

Mais les diabétiques avérés ne sont pas seuls à présenter cette insuffisance glycolytique. On la rencontre également chez les diabétiques guéris, c'est-à-dire dont la glycosurie a disparu par l'effet du régime. En outre, on la trouve encore chez certains sujets qui ont quelques-uns des symptômes du diabète, hormis la glycosurie, et qui sont peut-être destinés à devenir plus tard glycosuriques. Ce diabète fruste, comme je l'ai appelé avec M. Émile Weil, serait donc peut-être parfois la phase préglycosurique du vrai diabète (1). Enfin l'insuffisance glycolytique peut accompagner aussi divers états morbides : affections chroniques comme la tuberculose avec cachexie, le cancer; affections aiguës comme la pneumonie, le rhumatisme, etc., au cours desquelles elle constitue, ainsi que je l'ai constaté avec M. Lœper (2), un phénomène transitoire. Vous voyez qu'il s'agit là d'un trouble général de la nutrition qui s'observe dans des circonstances très variées.

Ce trouble est, d'ailleurs, spécial à l'assimilation du glycose, car les autres sucres ne se comportent pas de même (3). Parmi ces sucres, il en est que les tissus sont toujours incapables d'utiliser aussi bien dans l'état de santé que dans celui de maladie : tels sont le saccharose et le lactose qui passent tels quels dans l'urine, lorsqu'on les introduit sous la peau et qu'ils n'ont pas subi de dédoublement dans l'intestin. Les autres sont directement assimilables par les tissus : tels sont le lévulose et le galactose. Le sang *in vitro*, les tissus *in vivo*, en détruisent une proportion plus ou moins grande. Mais cette proportion est tout à fait indépendante du pouvoir glycolytique : l'insuffisance glycolytique ne s'accompagne pas d'insuffisance lévulolytique et c'est même sur ce fait qu'on s'est fondé pour conseiller l'usage du lévulose aux diabétiques.

Un des ferments sanguins les plus intéressants, du moins

(1) Ch. ACHARD et Émile WEIL, Diabète fruste (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 18 fév. 1898, p. 149).

(2) Ch. ACHARD et M. LÖEPER, L'insuffisance glycolytique étudiée particulièrement dans les maladies aiguës (*Arch. de méd. expérim.*, janv. 1901, p. 127).

(3) Ch. ACHARD et Émile WEIL, Contribution à l'étude des sucres chez les diabétiques (*Arch. de méd. expérim.*, nov. 1898, p. 816).

pour le clinicien, dédouble les graisses en glycérine et acide gras. On l'appelle *lipase*, d'un nom proposé par M. Bourquelot (1). C'est M. Hanriot (2) qui a découvert sa présence dans le sérum du sang et qui a donné un procédé simple pour le reconnaître et le doser. Ce procédé consiste à faire agir le sérum sur une matière grasse particulière, un éther de la glycérine, la monobutyryne, découverte par M. Berthelot. Cette substance a le grand avantage d'être soluble dans l'eau et d'être facile à dédoubler en glycérine et acide butyrique.

En outre, d'après M. Hanriot, la lipase agirait aussi sur les autres matières grasses et en particulier sur celles qui se trouvent dans l'organisme des animaux; mais son action serait plus lente et moins active que sur la monobutyryne. Toutefois ce point a été fort controversé. MM. Doyon et Morel ont objecté que, dans les expériences de M. Hanriot, la saponification des graisses animales était due à des microbes. M. Arthus a nié aussi l'action saponifiante du sérum sur les graisses normales de l'organisme et il a proposé d'appeler monobutyrynase au lieu de lipase le ferment découvert par M. Hanriot dans le sérum (3). Peu nous importent, d'ailleurs, ces discussions, car, malgré tout l'intérêt qu'elles présentent pour le physiologiste, elles n'ont rien à voir avec la question clinique qui nous occupe. Toutes les recherches cliniques, en effet, ont porté sur la saponification de la monobutyryne par le sérum, action que nul ne conteste.

La lipase est détruite à la température de + 66° C. On la trouve non seulement dans le sang complet, mais dans le sérum. Elle existe aussi dans le foie et le pancréas, dans le suc gastrique.

D'après les recherches que j'ai faites avec M. Clerc, les sérosités de l'œdème, des pleurésies, des ascites, n'en contiennent qu'une petite quantité; nous n'avons pu en déceler dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans le contenu des kystes hyda-

(1) E. BOURQUELOT, *Les ferments solubles (diastases enzymes)*, Paris, 1896, p. 116.

