

Les phénomènes de tachyphylaxie et leur signification présente

(Rebut en Decembre 1911)

J'étudie depuis quelque temps des phénomènes que nous avons décrits, mon collaborateur Chr. Champy et moi, sous le nom générique de *tachyphylaxie* (de *ταχύς*, rapide et *φύλαξις*, protection) (1). Nous les avons remarqués pour la première fois en 1909-1910 au cours de recherches sur l'action cardio-vasculaire des extraits aqueux de corps jaunes (2); nous avons constaté que, si l'injection intra-veineuse d'une dose efficace de cet extrait, sur le chien, détermine un certain abaissement de la pression artérielle, une nouvelle injection de la même dose, faite quelques minutes après la première, se montre inefficace. Il y avait accoutumance ou immunisation rapide de l'organisme. Et c'est le même phénomène que l'on peut observer aussi quand on détermine la toxicité générale des extraits de corps jaunes sur le lapin.

Le fait est facile à voir et s'obtient d'ailleurs avec beaucoup d'extraits d'organes. Il n'est donc pas étonnant qu'il ait été noté avant nous. En raison de son intérêt biologique, il méritait d'être étudié systématiquement pour lui-même et que l'on recherchât sa signification exacte.

I

De 1908 à 1910 il a été publié en Allemagne une série de travaux sur la toxicité des extraits de placenta, travaux entrepris particulièrement pour élucider la théorie placentaire de l'éclampsie. Au cours de ces recherches, plusieurs expérimentateurs, et spécialement F. Schenk (3), ont vu que des injections intraveineuses successives de

(1) Chr. Champy et E. Gley. Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive à l'injection de petites doses de ces extraits (*tachyphylaxie*) (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 159, 22 juillet 1911)

(2) Voy. Chr. Champy et E. Gley. Action des extraits de corps jaunes sur la pression artérielle (*Compt. rend. de la Société de Biol.*, LXXI, p. 443, 18 novembre 1911).

(3) F. Schenk. Ueber Besonderheiten der Giftwirkung des menschlichen Placentasaftes beim Kaninchen (*Zentralbl. für Gynäkologie*, 23 octobre 1909).

petites quantités de cet extrait ne produisent pas les effets toxiques d'une dose plus forte, mortelle d'emblée (convulsions et coagulations sanguines dans les cavités droites du cœur et dans les gros vaisseaux); et Schenk a considéré ce fait comme étant la preuve d'une immunité conférée par les premières injections. On trouve un exposé général de la question de la toxicité du placenta dans une excellente étude de H. Guggisberg (1).

Dans un travail sur la toxicité des extraits pulmonaires, H. Roger a signalé le même fait (2). Voici ce qu'il écrit à ce sujet: «Les effets nocifs, si intenses et si rapides, sont complètement supprimés quand l'animal a reçu au préalable une dose minime d'extrait dilué. L'effet coagulant est également aboli. Et, sans modifier ni la coagulabilité du sang ni la pression, on peut introduire des doses considérables, bien supérieures à celles qui tuent un animal non préparé» (*loc. cit.*, p. 54). Et il ajoute: «Des recherches antérieures m'ont permis de reconnaître que l'accoutumance aux extraits organiques ou du moins à certains d'entre eux se produit très rapidement, en quelques minutes» (*loc. cit.*, p. 54). Après la publication de notre première note, Roger, dans un article de la *Presse Médicale* (3), a repris la question et rappelé qu'il avait, il y a quelques années, observé que la macération aqueuse d'intestin grêle de lapin fait baisser la pression artérielle de cet animal, mais qu'une seconde injection de la même macération, faite dix minutes après la première, ne produit plus cet effet (4); puis il expose le résultat général de ses expériences avec l'extrait pulmonaire duquel il ressort qu'une première injection d'un extrait dilué préserve contre les effets d'une dose, injectée dix minutes plus tard, supérieure plusieurs fois à la dose mortelle. Comme le sang d'un animal ainsi immunisé, injecté dans les veines d'un autre animal, n'augmente pas la résistance de ce dernier et comme, d'autre part, le sang défibriné d'un animal normal, mélangé à l'extrait de poumons, fait perdre à celui-ci sa toxicité aussi bien que le sang d'un animal préalablement immunisé, Roger conclut que le fait en question est plutôt un phénomène d'accoutumance que d'immunisation; on pourrait par suite, dit-il, le dénommer *tachysynéthie* (de *ταχός*, rapide et *συνήθεια*, accoutumance). — Je ferai tout de suite remarquer à ce propos que l'étude du mécanisme de la tachyphylaxie n'est pas assez avancée pour que l'on puisse dès maintenant décider de la nature de ce mécanisme; puisqu'il en est ainsi, n'est-il pas préférable de se servir du terme proposé d'abord

