

PRESS MARK

Press No. **T**

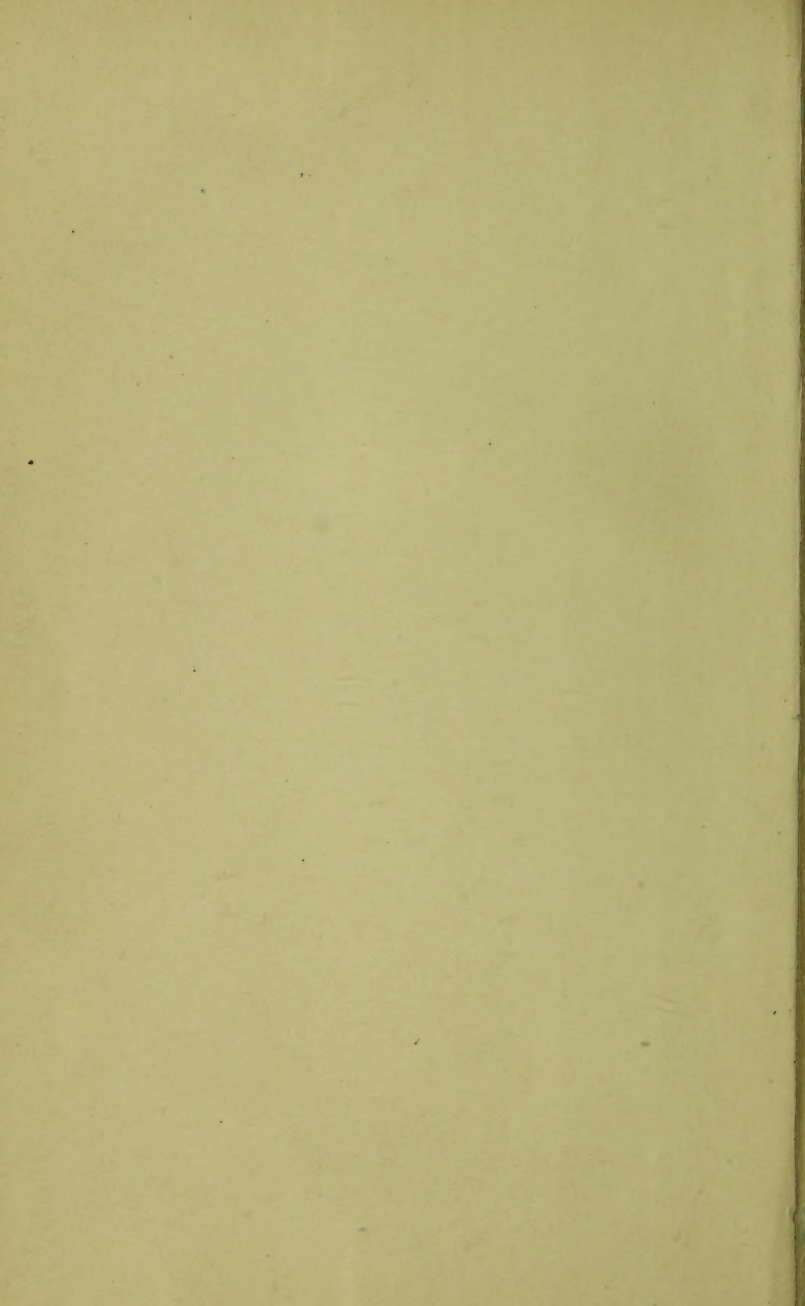
Shelf No. **1**

Book No. **45**

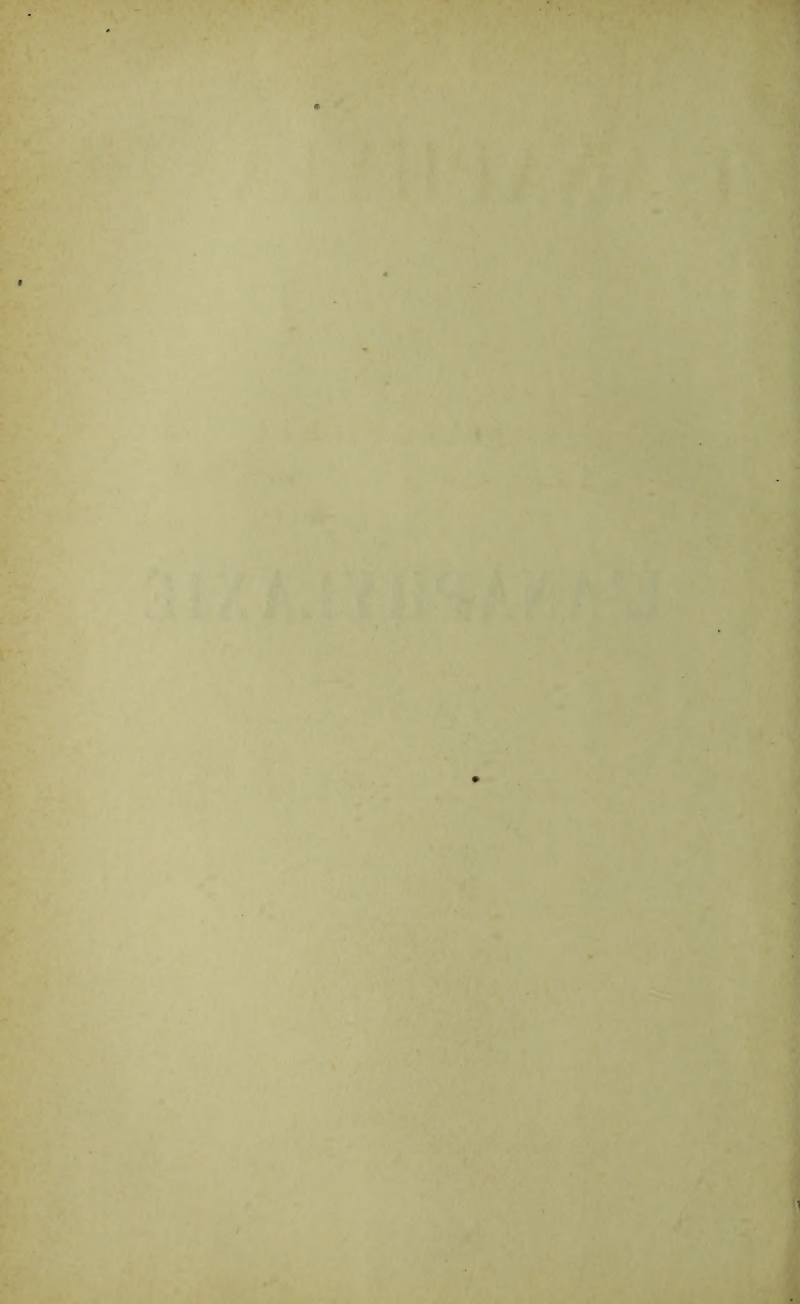
R.C.P. EDINBURGH LIBRARY



R27492L0236



L'ANAPHYLAXIE

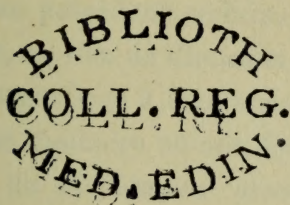


L'ANAPHYLAXIE

PAR

CHARLES RICHEL

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris



PARIS

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

ANCIENNE LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET C^{ie}

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1911

Tous droits de traduction et de reproduction réservés.

L'ANAPHYLAXIE

I

HISTORIQUE.

L'anaphylaxie signifie le contraire de la protection (phylaxie). C'est le mot que j'ai créé en 1902 pour désigner la curieuse propriété que possèdent certains poisons d'augmenter, au lieu de diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action.

Le premier mémoire où une description méthodique du phénomène essentiel ait été donnée date du 15 février 1902¹.

Ce travail établissait ceci, qui est la base même de l'anaphylaxie, qu'une substance, insuffisante à tuer ou même à rendre

1. P. PORTIER et Ch. RICHET. *De l'action anaphylactique de certains venins* (Bull. Soc. Biol., 1902, 170-172).

malade un animal normal, détermine des accidents foudroyants et mortels chez un animal qui, longtemps auparavant, avait reçu cette même substance¹.

Nous avons, dès ce premier travail, pu prouver que l'accumulation ne peut être invoquée comme cause ; car, au bout de 3, 4 ou 5 jours, il n'y a pas d'anaphylaxie : il faut attendre au moins deux ou trois semaines pour qu'elle apparaisse.

1. On me permettra ici d'indiquer brièvement par quelles séries d'expériences et d'inductions nous sommes arrivés à découvrir ce phénomène.

Dans le cours d'une croisière faite sur le yacht du prince ALBERT de Monaco, le prince et G. RICHARD conseillèrent à P. PORTIER et à moi d'étudier les propriétés toxiques des Physalies qu'on rencontre dans les mers australes. Alors, sur le yacht même du prince, nous fîmes quelques expériences qui prouvèrent que l'extrait aqueux ou glycéринé des filaments de la Physalie est extrêmement toxique (pour des canards et des lapins). Revenu en France, et ne pouvant me procurer des Physalies, je pensai à étudier comparativement les tentacules des Actinies qu'on peut se procurer en abondance (Célestérés qui, à certains égards, se rapprochent des Physalies). Grâce à l'obligeance de Y. DELAGE, je pus avoir une grande quantité d'actinies venant de Roscoff; les tentacules, coupés au ras du corps, étaient mis dans de la glycérine, et nous pouvions avoir ainsi à Paris plusieurs litres d'un liquide extrêmement toxique, la glycérine ayant dissous les principes actifs des tentacules de l'actinie.

En cherchant à déterminer la dose toxique de ce liquide, nous vîmes tout de suite qu'il faut attendre quelques jours pour conclure ; car beaucoup de chiens ne meurent que le

Ces deux éléments : sensibilité plus grande à un poison par l'injection antérieure de ce même poison, et période d'incubation nécessaire pour que cet état de sensibilité plus grande se produise, constituent les deux conditions essentielles et suffisantes de l'anaphylaxie.

On verra plus loin à quel point ce phénomène est intense et facile à vérifier. Il n'est donc pas étonnant qu'on retrouve, épars dans divers travaux de physiologie

4^e et 5^e jour, ou même plus tard. Nous gardâmes donc les chiens qui avaient été injectés par une dose insuffisante et par conséquent n'étaient pas morts ; car nous voulions les faire servir à une seconde expérience après qu'ils seraient complètement rétablis.

C'est alors que se présenta un fait imprévu. Ces chiens guéris étaient d'une sensibilité extraordinaire et succombaient à des doses faibles, en quelques minutes.

L'expérience caractéristique, celle qui m'a présenté le phénomène dans toute son indiscutable netteté, a été faite sur le chien *Neptune*. C'était un chien exceptionnellement vigoureux et bien portant. Il avait reçu d'abord 0,1 de liquide glyceriné sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injecte la même dose de 0,1. Alors aussitôt, quelques secondes après que l'injection a été terminée, il est extrêmement malade ; la respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie et il meurt en vingt-cinq minutes.

et de pathologie expérimentales, des faits se rapportant à l'anaphylaxie, observés avant que la constatation formelle du phénomène ait été établie.

En 1839, MAGENDIE avait remarqué que des lapins ayant bien supporté une première injection d'albumine, ne pouvaient, quelques jours après, supporter l'injection d'une dose semblable. FLEXNER, en 1894, aurait constaté que des lapins ayant subi sans accident une première injection de sérum de chien, meurent lorsque, quelques jours ou quelques semaines après, on leur injecte une dose égale ou même inférieure.

Mais c'est surtout dans les expériences mémorables de KOCH sur la tuberculine que le phénomène de l'hypersensibilité à un poison spécial se trouve nettement indiqué (1890). Nous sommes tous aujourd'hui convaincus que c'est là un véritable phénomène d'anaphylaxie ; mais la preuve décisive n'en est pas donnée encore, comme on le verra par la suite ; car d'une

part, on ne peut pas tout à fait confondre l'état d'un animal tuberculeux et l'état d'un animal ayant reçu l'injection d'un antigène, et d'autre part la tuberculine ne se comporte pas comme un véritable antigène. Des études précises manquent encore sur ce point.

BEHRING, en 1893, étudiant les effets de la toxine diphtérique sur les cobayes, constata que dans certains cas les cobayes, une première fois injectés, ont une sensibilité extrême à la toxine diphtérique. Mais il ne considéra ce phénomène ni comme général à tous les animaux injectés, ni comme propre à tous les poisons. Cherchant surtout l'immunité, il considéra l'hypersensibilité comme une *réaction paradoxale*. KNORR et KITASATO, travaillant sous sa direction, purent constater que, dans certains cas, les cobayes meurent après des doses 700 fois ou 800 fois plus faibles que la dose mortelle. Mais ces savants n'établirent ni la généralité, ni les conditions de ce phé-

nomène, qu'ils avaient vu *en passant*, pour ainsi dire, dans le cours de leurs belles études sur l'immunité.

En 1894, ADUCCO publia une note portant ce titre. *Action plus intense de la cocaïne quand on en répète l'administration à court intervalle*. Mais, comme, dans ses expériences, action plus intense veut dire élévation plus rapide de la température par convulsions, et que d'ailleurs trop peu de jours s'étaient écoulés entre la première et la seconde injection pour permettre d'affirmer en toute certitude que ce n'est pas un phénomène d'accumulation, ADUCCO, avec raison, ne prétendit nullement que cette augmentation de sensibilité était explicable autrement que par l'accumulation de cocaïne dans l'organisme. En réalité, il est probable qu'il ne s'agit pas là d'une anaphylaxie véritable.

En 1894, ARLOING et J. COURMONT (cités par P. COURMONT, *Précis de pathologie générale*, 1908, 191) avaient noté que les injec-

tions successives, à l'homme, de sérum d'âne, déterminaient des effets de plus en plus toxiques.

En 1898, étudiant avec J. HÉRICOURT les effets du sérum d'anguille sur les chiens, je vis que la seconde, et, à plus forte raison, la troisième injection, les rend malades et les fait dépérir. Mais, il faut l'avouer, je n'avais nullement compris la signification de cette expérience, et je me contentai d'admettre une augmentation de sensibilité, sans chercher à approfondir le phénomène.

P. COURMONT, en 1900, avait constaté qu'en inoculant la sérosité des pleurésies tuberculeuses à des cobayes, à doses successives et rapprochées, mais très faibles, les animaux meurent avant d'avoir reçu le quart de la dose totale qu'ils supportent très bien en une seule injection.

Ainsi en 1902, avant qu'eussent été faites mes expériences sur le virus des actinies, la seule notion scientifique précise, relative

à la sensibilité des animaux aux injections secondes, c'était que *quelquefois* des animaux, au lieu de s'immuniser par les injections premières, se sensibilisent, et que *quelquefois* on voit succomber, à des doses faibles de toxine, des animaux dont le sang contient de grandes quantités d'antitoxine.

Avant d'aborder l'étude même de l'anaphylaxie, je mentionnerai d'abord les principales données établies dans mes mémoires de 1902.

1° Il faut un certain temps d'incubation pour que l'anaphylaxie s'établisse.

2° L'état d'anaphylaxie persiste pendant plusieurs semaines.

3° Il peut y avoir parallèlement anaphylaxie et immunité.

4° L'anaphylaxie est dans une certaine mesure spécifique, c'est-à-dire que l'injection seconde doit être de même nature que l'injection première.

5° Les symptômes de l'anaphylaxie sont immédiats et foudroyants, tandis que les symptômes de l'intoxication première sont très lents.

6° La substance anaphylactisante est thermostable.

7° Le poison anaphylactisant est un poison du système nerveux central, et le phénomène essentiel est une sidération du système nerveux avec abaissement considérable de la pression artérielle.

Les travaux ultérieurs de divers savants, de 1903 à 1910, ont étendu énormément le domaine de l'anaphylaxie.

Je mentionnerai brièvement les principaux résultats obtenus.

1° Plusieurs injections premières de sérum normal développent, chez l'animal qui les a reçues, un état anaphylactique. Il n'est donc pas besoin d'une toxine pour créer l'anaphylaxie. L'anaphylaxie est consécutive à l'injection de substances non toxiques,

inoffensives ; il suffit qu'elles soient de nature albuminoïde (ARTHUS, 1903).

2° Les accidents observés chez l'homme, à la suite des injections de sérum, sont des phénomènes d'anaphylaxie (PIRQUET et SCHICK, 1903).

3° Une seule injection de sérum antitoxique amène l'anaphylaxie pour une injection seconde de sérum normal, même quand la dose de cette injection seconde est extrêmement faible (THÉOBALD SMITH, 1906), fût-ce de 0^{cc},00001 (ROSENAU et ANDERSON, 1906). Le sérum normal a tout à fait les mêmes effets, en injection première, que le sérum antitoxique (OTTO, 1906).

4° On peut, par des injections intercurrentes, faire disparaître l'état anaphylactique (OTTO, 1906). C'est l'anti-anaphylaxie (BESREDKA et STEINHARDT, 1906).

5° Les animaux inoculés avec un microbe déterminé sont, d'une manière rigoureusement spécifique, anaphylactisés pour la toxine de ce microbe déterminé.

6° La spécificité de l'anaphylaxie est si précise qu'on peut, au point de vue médico-légal, déterminer, par la présence ou l'absence d'une réaction anaphylactique, l'espèce animale dont le sang a été injecté, fût-ce à une dose extrêmement faible (ROSENAU et ANDERSON, 1907, BESREDKA, UHLENHUTH, 1909).

7° Il y a une anaphylaxie *passive*; c'est-à-dire que le sang des animaux anaphylactisés, injecté à des animaux normaux, leur confère l'anaphylaxie après un grand nombre d'injections (NICOLLE, 1907), voire *après une seule injection première* (CH. RICHEL, 1907).

8° On peut réaliser l'anaphylaxie *in vitro* en mélangeant le sérum des animaux anaphylactisés avec l'antigène; ce qui détermine (dans certains cas) des accidents anaphylactiques foudroyants (Ch. RICHEL, 1907).

9° Il y a un rapport entre la production de la toxogénine anaphylactisante, la

formation de précipitine et la déviation du complément (FRIEDBERGER, 1909).

10° Les animaux sensibilisés par une substance anaphylactisante sont, dans une certaine mesure, sensibilisés pour tous les poisons, même cristalloïdes (Ch. RICHTER, 1910).

Tels sont les faits essentiels, établis de 1902 à 1910. Nous indiquerons au cours de ce travail les expériences positives sur lesquelles peut se fonder la théorie actuelle de l'anaphylaxie¹.

1. Quoiqu'il s'agisse ici d'un travail analytique, impersonnel, sur l'anaphylaxie, je me suis cru permis d'indiquer nombre de faits observés par moi et inédits. Le lecteur m'excusera si, ayant étudié avec ardeur cette question depuis huit ans, j'ai, en certains points, donné à des expériences inédites quelque développement. Cette étude est donc autant un mémoire original qu'un livre documentaire.

II

DÉLIMITATION DE L'ANAPHYLAXIE.

Quand on fait sur divers animaux de même espèce l'injection d'une substance toxique, on constate toujours une réceptivité individuelle différente. Certains individus sont très résistants; d'autres sont au contraire très sensibles. A-t-on le droit de considérer ces cas de susceptibilité extrême comme des cas d'anaphylaxie spontanée?

La question est d'autant plus intéressante que, dans la pratique médicale, on rencontre des cas analogues, ce qu'on appelait autrefois des phénomènes d'idiosyncrasie. On sait depuis longtemps que certaines personnes, après ingestion de crustacés, de moules, ou même de fraises, sont

sujettes à des érythèmes, des urticaires, parfois des indigestions véritables, avec nausées et état syncopal ; tous phénomènes ayant certains caractères qui les rapprochent beaucoup de l'anaphylaxie. De très faibles doses de la substance ingérée provoquent des accidents formidables, alors que chez la plupart des personnes il ne s'agit que d'aliments usuels, ne provoquant absolument aucun phénomène.

Le fait de l'anaphylaxie par ingestion a été établi d'une manière positive. En tout cas, il ne suffit probablement pas à rendre compte des différences individuelles qu'on observe après l'injection de substances qui certainement n'étaient jamais entrées dans l'alimentation des individus sensibles.

J'en citerai deux exemples : une chienne (*Tokantina*), après avoir reçu une dose de crépitine, 0^{gr},0051 par kilo, qui est mortelle, mais seulement au bout d'une dizaine de jours et qui ne détermine jamais d'acci-

dent immédiat, est tout de suite extrêmement malade. Elle a des vomissements, des selles sanglantes, et meurt en moins de vingt-quatre heures. De même *Casamajora* (*exp. inéd.*), après avoir reçu de crépitine chauffée une dose extrêmement faible, est tout de suite très malade, avec des vomissements et des selles sanglantes. Elle meurt dans la nuit.

Il y a donc là des susceptibilités tout à fait spéciales, et rigoureusement individuelles.

Des faits analogues, d'ailleurs très rares, ont été constatés aussi par G. SOBERNHEIM, sur des milliers de bœufs traités par le sérum anticharbonneux. Quelques animaux, encore qu'ils n'aient pas subi d'injection préalable de quelque substance que ce soit, sont, tout de suite après l'injection première, extrêmement malades, avec de l'œdème du museau et des paupières, un écoulement nasal abondant et une agitation générale.

On peut rapprocher cette hypersensibilité anormale, individuelle, de certains animaux, et l'extrême sensibilité de certains individus humains aux injections sérothérapiques.

LANDOUZY a appelé l'attention sur la transmission héréditaire de la prédisposition à la tuberculose. Il ne s'agit pas là de la tuberculose même, en tant qu'infection bacillaire, mais seulement de la plus grande aptitude au contagio chez les enfants issus de parents tuberculeux. Chez ces enfants, se constate une sensibilité plus grande à l'infection, due assurément à une modification des humeurs, et on peut rattacher cette prédisposition à une sorte d'anaphylaxie. Les considérations qu'il a présentées sur ce sujet au Congrès de la tuberculose de Bruxelles (1910) sont d'une haute importance ; car elles conduisent à rapprocher l'anaphylaxie et l'hérédité des constitutions organiques. C'est une voie tout à fait nouvelle, inexplorée encore, et abor-

dable certainement à l'expérimentation directe aussi bien qu'à la clinique.

Il ne me paraît pas cependant qu'on ait tout à fait le droit d'assimiler ces faits à l'anaphylaxie ; car où serait la limite ? Comme bien évidemment la vulnérabilité des divers individus à un poison ne peut être la même, on ne voit pas quelles pourraient être les justes démarcations entre la vulnérabilité individuelle et l'anaphylaxie proprement dite. Il en est ainsi d'ailleurs pour toutes les questions dont on veut connaître avec une précision dernière le mécanisme profond. A la limite, toute détermination est impossible.

Assurément, l'anaphylaxie peut se transmettre par hérédité. Mais ce ne semble être qu'un cas spécial de l'anaphylaxie passive.

Elle a été d'ailleurs nettement constatée (chez le cobaye pour le sérum), mais elle ne paraît pas avoir une durée prolongée.

ROSENAU et ANDERSON ont pu établir :

1° Que la transmission héréditaire se fait par la mère et non par le père. (EHRlich avait observé cette même loi pour l'immunité par la ricine.)

2° Que l'anaphylaxie ne se transmet pas par le lait.

3° Que l'anaphylaxie peut se produire avant ou après la conception.

Donc, tout permet de supposer que l'anaphylaxie héréditaire est un cas d'anaphylaxie passive. OTTO a vu (chez le cobaye, pour le sérum) qu'elle est très nette jusqu'au 44^e jour après la naissance; mais que vers le 72^e jour elle a totalement disparu, ce qui ne serait pas le cas s'il s'agissait d'anaphylaxie active.

Pour conclure, nous dirons qu'en dehors des cas d'anaphylaxie par ingestion alimentaire et d'anaphylaxie héréditaire, il y a certains cas de susceptibilité individuelle exceptionnellement marquée, mais qu'on n'a pas le droit, jusqu'à ce jour, de les faire rentrer dans le domaine de l'anaphylaxie.

En effet, on peut par certaines actions physiologiques modifier assez intensivement les réactions d'un animal, pour que, tout de suite après l'injection d'une toxine, il réagisse comme un animal anaphylactisé. J'ai pu réaliser cet état en faisant subir une très forte hémorrhagie. Un chien (*Galapaga*) ayant perdu de sang 4,3 p. 100 de son poids (ce qui n'est jamais mortel chez le chien) reçoit une dose insignifiante de crépitine, dose qui n'est jamais mortelle même au bout d'un mois (0,001). Or, tout de suite après l'injection, il était dans un état misérable, voisin de l'état des chiens anaphylactisés. Dans ce cas il serait absurde de parler d'anaphylaxie : c'est une sensibilité plus grande, explicable par l'hémorrhagie antérieure. On conçoit très bien alors que, dans des conditions que nous ignorons, certains individus se trouvent également plus sensibles, sans qu'il puisse être question d'anaphylaxie spontanée.

III

PÉRIODE D'INCUBATION.

Il est probablement impossible de déterminer avec précision la durée de la période d'incubation; car sans doute cette durée varie selon la dose, selon l'espèce animale, et surtout suivant la nature de l'antigène injecté.

Toujours est-il qu'un certain temps est nécessaire pour que l'anaphylaxie apparaisse. LEWIS dit l'avoir constatée même au 6^e jour (par injection dans le cœur).

ROSENAU et ANDERSON, dans des études très précises, ont vu que pendant les six premiers jours (injection de sérum de cheval à des cobayes) il n'y avait aucun phénomène; du 7^e au 10^e jour, l'intensité des phénomènes (pour l'injection seconde) va

en augmentant. A partir du 14^e jour l'effet anaphylactique est maximum. Il ne semble pas d'ailleurs que la durée diffère selon la dose injectée, ou selon le lieu de l'injection (dans le cerveau ou sous la peau).

Avec la mytilo-congestine, l'actino-congestine et la crépitine, la période d'incubation m'a paru variable. Pour la mytilo-congestine (sur des chiens par injection intraveineuse) il y a eu anaphylaxie au 10^e jour. Mais le maximum d'action a été seulement au 15^e jour. Pour l'actino-congestine, l'anaphylaxie n'a commencé qu'au 12^e jour; le maximum d'action, très nettement, ne s'est produit qu'au 28^e jour. Pour la crépito-congestine, l'anaphylaxie commence plus tard encore. Elle est à peu près nulle avant le 28^e jour, et elle n'atteint guère son maximum que vers le 36^e jour. Ces différences dans la durée d'incubation de l'anaphylaxie pour ces trois poisons répondent assez bien à la différence de durée dans leur action toxique. Par la mytiline, la mort

survient au 4^e jour; par l'actinine, au 7^e jour; par la crépitine, vers le 15^e jour (aussi bien chez les chiens que chez les lapins et les cobayes).

Chez l'homme, et plus particulièrement chez l'enfant, comme les injections secondes de sérum produisent des accidents que jamais ne produisent les injections premières, on s'est occupé avec un grand soin de la durée d'incubation de l'anaphylaxie. D'après V. PIRQUET, dès le 5^e ou 6^e jour après l'injection première, l'injection seconde provoque des phénomènes d'anaphylaxie locale; mais le maximum d'effet ne se produit qu'à partir du 12^e jour.

D'après ARTHUS, chez le lapin, pour injections de sérum de cheval, il n'y a commencement d'état anaphylactique qu'au 9^e jour. Encore est-ce très peu de chose. Il ne lui semble pas que la grandeur de la dose première injectée ait grande influence.

Cependant, d'après d'autres auteurs, la dose première n'est pas sans influence sur

la durée de l'incubation. Avec de très faibles doses OTTO n'a pas vu encore d'anaphylaxie au 11^e jour. GAY et SOUTHARD ne l'ont vue qu'au 14^e jour ; OTTO, au 17^e jour ; BESREDKA, au 12^e jour.

Des doses fortes de l'injection première ont un effet tout autre qu'on ne serait tenté d'abord de le croire. Elles sont retardatrices plutôt qu'accélératrices de la durée de l'incubation (OTTO). De même si, après l'injection première, on fait, au 6^e jour environ, une autre injection, puis une autre injection encore, on arrive à retarder le moment de l'anaphylaxie. Tout semble se passer comme si l'anaphylaxie ne se produisait qu'après que l'antigène a complètement disparu du sang. Comme on le verra plus loin, il ne peut y avoir simultanément antigène et toxogénine dans le sang. Par conséquent, après une dose très forte d'antigène, la toxogénine apparaît tardivement.

Enfin, comme l'ont noté OTTO, GAY et

SOUTHARD, ROSENAU et ANDERSON, on ne peut comparer les durées d'incubation qu'en adoptant les mêmes voies d'introduction pour l'injection seconde. Tel cobaye qui, au 10^e jour, est déjà sensible à l'injection seconde, intracardiaque, est tout à fait résistant à l'injection seconde sous-cutanée.

Toute loi absolue est donc impossible à donner; pourtant on pourrait, s'il fallait présenter les choses sous une forme schématique et moyenne, dire qu'il faut un minimum de dix jours pour la période d'incubation de l'anaphylaxie. Du 10^e au 20^e jour, l'intensité de l'état anaphylactique va en augmentant, pour avoir son maximum vers le 20^e jour, et, dans certains cas, avec certains antigènes, vers le 40^e jour.

DURÉE DE L'ANAPHYLAXIE.

La durée de l'anaphylaxie est considérable. On peut dire qu'on n'en connaît pas encore la limite.

Déjà, en 1903, j'avais indiqué qu'au bout d'un an elle pouvait encore être constatée. Depuis lors, on a pu prouver qu'elle était plus prolongée encore.

C'est surtout ROSENAU et ANDERSON qui ont mis en lumière ce fait important. Ils ont vu un cobaye garder sa sensibilité à l'injection seconde 1096 jours, c'est-à-dire un peu plus de trois ans, et ils ajoutent : *We believe that sensitive guinea pigs retain their susceptibility during their entire life.* CURRIE a indiqué un cas, chez l'homme, où, 1817 jours après l'injection première, il y

eut des effets anaphylactiques manifestes lors de l'injection seconde (cité par DOERR.)

Non seulement l'état d'anaphylaxie persiste longtemps, mais il semble bien ne pas décroître, au moins après l'injection de certains antigènes. Là encore, il est des différences considérables suivant l'antigène injecté.

Avec la mytilo-congestine, vers le 40^e jour ou le 50^e jour, l'état anaphylactique a disparu complètement; mais ce n'est peut-être qu'une apparence, car les phénomènes sont complexes. En même temps que l'anaphylaxie, l'immunité s'établit, laquelle, sans doute, masque quelques-uns des symptômes de l'anaphylaxie (peut-être par le fait d'une antitoxine neutralisant immédiatement par une réaction chimique simple les effets de la toxine).

En effet, avec d'autres poisons, l'anaphylaxie ne s'éteint pas aussi vite. Au 100^e jour après l'injection première, ROSENAU et ANDERSON n'ont pas trouvé d'affaiblissement

appréciable. Avec l'actino-congestine j'ai vu au 135^e jour (exp. sur le chien *Porphyre. Trav. du lab.*, VI, 1909, 449) une des anaphylaxies les plus fortes que j'aie pu observer, puisque l'animal est mort en 15 minutes après injection du dixième de la dose mortelle. Avec la crépitine, les symptômes ont été au 92^e jour parmi les plus intenses. Il semble même (sur les chiens) que, lorsque la date de l'injection première est très lointaine, les accidents sont plus graves qu'au 50^e jour. Peut-être ont-ils une forme un peu différente, avec des convulsions cloniques et toniques et une mort rapide (*Exp. inédites*).

Pendant l'intervalle de temps qui sépare la première injection de la seconde, peut-on dire que l'animal est revenu à son état normal, au *statu quo ante*?

Chez les lapins et les cobayes, après injection de sérum, vers le 10^e ou 15^e jour, l'appétit est revenu, et les animaux revien-

ment à leur poids initial, et arrivent même à le dépasser.