(2) HANRIOT, Sur un nouveau ferment du sang (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 9 nov. 1896, t. CXXIII, p. 753); — Sur la lipase (*Arch. de physiol.*, 1898, p. 797).

(3) Cependant le sérum saponifie également d'autres éthers de la série grasse.

tiques. Elle serait plus abondante dans les exsudats que dans les simples traussudats (1). Le liquide amniotique en renfermerait quelquefois (2). On l'a trouvée dans les cultures de certains micro-organismes : *penicillium glaucum*, *aspergillus niger*, et dans les graines en germination ; les cultures du bacille de Koch semblent aussi en contenir (Carrière).

L'intérêt clinique de la lipase résulte de la facilité avec laquelle on peut la doser. Le principe de ce dosage est le suivant : on laisse en contact le sérum et la solution de monobutyryne un certain temps à 38° ; puis on mesure, avec une solution titrée de carbonate de soude, l'acide gras mis en liberté, qui est ici l'acide butyrique.

Voici les détails de cette technique :

On prend 1 centimètre cube de sérum, qui doit être incolore et transparent, et on le mélange à 10 centimètres cubes de solution de monobutyryne à 1 p. 100, fraîche et filtrée ; on ajoute quelques gouttes de solution alcoolique de phénolphtaléine, pour servir d'indicateur de la réaction acide ou alcaline, et l'on s'assure de la neutralité du mélange, en saturant au besoin avec une solution de carbonate de soude. On porte ensuite le mélange dans l'étuve à 37°, puis au bout de vingt minutes on l'en retire et l'on dose l'acidité produite, en y faisant tomber goutte à goutte une solution titrée de carbonate de soude, contenant 2 gr. 12 pour 1 000 de ce sel, pur et desséché. Chaque goutte de cette solution titrée, si l'on se sert de la burette normale, donnant 20 gouttes au centimètre cube, neutralise 1 millionième de molécule d'acide butyrique. Le nombre de gouttes nécessaire pour saturer l'acidité produite mesure l'activité lipasique du sérum. Pour plus de précision, au lieu de faire un seul examen, après vingt minutes d'étuve, il vaut mieux opérer trois dosages successifs, de vingt en vingt minutes, et prendre la moyenne des nombres obtenus.

En opérant ainsi j'ai trouvé, en collaboration avec M. Clerc, que chez l'adulte, à l'état physiologique, l'activité lipasique du

(1) A. ZERI, *Policlinico*, 14 juin 1902.

(2) BIONDI, *Centralbl. f. Gynäkol.*, 1903.

sérum oscille entre 16 et 20. Chez l'embryon, la lipase n'existe pas dans le sérum, elle apparaît seulement vers la fin de la vie intra-utérine et existe toujours assez notablement dans le sang du cordon ; mais son activité reste toujours inférieure à celle du sang maternel.

Les variations pathologiques de la lipase ont un véritable intérêt clinique. On peut distinguer trois groupes de faits (1).

Chez un certain nombre de malades, les chiffres trouvés ne s'écartent guère de la moyenne physiologique ; on peut dire que le sérum de ces sujets est *ortholipasique*.

Mais chez quelques autres le taux de l'activité du ferment est plus élevé ; leur sérum est *hyperlipasique*. Les chiffres obtenus dépassent 20. Or, dans la plupart de ces cas, il s'agit de diabétiques, en sorte que l'hyperlipasie pourrait être une forte présomption de diabète. De fait, il nous est arrivé, au cours de nos recherches, de constater l'hyperlipasie chez un sujet dont l'urine n'avait pas été examinée : soupçonnant alors le diabète, nous avons cherché et trouvé le sucre dans l'urine. Ajoutons que les diabétiques ont alors un état général assez bon, car, lorsque le diabète entraîne la cachexie, le taux de l'activité lipasique diminue, retombe au taux normal ou même lui devient inférieur.