(1) H. Guggisberg. Experimentelle Untersuchungen über die Toxikologie der Placenta (*Zeitschrift für Geburtsh. und Gynäk.*, LXVII, 1, 1910).

(2) H. Roger. Toxicité des extraits pulmonaires (*Arch. de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, XXIII, p. 37-63, janvier 1911).

(3) H. Roger. L'accoutumance rapide de l'économie à l'action de quelques poisons et notamment à l'action toxique des extraits organiques (*La Presse médicale*, 6 septembre 1911, p. 713).

(4) H. Roger et O. Josué. Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LVIII, p. 371, 24 février 1906).

par Champy et Gley, qui est d'ailleurs plus clair et qui indique simplement le fait de la protection contre une action toxique?

Le travail le plus étendu qui ait été publié sur la toxicité des extraits d'organes est celui du Dr. Cesa Bianchi, qui a étudié successivement l'action des extraits aqueux de poumons, des organes lymphatiques (ganglions, rate, thymus), de capsules surrénales, d'hypophyse et de glande thyroïde (1); dans son premier mémoire, du 15 avril 1911, il a parfaitement déterminé une condition dans laquelle apparaît l'augmentation de résistance à l'action toxique de ces extraits: on ne peut immuniser suivant les méthodes habituelles; pour que l'immunisation soit réalisée, il est nécessaire que la quantité injectée en premier lieu soit inférieure à la dose minima mortelle et que les injections successives ne soient pratiquées qu'après la disparition des plus légers troubles qui se seraient produits; à la suite de trois ou quatre injections subintrantes on arrive, d'après Bianchi, à injecter huit ou dix doses mortelles. Bianchi a donc le mérite d'avoir le premier généralisé le fait incidemment signalé pour l'extrait de placenta et, par Roger et Josué, pour l'action hypotensive de l'extrait d'intestin grêle. Il a soin d'indiquer toujours la provenance des extraits dont il se sert; c'est ainsi qu'il constate que les extraits de pancréas et de rate de lapin ne sont pas toxiques pour le lapin, tandis que ceux de rate de chien sont toxiques; que les extraits de foie de lapin, de cobaye et de chien, ceux de rein de lapin et de cobaye et enfin ceux de cœur des mêmes animaux sont inactifs sur le lapin; que ceux de cerveau de lapin sont inactifs sur le cobaye. Il a montré, d'autre part (2), que l'immunité contre un extrait organique donné peut être obtenue par des injections subintrantes de l'extrait d'un autre organe; ce résultat cependant ne s'observerait pas indifféremment avec tous les extraits organiques; alors qu'il l'a vu se produire avec les extraits de capsules surrénales et avec ceux d'hypophyse, il a vu que des animaux traités préalablement par ces mêmes extraits ne résistent pas à coup sûr à l'injection d'une dose mortelle d'extrait de poumons ou de glandes lymphatiques.

C'est cette même année dernière que Ancel, Bouin et Lambert (de Nancy) ont commencé de publier les résultats d'expériences qu'ils avaient entreprises depuis longtemps déjà (3). Ces auteurs ont étudié sur le lapin la toxicité d'un grand nombre d'ex-

(1) D. Cesa Bianchi. Ricerche sull'azione tossica di alcuni organi (*Pathologica*, III, n° 59, p. 176, 15 avril 1911; n° 61, p. 223, 15 mai 1911; n° 62, p. 257, 1^{er} juin 1911; n° 65, p. 344, 15 juillet 1911 et n° 69, p. 452, 15 septembre 1911).