Mais le sérum de cheval n'est toxique qu'à très forte dose ; on peut presque dire même qu'il n'est pas toxique (ARTHUS a pu injecter 50 centimètres cubes de sérum de cheval à des lapins sans provoquer d'accident), de sorte qu'il n'est pas surprenant de voir les animaux se remettre très vite à la suite de cette injection sérique. Il en est autrement des lapins, chiens, cobayes, à qui on fait des injections d'une toxine anaphylactisante très offensive. Cette toxine a quelquefois des effets très prolongés ; par exemple la crépitine, toxalbumine végétale extraite du *Hura crepitans*, altère si profondément la nutrition qu'au bout de 3 mois l'animal s'en ressent encore. Aussi, en général, les chiens, sur qui j'opérais, n'avaient-ils pas complètement repris leur poids antérieur. On ne pouvait cependant pas les distinguer des chiens normaux, tellement ils étaient gais, vifs, et de bonne

santé apparente¹. De fait, il y a quelque chose de modifié qu'on peut facilement apprécier; il y a toujours une certaine leucocytose. Même au bout de 6 mois, les chiens empoisonnés avec la crépitine ont 18.000 leucocytes par millimètre cube, au lieu de 10.000, chiffre normal.

La persistance de l'état anaphylactique pendant un temps très long constitue un des phénomènes les plus singuliers de la biologie; et c'est assurément un des facteurs essentiels de la différenciation individuelle. Le fait d'avoir été intoxiqué antérieurement par une substance quelconque, même si l'intoxication a été légère, même si les effets en ont absolument disparu en apparence, met l'organisme d'un individu dans un état spécial qui le différencie profondément de tous les autres

1. M. VILLARET et FAURE BEAULIEU ont recherché, dans mon laboratoire, s'il n'y aurait pas, après intoxication première par les toxines anaphylactisantes, quelque caractéristique morphologique dans les centres nerveux ou dans les glandes lymphatiques. Les résultats ont été négatifs.

individus de son espèce. On savait cela pour l'immunité, puisqu'un individu immunisé n'est plus le même qu'un individu non immunisé. Et voici qu'une différenciation nouvelle apparaît : un individu anaphylactisé n'est plus le même qu'un individu non anaphylactisé.

Même les ingestions alimentaires, (pénétration de certains albuminoïdes), même les infections microbiennes (production de toxines dans le sang et les tissus) développent l'anaphylaxie (et l'immunité).

Par conséquent, de par ses ingestions alimentaires, de par les multiples infections microbiennes, minuscules, qui l'ont atteint, et qui ont le plus souvent passé inaperçues, chaque individu va être différent, et profondément différent, de l'individu voisin, prophylactisé ou anaphylactisé à des degrés divers contre telle ou telle substance. Il sera lui-même, et non pas autre. Il aura son idiosyncrasie, ou, pour parler mieux, son individualité humorale, qui va le différen-

cier aussi bien que son individualité psychologique. Les souvenirs antérieurs, si variables chez les divers individus, font que l'intelligence de chaque individu est individuelle, personnelle. De même les *souvenirs humoraux*, si l'on peut se servir de cette expression, créent chez chaque individu une personnalité humorale, tout aussi caractérisée que sa personnalité intellectuelle.

SYMPTÔMES DE L'ANAPHYLAXIE.

L'anaphylaxie a été étudiée tant par les médecins que par les physiologistes. Les symptômes, quoique essentiellement étant les mêmes, ne sont pas tout à fait identiques chez l'homme et chez l'animal. De même aussi, chez les divers animaux, elle revêt des caractères un peu différents.

La plupart des physiologistes ont expérimenté sur le cobaye, lequel est, en quelque sorte, l'animal de choix pour l'anaphylaxie. ARTHUS l'a étudiée surtout sur le lapin. Je l'ai analysée surtout chez le chien, et il paraît bien que sur le chien on peut, plus facilement que sur tout autre animal, dissocier méthodiquement les divers phénomènes.

A. — ANAPHYLAXIE DU CHIEN.

On peut distinguer l'anaphylaxie légère et l'anaphylaxie grave, encore que toutes les transitions s'observent entre les formes les plus légères, à peine appréciables, et les formes les plus graves, qui tuent en quelques minutes.

Dans la forme la plus légère, les seuls symptômes sont le prurit, une accélération des mouvements respiratoires, avec abaissement de la pression artérielle, fréquence augmentée des mouvements du cœur, diarrhée et ténésme rectal.

Bien entendu, même quelques-uns de ces symptômes peuvent manquer. Le prurit ne s'observe que dans les cas d'anaphylaxie assez faible; car, dès que le système nerveux est profondément atteint, il n'y a plus de prurit.

Pour observer ce prurit, il faut détacher le chien et le laisser en liberté. Alors on

le voit d'abord s'ébrouer, secouer la tête à divers reprises, comme s'il avait dans les oreilles quelque objet incommode ; puis il se gratte la tête, les flancs, à diverses reprises, parfois avec frénésie ; quelquefois même il se frotte le museau contre le sol et se roule par terre.

Un phénomène plus constant que le prurit, c'est l'accélération de la respiration, qui, sans être asphyxique ou dyspnéique, comme dans les formes graves, témoigne toujours, par changement dans le rythme et dans l'amplitude, que le poison a porté son action sur le système bulbaire.

En même temps, la pression artérielle baisse beaucoup (plus ou moins, suivant l'intensité générale de la réaction anaphylactique). En même temps aussi, il y a une congestion intestinale. Cet abaissement primitif de la pression artérielle, que j'avais en 1902 indiqué comme étant le critérium de l'action anaphylactique, a été constaté depuis par tous les physiologistes, par

ARTHUS, dans ses études sur la séro-anaphylaxie du lapin, et par BIEDL et KRAUS plus récemment.

On l'explique d'ailleurs fort bien en admettant que l'effet de l'anaphylaxie est une vaso-dilatation paralytique de l'intestin, ce qui entraîne tout naturellement l'abaissement de la pression artérielle et l'accélération du cœur. D'ailleurs les mêmes effets se manifestent chez les animaux anaphylactisés qui ont reçu de l'atropine, de sorte qu'évidemment ce n'est pas sur le cœur, mais sur le système vaso-moteur périphérique, surtout celui des intestins, qu'agit le poison anaphylactique.

Tous ces symptômes disparaissent vite dans le cas d'anaphylaxie légère. Mais, si l'anaphylaxie est grave, ils prennent un aspect tout différent.

D'abord il n'y a plus de prurit. Le premier effet, c'est le vomissement, premier symptôme, tellement rapide, tellement dominateur, que, dans nombre de cas, le

vomissement survient au bout de dix secondes à peine après l'injection même d'une dose faible. Ce vomissement est si caractéristique que je l'ai pris comme critérium (plus facile à constater que l'abaissement de la pression). On peut dire qu'il ne fait jamais défaut, sauf dans quelques cas, tout à fait rares, d'anaphylaxie extraordinairement intense. Alors l'animal est tout de suite dans un tel état de prostration qu'il n'a plus la force de vomir.

Les vomissements sont spumeux, avec mélange de bile; quelquefois ils sont fécaloïdes, quelquefois (dans les cas très graves) mêlés à du sang : car il y a dès le début une congestion gastro-intestinale intense¹.

Presque aussitôt après, l'animal, étant détaché, est pris de ténesme rectal, avec diarrhée liquide, mêlée à du sang. Parfois il y a écoulement par le rectum de sang

1. Les expériences étaient faites sur des animaux à jeun depuis vingt-quatre heures, de sorte que l'estomac était toujours vide d'aliments.

presque pur. En même temps, des coliques violentes et du ténesme rectal.

Mais souvent le déchaînement des accidents nerveux est si soudain et si violent que les coliques et la diarrhée ne peuvent pas s'établir. Tout de suite il y a ataxie : l'animal chancelle comme s'il était ivre : il a de la paraplégie, laisse traîner le train de derrière, ne relève plus les orteils des pattes de devant (ainsi que font les animaux dont les circonvolutions rolandiques ont été détruites) ; la pupille se dilate ; les yeux deviennent hagards ; et, après quelques cris lamentables, l'animal tombe par terre, urinant et déféquant sous lui, épuisé, insensible, ne réagissant plus aux excitations douloureuses même les plus intenses, avec cécité psychique absolue. La respiration est accélérée, dyspnéique ; la pression artérielle est très basse (de 4 à 5 centimètres de mercure, à peine). Le cœur précipite ses battements, qui sont faibles, si faibles quelquefois qu'on a peine à les compter.

Les matières fécales, liquides, diarrhéiques, sanguinolentes, s'écoulent par le rectum, sans que l'animal semble s'en apercevoir. La respiration bientôt devient tellement gênée qu'on peut craindre de voir l'animal mourir d'asphyxie. Bref l'état général est assez grave pour qu'on soit tenté de croire à la mort imminente. (En réalité la mort en moins de deux heures est extrêmement rare chez chien.) BESREDKA a appelé avec raison cette sidération soudaine du système nerveux, le *choc anaphylactique*.

Le plus souvent, si la dose (seconde) injectée n'a pas été trop forte, le chien se remet, et il se remet même assez vite. Au bout de 20 à 40 minutes, rarement davantage, soudain il se redresse, marche, fait quelques pas, en tibatant un peu; reprend la conscience et la sensibilité, et, quoique ayant toujours de la diarrhée et du ténésme rectal, paraît à peu près rétabli. Mais dans quelques cas il ne peut pas se relever, et il

meurt au bout de trois, quatre, cinq, six heures (presque jamais en une heure ou deux) sans avoir pu se relever de l'endroit où il s'était affaissé, avec une diarrhée hémorragique intense.

J'ai indiqué plus haut que, dans des cas très exceptionnels, il y avait des contractions et des convulsions.

Même quand le chien a pu se relever du choc anaphylactique, et tant bien que mal regagner sa niche, il va parfois mourir dans la nuit par les progrès de l'hémorragie intestinale et par l'affaiblissement général de son système nerveux.

Même, dans certains cas, il peut mourir d'anaphylaxie chronique, c'est-à-dire le deuxième ou le troisième jour. Peut-être est-ce par la lésion intestinale qui résulte de l'hémorragie, peut-être parce qu'il s'est produit dans le système nerveux central des lésions graves (congestions ? hémorragies ?) qui sont irréparables.

Au moment de l'anaphylaxie aiguë, il

y a des hémorrhagies gastro-intestinales, intestinales surtout, et tout l'intestin est rempli de sang. Cette hémorrhagie profuse laisse dans l'intestin une quantité de sang considérable qui se résorbe plus ou moins vite, mais dont la résorption est accompagnée d'accidents sérieux, une sorte d'infection hématique générale, humorale, et non microbienne. Tous les tissus sont colorés en jaune, ainsi que cela se voit dans certains ictères hémorrhagiques. L'inappétence persiste, et les aliments ne sont pas digérés. Bref, la muqueuse intestinale ne récupère plus pendant longtemps sa fonction. Autrement dit, la mort par l'anaphylaxie chronique est due à une complication de l'anaphylaxie aiguë, à savoir l'hémorrhagie intestinale, dont l'intensité règle la marche de l'anaphylaxie chronique.

Quant à la cause de la mort dans l'anaphylaxie aiguë, chez le chien tout au moins, elle paraît dépendre de l'asphyxie

provoquée par la congestion pulmonaire. A cette asphyxie vient s'ajouter l'hémorrhagie interne, ou sinon l'hémorrhagie, du moins la congestion intense de tout l'appareil vaso-moteur des intestins. Alors la circulation pulmonaire est de plus en plus embarrassée, le sang circule avec une très faible pression, de sorte qu'il n'y a plus irrigation suffisante du système nerveux central, et que la mort est due finalement à une insuffisance de l'hématose.

En tout cas, il est facile de voir par l'analyse des symptômes que le poison de l'anaphylaxie, que nous appellerons, pour abrégé, l'*apotoxine*, est un poison du système nerveux central, ainsi que je l'ai signalé dès 1902. Tout l'indique avec éclat : vomissements du début, ataxie du mouvement et vertige, dilatation de la pupille, cécité psychique, paralysie des vaso-moteurs. L'*apotoxine* porte son action sur le bulbe et sur les centres nerveux supérieurs, lesquels sont toujours, comme on sait, de

toutes les cellules organiques, les plus sensibles à l'action des poisons.

Trois points sont encore à noter, c'est 1° que, lorsque l'état anaphylactique grave s'est déclaré, on ne l'aggrave pas en triplant, quintuplant, décuplant la dose de l'injection seconde. Si, après une injection de 10 centimètres cubes, on a eu des accidents formidables, on peut injecter 50 ou même 100 centimètres cubes du même liquide sans rien changer à la marche des phénomènes. Souvent même, après qu'une dose faible a été donnée, qui a provoqué un violent choc anaphylactique, pendant qu'on donne une dose de plus en plus forte, l'animal se rétablit et reprend à la vie. — 2° Quel que soit l'antigène injecté, si la dose seconde est de même nature, elle provoque des accidents anaphylactiques; et ces accidents sont à peu près les mêmes. Qu'il s'agisse de mytilo-congestine, de subéritine, d'actino-congestine ou de crépitine, c'est toujours le même ensemble

des réactions organiques, de sorte qu'on est tenté de croire qu'il s'agit toujours du même poison final, une même et unique apotoxine. — 3° L'invasion des phénomènes anaphylactiques est soudaine, en une minute, quelquefois même en une demi-minute, parfois pendant l'injection même ; très rarement le maximum des effets a lieu plus tard que la sixième ou la huitième minute. De même l'animal, qui paraissait très malade, presque mourant, se remet presque subitement, en quelques minutes à peine, et semble à peu près guéri de la terrible attaque qu'il vient de subir.

Ce retour subit à l'état normal, que j'ai nettement vu sur le chien, ARTHUS l'a vu sur le lapin ; KRAUS et DOERR sur le cobaye.

Pour établir plus nettement encore que le poison anaphylactique est un poison du système nerveux, il y a une importante expérience de BESREDKA, qui lui a été suggérée par ROUX. (Elle a été faite sur le cobaye ; mais nous devons la rapporter

ici.) En anesthésiant un cobaye par l'oxyde d'éthyle, ou le chlorure d'éthyle, ou le chloral, on supprime le choc anaphylactique, et l'*animal se réveille vacciné*. Or les anesthésiques ont la propriété générale de supprimer toute intoxication nerveuse, probablement parce que l'action chimique de l'anesthésique sur la cellule nerveuse empêche le protoplasme du neurone d'entrer dans toute autre combinaison chimique. On a montré, il y a longtemps, que des animaux chloralisés peuvent supporter, sans donner de convulsions, d'énormes doses de strychnine (VULPIAN). Ils ne finissent pas moins par mourir, si la dose de strychnine est mortelle, et ils ont des convulsions à mesure que le chloral s'élimine. J'ai refait cette expérience avec les sels ammoniacaux, qui sont convulsivants, et avec la vératrine, convulsivante et émétisante. Les animaux chloralisés n'ont plus de vomissements quand on leur injecte la vératrine, ni de convulsions quand on leur

injecte des sels ammoniacaux. Nous reviendrons sur cette expérience quand nous ferons la théorie de l'anaphylaxie.

Elle n'a pas d'ailleurs donné des résultats identiques à tous les expérimentateurs. ROSENAU et ANDERSON, expérimentant sur le cobaye, ont vu que l'uréthane (administré par la voie digestive) n'empêchait pas la mort par l'injection seconde, encore que la narcose fût complète. Il en a été presque de même après l'injection préalable de chloral. Sur 11 cobayes anaphylactisés (et chloralisés) il y eut 6 décès, tandis que, sur 5 cobayes normaux (et chloralisés), il n'y eut pas un seul décès ; ni la paralaldéhyde, ni le sulfate de magnésium n'eurent non plus d'action.

Toutefois il faut remarquer que l'expérience de ROSENAU et ANDERSON n'est pas tout à fait négative, d'abord parce que l'anesthésie n'était pas absolument complète, et ensuite parce qu'un certain nombre de leurs cobayes anaphylactisés

(45 p. 100) ont survécu, alors qu'ils auraient dû mourir des suites de l'injection déchaî-nante.

Le sang subit certainement des modifications chimiques importantes ; mais elles nous sont inconnues. Nous ne pouvons connaître que les changements morphologiques.

J'ai observé chez les animaux anaphylactisés une réaction leucocytaire considérable. Il est possible de distinguer (par comparaison) cette réaction de celle qu'on observe chez les animaux injectés une première fois et de prouver que chez l'animal anaphylactisé la réaction, même pour des doses dix fois plus faibles, est trois ou quatre fois plus forte. Ainsi, par exemple, sur un chien ayant 10.000 leucocytes par millimètre cube, on injecte de la crépitine à la dose de 0,0015 : le nombre des leucocytes monte à 30.000. Au bout de deux mois, il a encore 15.000 leucocytes. Mais on lui fait l'injection seconde, qui

détermine de graves accidents anaphylactiques, et le lendemain le nombre des leucocytes est de 90.000 par millimètre cube (*Nicaragua*).

Il serait imprudent d'attribuer en toute certitude cette leucocytose à l'anaphylaxie ; car l'animal est immunisé en même temps qu'anaphylactisé, de sorte qu'on ne sait trop s'il faut attribuer la leucocytose à l'un ou à l'autre de ces deux processus. Cependant, comme la dose injectée la seconde fois est beaucoup plus faible, et que la réaction (leucocytose) est beaucoup plus forte que lors de la première injection, l'hypothèse de l'immunité peut être probablement écartée (mais non certainement), car il n'est pas absurde de supposer qu'un animal immunisé réagisse, au point de vue du moins de la leucocytose, plus vite et plus intensivement qu'un animal normal. Il ne paraît donc pas possible jusqu'à présent d'attribuer la leucocytose à l'anaphylaxie ; tout au plus peut-on établir la simul-

tanéité de ces deux symptômes, en constatant que les très fortes leucocytoses coïncident avec une très forte anaphylaxie.

ARTHUS (*loc. cit.*, 487) a vu aussi (chez le lapin) une forte leucocytose dans l'anaphylaxie chronique (1 leucocyte pour 80 hématies, au lieu de 1 p. 1000 à l'état normal). Il ne survient pas de leucocytose après la première injection, de sorte que très vraisemblablement la leucocytose semble être la conséquence de l'état anaphylactique de l'animal. Faisons cette réserve cependant, que tous les animaux cachectiques, quelle que soit d'ailleurs la cause de la cachexie, ont de la leucocytose.

L'anatomie pathologique des animaux morts d'anaphylaxie aiguë ne nous donne guère de renseignements instructifs. Évidemment il y a une congestion intense de tout le système gastro-intestinal, avec hémorragies interstitielles. Le poumon est congestionné, parfois même l'endocarde et la plèvre; toutes lésions expli-

cables par une dilatation vaso-paralytique extrême dans tous les viscères.

Quant aux animaux qui meurent d'anaphylaxie chronique, on trouve du sang en voie de résorption par les vaisseaux lymphatiques du mésentère. L'intestin est recouvert d'une épaisse couche muqueuse, rouge jaunâtre, et d'ailleurs il est complètement vide ; car les chiens chroniquement anaphylactisés ont obstinément refusé de s'alimenter à partir du jour de l'anaphylaxie.

On est parfois tenté de croire, en voyant, sur les chiens anaphylactisés, les grandes inspirations asphyxiques, que la mort est produite par une véritable asphyxie. J'ai soumis cette hypothèse à une sorte de contrôle expérimental, et les résultats ont été à peu près négatifs. En plaçant un animal anaphylactisé, aussitôt après l'injection déchaînante, dans un milieu très riche en oxygène (50 p. 100 d'oxygène), l'anaphylaxie a été aussi intense et aussi grave que

s'il avait respiré à l'air libre. Dans un autre cas, un chien anaphylactisé a été en même temps placé dans l'air confiné : les symptômes se sont, à ce qu'il semble, quelque peu aggravés, et les vomissements cessaient quand il respirait librement. Mais je n'oserais en rien conclure, étant donné que l'autre expérience a été absolument négative, et qu'un grand excès d'oxygène dans l'air inspiré n'a rien changé aux conditions de l'anaphylaxie.

Un fait très important est à noter, c'est que, même dans un milieu suroxygéné, le chien anaphylactisé fait de grandes respirations asphyxiques ; ce qui semblerait prouver que cette asphyxie est due à une profonde altération (toxique) du bulbe et ne dépend pas d'une insuffisance de l'hématose.

B. — ANAPHYLAXIE DU LAPIN.

Voici comment ARTHUS décrit l'anaphylaxie du lapin.

Dans les cas graves, « après une ou deux minutes, il secoue la tête, comme pour éternuer, devient anxieux et agité, puis se couche sur le ventre. Sa respiration devient polypnéique, mais non dyspnéique ; l'animal fait 200 à 250 respirations diaphragmatiques, petites, régulières, sans mouvements faciaux anormaux, sans mouvements thoraciques ; des matières fécales solides sont évacuées en abondance ; puis l'animal se couche sur le flanc, renverse la tête en arrière, fait avec les pattes des mouvements de course, puis demeure immobile, cessant de respirer, privé de réflexe cornéen ; enfin, après quatre à cinq baillements respiratoires profonds, il demeure inerte, mort. La cavité thoracique étant immédiatement ouverte, on voit les ventricules arrêtés en systole, les oreillettes présentant encore quelques rares et faibles contractions. Le tout a duré deux à quatre minutes en général. »

Dans les cas légers, le lapin présente les

mêmes symptômes : « pseudo-éternuement, anxiété, agitation, polypnée, émission de matières fécales ; il se couche sur le flanc, puis, assez rapidement, tous les phénomènes disparaissent : le lapin semble tout à fait rétabli... Mais quelques jours après, ce même lapin devient cachectique : il est amaigri, son squelette soulève partout la peau ; le poil devient sec, terne, hérissé, tombant par place ; l'animal est inerte, l'œil terne, l'oreille tombante... Ce lapin finit par mourir dans le marasme après plusieurs semaines. »

Ce dernier état peut être appelé cachexie anaphylactique, et, à vrai dire, il diffère énormément de l'anaphylaxie aiguë. Notons que, dans la cachexie anaphylactique, l'absence d'alimentation joue un rôle important ; les phénomènes sont analogues, pour ne pas dire identiques, à ceux de la mort par inanition.

Sur les lapins on peut aussi observer (et c'est ARTHUS qui a fait le premier cette obser-

vation) qu'il existe, outre l'anaphylaxie générale, une vraie anaphylaxie locale, se manifestant déjà lors de la seconde injection, puis avec plus de netteté lors de la troisième, et finissant par aboutir à la gangrène, si l'animal a déjà reçu plusieurs injections antécédentes. Il se produit alors des infiltrations œdémateuses, indurées, qui manquaient complètement lors de la première ou des premières injections.

On retrouve les mêmes phénomènes d'anaphylaxie locale, plus accentués encore, dans les observations que les médecins ont prises au cours du traitement sérothérapique.

C. — ANAPHYLAXIE DU COBAYE.

Voici comment OTTO décrit, très exactement, l'anaphylaxie du cobaye (après injection de sérum de cheval). « Peu de temps après l'injection seconde, au plus quelques minutes après, les animaux commencent à

s'agiter, à se ronger les pattes énergiquement, avec vivacité, et à se frotter le museau, comme s'il y avait aux pattes et au museau quelque excitation désagréable, pruritante. Ces démangeaisons ne durent en général que peu de temps; puis l'animal devient de plus en plus agité, il se promène dans sa cage, en se couchant çà et là, jusqu'à ce qu'enfin, semblant tout à fait épuisé, il se couche pour ne plus se relever : s'il essaye de se remettre debout, il n'en a plus la force. Alors le plus souvent il vomit, avec émission d'urine et de matières fécales : puis il est pris d'attaques convulsives violentes qui le projettent de tous les côtés dans la cage. Mais parfois les convulsions manquent, et l'animal épuisé, comme paralysé, reste couché, sans force, sur le flanc, avec une accélération du rythme cardiaque et des mouvements respiratoires dyspnéiques. Souvent les deux formes symptomatiques de l'intoxication coïncident, et l'état paralytique succède à

l'état convulsif. FRIEDEMANN (*Munch. med. Woch.*, 1907) a fait remarquer qu'il y a une forte hyperalgésie de la peau. Quand la dose de sérum est forte, la plupart des animaux meurent en peu d'instantes par une paralysie respiratoire. Ceux qui ne meurent pas restent quelque temps encore avec le poil hérissé, mais bientôt ils se rétablissent, et le lendemain ils semblent tout à fait normaux. »

Dans l'histoire de l'anaphylaxie du cobaye, les réactions varient notablement suivant le procédé expérimental.

On peut faire l'injection : 1° dans le péritoine ; 2° sous la peau ; 3° dans le cerveau ; 4° dans le cœur ; 5° dans la veine jugulaire.

A. L'injection péritonéale est très facile ; elle a de réels avantages : jamais par elle-même elle ne provoque d'accidents, car on ne pique jamais l'intestin qui fuit devant l'aiguille.

En outre, le procédé est tellement facile qu'on peut inoculer en une heure une

trentaine de cobayes. Mais le temps ne fait rien à l'affaire, et il ne me paraît pas que les réels avantages compensent le grand inconvénient d'une absorption variable. Je noterai toutefois que ROSENAU et ANDERSON, qui ont fait de si belles expériences, si instructives, les ont presque toujours faites par l'injection péritonéale.

B. L'inoculation sous la peau est très facile aussi et très précise ; mais l'absorption est très variable, quant à la durée. Souvent il se produit des phénomènes locaux qui suffisent à mettre en péril la vie du cobaye.

C. L'inoculation intracérébrale (adoptée par BESREDKA) est d'une pratique un peu plus délicate. On ne peut guère d'ailleurs injecter, sur un cobaye de poids moyen, plus de 0^{cc},5 de liquide. Pour les épreuves portant sur de très petites quantités de liquide, c'est un procédé excellent. Bien entendu les injections cérébrales ne sont pas, quant à leurs effets, identiques aux

injections sous-cutanées et péritonéales. Il faudra donc comparer uniquement les expériences comparables, et ne pas passer des unes aux autres pour conclure. Il est de nombreux cas où des cobayes, intensément anaphylactisés pour des injections cérébrales, ne l'ont été nullement pour des injections péritonéales.

D. L'inoculation par le cœur n'est pas très difficile. Dans un trop grand nombre de cas pourtant, on observe des accidents opératoires. On n'est certain d'être dans le cœur que si, après avoir enfoncé la très fine aiguille, on voit un jet de sang saccadé sortir de l'orifice externe. Le plus souvent le sang est rouge, ce qui indique qu'on a ponctionné le cœur gauche ou l'aorte. Mais le cœur du cobaye est tellement fragile et petit qu'on ne peut être jamais assuré que, par un mouvement très léger, soit de l'animal, soit de l'opérateur, l'injection n'ait pas été poussée ailleurs, l'aiguille ayant transfixé le cœur de part en part.

E. L'injection dans la veine jugulaire a été souvent pratiquée. Cependant l'opération n'est pas très facile et exige une certaine dextérité : mais, avec quelque habitude, on finit par la réussir toujours. Cela nécessite aussi une certaine mutilation, mais les cobayes en guérissent fort bien. Je serais tenté de croire que c'est le procédé de choix. On fait une incision latérale au cou, très près de la ligne médiane et, après une dilacération ménagée des tissus, en repoussant en dehors le sterno-mastoïdien, on voit la veine dans laquelle on fait l'injection directement sans lier sur la canule. L'injection, poussée doucement, ne reflue pas par la piqûre et il n'y a pas d'hémorrhagie secondaire.

D'ailleurs chaque opérateur, ayant pris l'habitude de tel ou tel procédé, a avantage à pratiquer toujours le même mode d'injection. (ROSENAU et ANDERSON ont fait quelquefois l'injection dans le globe oculaire.)

Les symptômes sont naturellement très variables comme intensité. On peut les classer en anaphylaxie mortelle *suraiguë* (mort en moins de cinq minutes), ou *aiguë* (mort en moins d'une heure) ou *chronique* (mort plus tardive) ; en anaphylaxie *grave* (avec symptômes intenses et rétablissement de l'animal) ; et anaphylaxie *légère* (avec symptômes se dissipant plus ou moins vite) : bien entendu toutes transitions s'observant entre l'anaphylaxie très grave et l'anaphylaxie très légère.

AUER et LEWIS préfèrent l'expression d'anaphylaxie *immédiate*.

LEWIS (cité par OTTO) a aussi observé chez le cobaye des phénomènes d'anaphylaxie locale, un œdème plus ou moins intense au siège de l'injection seconde. Cet œdème aboutit parfois à une nécrose gangréneuse qui amène à la longue la mort de l'animal.

A l'autopsie, comme sur les chiens on trouve, quand la mort n'a pas été fou-

droyante, des congestions hémorrhagiques généralisées, dans l'estomac, l'intestin, les poumons, le cœur, GAY et SOUTHARD pensent qu'il se fait des dégénérescences des capillaires, notamment dans la rate et les ganglions.

Dans l'ensemble, quant à la cause de la mort, on voit que l'animal paraît succomber à l'asphyxie. Mais quelle est la cause de cette asphyxie ? Si c'était une asphyxie par impuissance bulbaire, la respiration artificielle devrait permettre à l'animal de vivre, ce qui n'est pas. Sans avoir de preuves formelles à donner de ce que j'avance, je croirais volontiers que l'asphyxie est d'origine hématique, c'est-à-dire que le sang devient, étant intoxiqué, impuissant à maintenir la vie des cellules nerveuses : ce n'est donc pas une asphyxie dans le sens vrai du mot.

En tout cas, j'hésite un peu à accepter l'opinion récemment émise par AUER et LEWIS, qu'il s'agit d'une contraction spas-

modique des muscles lisses, petites bronchioles pulmonaires.

Et tout d'abord, parce que chez le chien on ne peut admettre cette cause de mort, de sorte qu'on serait forcé d'admettre que l'anaphylaxie est essentiellement différente chez le cobaye et le chien, ce qui n'est guère vraisemblable. En outre, comme AUER et LEWIS l'ont eux-mêmes démontré, la respiration artificielle n'empêche pas la mort de se produire, et même de se produire très vite. Il est difficile de concevoir une contraction des bronchioles telle que la respiration artificielle n'arrive pas à la vaincre. Un tel genre d'asphyxie est tout à fait inconnu en physiologie. Il faudrait prouver que, malgré la respiration artificielle, *le sang est asphyxique, c'est-à-dire qu'il ne contient pas d'oxygène.*

En outre, même en supposant que le sang, par suite de la constriction des bronchioles, ne peut plus se charger de la plus petite quantité d'oxygène, il faudrait deux

ou trois minutes pour que le cobaye mourût. Or, dans les cas d'anaphylaxie suraiguë, la mort est bien plus rapide. En plaçant des chiens dans de l'oxygène, je n'ai pas vu l'anaphylaxie suivre un cours moins rapide que chez des chiens mis à l'air libre. Il faudrait tenter la même expérience sur le cobaye. Surtout, pour rendre acceptable l'opinion d'AUER et LEWIS, il est nécessaire d'avoir l'analyse du sang, au point de vue de sa teneur en oxygène, chez des cobayes-curarisés, anaphylactisés, et soumis à la respiration artificielle.

D'ailleurs, dans leur travail, AUER et LEWIS semblent quelque peu se contredire, puisqu'ils admettent des troubles cardiaques, et un abaissement de la pression artérielle qui va jusqu'à 10 millimètres de mercure, tous phénomènes difficilement compatibles avec l'hypothèse d'une asphyxie pulmonaire par contraction des bronchioles.

AUER et LEWIS appuient leur opinion sur

une expérience intéressante qui a été répétée par BIEDL et KRAUS. L'expérience est très simple et n'est nullement contestable, en tant qu'expérience. Les cobayes ayant reçu une forte dose d'atropine ne meurent pas d'anaphylaxie immédiate.

Il pourrait sembler juste alors de penser que cette absence d'asphyxie (c'est-à-dire d'anaphylaxie) est due à ce que l'atropine empêche la contraction des fibres musculaires des bronchioles. Mais, encore que l'expérience donne certainement le résultat annoncé, il est assez téméraire de conclure que l'atropine agit uniquement en empêchant la contraction spasmodique des bronches, d'autant plus que la respiration artificielle n'empêche pas la mort (est-ce qu'une forte respiration artificielle ne va pas triompher du spasme bronchique?) et que, d'autre part, l'atropine agit certainement aussi sur les centres nerveux. Et d'ailleurs cette explication de la mort du cobaye n'explique nullement les accidents anaphy-

lactiques survenant chez le chien, le lapin, les bovidés, etc.