Enfin, dans un dernier groupe de faits, le sérum est *hypolipasique*, le pouvoir lipasique descend au-dessous de 15. Il s'agit de maladies plus graves. Lorsque l'activité du ferment est abaissée à 10 et au-dessous, la mort survient le plus souvent à brève échéance. Le chiffre le plus bas que nous ayons constaté est 5 ; nous ne l'avons guère trouvé que chez des moribonds. Lorsque les malades de cette catégorie guérissent, ce qui est rare, le pouvoir lipasique de leur sérum remonte pendant la convalescence : ainsi, nous l'avons vu s'élever de 8 à 14 dans une fièvre typhoïde grave et compliquée ; de 9 à 14 dans une pleuro-pneumonie adynamique, lorsque la guérison s'est produite.

(1) CH. ACHARD et A. CLERC, Sur la lipase à l'état pathologique (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 13 nov. 1899) ; — Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique (*Arch. de méd. expérim.*, janv. 1900, p. 1) ; — Nouvelles recherches cliniques sur le pouvoir lipasique du sérum (*Arch. de méd. expérim.*, nov. 1902, p. 809).

Sauf en ce qui concerne le diabète, le taux de l'activité lipasique paraît être sans rapport avec la nature de la maladie, mais dépendre surtout de la résistance générale du sujet. Par exemple, dans une même affection, la tuberculose urinaire, observée chez deux femmes ayant des lésions locales étendues, mais très différentes par l'état général, nous avons trouvé la lipase à 9 chez l'une, phthisique avancée et très cachectique, tandis qu'elle était à 16 chez l'autre qui n'avait pas de lésions pulmonaires et qui subit avec succès la néphrectomie. Dans une même maladie également, la pleurésie purulente pneumococcique, nous avons vu, chez un premier sujet qui guérit après pleurotomie, la lipase, tombée à 8, se relever à 14 deux jours après l'opération; par contre, chez l'autre, opéré tardivement et profondément cachectique, la lipase, qui était descendue à $5\frac{1}{2}$, resta le lendemain de l'opération au même taux, puis remonta peu à peu jusqu'à 11, mais la plaie pleurale s'étant infectée secondairement de bacille pyocyanique, elle retomba à $6\frac{1}{2}$ et le malade succomba.

Voilà quelques exemples bien propres à vous montrer, je crois, qu'il y a, dans ces variations, un signe de pronostic. Les recherches publiées peu après les nôtres par M. Carrière (1) (de Lille) ont, d'ailleurs, confirmé nos résultats.

Quant à la raison de ces modifications pathologiques de la lipase, elle nous échappe encore, et nous devons nous borner à constater ces variations et leur signification clinique sans pouvoir les expliquer. Il n'est, d'ailleurs, pas nécessaire pour établir, comme nous l'avons fait, un rapport de coïncidence entre la diminution du pouvoir lipasique du sérum et la déchéance générale de l'organisme, de savoir quelle fonction remplit la lipase dans l'organisme sain ou malade, pas plus qu'il n'est indispensable de connaître la théorie de la fièvre pour utiliser les données de la thermométrie clinique.

Les variations de la lipase n'ont pas de rapport, contrairement à ce qu'on aurait pu penser *a priori*, avec l'amaigrissement ou l'engraissement, ni avec l'alimentation, ni avec l'excré-

(1) *Soc. de Biol.*, 1899.

tion urinaire, ni avec la formule leucocytaire. D'après M. Carrière, l'acide cacodylique augmente l'activité lipasique et l'antipyrine la diminue. Avec M. Clerc nous avons constaté que la pilocarpine à dose toxique l'augmente.

En somme, l'intérêt clinique de la lipase concerne surtout le pronostic. La diminution d'activité de ce ferment, quand elle est considérable, est du plus fâcheux augure, ce qui ne veut pas dire, bien entendu, qu'on ne puisse mourir avec un taux normal de lipase. La mort subite, les lésions frappant un organe dont le fonctionnement est essentiel à la vie sont, comme bien vous le pensez, compatibles avec l'absence de cette déchéance profonde de l'organisme qui coïncide avec l'abaissement considérable du pouvoir lipasique. Ainsi des malades peuvent mourir de syncope, d'apoplexie, de méningite, avec une lipase à peu près normale. Mais ces cas, vous le concevez, ne diminuent en rien la signification pronostique de la recherche de la lipase.

Le tube digestif contient toujours, comme vous le savez, des ferments variés et abondants. Or ces ferments existent aussi dans le sang. Il est bien probable qu'ils passent du tube digestif dans la circulation; ils peuvent, d'ailleurs, passer du sang dans l'urine, où ils ont été étudiés dans la thèse de M. Derome (1896). Ce sont : la pepsine, la trypsine, la diastase. Les deux premiers se rencontrent surtout dans l'urine des sujets à jeun, le dernier dans l'urine de la période digestive (1).

