

du sérum employé; il n'y a donc pas parallélisme entre ces deux actions. De plus comme l'a vu NICOLLE lui-même, les corps microbiens restés sur le filtre sont encore agglutinables; la substance agglutinée n'a donc pas passé toute entière dans le liquide de filtration; il semblerait pour cet auteur que dans les cultures jeunes la substance agglutinable reste surtout adhérente au corps microbien, tandis que dans les cultures vieilles elle passerait surtout dans le bouillon.

Quoi qu'il en soit il n'est pas démontré que le phénomène de Krauss soit identique au phénomène de l'agglutination, il s'agit plutôt d'un phénomène de précipitation, qui peut d'ailleurs avoir son influence dans l'agglutination totale telle qu'on l'observe dans une culture complète.

c. *Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène des microbes.* — Un microbe est agglutinable lorsqu'il est agglutiné par le sérum correspondant. Mais on sait que pour une même race de microbes certains échantillons sont très agglutinables, alors que d'autres ne le sont pas. RODET, REHNS l'ont démontré les premiers. C'est ainsi que les bacilles d'Eberth peuvent n'être pas du tout agglutinables même par des sérums très fortement agglutinants pour d'autres échantillons; cela se voit surtout pour les microbes récemment isolés de l'organisme malade (RODET, JULES COURMONT, BANCEL) ou même des microbes provenant des eaux (CHANTEMESSE). Il est curieux de voir que l'acclimatement aux cultures développe l'agglutinabilité au bout d'un certain nombre de générations. S. ARLOING et PAUL COURMONT ont démontré les mêmes faits pour les bacilles de la tuberculose; le bacille de Koch même en culture liquide homogène, suivant le procédé d'Arloing, est loin d'être toujours agglutinable; certains échantillons peuvent être conservés pendant des années sans devenir agglutinables; d'autre part certains échantillons peuvent perdre leur agglutinabilité pour des raisons inconnues. Ces faits sont très importants et montrent que l'agglutination dépend en partie des propriétés du microbe lui-même et qu'en tous cas, au point de vue pratique, il ne faut jamais se servir pour les séro-diagnostic ou études expérimentales que d'un bacille bien agglutinable.

Le *pouvoir agglutinogène* (PAUL COURMONT) est celui que possèdent les microbes de déterminer par leur inoculation le pouvoir agglutinant du sérum des infectés. Certains microbes semblent très peu agglutinogènes. Ainsi le sérum des diphtériques ou des tétaniques n'agglutine jamais (NICOLAS, J. COURMONT et JULIEN). Bien plus, un microbe ordinairement agglutinogène peut ne déterminer aucune propriété agglutinante dans le sérum de l'infecté lorsqu'il est trop virulent; ainsi les sujets atteints de fièvre tyhoïde très grave ont un sérum souvent dépourvu de toute propriété agglutinante (PAUL COURMONT). De même les bacilles de la tuberculose très virulents ne déterminent à peu près pas de pouvoir agglutinant du sérum (S. ARLOING et PAUL COURMONT). Le pouvoir agglutinogène des microbes semble donc être *en raison inverse de leur virulence*.

B. THÉORIES SUR LE MÉCANISME DE L'AGGLUTINATION. — On peut en distinguer quatre principales.

Une théorie qu'on pourrait appeler biologique est celle de GRÜBER qui attribue l'agglutination aux modifications du corps des microbes sous l'influence des sérums.

La théorie de KRAUSS assimile l'agglutination à un phénomène de précipitation comme pour les précipitines des albuminoïdes (voir p. 901).

Une théorie plutôt chimique attribue l'agglutination à la présence de certains sels dans les sérums, et notamment des sels de fer (voir plus haut).

Enfin pour BORDET, DUCLAUX, l'agglutination serait un phénomène physique par modification de l'équilibre entre les microbes d'une part et le liquide de culture d'autre part, sous l'influence d'un élément étranger, le sérum; et l'agglutination n'aurait d'autre signification que celle de l'agglomération et du dépôt des particules solides dans une émulsion argileuse.

§ 2. — SIGNIFICATION ET APPLICATIONS DE LA PROPRIÉTÉ AGGLUTINANTE

La question du rôle joué par le pouvoir agglutinant des humeurs dans l'infection et l'immunité a une grande importance,

non seulement théorique, mais encore pratique, au point de vue des applications.