(2) D. Cesa Bianchi. Ricerche sull'azione tossica di alcuni organi. IV. Sull'azione reciproca degli estratti dei diversi organi (*Path.*, III, n° 65, 344, 15 juillet 1911).

(3) Lambert, Ancel et Bouin. Sur la skeptophylaxie (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 350, 28 octobre 1911);— Ancel, Bouin et Lambert. Sur la skeptophylaxie. La skeptophylaxie n'est pas un phénomène d'immunisation spécifique (*Ibid.*, p. 415, 11 novembre 1911);— Bouin, Lambert et Ancel. Toxicité des extraits d'organe et skeptophylaxie (*Ibid.*, p. 557, 2 décembre 1911);— Lambert, Bouin et Ancel. Skeptophylaxie par substances inertes (*Ibid.*, p. 720, 23 décembre 1911);— Bouin, Ancel et Lambert. Phénomènes produits par la transfusion du sang des animaux skeptophylaxiés (*Ibid.*, LXXII, p. 9, 6 janvier 1912).

traits d'organes, thyroïde, testicule, corps jaune, foie, rate, pancréas, rein, muscle, nerf, cerveau, intestin, hypophyse; ils n'indiquent que très rarement la provenance des organes qu'ils ont employés et on a vu plus haut, par diverses expériences de Bianchi, que ce détail n'est pas sans importance; ils ont constaté qu'une première injection de l'un de ces extraits dilués protège en quelques minutes contre une dose hypertoxique du même extrait ou d'un autre extrait quelconque; c'est à ce dernier phénomène, d'ailleurs déjà décrit par Bianchi quelques mois auparavant, comme je l'ai dit tout à l'heure, que nous avons donné, Champy et moi, qui l'avions observé de notre côté, le nom de *tachyphylaxie croisée* (1). Ce phénomène d'immunisation rapide, Ancel, Bouin et Lambert l'ont appelé *skeptophylaxie* (de *σκηπτός*, foudre et *φύλαξις*, protection). — Je ferai observer que ce mot n'est pas très bien formé et qu'il n'est pas très exact; protection-foudre n'a pas de sens, mais, comme il n'y a pas en grec d'adjectif correspondant au substantif *σκηπτός*, force a bien été aux auteurs de forger un mot avec ce substantif; d'autre part, on ne peut dire qu'un phénomène qui met en général une dizaine de minutes à se produire soit un phénomène foudroyant; c'est une réaction rapide, mais non instantanée. Pour ces raisons, il me semble préférable d'user du terme de *tachyphylaxie*, plus exact, qui a été employé le premier pour désigner ces phénomènes (note de Champy et Gley du 22 juillet 1911) et qui dans la nomenclature biologique et médicale a des congénères (tachycardie, tachygenèse, tachypnée, etc.). — Ancel, Bouin et Lambert ont encore fait cette constatation intéressante (*loc. cit.*, 28 octobre 1911), à savoir que l'action tachyphylactisante peut être réalisée non seulement par injection intra-veineuse, mais aussi par injection intra-péritonéale, mais ils n'ont pu l'obtenir par la voie sous-cutanée.

II

Le fait est donc bien établi: il peut se produire dans l'organisme très rapidement, en quelques minutes, un état d'immunité contre l'action toxique des extraits d'organes; pour que la résistance à une dose plusieurs fois mortelle de l'un de ces extraits se développe, il est nécessaire de pratiquer successivement plusieurs injections immunisantes.

Cette résistance, si vite réalisée, ne dure pas longtemps. D'après les expériences de Bianchi, elle ne se prolonge pas au-delà de 48 heures; d'après celles de Champy et Gley, comme d'après celles de Ancel, Bouin et Lambert, elle ne dure pas plus de 24 heures. C'est là de toutes façons une réaction rapide.

(1) Chr. Champy et E. Gley. La tachyphylaxie croisée (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 430, 18 novembre 1911).