La diastase mérite de fixer votre attention. Magendie et Cl. Bernard avaient constaté que le sang est doué de la propriété

(1) MM. Delezenne et Pozerski ont reconnu tout récemment la présence dans le sérum de ferments dissolvant la gélatine (*gélatinase*) et la caséine (*caséase*) et conférant à du suc pancréatique inactif un pouvoir protéolytique à l'égard de l'albumine d'œuf (*kinase*). Ces ferments s'obtiennent en traitant préalablement le sérum par le chloroforme à 39° (pendant quelques jours pour le sérum humain), et en le débarrassant complètement ensuite de cette dernière substance, dont l'action consiste sans doute à détruire des diastases antagonistes. L'étude de ces ferments chez les malades fournira vraisemblablement des résultats intéressants. — C. DELEZENNE et E. POZERSKI, *Action protéolytique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme* (*Soc. de biologie*, 30 mai 1903, p. 690), et *Action kinasique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme* (*Ibid.*, p. 693).

de saccharifier l'amidon. Bial (1) démontra qu'il doit cette propriété à la présence d'un ferment, appelé *hémodiastase*, *amylase*, *ferment amylolytique*. Ce ferment sanguin est précipitable par l'alcool. Le sucre qu'il produit en présence de l'amidon est du glycose, tandis que la diastase provenant du malt fait seulement du maltose, sucre qui doit subir un dédoublement ultérieur pour se transformer en glycose. On s'est demandé si le ferment sanguin n'était pas complexe et s'il n'y avait pas plusieurs actions fermentatives. Peut-être y a-t-il d'abord formation de dextrine avec l'amidon, puis hydrolyse de la dextrine (Duclaux).

L'amylase du sang a été étudiée non pas seulement à l'état physiologique, mais aussi chez l'homme malade, par Castellino et Paracca (2). J'ai fait moi-même avec M. Clerc un certain nombre de recherches sur ce sujet (3).

Il est facile de mesurer le pouvoir amylolytique du sang. Voici comment il convient de procéder.

On fait agir du sérum sur de l'empois d'amidon à 1 p. 100 stérilisé; on laisse le mélange à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures et l'on dose le glycose formé au bout de ce temps.

On emploie à cet effet 2 centimètres cubes de sérum et 50 centimètres cubes d'empois. Comme le sérum n'est pas recueilli, en général, d'une façon rigoureusement aseptique, il est bon d'ajouter au mélange 1 centimètre cube d'une solution de thymol à 10 p. 100 : ce corps ne modifie pas l'action du ferment et s'oppose à la pullulation des microbes qui pourraient se développer pendant le séjour à l'étuve et saccharifier l'amidon.

Pour doser le glycose, on ramène l'empois au volume initial en raison de la perte produite par l'évaporation : on défèque 50 centimètres cubes de la solution avec 5 centimètres cubes de sous-acétate de plomb, on filtre et l'on dose avec la liqueur de Fehling titrée.

A l'état physiologique, chez l'adulte, les 2 centimètres cubes

(1) *Pflüger's Arch.*, t. LIII et LIV.

(2) *Morgagni*, 1894.

(3) Ch. ACHARD et A. CLERC, Variations pathologiques du pouvoir amylolytique du sérum sanguin (*Soc. de Biol.*, 29 juin 1901).

de sérum produisent avec l'amidon environ 0 gr. 152 à 0 gr. 125 de glycose. Pour réduire 5 centimètres cubes de liqueur de Fehling titrée (5 centimètres cubes = 0,025 de glucose), il faut alors ajouter de 16 à 20 centimètres cubes de la solution sucrée.

Il est facile de comprendre que, plus le pouvoir amylolytique est fort, moins il faut ajouter de cette solution.

Chez le fœtus, ce ferment n'existe pas. Il y en a peu encore chez le nouveau-né.

A l'état pathologique, nous avons vu, avec M. Clerc, l'activité amylolytique du sérum s'abaisser considérablement dans les états graves, comme pour la lipase.

Mais, contrairement à ce qui a lieu pour la lipase, le diabète s'accompagne d'une diminution du pouvoir amylolytique du sang, comme l'avait signalé M. Lépine (4).