A) — SIGNIFICATION ET RÔLE DE LA RÉACTION
AGGLUTINANTE

Cette signification est très différente suivant les auteurs.

1° Réaction d'immunité ou d'infection. — Pour GRÜBER c'est une réaction d'immunité; les premiers observateurs ne l'avaient signalée en effet que dans le sang des animaux vaccinés et pensaient qu'elle jouait un rôle dans l'immunisation.

M. WIDAL a montré que la réaction apparaissait au cours même de l'infection, pendant la maladie, avant que l'immunité soit établie, qu'elle pouvait exister à un degré élevé à la veille d'une rechute (dans la fièvre typhoïde), et que par conséquent elle était indépendante de l'état d'immunité et qu'il s'agissait plutôt d'une *réaction d'infection* ou mieux, comme WIDAL l'a précisé plus tard, d'une *réaction de la période d'infection*. En tous cas c'est la constatation de la séro-réaction pendant l'infection qui a conduit ce savant aux applications si fécondes du séro-diagnostic.

2° Rapport avec les autres propriétés du sérum. — Le pouvoir agglutinant est distinct des propriétés bactéricide, lysogène, sensibilisatrice, et précipitante des sérums. En effet l'alexine est détruite, à une température plus faible que l'agglutinine, laquelle résiste jusqu'à + 63°. L'action bactéricide et lysogène, qui se produisent grâce au concours de l'alexine et de la sensibilisatrice, s'effectuent sans intervention de l'agglutinine. Celle-ci est un anticorps comme les sensibilisatrices et les précipitines, mais elle diffère de ces dernières. La sensibilisatrice peut exister en dehors du pouvoir agglutinant, et les précipitines s'obtiennent par des injections de sérum qui ne déterminent aucune action agglutinante dans les humeurs de l'animal inoculé. Cependant il est certain que l'agglutinine accompagne le plus souvent la sensibilisatrice et qu'elle semble jouer un certain rôle. Dans le phénomène de PFEIFFER les microbes

sont immobilisés et agglutinés le plus souvent avant d'être réduits en granules. Dans l'action hémolysante d'un sérum sur des globules rouges, il y a le plus souvent agglutination des globules avant leur hémolyse. Il est donc fort probable, et en tous cas il n'est guère possible de prouver le contraire, que le fait de l'agglutination aide à l'action des substances bactéricides proprement dites. Il y a là une sorte d'action préparante dont le rôle n'est peut-être pas sans importance.

3° Réaction de défense. — Aussi avons-nous soutenu depuis 1897 que la réaction agglutinante est bien une réaction de défense, c'est-à-dire qu'elle sert à la défense de l'organisme par les sérums, et qu'en tous cas elle est le plus souvent un témoin de l'activité de cette défense. De là est née notre théorie du séro-prognostic. A part les considérations théoriques déjà développées, on peut invoquer différents arguments expérimentaux ou cliniques.

a. *Antagonisme entre les microbes vivants et la substance agglutinante.* — On le constate de la façon suivante. Si l'on ensemence *in vitro*, dans un tube de sérum agglutinant, quelques gouttes de la culture du bacille spécifique, on voit se développer une culture floconneuse, de virulence d'ailleurs atténuée, et qui absorbe peu à peu et détruit toute la substance agglutinante du sérum; de telle sorte qu'au bout d'un certain temps les microbes l'ont détruite tout entière (P. COURMONT). De même, dans l'organisme des typhiques, la substance agglutinante est à peu près absente ou du moins en très faible quantité dans les organes spécialement infectés par le bacille d'Eberth, par exemple le foie et la rate. Voici par exemple un tableau frappant de la répartition des agglutinines chez un typhique mort de sa maladie (P. COURMONT, *Soc. de Biologie*, 20 février 1897).

F., VINGT ANS, MORTE DE FIÈVRE TYPHOÏDE GRAVE VERS LE 20^e JOUR :

	P. agglutinant.
Sérosité pleurale.	200
Sang du cœur.	100
Sang veine rénale.	100

Suc de l'ovaire	100
Sérosité péritonéale	100
Sang veine porte	50
Sang des veines sus-hépatiques	10
Sang de la veine splénique	10
Suc splénique	10
Bile	10
Suc des ganglions mésentériques	10
Sérosité péricardique	10

On voit que c'est le sang de la circulation générale qui contient le plus de substance agglutinante et que celle-ci est diminuée dans les organes infectés (rate, foie, ganglion).

