

DIX-HUITIÈME LEÇON.

AGGLUTININES, LYSINES, PRÉCIPITINES

Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme. — Acquisition du pouvoir agglutinant. — Mécanisme de l'agglutination. — Rapports avec les propriétés bactéricide, immunisante, lysogène. — Agglutination des hématies. — Hémolyse. — Sérums cytolytiques. — Lysines. — Alexine et sensibilisatrice. — Réaction de fixation. — Précipitines. — Examen médico-légal du sang. — Spécificité des agglutinines, lysines et précipitines.

Outre son utilité clinique dont nous connaissons maintenant l'importance, le phénomène de l'agglutination offre un intérêt théorique sur lequel je dois attirer votre attention. La propriété agglutinante paraît inhérente à une substance particulière, dite *agglutinine*, qui se trouve répandue dans les humeurs de l'organisme. Mais elle y est irrégulièrement répartie et fait même défaut dans plusieurs d'entre elles.

C'est dans le sérum qu'elle a été surtout étudiée. Elle existe aussi dans les liquides de transsudation et d'exsudation, qui sont dérivés plus ou moins directement du sérum. On la constate d'ordinaire dans les sérosités pleurale, péricardique, péritonéale, dans la sérosité du vésicatoire (1); elle peut exister dans le liquide d'œdème. Mais la propriété agglutinante est faible et inconstante dans l'humeur aqueuse et fait défaut dans le liquide céphalo-rachidien, à la seule exception près du cas de tétanos rapporté par MM. Sabrazès et Rivière. On la constate par contre dans le pus.

Elle passe dans un certain nombre de sécrétions avec plus ou moins de facilité. On la trouve habituellement dans le lait (2),

(1) WIDAL et SICARD. *Soc. méd. des hôp.*, 31 juill. 1896, p. 681.

(2) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE. *Ibid.*, 31 juill. 1896, p. 679.

les larmes (1). Elle est inconstante dans l'urine (2). Elle manque dans la sueur, la salive, le suc gastrique, la bile, le liquide des vésicules séminales, l'expectoration bronchique, le liquide des kystes hydatiques, du moins chez l'homme, car je l'ai rencontrée avec M. Bensaude dans celui des kystes hydatiques du lapin.

Dans ces divers liquides, lorsqu'elle existe, elle se trouve à des degrés fort divers. En général, c'est dans le sérum du sang qu'on la rencontre au maximum et elle semble de là se répandre dans l'organisme en traversant avec plus ou moins de difficulté les diverses membranes perméables (3). Il y a pourtant des exceptions à cette règle et j'ai eu notamment l'occasion d'observer un cas de pleurésie typhoïdique dans lequel le liquide pleural était plus fortement agglutinant (1/100) que le sérum du malade (1/10) (4).

On s'est demandé si la présence du bacille spécifique dans un exsudat ne pourrait le priver du pouvoir agglutinant : telle est l'hypothèse émise par M. P. Courmont, pour expliquer certains faits dans lesquels la propriété agglutinante faisait défaut dans des épanchements contenant le bacille. Il n'en est rien ; car, dans le cas de pleurésie que je viens de vous citer, le bacille d'Eberth existait dans le liquide et ne l'empêchait nullement d'être fortement agglutinant. D'ailleurs, comme l'avaient montré MM. Widal et Sicard pour le bacille d'Eberth et comme je l'ai également observé pour le *Proteus*, la propriété agglutinante peut se conserver pendant un temps fort long *in vitro* dans une humeur qui renferme le microbe spécifique.

On ignore, en réalité, les causes des exceptions dont je parlais tout à l'heure et l'on en est réduit seulement à se demander si certaines conditions n'interviennent pas pour neutraliser dans une humeur la propriété agglutinante.

(1) WIDAL et SICARD. *Acad. de méd.*, 29 sept. 1896.

(2) F. WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juill. 1896, p. 653.

(3) C'est ce qui ressort des travaux de MM. WIDAL et SICARD. C'est la conclusion que nous avons personnellement tirée de nos recherches avec M. BENSAUDE (*Arch. de méd. expérim.*, nov. 1896, p. 748) et c'est dans des termes à peu près identiques que s'est ensuite exprimé M. ARLOING à propos de l'infection péripneumonique du bœuf (*Soc. de Biol.*, 30 janv. 1897).

(4) Ch. ACHARD. Pleurésies typhoïdiques (*Semaine médicale*, 19 oct. 1898, p. 417).

