

**Zeitschrift:** Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles  
**Band:** 56 (1925-1929)  
**Heft:** 219

**Artikel:** La sérologie, l'examen du sang et les méthodes de sérodiagnostic  
**Autor:** Badoux, V.-E.  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-271621>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 19.11.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

---

INSTITUT DE CHIMIE CLINIQUE. LAUSANNE (Solitude 16).

---

## La sérologie, l'examen du sang et les méthodes de sérodiagnostic

PAR

V.-E. BADOUX

---

*Conférence donnée à la séance du 20 avril 1927.*

---

MESDAMES, MESSIEURS,

Ce n'est pas sans une certaine appréhension que je prends la parole devant vous. Je n'ai aucune habitude de parler en public et, de plus, le sujet à traiter est si vaste qu'il me faudrait bien des heures pour vous conduire dans tous les méandres de la sérologie. Je n'ai pas cette prétention du reste et si je suis à cette place ce soir, c'est pour essayer de vous montrer, en m'autorisant d'une expérience déjà longue, acquise à l'*Institut de chimie clinique de Lausanne*, quel rôle utile le laboratoire joue depuis trente ans environ, vis-à-vis de la clinique et quelle importance il a acquise dans la pratique médicale journalière.

Il va bien sans dire que je parlerai ici en technicien, en chimiste et en sérologue. Je laisserai scrupuleusement de côté le point de vue clinique. Il ne m'appartient pas de vous en entretenir et, si j'empiète à l'occasion sur ce domaine, ce ne sera que pour citer l'avis de personnes compétentes et qualifiées.

Mon but est donc de vous exposer sommairement l'ensemble des méthodes en pratique dans nos laboratoires et mises au service du médecin et, de m'arrêter plus spécialement à la sérologie, chapitre particulièrement intéressant.

L'exposé que je vais vous faire s'adresse avant tout aux naturalistes, pour qui les questions sérologiques sont plus ou

moins étrangères. Par contre, je m'excuse auprès des médecins présents du peu de nouveauté que leur apportera cette causerie. Je risque fort d'être ennuyeux pour les uns et insuffisant pour les autres, aussi j'essayerai d'être court.

\* \* \*

Il faut comprendre sous le nom de *sérologie*, tout ce qui concerne l'étude des liquides physiologiques que l'on prélève au sein de l'organisme. Cette « science » est née de l'idée logique, vérifiée par l'expérience, qu'un individu malade modifie ses humeurs. Ces dernières acquièrent quelquefois, des propriétés et des caractères que le laboratoire cherche à mettre en évidence et qui sont propres à telle ou telle infection. La sérologie, sortie de la bactériologie et des phénomènes d'immunité, a largement utilisé, par la suite, les découvertes et les procédés de la chimie, de la microscopie, de la chimie-physique, de la biologie et de la chimie des colloïdes. C'est dire que la sérologie n'est pas une science au sens général du mot, mais, avant tout, un ensemble de méthodes de laboratoire destinées à l'examen des liquides physiologiques et appelées, en fin de compte, à poser, en dehors de la clinique dont elle reste l'auxiliaire, un diagnostic: le *sérodagnostic*.

En pratique, ces méthodes s'appliquent avant tout au *liquide céphalorachidien* et au *sang*. Ce dernier, « situé au carrefour des fonctions de nutrition, occupe une place toute spéciale car, en dehors de sa vie propre, il résume en lui-même la vie de tous les autres tissus et, comme il est facile à atteindre sur le vivant et qu'on peut en recueillir sans dommage de notables quantités, il sert de témoin à une infinité de recherches<sup>1</sup> ».

Nous verrons, un peu plus loin, que la sérologie a pris de plus en plus un sens particulier et restreint et qu'elle ne comprend, à l'heure actuelle, que quelques méthodes spéciales purement biologiques et physico-chimiques. Mais, pour l'instant, nous voulons considérer l'ensemble de la question.

Je rappelle que le liquide céphalorachidien se prélève par ponction lombaire, petite opération qu'il ne m'appartient pas de vous décrire. Le liquide ainsi obtenu se présente, à l'état normal, mobile et limpide comme « l'eau de roche ». La prise du sang se fait très couramment aujourd'hui par ponction de

<sup>1</sup> JOLLY J. : Traité de physiologie, tome 7 (Masson, édit., Paris 1927).

la veine du pli du coude, quelquefois par ventouses scarifiées et, pour certains examens et microdosages, par simple piqûre au bout du doigt. Le patient doit être autant que possible à jeun pour éviter la présence de matières grasses qui rendent le sang inutilisable pour certaines réactions mais, aussi pour donner aux dosages chimiques une valeur clinique réelle. Il est bien évident qu'un sang prélevé au cours de la digestion présentera, par exemple, un taux de glucose ou d'urée anormalement élevé chez un individu parfaitement sain. De plus, les instruments utilisés seront secs ou passés à l'eau physiologique. Il faut éviter à tout prix l'introduction de substances étrangères au sang qui modifient sa composition et produisent très souvent l'hémolyse des globules rouges. Nous étudierons ce phénomène tout à l'heure.

La ponction veineuse permet de prélever de 1 à 20 cc. de sang environ, qu'on introduit dans un tube, de préférence un peu large, et qu'on abandonne à la température de la chambre, ou mieux à 25-30 degrés. Dans ces conditions, la *coagulation* ne tarde pas à se produire. Elle est plus ou moins rapide et demande environ 10 minutes. Ce phénomène est trop connu pour s'y arrêter longuement. Il peut servir de base à une première détermination: la *durée de coagulation* qui, lorsqu'elle est trop prolongée, caractérise les états hémophyliques.

Dans l'organisme vivant, le sang est représenté *grosso modo* par des *globules blancs* et *rouges* qui se baignent dans un liquide: le *plasma*. Par coagulation, le sang donne d'une part un solide: le *caillot* et d'autre part un liquide: le *sérum*. Ce dernier diffère du plasma par l'absence du *fibrinogène* qui se transforme *in vitro* en *fibrine* grâce à un ferment soluble: la *thrombine*. Si l'on veut faire une détermination dans le sérum, on laisse le sang se coaguler naturellement; si au contraire, on veut le sang complet ou le plasma seul, on fera agir un *anticoagulant* qui paralyse l'action des ferments. Ces anticoagulants sont représentés par des agents physiques ou chimiques: le froid; les citrates, les oxalates, les fluorures alcalins: l'hirudine. Pour isoler le plasma, il suffira d'éliminer les éléments figurés par centrifugation énergique. Pour défibriner le sang, c'est-à-dire pour empêcher la formation du caillot et recueillir la fibrine, on agira mécaniquement (agitation avec des perles de verre; balai).