Or précisément les organes tels que la rate possèdent la substance agglutinante à un degré aussi élevé que le sang, chez les malades qui ont résisté à l'infection (P. COURMONT), et chez les animaux d'expérience (DEUTSCH). Il semble donc bien que si la substance agglutinante manque chez les typhiques morts de leur infection, c'est que le pullulement des bacilles y a détruit pour ainsi dire la substance agglutinante, comme dans le tube à expérience. Nous avons démontré de même, que c'est surtout dans les formes graves, c'est-à-dire septicémiques de la fièvre typhoïde, et dans lesquelles le bacille se trouve en abondance dans le sang et les organes, que la substance agglutinante ne se développe pas ou disparaît.

b. *Faible virulence des bacilles agglutinés.* — NICOLAS démontra le premier que des bacilles diphtériques agglutinés par du sérum anti-diphtérique sont moins virulents que des bacilles témoins. Nous avons montré de même que des bacilles typhiques agglutinés par le sérum de typhiques sont bien moins virulents pour le cobaye que les microbes traités par un sérum non agglutinant. Mais dans ces expériences faites en 1897 à une période où on ignorait le moyen de séparer par la chaleur les anticorps de l'alexine, nous n'avons pas fait la part de ce qui revient à l'agglutination même et au pouvoir bactéricide lié à l'action de l'alexine et de la sensibilisatrice. Il est probable que l'action agglutinante a surtout un rôle préparateur pour l'action de l'alexine.

c. *Arguments cliniques.* — Nous avons mesuré dans plus de 112 observations de fièvre typhoïde le pouvoir agglutinant aussi

souvent que possible aux différentes périodes de la maladie, et de cette longue étude clinique nous avons tiré les conclusions suivantes : Il existe une courbe d'agglutination différente dans les formes moyennes et curables et dans les formes graves et mortelles. Dans les *formes moyennes*, normales pour ainsi dire, de la fièvre typhoïde, la courbe s'élève progressivement, avec un maximum précisément au moment où l'infection est vaincue, où se fait la défervescence, et en même temps que se dessinent les autres signes de la crise de guérison ; la courbe agglutinante peut encore rester élevée pendant quelques jours à un moment où l'infection est finie (ce qui montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction d'infection proprement dite) mais en général elle redescend rapidement après la chute de la température. La courbe d'agglutination représente donc, jusqu'à un certain point, la marche des réactions de défense pendant l'infection ; elle s'élève exactement en sens inverse de la courbe thermique ou courbe d'infection, et la production de substances agglutinantes est maxima au moment où l'organisme triomphe de l'infection (voir le tracé de la fig. 103).

Au contraire, dans les *formes graves*, irrégulières, mortelles ou à rechutes, ou à complications sévères, la marche du pouvoir agglutinant est toute différente, et l'on observe les différents types suivants : courbe continuellement basse d'un pouvoir agglutinant peu élevé ; courbe irrégulière à grandes oscillations ; abaissement du pouvoir agglutinant avant la défervescence de la température ; disparition même du pouvoir agglutinant alors qu'il existait auparavant. La figure 104 est un bel exemple de ces courbes basses et avec disparition du pouvoir agglutinant dans une forme hyper-infectieuse mortelle. Dans un assez grand nombre de formes graves mortelles, la mort survient avant l'apparition de la réaction agglutinante. De nombreux faits de ce genre publiés semblaient mettre en doute la valeur diagnostique de la séro-réaction de WIDAL ; ils s'expliquent très bien avec les données précédentes, et il est curieux de voir que presque tous les cas publiés comme contraires à la méthode du séro-diagnostic viennent précisément appuyer nos vues sur le séro-pronostic.

