

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.

de faits : action précipitante par injection à un animal d'un autre sérum animal, et action précipitante déterminée par l'injection de substances chimiques.

§ 1. — PRÉCIPITINES DÉTERMINÉES PAR L'INJECTION A UN ANIMAL DU SÉRUM OU DES HUMEURS D'UN AUTRE ANIMAL.

BORDET a montré que l'expérience de TCHISTOWITCH avait une portée générale et que les précipitines spécifiques se forment dans le sérum de tout animal traité par les injections de sérum d'une autre espèce.

1° **Étude du phénomène.** — Le sérum d'un animal ainsi préparé détermine un précipité principalement dans le sérum de l'animal qui a servi à l'inoculer. Par exemple, le sérum du lapin inoculé avec du sérum du cheval précipitera le sérum de cheval ; le sérum de lapin inoculé avec des sérums d'homme précipitera surtout le sérum d'homme.

Mais les recherches de BORDET, NUTTAL, LINOSSIER et LEMOINE ont montré que cette action n'est pas rigoureusement spécifique vis-à-vis de l'animal dont le sérum a été inoculé au lapin. Le sérum d'une espèce animale sera précipité, non seulement par le sérum de lapin inoculé avec le sérum de cette espèce, mais encore lorsque le lapin aura été inoculé avec le sérum d'une espèce voisine. Ainsi le sérum de lapin préparé avec du sang de poule précipitera le sang de poule et le sérum de pigeon ; un sérum précipitant pour le sérum d'homme montrera la même action sur le sérum de singe (NUTTAL) ; un sérum précipitant celui du cheval précipitera aussi celui de l'âne. En somme, un même sérum précipitant peut agir sur un très grand nombre de sérums d'animaux, même d'espèces différentes. Ici, comme pour l'agglutination, la spécificité de la réaction existe non pas tant au point de vue de la nature de cette réaction précipitante, que de son étendue et de sa sensibilité. Ainsi, le sérum d'un animal inoculé avec le sang d'un autre, précipitera surtout le sérum de ce dernier et à des degrés de dilution où il ne précipiterait

plus celui d'un troisième animal, surtout si l'espèce en est très différente.

2° **Applications de la propriété précipitante.** — LINOSSIER et LEMOINE surtout ont insisté sur cette sensibilité spécifique des sérums précipitants, et montré que cette réaction n'a de valeur réelle que si on cherche l'intensité de la réaction, en diluant successivement à des taux divers le sérum précipitant, et en le mélangeant au sérum précipité à des doses de moins en moins fortes. On voit alors que la réaction précipitante est spécifique au point de vue quantitatif : ainsi, un sérum de lapin préparé avec des injections de sérum humain précipite les sérums d'homme, de bœuf, de cheval, de chien, de cobaye, de poule, etc., mais il précipite le sérum d'homme d'une façon beaucoup plus intense, et à des dilutions où il sera sans action sur les autres sérums énumérés. Ceci a une grande importance à la fois théorique et pratique. Nous avons ici un réactif très délicat pour diagnostiquer entre eux les sangs et les sérums. Comme le dit BORDET, l'étude des propriétés des sérums confirme par une démonstration très élégante l'idée que les animaux diffèrent entre eux, non seulement par leur aspect et leur conformation, mais même par les détails les plus intimes et encore inconnus de leur constitution chimique, puisqu'un sérum injecté à un animal déterminera chez celui-ci la formation de substances spéciales, que ne détermineraient pas ou du moins pas au même degré, l'inoculation d'autres sérums ; et l'existence de ces substances spéciales se reconnaît précisément par leur action sur le sérum de l'animal dont le sang a servi à l'inoculation.