En règle générale, les analyses se font dans le sérum, mais

ces subtils artifices ont permis de nous livrer à une foule d'investigations et d'études comparatives entre les différents éléments du sang. Au point de vue chimique, on a pu établir, par exemple, que la *potasse* et l'*acide urique* se trouvent en plus grande quantité dans les globules rouges que dans le sérum. Aussi le dosage de ce dernier se fait-il dans le sang complet. La *cholestérine*, par contre, se titre indifféremment dans l'un ou dans l'autre. Le *sucre* se détermine aussi dans le sang total par d'excellentes microméthodes (Bang, Hagedorn, etc.). La mesure la plus connue et la plus courante qui se fait dans le sang complet est celle de l'*hémoglobine*. Elle consiste, par la méthode de Sahli, à transformer, au moyen de l'acide chlorhydrique, l'hémoglobine du sang en un composé stable: le chlorhydrate d'hémétine et de faire une comparaison colorimétrique avec un étalon.

Le sang étalé sur lamelle, puis coloré par des réactifs *ad hoc*, permet d'établir, au microscope: la *formule sanguine* (examen cytologique), qui donne un tableau exact des éléments figurés et rend de grands services pour le diagnostic des anémies et des maladies parasitaires. La *numération* des globules blancs et rouges, c'est-à-dire l'évaluation de leur nombre par mm. (r: 5 000 000; bl.: 6 000 env.) est une recherche simple sur laquelle je n'insiste pas. Elle est tout à fait analogue à la numération des *lymphocytes* dans le liquide céphalorachidien. Ces techniques ont fait l'objet de nombreux traités parmi lesquels je citerai celui du Dr Wanner, à qui j'emprunte plusieurs renseignements<sup>1</sup>.

Dans le sérum seul, les dosages chimiques les plus courants sont ceux des matières organiques telles que: l'*urée*, l'*azote total* et *résiduel*, la *cholestérine* (aussi dans le sang complet), l'*indol*, la *créatinine*, le *phosphore organique*, l'*acide lactique*, les *graisses*, etc. Les substances inorganiques: l'*ion chlore*, les *métaux alcalins* K, Na; la *chaux*, la *magnésie*, les *phosphates*, etc. Les différentes méthodes utilisées, et elles sont nombreuses, étant en général délicates et longues, demandent de la part de l'opérateur beaucoup de doigté et d'entraînement. La méthode des conductibilités électriques de MM. les professeurs Dutoit et Duboux a trouvé dans ce domaine de judicieuses applications (chlorures). Tous ces dosages chimiques

<sup>1</sup> WANNER F., Hématologie clinique (Maloine, édit., Paris 1924).

sont applicables au liquide céphalorachidien. Ils donnent des indications qui, souvent, permettent de confirmer, voire de poser un diagnostic clinique. Mestrezat a réuni dans un tableau singulièrement éloquent l'ensemble des principaux syndromes rachidiens qui donne en quelque sorte les « caractéristiques chimiques » des différentes affections méningées<sup>1</sup>. Ces procédés analytiques sont utiles aussi pour les autres liquides physiologiques: exudats, liquides d'oedèmes, etc. Ils ont permis d'étudier le rôle électif de la membrane vivante vis-à-vis des substances dissoutes et de définir l'équilibre qui s'établit au sein de l'organisme entre les différentes humeurs. Ce sont les *équilibres de Donnan*, question à laquelle M. le professeur Michaud a apporté tout dernièrement un large tribut en collaboration avec M. le professeur Duboux pour la partie chimique<sup>2</sup>.

On a proposé une foule de techniques pour doser l'*albumine* du sérum. Pour l'instant, la plus simple et la plus rapide est celle de Pulfrich, qui repose sur une détermination réfractométrique. Dans le liquide céphalorachidien, l'albumine est précipitée par un réactif approprié (acide nitrique, trichloracétique) et le trouble obtenu comparé à celui d'un témoin. (Echelle de Bloch, de Mestrezat<sup>3</sup>.)

Nous avons vu tout à l'heure que, grâce aux anticoagulants, nous avons la possibilité d'isoler tel ou tel élément du sang. Les globules rouges, en particulier, peuvent être examinés de cette façon au point de vue de leur *vitesse de sédimentation*. L'expérience consiste, tout simplement, à laisser sédimenter le sang citraté dans des pipettes graduées et d'un diamètre égal. On note la vitesse de la chute des globules rouges en fonction du temps (température constante). Une autre détermination applicable aux globules rouges est la *résistance globulaire*, qui repose sur le phénomène de l'*hémolyse*. Voici de quoi il s'agit: Le globule rouge est représenté par un disque, légèrement biconcave, d'un diamètre de  $7,5 \mu$  environ et constitué par une membrane semi-perméable contenant la matière rouge, riche en fer: l'*hémoglobine*. Tant que le globule se trouve dans un milieu *isotonique*, c'est-à-dire dont la pression osmotique est la même que celle de l'intérieur de l'hématie, il s'y trouve

<sup>1</sup> MESTREZAT W.: Ann. de l'Inst. Pasteur, 1924, t. 38, p. 719.

<sup>2</sup> MICHAUD L.: Schw. Med. Woch, n° 23, 1926.