En somme, dans la généralité des fièvres typhoïdes la réaction

agglutinante évolue en raison inverse de la gravité de l'infection. Sans doute il y a des exceptions à cette règle générale, mais l'étude d'un grand nombre de faits montre que ce sont des exceptions. Ces vues ont été confirmées par les observations de

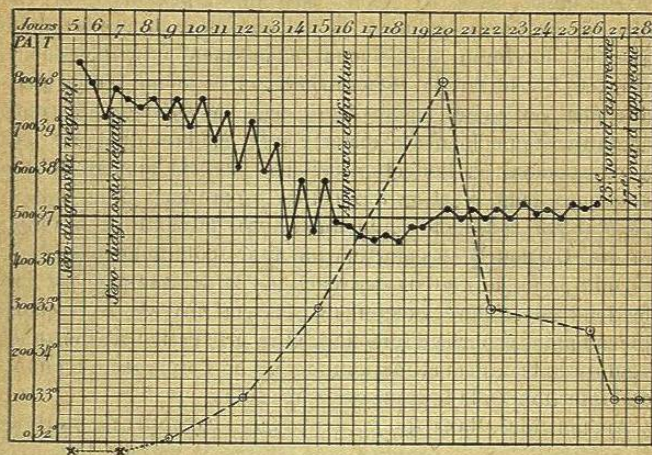


Fig. 103.

Courbe d'agglutination en clocher dans une fièvre typhoïde bénigne (PAUL COURMONT).

On voit le pouvoir agglutinant, absent jusqu'au 9^e jour, apparaître, puis s'élever progressivement et atteindre son maximum au moment de la convalescence. Les courbes de température (c'est-à-dire d'infection) et d'agglutination marchent en sens inverse.

M. ETIENNE (à Nancy), MM. TCHISTOWITCH et EPIPHANOFF (à Saint-Petersbourg), MM. FERRÉ et ANTONY (à Bordeaux) MM. ARTAUD et BARJON, PELON, BORMANS, etc.

L'étude des autres infections plaide dans le même sens. M. GRIFON a vu que l'agglutination du pneumocoque fait défaut chez les malades qui succombent à leur pneumococcie, alors que l'agglutination est très intense dans les cas de pneumococcie bénigne et localisée, et que le maximum de la réaction est atteint en général au moment où les symptômes critiques de la défervescence annoncent que la lutte s'est terminée à l'avantage de l'organisme.

Dans la tuberculose, nous avons vu avec M. ARLOING que la

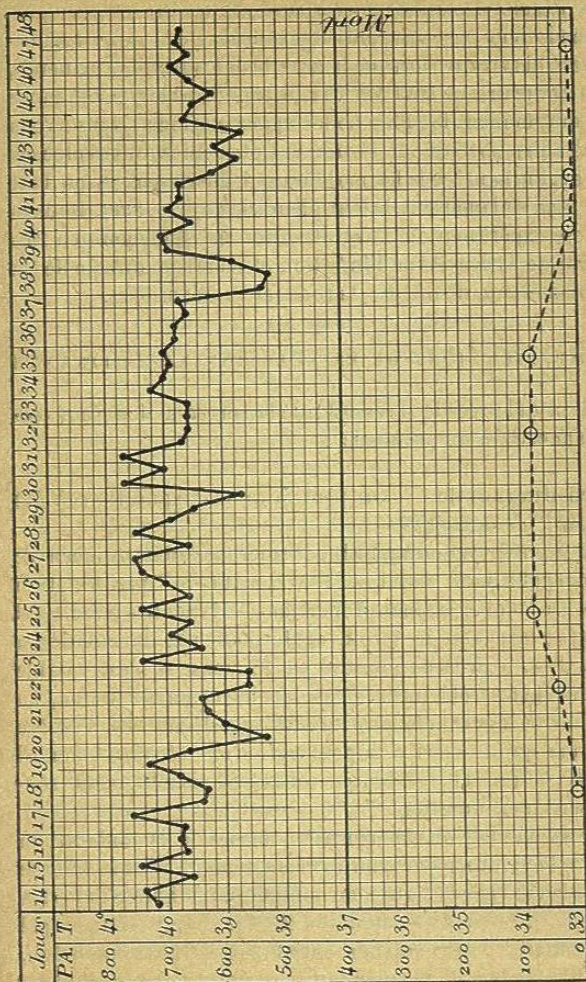


Fig. 104. — Courbe d'agglutination basse puis descendante dans un cas de fièvre typhoïde mortelle. On voit le pouvoir agglutinant très peu élevé au 15^e jour, ne pas atteindre 1 p. 100, et baisser presque au point de disparaître du 40^e jour jusqu'à la mort (PAUL COURMONT).