a. *Applications au diagnostic du sang, du lait, des albumines urinaires.* — Les propriétés précipitantes ont été employées surtout en médecine légale pour faire le diagnostic des taches de sang. UHLENLUTH le premier tenta cette application. Il dilue les taches de sang à examiner dans une proportion donnée d'eau salée, et ajoute du sérum d'un lapin préalablement préparé par des injections de sang humain et précipitant pour le sérum humain ; la formation d'un précipité démontrerait la nature humaine du sang suspect. WASSERMANN et SCHUTZE, OGIER et HERSCHER ont

fait des expériences très démonstratives. NUTTAL a produit la réaction avec un sérum précipitant conservé dans son laboratoire pendant plus de deux ans et demi. De même, le sang qui doit être précipité peut être employé même s'il est desséché, et s'il a subi certaines causes de destruction apparente; mais la chaleur à partir de 65° détruit la substance précipitante et empêche la réaction. Enfin, comme l'ont fait remarquer LINOSSIER et LEMOINE, il faut tenir grand compte pour apprécier la valeur de la réaction du degré où elle se produit; comme un même sérum précipite celui de plusieurs espèces animales il faut que cette réaction soit très intense et soit faite à des degrés de dilution très élevés, pour qu'elle soit caractéristique d'un sang déterminé. M. MARCHETTI, dans le laboratoire de M. LACASSAGNE, a montré les difficultés que l'on rencontre pour préparer le sérum précipitant et combien la méthode est délicate à employer. On ne saurait donc être trop prudent et s'entourer de trop de précautions techniques dans l'application médico-légale d'une réaction dont le côté pratique n'a pas encore fait ses preuves.

M. FLORENCE conseille la méthode suivante: on prépare, par des injections de sang humain, des animaux d'espèces très éloignées; on mélange ensuite le sérum de ces animaux; il se produit un précipité; on emploie alors pour les réactions diagnostiques le mélange de ces deux sérums dépouillé de ce premier précipité.

Dans le même ordre d'idées, on a essayé de distinguer l'origine d'autres humeurs ou sécrétions, et notamment du lait, par la réaction précipitante. BORDET a vu que le sérum d'un animal injecté avec du lait de vache précipite ce dernier.

LINOSSIER et LEMOINE ont vu que l'albumine de l'urine d'un malade atteint d'albuminurie orthostatique, vraisemblablement d'origine digestive, pouvait provenir directement du lait ingéré, car cette albumine avait gardé la marque de son origine bovine et était précipitée dans l'urine par le sérum d'un lapin injecté avec du sérum de génisse.

b. *Applications pathogéniques.* — HAMBURGER et MORRO ont attribué les accidents éruptifs post-sérothérapiques à la précipitation, dans les petits vaisseaux, du sérum injecté, par les précipitines du sang du sujet; cela donnerait de petites throm-

bozes intra-cutanées causant l'éruption. MARFAN et de PLAY ont accepté cette hypothèse pour la pathogénie de l'urticaire et d'autres accidents consécutifs aux injections de sérum antidiphthérique; en effet, ils ont toujours trouvé la réaction précipitante en mélangeant le sérum de ces malades à du sérum de cheval, et ils pensent que cette réaction constatée *in vitro* doit se passer aussi dans l'organisme. Mais WIDAL a montré que le sérum de certains malades peut précipiter le sérum de cheval, sans que l'injection de ce dernier sérum à ces malades ait provoqué d'éruption cutanée. De même SABRAZÈS et DELAUNAY ont observé, chez un malade, trois poussées éruptives post-sériques sans que son sérum sanguin ait précipité *in vitro* le sérum de cheval anti-diphthérique qui avait été utilisé.

§ 2. — PRÉCIPITINES DÉTERMINÉES PAR L'INJECTION DE SUBSTANCES CHIMIQUES

NOLF a cherché le premier si des matières chimiques albuminoïdes définies pourraient déterminer par injection à un animal l'action précipitante de ce sérum sur les solutions de cette substance albuminoïde; il a vu que la globuline injectée à un lapin détermine une précipitine ayant une action sur les solutions de globuline et non de sérine. Réciproquement, LECLAINCHE et VALLÉE ont obtenu par des injections de sérine un sérum précipitant uniquement la sérine et non pas la globuline. LINOSSIER et LEMOINE, avec des injections de sérine, ont obtenu un sérum ayant une action à la fois sur les solutions de sérine et surtout sur celles de globuline. Pour LEBLANC, les sérums préparés par des injections de globuline ou de sérine, ne précipitent respectivement que la sérine ou la globuline. Mais pour FALLOISE la spécificité chimique de la réaction n'est pas aussi nette, comme l'ont vu LINOSSIER et LEMOINE, et la réaction précipitante ne pourrait pas servir au diagnostic des différentes albumines.