<sup>3</sup> MESTREZAT W.: Bull. Soc. chim. biol., t. 6, n° 7, 1924, p. 694.

parfaitement à l'aise, et sédimente à la longue sans colorer le liquide surnageant (eau physiologique à 7,5-8,5 gr. NaCl ‰). Si le milieu change de composition, ou mieux de *tension*, par augmentation ou par diminution de la concentration du liquide, il devient *hyper* ou *hypotonique*. Dans l'un et l'autre cas, le globule laisse diffuser son hémoglobine dans le milieu extérieur qui se colore en rouge vif: c'est l'*hémolyse*. Le même phénomène peut se produire dans une solution isotonique, si on fait agir sur des globules rouges des substances douées d'un pouvoir *hémolytique*, c'est-à-dire ayant une action « lysante » sur les hématies. Certaines bactéries jouissent de cette propriété (tétanolysine); comme, du reste, le sérum d'un animal quelconque vis-à-vis des globules rouges d'un animal d'une autre espèce. La *résistance globulaire* est l'étude de cette résistance du globule rouge à la tonicité du milieu. Elle détermine la zone des concentrations dans laquelle l'hémolyse ne se produit pas.

Depuis quelques années, les médecins et les biologistes ont particulièrement travaillé à la *détermination du P. H.* dans les liquides physiologiques. M. le Dr Feissly a fait du reste, ici même, un magistral exposé de la question<sup>1</sup>. C'est pour nous, chimistes, une heureuse application d'une découverte d'il y a trente ans, et qui est, en deux mots, la mesure de la réaction d'un liquide et en particulier la mesure des ions H libres qui caractérisent son degré d'acidité. Cette détermination se fait surtout au moyen d'une gamme d'indicateurs, matières colorantes qui « virent » à des concentrations d'ions H parfaitement établies. Cette étude peut se faire aussi par les sauts de potentiels électriques. Je ne crois pas, personnellement, que ces recherches aient apporté beaucoup à la clinique. Par contre, elles ont préparé le terrain à une détermination qui semble avoir, dans ce domaine, une plus grande importance: la *réserve alcaline*. Tandis que le P. H. caractérise un état acidosique réel et cliniquement établi, la réserve alcaline permet, en quelque sorte, de « prévoir » cet état et par conséquent d'y remédier. M. le Dr Singer a montré son importance dans le coma diabétique<sup>2</sup>. Le dosage se fait dans le plasma, avec l'appareil de van Slyke. On mesure, en somme, les bicarbonates en réserve et destinés à combattre l'acidose. La prise

<sup>1</sup> FEISSLY R.: Schw. Med. Woch. n° 50, 1925.

<sup>2</sup> SINGER W.: Schw. Med. Woch. n° 33, 1926.

du sang (citraté) demande des précautions spéciales. Elle se fait sous paraffine, ainsi que la centrifugation, pour éviter le contact de l'air.

Actuellement, certains auteurs ont dirigé leurs recherches du côté des *ferments*. Pour le sang, par exemple, on peut citer la réaction de Falkenheim, qui met en évidence les propriétés lipolytiques du sérum dues à une diastase: la *lipase*, vis-à-vis de la tributyrine.

\* \* \*

Toutes les méthodes que nous venons de passer en revue sont, avant tout, des méthodes chimiques qui, comme le dit Rubinstein<sup>1</sup>, « quelle que soit leur utilité, sont brutales et défigurent la matière organique que nous voulons étudier. C'est donc dans la voie des procédés biologiques et physico-chimiques que nous trouverons le plus de finesse et le moyen de soumettre à l'épreuve la matière vivante en la conservant aussi intacte que possible ».

C'est là le vrai domaine de la sérologie qui cherche à mettre en évidence, par des procédés d'une subtilité étonnante, les fameux et insaisissables *anticorps*, en s'appuyant sur les phénomènes de l'immunité et sur la *théorie d'Ehrlich* en particulier.

Tout le monde connaît l'état particulier de résistance naturelle ou acquise qu'un organisme peut présenter aux causes déterminantes des maladies, qu'on appelle l'*immunité* et qui se traduit par la formation d'*anticorps*. L'explication de ce phénomène nous a valu de nombreuses théories plus ou moins satisfaisantes. Les plus importantes: celle de Pasteur (épuisement du milieu), de Chauveau (adjonction d'une substance empêchante), de Fodor (pouvoir bactéricide), de Bouchard (pouvoir atténuant), de Behring et Kitasato (pouvoir antitoxique) et de Metchnikoff (phagocytose ou résorption des éléments figurés), assez rapidement abandonnées parce qu'insuffisantes, ont été remplacées par la *théorie d'Ehrlich* ou des *chaînes latérales* qui explique mieux l'ensemble des phénomènes d'immunité et repose sur la présence, dans le sérum, de trois sortes d'*anticorps* ou *récepteurs*, ayant chacun leur pouvoir particulier: *antitoxique*, *précipitant* (*agglutinant*) et *cytolytique*.

<sup>1</sup> RUBINSTEIN M. : Traité de sérologie (Maloine, édit., Paris 1921).



L'expérience a prouvé l'existence de ces anticorps dans l'organisme « immun ». Behring et Kitasato ont démontré le pouvoir antitoxique; Widal a utilisé les anticorps agglutinants et précipitants pour le sérodiagnostic de la typhoïde et, la sérologie a établi ses bases théoriques et ses principales réactions sur la présence des *anticorps cytolytiques* appelés communément *ambocepteurs*<sup>1</sup>. Ces derniers ont été mis en évidence par le *phénomène de Pfeiffer* (1894).

« Dans le péritoine d'un cobaye neuf et d'un cobaye vacciné contre le *Vibrion cholérique*, on introduit une même dose d'une émulsion de ce germe. Dix minutes après, on prélève par ponction capillaire un peu d'exudat péritonéal de chacun de ces animaux. Chez le cobaye neuf, les vibrions sont perceptibles en grand nombre; ils ont conservé leur forme et leur motilité: les animaux succombent ultérieurement. Chez les cobayes vaccinés, ils ont subi des modifications profondes: leur mobilité a disparu; de plus, la plupart sont agglutinés et ont perdu leur forme vibrionienne pour prendre l'aspect de granules: les animaux survivent<sup>2</sup>. »

Cette expérience prouve donc que, dans certains cas, l'animal vacciné produit, pour sa défense, un ambocepteur qui jouit de la propriété de « lyser » l'élément figuré ou *antigène*, agent de l'infection première.