Ce qui ne paraît pas douteux, c'est que la propriété agglutinante traverse certaines membranes vivantes, mais avec une difficulté variable. Le passage à travers le placenta montre bien ces variations. On connaît des cas, rapportés par MM. G. Étienne, Charrier et Apert, dans lesquels la propriété agglutinante existant dans le sang d'une femme enceinte, infectée de fièvre typhoïde, n'a point franchi la barrière placentaire, en sorte qu'elle faisait défaut dans le sang fœtal. Mais par contre on connaît d'autres cas, comme ceux de MM. Chambrelent et Saint-Philippe, Mossé et Frenkel, V. Delamare et J. Chaillous, dans lesquels la propriété agglutinante a passé de la mère au fœtus. Or expérimentalement, on observe de même ces deux ordres de faits opposés, et, comme je l'ai constaté, c'est principalement quand le pouvoir agglutinant est élevé chez la mère qu'il se transmet au fœtus (1).

Si la propriété agglutinante est retenue plus ou moins par les membranes vivantes, elle peut l'être également par les membranes inertes. Une humeur agglutinante, filtrée à travers un filtre de porcelaine, perd une certaine partie de son pouvoir. Les membranes à dialyse, comme je l'ai vu avec M. Bensaude, s'opposent le plus souvent au passage de cette propriété.

L'existence de la propriété agglutinante dans des humeurs privées d'éléments anatomiques montre qu'elle existe en quelque sorte en dissolution dans les liquides. Au début des recherches sur l'agglutination, l'on admettait cependant que la substance agglutinante était inhérente aux globules blancs, qui la mettaient en liberté en se détruisant. C'était l'opinion de M. Bordet, qui croyait avoir remarqué que les liquides pauvres en leucocytes ne possédaient qu'à un faible degré le pouvoir agglutinant et que les liquides dépourvus de leucocytes étaient privés de ce pouvoir. Or on peut démontrer que la propriété agglutinante

(1) CH. ACHARD. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta (*Soc. de Biol.*, 6 mars 1897, p. 233). — D'après H. SCHUMACHER (*Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh.*, 1901, Bd, XXXVII, p. 323), la propriété agglutinante ne passe pas chez le fœtus lorsque, la grossesse survenant quelque temps après la fièvre typhoïde, le sang maternel ne renferme plus qu'une faible quantité d'agglutinine.

existe bien dans la partie liquide du sang, dans le plasma, et non dans les globules. En diluant du sang de malade atteint de fièvre typhoïde avec de l'extrait de sangsues, de manière à le rendre incoagulable, j'ai pu voir, avec M. Bensaude, que lorsque les globules s'étaient déposés, le plasma qui surnageait était doué du pouvoir agglutinant. Il y a plus, on peut constater que les globules blancs ne renferment point de substance agglutinante. Pour cela nous avons filtré le sang rendu incoagulable sur un tampon d'ouate qui laisse passer la plupart des globules rouges, mais retient un grand nombre de leucocytes; nous avons lavé ces leucocytes inclus dans le tampon avec du sérum non agglutinant ou de l'eau salée physiologique, de manière à les débarrasser de toute trace de sérum agglutinant, et en exprimant ensuite le tampon, nous avons obtenu quelques gouttes d'un liquide très riche en leucocytes, mais complètement dépourvu de propriété agglutinante (1).

Un résultat semblable a été constaté par MM. Widal et Sicard (2): en laissant déposer du sang rendu incoagulable par l'oxalate de potasse (qui, à la vérité, altère les globules), ils ont trouvé que le plasma sans globules est aussi fortement agglutinant que le plasma riche en globules.

Dans le plasma sanguin et dans les humeurs qui en dérivent, la substance agglutinante ne paraît pas exister à l'état libre, ou du moins elle est adhérente à des substances albumineuses. Des intéressantes recherches de MM. Widal et Sicard, il ressort, en effet, que certaines albumines la fixent à l'exclusion des autres. Dans le sang, le fibrinogène et la globuline la retiennent, tandis que la sérine ne la fixe pas.

Dans le lait elle est adhérente à la caséine.

(1) CH. ACHARD et R. BENSAUDE, Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 28 sept. 1896, t. CXXIII, p. 503; — *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1896, p. 748).

(2) WIDAL et SICARD, Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques (*Acad. de méd.*, 29 sept. 1896).

Avec M. Bensaude, j'ai constaté que la propriété agglutinante peut faire défaut dans des urines albumineuses.

