, les précipitines ainsi obtenues ne sont plus strictement spécifiques pour le sérum de cheval.

On est dès lors autorisé à se demander si une simple injection d'aleurone, pratiquée à un animal normal, qui n'aurait pas subi préalablement l'action du sérum de cheval, ne serait pas capable de provoquer, à elle seule, l'apparition de précipitines dans l'organisme? L'expérience suivante prouve qu'il en est ainsi :

Inoculons dans la cavité péritonéale d'un lapin normal 10 c. c. d'une émulsion d'aleurone stérilisée par tyndallisation à 55°. Sacrifions l'animal au bout de 24 heures après l'avoir saigné à blanc, et comparons l'action précipitante des extraits de rate, de ganglions mésentériques, de moelle osseuse et d'exsudat péritonéal.

Ces extraits sont préparés selon les méthodes indiquées plus haut. Nous constaterons que, dans un grand nombre de cas, ces extraits mélangés à des volumes égaux de sérum de cheval donnent un précipité facilement visible à l'œil nu; ce précipité est peu abondant : il ne se forme plus quand on ajoute l'extrait précipitant en proportions plus faibles (1/2, 1/4).

L'extrait fibrineux s'est montré précipitant	5 fois sur 9
L'extrait de rate	7 — — 9
L'extrait de ganglions.....	6 — — 9
L'extrait de moelle osseuse	5 — — 9

Ajoutons que toujours la moelle osseuse donne un précipité très faible et qui reste emprisonné dans le coagulum transparent décrit au début de ce travail.

Enfin, deux fois sur 9 cas examinés, le sérum sanguin a fourni un début

de précipitation sous forme d'un très fin précipité, analysable à la loupe seulement et contenu dans un coagulum tel que celui de la figure (b).

Ainsi donc il semble que, d'une façon générale, une action chimiotactique énergique exercée sur les organes producteurs de leucocytes, peut provoquer la sécrétion d'anticorps précipitants pour les sérums étrangers. — Cette hypothèse est corroborée par l'observation suivante¹ : une infection intercurrente (pasteurellose) survenue chez un lapin qui a reçu une injection de sérum de cheval, hâte l'apparition des précipitines *spécifiques* dans le sang (on les y trouve dès le 2^e jour); dans ce dernier cas, la rate, les ganglions sont bourrés de pasteurella.

Les précipitines obtenues consécutivement à l'injection d'aleurone diffèrent de celles que l'on obtient en injectant du sérum de cheval, par les caractères suivants :

a) La brièveté du temps d'incubation. Dès le 1^{er} jour qui suit l'injection, elles apparaissent dans les organes, les extraits leucocytaires et, parfois même, dans le sang. Tandis qu'avec le sérum de cheval il faut 3 jours en moyenne pour qu'elles apparaissent dans les organes, 6-10 jours pour qu'on les retrouve dans le sang ;

b) Elles ne sont pas spécifiques et ont une action précipitante, par ordre d'énergie décroissante, sur les sérums de cheval, de chèvre, de cobaye, de chien (très faible sur ce dernier) ;

c) La quantité produite est relativement faible. Il faut faire des mélanges à volumes égaux pour obtenir des résultats positifs. De plus, il est très rare qu'elles passent dans le sang. Ces expériences prouvent que le lieu de formation des précipitines normales est le même que pour les précipitines spécifiques.

VII

Voici maintenant les conclusions générales qui résultent de ces recherches :

Il existe dans l'organisme normal du lapin de petites quantités d'anticorps précipitants pour les sérums étrangers. Pour provoquer l'élaboration de ces précipitines en quantités notables, il suffit d'exciter énergiquement l'activité des organes ou des

¹ C. R. Soc. Biologie, 1907, t, LXIII, n° 29.

éléments cellulaires libres qui constituent leurs lieux de formation : une infection, une injection d'aleurone dans la cavité péritonéale suffisent souvent pour atteindre ce résultat. Ces précipitines ne présentent aucun caractère de spécificité et apparaissent au bout de peu d'heures dans les organes précipito-formateurs qui sont avant tout la rate, puis les ganglions (mésentériques), enfin la moelle des os. Les cellules d'où elles dérivent sont les leucocytes, probablement les mononucléaires. Les précipitines normales n'existent jamais qu'en proportion assez faible dans les extraits d'organes, dont le titre précipitant ne dépasse guère 1 ; il en passe parfois des traces dans le sang.

Lorsque l'on injecte à un animal un antigène tel que le sérum de cheval, les précipitines formées ont le caractère de la spécificité qui manque dans le cas précédent. Elles demandent, pour être élaborées, un temps d'incubation plus long et la quantité secrétée est infiniment plus considérable.

Ces précipitines spécifiques ont la même origine que les autres ; elles apparaissent, d'une manière précoce, dans les organes lymphoïdes, en particulier la rate, où on les rencontre plusieurs jours avant qu'elles ne fassent leur apparition dans le sang. Cette élaboration dure peu de temps et, lorsque le sang devient précipitant, les organes précipito-formateurs ne contiennent déjà presque plus d'anticorps.

La richesse en mononucléaires des exsudats précipitants, la présence des précipitines dans les organes riches en macrophages (rate, ganglions), l'énorme surproduction de mononucléaires que l'on constate dans ces mêmes organes à la suite d'une injection de sérum, la mononucléose du sang, tous ces faits plaident en faveur de l'hypothèse que, parmi les leucocytes, c'est aux mononucléaires qu'est dévolue l'élaboration de ces anticorps.

Insistons enfin sur ce fait que l'injection sous-cutanée d'antigène donne lieu à une production générale d'anticorps beaucoup plus abondante que l'injection intrapéritonéale. Dans ce dernier cas on constate surtout une production locale de précipitines, qui présentent d'ailleurs un caractère nettement spécifique.

12 novembre 1907.