Est-ce la seule réaction de ce genre que l'on connaisse dans l'organisme? Les physiologistes savent qu'une première injection de peptone protège le chien qui l'a reçue contre l'action anticoagulante d'une seconde injection. C'est Schmidt-Mülheim qui a le premier signalé ce fait (1); il n'a d'ailleurs publié qu'une seule expérience dans laquelle, une heure après une première injection anticoagulante, la coagulabilité du sang étant redevenue normale, une seconde injection s'est montrée inefficace. G. Fano (2), Grosjean (3), puis Contejean (4) ont également observé ce phénomène, mais sans l'étudier davantage, de telle sorte que l'on admettait sans preuves suffisantes qu'une première injection de peptone immunise pour 24 heures contre des injections subséquentes. En réalité, le moment précis et la durée réelle de l'immunité, pour les diverses doses efficaces de peptone, n'avaient pas été déterminés par une série d'expériences convenables et on n'avait pas non plus recherché d'une façon systématique si des doses inefficaces protègent néanmoins, et pour combien de temps, contre des doses efficaces et contre quelles doses. C'est ce travail que j'ai fait avec un de mes élèves en 1896 (5); il en est résulté, entre autres données, que la durée de l'immunité varie suivant la quantité de peptone injectée, c'est à dire suivant l'intensité de l'effet déterminé par cette injection; nous avons vu que l'immunité absolue persiste, après le retour à la coagulabilité normale, environ:

	grammes	
15 minutes pour une dose de	0,01	de peptone par kil. d'animal
30 » » »	0,02	» »
1 heure » »	0,05	» »
2 heures » »	0,10	» »
3 » » »	0,15 et 0,20	» »
5 » » »	0,30	» »

et il s'ensuit que la seconde injection, pratiquée pour éprouver l'immunisation, a été faite dans des délais variant de 15 ou 20 minutes à plusieurs heures. Dans plusieurs

(1) A. Schmidt-Mülheim. Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung (*Arch. für Physiologie*, 1880, p. 33-56).
 (2) G. Fano. De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe lorsqu'ils contiennent de la peptone (*Arch. italiennes de Biologie*, II, p. 146, 1882).
 (3) Grosjean. Recherches sur l'action physiologique de la propeptone et de la peptone (*Mém. de l'Acad. royale de Belgique*, XLVI, avril 1892).
 (4) Ch. Contejean. Recherches sur les injections intraveineuses de peptone et leur influence sur la coagulation du sang chez le chien (*Arch. de physiol.*, 5^e série, VII, p. 45, 1895).
 (5) E. Gley et G. Le Bas. De l'immunité contre l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone (*Arch. de physiol.*, 5^e série, IX, p. 848-863, 1897); — G. Le Bas. Recherches sur l'immunité contre l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone (*Thèse de doctorat en médecine*, Paris, janvier 1897).

expériences nous avons pu constater l'état d'immunité après 15 minutes. Et ce sont là, je crois, les premiers faits bien constatés de tachyphylaxie.

Les expériences récentes, que j'ai résumées tout à l'heure, sur la toxicité des extraits d'organes, ont singulièrement développé cette notion.

On sait maintenant que dans la plupart des organes il se trouve une ou plusieurs substances toxiques qui donnent lieu, si la dose injectée n'est pas nocive, à un processus d'immunisation très rapidement effectué. Il importe de relever les principaux caractères de cette immunité.

1^o Quel que soit l'extrait d'organe employé, l'immunisation ne paraît se produire qu'à deux conditions: la quantité injectée en premier lieu doit être très inférieure à la dose minima mortelle et les injections subséquentes doivent être faites seulement après la disparition des accidents les plus légers qui se soient produits. Bianchi avait déjà nettement indiqué ces deux conditions.

2^o Le degré d'immunité, obtenue après une seule injection immunisante ou même après deux injections, n'est pas toujours très élevé; il arrive que les animaux ainsi préparés ne résistent qu'à la dose simplement mortelle ou qu'à une dose légèrement supérieure à celle-ci. C'est ce que nous avons exprimé, Champy et moi, en disant que souvent les animaux immunisés ne résistent pas à une dose hypertoxique (1). Ce degré de l'immunité dépend d'ailleurs aussi de la nature de l'extrait qui a servi à la produire; pour un extrait très toxique les limites de la résistance des animaux immunisés sont plus étroites. Si, pour réaliser cette immunité, l'on recourt à la méthode des injections subintrantes, pratiquée par Bianchi, la résistance des animaux peut devenir beaucoup plus forte; les animaux peuvent se trouver protégés contre 5 à 10 doses mortelles.