On peut préparer ainsi des ambocepteurs lytiques vis-à-vis des antigènes les plus divers en injectant, par exemple, à des lapins, des bactéries ou, ce qui nous intéresse le plus, des globules rouges d'une espèce différente. En introduisant dans le torrent sanguin d'un lapin, les hématies d'un mouton, le sérum de l'animal injecté devient un ambocepteur anti-mouton, c'est-à-dire que ce sérum, mis en contact avec les globules rouges d'un mouton, produira la lyse de ces derniers, ce qui se traduira par le phénomène simple de l'hémolyse. L'expérience se fait *in vitro*, mais, si on utilise un ambocepteur vieux de quelques jours, ou mieux, chauffé une 1/2 heure à 55 degrés (*inactivé*), l'hémolyse ne se produit plus. Le sérum a donc perdu son pouvoir cytolytique. Mais, si on ajoute du *sérum frais* (d'un cobaye sain), l'hémolyse se produit à nouveau. C'est là le *phénomène de Bordet et Gengou* (1901). Il est, avec le phénomène de Pfeiffer, à la base de toute la sé-

<sup>1</sup> Synonymes : ambocepteur, sérum hémolytique, sensibilisatrice.

<sup>2</sup> DOPTER et SACQUÉPÉE : Précis de bactériologie (Ballière, édit., Paris 1924).

rologie et, il a prouvé l'existence dans le sérum ambocepteur de deux substances. L'une : l'*ambocepteur* proprement dit, partie stable ou *thermostabile*; l'autre : le *complément* (alexine), partie plus fragile qui disparaît par le vieillissement ou par l'action de la chaleur (*thermolabile*). Il suffit, en effet, pour détruire le complément, de chauffer le sérum une  $1/2$  heure à 55 degrés : c'est l'*inactivation*. Nous pouvons donc énoncer que : pour lyser l'antigène, l'ambocepteur doit posséder du complément.

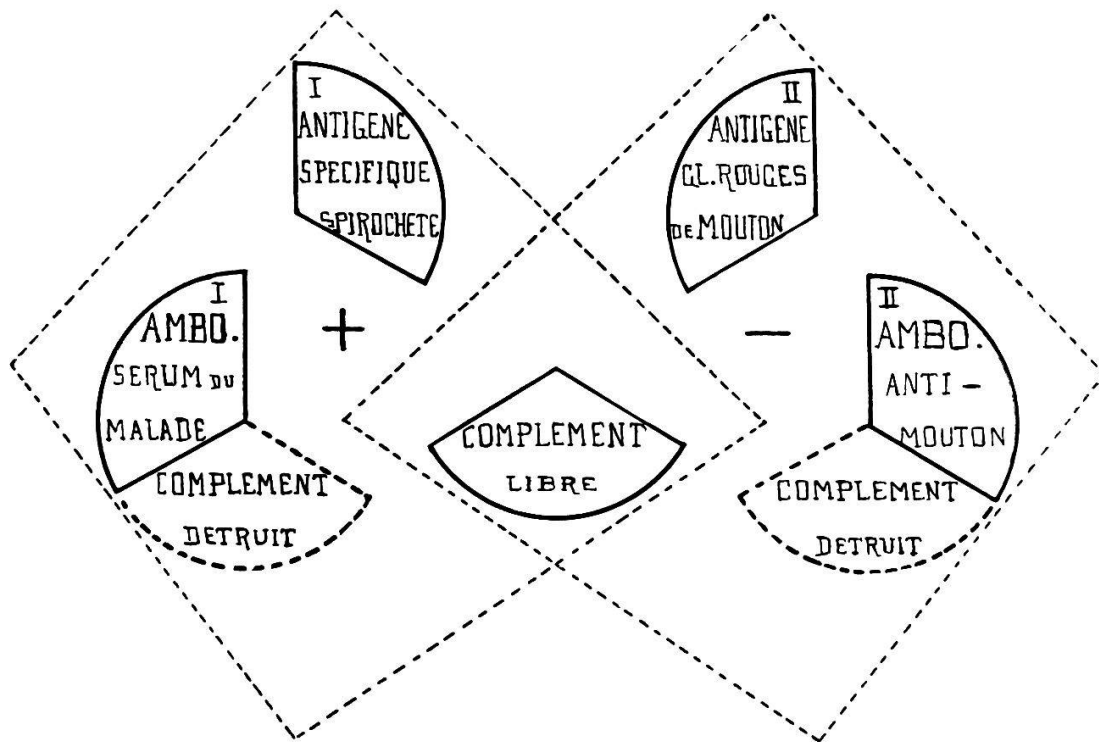
On voit immédiatement l'application pratique que d'ingénieux savants, tels que Neisser, Bruck et surtout Wassermann ont tiré de l'ensemble de ces expériences. La découverte du spirochète de la syphilis par Schaudinn, en 1905, a permis à Wassermann de poser les bases de la réaction qui porte son nom et qui l'a immortalisé. (Il est vrai que nous devrions dire Bordet-Wassermann pour rendre à César ce qui est à César.)

Son mécanisme repose sur les faits suivants : Pour le malade syphilitique, l'antigène, cause de l'infection, est le spirochète. L'organisme produit, pour sa défense, un ambocepteur lytique vis-à-vis du tréponème. Pour prouver l'infection, il suffit donc de mettre en évidence cet ambocepteur dans le sang du malade.

On s'y prend de la façon suivante : Premier temps : Le sérum du patient (ambocepteur spécifique), débarrassé de son complément par inactivation (chauffé) est mis en contact avec l'antigène (extrait alcoolique d'un organe riche en spirochètes) et du complément (sérum frais de cobaye sain). — Deuxième temps : Après une heure d'étuve à 37 degrés, on ajoute au mélange des globules rouges de mouton (lavés à l'eau physiologique) et, un ambocepteur inactivé anti-mouton préparé sur le lapin.

Nous nous trouvons donc en présence de deux couples antigènes-ambocepteurs qui, l'un et l'autre demandent du complément pour entrer en action. Si le sérum du malade contient de l'ambocepteur syphilitique, il utilisera, au cours du premier temps, le complément libre pour lyser l'antigène de sorte que le deuxième couple n'aura plus d'alexine à sa disposition. En ce cas, l'hémolyse ne se produira pas et nous aurons une *réaction positive*. Si au contraire, nous avons dans la réaction un sérum non luétique, le complément non utilisé au cours du premier temps sera *fixé* par les autres composants.