Expérimentalement, on peut produire un accroissement du pouvoir amylolytique du sang au moyen de la phloridzine (Lépine et Barral), de la vératrine (Lépine).

La pilocarpine à dose toxique agit de même, d'après les expériences que j'ai faites avec M. Clerc (2). L'extirpation du pancréas (Kaufmann) (3), les infections ont produit au contraire la diminution du pouvoir amylolytique.

Le ferment diastatique ne dérive pas des leucocytes. Schafer a vu, en effet, que les grains d'amidon sont englobés par les leucocytes appartenant à la variété des grands mononucléaires, sans perdre pour cela leur colorabilité par l'iode, ce qui aurait lieu si les leucocytes vivants en avaient produit la saccharification. Peut-être, comme je vous le disais tout à l'heure, le ferment provient-il des cellules glandulaires et est-il résorbé dans les voies digestives ou versé directement dans la circulation.

Je vous ai parlé précédemment de ferments agissant en sens inverse les uns par rapport aux autres, comme la plasmase et la

(1) *Revue de Médecine*, 1892.

(2) Ch. ACHARD et A. CLERC, Action de la pilocarpine sur le pouvoir amylolytique du sérum sanguin (*Soc. de Biol.*, 29 juin 1901).

(3) *Soc. de Biol.*, 1894.

thrombase. Or il existe pour les ferments digestifs de ces ferments antagonistes. Ils sont fort intéressants au point de vue théorique, en ce qu'on est tout naturellement porté à les rapprocher des antitoxines, qui neutralisent les poisons formés dans l'organisme infecté.

MM. Gley et Camus ont montré que le sang renferme des *antiferments* de la présure, de la pepsine, de la trypsine.

Parmi eux, le *ferment antiprésurant* est assez facile à mesurer. C'est ce qu'a fait M. Briot (1) qui a de plus démontré que l'on peut expérimentalement renforcer son activité chez l'animal par des injections réitérées de présure. C'est là un nouveau trait qui permet de le rapprocher des antitoxines que l'on développe et dont on exalte l'activité par des injections répétées de toxines.

Pour mesurer ce ferment antiprésurant, nous nous sommes servis de la technique suivante : on prend une série de tubes contenant chacun 1/2 centimètre cube du sérum à examiner, 10 centimètres cubes de lait et un nombre variable de gouttes d'une solution de présure d'activité connue (nous nous servions d'une solution de présure Hansen solide à 1 p. 400). On met ces tubes à l'étuve à 37° pendant une demi-heure. Puis on les examine et l'on recherche dans chacun d'eux si la coagulation du lait s'est produite. Il est facile de connaître ainsi la quantité minima de présure qui a pu neutraliser le ferment antiprésurant. Cette quantité minima, évaluée en gouttes de la solution titrée, donne la mesure de l'activité du ferment.

D'après les recherches que j'ai faites avec M. Clerc (2), à l'état physiologique, le pouvoir antiprésurant du sérum est compris entre 12 et 18. Il peut s'abaisser à l'état pathologique et sa diminution correspond, comme celle de la lipase, à des états graves. Le chiffre 4 est le plus bas que nous ayons constaté (3).

(1) A. BRIOT, Sur l'existence, dans le sang des animaux, d'une substance empêchant l'action de la présure sur le lait (*C. R. de l'Acad. des sciences*, 29 mai 1899, t. CXXVIII, p. 1339).

(2) Ch. ACHARD et A. CLERC, Sur le pouvoir antiprésurant du sérum à l'état pathologique (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 18 juin 1900).

(3) Récemment M. C. GESSARD (Études sur la tyrosinase. *Ann. de l'Inst. Pasteur*,

En terminant, il n'est pas sans intérêt de comparer entre eux les divers ferments du sang accessibles au clinicien. C'est, d'ailleurs, une étude qui est encore bien peu avancée.

A l'état physiologique, ils présentent quelques différences et quelques traits communs. Dans la vie intra-utérine, la lipase existe dans le sang alors que l'amylase fait encore défaut. L'alimentation ne paraît pas exercer sur eux d'influence bien manifeste. Le jeûne donne des résultats contradictoires, mais il ne supprime jamais entièrement les ferments sanguins. La pilocarpine les augmente en général : c'est ce que nous avons vu pour la lipase et l'amylase. Quelques-uns sont renforcés expérimentalement par l'injection des substances sur lesquelles ils agissent : tels sont le ferment antiprésurant, l'amylase.