3^o La durée de l'immunité obtenue est assez brève. On a vu ci-dessus qu'elle ne dépasse pas 24 heures. Je ne reviens pas sur ce point.

4^o Ce n'est pas une immunité spécifique. Tel extrait organique immunise contre divers autres. Dans l'historique que j'ai donné plus haut de la question, j'ai résumé les principales expériences qui établissent ce fait (Bianchi, Ancel-Bouin-Lambert, Champy et Gley). Ancel, Bouin et Lambert ont même obtenu l'immunité contre les extraits d'organes par l'injection d'une petite quantité d'argile (très finement broyée et émulsionnée dans de l'eau salée) ou de collargol; dans ce cas, il est vrai, «la protection est moins considérable qu'avec ces extraits eux-mêmes» (2). Nous verrons tout à l'heure la signification probable de cette expérience.

1) Chr, Champy et E. Gley. La tachyphylaxie croisée (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 430, 18 novembre 1911). — Voy. aussi E. Gley. Toxicité des extraits d'organes et incoagulabilité du sang (*Ibid.*, LXXII, p. 7, 6 janvier 1912).

(2) Lambert, Bouin et Ancel. Skeptophylaxie par substances inertes (*Comp. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 720, 23 décembre 1911).

III

Le mécanisme de la tachyphylaxie, telle qu'on l'obtient sur le lapin, n'est pas encore élucidé.

A coup sûr, il n'est pas sans rapports avec des changements dans la coagulabilité du sang. Remarquons d'abord que les injections d'extraits d'organes, à dose toxique d'emblée, déterminent la mort des lapins par thrombose intra-cardiaque et intra-vasculaire; ces coagulations peuvent même ne pas être limitées aux gros vaisseaux, artère pulmonaire en première ligne, veine cave, veine porte, mais elles s'étendent aussi aux petits vaisseaux. Plus la quantité injectée est considérable, plus les coagulations sont volumineuses; avec Champy j'ai vu maintes fois, en particulier sous l'action des extraits testiculaire et thymique, toutes les cavités du cœur, y compris le ventricule gauche, remplies par un énorme caillot; et il est à noter que dans ces cas la mort arrive très rapidement, en 1, 2 ou 3 minutes. — L'action coagulante des injections intra-veineuses d'extraits d'organes sur le lapin est d'ailleurs connue depuis longtemps; elle a été bien étudiée par P. Foà et P. Pellacani (1), surtout pour les extraits de cerveau et de capsules surrénales; ces auteurs l'ont attribuée à la présence de fibrinferment (ou plasmase, suivant une dénomination assez usitée en France) dans les tissus. De fait, ils disent avoir obtenu les mêmes accidents par l'injection d'une forte quantité de fibrinferment, préparé selon la méthode d'Al. Schmidt. On sait aussi que Wooldridge a observé des coagulations intra-vasculaires à la suite d'une injection d'extrait de thymus (2). A son tour, Bianchi a reconnu que, comme les extraits d'organes exercent une action protectrice réciproque les uns vis à vis des autres, il doit y avoir dans leur toxicité un facteur commun; et avec des réserves, dues à ce fait qu'il n'a pu au moyen de l'hirudine empêcher l'action toxique des extraits d'organes, il considère comme probable que ce facteur commun consiste dans leur propriété coagulante.

Au contraire, chez les animaux en état de tachyphylaxie, la coagulabilité du sang est très diminuée. Nous avons signalé ce fait, Champy et moi, dans notre note du 22 juillet 1911 à la Société de Biologie. Nous l'avons étudié systématiquement et nous avons vu, en particulier avec les extraits de corps jaunes et avec ceux de testicules, la coagulabilité du sang diminuer avec les injections immunisantes. Ancel, Bouin et Lambert notent aussi que la réaction «qui détermine la protection est liée à l'appari-

1) P. Foà et Pellacani. Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche esercitate da alcuni organi freschi (*Archivio delle scienze mediche*, VII, p. 113-166, 1883-1884).