Chez le cobaye, comme aussi chez le chien et le lapin, il y a des variations individuelles très étendues. Des animaux traités exactement de la même manière ne se comportent pas tous de même. Récemment E. ORSINI, sur 9 cobayes réinjectés le 30^e jour par de la tuberculine, obtenait une mort en deux heures ; 4 morts en moins de dix-huit heures et 4 survies. OTTO a vu, après injection seconde de sérum de cheval, qu'il y avait une mortalité de 50 p. 100, quoique les conditions chez tous fussent identiques. Dans les expériences si nombreuses de ROSENAU et ANDERSON, on voit très bien que, même en des conditions de rigoureuse identité, les résultats ne sont pas superposables.

Il ne faut pas s'en étonner ; car avec les toxalbumines, même en première injection, les différences individuelles sont considérables. (Par exemple dans mes expériences

sur la crépitine, un chien, *Kakatoa*, a survécu, sans être malade, à la dose de 0,004, tandis qu'un autre, *Condor*, est mort en dix jours, après avoir reçu seulement 0,0014.) Puisque la première injection a déjà affecté chaque individu suivant des intensités très différentes, l'injection seconde, dont les effets sont assurément beaucoup plus compliqués, doit avoir aussi une action très différente chez les divers individus.

On a d'ailleurs constaté déjà que les cobayes d'Europe, ceux de l'Amérique du Nord, ceux du Brésil, réagissent d'une manière différente. A Washington, ROSENAU et ANDERSON constatent toujours la mort rapide par anaphylaxie après injection seconde de 0^{cc},1 de sérum. Au contraire, en France et en Allemagne, la proportion des morts est bien moindre, d'après BESREDKA et STEINHARDT, REMLINGER et OTTO. A Rio-Janeiro, VASCONCELLOS, travaillant à l'Institut Manguinhos, n'a pas pu trouver une forte anaphylaxie chez les cobayes bré-

siliens ; il l'a retrouvée chez des cobayes argentins qu'il s'est fait envoyer.

Le cobaye est l'animal de choix pour l'étude de l'anaphylaxie, car il paraît décidément beaucoup plus sensible que le lapin. Et, quoique l'expérience sur les chiens soit bien plus féconde en renseignements, il est absolument impossible de faire autant d'expériences avec des chiens qu'avec des cobayes.

Pour mieux analyser le degré de l'anaphylaxie, H. PFEIFFER a mesuré la température du cobaye. Cette étude a été reprise par différents auteurs, en particulier par SADANORI MITA, qui donne la bibliographie complète.

Il semble bien qu'on puisse ainsi mesurer l'intensité de l'anaphylaxie ; quoique la température du cobaye soit, comme le savent tous les physiologistes, assez difficile à prendre exactement, et que les moindres influences la modifient.

On prend comme unité le dixième de

degré centigrade, et on enregistre le minimum thermique observé : en même temps on tient compte du moment où ce minimum a été observé. On peut constater ainsi qu'il y a un parallélisme parfait entre les accidents anaphylactiques et l'hypothermie, en éliminant bien entendu tous les cas dans lesquels la mort survient; car la mort est quelquefois si rapide que la température n'a pas le temps de baisser.

Les accidents apparaissent quand l'abaissement thermique égale ou dépasse 3°,5. Plus l'abaissement a été marqué, plus il faut de temps pour que l'animal revienne à son niveau normal.

PFEIFFER a proposé une formule qui mesurera l'intensité de l'anaphylaxie d'après l'hypothermie. C'est une surface triangulaire ayant pour base la durée de l'hypothermie et pour hauteur le maximum de l'hypothermie. Soit θ le temps, A l'abaissement thermique maximum; l'anaphylaxie aura pour formule $\frac{\theta A}{2}$, le temps

étant mesuré en minutes, et la hauteur en dixièmes de degré au-dessous de 38°.

En appliquant cette formule, on voit que, chez les animaux qui doivent se remettre de l'anaphylaxie, $\frac{\theta}{2} \frac{A}{A}$ doit être inférieur à 30.000.

S. MITA donne des exemples intéressants de ce dosage de l'anaphylaxie. Je ne citerai que le suivant :

Dix cobayes ont reçu, il y a 21 jours, 0^{cc},01 de sérum de bœuf. Alors on injecte (deux à deux) en injection déchainante 0^{cc},5 ; 1^{cc} ; 1^{cc},5 ; 2^{cc} ; 2^{cc},5, de ce même sérum : et la formule donne respectivement 600 ; 4,050 ; 4,725 ; 9,195. Par aucun autre procédé on n'aurait pu arriver à des résultats aussi précis.

Sur le chien j'ai vu aussi des abaissements thermiques énormes ; dans un cas, la température extraordinaire de 19°,3 (*sic*). Mais je n'en ai pas entrepris la recherche méthodique, plus difficile encore que sur le cobaye, à cause des différences indivi-

duelles dues au pelage et à la taille de l'animal.

D. — AUTRES ANIMAUX.

Il est probable qu'un phénomène aussi éclatant que l'anaphylaxie doit se pouvoir observer chez tous les animaux. Toutefois DOERR ne l'a pu observer chez les souris blanches, malgré de nombreuses expériences ; non plus que FREY (cité par DOERR). On l'a observé chez les chevaux (KRAUS), les chèvres, qui sont extrêmement sensibles (KRAUS et STENITZER ; KRAUS et DOERR), les rats (ARTHUS).

Il est vrai que l'anaphylaxie du rat a été révoquée en doute. B. GALLI-VALERIO (43) n'a pas pu provoquer l'anaphylaxie chez *Mus ratus* et *Mus decumanus*, alors que des cobayes, traités de la même manière, présentaient des phénomènes anaphylactiques très graves. GALLI-VALERIO confirme donc les expériences de FREY, DORR, TROMMS-

DORFF, UHLENHUTH et WEIDANZ, qui n'ont pas pu davantage anaphylactiser les rats.

ALEXANDRESCU et CIUCA (1910) ont étudié les phénomènes de l'anaphylaxie chez les bovidés après sérovaccination anticharbonneuse. Sur un total de 70,000 animaux deux fois vaccinés ils ont observé, dans 10 p. 100 des cas, des accidents anaphylactiques ; dans un cas il y eut mort.

Ils distinguent plusieurs degrés.

1° La forme foudroyante: dyspnée intense, œdème énorme des mamelles, cyanose des muqueuses, jetage et salivation abondante, chute de l'animal avec contractions généralisées.

2° La forme très grave : dyspnée ; œdème pulmonaire, vertige, état d'hébétude pendant trois quarts d'heure environ.

3° La forme grave : prurigo intense au museau et à l'anus ; course impulsive en avant, urticaire ; le tout durant environ une demi-heure.

4° La forme légère : œdème des muqueuses

anale et vulvaire ; cyanose de la mamelle, urticaire ; pas de rumination.

Les mêmes auteurs ont observé aussi de l'anaphylaxie sur le cheval, caractérisée par une excitation extrême, de l'œdème et de l'urticaire.

FRIEDBERGER et HARTOCH ont produit l'anaphylaxie chez les pigeons, et ils la décrivent ainsi. « L'animal, immédiatement après l'injection, est pris de respirations profondes, asphyxiques. Il ouvre le bec et rend de l'écume et du mucus. Ses pattes tremblent ; il ne peut plus voler, tombe, comme épuisé, perd son équilibre, puis la respiration devient polypnéique, et enfin, au bout de dix à vingt minutes, les symptômes graves s'amendent, et en une heure il y a retour à la normale. La mort survient rarement après la première injection déchaînante, mais presque toujours après la seconde injection déchaînante. »

ARTHUS a vu aussi l'anaphylaxie chez les pigeons et les canards.

Quant aux animaux à sang froid, FRIEDBERGER et MITA viennent d'observer qu'on peut les anaphylactiser (Z. I., 1910, VIII, 245).

E. — ANAPHYLAXIE CHEZ L'HOMME.

Les phénomènes d'anaphylaxie chez l'homme sont faciles à observer chez les individus, spécialement les enfants, qui reçoivent à divers intervalles des injections de sérum antidiphthérique.

ARTHUS a le premier étudié — et on sait avec quel succès — l'action anaphylactique du sérum. En 1903, sur le conseil de CALMETTE, qui avait pu observer sur lui-même l'effet très pénible et presque dangereux d'une seconde injection de sérum, il étudia les injections répétées de sérum et il rattacha tout de suite les effets à l'anaphylaxie que je venais de décrire (1902) (*Comm. orale*).

D'ailleurs, dès le début des injections sérothérapeutiques, certains phénomènes

avaient été observés, et tout naturellement, comme j'ai été le premier à faire des injections sérothérapiques, j'ai été le premier à décrire ces accidents (*Bull. de la Soc. de Biologie*, 1891, [17 janvier, 33) : érythème, prurit, urticaire plus ou moins généralisée, avec un peu de fièvre et de malaise. Puis d'autres auteurs ont observé et décrit les mêmes phénomènes. Mais, jusqu'à PIRQUET et SCHICK (1903), on n'avait pas observé une relation entre ces éruptions sérothérapiques et le fait qu'elles n'étaient pas primitives. On ne s'était pas rendu compte qu'elles ne survenaient que lors de la seconde ou de la troisième injection ; c'est-à-dire qu'elles étaient des phénomènes anaphylactiques.

PIRQUET et SCHICK ont appelé maladie du sérum (*Serum krankheit*) ces accidents, et ils en ont donné une description détaillée.

Il faut noter d'abord que, dans certains cas, une première injection de sérum de cheval est parfaitement capable de déterminer des accidents, urticaires, arthralgies,

état nauséeux, vomissements, œdème, prurit. On a même constaté que le sérum de chevaux non immunisés par la toxine diphtérique, et normaux, peut, chez des individus prédisposés, produire ces accidents.

On peut se demander s'il s'agit alors d'anaphylaxie spontanée, naturelle, idiosyncrasique. Mais le mot idiosyncrasie n'explique rien ; il vaut mieux supposer qu'il y a eu une anaphylaxie spéciale par alimentation. Ce qui tend à prouver qu'il en est ainsi, c'est que, chez les individus soumis (pour une cause thérapeutique) à l'alimentation par la viande crue de cheval, les accidents sont constants, après une première injection de sérum de cheval (*Comm. inédite*, de RIST et Ch. RICHEL fils). Assurément il est des individus sensibles à une première injection de sérum de cheval, qui n'ont jamais mangé de la viande crue de cheval ; mais on n'est pas encore suffisamment fixé sur les limites plus ou moins rigoureusement spécifiques de l'antigène

anaphylactisant pour conclure qu'il n'y a pas eu, dans leur alimentation, des substances capables de développer un état anaphylactique spécial contre le sérum de cheval. Aussi cette constatation, qui a été formellement établie, nous paraît-elle de la plus haute importance pour prouver que, par l'ingestion alimentaire de viande de cheval, on peut provoquer un certain état anaphylactique vis-à-vis le sérum de cheval.

En tout cas ces réactions à l'injection première sont exceptionnelles. Au contraire la réaction à l'injection seconde est constante.

PIRQUET et SCHICK distinguent la réaction *immédiate* et la réaction *tardive*.

La réaction immédiate (pour l'injection seconde) se produit parfois un quart d'heure seulement après l'injection (urticaire, vomissements, prurit, état comateux et nauséux). C'est dans des cas hautement exceptionnels que, chez des individus n'ayant pas reçu d'injection première, il y a une réaction immédiate.

La réaction non immédiate qui s'observe, chez les individus prédisposés (c'est-à-dire exceptionnels), vers le 10^e jour (du 8^e au 12^e), apparaît plus tôt chez les individus réinjectés, c'est-à-dire le 5^e ou le 6^e jour. Elle est donc toujours, quoique non immédiate, accélérée. Voici la statistique que donnent PIRQUET et SCHICK sur 91 cas d'anaphylaxie.

INTERVALLE entre la première et la deuxième injection.	RÉACTION immédiate seule.	RÉACTION non immé- diat seule.	RÉACTION immédiate et non immédiate.
De 10 jours à 1 mois .	21	0	3
De 1 mois à 6 mois. .	21	5	7
Plus de 6 mois. . . .	2	30	2

Ce qui donne les proportions centésimales :

INTERVALLE entre la première et la deuxième injection.	RÉACTION immédiate seule.	RÉACTION non immé- diat, seule.	RÉACTION immédiate et non immédiate.
De 10 jours à 1 mois .	87	0	13
De 1 mois à 6 mois. .	63	15	22
Plus de 6 mois. . . .	6	88	6

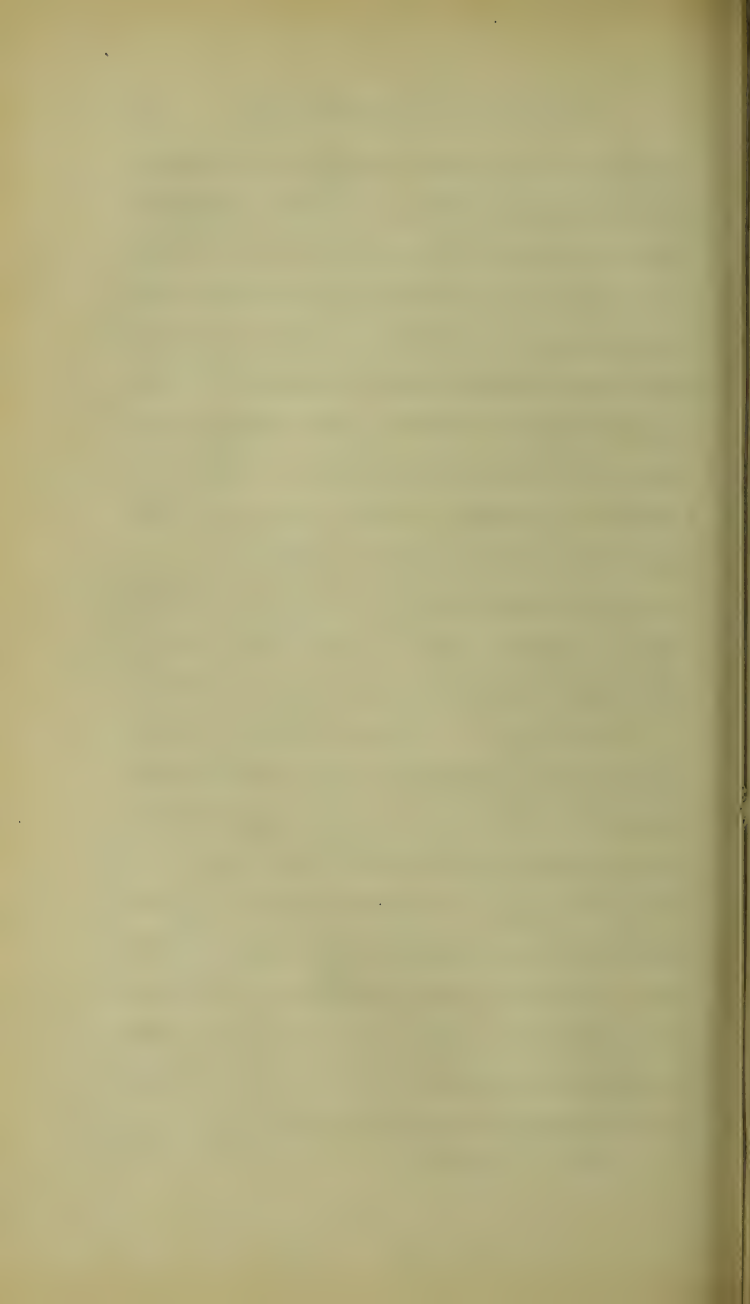
PIRQUET et SCHICK ont appelé *allergie* ce phénomène de réaction de l'organisme à une substance étrangère; mais il ne me paraît pas nécessaire d'introduire ce mot conjointement avec le mot d'anaphylaxie.

Il y a donc une anaphylaxie *locale* et une anaphylaxie *générale*, comme ARTHUS l'avait déjà vu sur les lapins. Et assurément ce n'est pas une des moindres difficultés de la question que de voir non seulement le sang et les viscères, mais encore tous les tissus, peau, système conjonctif, ganglions lymphatiques, imprégnés du poison anaphylactisant.

Si intenses et désagréables, parfois même effrayants, que soient ces accidents, ils se terminent le plus souvent par la guérison. Cependant il y a eu des cas mortels. Au Brésil, un médecin connu, s'étant fait une injection de sérum antipesteux, la renouvela un an après et mourut en quelques heures, avec coma, syncopes, et état asphyxique (*Comm. orale*). DOERR dit qu'il y

a dans la science à peu près 20 cas de mort ; mais il ajoute que dans certains cas la mort fut probablement due autant à la diphtérie qu'au sérum. A. PINARD m'a communiqué un cas où une seconde injection de sérum antistreptococcique de MARMOREK a été suivie d'accidents graves. DOERR cite aussi deux cas extrêmement graves, l'un de OTTO, l'autre de FLEXNER, mais qui ne se sont cependant pas terminés par la mort.

Comme, dans tous ces cas d'anaphylaxie chez l'homme, jamais l'injection n'a été intraveineuse, et que cependant les phénomènes ont été très graves, comme, d'autre part, les expériences faites en grand nombre chez les animaux ont prouvé que les injections intraveineuses produisent des accidents plus rapides et plus intenses que les injections sous-cutanées, on peut hardiment en conclure : 1° que l'homme est extrêmement sensible à la réaction anaphylactique ; 2° que les injections secondes intraveineuses offrent toujours un réel danger.



DES SUBSTANCES
ANAPHYLACTISANTES EN GÉNÉRAL.

Il convient d'abord d'éliminer les substances, toxiques ou non, qui par une première injection veineuse ne confèrent pas l'état anaphylactique. J'ai déjà rapporté plus haut l'expérience d'ADUCCO, qui, en 1894, avait vu que les chiens sont plus sensibles à l'action de la cocaïne quand on leur en a donné une dose antérieure. Mais il est impossible de dire au bout de 3 ou 4 jours qu'il n'y a pas là un phénomène d'accumulation, et l'expérience d'ADUCCO ne porte que sur l'élévation thermique, un peu plus rapide, pour des doses d'ailleurs très voisines.

J'ai essayé avec la cocaïne sur les lapins

de reprendre l'expérience d'ADUCCO, et je n'ai pas pu trouver sur eux d'anaphylaxie véritable, non plus que sur les cobayes. Tout au moins les résultats sont-ils tellement faibles qu'on ne peut rien conclure. Pour l'apomorphine les résultats ont été un peu moins insignifiants.

En étudiant (par injection intrapéritonéale) sur le chien la dose émétisante, il m'a paru que la sensibilité augmentait quelque peu. Mais, comme la sensibilité individuelle varie plus que du simple au double chez les différents chiens (soit, en poids de chlorhydrate d'apomorphine, nécessaire pour amener le vomissement après injection péritonéale, de 0,0005 à 0,00019), il serait téméraire de conclure à une action anaphylactisante. DOERR n'a pas vu davantage d'anaphylaxie après injection de strychnine. ROSENAU et ANDERSON ont expérimenté aussi sans résultat avec la tyrosine et la leucine.

Peut-être quelque jour trouvera-t-on

qu'il y a une légère anaphylaxie après injection de cristoalloïdes; mais jusqu'à présent tout semble prouver que les seuls colloïdes sont capables de la provoquer : de même que les colloïdes sont seuls capables de provoquer des réactions d'immunité. Il y a même des albuminoïdes cristallisés, comme l'édestine, sur laquelle ROSENAU et ANDERSON ont expérimenté en employant un produit très pur, et ils n'ont pas pu voir (sur le cobaye) d'anaphylaxie.

Donc aucun cristoalloïde ne provoque l'anaphylaxie; mais d'autre part tous les colloïdes, à peu près sans exception, sont aptes à la provoquer. Je l'ai vue avec les congestines extraites du corps des actinies (*Anemonia sulcata*, *Anthea cereus*) ou des subérites (*Suberites domuncula*), ou des moules (*Mytilus edulis*). ARTHUS l'a vue avec le sérum de cheval; et d'innombrables auteurs ont pu la constater avec tous les sérums hétérogènes sans exception (sérum de bœuf, d'anguille, de chèvre, etc.).

Le mot de sérum hétérogène veut dire sérum d'un animal d'une autre espèce. Mais il n'y a pas seulement les différences spécifiques ; il y a aussi des différences individuelles, de sorte que le sérum d'un individu est dans une certaine mesure hétérogène pour un autre individu, quoique l'espèce soit la même.

J'ai cherché à éluder cette question. Elle est fort intéressante, car elle introduirait dans la science ce qui n'a pas été encore (ou à peine) abordé jusqu'à présent, *la physiologie individuelle*, et je dois dire que les résultats ont été à peu près nuls.

A cet effet, j'injectais à des chiens par transfusion directe une certaine quantité de sang ; et un mois après au même chien transfusé je réinjectais le sang du même chien transfuseur. La quantité de sang qu'on peut injecter (sans déterminer la mort) par transfusion directe est d'environ 10 à 12 p. 100 du poids du corps (du transfusé). Or si, un mois après, on transfuse

de nouveau, on peut injecter 5, 6, 7, 8 et même 9 p. 100 sans déterminer d'accident, sans qu'il y ait quelque symptôme d'anaphylaxie. Des expériences négatives ne comportent jamais de solution définitive; pourtant il paraît bien que l'injection d'un sang spécifiquement homogène ne provoque pas l'anaphylaxie.

Les expériences, faites avec les sérums hétérogènes, sont innombrables. On en a fait aussi avec les substances albuminoïdes les plus diverses. Avec l'ovoalbumine (MAGENDIE (1839); VAUGHAN et WHEELER), avec le lait (ARTHUS, BESREDKA), avec tous les extraits d'organes, quels qu'ils soient (hématies, spermatozoaires, cristallin), avec les albumines végétales extraites des haricots (RAUBITSCHER); du *Hura crepitans* (Ch. RICHER), avec l'extrait du riz, des haricots, du froment (KARASAWA), avec l'huile de lin, l'huile de ricin, le beurre de cacao (UHLENHUTH et HAENDEL); avec les albumotoxines produites par les

microbes (KRAUS et DOERR) ; avec les cellules de la levure (ROSENAU et ANDERSON), avec les corps des microbes morts, etc. Toutes les substances albuminoïdes sont dans ce cas. Aussi, ce qui serait à chercher, ne serait-ce pas les substances albuminoïdes qui déterminent l'anaphylaxie, mais bien celles qui ne la déterminent pas. Car, s'il en existe, ce qui est douteux, elles sont assurément en petit nombre.

ABELOUS et BARDIER ont extrait de l'urine humaine une substance hypotensive, insoluble dans l'alcool, soluble dans l'eau, précipitant par le sulfate d'ammoniaque et non dialysable, laquelle a été manifestement anaphylactisante chez le chien et le lapin.

POZERSKI a constaté aussi l'anaphylaxie pour la papaïne, à la fois l'anaphylaxie locale et l'anaphylaxie générale.

DUNGERN et HIRSCHFELD ont vu l'injection du liquide testiculaire dans l'oreille des lapins, qui provoque une assez notable

réaction quand c'est l'injection première, provoquer, en injection seconde, une réaction extrêmement forte.

ROSENAU et ANDERSON avaient déjà noté que l'injection de l'extrait placentaire est anaphylactisante. Reprenant cette expérience, GOZONY et WIESINGER ont trouvé un fait assez intéressant. Le sérum de deux femmes éclamptiques fut injecté à des cobayes, et, 48 heures après, ces cobayes furent soumis à l'injection de liquide amniotique normal, lequel détermina des phénomènes anaphylactiques mortels, alors que le liquide amniotique est sans action sur des cobayes normaux. On peut en inférer (encore que l'expérience doive être assurément répétée) que le sérum des femmes éclamptiques contient des substances anaphylactisantes contre les albuminoïdes du liquide amniotique. De là peut-être quelque rapport pathogénique avec l'éclampsie puerpérale.

J'avais pensé que l'émétine, substance

crystallisable, que l'on peut préparer à l'état de très grande pureté, pourrait donner l'état anaphylactique. Et en effet l'émétine à la dose de 0,004 environ (en injection veineuse chez le chien) provoque des vomissements, de la diarrhée et la mort au bout de deux ou trois jours, avec des hémorragies intestinales, et une congestion intense de toute la muqueuse digestive. Pourtant il est presque impossible de constater régulièrement une anaphylaxie quelconque, encore que *dans certains cas* quelques phénomènes similaires apparaissent (prurit intense) lors de l'injection seconde, déchaînante, faite 30 à 50 jours après la première injection.

Quoique les substances définies cristallisables ne produisent pas d'anaphylaxie, il y a en apparence une exception pour quelques médicaments comme le quinine, l'antipyrine et l'iodoforme, qui, chez certains individus prédisposés, déterminent fatalement l'urticaire et le mal-

être anaphylactique. BRUCK a fait à cet effet une assez curieuse expérience. Le sang d'un malade (qui avait été reconnu sensible à l'iodoforme) a été injecté à des cobayes. Or ces cobayes ont eu des accidents anaphylactiques quand on leur a injecté de l'iodoforme, à des doses inoffensives pour les cobayes normaux. L'expérience a été répétée par KLAUSNER avec le même résultat. BRUCK pense qu'il s'agit d'une anaphylaxie, indirecte en quelque sorte, produite par des substances protéiques dérivant de l'action de l'iode sur les protéiques de l'organisme. Là encore, comme dans beaucoup des problèmes que nous indiquons ici, de nouvelles recherches, probablement fructueuses, sont à entreprendre.

H.-G. WELLS a fait avec une albumine pure, extraite de l'œuf, et cristallisable, de très belles expériences. Il a constaté qu'il suffisait, pour sensibiliser un cobaye, de la quantité, colossalement faible,

de 0^{gr},000 000 05, avec la quantité très faible de 0^{gr},000 05 en injection déchaî-nante. Chauffée à 100° pendant 45 minutes, cette albumine perd toute toxicité, mais elle peut encore sensibiliser. WELLS a aussi étudié l'influence de la digestion tryptique sur cette albumine, et il a trouvé qu'au bout d'un temps extrême-ment long le pouvoir sensibilisateur diminue. Mais la diminution est faible, surtout si l'on considère la prolongation de l'expérience. Au bout de 59 jours de digestion l'albumine cristallisable était encore sensibilisante à la dose de 0^{gr},1.

DOERR, résumant judicieusement, comme d'habitude, ces expériences sur l'action chimique des matières albuminoïdes, en tant qu'anaphylactogènes, conclut ainsi :

1° Les substances anaphylactisantes sont des albumines : globulines, pour le sérum ; albumines, pour le blanc d'œuf.

2° Toutes actions chimiques détruisent rapidement ce pouvoir anaphylactisant,

mais ne le détruisent qu'en partie. Les résidus, qui sont actifs, peuvent, suivant la quantité, agir comme sensibilisants, ou comme toxiques.

3° Nulle substance chimiquement définie ne peut agir comme anaphylactogène. (ABDERHALDEN et WEICHARDT n'ont eu que des résultats négatifs avec les acides amidés.)

A la limite qui sépare les colloïdes des cristalloïdes il y a les peptones. Mais il est assez difficile d'expérimenter avec les peptones ; car les peptones du commerce (peptones de WITTE) constituent un produit très complexe. ARTHUS, avec la peptone de WITTE, a obtenu une anaphylaxie manifeste, mais légère (sur le lapin). ROSENAU et ANDERSON n'ont jamais obtenu qu'une très faible anaphylaxie. BIEDL et KRAUS ont pensé aussi que l'anaphylaxie était produite par la peptone, et ils penchent même à croire — quoiqu'ils ne l'aient jamais formellement exprimé —

que tous les phénomènes d'anaphylaxie sont dus uniquement à la peptone. C'est là une opinion qui semble absolument inacceptable, et sur laquelle il n'y a pas lieu d'insister, puisque aussi bien les quantités de peptone contenues dans le sérum sont minimales, d'un millième peut-être ; par conséquent, il faudrait admettre que la dose efficace de peptone serait dans certains cas de 0^{gr},000 000 001, ce qui est bien invraisemblable.

La gélatine est, comme la peptone, à peu près inefficace : ARTHUS a fait deux expériences qui ne sont pas très probantes.

PICK et YAMANOUCHI ont essayé de transformer par des actions chimiques les albuminoïdes, et ils ont vu que la digestion du sérum par la pepsine chlorhydrique n'empêchait pas l'anaphylaxie de se produire. Après la digestion tryptique du sérum, en milieu alcalin, il y a encore parfois des phénomènes anaphylactiques ; mais le plus souvent ils font défaut (682).

Le précipité nitrique (xanthoprotéine) de l'albumine du sérum, de même que l'ioduration de cette albumine, n'empêchent pas l'anaphylaxie, encore qu'alors elle devienne assez irrégulière. Cela a été vu aussi par ROSENAU et ANDERSON.

HARTOCH et SSIRENSKIJ ont été un peu plus loin. Ils ont vu qu'en mettant du sérum en contact avec la trypsine pancréatique, on obtient des produits qui, en première injection même, déterminent des symptômes toxiques plus ou moins analogues à ceux de l'anaphylaxie. Ils en arrivent à conclure que l'état anaphylactique est dû non pas à l'albumine elle-même, mais à certains produits de dédoublement de l'albumine (probablement plus ou moins analogues aux peptones).

On a beaucoup étudié cette action des divers agents chimiques sur l'antigène anaphylactisant, non seulement parce que l'intérêt théorique est très grand, mais encore, et surtout, parce qu'au point de

vue pratique, il serait d'énorme importance d'annihiler ou tout au moins d'atténuer les effets anaphylactisants du sérum.

ROSENAU et ANDERSON ont multiplié ces essais avec les agents chimiques les plus divers, en particulier avec le permanganate de soude (que j'ai aussi employé à la dose de 1 p. 100 sans résultat) ; de toutes leurs recherches, et de celles d'autres auteurs, il ressort en toute évidence que l'antigène anaphylactisant est extrêmement résistant aux actions chimiques. Tant que la molécule albuminoïde n'est pas complètement détruite, même lorsqu'elle est aussi fortement dédoublée que par la digestion tryptique, elle demeure anaphylactisante.

Il me suffira d'indiquer ici les différentes manutentions qu'on lui a fait subir (d'après BESREDKA), l'acide butyrique, le citrate de chaux, le chloroforme, l'invertine, la myrosine, l'émulsine, la morphine, la strychnine, l'eau oxygénée, les sels de magnésium et d'ammonium, la bile de bœuf,

le formol, etc. L'antigène anaphylactisant passe par les bougies de porcelaine, diffuse par les sacs de collodion, n'est pas transformé par les rayons RÖNTGEN, n'est pas absorbé par les cellules cérébrales, résiste à la congélation, et ne se fixe pas sur le noir animal.

La chaleur à 100°-105° n'empêche pas l'effet anaphylactisant des antigènes. Mais ce n'est là qu'un fait brut, et il importe de l'analyser dans ses détails qui sont multiples.

Il convient d'abord de bien préciser les termes, pour essayer de mettre un peu de clarté dans un sujet très obscur.

Il y a en effet deux phénomènes distincts qu'il faut dissocier. C'est d'abord la *préparation* de l'état anaphylactique ; c'est-à-dire l'injection de substances anaphylactisantes, que nous appellerons, pour simplifier, substances *préparantes* ; et en second lieu, par l'injection seconde, le *déchaînement*

de l'anaphylaxie, avec production des symptômes foudroyants de l'anaphylaxie même : nous appellerons ces substances, les substances *déchainantes*.

Il y a donc à envisager quelles sont les substances préparantes (ou anaphylactisantes) et quelles sont les substances déchainantes (amenant le choc anaphylactique).

Dans la majeure partie des cas, la substance préparante est la même que la substance déchainante, et il en serait toujours ainsi si la spécificité était absolue. Nous verrons tout à l'heure que, si extraordinairement limitée que soit la spécificité (c'est-à-dire l'identité entre la substance préparante et la substance déchainante), on ne peut cependant prétendre qu'elle soit absolument complète.

Nous étudierons d'abord l'action de la chaleur sur les albumines en tant que substances préparantes.