réaction agglutinante manque chez 10 à 15 p. 100 environ des

tuberculeux, et que ces cas négatifs concernent presque tous des malades atteints de lésions graves et mortelles (méningite, granulie, pneumonie caséuse, phtisie avancée, etc.) ; que l'agglutination peut disparaître lorsque la gravité de l'infection augmente, et qu'au contraire ce sont les cas légers, curables, à tendance fibreuse qui donnent les plus belles agglutinations. Nous avons montré d'autre part que le sérum des pleurésies tuberculeuses est très agglutinant chez les malades qui guérissent et ne l'est pas chez ceux qui meurent de leur pleurésie (voir p. 859). Dans la tuberculose expérimentale l'agglutination est également en raison inverse de la gravité de l'infection et en raison directe de la résistance de l'organisme (S. ARLOING et P. COURMONT).

B) — APPLICATIONS DE LA RÉACTION AGGLUTINANTE

De tout ce qui précède il ressort que la séro-réaction peut servir au diagnostic et au pronostic.

1° Séro-diagnostic. — On peut faire le diagnostic soit des microbes, soit de la maladie.

Dans le premier cas on agglutine le microbe à déterminer avec un sérum agglutinant connu, et l'on conclut de l'agglutination des microbes dans certaines proportions, à l'identité avec celui qui a servi à préparer le sérum agglutinant par inoculation à l'animal. C'est le procédé employé par GRUBER. Il n'est valable que lorsque le microbe inconnu est agglutiné par le sérum, au même taux que les échantillons les plus agglutinables de l'espèce microbienne qui a servi à la préparation du sérum ; sinon il peut s'agir de microbes d'espèce voisine et partiellement sensible au sérum en question.

Dans le second cas on détermine la nature de la maladie en constatant l'agglutination d'un microbe connu, par exemple le bacille d'Eberth, par le sérum du malade dont l'affection est à déterminer. C'est le *séro-diagnostic* de WIDAL qui est appliqué à l'heure actuelle dans le monde entier pour la fièvre typhoïde, et qui a été étendu à d'autres maladies, et notamment à la tuberculose, à la dysenterie, au choléra, etc.

Lorsqu'il y a agglutination à un degré donné du microbe spécifique par le sérum d'un malade, on dit que le *séro-diagnostic est positif* ; c'est un signe de grande valeur, et qui, appliqué en clinique dans les conditions requises, peut conduire à la certitude du diagnostic ; les probabilités sont d'autant plus grandes que le pouvoir agglutinant est plus élevé. Lorsque le microbe n'est pas agglutiné au taux voulu on dit que le *séro-diagnostic est négatif* ; on devrait dire plutôt qu'il y a absence d'agglutination. Cela ne constitue, comme l'a dit WIDAL dès 1896, qu'une présomption contre le diagnostic de la maladie en question, car on sait que la réaction peut faire défaut : au début de la maladie, dans les formes graves et dans certains cas pendant toute la durée de l'infection. Comme tous les signes négatifs, celui-ci n'a qu'une valeur relative, d'autant plus grande qu'on a répété plus souvent la séro-réaction ; il n'a que la valeur de l'absence d'un signe fréquent de la maladie, au même titre que l'absence des taches rosées, de la diarrhée, de la fièvre même, sans que l'on puisse conclure de l'absence d'aucun de ces signes à l'absence d'une fièvre typhoïde.

Ces notions générales sont très importantes, car très souvent on comprend fort mal les applications de l'agglutination au diagnostic surtout dans les cas négatifs (pour la technique et les détails d'application voir : J. COURMONT, *Précis de Bactériologie*, Doin, 3^e édition, p. 698).

2° Séro-ponostic. — Nous avons établi le mot et la chose en 1897 pour la *fièvre typhoïde*, et depuis, avec M. ARLOING, pour la *tuberculose*.

a. *Dans la fièvre typhoïde.* — D'après tout ce que nous avons dit des courbes agglutinantes on peut conclure que l'étude suivie, de la courbe agglutinante dans sa comparaison avec les symptômes d'infection et surtout avec la courbe thermique, fournira des données pronostiques importantes. De même que la seconde de ces courbes schématise en général la marche de l'infection, la première représente assez bien l'évolution d'une partie des réactions de défense. A ce titre et puisqu'en fait, à certaines formes de la maladie correspondent certains types de courbes agglu-

tinantes, le séro-pronostic envisagé et appliqué comme nous l'avons indiqué dans nos différents travaux est donc un élément important de pronostic, à côté des autres données fournies par la clinique ou le laboratoire.