(2) Wooldridge. *Die Gerinnung des Blutes*, 1891.

tion d'une moindre coagulabilité du sang» (1); ailleurs (2) ils remarquent que «la condition nécessaire pour qu'une substance développe un état de protection skeptophylactique est qu'elle possède une action anticoagulante». Ce qui veut dire que la substance doit donner lieu à une réaction anticoagulante de la part de l'organisme. C'est ainsi que j'interpréteraï, par exemple, leur expérience, citée plus haut, avec une émulsion d'argile. De son côté, H. Roger constate que les injections successives d'extrait d'appendice (de lapin) diminuent la coagulabilité du sang du lapin (3).

En présence de ces deux faits, action coagulante des extraits d'organes et diminution de la coagulabilité du sang au cours de la tachyphylaxie, il faut voir si en rendant le sang incoagulable on ne réduira pas la toxicité des extraits organiques et il faut, d'autre part, chercher par quel mécanisme se produit dans l'organisme la réaction anticoagulante. Celle-ci est d'ailleurs d'autant plus à considérer qu'il y a des animaux, comme le chien, chez lesquels elle survient d'emblée; les extraits d'organes, en injection intra-veineuse sur cet animal, déterminent en effet immédiatement l'incoagulabilité du sang (4); un extrait donné, l'extrait de placenta, qui cause la mort du lapin par thrombose, produit sur le chien l'effet opposé, c'est à dire l'incoagulabilité du sang (5). C'est que, chez le chien, cette réaction est facile et rapide; on sait combien cet animal est sensible à la peptone et comme son sang, sous l'influence d'une injection intra-veineuse de ce corps, devient vite incoagulable. A la propriété coagulante des extraits d'organes l'organisme du chien répond tout de suite par la formation d'un anticorps, d'une substance anticoagulante, que son foie produit en abondance; Delezenne a montré que, si on fait passer à travers le foie d'un chien de l'extrait de muscles d'écrevisses, on recueille par les veines sus-hépatiques un liquide qui retarde *in vitro* la coagulation du sang (6). Or, le lapin ne se comporte pas comme le chien; il réagit très mal à la peptone; son foie forme difficilement de l'antithrombine (ou antiplasmase). On s'explique que cet animal ne puisse pas résister à l'action coagulante des extraits d'organes, dès que la dose injectée est un peu forte; mais il résiste à des doses diluées, à de petites doses répétées, parce que dans cette condition son organisme a le temps de réagir, ce que l'on constate par la diminution de la coagulabilité du sang qui ac-

(1) *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 557, 2 décembre 1911.

(2) *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 720, 23 décembre 1911.

(3) H. Roger. Toxicité des extraits d'appendice (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 353, 28 octobre 1911).

(4) Ch. Contejean. Action anticoagulante des extraits d'organes (*Comp. rend. de la Soc. de Biol.* XLVIII, p. 752, 11 juillet 1896). Antérieurement R. Heidenhain (Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, *Arch. für die ges. Physiol.*, XLIX, p. 209, 1891) avait déjà montré que les extraits de muscles d'écrevisses, d'intestin et de foie de chien, etc., rendent le sang et la lymphe incoagulables.

(5) F. Bottazzi. Proprietà di nucleoproteidi estratti dalla placenta muliebre (*Bollettino della R. Accademia medica di Genova*, XVIII, n° 3).

(6) C. Delezenne. Rôle du foie dans l'action anticoagulante des extraits d'organes (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, XLI, p. 228, 27 février 1897).

compagne la tachyphylaxie. Nous avons entrepris, Champy et moi, une série d'expériences qui nous permettra sans doute de montrer le bien fondé de cette hypothèse.