BESREDKA, dans ses intéressantes études,

appelle *sensibilisines* les substances qui déterminent l'état anaphylactique. Mais, comme ces substances sont, en somme, toutes les matières albuminoïdes, il me paraît plus justifié de leur donner un nom plus général, n'impliquant aucune analogie chimique dans leur structure, et de les appeler substances *préparantes*.

Tout d'abord un fait est évident, si l'on opère sur des albumines toxiques. C'est que la chaleur diminue énormément l'action toxique de la toxalbumine, même sans qu'il y ait coagulation. Or, malgré cette désintoxication de la toxine, elle n'en reste pas moins une substance anaphylactisante très efficace. Par exemple la crépitine non chauffée, qui est toxique à la dose de 0^{gr},001, après chauffage, est toxique à la dose de 0^{gr},030. De même la congestine. Et cependant ces toxines chauffées sont capables d'agir aussi bien lors de l'injection première (anaphylactisante) que lors de l'injection seconde (déchainante). Même il m'a paru

que, pour développer un état anaphylactique intense, il était avantageux d'employer des toxines chauffées; car alors on peut les injecter en proportion très forte.

Il en est à peu près de même pour le sérum (de cheval ou de bœuf) dont on peut diminuer notablement la toxicité en le chauffant à 60°. (ROSENAU et ANDERSON, BESREDKA, DOERR, etc.)

Toutefois cette action de la chaleur sur les toxines est complexe. Car, si, au lieu de les chauffer à 50-60°, on les chauffe, en solution diluée et alcaline, à 45°-50° pendant quelques heures, on augmente la toxicité dans une proportion considérable, de 1 à 3 ou 4. Je n'oserais dire que le phénomène est général; mais je l'ai constaté nettement pour les diverses variétés de crépito-congestine et d'actino-congestine. Par conséquent, au-dessus de 60°, l'activité des toxines est diminuée; de 40° à 50° elle est augmentée.

Dans aucun cas le pouvoir anaphylactisant n'est alors aboli.

La limite de température à laquelle ce pouvoir est aboli n'a pas été fixé avec certitude, et il paraît qu'il varie suivant les diverses substances. J'ai vu que l'effet anaphylactisant de l'actino-congestine est diminué quand la substance a été chauffée à 103° pendant trois minutes. Ce n'est pas là une donnée générale ; car avec la crépitine on n'abolit pas le pouvoir *préparant* par le chauffage à 103° pendant trois minutes, comme l'indique le tableau suivant : (la dose *préparante* a été de la crépitine chauffée, la dose *déchainante* a été de la crépitine non chauffée.)

NOMS DES CHIENS	JOURS d'intervalle entre les deux injections.	DOSE préparante (en milligr. par kg.).	DOSE déchainante (en milligr. par kg.).	ANAPHY- LAXIE
<i>Estramadure.</i>	50	11,4	4,0	Forte.
<i>Madeira.</i> . . .	37	23,0	1,0	Nulle.
<i>Cayenne.</i> . . .	34	3,3	4,0	Forte.
<i>Ananasa.</i> . . .	33	3,5	1,8	Assez forte.
<i>Almeida.</i> . . .	31	14,0	6,0	Faible.
<i>Caraïbe.</i> . . .	30	14,8	1,0	Assez forte.
<i>Panama.</i> . . .	29	16,8	0,28	Très forte.
<i>Uruba.</i> . . .	28	41,0	4,7	Faible.

Il est à noter que sur le chien *Caräibe* l'anaphylaxie ne s'est manifestée que par des démangeaisons frénétiques, et un prurit exceptionnellement intense qui a duré près de vingt minutes.

ROSENAU et ANDERSON (1908), ayant chauffé pendant une heure du sérum de cheval dilué dans trois volumes à 100°, ont vu disparaître les effets anaphylactisants presque complètement, mais non complètement, puisque, sur sept cobayes ainsi traités, il en est trois qui ont présenté des symptômes (douteux) d'anaphylaxie.

Ce qui rend la conclusion difficile, c'est, comme l'ont fait remarquer ROSENAU et ANDERSON, que d'extrêmement petites quantités de sérum peuvent anaphylactiser, de sorte que l'effet anaphylactisant s'observe même si un centième seulement du sérum n'a pas été décomposé par la chaleur.

Ils ont alors supposé — et avec très juste raison, suivant nous — que l'action de la chaleur sur le sérum est due en grande

partie à ce qu'il y a eu coagulation ; car, en opérant sur le sérum, l'albumine d'œufs et le lait desséchés, on peut les chauffer même à 170° sans leur faire perdre leurs propriétés préparantes. Du lait (desséché) et chauffé à 170° pendant dix minutes a été aussi anaphylactisant que du lait frais. Il en fut de même pour le sérum de cheval (desséché), qui resta *préparant* après avoir été chauffé tantôt deux heures à 130°, tantôt dix minutes à 170°.

Cette expérience ingénieuse concorde avec tout ce que nous savons sur la résistance des albumines desséchées à la chaleur.

Mais ce sont là des conditions toutes particulières, et, lorsqu'on parle d'une substance thermostable, on sous-entend : thermostable en solution aqueuse.

Tout rend l'expérience difficile à préciser ; car, pour éviter les coagulations, il faut diluer le sérum (ou la toxine) ; et puis comment, dans l'action de la chaleur, comparer la durée à l'élévation de la tempéra-

ture. Une température de 120° pendant 3 minutes est-elle comparable à une température de 100° pendant 30 minutes et de 90° pendant une heure ?

On doit donc se contenter de cette indication générale, assez vague, mais certaine cependant ; que par le chauffage *on diminue beaucoup la toxicité, et notablement l'effet anaphylactisant.*

On peut alors en définitive supposer, avec DOERR et avec BESREDKA, que la substance anaphylactisante (quelle qu'elle soit) est lentement et progressivement détruite par la chaleur (quand elle est en dissolution) ; elle est donc, dans une certaine mesure, en solution aqueuse, thermostable.

Si nous abordons maintenant l'étude de la substance *déchaînante*, nous nous heurterons aux mêmes difficultés.

Dans certains cas, la toxine chauffée à 103° pendant 3 minutes a gardé tout son pouvoir déchaînant, comme l'indique l'expérience suivante.

Trois chiens reçoivent le même jour, par kilogr. : *Nemrod*, 0,025 ; *Enoch*, 0,025 ; *Balaam*, 0,08 d'une congestine chauffée à 103° pendant 3 minutes. (Cette congestine non chauffée était toxique à 0,055.) *Balaam*, chien neuf, n'a aucun phénomène. *Nemrod* qui avait reçu, il y a 66 jours, 0,05 de cette congestine chauffée, est très légèrement malade ; *Enoch* qui avait reçu, il y a 66 jours, 0,05 de cette congestine non chauffée, meurt en deux heures, avec intenses hémorragies dans le tube digestif.

Mais, d'autre part, avec le chauffage du sérum on diminue énormément ses propriétés déchainantes (ROSENAU et ANDERSON ; BESREDKA).

Voici l'expérience de BESREDKA (*loc. cit.*, p. 21).

Trois portions de sérum ont été chauffées pendant 20 minutes à 76°, à 89°, à 95°, et de chaque échantillon il a été injecté 1/4 de centimètre cube dans le cerveau de deux cobayes sensibilisés (ce même

sérum non chauffé tue des cobayes sensibilisés à la dose de 1/4 de centimètre cube). Or, des deux cobayes qui avaient reçu du sérum à 76°, l'un a été assez malade, mais a survécu ; l'autre n'a presque rien eu. Les quatre autres, ayant reçu du sérum à 89° et à 95° n'ont rien eu, ou à peine.

De même aussi ROSENAU et ANDERSON ont vu qu'en chauffant du sérum à 100° pendant une heure, ils lui faisaient perdre tout son pouvoir déchainant. Sur six cobayes réinjectés par ce sérum chauffé, aucun ne fut malade.

BESREDKA a donc admis, vu la thermostabilité (relative) des substances préparantes, et la thermolabilité (relative) des substances déchainantes, qu'il y a dans le sérum deux substances différentes ; l'une *préparante* (sensibilisine), non détruite par la chaleur ; l'autre, *déchainante* (antisensibilisine), qui est détruite par la chaleur.

KRAUS et VOLK ont fait quelques expériences qui confirment pleinement cette

opinion de BESREDKA. Ils admettent aussi qu'il y a, dans le sérum de cheval, deux sortes de substances ; préparantes qui sont thermostables ; déchaînantes qui sont thermolabiles, celles-là probablement unies aux albuminoïdes, sinon elles-mêmes albuminoïdes, et disparaissant quand l'albuminoïde est coagulé. Par conséquent, lorsqu'un animal a été sensibilisé par du sérum chauffé, l'anaphylaxie ne peut être déchaînée que par du sérum non chauffé. D'autre part, chez les animaux passivement anaphylactisés, l'anaphylaxie n'est déchaînée que par du sérum non chauffé.

A vrai dire, ces dissociations par la chaleur du pouvoir préparant et du pouvoir déchaînant sont quelque peu fragiles. Même DOERR et RÜSS concluent de leurs recherches dans un sens tout à fait opposé aux conclusions de BESREDKA, de KRAUS et VOLK, et ils admettent que la substance déchaînante et la substance préparante sont identiques ; car elles se comportent de même lors-

qu'elles sont chauffées ; c'est-à-dire que les sérums chauffés à 80° ont perdu à la fois leur pouvoir préparant et leur pouvoir déchaînant.

En tout cas, quand on parle de l'action de la chaleur sur les propriétés préparantes et déchaînantes des antigènes, il faut se bien garder de généraliser ; car les divers liquides organiques ne se comportent pas de même. Et puis le degré de dilution joue un rôle important. Le lait peut être chauffé à 130° sans perdre rien de son pouvoir soit préparant, soit déchaînant. (Est-ce parce que le lait chauffé à 130° ne se coagule pas, comme le font les sérums?) Plus on étudie la question, plus on la trouve difficile à résoudre ; plus il est imprudent de formuler une théorie générale d'ensemble sur l'action de la chaleur.

A côté de toutes ces tentatives faites pour dissocier par la chaleur les substances préparantes et les substances déchaînantes contenues dans le sérum, il faut citer les

importantes recherches de GAY et ADLER, de GAY et SOUTHARD qui ont tenté la séparation chimique.

Ils ont employé le sulfate d'ammoniaque qui précipite les albumines. Si l'on précipite le sérum par le tiers de son volume d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, on obtient un précipité qui a perdu ses propriétés déchaînantes, mais conservé ses propriétés préparantes. GAY et ADLER ont appelé *euglobuline* cette substance qu'ils avaient précédemment appelée *anaphylactine*. Cette euglobuline est donc le type des substances préparantes, puisqu'elle ne contient pas la substance déchaînante. Il est à remarquer qu'elle provoque, plus rapidement que le sérum normal, en 5 jours au lieu de 10 jours, l'état anaphylactique.

DOERR et RAUBITSCHK (loc. cit., 883) ont traité le sérum de cheval dilué par CO². Le précipité (globuline), redissous et injecté à des cobayes, s'est montré anaphylactisant, mais l'anaphylaxie a paru seule-

ment au bout de 33 jours, tandis que d'autres cobayes, ayant reçu la partie non précipitée du sérum, étaient anaphylactisés déjà au 22^e jour. Mais en somme l'expérience est moins probante que celle de GAY et ADLER, puisque l'épreuve n'a pas été faite des propriétés déchaînantes de la globuline carbonique.

VAUGHAN et WHEELER ont aussi essayé de séparer par l'alcool dans le blanc d'œuf la substance toxique. Mais ils opéraient en ajoutant de la soude à 2 p. 100 et à une température de 78°. Cette substance toxique, soluble dans l'alcool, est préparante; mais il ne me semble pas qu'elle soit déchaînante. En tout cas, même les propriétés préparantes de cet extrait alcoolique ne sont nullement comparables à celles de l'albumine d'œuf inaltérée.

J'ai pu, à ce qu'il me semble, réaliser avec netteté la séparation du pouvoir déchaînant et du pouvoir préparant des

antigènes, et cela, avec l'actino-congestine.

Si l'on traite la congestine brute, précipitée de l'extrait aqueux des actinies, par quatre fois son volume d'alcool à 95° (et plusieurs fois redissoute et précipitée) par des proportions variables d'alcool, on peut, en fractionnant les précipitations, obtenir deux corps qui sont assez différents l'un de l'autre : l'un est grisâtre, mucoïde, insoluble dans des liqueurs contenant 35 p. 100 d'alcool, difficilement soluble dans l'eau ; l'autre est jaune, d'un beau dichroïsme, facilement soluble dans l'eau, et complètement soluble dans des liqueurs contenant 50 p. 100 d'alcool. Nous les appellerons, pour simplifier, congestine *noire* (insoluble dans 33 p. 100 d'alcool) et congestine *jaune* (soluble dans 50 p. 100 d'alcool).

Or ces deux congestines séchées et purifiées ont une force toxique à peu près identique. La limite de toxicité est voisine de 0^{sr},045 pour la congestine noire, et

0^{gr},055 pour la congestine jaune. Après diverses tentatives, trop nombreuses pour être indiquées ici, j'ai reconnu que la congestine noire n'est pas du tout déchaînante (quoique un peu plus toxique que la jaune) mais qu'elle est plus préparante que la jaune.

Voici l'expérience qui le prouve.

Quatre chiens reçoivent chacun 0^{gr},04 (par kil.) de congestine : deux chiens, *Escarbagnas* et *Lexempt*, de la congestine noire ; deux autres chiens, *Cléante* et *Adrasta*, de la congestine jaune. 35 jours après l'injection première, je fais une injection seconde de 0^{gr},01 de congestine noire à *Escarbagnas* et à *Cléante* : nul effet. Au contraire, en injectant de la congestine jaune, 0,0029 à *Adrasta*, et seulement 0,0020 à *Lexempt*, je déchaîne chez ces deux chiens des accidents anaphylactiques formidables, surtout chez *Lexempt* qui meurt en trois heures, sans se remettre de la sidération initiale. *Adrasta*, après acci-

dents très graves, semble se remettre, mais meurt dans la nuit.

Cette expérience comporte une conclusion importante et formelle ; c'est que la spécificité n'est pas absolue, autrement dit que *la substance préparante et la substance déchaînante ne sont pas les mêmes* ; car la congestine noire n'est pas du tout déchaînante et est plus préparante que la congestine jaune. Quand donc on parle de la spécificité des réactions anaphylactiques, c'est qu'on n'a pas affaire à des produits purs, homogènes, mais bien plutôt à des mélanges. Il est évident que, quand on emploie le sérum de cheval, on a un produit extrêmement complexe. Les congestines des actinies, du *Hura crepitans*, quoique plus homogènes, sont encore des mélanges de substances très voisines qu'on arrivera difficilement à dissocier. Tout nous autorise à admettre que le pouvoir sensibilisateur (ou préparant) et le pouvoir déchaînant appartiennent à deux groupements albumi-

noïdes ou albumoïdes voisins, mais non identiques. Il s'agit de savoir en faire la dissociation. C'est la chimie physiologique qui aura le dernier mot dans cette question de biologie ; mais c'est une chimie physiologique toute spéciale.

Si donc nous parlons de la spécificité des réactions anaphylactiques, c'est parce que, dans les liquides organiques que nous employons, et qui sont complexes, la substance préparante coexiste toujours avec la substance déchaînant. L'expérience faite avec la congestine des actinies est à ce point de vue très instructive. Si j'avais opéré avec la congestine brute, j'aurais pu conclure à la rigoureuse spécificité ; mais, en isolant dans cette complexe congestine deux substances différentes (quoique très analogues), on peut prouver que la spécificité n'est pas absolue, puisque la congestine qui est la plus active pour anaphylactiser n'a aucune action pour déchaîner.

Si donc il est vrai, comme le peuvent

faire supposer les expériences de BESREDKA sur la chaleur, que des liquides organiques déterminés renferment ces deux substances conjointement, et toujours associées l'une à l'autre, on sera alors tenté de croire à la spécificité, puisque c'est le même liquide qu'on emploie. Le sérum de bœuf contient une substance préparante spéciale et une substance déchaînante qui est à côté d'elle ; le sérum de cheval contient une substance préparante spéciale, et une substance déchaînante spéciale qui est à côté d'elle. Aussi le sérum de bœuf ne prépare-t-il que contre le sérum de bœuf, et non contre le sérum de cheval ; le lait de vache ne prépare que contre le lait de vache et non contre le lait de jument. Voilà tout ce que l'on a le droit de conclure, et nullement que la substance préparante est la même que la substance déchaînante.

Dans un assez grand nombre de cas, il n'y a manifestement aucune spécificité absolue de la réaction anaphylactique. La

spécificité ne s'exerce pas pour la nature de tel ou tel organe. RANZI a injecté à des cobayes et à des lapins (sous la peau) des extraits d'organes de cheval, de mouton et d'homme, ainsi que des extraits de tumeurs malignes, et il a vu que les animaux anaphylactisés le sont pour tous les organes (et le sérum) d'animaux de même espèce, de telle sorte que l'anaphylaxie est limitée à l'espèce animale, mais non à la nature même (glandes, muscles, foie, sang) de la substance injectée.

Il n'y a à cet égard qu'une exception assez singulière; c'est celle du cristallin. P. ANDREJEW a vu que les extraits de cristallins, quelle que soit l'espèce animale sur laquelle on les prend, sont anaphylactisants l'un vis-à-vis de l'autre, mais qu'ils n'anaphylactisent pas contre d'autres extraits d'organes, de sorte qu'ici c'est la spécificité de l'organe, et non la spécificité de l'espèce animale qui est en jeu.

Même les auteurs qui sont le plus net-

tement partisans de la spécificité de l'anaphylaxie, comme ROSENAU et ANDERSON, reconnaissent qu'elle n'est que relative ; le lait de jument par exemple et le lait d'ânesse étant l'un pour l'autre anaphylactisants et réciproquement.

Quoique la crépitine et l'actino-congestine soient absolument différentes l'une de l'autre, par leur origine, leur dose toxique et leurs effets, cependant j'ai vu qu'elles produisaient quelque anaphylaxie l'une vis-à-vis de l'autre. Même il m'a paru qu'on pouvait nettement la constater quand on attend très longtemps. Deux chiens (*Panama* et *Kakatoa*) qui avaient reçu de la crépitine depuis huit mois et étaient en parfait état de santé ont présenté des symptômes anaphylactiques très intenses, avec mort rapide (dans des convulsions, ce qui est exceptionnel chez le chien), dès qu'ils eurent reçu la congestine des actinies. Je dois dire que d'autres animaux anciennement traités par la crépitine, comme

Kakatoa et *Panama*, n'ont rien présenté d'analogue. D'autre part, j'ai vu deux chiens ayant reçu de la congestine (*Joas* et *Isaïe*, *loc. cit.*, 792) depuis longtemps, présenter des symptômes d'anaphylaxie intense par l'injection de crépitine, ce qui démontre bien que pour ces deux poisons si différents, crépitine et congestine, il y a interchange des phénomènes anaphylactiques.

GAY et SOUTHARD ont aussi beaucoup insisté sur la spécificité relative de l'anaphylaxie : 9 cobayes reçurent de l'albumine d'œuf en injection préparante. De ces 9 cobayes, 3 reçurent en injection déchaînannte de l'albumine d'œuf : il y eut deux morts ; 3 reçurent du sérum de cheval : il y eut une mort et deux malades. 3 reçurent du lait : il y eut deux malades. De même sur 6 cobayes ayant reçu du lait en injection préparante, 2 reçurent en injection déchaînannte du sérum de cheval et furent nettement malades ; 2 reçurent de l'albumine

d'œuf et présentèrent de très légers symptômes anaphylactiques.

Aussi GAY et SOUTHARD, se fondant sur ces expériences et sur celles que j'ai mentionnées plus haut, avec l'euglobuline, concluent-ils que la substance qui sensibilise, *anaphylactine*, ou substance préparante, n'est pas identique avec la substance qui déchaîne et intoxique en injection seconde.

On a vu que nos expériences avec la congestine noire et la congestine jaune confirment pleinement cette opinion.

Or, dire que la substance déchaînante et la substance préparante ne sont pas identiques, c'est en réalité nier la spécificité de l'anaphylaxie.

Mais, au point de vue pratique, la spécificité est absolue; car il se trouve, ainsi que nous l'avons déjà établi, que, dans les liquides complexes qu'on emploie (extraits d'organes, albumines animales ou végétales, sérums, liquides de cultures microbiennes, etc.), les deux substances, préparante et

déchaînante, coexistent toujours, si l'on n'en a pas fait au préalable par divers agents chimiques quelque séparation imparfaite. Autrement dit, supposons que l'on appelle A la substance préparante ; B la substance déchaînante ; comme dans les liquides organiques il y a toujours $A + B$, on parle de spécificité ; car on n'a jamais affaire qu'au mélange $A + B$.

Avec cette réserve — qui est d'ailleurs formelle — les phénomènes anaphylactiques sont le plus souvent rigoureusement spécifiques, si bien qu'on peut distinguer l'anaphylaxie par sang de bœuf, ou de mouton, ou de chien ou d'homme ; par lait de vache, ou de jument, ou de femme, etc., avec assez de rigueur pour que ce procédé de diagnose puisse s'appliquer à la médecine légale.

VII

DES SUBSTANCES ANAPHYLACTISANTES EN PARTICULIER

1° *Sérums*. — Les recherches d'ARTHUS, de THÉOBALD SMITH, d'OTTO, de ROSENAU et ANDERSON, et de la plupart des auteurs, ont porté sur l'anaphylaxie par les sérums, de sorte qu'une bonne partie des faits indiqués plus haut se rapportent à l'anaphylaxie sérique.

ROSENAU et ANDERSON ont bien étudié la dose de l'injection préparante, et ils ont découvert ce fait extraordinaire qu'avec des quantités minuscules de sérum on peut anaphylactiser des cobayes, soit, dans un cas, avec 0^{cc},000 001 de sérum. Pour se rendre compte de la faiblesse de ce chiffre, il suffit de songer que la quantité de substance

active contenue dans le sérum n'est tout au plus que d'un centième, peut-être d'un millième, peut-être moins encore, de sorte qu'il s'agit là de la dose tout à fait petite de 0^{gr}, 000 000 001 ¹.

En général cependant, il faut des doses de sérum plus fortes, de 0^{gr}, 01, sous la peau, ou 0,001 dans le cerveau pour obtenir une anaphylaxie constante, sans exceptions individuelles.

Avec des doses plus fortes l'anaphylaxie met plus longtemps à apparaître. *Il semble qu'il ne puisse y avoir anaphylaxie que lorsque toute la substance préparante a disparu.* Le fait est important à retenir; car il explique les remarquables faits que BESREDKA a observés dans l'étude de l'anti-anaphylaxie, faits sur lesquels nous aurons à revenir.

1. J'ai montré que des doses extrêmement faibles d'un sel métallique, de chlorure de vanadium par exemple, agissaient sur la fermentation lactique, à la dose minuscule de 0 gr. 000 000 000 1 par litre (*Trav. du lab. de Physiologie*, 1909, VI, 353).

La dose déchainante doit être en général plus forte que la dose préparante. C'est l'inverse de ce qui se passe avec l'anaphylaxie par les toxines.

La spécificité des sérums est remarquable. Autrement dit la substance déchainante doit être la même que la substance préparante. Nous avons vu plus haut que ce n'est qu'une apparence, puisqu'en réalité elles sont différentes. Mais il n'en est pas moins vrai qu'un cobaye, à qui du sérum de cheval a été injecté, n'est pas sensibilisé pour le sérum de bœuf, ou de lapin, ou de chien, ou d'anguille, et inversement. Cette proposition, qui est incontestable, n'est cependant vraie que dans de certaines limites. BRUYNOCHE a vu que, dans quelques cas, des cobayes ayant reçu une injection préparante de sérum de vache réagissent d'une manière intense après injection massive de sérum de cheval; de même avec sérum de mouton.

Comme GAY et SOUTHARD, BRUYNOCHE a

cherché à isoler la ou les substances anaphylactisantes contenues dans le sérum. Nous reproduisons ici ses conclusions, qui sont importantes.

1° Les substances dialysables du sérum n'anaphylactisent pas.

2° Le filtrat obtenu après précipitation totale des substances albumineuses du sérum est sans action anaphylactisante.

3° Les divers albuminoïdes du sérum, isolés par le procédé de HOFMEISTER, hypersensibilisent, — et tous avec la même intensité, — pour une injection massive de sérum (ainsi que l'avait déjà vu de WAELE).

4° Les euglobulines ne produisent pas une hypersensibilité plus marquée que les pseudoglobulines ou les sérines (contrairement à l'opinion de GAY).

2° *Lait*. — Les expériences d'ARTHUS d'abord, de ROSENAU et ANDERSON, puis de BESREDKA, établissent nettement l'anaphylaxie par le lait.

ROSENAU et ANDERSON ont montré la spécificité de cette réaction. Des cobayes sensibilisés avec du lait de femme ne réagissent qu'au lait de femme, et non au lait de vache ou de chèvre, et inversement.

La spécificité est bien nette, mais elle n'est pas absolue; et elle l'est d'autant moins qu'il s'agit d'espèces animales plus voisines; le lait de vache anaphylactise un peu contre le lait de chèvre; de même avec plus de netteté encore le lait de brebis contre le lait de vache, tandis que le lait de chienne n'anaphylactise nullement contre le lait de vache.

BESREDKA a montré que la caséine séparée du petit-lait pouvait provoquer l'anaphylaxie en injection préparante ou en injection déchaînant, que le petit-lait aussi était actif, et dans ce petit-lait la substance albuminoïde précipitant par la soude (lacto-protéine?)

D'autres faits intéressants ont été vus par BESREDKA, d'abord que l'albuminoïde

du petit-lait peut produire la vaccination anti-anaphylactique, même par ingestion buccale, ou par absorption rectale, encore que par les voies digestives jamais il n'y ait de sensibilisation par le lait. Les deux propriétés sensibilisante et toxique ne disparaissent pas quand on a chauffé le lait à 120° pendant 15 minutes. Mais, chauffé à 130°, le lait ne sensibilise plus, et cependant il a conservé encore son pouvoir vaccinant. On peut donc par le chauffage à 130° dissocier les propriétés du lait; la propriété vaccinnante étant thermostable; les propriétés toxique et sensibilisante étant thermolabiles.

3° *Œufs*. — Il y a une anaphylaxie par l'albumine d'œufs, et, comme pour le lait, elle est spécifique; mais la spécificité n'est pas absolue.

Sur le cobaye, ROSENAU et ANDERSON ont montré que l'œuf de dinde est anaphylactisant vis-à-vis l'œuf de poule, et inverse-

ment. Au contraire, l'œuf de cane est à peu près inoffensif pour des cobayes injectés avec des œufs de poule, et l'inverse n'est pas vrai (?)

Sur les lapins, Ed. LESNÉ et L. DREYFUS ont bien montré que les lapins anaphylactisés avec du blanc d'œuf de poule ne sont pas sensibles à une injection déchainante de lait de vache, ou de sérum de cheval, ou même de blanc d'œuf de cane. Mais l'anaphylaxie n'est une réaction spécifique que si on limite le nombre des injections préparantes. Si les injections sont multipliées, les lapins réagissent indifféremment aux injections ultérieures des albumines diverses.

4° *Toxines*. — Avec les toxines il y a un élément nouveau dont il faut tenir compte : c'est l'immunité.

Dès mes premières expériences avec la congestine des actinies, j'avais noté cette marche parallèle de l'immunité et de l'anaphylaxie, et j'en avais conclu que l'ana-

phylaxie est la première étape de l'immunité. En cherchant la raison d'être, d'ordre biologique, et, pour ainsi dire la cause finale de l'anaphylaxie, j'avais été amené à supposer — ce qui me paraît moins probable aujourd'hui — que les animaux ont acquis cette sensibilité extraordinaire pour pouvoir, pendant la période anaphylactique, se mettre en garde contre toute nouvelle atteinte du poison. Avec certaines substances, comme par exemple avec la mytilo-congestine, on voit très bien vers le 40^e jour l'anaphylaxie diminuer, et l'état d'immunité s'établir.

DOERR et RAUBITSCHK ont vu le même phénomène avec le sérum d'anguille.

La simultanéité de l'anaphylaxie et de l'immunité marchant de pair chez l'animal injecté, il en résulte une curieuse conséquence. Soient un animal neuf et un animal injecté précédemment, si on leur injecte la même dose (mortelle) de crépitine, comme la crépitine ne tue qu'en dix à vingt jours,

et ne produit jamais, chez un animal neuf, d'accidents immédiats, ce chien neuf n'est nullement atteint par l'injection; il est gai, alerte et ne semble pas avoir reçu la moindre trace de substance toxique. Au contraire, le chien anaphylactisé est extrêmement malade : défécations sanglantes, vomissements, ataxie, cécité psychique, si bien qu'on peut le supposer mourant. Mais souvent il se rétablit, et le lendemain il paraît en aussi bon état à peu près que le chien neuf. En outre, dix ou douze jours après, le chien neuf meurt cachectique, paralysé, misérable, tandis que le chien anaphylactisé (et non immunisé) est revenu à la parfaite santé.

Cette expérience, quoique paradoxale en apparence, est absolument certaine, et je l'ai répétée un grand nombre de fois. (Voy. in *Trav. du laborat. de physiologie*, 1902, V, 514, l'expérience sur *Arlequine*, *Colombine*, *don Luiz* et *Gorgibus*.)

On l'expliquera d'ailleurs sans peine en

admettant qu'il se forme en même temps dans le sang des *antitoxines* (pour l'immunité) et des *toxogénines* (pour l'anaphylaxie). (Cela a été vu plus tard par DOERR et RAUBITSCHER avec le sérum d'anguille.)

Contrairement à ce qu'on observe après les injections de sérum, il faut une dose relativement forte de toxine pour préparer. Avec des doses de congestine inférieures à 0^{gr},001, on n'anaphylactise pas, tandis que cette dose est absolument suffisante pour déchaîner les accidents anaphylactiques. Il est vrai que l'expérience dans ce cas est faite sur le chien, tandis qu'avec le sérum l'expérience a été surtout faite sur le cobaye. Mais je me suis assuré que sur le cobaye la dose préparante de toxine doit être aussi forte que l'injection déchaînante, de sorte que cette différence entre le sérum et les toxines injectées tient à l'antigène injecté, et non à l'espèce animale sur laquelle l'injection est faite.

Il est certain que selon la nature des

toxines on trouvera de grandes différences entre elles, quand on les aura étudiées méthodiquement les unes et les autres.

Pour ne parler que de celles que j'ai étudiées (mytilo, actino et crépito-congestines) l'anaphylaxie a disparu vers le soixantième jour pour la mytilo-congestine. Pour l'actinine et la crépitine, non seulement au soixantième jour l'anaphylaxie n'a pas disparu, mais elle est devenue de plus en plus intense. Même, au cent cinquantième jour, avec la crépitine, elle est très forte encore; mais les accidents qui se développent n'ont pas le même caractère.

5° *Bactério-anaphylaxie*. — On pouvait supposer *a priori* que les albumines bactériennes, toxines, endotoxines, sécrétées par les microbes pourraient produire des phénomènes anaphylactiques. De fait, les expériences sont très nettes et établissent d'une manière indiscutable qu'il y a une

bactéριο-anaphylaxie. (Nous ne parlerons pas ici de la sensibilité à la tuberculine qui mérite d'être envisagée à part.)

La bactéριο-anaphylaxie a été vue d'abord par WOLFF EISSNER, puis par ROSENAU et ANDERSON, et, avec grande précision, par KRAUS et DOERR.

Tout d'abord il importe de distinguer deux cas assez différents. En effet: 1° on peut extraire des bacilles ou de leur liquide de culture une toxine qui servira aussi bien pour l'injection préparante que pour l'injection déchaînante; 2° on peut inoculer des cobayes avec un microorganisme virulent, lequel développera des toxines, et alors remplacera l'injection préparante, et injecter, en injection déchaînante, le liquide de culture (stérilisé) de ce même microbe.