En pratique, une courbe agglutinante typique, en clocher, qui s'élève à mesure que la température baisse (voir fig. 103) et dont le maximum coïncide avec d'autres signes de défervescence est d'un bon pronostic, mais ce n'est pas l'élévation seule du pouvoir agglutinant qui peut suffire à un pronostic favorable. Un pouvoir agglutinant très élevé peut en effet coïncider avec des symptômes d'infection très graves, qui détruisent la signification favorable du séro-pronostic.

Réciproquement, les courbes basses ou oscillantes pendant la période d'état seront d'une signification pronostique fâcheuse, surtout lorsqu'elles coïncident avec des symptômes d'infection graves d'ailleurs (Voir fig. 104). La disparition du pouvoir agglutinant au cours de la maladie est d'un pronostic très sévère, car cela semble témoigner de la déchéance complète des défenses organiques. M. WIDAL avait noté dès 1897 l'abaissement du pouvoir agglutinant dans certains cas avant la mort.

D'après cela, la recherche du pouvoir agglutinant faite une seule fois à une période avancée de la maladie peut être à elle seule un élément de pronostic; l'absence de la séro-réaction dans ce cas indique qu'elle n'a pas encore apparu ou qu'elle a disparu, ce qui est l'indice des formes graves. On voit donc que c'est surtout lorsqu'il est défavorable, que le séro-pronostic peut être utilisé, c'est-à-dire lorsque la réaction est faible ou absente, et dans ces cas une seule recherche du pouvoir agglutinant peut fournir des données importantes.

b. *Dans la tuberculose.* — Dans la tuberculose les données seront bien moins faciles à appliquer car il s'agit le plus souvent d'une maladie à évolution longue entrecoupée de périodes d'amélioration et de rechutes et qu'il est difficile de suivre dans ses différents stades. Aussi les applications du séro-pronostic à la tuberculose sont-elles limitées. Sans doute l'intensité du pouvoir agglutinant est là encore plutôt d'un bon pronostic; mais celui-ci peut exister de longue date à un degré élevé, alors que le malade

est emporté par une aggravation de ses lésions coïncidant avec un pouvoir agglutinant antérieurement élevé. C'est donc surtout l'absence de la réaction agglutinante qui servira au pronostic et dans le sens défavorable; il faut toujours réserver le pronostic d'une tuberculose sûrement existante et dans laquelle il y a absence du pouvoir agglutinant. Nous avons vu justement que la plupart des formes très graves et très rapides de la tuberculose évoluent sans déterminer la formation de substance agglutinante.

Dans la pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse, où il s'agit ordinairement d'une maladie à évolution assez rapide et souvent avec guérison parfaite des lésions, les applications du séro-pronostic se sont montrées bien plus pratiques¹. (Voir p. 859.)

ARTICLE IV

POUVOIR PRÉCIPITANT DES SÉRUMS

En mélangeant certains sérums à d'autres sérums ou humeurs, on obtient, dans les conditions que nous allons voir, un précipité floconneux; c'est la *réaction précipitante*, qui serait due à la présence dans ce sérum d'une précipitine.

L'expérience première a été faite par TCHISTOWITCH; en injectant à un lapin du sérum d'anguille ou de cheval on détermine chez ce lapin la formation de substances précipitantes; le sérum du lapin ainsi préparé précipite le sérum d'anguille ou de cheval si on le mélange à ceux-ci *in vitro*. On a montré ensuite que certaines substances albuminoïdes injectées à des animaux (sérine, globuline) donnaient au sérum de ces animaux le pouvoir précipitant vis-à-vis des solutions de ces substances (NOLF). Il faut donc distinguer en théorie et pour les applications deux ordres

¹ Pour cette question du séro-pronostic voir: PAUL COURMONT. *Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques*. Thèse de Lyon, Baillères, 1897. *Séro-pronostic des pleurésies tuberculeuses*. Presse médicale, 8 novembre 1905. *De la réaction agglutinante chez les tuberculeux*. Association pour l'Avancement des sciences. Congrès, Lyon 1906.