Que la tachyphylaxie soit liée, au moins en grande partie, à des modifications de la coagulabilité du sang, cela résulte déjà des expériences que j'ai fait connaître sur la diminution de la toxicité des extraits d'organes chez les animaux dont le sang a été rendu incoagulable (1). J'ai en effet réussi à préserver les lapins contre ces extraits en leur injectant de l'hirudine, comme le montre le tableau ci-dessous:

Numéros des animaux	Sexe et poids	Quantité d'hirudine injectée	État du sang	Nature de l'extrait injecté	Dose d'extrait par kil.d'animal	Sort de l'animal
	Gr.	Gr.			Gr.	
20	♂ 1610	0.03	incoagulable	testiculaire	0.20	survie
58	♂ 2645	0.05	encore coagulable	»	0.20	mort en 1' 30"
13 ²	♀ 3000	0.07		»	0.15	survie
2 ²	♀ 3530	0.10		»	0.15	survie de quelques heures
77	♂ 1960	0.02		»	0.05	survie
67	♀ 2270	0.06		thymique	0.05	»
69	♀ 2310	0.06		»	0.05	»
73 ¹	♀ 2850	0.10		»	0.10	»
79	♂ 1950	0.06		»	0.10	»
26 ²	♀ 2600	0.07	incoagulable	thyroïdien	0.35	mort en 9'
63	♀ 2025	0.05		»	0.30	mort 2 jours et 12 heures après
71 ¹	♂ 2750	0.08	encore coagulable	»	0.30	mort en 4'
67 ¹	♀ 2550	0.07	incoagulable	»	0.30	mort en 13'
79 ¹	♂ 1960	0.05		»	0.30	survie
126	♂ 2250	0.06		»	0.10 ⁽²⁾	»

On voit que l'hirudine a préservé presque sûrement les lapins contre l'action toxique des extraits de testicules et de thymus; la dose de 0 gr. 05 par kil. de chacun de ces extraits, d'après de nombreuses expériences témoins, est une dose mortelle et les doses supérieures à celle-ci sont hypertoxiques. La protection contre l'extrait thyroïdien est moins parfaite; sur six animaux deux sont morts (n^{os} 26² et 67¹), quoique leur sang fût incoagulable, un autre (71¹) est mort aussi très rapidement, mais son sang était encore coagulable, un autre n'a survécu que deux jours et quelques heures, deux seulement ont survécu. Il est possible que la toxicité de l'extrait thyroïdien ne tienne pas complètement à son action coagulante.

Quoiqu'il en soit, il est vraisemblable que les recherches en cours éclairciront la question du mécanisme de la tachyphylaxie.

(1) E. Gley. Toxicité des extraits d'organes et incoagulabilité du sang (*Comp. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXII, p. 7, 6 janvier 1912)

(2) Extrait différent de celui ayant servi dans les cinq expériences précédentes et beaucoup plus toxique.

IV

D'autres questions se posent, non moins intéressantes et qui touchent à la fois à la physiologie générale et à la pathologie expérimentale et peuvent avoir des conséquences cliniques et thérapeutiques.

Les expériences de tachyphylaxie nous apprennent qu'on n'a pas le droit de conclure, comme trop de médecins et même de physiologistes ont pris l'habitude de le faire, de recherches sur l'action d'extraits organiques à la réalité d'une sécrétion interne des organes dont les extraits manifestent quelque propriété. Rien n'autorise à penser que sécrétion interne et propriétés d'extrait d'organe s'équivalent. Le véritable critérium de la fonction de sécrétion interne, c'est, comme je me suis attaché depuis longtemps à le montrer (1), la présence d'un produit spécifique dans le sang veineux d'une glande. A défaut de cette preuve il faut, pour admettre le passage dans la circulation, à l'état normal, et le rôle de substances d'origine glandulaire, un ensemble de faits concordants d'ordre physiologique et thérapeutique: il faut que l'extirpation de l'organe considéré donne lieu à un complexe de troubles fonctionnels, à un syndrome, dont l'atténuation ou la disparition s'obtient par l'administration régulière d'extraits de l'organe; le succès de cette thérapeutique que l'on pourrait qualifier de *substitutive* (on a un moment donné en Allemagne à l'opothérapie le nom de *Substitutionstherapie*) est la contre-épreuve des expériences d'extirpation ou de destruction des organes. Voici que les expériences de tachyphylaxie montrent avec quelle fermeté il convient de maintenir les exigences sans lesquelles la doctrine des sécrétions internes serait réduite à un mélange confus de vérités et d'hypothèses, dans lequel la part de vérité risquerait d'être enfouie sous l'amas des généralisations hâtives, des suppositions non vérifiées, des applications pharmaceutiques intéressées. Peut-on considérer comme produit de sécrétion interne un extrait d'organe contre l'action duquel l'organisme se protège avec la rapidité que nous avons vue? Et ne conviendrait-il pas plutôt, comme je l'ai dit, de « rayer du nombre des glandes à sécrétion interne tous les organes dont les extraits se montrent doués de la propriété tachyphylactisante? » (2)