On a essayé (LECLAINCHE et VALLÉE, BLUMENTHAL) de distinguer les différentes albumines des urines humaines pathologiques en les précipitant par le sérum d'animaux injectés avec ces urines ou avec du sérum humain. Pour LINOSSIER et LEMOINE

il n'est pas démontré qu'un sérum précipitant soit capable de déterminer la nature chimique d'une albuminurie.

§ 3. — NATURE ET SIGNIFICATION DES PRÉCIPITINES

Les précipitines sont des substances différentes de l'alexine; ce sont des anticorps analogues aux agglutinines et aux sensibilisatrices, ne se détruisant qu'à + 65°.

En tout cas il faut séparer les propriétés précipitantes, agglutinantes et sensibilisantes d'un même sérum. En injectant avec NOLF du sang défibriné de poule au lapin on détermine chez ce dernier la formation de substances précipitantes, agglutinantes et sensibilisantes du sérum; mais si l'on n'a injecté que du sérum seul de poule au lapin, on n'obtient que la production de précipitine, tandis qu'au contraire l'injection des seuls globules de la poule, ne produit pas la formation de substances précipitantes dans le sérum. On a cependant essayé de rapprocher le phénomène de la précipitation de celui de l'agglutination, en montrant qu'un bouillon de culture microbienne filtré est précipité par un sérum agglutinant (phénomènes de Krauss); mais en réalité ce sont là deux phénomènes distincts.

On a recherché les rapports entre les substances précipitées et les antitoxines. WEILL, HALÉ et H. LEMAIRE ont montré qu'en précipitant du sérum antidiphthérique par un autre sérum précipitant on entraîne l'antitoxine avec le précipité et que le sérum qui surnage n'est plus antitoxique. Mais l'antitoxine n'est pas étroitement fixée au précipité, car on peut l'en extraire par lavage. D'autre part WASSERMAN et BRUCKE contestent toute action de la précipitine sur l'anti-toxine.

ARTICLE IV

POUVOIR ANTITOXIQUE DES SÉRUMS

On peut avec EHRLICH diviser les corps toxiques en deux classes suivant qu'ils déterminent ou non la production d'antitoxines dans les humeurs des animaux vaccinés contre ces poisons.

La plupart des poisons, les alcaloïdes, peuvent déterminer une certaine immunité chez les animaux à qui ils ont été inoculés progressivement; d'autre part certains animaux ont une résistance naturelle vis-à-vis de ces poisons, par exemple le lapin vis-à-vis de la belladone; mais dans aucun de ces cas le sérum n'est pas capable de neutraliser ces toxiques soit, *in vitro*, soit par l'inoculation *in vivo*.

Au contraire, les toxalbumines, les toxines microbiennes et les venins possèdent la propriété de déterminer dans le corps des animaux où ils ont été inoculés des anticorps, des antitoxines; ces substances existent surtout dans le sérum et pouvant neutraliser les toxines soit *in vivo* soit *in vitro*.

L'action antitoxique naturelle de certaines humeurs est certaine, mais assez mal connue; elle est en général assez restreinte et n'existe pas au degré que l'action antitoxique acquise à la suite des inoculations. Le sérum normal de chèvre protège le cobaye contre les bacilles du choléra tués (PFEIFFER); le sérum normal du cobaye contre les bacilles tués de la pneumonie contagieuse des pores; les sérums normaux de cheval et d'homme contre l'action d'une toxine staphylococcique. De même, la bile a une certaine action antagoniste vis-à-vis de la toxine botulique, la cholestérine vis-à-vis du venin de vipère (FRASER); de même on a pu immuniser contre les toxines du tétanos et de la diphtérie par des inoculations de nucléo-histone. Les conclusions à tirer de ces faits ne se sont pas encore nettement dégagées.

C'est surtout le pouvoir antitoxique ou mieux antitoxinique artificiellement développé et servant à l'immunisation et à la préparation des sérums anti-microbiens que nous voulons étudier ici.

1° Historique. — C'est BEHRING et KITASATO qui ont les premiers démontré que le sérum de lapin inoculé progressivement avec de la toxine tétanique ou de la toxine diphtérique, et immunisé contre elle, a la propriété de neutraliser ces toxines. ROUX a développé et appliqué ces notions en obtenant facilement chez le cheval le sérum antidiphthérique. EHRLICH a découvert les antitoxines contre les toxines végétales, (abrine, ricine, robine)