La propriété agglutinante résiste à un grand nombre d'agents physiques et chimiques. J'ai constaté que l'exposition à la lumière diffuse, prolongée pendant plusieurs semaines, ne la détruit pas (1). Vous vous rappelez que la dessiccation la respecte également, puisqu'on peut employer le sang desséché pour faire la séro-réaction. Elle résiste longtemps aussi à la putréfaction, ainsi que je l'ai observé avec M. Bensaude.

La chaleur la détruit, mais à des degrés variables suivant les liquides. Dans le lait, que l'on peut chauffer à une température élevée sans coaguler la caséine, elle persiste à + 60° C., et même, dans un cas étudié avec M. Bensaude, elle résistait encore à + 80°; toutefois MM. Widal et Sicard l'ont vue se détruire à cette dernière température. D'après Jemma, elle s'affaiblit par le chauffage et disparaît à + 70°. Dans le sang, elle est détruite par la coagulation des albumines, mais elle persiste encore, comme l'a montré M. Hayem, à + 63°, température à laquelle les propriétés bactéricides et globulicides du sang sont détruites.

L'organisme peut acquérir la propriété agglutinante de différentes manières. Tout d'abord la simple transfusion d'une humeur qui la possède et qui provient d'un autre individu transmet à l'organisme qui la reçoit l'agglutinine toute faite. Il semble même que l'ingestion d'une humeur fortement agglutinante, du lait par exemple, puisse communiquer la propriété en question à celui qui l'absorbe, mais seulement dans des conditions exceptionnelles. Mais l'introduction dans l'organisme de substance agglutinante préparée en dehors de lui, ne donne à ses humeurs qu'un pouvoir agglutinant peu élevé et transitoire, apparaissant, il est vrai, aussitôt après l'injection.

L'injection de microbes morts peut faire naître dans l'organisme la propriété agglutinante. Mais c'est principalement l'in-

(1) ACHARD, *Soc. méd. des hôp.*, 31 juill. 1896, p. 682.

jection de microbes vivants qui donne lieu à un pouvoir agglutinant élevé et durable. Cette propriété agglutinante, ainsi élaborée dans l'organisme lui-même, n'apparaît pas instantanément, mais seulement au bout de quelques jours.

Cette gradation est à rapprocher de celle qu'on observe pour l'immunisation. La propriété immunisante conférée passivement par l'injection d'une antitoxine toute faite, élaborée dans un autre organisme, apparaît d'une façon instantanée, mais n'a qu'une durée passagère. L'immunité active, conférée par les microbes morts et surtout vivants, est plus lente à apparaître, mais beaucoup plus solide.

D'où vient la propriété agglutinante? Où se forme la substance agglutinante? C'est là un problème qui n'est point résolu. Elle ne paraît pas se former au point même où s'est développée l'infection, car elle existe déjà dans le sang avant d'apparaître au point d'inoculation, comme je l'ai vu expérimentalement avec M. Bensaude.

L'étude du suc de divers organes a montré à Pfeiffer et à Dieudonné que la rate contient plus d'agglutinine que le sang (1). D'après Deutsch (2) le sérum en renferme plus que les organes lymphoïdes et la moelle osseuse; le foie, les reins, les capsules surrénales en contiennent très peu.

Comme elle passe dans les humeurs et en particulier dans certaines sécrétions, elle s'élimine hors de l'organisme et se reforme pendant longtemps au fur et à mesure de son élimination. Peut-être aussi se détruit-elle en certains organes.

Vous le voyez, en somme, l'origine, la formation, la destruction de l'agglutinine sont encore assez mal connues.

Le mécanisme de l'agglutination n'est pas non plus parfait.

(1) PFEIFFER et MARX, Untersuchungen über die Bildungsstätte der Cholera-antikörper (*Deutsche medic. Wochenschr.*, 1898, n° 3); — WASSERMANN, Untersuchungen über einige Punkte der Immunitätslehre (*Zeitschr. f. Hygiene*, Bd XXII); — DIEUDONNÉ, Experimentelle und kritische Beiträge zur Kenntniss der Agglutinierenden (Paralysierenden) Stoffe der Immunsere (*Habilitationsschrift*, Würzburg, 1898, p. 48).

(2) DEUTSCH, Origine des anticorps typhiques (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 726).

tement élucidé. M. Dineur (1) faisait jouer un rôle important aux cils dont sont pourvus un grand nombre de microbes agglutinables : ces cils s'enchevêtreraient et deviendraient adhérents : d'où l'immobilisation des bacilles et leur agglomération en amas. Mais on a reconnu depuis que l'agglutination a lieu également pour des microbes immobiles et dépourvus de cils. Grüber (2) pensait que l'agglutinine produit une modification de l'enveloppe du corps des microbes, qui se gonfle et devient en quelque sorte visqueuse : d'où l'accolement des microbes les uns aux autres. M. Roger (3) a montré que le parasite du muguet, susceptible d'être agglutiné, présente, en effet, ce gonflement d'une manière beaucoup plus apparente que les microbes.