Dans les maladies, l'activité des ferments du sang augmente ou diminue. Mais en général ces variations sont indépendantes de la nature de la maladie : elles tiennent bien plutôt à l'état de l'ensemble de l'organisme et à la résistance générale. Ainsi peut-on voir la lipase exagérée chez un diabétique florissant et diminuée chez un diabétique cachectique. D'autre part, une même maladie peut s'accompagner de variations inverses des différents ferments. Par exemple dans le diabète la lipase est augmentée généralement, tandis que le ferment glycolytique et le ferment amylolytique sont diminués.

C'est donc surtout sous le rapport du pronostic que l'étude de ces ferments sanguins est instructive pour le clinicien, et cette circonstance me paraît d'autant plus digne d'intérêt que jusqu'ici les progrès scientifiques et les recherches de laboratoire semblent avoir principalement réservé leurs faveurs au diagnostic. Vous savez combien, dans ces derniers temps, l'on a perfectionné les méthodes d'exploration et enrichi la clinique de

août 1901, p. 593) a constaté dans le sérum sanguin la présence d'un pouvoir empêchant à l'égard d'une oxydase, la *tyrosinase*, qui produit l'oxydation de la tyrosine et qui a été étudiée par MM. E. BOURQUELOT et G. BERTRAND (*Soc. de Biol.*, 1875, p. 582). Mais la mesure de ce pouvoir ne paraît pas encore applicable à la clinique.

procédés nouveaux. Par contre, on doit avouer qu'on a peu ajouté encore aux éléments du pronostic, dont l'importance n'est pourtant pas moindre pour le praticien. La recherche des ferments du sang, celle de la lipase en particulier, nous a paru donner des renseignements précieux sur la résistance générale de l'organisme dans les affections médicales, et peut-être les chirurgiens y puiseraient-ils quelquefois aussi des données utiles en ce qui concerne les indications opératoires. Aussi nous semble-t-elle susceptible de devenir un procédé d'exploration clinique auquel, pour se conformer à une nomenclature actuellement en faveur dans le langage médical, on pourrait donner le nom de *zymoscopie* (1).

(1) Consulter sur les ferments du sang : A. CLERC, Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin (*Thèse de Paris*, 6 févr. 1902, n° 170).

DIX-SEPTIÈME LEÇON

L'AGGLUTINATION DES MICROBES ET LE SÉRO-DIAGNOSTIC

Origines du séro-diagnostic : Le phénomène de l'agglutination et le phénomène de Pfeiffer. — Le diagnostic des microbes par le sérum spécifique. — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. — Technique. — Mesure du pouvoir agglutinant du sérum. — Apparition et disparition de la propriété agglutinante. — Utilité clinique de la séro-réaction. — Séro-diagnostic du choléra et de quelques autres maladies infectieuses. — Pneumococcie. — Tuberculose.

Le phénomène de l'agglutination des microbes par le sérum, qui est d'un très haut intérêt pour l'étude générale des réactions de l'organisme à l'égard des infections, offre pour le clinicien une importance toute particulière, car il est la base d'un procédé d'une application facile à la clinique et qui est connu sous le nom de séro-diagnostic (1).

Le phénomène de l'agglutination paraît avoir été constaté pour la première fois par MM. Charrin et Roger en 1889. Ayant ajouté à du bouillon de culture du sérum d'animal neuf d'une part et, d'autre part, du sérum d'animal immunisé contre le bacille pyocyanique, ils virent qu'en ensemençant ces deux sortes de bouillon avec le bacille, la culture formait des grumeaux dans le bouillon contenant le sérum de l'animal immunisé, au lieu de produire un trouble uniforme comme dans le bouillon additionné de sérum d'animal neuf.

M. Metchnikoff (1891) fit la même constatation pour le vibron avicide, voisin du vibron cholérique, dont il a fait une étude

(1) Pour tous les détails relatifs à l'agglutination des microbes on consultera avec fruit l'excellente thèse de R. BENSUADE (*Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie, le séro-diagnostic*. Paris, juill. 1897, n° 631), complétée depuis par celle de G. SANTOS (*Les récentes recherches sur l'agglutination des microbes, le séro-diagnostic*, Paris, mai 1900, n° 380).