Il y aura hémolyse et le résultat sera *négatif*. En langage sérologique, on dit que la *fixation du complément* est positive ou négative. Le schéma suivant montre le mécanisme de la réaction :



Un cas intermédiaire peut se produire. C'est lorsque le complément n'est fixé que partiellement au cours du premier temps. Cette possibilité se présente fréquemment, en particulier dans les cas au début ou traités, c'est-à-dire lorsque l'infection est en voie d'apparition ou de régression. L'hémolyse est alors incomplète et le résultat de la réaction est *suspect*.

La méthode est, comme vous le voyez, compliquée et délicate. Aussi, je ne vous exposerai pas la technique avec tous ses détails. Il suffit de se rappeler que pour une fixation du complément, il faut cinq composants qui doivent être mis en présence les uns des autres dans des conditions déterminées et à des concentrations parfaitement définies, pour éviter des phénomènes secondaires qui fausseraient complètement le résultat final. Dans la règle, quatre des composants sont établis une fois pour toutes et le cinquième est titré vis-à-vis des quatre autres chaque fois que l'on veut faire une réaction. C'est, en général, le complément ou l'ambocepteur qui est soumis à cet essai préliminaire et indispensable qui permet de déterminer la *dose à employer* dans la réaction. Pour plus

de sûreté, l'examen se fait aussi vis-à-vis de deux ou même plusieurs antigènes différents. De plus, chaque réaction est accompagnée de deux tubes de contrôle destinés à éliminer les possibilités d'un sérum spontanément hémolytique ou empêchant l'hémolyse. On comprend bien qu'une telle analyse demande un entraînement très spécial de la part de l'opérateur et une compréhension parfaite du mécanisme de la méthode. Ravaud avait raison quand il disait : « Une réaction de Wassermann ne vaut que par la signature qui l'accompagne. »

La fixation du complément est applicable au liquide céphalorachidien. Ce dernier est employé à de plus fortes doses car, il est moins riche en anticorps et de plus n'a pas besoin d'être inactivé puisqu'il ne contient pas de complément. Dans les maternités on recueille, lors de l'accouchement, le *sang rétroplacentaire* et le *sang du cordon* pour pratiquer les examens sérologiques et éviter ainsi la ponction veineuse. Quelques auteurs prétendent que la concordance des réactions entre elles laisse souvent à désirer. M. le Dr Ulrich n'est pas de cet avis<sup>1</sup>. On a soumis les autres liquides physiologiques (exudats, urines, etc.) à la fixation du complément sans grand succès d'ailleurs.

De nombreux sérologues ont cherché à simplifier la technique de la réaction de Wassermann. Je ne citerai que deux modifications importantes : La *méthode de Hecht*, qui utilise le propre complément du sang du malade qui, par conséquent, n'est pas inactivé. Cette technique est excellente. Nous ne l'employons pas à l'Institut de chimie clinique par le simple fait que nous recevons des sangs d'un peu partout. Ils ont voyagé durant un certain temps et ont perdu leur complément en route, si je puis m'exprimer ainsi.

La *modification de Jacobsthal* consiste à laisser la réaction se produire, durant le premier temps, à une température basse (glacière à 4 degrés). Elle donne de bons résultats pour les sangs rétroplacentaires<sup>2</sup>.

Trois biologistes ont proposé de faire les réactions sérologiques, non pas avec le sérum comme on le fait d'ordinaire, mais avec le plasma, plus riche en anticorps, en ajoutant au sang de faibles doses d'hirudine pour empêcher la coagula-

<sup>1</sup> ULRICH W. : Thèse Lausanne 1927 (Vigot, édit., Paris).

<sup>2</sup> BRUNO H. : Dermatol. Woch. n° 42 (Bd. 83), p. 1546.

tion<sup>1</sup>. Nous ne possédons pas assez de documents sur cette modification pour savoir si elle est préférable aux autres. Ajoutons encore qu'on trouve aujourd'hui dans le commerce du *complément sec*, représenté par une poudre obtenue en desséchant le sérum de cobayes dans le vide<sup>2</sup>. Ce produit est très utile pour les laboratoires qui n'ont pas de cobayes à leur disposition ou qui sont dans des pays où ces animaux sont introuvables. Nous avons essayé ce complément sec dans nos laboratoires et avons constaté qu'il gardait son pouvoir intact même après six mois de conservation à la glacière. On vient de préparer, également avec succès, l'*ambocepteur sec*<sup>3</sup> qui est appelé à rendre les mêmes services.

Jusqu'à présent, nous avons vu que, dans la réaction de Wassermann, l'antigène utilisé était un extrait du *tréponème pôle*, c'est-à-dire un *antigène spécifique*. On a remplacé, par la suite, cet extrait spécifique par un extrait d'un organe sain (cœur de bœuf par exemple) et on a constaté que la réaction marchait tout aussi bien en employant cet *antigène non spécifique* et, mieux encore, si on lui incorpore certaines substances telles que la *cholestérine*. Le fait important à retenir dans cette substitution dans la réaction, d'une substance spécifique par une qui ne l'est pas, c'est que, quel que soit l'antigène utilisé, il doit contenir des *lipoïdes*, substances organiques voisines des graisses (cholestérines et lécithines) et qui se rencontrent dans tous les extraits alcooliques d'organes.

La réaction de Wassermann prend donc un sens moins particulier. Elle n'est pas, comme on le croit souvent, la séroréaction de la syphilis. Il faut admettre, en attendant mieux, que le sang du luétique ne contient pas seulement un ambocepteur spécifique, mais un ensemble d'anticorps appelés *réagines* qui se combinent aux lipoïdes de l'antigène en absorbant le complément. On s'explique ainsi pourquoi le Wa. peut être positif chez des individus non syphilitiques tels que les lépreux. Le *Bacille de Hansen* produit lui aussi dans l'organisme des *réagines lépreuses* à caractère lipoïdophile et analogues en cela aux réagines syphilitiques. J'ai eu l'occasion d'examiner sérologiquement, il y a deux ans, trois cas de lèpre qui ont donné des Wa. positifs. Deux de ces sera étaient même

<sup>1</sup> KABELIK, GELLNER et TOMCIK : Comp. rend. Soc. biol. 1926, t. I, p. 209.