La première méthode est d'une application facile. On peut injecter soit des cultures stérilisées par la chaleur, soit des toxines précipitées par l'alcool et dessé-

chées, soit des corps microbiens stérilisés (endotoxines). Les résultats sont toujours positifs; c'est-à-dire que les animaux présentent des phénomènes d'intense anaphylaxie, quand on les réinjecte 20 à 25 jours après l'injection préparante. Si, au lieu d'injecter en injection préparante une culture stérilisée, on injecte des bacilles virulents, l'injection ultérieure d'une culture donne les mêmes résultats que si l'on avait, en injection préparante, injecté la toxine comme antigène.

Voici comment DOERR décrit les effets de cette bactério-anaphylaxie.

« On traite les cultures sur agar par une solution de soude à 10 p. 100, et on les laisse au contact pendant 24 heures, puis on injecte par la veine jugulaire. Les cobayes sont alors en proie à une forte dyspnée; puis ils tombent sur le flanc, en moins d'une minute, dans un état de coma grave, rendant de l'urine et des matières fécales, et ils meurent au bout

de 5 ou 10 minutes après quelques grandes inspirations asphyxiques. »

D'après DOERR, la bactério-anaphylaxie est rigoureusement spécifique, si bien qu'on peut espérer (d'après lui) distinguer par ce moyen la nature de certaines affections microbiennes voisines.

Comme les toxines animales, les toxines bactériennes injectées dans le sang provoquent en même temps l'immunité et l'anaphylaxie; c'est-à-dire qu'elles amènent la formation d'antitoxines pour l'immunité et de toxogénines pour l'anaphylaxie. KRAUS et DOERR en ont donné la démonstration en inoculant des cobayes avec le bacille de la dysenterie, puis en faisant au vingtième jour tantôt l'injection du liquide de culture, où il n'y a que la toxine soluble, tantôt l'injection de la culture sur agar, qui contient les endotoxines et les corps microbiens. Or l'injection de la toxine ne produit aucune anaphylaxie, encore qu'elle provoque chez des cobayes normaux la

formation d'antitoxines ; donc l'antigène qui provoque les antitoxines n'est pas le même que celui qui déchaîne les accidents anaphylactiques.

On a pu aussi montrer que le sérum des animaux infectés, s'il est injecté à des animaux normaux, amène chez ces derniers l'anaphylaxie passive.

DELANOÉ a étudié l'anaphylaxie typhique, et il l'a constamment observée en injectant des cultures du bacille d'EBERTH, soit dans le péritoine, soit sous la peau. La spécificité n'est pas absolue ; car les cobayes sensibilisés avec le bacille d'EBERTH réagissent un peu avec le *B. coli* et le bacille paratyphique. Au bout de quatre mois l'anaphylaxie n'a pas disparu. Elle coïncide avec l'immunité. Suivant la dose de l'injection déchaînante, on observe tantôt de l'immunité (avec des doses faibles), tantôt de l'anaphylaxie (avec des doses fortes). Même avec le sixième de la dose mortelle on observe encore une très intense anaphylaxie.

DELANOÉ a aussi tenté de juger une question intéressante et bien obscure encore. En injectant du sérum de cobayes anaphylactisés, va-t-on développer l'état d'anaphylaxie non plus vis-à-vis des toxines solubles, mais vis-à-vis du microbe même? Il paraît bien que les cobayes ainsi injectés sont plus sensibles que les autres à l'inoculation bacillaire, mais, comme le dit DELANOÉ, cette fonction favorisante n'est pas tout à fait de l'anaphylaxie, et d'ailleurs les résultats ne sont pas absolument nets.

ASCOLI a essayé d'appliquer cette méthode au diagnostic de la fièvre typhoïde.

6° *Extraits de tumeurs cancéreuses.* — L'anaphylaxie par les injections de tumeurs cancéreuses, quoique étant *a priori* très vraisemblable, n'a pas encore été établie en toute rigueur.

YAMANOUCI a pris des souris cancéreuses (carcinomes d'EHRlich et de MICHAË-

LIS) et leur a injecté une émulsion de cette même tumeur. La souris réagit immédiatement par des symptômes très nets, poils hérissés, immobilité, et souvent mort dans les vingt-quatre heures. Chez des souris normales, cette injection est sans effet.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par APOLANT, qui, en opérant de la même manière, sur des souris cancéreuses, n'a pas pu retrouver les faits signalés par YAMANOUCHI.

H. PFEIFFER et J. FINSTERER ont essayé de voir si le suc des tumeurs cancéreuses, injecté à des cobayes, provoquait l'anaphylaxie contre ce même suc cancéreux. Ils ont supposé que l'injection de suc cancéreux équivalait à une injection de sang d'animal anaphylactisé (anaphylaxie passive). Ils ont eu quelques résultats intéressants. Alors que des cobayes normaux ne réagissent nullement à l'injection première de suc cancéreux, des cobayes préparés réagissent nettement à l'injection

seconde, déchainante, séparée de la première par un intervalle de temps de 48 heures, comme dans les cas d'anaphylaxie passive. Peut-être par ce procédé arriverait-on à faire le diagnostic de la nature même de la tumeur.

Ainsi, pour les tumeurs cancéreuses, comme pour les affections bactériennes, l'anaphylaxie apparaît comme un moyen précieux de diagnostic.

On ne peut entrer ici dans le détail de cette question intéressante. Je signalerai toutefois l'expérience de DUNGERN et COCA, qui ont vu qu'une tumeur de lièvre inoculée à un lapin provoquait, à chaque inoculation successive, une réaction locale de plus en plus forte. DUNGERN a aussi constaté qu'en faisant l'extrait d'une tumeur cancéreuse humaine et en l'injectant à l'individu porteur de cette tumeur, on provoquait une réaction notable, tandis que ce même extrait, injecté à d'autres individus, même cancéreux, ne déter-

minait aucun effet. (Voy. aussi RANZI.)

J'ai fait quelques essais de cet ordre, et je n'ai eu que des résultats négatifs. En faisant l'extrait aqueux de tumeurs cancéreuses (humaines) du sein, et en précipitant la solution par l'alcool, on obtient une matière protéique soluble dans l'eau qu'on peut purifier par de successives précipitations. Cette substance a été injectée à des cancéreux par Ed. LESNÉ, et, même à dose relativement forte, n'a provoqué aucune réaction.

Il est cependant rationnel de supposer qu'on trouvera dans les tumeurs cancéreuses des substances anaphylactisantes.

7° CHAUFFARD a pu provoquer des phénomènes d'anaphylaxie par l'injection du liquide des kystes hydatiques. Cette anaphylaxie hydatique explique probablement certains phénomènes graves observés par les médecins après ponction de ces kystes. La question a été ensuite étudiée par

WEINBERG, par BOIDIN et LAROCHE. Encore que l'anaphylaxie ne soit pas très forte, elle permet cependant des conclusions fermes.

VIII

ANAPHYLAXIE PASSIVE.

Dans mon mémoire de 1902, où l'anaphylaxie était pour la première fois décrite, j'avais formulé, sans m'y arrêter, cette hypothèse que l'anaphylaxie est due à *la production de substances qui forment avec la toxine des combinaisons très toxiques*. Plus tard PIRQUET et SCHICK ont pu, sans en donner d'ailleurs de preuves, supposer qu'il y a un anticorps spécifique. Avec plus de précision, NICOLLE en 1906 a émis l'idée que l'anaphylaxie constitue *une propriété transmissible par le sérum, c'est-à-dire liée à l'existence d'une substance spécifique*. Quelques mois après (25 février 1907) il tentait quelques expériences positives sur la transmissibilité de l'anaphylaxie par le sérum. Mais, pour

arriver à cette anaphylaxie passive, il faisait un grand nombre d'injections successives à des lapins (29, 51, 25, respectivement à trois lapins) de sorte qu'on pouvait très légitimement se demander s'il s'agissait d'une substance formée dans le sang de l'animal qui donne le sérum, ou bien de l'accumulation de l'antigène lui-même dans le sang de cet animal, *puisque un même animal recevait soit 51, soit 29, soit 25 injections préparantes.*

Très peu de temps après (20 avril 1907) je pouvais dire, par l'étude de la dose émétisante, *qu'après une seule injection préparante* le sérum de l'animal injecté pouvait anaphylactiser un animal neuf, et je m'exprimais ainsi : « L'injection du sérum des chiens anaphylactisés à des chiens normaux amène chez ces derniers un état anaphylactique, comme si ce sérum contenait la substance toxique qui facilite l'action du poison. »

Dans le mémoire plus détaillé, et qui

n'a paru qu'en juillet 1907, je décris mes expériences de février, mars, avril 1907, et je donne l'exemple suivant qui est typique. « *Diogène*, qui avait subi 24 heures auparavant l'injection du sérum d'un chien anaphylactisé (*Phidias*), reçoit la dose d'actino-congestine de 0^{gr},047, dose absolument insuffisante pour déterminer la mort (et même des accidents sérieux) chez un chien normal. Il est tout de suite extrêmement malade, dès le début de l'injection. Il vomit à 0,01. A 0,04 il est sur le flanc, respire mal, a de la dyspnée, ne peut plus se tenir sur ses pattes. Il meurt le surlendemain matin, après 40 heures de survie... Cette expérience à elle seule suffit pour prouver que le sérum des chiens anaphylactisés (sérum de *Phidias*) contient des substances qui produisent les phénomènes anaphylactiques. »

Sans connaître ces recherches, GAY et SOUTHARD en Amérique, OTTO, en Allemagne, ont aussi, un peu plus tard, démontré le fait de l'anaphylaxie passive. (GAY et

SOUTHARD. *On serum anaphylaxis in the guinea pig.* (*Journ. of med. Research*, XVI, mai 1907, 143.) — OTTO. *Zur Frage der Serumempfindlichkeit.* (*Münch. med. Woch.*, n° 34, 1907.)

Pendant les années qui suivirent, de très nombreux travaux sur l'anaphylaxie passive ont été publiés, et c'est maintenant un fait absolument bien établi.

J'indiquerai brièvement quelques-unes de ses conditions.

Pour simplifier, nous appellerons *toxogénine* cette substance, non isolée encore, qui se trouve dans le sérum des animaux anaphylactisés. C'est à peu près la même substance que GAY et SOUTHARD ont appelée *anaphylactine*, et BESREDKA, *sensibilisine*. Mais le mot de *toxogénine*, qui d'ailleurs a été donné d'abord, a cet avantage qu'il indique le fait essentiel de l'anaphylaxie passive, à savoir que la *toxogénine*, sans être toxique par elle-même, engendre une toxine très puissante, dès qu'elle est en

contact avec l'antigène. Les expériences d'anaphylaxie *in vitro*, que je décrirai tout à l'heure, montrent nettement que ce n'est pas là une hypothèse, mais un fait.

Pour ce qui est de la dose efficace du sérum anaphylactisé, il semble que les choses soient un peu différentes chez le chien et le cobaye.

Comme, chez le chien, il faut, en injection préparante, une dose notable, au moins 0,001 d'antigène (congestine ou crépitine), la dose de sérum injecté doit être relativement forte; sur huit animaux ayant reçu du sang de chiens anaphylactisés, et ensuite une dose de congestine non mortelle pour un animal neuf, deux seulement ont survécu; ce sont ceux qui ont reçu : *Érostrata*, 2^{cc},6; *Alcyon*, 2^{cc},6 de sérum par kilo. Tous les autres sont morts, même *Philothée*, qui avait reçu seulement 4^{cc},5 de sérum anaphylactisé, et qui est mort au bout de deux heures, après injection de congestine.

On comprend qu'il n'en sera pas tout à

fait de même chez le cobaye, puisque le cobaye est sensibilisé par des doses extrêmement faibles de sérum (de cheval), alors qu'il faut des quantités appréciables d'antigène (au moins 0, 0005 par kilog.) pour sensibiliser les chiens. Mais il sera toujours facile de connaître la dose minimale de sérum de cobaye anaphylactisé qui pourra transmettre, quand elle est injectée à un cobaye neuf, l'anaphylaxie passive.

Le moment où l'anaphylaxie passive est transmise a été estimé par OTTO et par d'autres auteurs à 24 heures au moins. (GAY et SOUTHARD, FRIEDEMANN, etc.) N'ayant pas fait à cet égard d'expériences sur le cobaye, je n'oserais nier qu'il en est ainsi, mais, par l'injection d'une toxine, jouant le rôle d'antigène, chez le chien, la transmission de l'anaphylaxie passive est immédiate. Chez un chien (*Eustrate*), j'ai vu au bout de deux heures que l'anaphylaxie passive était déjà très accentuée.

D'ailleurs la meilleure preuve que l'anaphylaxie passive peut être immédiate, c'est qu'on peut réaliser l'anaphylaxie *in vitro*, c'est-à-dire mélanger avec l'antigène le sérum de l'animal anaphylactisé et obtenir la réaction anaphylactique immédiate.

Si, comme tout le fait supposer, l'anaphylaxie est due à la combinaison chimique de deux corps : d'une part une substance existant dans le sérum des animaux anaphylactisés (toxogénine), d'autre part la toxine ou l'antigène, on comprend très bien que dans l'anaphylaxie passive nulle période d'incubation n'est nécessaire. La période d'incubation, c'est, chez l'animal qui a reçu la toxine, *la période pendant laquelle se forme la toxogénine*. Une fois que la toxogénine est formée, comme, dans l'anaphylaxie passive, elle se transmet par le sérum, il n'y a plus de raison d'être à une période d'incubation.

OTTO, qui a si bien étudié l'anaphylaxie passive, admet qu'après qu'un cobaye a

été sensibilisé, il y a succession de trois périodes caractérisées comme suit :

1° L'animal n'est pas anaphylactisé, et son sérum ne transmet pas l'anaphylaxie passive.

2° Il n'y a pas encore d'anaphylaxie ; mais le sang peut déjà transmettre l'anaphylaxie passive.

3° L'animal est anaphylactisé, et son sang peut transmettre l'anaphylaxie passive.

La période 2 est évidemment la plus intéressante (et aussi la plus difficile à comprendre). On peut l'expliquer en supposant que le passage de l'antigène à la toxogénine n'est pas brusque (ce qui est d'ailleurs évident), et qu'il se fait une série de corps intermédiaires, dont l'évolution naturelle aboutit à la toxogénine. Dans ces cas, probablement, la réaction d'un animal ayant reçu injection de sérum anaphylactique, ne doit pas être immédiate, comme lorsque le sérum contient la toxogénine.

Il serait très important de savoir si les

animaux ayant reçu du sérum (provenant d'animaux non anaphylactisés encore, mais transmettant déjà l'anaphylaxie passive), peuvent réagir immédiatement à l'injection déchainante, ou bien, comme cela est plus probable, s'il leur faut aussi une période d'incubation.

OTTO fait aussi la remarque, que j'ai pu confirmer à diverses reprises avec une parfaite netteté, qu'il y a de très grandes différences individuelles dans le sérum d'animaux traités exactement de la même manière.

La durée pendant laquelle persiste l'anaphylaxie passive est assez incertaine. Je l'ai vue persister vingt jours ; GAY et SOUTHARD l'ont vue durer quinze jours ; OTTO, treize jours. Mais tous ces chiffres sont loin d'être des maxima, et il est probable qu'elle peut durer très longtemps. Sans doute cette durée doit varier avec l'antigène injecté et avec l'espèce animale sur laquelle on expérimente.

On a observé l'anaphylaxie passive sur le chien, le lapin et le cobaye. Sur le chien elle ne se manifeste pas seulement par des effets immédiats, mais encore par des effets secondaires chroniques. Quelquefois, après l'injection déchaînante, le chien n'est pas très malade : pourtant il meurt plus tôt, et pour des doses plus faibles qu'un chien normal.

La spécificité de l'anaphylaxie passive est bien établie par toutes les expériences ; mais ce qui n'est pas établi encore, ce sont les limites de cette spécificité. Elle n'est pas aussi absolue et enfermée dans des limites aussi étroites qu'on l'avait cru d'abord. Sur ce point de nouvelles expériences, d'ailleurs délicates et difficiles, sont à faire.

On appelle anaphylaxie passive *homogène* celle qui se fait par injection des sérums du même animal, et anaphylaxie passive *hétérogène*, celle qui se fait par injection du sérum d'animaux différents.

Autrement dit, si l'on injecte à un lapin

du sérum antigène de cheval, en injection préparante, le sérum du lapin ainsi préparé sera anaphylactisant pour le lapin à qui on l'injectera (anaphylaxie passive homogène). Mais, si on l'injecte à un cobaye, ce cobaye sera-t-il anaphylactisé contre une injection déchaînante de sérum de cheval (anaphylaxie passive hétérogène)?

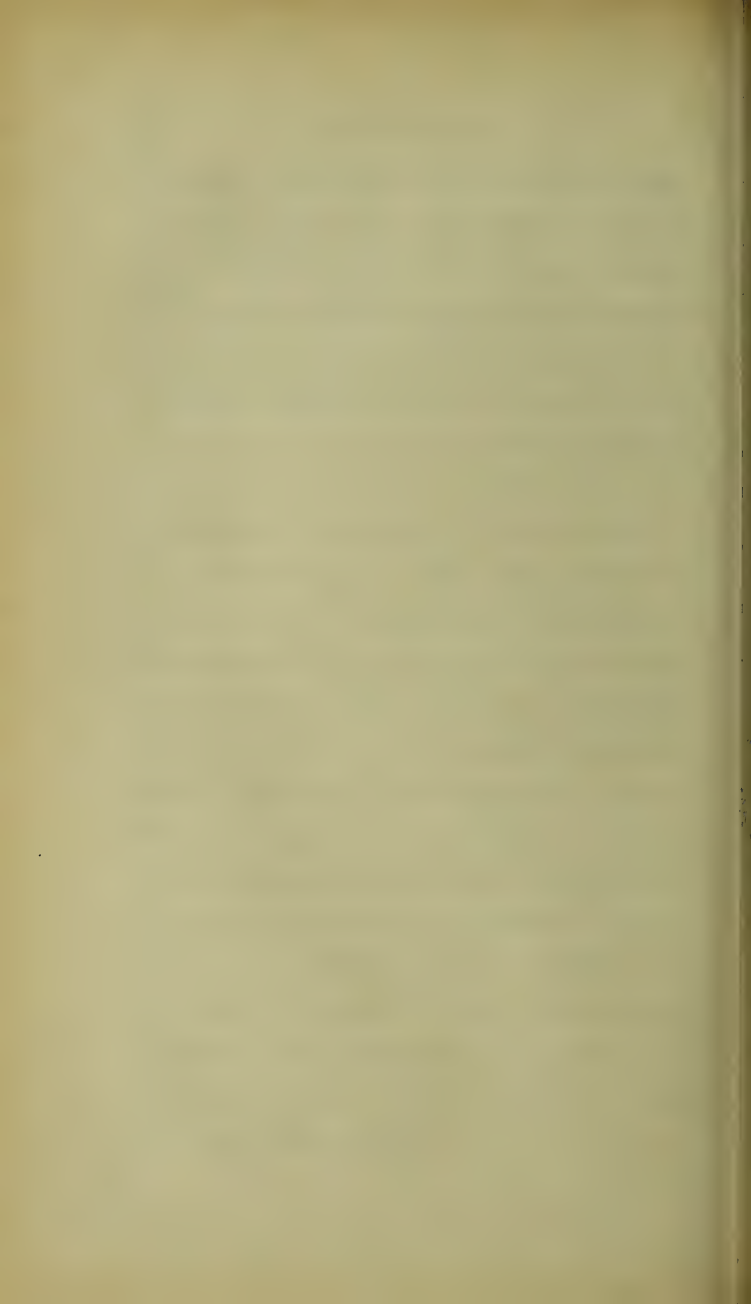
Le problème est intéressant; car s'il était résolu dans le sens positif, il permettrait de présumer que la substance anaphylactisante (toxogénine) est plus ou moins identique chez les divers animaux.

Or l'anaphylaxie passive *hétérogène* existe. DOERR la regarde comme constante et régulière, et il cite comme démonstratives à cet égard ses expériences et celles de FRIEDBERGER. NOVOTNY et SCHICK n'ont pas pu l'observer en injectant à des cobayes du sang humain (sérum d'enfants ayant reçu des injections de sérum de cheval). Les cobayes ainsi injectés n'étaient pas sensibilisés pour le sérum de cheval (2 fois

seulement sur 12 cas). On obtient l'anaphylaxie hétérogène passive en passant du lapin au cobaye, mais non du cobaye au lapin. FRIEDBERGER a pu la transmettre des mammifères aux oiseaux, et inversement.

DOERR fait remarquer à ce propos, avec raison, que le lapin en général ne convient pas très bien pour les expériences d'anaphylaxie. La sensibilité de cet animal est très variable avec l'âge. Rappelant les expériences de FRIEDBERGER, FRIEDEMANN et les siennes propres, il conclut que le cobaye, toutes choses égales d'ailleurs, est 400 fois plus sensible à l'anaphylaxie que le lapin. Cela n'empêche pas le lapin de produire dans son sérum des substances anaphylactisantes en proportion notable, de sorte que le meilleur procédé pour étudier l'anaphylaxie passive, d'après DOERR, consisterait à injecter l'antigène au lapin, et à prendre ce sérum de lapin pour l'injecter à un cobaye, et mettre ainsi ce cobaye en état d'anaphylaxie passive.

La sensibilité de l'anaphylaxie passive est, dans certains cas, telle que l'on a pu rendre des cobayes sensibles à un antigène, en leur injectant, comme injection préparante, 0^{cc},02 à 0^{cc},03 de sérum de lapin préparé par une injection préparante de ce même antigène.



ANAPHYLAXIE *IN VITRO*.

Non seulement, dans certains cas, les animaux qui ont reçu du sérum d'anaphylactisés sont anaphylactisés immédiatement, mais encore, si l'on mélange avec l'antigène le sang d'un animal anaphylactisé, on a un liquide qui est extrêmement toxique et qui provoque des accidents immédiats.

C'est ce que j'ai appelé l'*anaphylaxie in vitro*.

Je crois avoir employé ce terme le premier, et en avoir donné le premier exemple dans mon mémoire de 1907.

« On mélange 58 centimètres cubes du sang d'*Achille*, anaphylactisé avec la mytilo-congestine, et on l'injecte à *Apelle*.
« *Apelle* est tout de suite assez malade,

vomit à 0^{gr},006 (par kil). A 0^{gr},02 il est très abattu, dans un état presque comateux. Quand *Apelle* a reçu 0^{gr},045 de mytilo-congestine, on le détache pour l'observer. Il est très malade, titube, peut à peine se tenir sur ses pattes, a de la diarrhée, de la défécation, une respiration difficile. Le contraste est saisissant entre son état grave et l'état d'*Antisthène*, qui reçoit le même jour 0^{gr},065 de mytilo-congestine mélangée à du sérum normal et n'est presque pas malade. »

Mais c'est surtout avec la crépitine que j'ai pu obtenir en 1908, en toute netteté, le phénomène de l'anaphylaxie *in vitro*. On me permettra de citer cette expérience qui est fondamentale.

« Le 18 juin au matin on prend 274 grammes de sang à *Patagonia* (jeune chienne qui a reçu 0^{gr},0022 de crépitine le 6 avril et 0^{gr},0114 de crépitine chauffée à 103° le 21 mai). Les 274 centimètres cubes de sang de *Patagonia* donnent 55 centimètres cubes de sérum peu coloré qu'on mélange avec

40 centimètres cubes d'une solution de crépitine au millième. Après avoir laissé les deux liquides en contact pendant 20 minutes environ, on injecte les 95 centimètres cubes à 3 h. 50 à *Mattagrossa*, de 10 kilogrammes. Après injection, faite assez rapidement, de 40 centimètres cubes du mélange, *Mattagrossa* paraît assez malade, avec vomissements intenses, diarrhée et ténesme rectal. On achève l'injection, et, quand les 95 centimètres cubes ont été injectés, on détache *Mattagrossa*. Elle ne peut se tenir debout, urine sous elle. Les pupilles sont dilatées, les yeux hagards. Cécité psychique absolue. Abolition presque complète des réflexes. Insensibilité profonde. Respiration dyspnéique, asphyxique. Cœur petit, misérable, extrêmement fréquent. Pouls presque aboli. En un mot les accidents d'anaphylaxie ont été absolument caractéristiques, tels qu'on n'en peut observer que dans les cas les plus nets d'anaphylaxie intense. Vers le soir, à 5 h. 30,

il y a un peu d'amélioration, mais ténesme rectal intense, avec sang dans les fèces. Le lendemain *Mattagrossa* est très malade, peut à peine se traîner. Elle meurt dans la nuit du 19 au 20 juin. [Elle avait reçu en crépitine 0^{gr},004, dose qui n'est jamais mortelle que dix à douze jours après l'injection.] »

Quelquefois l'anaphylaxie prend une autre forme. A *Belem*, on injecte 0,04 (par kil.) de crépitine jaune mélangée au sérum d'*Amérigo* anaphylactisé depuis 45 jours. Il y a des troubles nerveux assez peu marqués; mais la congestion intestinale est immédiate et intense, à ce point que, pendant l'injection même, il s'écoule du sang presque pur par le rectum.

Cette expérience est aussi instructive dans un autre sens, parce qu'elle montre que le sang, dans certains cas, contient à la fois l'antitoxine et la toxogénine; la toxogénine, puisque *Belem* a eu immédiatement, pendant l'injection même, une diarrhée

sanglante ; l'antitoxine, car cette dose de 0^{gr},04 de crépitine jaune, qui est toujours mortelle, ne l'a pas fait mourir. Deux jours après l'injection il était en excellente santé.

Le prurit intense peut se produire aussi par le mélange *in vitro* du sérum anaphylactique avec l'antigène. *Louverture* reçoit 0^{gr},017 de crépitine jaune mélangée au sérum d'*Atala* : d'abord il ne paraît pas malade ; mais, une ou deux minutes après avoir été détaché, il est pris de démangeaisons frénétiques, intenses ; il gratte la terre avec violence, se frotte le museau avec les deux pattes, se roule par terre de tous côtés, se gratte désespérément les flancs avec les pattes. En un mot il est pris d'une agitation pruritique extraordinaire, tout comme s'il avait reçu de la thalassine, et cependant la crépitine ne provoque jamais de prurit, lorsqu'elle est injectée en solution aqueuse à un animal neuf.

Je pourrais citer encore nombre d'expé-

riences, établissant que, selon diverses conditions (et très probablement suivant la quantité de toxogénine qui se trouve dans le sérum), la réaction de l'animal récepteur au mélange fait *in vitro* de sérum et d'antigène est très variable, allant depuis un très léger prurit (forme légère) jusqu'à un coma rapidement mortel (forme suraiguë).

Il convient de noter que l'expérience, qui réussit si bien avec la crépitine, ne réussit pas du tout avec la congestine des actinies. Mais il suffit qu'avec certains antigènes l'expérience réussisse pour établir d'une manière irréfutable que le sang des animaux anaphylactisés, lorsqu'il est mélangé *in vitro* avec l'antigène, devient toxique.

Il me paraît difficile d'expliquer le phénomène autrement que par la production d'un poison de synthèse. L'antigène, mélangé à la toxogénine du sérum, provoque la formation d'une substance toxique nou-

velle, que j'appellerai l'*apotoxine*, dont les effets sont tout à fait différents de la toxine.

La toxine a des effets toxiques lents. Elle n'agit qu'au bout d'une dizaine de jours. L'*apotoxine* a des effets foudroyants, qui apparaissent quelquefois pendant qu'on fait l'injection, et qui se manifestent par des vomissements, une diarrhée sanglante, le coma, le prurit, tous phénomènes faisant absolument défaut après l'injection de la toxine seule.

De même, quand on injecte de l'amygdaline, on n'observe rien. Quand on injecte de l'émulsine, on n'observe rien. Mais, si l'on mélange les deux solutions d'amygdaline et d'émulsine, comme il se développe de l'acide cyanhydrique, on observe, sur l'animal qui reçoit le mélange, les effets foudroyants de l'empoisonnement cyanhydrique.

Ce n'est d'ailleurs pas de la théorie¹ ; c'est

1. M. WOLFF-EISSNER appelle quelque part cette théorie (?) une théorie embrouillée (*verwirrende*). J'en conclus qu'il ne l'a pas comprise, ce qui vraiment n'est pas de ma faute.

l'expression d'un fait; et il ne me paraît pas possible d'expliquer autrement le déchaînement soudain des phénomènes toxiques par l'injection de ce mélange. Peu importe les noms divers qu'on donnera à la substance, inactive en soi, contenue dans le sang (toxogénine) ou au poison qui résulte de l'union de cette substance avec l'antigène (apotoxine); il est de toute évidence, en tout état de cause : 1° que le sang des anaphylactisés est inoffensif; 2° que ce sang devient offensif par le mélange avec des doses inoffensives d'antigène; 3° que les effets de ce mélange révèlent l'action d'un poison nouveau, poison foudroyant du système nerveux, qui diffère de l'antigène, et qui diffère de la toxogénine.

L'anaphylaxie *in vitro* peut être provoquée aussi chez le lapin. Voici quelques expériences de A. BRIOT qui sont tout à fait décisives.

On mélange à parties égales du sérum de lapins anaphylactisés et du sérum de

cheval : ce mélange est extrêmement toxique. Un lapin meurt, après injection de 10 centimètres cubes, en 2 minutes ; un autre, après injection de 10 centimètres cubes, en 10 minutes ; un autre, après injection de 5 centimètres cubes, en 10 minutes ; un autre, après injection de 10 centimètres cubes, est très malade ; un autre, après injection de 5 centimètres cubes, est légèrement malade.

NICOLLE et POZERSKI ont donné un intéressant exemple d'anaphylaxie *in vitro*, en employant le suc pancréatique. Le sérum des lapins traités par du suc pancréatique est toxique pour les cobayes lorsqu'il est mélangé *in vitro* avec du suc pancréatique, alors que ce sérum de lapins sensibilisés est inoffensif quand il n'est pas mélangé avec l'antigène. Il est important de constater aussi que ce sérum doit être frais pour que sa toxicité soit activée par le suc pancréatique.

Des faits analogues ont aussi été observés

sur le cobaye par FRIEDEMANN, FRIEDBERGER, DOERR et RUSS, DOERR et MOLDOVAN, de sorte que le phénomène de l'anaphylaxie *in vitro* est devenu classique.

Mais ce qui est singulier dans cette expérience, c'est qu'elle ne réussit pas toujours (au moins chez le chien). Parfois, même avec du sang d'animaux très fortement anaphylactisés, le mélange du sérum avec l'antigène n'est nullement offensif. Ainsi, pour prendre un exemple très net, *Santa-Fé*, au 92^e jour, a présenté des phénomènes extraordinaires d'anaphylaxie foudroyante, et pourtant son sérum mélangé à la crépitine n'a provoqué aucun phénomène immédiat chez *Arequipa*, quoique la dose de crépitine ait été forte (0^{gr},0041 par kil.).

Il faut donc admettre que la quantité de toxogénine contenue dans le sang est extrêmement variable ; les faits d'anaphylaxie passive nous l'avaient déjà appris, et d'ailleurs les nombreux savants qui ont, dans les divers instituts sérothérapiques,

préparé des chevaux pour l'obtention d'un sérum antitoxique savent parfaitement que, tout en procédant par des méthodes absolument identiques chez les divers chevaux, on a des rendements en antitoxine tout à fait variables.

Il en est de même pour la toxogénine. On peut d'ailleurs admettre que la toxogénine est fixée sur un tissu organique quelconque, et qu'elle n'apparaît dans le sang que lorsqu'elle est en grand excès. Selon toute apparence, c'est dans le tissu cérébral qu'elle doit s'être localisée, et on comprend que dans certains cas il y en a trop peu dans le cerveau pour qu'elle diffuse dans le sang, mais cependant assez pour que l'animal réagisse à l'injection déchainante.

Je disais en 1909 : « Si l'expérience ne réussit que rarement, c'est que le plus souvent la toxogénine est peu abondante dans le sang. Il est probable qu'elle n'apparaît dans le sang que lorsqu'il y en a un grand excès dans les cellules cérébrales ; car,

selon toute vraisemblance, la toxine injectée dans le sang se fixe dans le cerveau pour en disparaître lentement et se transformer lentement en toxogénine.