D'après M. Nicolle (4), la substance agglutinante ou agglutinine précipite la substance agglutinable qui se trouve à la périphérie des microbes, et ce phénomène serait à rapprocher de celui de la coagulation des albumines dans le sang, par exemple, ou de la caséine dans le lait.

La propriété agglutinante, qui naît dans l'organisme infecté et qui est, en somme, l'expression d'une réaction de l'organisme sous l'influence de l'infection, coexiste souvent avec d'autres propriétés qui prennent naissance dans des conditions analogues, mais qu'il ne faut pas identifier avec elle.

Le *pouvoir immunisant* des humeurs et du sérum en particulier n'est point en rapport direct avec le pouvoir agglutinant. J'ai pu, en effet, constater avec M. Bensaude (5) que le sang d'un convalescent de fièvre typhoïde avait perdu, 10 jours après la chute définitive de la fièvre, tout pouvoir agglutinant, tandis qu'il conservait un pouvoir immunisant égal à celui d'un sérum agglutinant de typhique en pleine fièvre. L'absence de parallé-

(1) DINEUR, Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bacille typhique (*Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 1898, p. 652).

(2) GRUBER, *Münch. medic. Wochensch.*, 1896, p. 775.

(3) ROGER, *Rev. gén. des Sciences*, 1896, p. 775.

(4) CH. NICOLLE, Recherches sur la substance agglutinée (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, mars 1898, p. 461).

(5) *Soc. médic. des hôp.*, 9 oct. 1896, p. 688.

lisme entre ces deux propriétés a été observée aussi par Lévy et Gissler (1) chez l'homme, par Fränkel et Otto (2), par Deutsch (3) chez les animaux.

Le pouvoir agglutinant ne doit pas être confondu non plus avec le *pouvoir bactéricide*. Car le sérum agglutinant ne tue pas les bacilles et MM. Widal et Sicard ont montré qu'après 2 mois et demi de séjour dans le sérum, les bacilles agglutinés conservaient leur vitalité. En outre, Föster (4) a vu que le chauffage à 55° pendant une demi-heure, qui détruit le pouvoir bactéricide, laisse intact le pouvoir agglutinant.

Vous vous rappelez qu'au début des recherches sur l'agglutination, l'on avait admis que ce phénomène présentait des rapports très étroits avec le phénomène de Pfeiffer, c'est-à-dire la transformation granuleuse des microbes ou bactériolyse, due à une propriété du sérum que l'on appelle *propriété lysogène*, et sur laquelle je reviendrai tout à l'heure. On sait aujourd'hui qu'il s'agit de deux phénomènes distincts. Il ressort, en effet, des recherches de Taurelli Salimbeni (5), que le vibrion cholérique, sur lequel il est le plus facile d'étudier la transformation granuleuse, est détruit avant d'être agglutiné et que le phénomène de l'agglutination, contrairement au phénomène de Pfeiffer, ne se produit pas dans l'organisme vivant, mais qu'il ne se manifeste que dans les humeurs retirées de l'organisme. Il se produit donc là dans les humeurs un phénomène comparable, à certains égards, à la précipitation de la fibrine, c'est-à-dire à la coagulation du sang.

L'agglutination des microbes, que nous venons d'étudier, n'est

(1) J. LEVY, Ein Beitrag zur Immunisirung mit Typhusbacillen und Typhusimmunität (*Wiener klin. Wochensch.*, 1897, n° 33); — LEVY et GISSLER, Untersuchungen über Typhus-serum (*Münch. medic. Wochensch.*, 1897, n° 50 et 51).

(2) FRÄNKEL et OTTO, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums (*Münch. medic. Wochensch.*, 1897, n° 39).

(3) DEUTSCH, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899.

(4) FÖSTER, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und bactericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und Reconvalescenten (*Zeitschr. f. Hygiene*, 1897, Bd XXIV).

(5) TAURELLI SALIMBENI, Recherches sur l'immunité dans le choléra (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 277).

que le cas particulier d'un phénomène beaucoup plus général. D'autres cellules, d'autres éléments figurés sont également susceptibles de subir l'agglutination dans des conditions analogues.