<sup>2</sup> Institut pharmaceutique L. W. Gans (S. A.), Oberursel (Allemagne).

<sup>3</sup> GAUCHER L. : Comp. rend. Soc. biol. 1926, t. I, p. 652.

si riches en réagines qu'ils ont donné des résultats positifs en les diluant d'une façon tout à fait anormale (1/200 au lieu de 1/5) <sup>1</sup>.

Toutes ces constatations ont porté un coup très sensible à la théorie d'Ehrlich, du moins en ce qui concerne les anticorps cytolitiques. Elle tend du reste à être remplacée aujourd'hui par les nouvelles conceptions de Besredka <sup>2</sup>.

La fixation du complément est une méthode tout à fait générale et, depuis un quart de siècle, les sérologues ont essayé de l'appliquer au sérodiagnostic de la plupart des affections. Le succès remporté par Wassermann n'a été égalé par personne, car pour les autres maladies, l'antigène spécifique est de rigueur et aucun n'a été mis au point d'une façon parfaite jusqu'à ce jour.

Pour la *tuberculose*, de grands efforts ont été faits, en France surtout, pour établir une méthode sûre et sensible, c'est-à-dire capable de poser un sérodiagnostic précoce. L'importance d'un tel problème n'échappera à personne. De grands savants tels que Koch, Calmette, Massol, Boquet, Nègre et Besredka ont illustré leurs noms dans ce domaine. La question a été du reste admirablement mise au point et condensée dans le livre d'Achille Urbain, auquel je renvoie les auditeurs plus curieux <sup>3</sup>.

Pour l'instant, la *méthode de Besredka* est certainement celle qui donne le plus de satisfaction au clinicien. Elle a été établie de 1913 à 1921 et utilise un antigène préparé par culture du *Bacille de Koch* sur un milieu au jaune d'œuf. Cette méthode rend aussi de grands services à la médecine vétérinaire pour le diagnostic de la tuberculose chez les bovidés en particulier. Son application aux cobayes de laboratoires, injectés en vue de la recherche du *B. de Koch*, n'a pas donné de résultats encourageants. Il est vrai que, dans ce cas particulier, l'ambocepteur spécifique et le complément sont représentés par deux sera de cobaye qui, provenant de la même espèce animale, doivent créer un antagonisme au sein du système hémolytique <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> BADOUX V.-E.: Thèse, Lausanne 1925 (Bovard-Giddey, imp.)

<sup>2</sup> BESREDKA A.: Immunisation locale (Masson, édit., Paris 1925).

<sup>3</sup> URBAIN A.: La réaction de fixation dans la tuberculose (Masson, édit., Paris 1925).

<sup>4</sup> BADOUX V.-E.: Schw. Med. Woch. n° 12, 1927.

En 1923, Wassermann a préparé un nouvel antigène pour la tuberculose « active » composé: 1° de l'albumine du bacille (dégraissé par la tétraline) et 2° d'une très faible quantité de lécithine. Les espoirs fondés sur cette méthode se sont rapidement évanouis. Plusieurs auteurs et moi-même avons démontré que cet antigène n'était ni assez sensible, ni spécifique de la tuberculose et insuffisant à poser un diagnostic de tuberculose active<sup>1</sup>. Cette question de la *sensibilité* et de la *spécificité* reste la pierre d'achoppement de toutes les méthodes ou plutôt de tous les antigènes. C'est la préparation de ces derniers qui constitue le nœud de la question. Les antigènes de Besredka et de Wassermann pour la tuberculose sont, du reste, influencés par la syphilis (Bsk.: 49,0 0/0; Wa. tbc. : 58,4 0/0) et par la lèpre<sup>1</sup>. Une méthode plus récente n'a guère changé la situation<sup>2</sup>.

Une application utile et intéressante de la fixation du complément a été faite par Weinberg au diagnostic de l'*echinococcose*. L'antigène est représenté ici par le liquide d'un *kyste hydatique*.

Dans les autres affections (*zona, teignes, affections à gonocoques, rhinosclérome, porteurs de vers intestinaux, etc.*), les résultats sont bons parfois, mais souvent moins concluants. M<sup>lle</sup> Narbel et moi avons eu l'occasion, il y a une année, de faire une fixation du complément dans un cas de *Distomatose* (*Dicrocoelium lanceolatum*). La difficulté de trouver des douves pour préparer l'antigène nous a fait perdre trop de temps et, quand nous avons pu faire l'examen, le patient était en voie de rétablissement. Le résultat a été négatif.

Quant aux espoirs fondés sur la méthode de la fixation du complément pour le *sérodiagnostic du cancer*, ils sont, à l'heure actuelle, complètement abandonnés.

\* \* \*

Poussés par le souci de simplifier la technique de la fixation du complément, de nombreux auteurs ont étudié l'*action directe du sérum syphilitique sur les extraits d'organes* et sur les *solutions colloïdales* en particulier. Michaelis en 1907, Porgès, Meier, Salomon, Neubauer, Elias en 1908, Jacobsthal en 1910. Hermann et Perutz en 1911, observent les premiers le

<sup>1</sup> BADOUX V.-E.: Thèse, Lausanne 1925 (Bovard-Giddey, imp.)

<sup>2</sup> NEUBERG C. et KLOPSTOCK F.: Klin. Woch. n° 24, 1926, p. 1078.

*phénomène de la floculation* qui se produit en faisant agir le sérum luétique sur l'extrait d'organe ou *antigène colloïdal*. Puis ce fut Vernes qui, en 1913, dans sa thèse de doctorat, et en 1917 et 1918 dans ses notes présentées à l'Académie des sciences, jette les bases de la méthode qui porte son nom et qui repose sur la floculation. Il étudie le phénomène de très près et constate que le sérum normal et le sérum syphilitique précipitent l'hydrate de fer colloïdal ou mieux, les colloïdes organiques, d'une façon qui leur est propre et qui permet surtout de les différencier nettement l'un de l'autre.