« On pourrait donc considérer la toxogénine comme étant essentiellement une endotoxine, fixée dans les cellules, spécialement les cellules nerveuses, et se transformant soudain en apotoxine extrêmement toxique, au moment où la toxine entre au contact des cellules cérébrales. »

Aussi ai-je tenté d'extraire la toxogénine des cellules cérébrales, et, dans quelques cas très nets, j'ai réussi.

Un chien est tué par hémorrhagie, puis on fait l'hydrotomie par la carotide, de manière à priver le cerveau du sang qu'il contient. Alors on extrait le cerveau, et on le broye avec du sable jusqu'à formation d'un magma très homogène. A cette bouillie cérébrale bien broyée et mélangée au sable on ajoute trois fois son volume d'eau salée ; on mélange aussi intimement

que possible; puis on centrifuge, puis on filtre, et on filtre à huit ou dix ou douze reprises jusqu'à ce que le liquide, opalescent, passe aussi facilement toujours que de l'eau sur du papier-filtre fin en plusieurs doubles. Je me suis assuré que l'injection de ce liquide cérébral ne détermine pas d'accident. Divers chiens ont reçu 110^{cc}, 90^{cc}, 68^{cc} de ce liquide cérébral sans présenter aucun phénomène.

Mais l'injection de ce liquide cérébral, mélangé à l'antigène, produit des phénomènes très nets d'anaphylaxie.

Avec le sérum du chien *Amérigo* qui avait reçu il y a trente-cinq jours de la crépitine jaune, on obtient une anaphylaxie *in vitro* extrêmement nette. Du sang presque pur s'écoule par le rectum, pendant qu'on injecte le mélange du sérum d'*Amérigo* mélangé à de la crépitine. Le tissu hépatique d'*Amérigo*, mélangé à de la crépitine, est sans effet; mais le tissu cérébral d'*Amérigo*, mélangé à la crépitine, provoque

chez *Honduras* des accidents immédiats ; dyspnée, angoisse respiratoire, cécité psychique, nystagmus, dilatation de l'iris, ténésme rectal, diarrhée, selles sanglantes, impuissance motrice succédant à la titubation et au vertige, insensibilité presque complète.

Dans un autre cas (*Boulogna*), l'injection du tissu cérébral de *Pizarre*, mélangé à de la crépitine, ne provoque pas de notables symptômes immédiats ; mais, une demi-heure après, de très graves accidents éclatent, et l'animal meurt en quelques heures avec une diarrhée sanglante profuse et dans un état de demi-coma.

Enfin, dans un troisième cas (*Honolulu*), le tissu cérébral de *Nicaragua*, chien anaphylactisé depuis deux mois et demi, fut mélangé à de la crépitine, et l'injection de ce liquide provoque des accidents très graves, coma, impuissance motrice, diarrhée, à la dose très faible de 2^{cc},5. Le même liquide cérébral, injecté à la dose de 5^{cc} à un autre

chien, mais sans addition de crépitine, provoque quelques troubles moteurs pendant quinze à vingt secondes ; mais au bout d'une demi-minute il n'en reste plus de trace, tandis que, pendant deux heures, *Honolulu* est sur le flanc, dans un état de paraplégie et de coma assez grave.

J'ai repris l'expérience par une méthode un peu différente ; car, malgré la très rigoureuse filtration, il est possible que le liquide cérébral ainsi obtenu ne soit pas tout à fait par lui-même innocent, quoique j'en aie pu injecter des quantités notables, sans accidents, à des chiens normaux.

Alors, prenant le cerveau de *Belem*, très bien anaphylactisé, et dont le sang, mélangé à de l'antigène, avait donné nettement la réaction de l'anaphylaxie *in vitro*, je l'ai d'abord injecté, mélangé à une dose (immédiatement) inoffensive de crépitine, à *Arroyo*, qui est mort en 13 minutes avec des accidents d'anaphylaxie suraiguë, comme rarement j'en avais obtenu (respirations

asphyxiques, dyspnée intense ; le cœur continue à battre, et un liquide sanglant s'écoule par le rectum). Puis, prenant ce qui restait de l'extrait cérébral de *Belem*, je le précipitai par l'alcool ; le précipité alcoolique, lavé à l'alcool, repris par l'eau et filtré, a été additionné de 0^{gr},0022 de crépitine noire et injecté à un chien (*Grenadio*). Quelques minutes après l'injection, apparaissent des symptômes éclatants de prurit. *Grenadio* se gratte partout, se gratte le museau avec les deux pattes, et renifle contre terre en cherchant à se gratter le museau sur le sol. Il se frotte les oreilles avec frénésie, se mordille la queue, se lèche les pattes.

Ce sont des symptômes évidents d'anaphylaxie légère, et par là il est démontré que l'extrait cérébral d'un chien bien anaphylactisé, précipité par l'alcool et repris par l'eau, donne un liquide qui, mélangé à de l'antigène *in vitro*, développe l'anaphylaxie. La toxogénine cérébrale a

été donc précipitée par l'alcool de sa solution aqueuse, et s'est redissoute dans l'eau.

Dans d'autres cas, il est vrai, je n'ai obtenu que des résultats négatifs ; mais cette inconstance des effets ne doit pas surprendre ; car, par les procédés d'extraction empiriques qu'on est contraint d'adopter, on ne reprend sans doute qu'une petite partie de la toxogénine totale.

Ces expériences sur la fixation de la toxogénine par la substance cérébrale ont été confirmées d'une manière ingénieuse par BELIN. Chez de petits cobayes nés d'une mère sensibilisée par du sérum de bœuf ou du sérum d'âne, l'encéphale, broyé avec du sérum de bœuf ou du sérum d'âne, donne un liquide qui tue immédiatement des cobayes neufs. Il va de soi que la substance cérébrale de ces petits cobayes, broyée avec de l'eau, était sans effet. D'ailleurs la fixation de la toxogénine par les cellules cérébrales est prouvée aussi par ce fait que le foie, les thyroïdes ou les surrénales,

mélangés à du sérum d'âne ou de cheval sont sans nocivité. BELIN en conclut que la sensibilisation de la mère amène la sensibilisation du fœtus avec fixation de toxogénine dans les cellules encéphaliques.

Mentionnons aussi les intéressantes expériences d'ACHARD et FLANDIN qui, faisant l'extrait cérébral du cerveau de cobayes morts d'anaphylaxie aiguë, ont constaté que cet extrait est toxique, alors que l'extrait cérébral de cobayes normaux ne possède aucune toxicité.

Dans l'excellente analyse qu'il a donnée de l'anaphylaxie, DOERR discute avec soin cette question de l'apotoxine, et il arrive à une conclusion presque nécessaire ; à savoir que l'hypothèse la plus simple est que l'anaphylactogène (c'est-à-dire la toxogénine) se combine avec l'antigène pour donner un nouveau poison (*anaphylaktisches Gift*), lequel serait, dans la terminologie que j'ai proposée, l'apotoxine. Il rappelle les expériences de FRIEDBERGER sur la

déviations du complément dans l'intoxication anaphylactique, et conclut que la preuve qu'il y a un poison anaphylactique est donnée.

Quant à savoir si ce poison anaphylactique, ou apotoxine, est unique ou multiple, il ne se prononce pas. Il fait cependant remarquer que la rapidité avec laquelle se rétablissent les animaux anaphylactisés, lorsqu'ils passent en quelques minutes d'un état très grave à un état voisin de l'état normal, ne ressemble aucunement aux modes d'intoxication par la plupart des poisons. D'ailleurs diverses expériences, sur lesquelles je ne puis insister, font supposer que cette apotoxine est très fragile, et disparaît très vite après qu'elle a été formée. (Voir entre autres une note toute récente de R. TURRO et P. GONZALÈS.)

En tout cas la théorie d'une *toxogénine* produisant par sa combinaison une *apotoxine*, théorie que j'ai formulée en 1907,

semble aujourd'hui bien solidement établie, et universellement adoptée.

Nous verrons plus loin qu'il existe une étroite relation, presque une identité, entre l'apotoxine et la précipitine (FRIEDBERGER). Quoi qu'il en soit, les dénominations de toxogénine et d'apotoxine semblent absolument justifiées ; car elles rendent compte nettement des phénomènes essentiels de l'anaphylaxie par leur terminologie même.

RAPPORTS DE L'ANAPHYLAXIE AVEC
LA FORMATION DE PRÉCIPITINE ET
LA DÉVIATION DU COMPLÉMENT.

Quoique cette question soit d'origine toute récente, elle compte déjà un très grand nombre de travaux. Mais on n'entrera pas ici dans tous ses détails ; car elle ne semble pas résolue encore, et elle est en voie d'étude. Il ne semble pas d'ailleurs qu'elle ait toute l'importance que les auteurs allemands semblent lui attribuer.

FRIEDBERGER a soutenu que la réaction anaphylactique était analogue à la réaction de précipitine. DOERR et RUSS, FRIEDEMANN, et surtout FRIEDBERGER et HARTOCH, dans un travail très étendu, ont insisté sur cette relation.

Cette réaction de la précipitine est, comme on sait, intimement unie à la disparition de l'alexine (ou complément) dans les sérums. Les sérums dépourvus d'alexine ne sont plus précipitants. Or, comme l'a montré FRIEDEMANN, dans l'anaphylaxie des lapins contre l'injection d'hématies, le complément a disparu, en même temps que la réaction de précipitine. De là on peut inférer que les trois phénomènes, anaphylaxie, réaction de précipitine, et déviation du complément, sont liés l'un à l'autre par un lien causal.

Chez les lapins, immédiatement après l'injection déchaînante, l'alexine disparaît (ou diminue), et cet état persiste pendant une vingtaine de minutes. D'après SLEESWIG l'alexine ne disparaît que plus tardivement.

Un autre fait résulte des expériences de FRIEDBERGER et HARTOCH, c'est que dans l'anaphylaxie passive la déviation du complément est (*colossalement*) plus marquée

que dans l'anaphylaxie active, alors que cependant les phénomènes anaphylactiques sont plus intenses après anaphylaxie active qu'après passive. Aussi FRIEDBERGER et HARTOCH en ont-ils conclu que la disparition du complément, quoique en rapport avec l'anaphylaxie, n'est pas la cause même des phénomènes anaphylactiques.

FRIEDBERGER et HARTOCH ont alors cherché à empêcher la déviation du complément, et ils ont employé la méthode des injections salées. Avec des doses faibles le résultat a été nul ; mais avec des doses très fortes (c'est-à-dire 1^{cc}, 1^{cc},5 et 2^{cc} de solution de NaCl, saturée, à des cobayes de 200 à 280 grammes), il n'y avait plus d'anaphylaxie.

Cette expérience est tout à fait positive ; mais il me paraît assez téméraire d'en conclure que l'absence d'anaphylaxie soit due à ce que l'alexine n'ait pas disparu. En effet l'injection de cette forte dose de NaCl (0^{gr},25 par kil.) est suffisante pour changer

notablement toutes les réactions chimiques, délicates, de l'organisme. Alors simultanément elle agira sur la disparition de l'alexine et l'anaphylaxie, mais sans qu'il soit nécessaire d'imputer l'absence d'anaphylaxie à la persistance de l'alexine. Ce semble être aussi l'opinion de BESREDKA.

SLEESWIG a aussi très nettement établi que, dans la séro-anaphylaxie, l'injection déchainante entraîne toujours, en même temps que l'anaphylaxie, la disparition du complément ; et il rapporte ses expériences de 1909 qui, selon lui, avaient démontré le fait avant les expériences de FRIEDBERGER. (D'ailleurs cette question de priorité est fort obscure et d'assez médiocre intérêt.)

Le rapport entre l'anaphylaxie et la formation de la précipitine n'est pas douteux, comme l'ont montré les expériences de SCOOT. Sur trente lapins observés, la relation était étroite entre l'intensité de l'anaphylaxie et l'intensité de la réaction précipitante.

Beaucoup d'objections ont été faites à l'hypothèse de FRIEDBERGER que l'anaphylaxie était due à la formation d'une précipitine *in vitro* ; mais elles ont été, au moins partiellement, dissipées par les observations importantes de DOERR et RUSS, et surtout de DOERR et MOLDOVAN établissant que les méthodes jusqu'à présent adoptées pour la constatation d'une précipitine étaient imparfaites. Ils concluent :

1° Que, lorsqu'il y a dans un sérum de faibles quantités de précipitine, on ne peut la déceler par les méthodes ordinaires, de sorte qu'on a le droit de révoquer en doute les observations dans lesquelles on a cru trouver à un sérum non précipitant des propriétés anaphylactisantes (par anaphylaxie passive).

2° Que, dès qu'il y a une réaction précipitante, même très faible, on peut voir une anaphylaxie passive et en même temps la disparition du complément.

3° Qu'on peut observer sur le cobaye

comme sur le chien l'anaphylaxie après injections d'hématies. Il y a identité entre l'action cytotoxique des sérums et l'anaphylaxie.

Le point important de ces recherches c'est l'étude directe du précipité obtenu. DOERR et RUSS avaient montré que ce précipité est toxique. FRIEDBERGER, en traitant ce précipité par du sérum de cobaye riche en complément, a pu en extraire un produit toxique (sans l'isoler, bien entendu), en solution dans le sérum, produit qu'il appelle anaphylatoxine, qui provoque la mort du cobaye, avec tous symptômes de l'anaphylaxie aiguë.

(En somme l'anaphylatoxine de FRIEDBERGER semble être identique à ce que j'ai appelé l'apotoxine.)

En même temps le complément mis en contact avec le précipité (de précipitine) disparaît, de sorte que pour FRIEDBERGER l'explication est la suivante. Le précipité qui se forme, mis au contact du sérum

chargé d'alexine, est le générateur de l'anaphylatoxine.

Ainsi, d'après lui, la réaction anaphylactique exige trois facteurs : la substance précipitante (fournie par l'antigène), la substance précipitée (fournie par le sérum antigénique), le complément (fourni par le sérum normal). Nous reviendrons sur ces faits quand nous étudierons la théorie de l'anaphylaxie.

En tout cas, il paraît bien probable qu'il ne faut pas généraliser sans quelque réserve. Il est vraisemblable que l'anaphylaxie du cobaye, celle du lapin, celle du chien, ne se produisent pas dans les mêmes conditions, et que les réactions sont différentes. Les réactions précipitantes sont extrêmement nettes sur le lapin, et pourtant les phénomènes anaphylactiques sont bien moins intenses que sur le chien, alors que sur le chien les réactions précipitantes sont nulles ou à peine appréciables.

Notons d'ailleurs que, d'après BIEDL et

KRAUS, les réactions du cobaye à l'apotoxine, ou précipitine (anaphylatoxine de FRIEDBERGER), ne sont pas assimilables à l'anaphylaxie classique. L'apotoxine (ou précipitine) produit la mort par des coagulations fibrineuses, avec amas d'hématies agglutinées : elle conserve son action même chez les animaux atropinés, tandis que dans l'anaphylaxie classique (du cobaye) l'atropine empêche la mort. BIEDL et KRAUS concluent en disant que la précipitine de FRIEDBERGER et les sérums hétérogènes ne produisent pas l'anaphylaxie.

Toute cette question, très difficile, est encore dans la période d'étude. C'est intentionnellement que je l'ai très sommairement exposée.

ANTI-ANAPHYLAXIE.

C'est à BESREDKA que l'on doit les notions les plus importantes sur l'anti-anaphylaxie, qu'il a spécialement étudiée avec persévérance et succès. Avant lui, cependant, ROSENAU et ANDERSON avaient découvert ce fait fondamental qu'on peut protéger des cobayes contre les accidents anaphylactiques en injectant l'antigène (sérum de cheval) à doses répétées et massives dans le péritoine.

Mais l'injection péritonéale, au moins chez les cobayes français, est infidèle, alors que, par l'injection intracérébrale, les résultats sont réguliers et nets. BESREDKA est ainsi arrivé à constater les faits suivants, de très grande importance.

Une injection seconde de sérum, faite avant l'expiration du délai de 12 jours, est inoffensive, et, de plus, vaccinnante, c'est-à-dire que le cobaye qui avait été sensibilisé par une première injection préparante, ne succombe plus à l'injection seconde, déchaînante, faite dans le cerveau. Cette immunité anaphylactique s'établit très vite ; dans certains cas, au bout d'une heure et demie elle fut déjà obtenue. Par conséquent l'injection péritonéale protège contre l'injection intracérébrale. Dans un autre mémoire; BESREDKA et STEINHARDT, revenant sur ces faits, ont bien établi que l'immunité anti-anaphylactique (conférée par une injection faite dans la période préanaphylactique) peut persister pendant trois mois.

Ni le cerveau, ni le foie, ni la rate, ni le sérum ne peuvent transmettre cette immunité anti-anaphylactique (BESREDKA).

BESREDKA explique ces faits en supposant que le cerveau de l'animal sensibilisé se désensibilise, de même que, dans

l'expérience de WASSERMANN et TAKAKI, le cerveau de cobaye qui a fixé la toxine tétanique et qui est traité par du sérum antitétanique perd sa toxine tétanique et se désintoxique.

Ces faits que BESREDKA a observés après l'injection déchaînante cérébrale, OTTO les a vus après l'injection déchaînante sous-cutanée. Il a constaté qu'on peut faire cesser l'état de sensibilisation des cobayes, en leur injectant pendant la période pré-anaphylactique des doses massives ou répétées de sérum.

J'ai pu constater sur le chien quelque chose d'analogue à cette anti-anaphylaxie, mais par une méthode toute différente. Si à un chien anaphylactisé on fait l'injection déchaînante de l'antigène en solution extrêmement diluée, 0^{sr}, 1 p. 1000, on n'observe pas ou presque pas d'anaphylaxie. Tout se passe comme si les premières parties de l'antigène injecté en quantité très faible avaient développé un état anti-anaphylactique. Mais

l'interprétation de cette expérience est assez délicate, et on pourrait l'expliquer par d'autres hypothèses que par celle de l'anti-anaphylaxie.

BESREDKA a fait aussi toute une série d'intéressantes expériences pour déterminer l'influence de la chaleur sur les propriétés anaphylactisantes des antigènes.

Il a d'abord confirmé ce fait, que la chaleur n'empêche pas l'antigène sensibilisant d'agir, autrement dit que l'antigène est thermostable : il appelle sensibilisinogène cet antigène qui est apte à sensibiliser les cobayes. Au contraire, ce même corps chauffé (à 96° pendant 20 minutes) n'a plus d'action quand il est donné en injection déchainante. (Cela a été confirmé par KRAUS et VOLK.)

BESREDKA interprète ces faits en disant que l'antigène est à la fois sensibilisinogène et antisensibilisinogénique¹. La chaleur ne

1. Ces mots me paraissent trop peu euphoniques pour qu'on puisse sérieusement songer à les maintenir.

détruit pas le pouvoir sensibilisant, et détruit le pouvoir déchaînant. D'autre part l'immunité anti-anaphylactique ne peut plus être conférée par le sérum chauffé à 96°.

Enfin, dans un dernier mémoire, BESREDKA revient sur cette double fonction, de sensibiliser et d'antisensibiliser, et il montre qu'elle appartient probablement à la même substance. En chauffant ou en diluant les sérums, on modifie l'intensité de l'une et l'autre fonction.

Outre cette anti-anaphylaxie due à l'injection de doses faibles, *refractâ dosi*, on a proposé diverses substances chimiques, dont, pour le dire tout de suite, l'efficacité ne paraît pas très grande.

Cependant NETTER a vu que l'injection ou l'ingestion de chlorure de calcium, un à deux jours avant l'injection de sérum, diminue beaucoup la proportion des accidents sériques (maladie du sérum). Le médecin hollandais, GEWIN, a eu les mêmes

résultats. Mais on ne peut assimiler complètement les accidents d'une première injection de sérum à des accidents anaphylactiques, quoique l'analogie soit grande. D'ailleurs, au point de vue expérimental, pour combattre l'anaphylaxie, le chlorure de calcium n'a d'effet qu'à dose extrêmement forte, presque toxique. (Dans quelques expériences entreprises sur le conseil de NETTER, je n'ai pu constater, même avec d'énormes doses de chlorure de calcium, la moindre diminution des phénomènes de prurit provoqués par la thalassine. Et le prurit de la thalassine est étrangement analogue à celui de l'anaphylaxie.)

D'ailleurs la réaction anaphylactique est assez délicate pour que des actions chimiques variées la puissent facilement modifier. J'ai vu qu'une simple injection aqueuse, faite deux ou trois jours auparavant, diminuait beaucoup l'intensité de la réaction. Il y aurait assurément des recherches à faire dans ce sens.

Si la théorie d'AUER et LEWIS était exacte, l'atropine empêcherait l'anaphylaxie, au moins chez le cobaye; mais ce n'est pas tout à fait le cas, même en se reportant aux expériences jusqu'ici publiées (14 mars 1910) d'AUER et LEWIS.

Quant au chlorure de baryum, auquel BIEDL et KRAUS attribuent des propriétés anaphylactiques manifestes, il semble aussi que la question mérite d'être reprise; car les sels de baryum sont des poisons si violents, qui agissent avec tant d'intensité sur l'organisme, et spécialement sur le système nerveux, qu'on ne peut pas les appeler vraiment des anti-anaphylactiques. Tout poison du système nerveux (comme l'éther et le chloral, dans l'expérience mémorable de BESREDKA et ROUX) sera par lui-même un anti-anaphylactique; mais je l'appellerais volontiers un pseudo-antianaphylactique; il n'empêche l'anaphylaxie qu'en paralysant les réactions du système nerveux.

ANAPHYLAXIE EN MÉDECINE.

1° *Médecine légale*¹. — Dès qu'on a reconnu la spécificité de l'anaphylaxie, on a pensé à utiliser cette spécification rigoureuse à la reconnaissance des liquides organiques à examiner. BESREDKA, UHLENHUTH, THOMSON, SLEESWIG, PFEIFFER ont exprimé presque simultanément cette idée, d'ailleurs très simple.

Les expériences tentées à cet effet, surtout par UHLENHUTH et HÄNDEL, ont été très satisfaisantes. Même de minimes quantités d'un tissu ou d'un liquide organique injectées à un cobaye peuvent provoquer chez

1. Sur ce sujet un excellent travail, analytique et original à la fois, a été donné par H. PFEIFFER. *Das Problem der Eiweissanaphylaxie*, Iéna, 1910, 231 p. p.

lui une sensibilité anaphylactique *spécifique*. Ces auteurs ont même pu prendre les chairs d'une vieille momie datant de trois ou quatre mille ans ; l'injection de ces tissus humains à des cobayes les a rendus sensibles au sérum humain, et uniquement au sérum humain.

De petites quantités de sang desséché, appartenant à des animaux d'espèces diverses, ont pu, par la réaction anaphylactique, être déterminées comme appartenant à telle ou telle espèce animale. Non seulement on peut décider ainsi s'il s'agit de sang de poisson, de mammifère ou d'oiseau ; mais encore le plus souvent on peut savoir de quelle espèce est ce poisson, ce mammifère ou cet oiseau. Dans quelle mesure ces données peuvent-elles être appliquées à la médecine légale, qui exige tant de sécurité et de précision, je ne saurais le discuter ici.

DOERR fait observer que la méthode anaphylactique peut, dans la plupart des cas, se

combiner avec la méthode des sérums précipitants.

2° *Diagnostic des maladies.* — Nous avons vu que les poisons bactériens provoquaient une anaphylaxie spécifique. De là cette idée est venue que dans beaucoup de cas la maladie pouvait être reconnue par la spécificité de la réaction à telle ou telle toxine.

Deux procédés peuvent être employés. Tantôt on fait à un malade une injection sous-cutanée de tel ou tel sérum spécifique (comme par exemple dans la cuti-réaction de la tuberculose) : tantôt on prend le sérum d'un malade, on l'injecte à des cobayes, et on recherche 2 ou 3 jours plus tard si ces cobayes sont sensibles à telle ou telle toxine bactérienne (anaphylaxie passive).

Jusqu'à présent, au point de vue pratique, l'anaphylacto-diagnostic ne donne guère que des espérances plutôt que des réalités.

Si nous laissons de côté l'anaphylaxie tuberculeuse, qui est toute spéciale et sera traitée tout à l'heure, il reste, en fait de tentatives, les anaphylacto-diagnostics du cancer (avec résultats douteux ou nuls), de l'échinococcose, du typhus. Mais on peut prévoir, surtout d'après les faits constatés avec la tuberculine, que les méthodes anaphylactiques de diagnostic seront susceptibles d'une grande extension. Qui sait si d'autres affections morbides ne pourront pas ainsi être décelées ?

3° *Pathogénie de quelques accidents morbides.* — Il n'est pas douteux que certains accidents morbides, qui jusqu'alors n'avaient pas reçu d'explication rationnelle, peuvent être interprétés dans le sens d'une réaction anaphylactique.

Tout d'abord la sensibilité extraordinaire de certains individus à telles ou telles ingestions alimentaires. L'albumine d'œuf est, décidément, pour quelques personnes,

extrêmement toxique, et on ne compte plus les cas dans lesquels l'ingestion d'œufs (même frais) provoque des accidents généraux, d'apparence assez grave, et parfois un véritable empoisonnement.

De même l'ingestion de certains aliments (viande de porc, viande de lièvre, fraises, asperges, moules, crustacés) détermine chez certains individus des accidents notables.

HUTINEL a rattaché à l'anaphylaxie les faits d'intolérance gastrique pour le lait qu'on a notés chez quelques nourrissons.

Il y a aussi une idiosyncrasie qui rend tel ou tel individu spécialement sensible à l'action d'un médicament (éruptions ortiées après un salicylate, ou un sel de quinine, ou l'iodoforme, etc.). Vraisemblablement toutes les idiosyncrasies relèvent de l'anaphylaxie.

CHAUFFARD, en étudiant l'anaphylaxie hydatique, a expliqué par un phénomène d'anaphylaxie les cas de mort subite cons-

tatés quand une certaine quantité de liquide kystique pénètre dans le péritoine, et il a appuyé cette opinion, d'ailleurs tout à fait rationnelle, par d'ingénieuses recherches expérimentales faites avec le liquide hydatique.

ROSENAU et ANDERSON ont dit que l'éclampsie puerpérale, dans quelques cas tout au moins, peut être expliquée par l'anaphylaxie.

La maladie des foins, l'asthme essentiel, relèvent peut-être aussi de la même cause.

Il en est de même pour certains cas de mort subite dans le cancer, que l'on attribuait à des embolies; mais c'était, pour ainsi dire, en désespoir de cause, et sans pouvoir trouver de caillot migrateur.

Quant aux accidents consécutifs aux injections secondes de sérum, ils représentent évidemment des phénomènes de pure anaphylaxie. La question a été étudiée de manière approfondie par les médecins, et je n'ai pas à la traiter ici, même brièvement.

Il suffira de rappeler que les symptômes de la maladie du sérum sont exactement superposables aux symptômes de l'anaphylaxie chez les animaux.

4° De l'anaphylaxie dans la tuberculose. —

Dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie (1902), nous signalions l'analogie entre l'anaphylaxie et la sensibilité des animaux tuberculeux à la tuberculine. Les admirables travaux de KOCH, confirmés par d'innombrables expérimentateurs, avaient montré qu'un animal normal ne réagit pas à la tuberculine, tandis que les animaux tuberculeux réagissent à des doses mille fois plus faibles. Qu'est-ce donc que cette sensibilité énormément accrue, sinon de l'anaphylaxie ?

Mais, quand il s'était agi de préciser, des différences notables ont apparues. En effet une première injection de tuberculine ne paraît pas sensibiliser des animaux normaux à une injection seconde. Le sang

des animaux tuberculeux ne semble pas conférer l'anaphylaxie passive. Enfin la réaction anaphylactique est en général de l'hypothermie, tandis que l'injection de tuberculine à des tuberculeux provoque toujours de l'hyperthermie.

Tel a été à peu près l'état de la question de 1902 à 1908. Mais à partir de cette époque, de nombreux travaux, plus méthodiques, ont montré que la tuberculine, avec certaines différenciations importantes, se comporte comme un antigène albuminoïde, c'est-à-dire que, comme les antigènes albuminoïdes, elle provoque, en injection préparante, l'état anaphylactique. Nous ne pouvons entrer dans l'histoire détaillée de cette anaphylaxie spéciale. Il faudra se contenter de quelques indications sommaires.

Le premier point, le plus important, est de savoir si l'injection de tuberculine est préparante; autrement dit si la tuberculine anaphylactise contre la tuberculine.

Or les résultats sont extrêmement inconsistants. Il semble pourtant que l'inoculation intracérébrale, en injection déchaînante, amène une réaction très vive chez les animaux non tuberculeux, mais ayant reçu une injection préparante de tuberculine (A. MARIE et Al. TIFFENEAU; SLATINEANU et DANIÉLOPOLU). Ces derniers auteurs citent entre autres l'expérience suivante. Deux cobayes reçoivent 1 gramme de tuberculine; deux autres 0^{gr},1 de tuberculine; puis au bout de 32 jours on les réinjecte *in cerebro* avec une petite quantité de bacilles tuberculeux. Deux témoins meurent en 4 jours; les deux cobayes inoculés antérieurement avec 1 gramme de tuberculine meurent en 12 heures; les deux cobayes inoculés antérieurement avec 0^{gr},1 de tuberculine meurent en 4 jours.

A la vérité cette expérience n'est pas tout à fait probante; car l'injection déchaînante n'était pas faite avec la tuberculine même, mais avec des magmas de bacilles tubercu-

leux. De sorte qu'il résulte finalement cette conséquence que, malgré tous les efforts faits jusqu'à présent pour obtenir l'anaphylaxie de tuberculine à tuberculine, on n'a pas réussi encore à l'obtenir régulièrement, alors que cependant la réaction des tuberculeux (hommes ou animaux) à la tuberculine est intense et aiguë.

Cette réaction est certainement de l'anaphylaxie, qu'il s'agisse d'une réaction locale (ophtalmo-réaction, cuti-réaction) ou d'une réaction générale (fièvre, congestions pulmonaires, phénomènes de coma et de dyspnée, etc.). Il s'ensuit que la substance déchaînante (tuberculine) contient les éléments nécessaires à la réaction anaphylactique, mais que cette même substance déchaînante ne peut jouer le rôle de substance préparante.

Nous avons vu plus haut, en étudiant les actino-congestines et les crépitines, que tel était le cas pour un assez grand nombre d'antigènes, où on peut dissocier la pro-

priété (c'est-à-dire la substance) préparante et la propriété (c'est-à-dire la substance) déchaînante. Par conséquent, dans l'organisme animal infecté par le bacille tuberculeux, l'infection crée des substances qui sont préparantes, mais qui *ne se retrouvent pas dans la tuberculine que nous employons*, soit parce qu'elles ne prennent pas naissance dans les liquides de culture avec la même intensité et la même facilité que dans les organismes, soit plutôt parce que les procédés de préparation de la tuberculine (filtrations, précipitations par l'alcool, chauffage à 100°) altèrent ces substances préparantes. Ainsi, ce qui n'est nullement paradoxal, nous trouvons, dans les tuberculines, une substance déchaînante, très efficace, mais la substance préparante nous manque.

YAMANOUCHI a étudié l'anaphylaxie passive pour la tuberculine. En prenant le sang d'individus humains morts de tuberculose, et en l'injectant à des cobayes, il a

vu ces cobayes être sensibles à l'injection seconde déchaînante, faite 24 heures après, de cultures tuberculeuses dans la veine. Dans un travail ultérieur il prend du sang de cobayes inoculés à la tuberculose, et injecte ce sang à des lapins. Les lapins ainsi injectés reçoivent une injection déchaînante de tuberculine, et ils sont sensibles. Quant aux cobayes qui donnent le sérum, ils ne fournissent de sérum actif (c'est-à-dire conférant l'anaphylaxie passive aux cobayes) que si leur sang est pris quatre semaines après l'injection. Avant cette époque, même s'ils ont déjà des lésions anatomiques, leur sang ne peut pas conférer aux cobayes l'immunité passive.