Les globules rouges du sang ont été surtout étudiés sous ce rapport. On sait, depuis les recherches de Creite (1) et de Landois (2) notamment, que le sérum d'un animal exerce sur les globules rouges de certaines autres espèces une action destructive; il possède à leur égard une *propriété hématocide* ou *hémolytante*, qui amène la dissolution de ces globules et la diffusion de l'hémoglobine dans le sérum. Chez l'homme, à l'état morbide, le sérum peut également produire sur les globules rouges une dissolution analogue, étudiée par divers auteurs et notamment Maragliano et Castellino.

M. Daremberg, qui a étudié avec soin la dissolution des globules rouges dans un sérum étranger, a constaté qu'elle est précédée de l'agglomération des hématies en amas (3). Plus tard, M. Bordet, dans une série de recherches publiées de 1896 à 1901 (4), a étudié de nouveau ce phénomène. On peut développer expérimentalement chez un animal le pouvoir d'agglutiner les hématies d'une autre espèce, en lui injectant du sang défibriné provenant de cette autre espèce. Ainsi, lorsqu'on injecte des doses répétées de sang défibriné de lapin à un cobaye, le sérum de ce cobaye acquiert le pouvoir d'agglutiner les hématies du lapin (5). Cette agglutination se manifeste, d'ailleurs, *in vitro* et *in vivo*.

En même temps qu'il acquiert cette propriété agglutinante, le sérum acquiert la propriété hématocide. Mais ces deux propriétés ne doivent pas être confondues, pas plus que l'agglutination des microbes ne doit être identifiée avec la bactériolyse.

(1) CREITE, Versuche über die Wirkung des Serumeiweisses nach Injection in das Blut (*Zeitschr. f. rat. Med.*, Bd XXXVI).

(2) LANDOIS, *Die Transfusion des Blutes*, Leipzig, 1875.

(3) G. DAREMBERG, De l'action destructive du sérum du sang sur les globules rouges (*Arch. de méd. expérim.*, nov. 1891, p. 720).

(4) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1896-1901; — BELFANTI et CARBONE, *Journ. de l'Acad. de Turin*, 1898; — LANDSTEINER, *Centralblatt für Bakter.*, 1899; — MOXTER, *Deutsche med. Woch.*, 1900.

(5) Voir aussi CAMUS et PAGNIEZ, *Soc. de Biol.*, mars-juin 1901.

Ce sont deux phénomènes distincts, dus à des substances différentes : les *agglutinines* et les *lysines*.

La propriété hématocide est détruite, comme l'a établi M. Daremberg, par le chauffage entre 50° et 60°, par l'exposition à la lumière diffuse, par l'addition d'essences.

M. Cantacuzène a mesuré le pouvoir hématocide (1). Pour cette mesure il convient de mélanger le sang dans la proportion de 1 p. 10 à du sérum normal ou à une solution saline physiologique qui n'altère pas les globules, et d'ajouter à ce mélange des doses croissantes du sérum hématocide. On centrifuge ensuite et l'on peut apprécier le résultat de l'action hématocide, d'une part en mesurant le dépôt formé par les globules non détruits, et d'autre part en mesurant par la chromométrie la teinte rosée du liquide centrifugé, coloré plus ou moins suivant la proportion d'hémoglobine dissoute.

On peut enfin, par des injections croissantes et répétées, vacciner les animaux contre l'action hématocide du sérum. Il y a là, vous le voyez, pour les globules rouges tout un ensemble de phénomènes absolument comparables à ceux que l'on observe pour les microbes.

Les globules blancs peuvent subir de la part du sérum une destruction semblable à celle des globules rouges. M. Delezenne (1899 et 1900) (2), en injectant au lapin des leucocytes de chien, a obtenu un sérum de lapin doué d'un pouvoir *leucotoxique* pour les globules blancs du chien.

Ce phénomène peut être étendu vraisemblablement à toutes les cellules. Ces sérums hématocides et leucotoxiques sont des cas particuliers des *sérums cytotoxiques* ou *cytolytiques*. C'est ce que montrent les belles recherches de MM. Metchnikoff et Metalnikoff sur le sérum *spermotoxique*, destructeur des spermatozoïdes.

Il y a plus; on peut chez un animal, par la méthode des

(1) CANTACUZÈNE, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juin 1900. Ce volume contient trois articles où est résumée la question des sérums hémolytiques et cytolytiques (Metchnikoff, Besredka, Metalnikoff). — Voir aussi RENAULT, *Arch. gén. de méd.*, déc. 1900.

(2) Communications à l'*Acad. des Sciences* et à la *Soc. de Biol.*, 1900.