Il suffit donc de régler l'expérience de façon que toutes les conditions soient remplies, pour que seul le sérum luétique soit *surfloculant*. Vernes a tant et si bien précisé les règles à suivre dans sa méthode, qu'il en a fait, peut-être à tort, une sorte de réaction mathématique qui lui permet, non seulement de poser le diagnostic de syphilis, mais encore de « suivre la marche de l'infection comme on observe celle de la température sur le thermomètre » et qui lui a permis encore, en traduisant cette floculation par une hémolyse plus ou moins marquée. « une mesure colorimétrique de l'infection ». (Ancienne échelle, teintes 0 à 8.) Puis, abandonnant complètement l'hémolyse et le sérum de porc utilisé dans sa réaction, Vernes, en fin de compte, a cherché à mesurer directement la floculation ou, pour être plus exact, à mesurer la quantité de précipité qui se produit<sup>1</sup>.

Telle est sa méthode actuelle qui repose sur une technique délicate et nécessite des appareils coûteux. « L'antigène » est représenté par un extrait de cœur de cheval ou *péréthynol* (extraction par l'alcool et le perchlorure d'éthylène). Il est dilué pour la réaction selon des prescriptions très rigoureuses, de façon à obtenir une suspension à caractères physiques constants (eau bi-distillée, température, vitesse de rotation de l'agitateur, temps de distribution, etc.). Le sérum inactivé est distribué dans deux tubes (0,8 cc.) qui reçoivent, l'un 0,4 cc. de péréthynol dilué, l'autre 0,4 cc. d'eau alcoolisée. Après 4 heures d'étuve à 25 degrés, on lit la *densité optique* (au moyen du photomètre de Vernes, Bricq et Yvon), du tube à péréthynol et du tube témoin. *La différence entre les deux lectures donne le résultat de la réaction*. En se basant sur

<sup>1</sup> VERNES A.: Trav. et publ. de l'Inst. prophylactique, fascicule 1. (Boll, imp., Paris 1922.)



des milliers de cas, Vernes a pu établir l'échelle suivante, qui souffre par-ci par-là une exception: De 0 à 3: négatif; de 4 à 10: suspect; au-dessus de 10: positif et cela d'autant plus que l'on s'élève dans l'échelle<sup>1</sup>.

La méthode est applicable au liquide céphalorachidien avec de légères modifications dans la technique.

Vernes a eu le grand mérite de remplacer la *syphiligraphie* par la *syphilimétrie*, qui a permis un « traitement réglé par la précision des chiffres ». Il nous a donné un procédé sensible et sûr qui rend la syphilis constamment apparente alors même qu'elle serait cliniquement invisible et qui a, sur les autres réactions, une supériorité incontestable pour le contrôle du traitement. La méthode de Vernes a été très combattue et a suscité une forte opposition de la part du corps médical. Il est vrai qu'elle n'est pas parfaite mais elle a rendu de tels services qu'elle a acquis aujourd'hui son droit de cité et les laboratoires qui l'ont adoptée ne se comptent plus. L'Institut de chimie clinique a été du reste parmi les premiers à la mettre en pratique.

Il est curieux de constater que, tandis qu'en France, Vernes et ses collaborateurs mettaient au point leur réaction, en Allemagne, Sachs et Georgi parcouraient simultanément le même chemin. En 1918, ils publiaient la méthode qui porte leurs noms et qui repose sur la floculation d'un extrait d'organe colloïdal et *cholestériné*, par le sérum syphilitique. La précipitation s'apprécie directement, après 12 à 24 heures d'étuve à 37 degrés, au moyen d'un *agglutinoscope* ou d'une loupe. La technique est extrêmement simplifiée et c'est là le gros avantage de cette réaction. Le seul point délicat est la préparation de l'antigène, qui doit être dilué en deux temps (*zweizeitige Verdünnung*), de façon à obtenir une suspension *ad hoc*. Cette excellente réaction est universellement répandue aujourd'hui, car elle constitue un procédé très simple et très utile pour le contrôle du Wa.

Au Vernes et au Sachs-Georgi sont venues s'ajouter, ces dernières années, des foules d'autres réactions basées d'ailleurs sur le même principe. Il suffit, en effet, de modifier quelque peu « l'antigène » ou le mode opératoire pour créer une nouvelle méthode. En 1921, Dreyer et Ward avaient mis au point

<sup>1</sup> VERNES V.: Trav. et publ. de l'Inst. prophyl., fasc. 2, 3 et 5 (Maloine, édit., Paris, 1923 à 1926).

la *Sigma réaction* qui eut sa vogue et ses adhérents, mais dont on ne parle plus guère aujourd'hui.

De nombreux procédés de floculation ont été proposés pour l'étude du liquide céphalorachidien. On s'est adressé aux colloïdes les plus divers, surtout aux résines et, parfois, aux substances chimiques simples. Je cite au hasard: la réaction de Weichbrodt (par le sublimé), la réaction au mastic, à l'élixir parégorique, la réaction de Lange (à l'or colloïdal), la réaction de Pandy (à l'acide phénique), etc., qui toutes ont rendu des services. Pour le diagnostic de la syphilis, il faut retenir, je crois, la *réaction au benjoin colloïdal* (1920) de Guillain, Laroche et Léchelle<sup>1</sup>, qui semble donner les meilleurs résultats

Pour le sérum, certains auteurs, trouvant la floculation trop lente, ont fait appel à l'*opacification*, qui n'est que la phase qui précède la précipitation. Meinicke, en 1917, a préconisé ce procédé en utilisant le baume de Tolu et le sérum non chauffé. La *réaction de Meinicke* (M. T. R.) est très en honneur dans les pays du nord. En Amérique, on applique de préférence la *méthode de Kahn*<sup>2</sup>. La méthode d'opacification de *Dold* offre un intérêt particulier, car elle utilise, dans le tube témoin, le pouvoir antifloculant de la formaline. M. le Dr G. Cornaz a fait dans nos laboratoires une étude approfondie de cette réaction, qui s'est montrée sûre, sensible et rapide<sup>3</sup>.