D'autres auteurs ont apporté aussi d'importantes contributions à l'histoire de l'anaphylaxie passive dans la tuberculose, notamment Ed. LESNÉ et L. DREYFUS. Des cobayes qui avaient reçu du sérum d'individus humains tuberculeux ont été inoculés dans le cerveau avec la tuberculine. Sur

100, il y en eut 20 qui réagirent ; alors que sur des cobayes normaux, injectés avec du sérum humain normal il n'y eut de réaction que dans 5 p. 100 des cas. En prenant comme injection préparante le liquide céphalo-rachidien d'individus tuberculeux, ils ont obtenu, chez les cobayes, une réaction positive à la tuberculine dans 33 p. 100 des cas.

Ed. LESNÉ et L. DREYFUS concluent avec raison que cette proportionnalité de 20 à 33 p. 100 est trop faible pour permettre un anaphylacto-diagnostic de la tuberculose, et qu'il faudrait de nouvelles recherches.

Les récentes expériences (négatives) de MARELLI, de JOSEPH et de SIMON, et (positives) de HELMHOLTZ, montrent que la question doit être reprise par d'autres méthodes.

Il n'en est pas moins avéré que la réaction des tuberculeux à la tuberculine est un phénomène d'anaphylaxie, et tout permet de supposer que par des méthodes

appropriées on pourra séparer, dans les produits tuberculeux, la substance préparante (qui n'existe pas dans la tuberculine, mais qui existe dans l'organisme des tuberculeux) et la substance déchaînante (qui est manifeste dans la tuberculine).

Il est inutile d'insister sur l'importance considérable que la découverte de ces deux substances exercerait sur le diagnostic et le traitement de la tuberculose.

Probablement tout ce que nous venons de dire sur la tuberculose et la tuberculine pourrait s'appliquer à la morve et à la maléine ; mais il n'y a pas encore d'expériences définitives à ce sujet.

ANAPHYLAXIE LOCALE.

L'anaphylaxie locale, c'est-à-dire le croît de sensibilité à l'injection seconde pour les tissus placés au voisinage de l'injection première, a été observée par ARTHUS chez le lapin. Il n'a pas pu retrouver d'anaphylaxie locale chez le chien, le rat, le pigeon, le cobaye et le canard, de sorte que jusqu'à présent on ne connaît guère d'anaphylaxie locale que pour le lapin.

Quant à cette anaphylaxie locale du lapin (gonflement, rougeur, œdème) au niveau de la première injection, succédant à l'injection déchaînante, elle ne lui paraît pas être spécifique; car des lapins séro-anaphylactisés ont été sensibles (localement) à l'injection déchaînante de pep-

tones ; et des lapins anaphylactisés par la peptone ont été sensibles localement à l'injection déchaînante de gélatine.

Mais, quoique l'anaphylaxie locale ne soit pas spécifique, il y a, au point de vue de la réaction locale, comme de la réaction générale, une échelle de toxicité. Le sérum de cheval provoque en effet, chez tous les animaux examinés, même chez les gélatino- et pepto-anaphylactisés, une réaction plus intense que la gélatine et que la peptone. La peptone détermine une réaction plus durable que la gélatine.

Ainsi, comme toutes les autres expériences l'ont établi, le lapin présente une anaphylaxie bien différente de celle qu'on peut observer chez les autres animaux.

Il est certain que chez l'homme il existe une anaphylaxie locale, puisque les médecins l'ont observée après des injections secondes de sérum. L'injection seconde provoque quelquefois de la sensibilité et de la rougeur aux points où la première

injection a été faite. En tout cas, la réaction locale à l'injection seconde est toujours beaucoup plus forte qu'elle ne l'avait été à l'injection première. Bien souvent c'est même le seul effet qu'on observe. Il n'y a pas, ou presque pas, de symptômes généraux, et tout se borne à des phénomènes d'œdème, de gonflement, de rougeur et de prurit, au niveau de l'injection.

Il faut évidemment rapprocher de ces faits d'anaphylaxie locale la curieuse expérience de YAMANOUCHI (1909), qui compare l'excitabilité des nerfs chez des lapins ayant reçu des injections préparantes de sérum de bœuf ou de cheval. Chez les lapins préparés avec du sérum de bœuf, le nerf, imprégné de sérum de bœuf, est devenu moins excitable, alors que l'excitabilité de ce nerf n'est pas modifiée quand on le baigne avec du sérum de cheval, et inversement.

Tous ces faits permettent de supposer que les toxogénines diffusent dans tout l'or-

ganisme, encore qu'elles semblent se localiser plus particulièrement dans le cerveau et le sérum.

LANDOUZY a étudié récemment une forme intéressante d'anaphylaxie locale; c'est l'état spécial des articulations dans lesquelles a été antérieurement injectée une certaine quantité, en apparence inoffensive, de tuberculine.

C. DEMEL a constaté que le cœur des lapins anaphylactisés à l'ovalbumine était plus sensible que le cœur d'un lapin normal à l'action d'un sérum contenant de l'ovalbumine. Mais ce n'est pas là de l'anaphylaxie locale, dans le sens strict du mot.

XIV

ANAPHYLAXIE CHRONIQUE.

Le caractère essentiel de la réaction anaphylactique est de se dissiper rapidement. De deux choses l'une : ou l'animal meurt en une ou deux heures tout au plus, ou il survit définitivement.

Au moins c'est ainsi que les choses semblent se passer chez les cobayes et les lapins quand on fait l'injection déchaînante avec une substance peu toxique, et à peu près inoffensive, comme un sérum hétérogène. Mais, chez les chiens traités par des toxines (en injection seconde), quoique l'injection seconde soit faite à dose bien inférieure à la dose mortelle, l'animal *se remet du choc anaphylactique*, mais il meurt 10 ou 24 heures, ou 48 heures après.

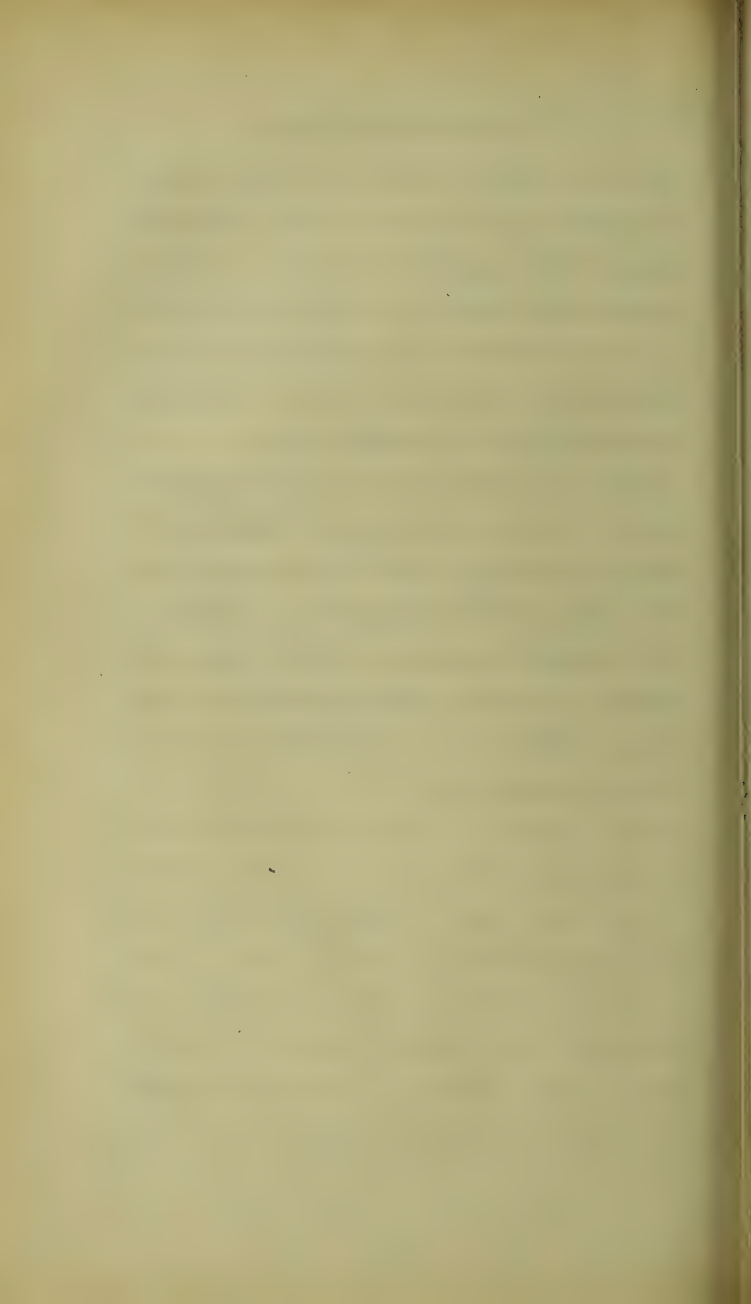
Cette anaphylaxie chronique n'est pas absolument spéciale au chien, car les lapins, au bout de plusieurs injections successives de toxines ou même de sérum, finissent pas mourir cachectiques.

Pour expliquer cette mort tardive des animaux anaphylactisés, il ne faut pas supposer que le poison de l'anaphylaxie (apotoxine) persiste dans l'organisme ; car le plus souvent, chez les chiens tout au moins, la période de réparation a commencé, ce qui indique bien que, chez les animaux qui doivent mourir tardivement comme chez les animaux qui doivent survivre, l'apotoxine a disparu.

Les phénomènes se succèdent dans l'ordre suivant. D'abord le choc anaphylactique, très violent, qui met pendant une demi-heure ou une heure l'animal en état de mort imminente. Mais, sauf dans des cas très rares, la mort ne survient pas tout de suite, et il se produit des phénomènes de réparation. Le chien se relève, marche, va

et vient, semble à peu près guéri, quoique la diarrhée et le ténesme rectal continuent. Malgré cette apparente guérison, quelques heures après le chien redevient très faible, ne pouvant se lever, avec des hémorrhagies intestinales profuses, l'inertie absolue, l'insensibilité et l'hypothermie.

Selon toute vraisemblance, il meurt des lésions (visibles ou non) qu'a produites le poison apotoxique. *Sublatã causã non tollitur effectus*. L'atteinte portée au chimisme de la cellule nerveuse a été si grave que celle-ci ne peut plus revenir à son état normal, encore que le poison qui l'avait offensée ait disparu.



ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE.

Les premiers, ROSENAU et ANDERSON ont établi qu'il peut y avoir une anaphylaxie par ingestion alimentaire. Ils expérimentèrent sur des cobayes, et virent que le sérum de cheval, à dose non toxique pour des animaux normaux, développe des accidents anaphylactiques chez des cobayes auxquels on avait fait ingérer de la viande de cheval. Mais souvent l'expérience échoue, et en tout cas la quantité de viande donnée en ingestion doit être considérable.

Même certains auteurs n'ont pas pu reproduire cette expérience d'anaphylaxie alimentaire du cobaye. D'autre part, avec certains aliments (lait, œufs), qui en

injection intraveineuse déterminent fatalement l'état anaphylactique, on ne peut jamais ou presque jamais obtenir l'anaphylaxie par ingestion alimentaire.

Ed. LESNÉ et L. DREYFUS ont cherché à savoir si par injection directe dans la veine-porte on obtiendrait l'anaphylaxie, et ils ont pu constater ce fait très intéressant que l'injection par la veine-porte équivaut à l'injection par une veine quelconque de l'organisme, pour la production de l'état anaphylactique. En injectant de l'actinocongestine dans la veine-porte, ils ont anaphylactisé des chiens aussi sûrement qu'en l'injectant par la veine saphène tibiale. De même pour la veine mésentérique ; ce qui semble prouver que ni le foie ni l'intestin n'agissent sur les matières protéiques pour les rendre non anaphylactisantes.

Il s'ensuit que, si l'ingestion ne provoque pas l'état anaphylactique, ce n'est pas parce que les glandes hépatiques et intes-

tinales, et les organes lymphoïdes ont transformé l'albumine, mais uniquement parce qu'il s'est fait dans la cavité intestinale, pendant les digestions stomacale et entérique, quelques transformations des matières ingérées qui les ont rendues inoffensives. Et en effet, E. LESNÉ et L. DREYFUS ont montré que l'injection dans l'estomac ou dans l'intestin grêle de blanc d'œuf chez le lapin ou d'actino-congestine chez le chien ne permet pas d'obtenir l'anaphylaxie qui est, au contraire, réalisée quand la première injection a été pratiquée dans le gros intestin.

On a donc été conduit à chercher les effets des digestions artificielles sur les albumines considérées comme substances anaphylactisantes.

Malgré beaucoup de recherches, les résultats sont encore un peu confus. Pourtant on devra retenir surtout ces deux faits qui paraissent contradictoires :

1° Jamais ou presque jamais les inges-

tions alimentaires ne déterminent l'état anaphylactique.

2° Les produits de la digestion tryptique ou de la digestion peptique sont très toxiques et un peu anaphylactisants, encore que la digestion normale n'entraîne ni intoxication ni anaphylaxie.

En somme, les effets des albuminoïdes digérés artificiellement sont encore mal connus et diversement interprétés.

Comme la digestion varie, quant à sa durée et quant à la formation de tels ou tels produits ultimes, chez les diverses espèces et les divers individus, l'ingestion des mêmes albuminoïdes selon les espèces et selon les individus peut avoir des résultats très différents.

J'ai expérimenté sur neuf chiens de la manière suivante :

Trois chiens étaient alimentés avec de la viande crue de cheval ; trois avec du lait et trois avec des œufs. Au bout de 40 jours j'ai cherché à voir s'ils étaient anaphylac-

tisés à la viande de cheval, au lait, et aux œufs. Sur un des chiens de chaque série, l'alimentation spéciale avait été suspendue pendant les 30 derniers jours (afin d'éliminer la possibilité d'une anti-anaphylaxie). Les trois chiens nourris au lait et injectés en injection déchaînant avec du lait, n'ont présenté aucun phénomène. Sur trois chiens nourris d'abord à l'albumine d'œuf, puis injectés à l'albumine d'œuf, l'un d'eux a eu des symptômes passagers et légers de prurit. Sur les trois chiens nourris à la viande de cheval, puis injectés au sérum musculaire de viande de cheval, un a présenté des symptômes très nets d'anaphylaxie (*Thalassa*) ; fatigue extrême, avec prostration, et à peine la possibilité de marcher. En outre l'animal a donné ce phénomène qui est bien caractéristique de l'anaphylaxie, c'est que, *pendant l'injection même, il s'est rétabli*. L'intensité des phénomènes n'a pas augmenté avec la dose. Dès la dose extrêmement faible de 0^{cc},5 de sérum musculaire

par kilo, les phénomènes de prostration ont apparu pour s'amender graduellement, même quand la dose finale a été poussée jusqu'à 2 centimètres cubes par kilogramme.

Que conclure de ces expériences, sinon que *quelquefois* il y a anaphylaxie par ingestion alimentaire ? En d'autres termes le chimisme intestinal, lequel transforme les albuminoïdes et, quand tout est normal, les rend inoffensifs, n'est pas également parfait chez tous les individus.

Il faut rattacher à l'anaphylaxie les accidents divers qu'on a observés après ingestion de telle ou telle substance alimentaire. Sans entrer dans les détails, nous devons cependant les mentionner ici.

On sait que certaines personnes, à la suite d'ingestion d'un aliment déterminé, très rapidement sont atteintes de troubles assez sérieux, parfois de gravité extrême, en apparence au moins ; urticaire, œdème, prurit, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée,

prostration, état lipothymique, etc. Or tous ces symptômes sont précisément ceux qu'on observe dans la maladie du sérum, lors de l'injection d'une seconde dose de sérum.

Cette anaphylaxie alimentaire s'observe quelquefois pour les œufs. Quoique l'œuf soit certes un aliment excellent, il détermine parfois des phénomènes d'anaphylaxie individuelle très remarquables. Je puis citer à cet égard mon observation personnelle. Même en très faible quantité, le jaune d'œuf peu cuit provoque chez moi des douleurs gastriques violentes, parfois des vomissements. SHOFIELD (cité par DOERR) rapporte un cas extraordinaire de susceptibilité analogue pour l'œuf chez un jeune garçon de 13 ans ; les plus faibles quantités d'œuf ingéré déterminent chez lui de l'urticaire et des crises d'asthme. DOERR a la même susceptibilité personnelle (p. 865). (Voir aussi HORWITZ.) Ed. LESNÉ a cité le cas très intéressant d'une petite fille de 8 ans, qui, après que l'alimentation par les œufs

eut été supprimée (car ils étaient mal tolérés) pendant quatre mois, au bout de ce temps prit une crème où se trouvait une petite quantité d'œufs. Immédiatement après elle fut prise d'accidents très graves, qui parurent mettre sa vie en danger. CASTAIGNE et GOURAUD citent le cas d'un petit garçon de 5 ans, chez qui le jaune d'œuf (4 à 5 gouttes seulement !) provoquait des crises terribles de coliques avec diarrhée.

Et cependant, dans l'immense majorité des cas, l'œuf est absolument bien digéré.

Deux hypothèses pour expliquer cette disposition individuelle se présentent : Les individus sont sensibles, ou bien parce que les produits normaux de la digestion, quand ils pénètrent par absorption dans le sang, trouvent un individu sensibilisé et possédant des toxogénines spéciales ; ou bien parce que la digestion n'est pas normale, et que des substances spéciales se produisent, qui, lorsqu'elles

pénètrent dans le sang, étant toxiques, développent certains accidents.

A la rigueur encore pourrait-on admettre une opinion mixte, d'après laquelle il y aurait à la fois sensibilité spéciale de l'individu, ayant certaines toxogénines dans le sang; et d'autre part, simultanément, chez ce même individu, un processus digestif imparfait qui permet la formation de certaines substances aptes, quand elles passent dans le sang, à réagir sur les toxogénines de ce sang.

En l'état actuel de la science, il est difficile de se prononcer en toute certitude pour telle ou telle hypothèse. Mais, étant donné tout ce qu'on sait sur les réactions différentes des différents individus à l'injection sous-cutanée (dans laquelle il n'y a pas de transformation digestive en jeu) on peut admettre comme plus vraisemblable qu'il s'agit d'un état anaphylactique, spécial à tels ou tels individus.

Cette hypothèse est rendue plus vraisem-

blable encore par une expérience de BRUCK (qui mériterait d'être répétée). Ayant pris le sérum d'un individu qui ne pouvait ingérer de viande de porc sans présenter des accidents d'intolérance, il l'injecte à des cobayes qui furent de ce fait anaphylactisés contre la viande de porc.

Les substances alimentaires les plus diverses peuvent, chez certains individus prédisposés, provoquer des accidents d'intolérance, que nous pouvons provisoirement appeler anaphylactiques.

Le lait mérite une mention spéciale. On a vu plus haut que le lait, par ses matières protéiques, injecté dans les veines, dans le péritoine ou sous la peau, peut amener l'état anaphylactique. Il agit de même, lorsqu'il est ingéré, dans des cas tout à fait exceptionnels et rarissimes. Quelquefois ce sont des enfants, qui, supportant bien l'allaitement au sein, sont pris d'accidents graves quand le lait de vache remplace le lait de femme. FINKELSTEIN (cité

par CASTAIGNE et GOURAUD) en rapporte même un cas suivi de mort. HUTINEL a signalé des cas d'intolérance absolue pour le lait. Certains adultes ne peuvent prendre de lait sans avoir aussitôt des accidents (vomissements et diarrhée).

C'est surtout la viande de poissons, de mollusques et de crustacés qui détermine chez certaines personnes prédisposées une véritable intoxication (fièvre, urticaire, œdème, douleurs rhumatoïdes, diarrhée, vomissements, état syncopal). La spécificité est parfois très rigoureuse. L. LANDOUZY m'a cité un cas remarquable comme spécificité : la personne en question est malade à la suite d'ingestion d'une seule crevette (même très fraîche) et cependant n'est incommodée ni par les homards, les langoustes et autres crustacés.

En général ce sont les moules qui sont le plus mal supportées. Il est certain que la mytilo-congestine, que j'ai extraite des moules, possède des propriétés anaphylac-

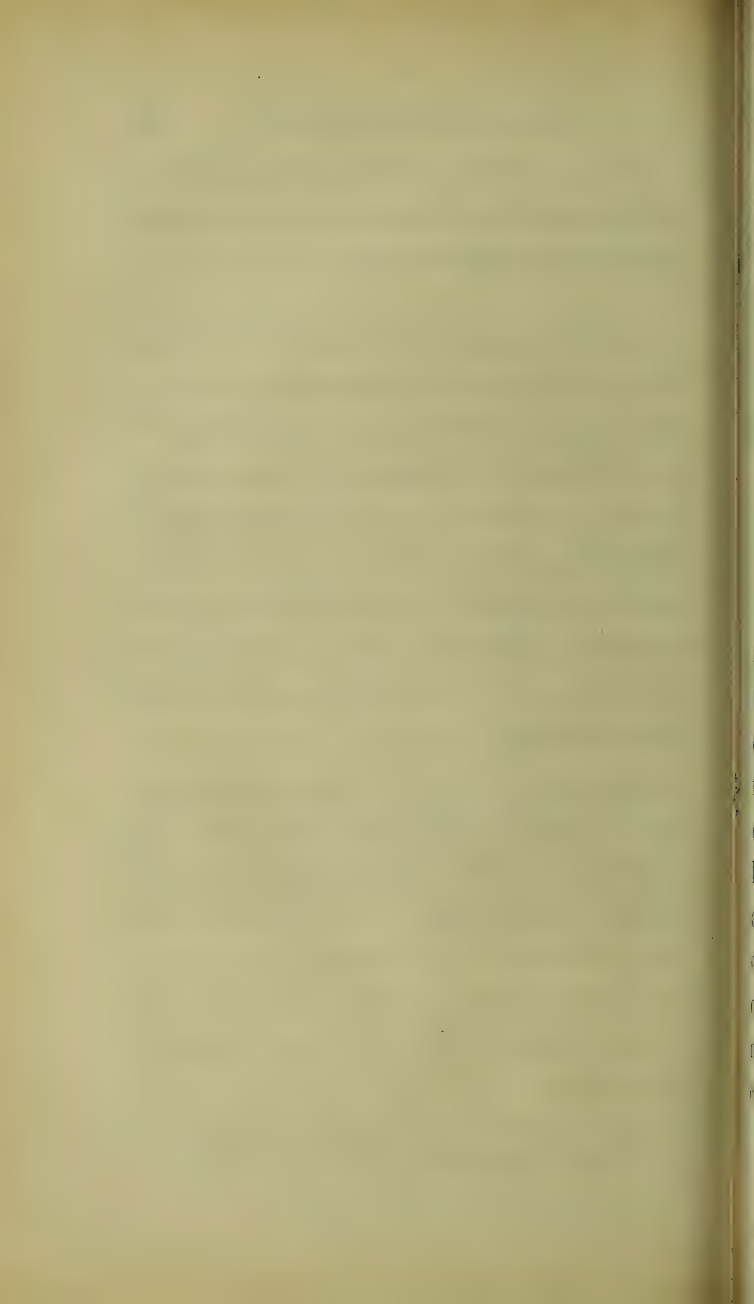
tiques remarquables. Donc là encore, il est probable qu'il s'agit plutôt d'intoxication anaphylactique, que d'une insuffisance digestive permettant le passage dans le sang de substances insuffisamment transformées par les sucs digestifs.

La chair de poisson produit aussi quelquefois des accidents analogues. Mais il faut distinguer les poissons qui sont toujours toxiques; ceux qui le sont quelquefois; ceux qui ne le sont presque jamais. Les poissons toujours toxiques contiennent évidemment des toxines, que les sucs digestifs ne transforment pas, et qui, par conséquent, lorsqu'elles pénètrent dans le sang, provoquent des phénomènes d'intoxication. Il n'y a là rien qui se puisse rapporter à l'anaphylaxie. Quant aux autres poissons qui sont, soit quelquefois, soit très exceptionnellement, toxiques, il semble que l'explication par l'état anaphylactique soit la plus rationnelle, encore que nous n'ayons à l'appui aucune preuve expérimentale.

Avec les fruits (sauf les fraises), et avec les légumes, on n'a jamais observé encore l'anaphylaxie alimentaire.

Toutes ces questions trouveront probablement dans peu de temps une solution, et selon toute vraisemblance, on démontrera que le sang des divers individus est différent, en général ne contenant pas de toxogénine, mais, dans certains cas exceptionnels, contenant une toxogénine capable de réagir contre les œufs, ou le lait, ou les fraises, ou les moules, ou d'autres aliments encore¹.

1. Pendant que je revoyais les épreuves de ce livre, j'ai pu prouver (par des expériences encore inédites) que l'ingestion stomacale de certaines toxines (crépitine) amène une anaphylaxie éclatante; et, d'autre part, que les chiens injectés à la crépitine ne peuvent en ingérer (un mois après) par l'estomac une dose même faible, sans être pris d'accidents anaphylactiques.



ANAPHYLAXIE GÉNÉRALE.

On peut se demander si les animaux anaphylactisés, c'est-à-dire préparés par des injections antigéniques plus ou moins anciennes, n'ont pas acquis de ce fait une sensibilité aux actions toxiques qui est différente de la sensibilité normale. Pour éprouver cette sensibilité, j'ai pris l'apomorphine, dont la dose émétisante peut être déterminée avec grande précision. D'ailleurs, l'apomorphine possède une action en quelque sorte congénère de celle des antigènes crépitine et actinocongestine, lesquelles sont toutes deux très nettement émétisantes (surtout l'actinocongestine).

Le chlorhydrate d'apomorphine, lors-

qu'il est injecté dans le péritoine des chiens à des doses inférieures à 0^{gr},004 de sel par kilogramme d'animal, ne provoque pas le vomissement en général, tandis qu'à la dose de 0^{gr},005 le vomissement est à peu près constant. A cette dose d'ailleurs les symptômes autres que les vomissements sont à peu près nuls. Le chien bâille, s'étire, est un peu triste; parfois il a des démangeaisons; parfois un peu de diarrhée.

Mes expériences ont porté sur un grand nombre de chiens normaux (auxquels je puis ajouter 8 chiens ayant reçu antérieurement et longtemps auparavant de l'émétine qui n'est pas anaphylactisante).

Alors, sur 36 chiens ayant reçu la dose de 1^{cc},1 par kilogramme dans le péritoine (le titre de la solution était de 0^{gr},25 de chlorhydrate d'apomorphine par litre), il y en a 8 qui ont vomi à la dose de 0,00275 de sel par kilogramme. Le vomissement s'est produit en moyenne

6 minutes après l'injection. Sur 42 chiens normaux (ou non anaphylactisés, parce que l'injection préparante était trop récente, moins de 17 jours, ou trop ancienne, plus de 200 jours) 25 ont vomi : soit 60 p. 100. Chez les normaux, au contraire, la proportion a été de 22 p. 100.

Mais ce chiffre brut n'est pas adéquat à la réalité; car, parmi les chiens ayant reçu de la crépitine, l'un n'en avait reçu qu'une quantité insignifiante : 0,00001. Un autre avait reçu de la crépitine chauffée à 103°. Nous pouvons donc dire que la proportion des vomissements pour les normaux a été de 8/38; et, pour les animaux ayant reçu antérieurement des toxines, elle a été de 25/40; soit 63 p. 100 contre 21 p. 100, ce qui représente un écart considérable, d'autant plus important qu'il porte sur un grand nombre d'animaux (78), étudiés dans les conditions les plus diverses.

Par là se trouve établi ce fait essentiel que les centres nerveux bulbaires (qui

président au vomissement) peuvent être sensibilisés à l'action de toute substance toxique, émétisante, même quand il s'agit de substances aussi diverses que l'apomorphine d'une part, et les congestines de l'autre.

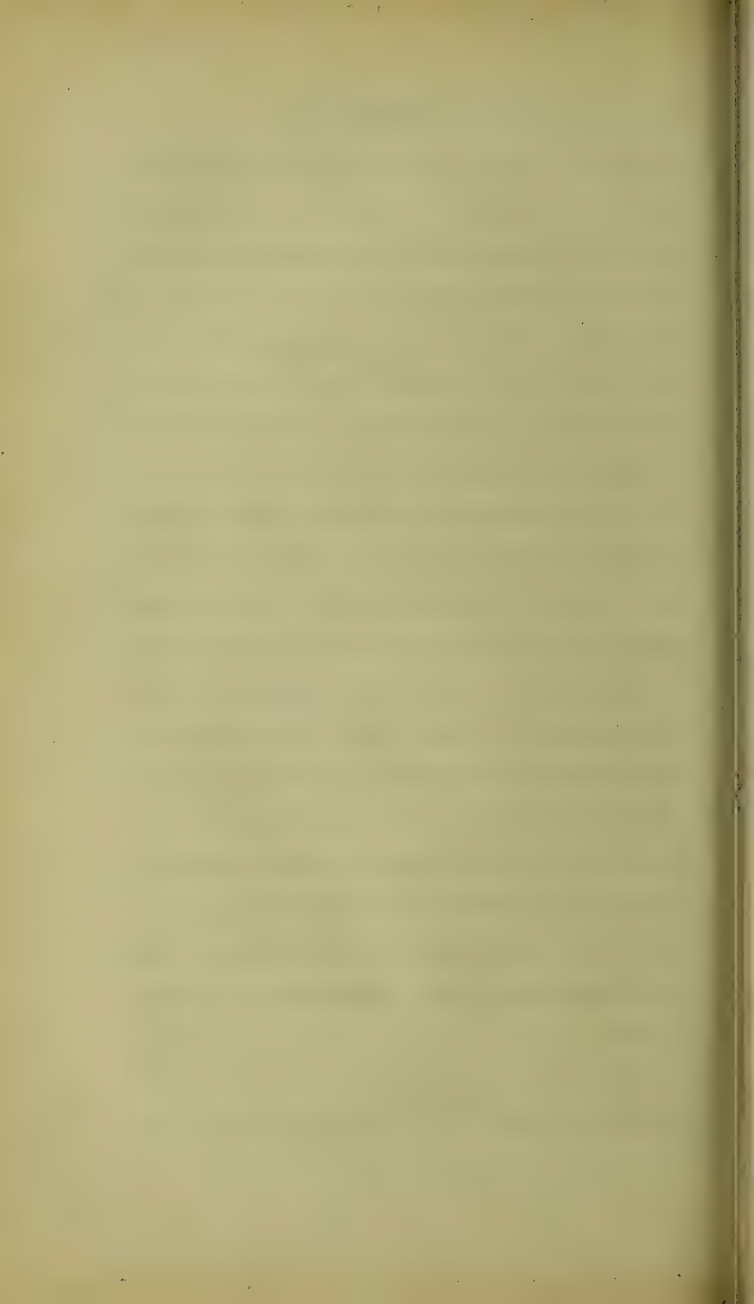
Peut-être y aura-t-il là un moyen clinique d'épreuve pour savoir si tel ou tel individu est anaphylactisé.

En tout cas, un fait s'est montré dans ces expériences, qui est d'importance considérable. Chez les chiens normaux le vomissement a eu lieu 4, 5, 6, 7, et 8 minutes après l'injection péritonéale. Au contraire, chez les anaphylactisés, il y a eu vomissement avec un grand retard, soit 54, 38, 37, 32, 23 minutes, après l'injection; en moyenne 18 minutes après l'injection, alors que chez les chiens normaux le vomissement a eu lieu en moyenne 6 minutes après l'injection.

Il semble qu'il y ait là un processus secondaire spécial aux anaphylactisés,

processus qui ferait complètement défaut chez les normaux, et qui se produirait seulement, avec un grand retard, chez les chiens anaphylactisés, comme s'il se passait dans leur organisme des réactions chimiques plus tardives, en tout cas différentes de celles qui se passent dans les organismes non anaphylactisés.

Il faudra donc approfondir ce phénomène d'anaphylaxie générale sur laquelle on a très peu de documents encore. Jusqu'à présent on ne s'est occupé que de l'anaphylaxie spécifique. Mais l'anaphylaxie *générale*, c'est-à-dire l'augmentation de la sensibilité à *tous* les poisons — fût-elle même très légère — provoquée par l'injection d'un *seul* antigène, sera sans doute du plus grand intérêt; et elle entraînera, au point de vue pratique comme au point de vue doctrinal, des conséquences importantes.



THÉORIE ET CONCLUSIONS.

Le fait fondamental de l'anaphylaxie c'est que, par une substance albuminoïde hétérogène, les cellules de l'organisme ont été modifiées de telle sorte qu'elles vont réagir alors avec plus d'intensité à l'injection de cet hétérogène.