A la vérité, j'ajoutais que ce serait aller au delà de la signification actuelle du phénomène. Voici pourquoi. La tachyphylaxie se produit contre l'action toxique globale des extraits d'organes. Il ne s'agit peut-être dans ce phénomène que d'une immu-

(1) E. Gley. Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux (*L'Année biologique*, I, p. 313-330, 1897). — *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et C., 1900, p. 149 et 254. — *Traité élémentaire de physiologie*, Paris, J. B. Baillière et Fils, 1909, p. 1143; 2^e édition, 1910, p. 1168. — Le néo-vitalisme et la physiologie générale (*Revue scientifique*, 4 mars 1911, p. 257-263; voy. p. 261)

(2) E. Gley. A propos du phénomène de tachyphylaxie (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 352; 28 octobre 1911).

nisation contre l'action coagulante de ces extraits, propriété qui leur est commune à tous. C'est ce que les recherches en cours sur le mécanisme de la tachyphylaxie éclairciront sans doute. Mais beaucoup d'extraits d'organes, sinon tous, manifestent, outre cette action commune, des actions spéciales, quelques-unes spécifiques. L'extrait de capsules surrénales, par exemple, possède une toxicité dans laquelle intervient son action coagulante et cet extrait est tachyphylactisant; mais l'adrénaline, principe actif de la sécrétion surrénale, ne provoque pas la réaction tachyphylactique; et l'on sait par ailleurs que cette substance joue normalement un rôle important dans la régulation des phénomènes circulatoires. Il se peut que les choses se passent de même pour d'autres organes. L'action toxique générale peut être empêchée alors que subsisterait telle ou telle action spéciale. Encore faut-il le démontrer et que ces propriétés spéciales peuvent se manifester indépendamment de l'action toxique. On ne doit pas oublier non plus que les extraits d'organes contiennent sûrement des substances, et cela quel que soit leur mode de préparation, qui ne se trouvent pas dans les produits que les organes cèdent au sang veineux. Encore faut-il établir pour chaque extrait cette distinction et chercher d'abord, si possible, si les organes considérés laissent passer dans le sang quelques substances et quelles sont ces substances.

L'œuvre à entreprendre présentement est donc de déterminer, pour les divers extraits d'organes, les actions propres qu'ils peuvent avoir, indépendamment de leur action toxique générale, que nous savons maintenant être accompagnée de la réaction tachyphylactique. Nous avons déjà vu, Champy et moi, que les animaux auxquels on fait une première injection d'extrait de corps jaunes et qui présentent, à la suite de cette injection, des troubles cardio-vasculaires plus ou moins graves suivant la dose qu'ils ont reçue, n'offrent plus ces phénomènes à une nouvelle injection (1); à ce point de vue aussi ils sont immunisés. Et Roger et Josué (*loc. cit.*) ont constaté le même fait avec les injections de macération aqueuse d'intestin grêle. Or, on ne l'ignore pas, bien des médecins et plusieurs physiologistes tendent à accorder aux extraits d'organes, considérés comme substituts de sécrétions internes, une grande importance dans le jeu de la pression artérielle. Toutes les études faites à cet égard ne paraissent-elles pas devoir être revisées à la lumière de la notion nouvelle de tachyphylaxie? Et il en va de même nécessairement des autres actions reconnues ou attribuées aux divers extraits d'organes. Ce travail, du moins pour quelques-uns de ces extraits, est maintenant commencé dans mon laboratoire.

E. GLEY

Collège de France, Paris.

(1) Chr. Champy et E. Gley. Action des extraits de corps jaunes sur la pression artérielle (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LXXI, p. 443, 18 novembre 1911).