D'autres, au contraire, ont cherché à obtenir une floculation plus prompte et pour ainsi dire immédiate. Cette idée nous a valu la méthode dite « *au Benzochol* » de Sachs, Klopstock A. et Ohashi, qui repose sur l'emploi de l'antigène cholestériné de Sachs-Georgi, auquel on ajoute une solution alcoolique de résine de benjoin, qui agit comme « mordant ». L'expérience ne demande que deux heures environ. J'ai eu l'occasion de soumettre 485 sera à cette réaction et j'ai pu établir qu'elle était tout à fait analogue au Sachs-Georgi, mais beaucoup plus rapide et un peu plus sensible<sup>4</sup>. En France, Dujarric de la Rivière et ses collaborateurs ont fait exactement la même chose, mais en employant l'antigène de Bor-

<sup>1</sup> GUILLAIN G., LAROCHE G., LEHELLE P. : Technique de la réaction du benjoin colloïdal (Masson, édit., Paris 1926).

<sup>2</sup> RUBINSTEIN M. : Pres. Med. N° 10, 1927, p. 149.

<sup>3</sup> CORNAZ G. : Ann. malad. vénér. juillet 1924.

<sup>4</sup> BADOUX V.-E. : Ann. malad. vénér. janvier 1926.

det non cholestériné. Ils ont du reste sur les auteurs allemands une priorité incontestée<sup>1</sup>.

Il va bien sans dire que, comme pour la fixation du complément, on a appliqué les méthodes de floculation au sérodiagnostic des affections non syphilitiques. La précipitation, l'opacification et les méthodes rapides ont été mises à contribution. Le succès n'a pas été très grand jusqu'à présent.

Pour le *cancer*, il faut signaler la réaction de Botelho, dont la technique définitive a été mise au point tout récemment, ce qui lui vaudra, espérons-le, un rendement meilleur.

Une méthode préconisée par Vernes et ses collaborateurs<sup>2</sup> en 1925 et 1926 semble nous faire de sérieuses promesses. Il s'agit de la méthode de *sérodiagnostic de la tuberculose* basée sur la floculation du sérum tuberculeux par une solution de résorcine. Nous avons entrepris, M<sup>lle</sup> Narbel et moi, une étude de cette réaction, encore actuellement en cours, et nous espérons bien que notre attente ne sera pas déçue. Pour l'instant, il nous semble que cette réaction a une grande valeur de pronostic, qu'elle est appelée à rendre de grands services dans le diagnostic des cas chirurgicaux et, dans le cas particulier, du chancre syphilitique en voie d'apparition<sup>3</sup>. Je saisis l'occasion qui m'est offerte ici pour remercier les médecins qui ont bien voulu nous faire parvenir les échantillons de sang nécessaires à nos recherches et les renseignements cliniques indispensables.

Me voici arrivé au terme de mon exposé. J'ai laissé intentionnellement de côté un certain nombre de réactions se rattachant au sérodiagnostic (comme la réaction d'Abderhalden, l'indice opsonique et les procédés d'agglutination) pour ne traiter que les procédés généraux actuellement en pratique: la fixation du complément et la floculation.

Il y aurait encore toute l'étude pratique, l'application à la clinique et l'étude comparative des différentes méthodes à passer en revue. La volumineuse littérature que nous a valu la sérologie depuis sa naissance témoigne du reste d'une féconde activité. Je ne m'en plains pas, quoique nous soyons à mon avis dans la période du Déluge! Il est même assez difficile de voir clair dans la multiplicité des publications qui surgis-

<sup>1</sup> DEJARRIC DE LA RIVIÈRE et GALLERAND: Comp. rend. soc. biol. T. 2 1923, p. 1198

<sup>2</sup> VERNES A.: Trav. et publ. de l'Ins. prophyl. (fascicule 4). (Maloine, édit., Paris 1926.)

<sup>3</sup> BADOUX V.-E.: Rev. méd. de la Suisse romande, n° 8, 1927.

sent de tous côtés. La Société des Nations a cru bon de s'en mêler elle aussi. Chaque auteur voulant imposer sa méthode, elle a réuni les sérologues les plus qualifiés en un congrès, en 1923, à Copenhague<sup>1</sup>, pour appliquer, simultanément, les différentes réactions pour la syphilis aux mêmes sera. L'expérience fut d'un grand intérêt et relativement concluante. On est arrivé à ce qu'on appelle, je crois, dans ces milieux, une large formule de conciliation: La méthode de Wassermann reste le procédé classique et une ou deux réactions de flocculation sont recommandées comme moyen de contrôle. Chaque pays est libre d'édicter des prescriptions spéciales. L'Allemagne l'a fait en ce qui concerne la technique du Wa. et la préparation des antigènes. On évite ainsi des compétitions entre laboratoires.

Au point de vue scientifique, les réactions de précipitation ont largement contribué à modifier les conceptions de l'immunité, elles ont apporté des indications précieuses sur le mécanisme intime des réactions sérologiques et en ont donné une explication purement physico-chimique.

Nul doute, en effet, que la fixation du complément qui, comme nous l'avons vu, peut se produire en utilisant un antigène non spécifique et, la flocculation d'un colloïde par un sérum, ne soient qu'un seul et même phénomène. Il est mis en évidence par l'hémolyse dans le premier cas et s'observe directement dans le second. Il s'agit très probablement d'une réaction s'effectuant par voie colloïdale, entre grosses molécules précipitant facilement sous l'action d'agents flocculants représentés par les réagines du sérum. L'hypothèse d'une réaction purement chimique doit être écartée, car la fixation du complément n'est pas une réaction réversible ou tendant vers un équilibre. Le signe des molécules antagonistes, c'est-à-dire leurs charges électriques ainsi que leurs valences doivent intervenir dans la réaction. Là est le point important du problème, qui reste, comme vous le voyez, complexe et loin d'être résolu.

Je termine en m'excusant d'avoir abusé si longtemps de vos instants. trop heureux si vous pouviez emporter de cette causerie l'impression que la sérologie n'est pas seulement une auxiliaire au service du médecin, mais aussi une discipline scientifique qui a apporté son modeste tribut à l'édifice des sciences biologiques. J'ai dit.

<sup>1</sup> S. d. N. (Organisation d'hygiène): Investigations sur le sérodiagnostic de la syphilis. C. 5, M. 5, 1924. III (C. H. 148)