Pour que cette modification de la cellule ait lieu, il faut et il suffit qu'un certain temps d'incubation s'écoule entre le moment où l'hétérogène (antigène) a pénétré, et le moment où la cellule est devenue plus sensible, c'est-à-dire anaphylactisée.

Une fois que la cellule a été anaphylactisée, elle a pour très longtemps (un an, deux ans, peut-être plus encore) acquis cette propriété. Le temps varie d'ailleurs

et avec l'organisme récepteur et avec l'antigène injecté.

L'explication la plus simple de cette sensibilité plus grande est celle que j'ai donnée, en 1907, lorsque j'ai démontré le phénomène de l'anaphylaxie passive : c'est qu'il s'est produit, dans les tissus de l'animal injecté, une substance non toxique par elle-même, mais pouvant par combinaison avec l'antigène donner une substance toxique.

L'anaphylaxie passive a été confirmée par d'innombrables expériences, et c'est maintenant un des points les plus solidement établis de l'histoire de l'anaphylaxie.

Pour comprendre l'anaphylaxie passive, c'est-à-dire la transmission de l'état anaphylactique à un animal normal par l'injection du sérum d'un animal anaphylactisé, il faut admettre qu'il y a dans ce sérum une substance chimique, inoffensive par elle-même, mais pouvant devenir offensive.

Nous appellerons *toxogénine* cette substance spéciale qui est dans le sérum des animaux anaphylactisés. Le mot de toxogénine, par son étymologie même, signifie que cette substance n'est pas toxique par elle-même, mais qu'elle peut engendrer dans certaines conditions une toxine.

De même l'amygdaline, injectée dans le sang, n'est pas toxique ; mais sous l'influence d'un ferment (l'émulsine) elle dégage de l'acide cyanhydrique et devient toxique. L'amygdaline est une toxogénine.

D'autres noms ont été donnés par divers auteurs à cette substance (sensibilisine, anaphylactine, anaphylactogène, etc.). Mais pour ne pas introduire une synonymie multiple, riche en confusions et en erreurs, nous proposerons de l'appeler désormais toxogénine ; car c'est le nom qui a été donné tout d'abord, et qui me paraît plus clair que tout autre.

Un autre fait que j'avais pressenti en 1907 et que j'ai démontré en 1909, établit

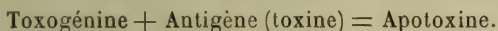
les conditions d'action de cette toxogénine; c'est que le mélange de l'antigène avec le sérum qui contient de la toxogénine, est immédiatement toxique. On peut donc réaliser ce que j'ai appelé l'anaphylaxie *in vitro*, c'est-à-dire obtenir un liquide immédiatement toxique, absolument comme le mélange *in vitro* d'amygdaline et d'émulsiné est immédiatement toxique.

Cette expérience, fondamentale pour la théorie de l'anaphylaxie, a été répétée par FRIEDEMANN, par FRIEDBERGER, par BIEDL et KRAUS, par BRIOT. Elle est devenue classique.

Puisque la combinaison de la toxogénine avec l'antigène provoque une substance toxique, il faut dénommer cette nouvelle substance toxique. J'ai proposé le mot d'*apotoxine* (dérivé de la toxine). FRIEDBERGER a proposé depuis le mot d'anaphylotoxine.

En tout cas, ceci est évident : que les phénomènes d'anaphylaxie sont des phénomènes d'intoxication. Le poison est une substance spéciale, dont nous connaissons

les modes de production ; c'est-à-dire qu'il se forme par la combinaison de la toxogénine avec l'antigène (ou toxine) ; on a la réaction chimique :



FRIEDBERGER a pu réaliser une très importante expérience. Partant de ce fait, présenté par MARFAN (1905), que le poison de l'anaphylaxie est une précipitine, il a obtenu, par réaction entre l'antigène et le sérum (riche en toxogénine), un précipité qu'il a recueilli. *Ce précipité est toxique* ; et il provoque les phénomènes anaphylactiques. En outre ce précipité, traité par du sérum normal, se combine avec le complément de ce sérum, et la toxicité augmente encore.

Ainsi se trouve expliquée, dans ses grandes lignes, l'anaphylaxie.

1° Formation, dans le sang ou les cellules, d'une toxogénine, après un temps d'incubation de dix à quarante jours ; et persis-

tance de cette toxogénine pendant très longtemps.

2° Réaction de la toxogénine avec l'antigène pour former une apotoxine (ou précipitine) qui est toxique, et dont la toxicité augmente par combinaison avec l'alexine du sang.

Tels sont les points essentiels : d'autres faits très importants aussi sont à noter.

C'est d'abord que la quantité d'antigène injecté peut être extraordinairement faible (ROSENAU et ANDERSON). Même avec $0^{\text{sr}},000\ 001$ de sérum il y a encore production d'un état anaphylactique. WELLS a même trouvé qu'une quantité de $0^{\text{sr}},000\ 000\ 05$ était efficace chez un cobaye, soit la millième partie d'un demi-milligramme. Cette petite quantité de substance, d'ailleurs oxydable, et se détruisant rapidement dans l'organisme, ne peut guère donner la toxogénine directement; mais elle agit en stimulant les cellules de l'organisme à produire cette toxogénine.

Par quel mécanisme ? Nous l'ignorons, aussi bien que nous ignorons totalement comment un antigène provoque l'organisme à fournir l'antitoxine correspondante. Nous sommes forcés d'attribuer à la cellule vivante un chimisme extraordinairement délicat et compliqué, qui consiste à fournir, par réaction avec l'antigène, d'une part, une antitoxine appropriée et spéciale, d'autre part une toxogénine appropriée et spéciale : car la formation des antitoxines et des toxogénines suit une voie parallèle ; et on peut facilement démontrer que le sang des animaux ayant reçu un antigène contient à la fois une toxogénine spéciale et une antitoxine spéciale.

La spécificité des réactions antitoxiques comme des réactions anaphylactiques est très près d'être absolue, encore qu'à forte dose les injections déchaînantes hétérogènes quelconques agissent sur des organismes anaphylactisés plus que sur des organismes normaux.

Très difficilement l'anaphylaxie peut être obtenue par ingestion alimentaire. Pourtant dans certains cas (ROSENAU et ANDERSON), on a pu la produire ainsi. De même encore (ROSENAU et ANDERSON) on a pu montrer qu'elle se transmet par hérédité. Enfin elle persiste pendant très longtemps.

Si nous réunissons ces différents faits (sensibilité plus grande, non rigoureusement spécifique ; transmission héréditaire, provocation occasionnelle de l'anaphylaxie par ingestion alimentaire, persistance prolongée de l'état anaphylactique) on a l'explication de ce qu'on appelait jadis l'idiosyncrasie, c'est-à-dire de la sensibilité différente de chaque individu aux actions toxiques.

De même que nous avons une personnalité *psychique*, par laquelle nous sommes nous et non autres, de même nous avons une personnalité *humorale*, qui nous rend différents de tous autres : et cette personnalité de nos humeurs est due précisément

aux ingestions et aux intoxications multiples qui ont affecté notre organisme en laissant une trace indélébile.

Il est à peu près impossible actuellement de pousser plus loin l'étude des apotoxines et des toxogénines. Très probablement il y a toute une série de toxogénines spéciales, et par conséquent d'apotoxines spéciales. Mais cependant la symptomatologie de l'anaphylaxie est très monotone. Quelle que soit la substance déchaînante injectée, pour peu qu'elle provoque l'anaphylaxie, les symptômes sont presque les mêmes, de sorte que les toxogénines diverses sont probablement des substances très semblables, sinon identiques, et que les apotoxines diverses sont aussi des substances extrêmement semblables, sinon identiques.

Une confirmation de la théorie d'une toxogénine réagissant sur l'antigène nous est donnée par l'étude des doses provoquant

l'anaphylaxie, lors de l'injection déchaînante. La dose déchaînante dans des conditions données, lorsqu'elle a donné tout son effet, ne l'augmente plus, quoique on augmente la dose déchaînante. Soit un animal légèrement anaphylactisé, dès qu'on lui injecte 1 de l'injection déchaînante, il va donner la réaction anaphylactique. Mais on pourra lui administrer 2, 3, 4, 10 de la substance déchaînante, et on n'augmentera pas la réaction. Bien plus, dans certains cas, on voit, pendant qu'on continue l'injection déchaînante, la réparation se faire. Tout se passe comme si, chez cet animal, la quantité de toxogénine existant dans son organisme avait été saturée par la quantité d'antigène injecté 1. En effet il n'a plus de toxogénine libre dans le sang, et alors aucune réaction anaphylactique ne peut plus se produire, quelle que soit la dose de substance déchaînante qu'on injecte encore.

Autrement dit la réaction anaphylactique est déterminée par la quantité de toxogé-

nine qui se trouve dans l'organisme de l'animal récepteur : et, pour une faible quantité de substance déchaînante, elle sera dès le début maximale, indépendante de la dose de substance déchaînante injectée.

Ce qu'on a appelé le choc anaphylactique (c'est-à-dire une invasion morbide soudaine qui va en se réparant rapidement, et qui ne se répète pas quand on augmente la dose déchaînante) n'est nullement un choc, ou un conflit de la substance injectée avec le protoplasma vivant; c'est tout simplement l'épuisement de la substance toxogénique, qui n'est pas en quantité illimitée, et qui s'épuise tout de suite, après qu'elle s'est combinée avec la substance déchaînante.

L'antigène capable de développer l'anaphylaxie est toujours une matière albuminoïde, non colloïde. Mais, quoique ce soit là un fait incontesté, il n'est incontesté que jusqu'à présent, et il ne faut rien

préjuger des surprises que nous réserve l'avenir, d'autant plus que WELLS a pu injecter comme antigène anaphylactisant une substance cristalloïde, extraite de l'albumine, et qu'un jour peut-être on en trouvera d'autres, de nature non albuminoïde, et cependant aptes à développer des antitoxines et des toxogénines.

La belle découverte d'ARTHUS (1903), sur l'action anaphylactisante des sérums, avait engagé tous les savants à poursuivre l'étude des sérums comme injection préparante et injection déchaînant. Mais on a fini par reconnaître que sans doute la substance préparante et la substance déchaînant ne sont pas identiques (GAY et SOUTHARD, VAUGHAN et WHEELER). Les études que j'ai faites sur la dualité des actino-congestines ont confirmé le fait. *La substance préparante n'est pas toujours la même que la substance déchaînant.* Elles se trouvent, il est vrai, ces deux substances, dans les liquides

animaux ou végétaux qu'on emploie, réunies. Mais elles n'en sont pas moins souvent dissociables, soit par l'alcool, soit par la chaleur. Quoique évidemment de nouvelles études soient encore à faire, il n'en reste pas moins prouvé que la substance préparante n'est pas toujours déchaînante, et que la substance déchaînante n'est pas toujours préparante. L'imperfection des procédés chimiques de séparation nous permet de supposer que la séparation n'est jamais complète, mais qu'on peut espérer les séparer nettement l'une et l'autre.

Les importants travaux de BESREDKA sur l'anti-anaphylaxie, pressentie par ROSENAU et ANDERSON (outre leur grand intérêt pratique), éclaireissent quelques points essentiels de la théorie de l'anaphylaxie.

BESREDKA a montré qu'on empêche l'anaphylaxie de se déclarer si, pendant la période d'incubation, on continue, à dose faible, l'injection de l'antigène. Tout se

passé comme s'il y avait incompatibilité entre la présence simultanée d'antigène et d'antitoxine dans l'organisme. J'ai proposé d'expliquer ce phénomène remarquable en supposant qu'il se fait une combinaison entre l'antigène et la toxogénine. Au fur et à mesure que la toxogénine se produit, elle se combine avec l'antigène, et, si l'antigène est injecté en toute petite quantité, le poison (apotoxine) qui en résulte est en trop petite quantité pour exercer une action toxique appréciable. Comme l'apotoxine se détruit rapidement (ainsi que le prouvent toutes les expériences sur la brièveté des phénomènes de l'anaphylaxie aiguë) elle ne peut s'accumuler dans le sang, de sorte que les injections répétées d'antigène, à dose faible, équivalent à la destruction de la toxogénine, et par conséquent amènent l'anti-anaphylaxie.

Tous les symptômes de l'anaphylaxie montrent qu'ils se ramènent essentiel-

lement à une intoxication aiguë du système nerveux. C'est la conclusion à laquelle, dès le début de mes travaux, en 1902, j'étais arrivé, en voyant l'abaissement de la pression artérielle, la cécité psychique, l'incoordination motrice, le coma des chiens frappés par l'injection anaphylactisante déchaînante.

Il semble bien que ce soit l'opinion universellement acceptée aujourd'hui, depuis que BESREDKA et ROUX ont prouvé que l'anaphylaxie aiguë fait défaut chez l'animal anesthésié, depuis aussi que j'ai pu décéler dans le tissu cérébral, sinon toujours, au moins quelquefois, la présence d'une toxogénine agissant *in vitro* sur l'antigène. LEWIS et AUER admettent une action sur les muscles lisses des bronches. BIEDL et KRAUS supposent une action sur les terminaisons nerveuses vasomotrices. Il est possible, encore que modérément vraisemblable, que ces effets aient lieu; il n'en reste pas moins que l'effet essentiel est une intoxi-

cation suraiguë du système nerveux central.

On peut distinguer quatre degrés ou quatre phases (surtout chez le chien) :

1° L'anaphylaxie *légère*, caractérisée par du prurit, et la congestion des muqueuses (nasale et intestinale).

2° L'anaphylaxie *moyenne*, caractérisée par des vomissements, de la diarrhée, de l'incoordination motrice, de la faiblesse musculaire générale, avec respirations plus fréquentes, état à demi dyspnéique, léger abaissement thermique.

3° L'anaphylaxie *forte*, avec coma, inertie musculaire, insensibilité totale, cécité psychique, dyspnée presque asphyxique, abaissement énorme de la pression artérielle.

4° L'anaphylaxie *suraiguë*, avec mort rapide, en quelques minutes; état asphyxique, entraînant la syncope cardiaque, sidération immédiate de toute activité du système nerveux.

Il y a lieu aussi de tenir compte de l'anaphylaxie *chronique*. Les accidents de l'anaphylaxie, en général, se réparent vite. Si l'invasion est soudaine, soudaine est aussi la disparition des accidents. Mais, quoique les accidents cessent vite, dans certains cas il reste des lésions cellulaires irréparables (par exemple des hémorragies intestinales ou des lésions de la cellule nerveuse) de sorte que la *restitutio ad integrum* n'est que momentanée, et que l'animal au bout de deux ou trois jours succombe, victime des lésions qu'a produites dès le début le choc anaphylactique.

Enfin il y a aussi une anaphylaxie *locale*; c'est-à-dire que l'action de l'antigène ne porte pas seulement sur toutes les cellules de l'organisme, mais encore plus spécialement sur les cellules voisines du lieu injecté. (S'agit-il seulement des cellules nerveuses voisines, ou de toutes les autres cellules ?)

Le domaine de l'anaphylaxie est très vaste, puisque aussi bien l'étude de ses réactions montre l'incessante variabilité des organismes, leur adaptation au milieu. Comme le dit DOERR, c'est une réaction d'immunité, en donnant au mot immunité son sens le plus général, non seulement de phylaxie ou protection, mais d'anaphylaxie, c'est-à-dire de contre-protection et de sensibilité plus grande.

Or, toute pénétration d'antigène par des voies qui ne sont pas les voies normales, gastro-intestinales, modifie d'une manière permanente la cellule vivante, soit en augmentant sa vulnérabilité (anaphylaxie), soit en diminuant sa vulnérabilité (antitoxie), soit encore en exerçant simultanément ces deux actions contraires. Mais ce n'est pas directement que se fait cette modification cellulaire : c'est par le moyen des substances intermédiaires (toxogénines ou antitoxines) que l'antigène force la cellule vivante à sécréter. Ces toxo-

génines et ces antitoxines, soit qu'elles circulent dans le sang, soit qu'elles se fixent dans les cellules, créent pour chaque organisme, d'après les antigènes qu'il a reçus, un état humoral spécial. Elles constituent l'individualité des êtres. Un jour peut-être, après qu'on aura approfondi la physiologie *générale* et la physiologie des *espèces*, on pourra aborder la physiologie des *individus*, laquelle n'est pas même ébauchée encore.

On peut se demander comment l'anaphylaxie peut se concilier avec la loi de défense des organismes. Car enfin, à tout prendre, la défense est amoindrie quand la sensibilité aux intoxications s'accroît.

Or, quoiqu'il ne puisse être ici question que d'hypothèses, on peut admettre que la défense de l'organisme n'est pas seulement une défense des individus, mais encore une défense de l'espèce. Il ne s'agit pas seulement pour chaque individu de main-

tenir son existence, il faut encore que ces individus restent semblables à eux-mêmes. Si des substances hétérogènes pouvaient impunément pénétrer dans l'organisme, et modifier ses propriétés chimiques fondamentales, pénétrant dans le protoplasma pour en altérer la nature, alors c'en serait fait de la constitution somatique de chaque espèce animale, fruit d'une lente et ancestrale acquisition. Tout ce progrès acquis par les sélections et les hérédités serait perdu, et nous serions à la merci des hasards, des accidents, des événements de chaque jour, capables de modifier, suivant de fâcheuses formules, l'état actuel optimum en lequel nous sommes. *Il faut que l'être soit stable*, et c'est pour le maintien de cette stabilité qu'il réagit avec tant d'énergie aux atteintes chimiques qui peuvent l'affecter. Pour l'état optimum du cobaye, il ne faut pas que les sérums de lapin et de chien puissent remplacer son sérum de cobaye, et alors il y a violente

réforme réactionnelle, quand pour la seconde fois, par une tentative d'effraction et une voie anormale, son individualité chimique de cobaye est menacée.

Rien à craindre des poisons cristalloïdes qui ne font que passer, et qui sont, après pénétration dans le sang et les tissus, rapidement éliminés ; mais, avec ces poisons albuminoïdes qui restent dans les cellules et ne s'éliminent pas, il y aurait danger pour l'individualité des espèces à ne pas chimiquement rester identiques à elles-mêmes.

Quoique ces considérations de biologie générale, quelque peu finaliste, n'aient pas été présentées encore, il m'a paru nécessaire de les proposer à la réflexion du public savant ; car on ne peut guère, en physiologie, supposer qu'il existe chez les êtres vivants des fonctions qui soient sans utilité pour eux.

L'importance de l'anaphylaxie n'est pas moindre au point de vue pratique.

En médecine légale, des applications ingénieuses en ont été faites, et tout permet de supposer qu'elles vont prendre une grande extension.

Mais c'est surtout pour le diagnostic des maladies qu'elle aura grande utilité. Le diagnostic de la tuberculose latente par la tuberculine, c'est en somme un anaphylacto-diagnostic, et on prévoit déjà le moment où le cancer, la syphilis, l'échinococcose, la pneumococcie, pourront être diagnostiqués par les réactions anaphylactiques.

L'explication de nombreux phénomènes morbides par l'anaphylaxie est imminente, et certes on se rendra compte alors de bien des faits incertains de pathogénie. Cela ne peut être que prévu ; mais il faut le prévoir.

Enfin, comme les procédés sérothérapiques ont pris une extrême extension et qu'ils tendent à se généraliser pour le trai-

tement d'un grand nombre de maladies, il est bien évident que la connaissance exacte de la maladie du sérum (autrement dit de l'anaphylaxie sérique) est nécessaire. Les accidents d'une seconde injection sérothérapique ne sont aucunement négligeables : il y a eu déjà beaucoup de cas graves, et quelques cas mortels. L'analyse méthodique des procédés anti-anaphylactiques permettra de conjurer ces accidents.

Donc, au point de vue de la pratique médicale, comme au point de vue de la biologie générale, l'anaphylaxie nous apparaît comme un phénomène de grande importance.

Mais nous ne pouvons pas nous dissimuler que, malgré quelque faits définitivement acquis, il reste encore beaucoup de points obscurs, et très obscurs. Certes, la science arrivera à les élucider, mais à condition qu'on se garde de toute généralisation hâtive ; car, dans l'histoire de l'ana-

phylaxie, comme dans celle de l'immunité, les faits, innombrables dans leurs détails complexes, sont incohérents, isolés, disparates, variables. Mieux vaut les considérer ainsi que de vouloir les faire tous rentrer dans une même loi univoque, et donner une unité fausse et factice à ce qui est, dans la nature, dissocié et divers.

BIBLIOGRAPHIE ¹

ABDERHALDEN et WEICHARDT. *Ueber den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedene Bedingungen* (Zeitsch. f. physiol. Chemie, 1909, LXII, 120).

ABELOUS et BARDIER. *A. par l'urohypotensine* (B. B., 1909, (2), 264-266). — *Effets physiologiques généraux de l'urohypotensine (urocongestine)* (B. B., 1909, (2), 784-787). — *Affinité de l'urohypotensine pour la substance cérébrale, le cerveau comme source principale de la substance a.* (B. B., 1910, n° 25).

ACHARD (Ch.) et AYNAUD (M.). *Les globulins dans l'A.* (B. B., 1909, (2), 83-84).

ACHARD (Ch.) et FLANDIN (Ch.). *Toxicité des centres nerveux pendant le choc a.* (B. B., 1910, (2), 133).

ADUCCO (V.). *Action plus intense de la cocaïne quand on en répète l'administration à court intervalle* (Arch. it. de Biol., 1894, XX, 32-43).

ALBRECHT. *Immunisierung gegen Heufieber durch*

¹ Par abréviation, A ou a signifieront anaphylaxie ou anaphylactique, B. B. signifiera *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie de Paris*. — Z. I., *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*. — A. I. P., *Annales de l'Institut Pasteur*.

Antitoxin und die beim Gebrauch des letzteren beobachteten Fälle von A. (Mediz. Klin., 1908, n° 18).

ALEXANDRESCU (D.) et CIUCA (A.). *Anti A. par la méthode de Besredka* (B. B., 1910, (1), 687). — *Phénomènes d'A. observés chez les animaux en cours de sérovaccination anticharbonneuse* (B. B., 1910, (1), 685).

AMBERG (S.). *The cutaneous Trichophyton reaction* (The Journ. of exp. med., 1910, XII, 435).

ANDERSON (J. F.) et FROST (W. H.). *Studies upon A., with special references to the antibodies concerned* (Journ. of med. Res., 1910, 31).

ANDREJEW. *Ueber A. mit Eiweiss thierischer Linsen* (An. in Bull. de l'Inst. Pasteur, VII, 1909, 588).

APOLANT (H.). *Ueber die Empfindlichkeit von Krebsmäusen gegen intraperitoneale Tumorinjectionen* (Z. I., III, 1909, 108-114).

ARMAND-DELILLE (P. F.). *A. pour la substance grise cérébrale* (B. B., 1910, (1), n° 10). — *L'A. et les réactions a.* (L'œuvre médico-chirurgicale, n° 56. Paris, Masson, 1909).

ARMIT (H. W.). *Hypersensibility to pure eggalbumin* (Z. I., VI, 1910, 703-727).

ARTHUS (M.). *Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin* (B. B., 1903, 817-819). — *La séro-A. du lapin* (Arch. intern. de physiol., 1909, VII, 471-526 et 1910, IX, 156-178). — *La séro A. du chien* (Arch. intern. de physiol., 1910, IX, 179-203).

ARTHUS (M.) et BOETON (M.). *Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin a. par et pour ce sérum* (B. B., 1903, 1478-1480).

ASCOLI (A.). *Anallergische Sera.* (Z. I., VI, 1910, 161-178). — *Sieri anallergici* (Bioch. e Terap. Sper., 1910, I, 528-543). — *Anallergische Sera. Ein Vorschlag zur Verhütung der Serumkrankheit* (D. med. Woch., 1910, 1215).

ASCOLI (M.). *Essai de diagnostic de la fièvre typhoïde au moyen de l'A. passive* (B. B., 1908, 611).

ASKINSON (J. P.) et FITZPATRICK (C. B.). *Notes on sensitization with tuberculin to tubercular rabbitserum* (Proc. of the Soc. for experim. Biol. and Med., New-York, VII, 1910, 77-79).

AUER (J.) et LEWIS (P.). *The physiology of the immediate reaction of A. in the guinea pig*. (The Journ. of exper. medicine, XII, 1910, 151-173). — *La cause de la mort dans l'A. aiguë du cobaye* (B. B., 1910, (1), 193).

AUER (J.). *The prophylactic action of atropin in immediate A. of guinea pigs* (Americ. Journ. of Physiology, XXVII, 1910, 439-452). — *The effect of vagus section upon A. in guinea pigs* (Journ. of exp. med., XII, 1910, 638-648).

AXAMIT (O.). *Ueberempfindlichkeitserscheinungen nach Hefeinjection* (Arch. f. Hyg., 1907, LXII, 15).

BACHRACH (B.). *Verwertung der spezifischen Ueberempfindlichkeitsreaktion zur biologischen Eiweissdifferenzierung* (Viertelj. f. gericht. Medizin, oct. 1910).

BAIL. *Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit* (Z. I., IV, 1910, 479).

BALDWIN. *Hypersusceptibility or A.* (An. in Z. I., Ref., II, 1910, 477).

BANZHAFT (E.) et FAMULENER (L.). *The influence of chloralhydrate on serum A.* (Proc. Amer. Soc. biol. Chem., 1909, (1), 189).

BANZHAFT (Edw. J.) et STEINHARDT (E.). *Vaughan's split products and unbroken proteins. A comparative study of their effects* (Proc. of the Soc. for exp. Biol. and Med., New-York, VII, 1910, 74-77). — *Anti a. vaccination* (Journ. of med. Res., 1910, 1).

BARONI (V.) et JONESCO-MIHAIESTI (C.). *Sur la destruction par les rayons ultra-violets de la propriété anti-*

sensibilisine du sérum de cheval (Contribution à l'étude du mécanisme de l'A.) (B. B., 1910, (2), 273-291).

BATTELLI. *L'A. vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés* (B. B., 1905, 450-452).

BAUER (J.). *Die passive Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit* (Münch. med. Woch., 1909, n° 24).

BEHRING et KITASHINA. *Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit* (Berl. klin. Woch., 1901, 157-163).

BELIN (M.). *De l'existence d'une protoxogénine* (B. B., 1910, (2), 136). — *Hérédité de l'A. sérique* (B. B., 1910, 28 mai, 906-908).

BELONOWSKY (G.). *Contribution à l'étude de l'A.* (Journ. de méd. de Kharkoff, mai 1909, 409-424. An. in Bull. de l'Institut Pasteur, VII, 1909, 949).

BERGEY (H.). *A. induced by bacterial proteins* (Journ. of the amer. med. Assoc., LI, 836).

BERNSTEIN (F.). *Ueber A. durch Fütterung gegenüber Fütterung* (Centr. f. Bakt., 1909, L, 374).

BESCHE (A. de). *Gefahrdrohende Dyspnoe mit Kollaps nach Seruminjection* (Berl. klin. Woch., 1909, n° 35, 1607).

BESREDKA (A.) et LISSOFKY (S.). *De l'A. par la voie rachidienne* (B. B., 1910, (1), 1110). — *L'A. rachidienne et les moyens de s'en préserver* (A. I. P., XXV, oct. 1910).

BESREDKA (A.) et STEINHARDT (E.). *De l'A. et de l'anti-A. vis-à-vis du sérum de cheval* (A. I. P., 1907, XXI, 117-128). — *Du mécanisme de l'anti-A.* (A. I. P., 1907, XXI, 384-392).

BESREDKA (A.). *De l'A. lactique* (A. I. P., 1909, XXIII, 166-177). — *Nouvelle étude sur le mécanisme de l'A.* (A. I. P., 1909, XXIII, 801-809). — *Comment peut-on combattre l'A. ?* (A. I. P., 1907, XXI, 950-960). — *De la*

vaccination anti-A. (B. B., 1908, (2), 478-480). — *De l'A. lactique* (B. B., 1908, (1), 888-889). — *Comment empêcher l'A.* (B. B., 1907, (1), 1053-1054). — *Du mécanisme de l'A. vis-à-vis du sérum de cheval* (B. B., 1907, (2), 294-296). — *De l'A. sérique expérimentale* (Bullet. de l'Inst. Past. tir. à p., VI, 1908, nov.). — *Du moyen d'empêcher la mort subite par injections répétées du sang ou des microbes dans la circulation générale* (B. B., 1909, (2), 266-267). — *Moyen d'éviter des accidents anaphylactiques* (C. R. Ac. Sc. Paris, CL, 1910, 1456). — *Le procédé des vaccinations subintrantes appliqué aux animaux passivement a., l'anti-A. passive* (B. B., 1910, (2), 131). — *De l'anti-A. Le procédé des petites doses et des injections subintrantes* (A. I. P., XXV, 1910, 5 p.).

BEURMANN et GOUGEROT. *L'état de sensibilisation des sporotrichosiques* (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 8 oct. 1909).

BIEDL et KRAUS. *Experimentelle Studien über A.* (Wien. klin. Woch., mars 1909, 363-370). — *Die Serum A. beim Meerschweinchen* (Wien. klin. Woch., 1910, n° 11, 9 p.). — *Ueber die Giftigkeit heterologer Sera und Kriterien der A.* (Z. I., VII, 1910, 408). — *Zur Charakteristik des a. Shocks.* (Z. I., VII, 1910, 205-222). — *Die Wirkung intravenös injizierten Peptons bei Meerschweinchen* (Centr. f. Physiol., 1910, XXIV, 258). — *Zur Frage der Serum A.* (Z. I., 1909, 1, 731-734).

BILLARD (G.). *L'A. dans la fièvre des foins, l'urticaire et l'asthme* (Gaz. des hôpit., 1910, 909-914). — *A. du cobaye pour l'hémorragie du venin de vipère* (B. B., 1910, (2), 519-520).

BILLARD et MALTET. *Essais de sérothérapie contre le rhume des foins et contre l'asthme* (Journ. de physiol. et de path. générales, mars 1907).

BLAIZOT. *Toxicité pour les lapins neufs du sang de lapin a. au sérum de cheval* (B. B., 1910, (1), 1124). — *Un nouveau moyen de désensibiliser les lapins a. au sérum de cheval* (B. B. 1910, (2), 180-181).

BLANCHET. *De l'A.* (Thèse inaug., Paris, 1909).

BLIGH (W.). *Hypersensitization to antidiphtherical serum* (Brit. med. Journ., (1), 1908, 501).

BLOCH et MASSINI. *Studien über Immunität und Ueberempfindlichkeit bei Hyphomycetenerkrankungen* (Zeitsch. f. Hyg., 1909, LXIII, 68-90).

BOGOMOLEZ (A.). *Ueber die Lipoïd A.* (Z. I., V, 1910, 121-124, et VI, 332-357).

BOIDIN et LAROCHE. *La toxicité hydatique; toxicité directe et A.* (Presse médicale, 4 mai 1910, 329-331).

BOIDIN (L.). *Les accidents toxiques aigus de la maladie hydatique éclairés par la notion de l'A.* (Journ. méd. franç., 15 sept. 1910, 400-401).

BONNEMOND (S.) et THÉVENOT. *Variations de résistance des lapins à l'adrénaline* (B. B., 1909).

BONYNOGHE. *Contribution à l'étude de l'A.* (Arch. intern. de Pharmacodynamie et de thérapie, 1909, XIX, 393-435).

BRAUN (H.). *Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit* (Z. I., III, 1909, 531-539). — *Ueber den jetzigen Stand der A. Frage. Theorien der Serumüberempfindlichkeit und ihre experimentellen Grundlagen* (Folia Serologica, 1910, V, 113).

BRECCIA (G.). *Le endotossine cellulari possono determinare un corrispondente stato di A.?* (An. in Z. I., (Ref.), 1910, III, 605).

BRIOT (A.). *Sur l'A. sérique chez le lapin* (B. B., 1910, (1), 402-404).

BRIOT et DOPTER. *Pathogénie des accidents observés au cours de l'immunisation des chevaux contre le méningocoque* (B. B., 1910, (2), 10).

BRIOT (A) et DUJARDIN-BEAUMETZ. *L'A. chez les chevaux producteurs de sérum anti-pesteux* (B. B., 1910, (21, 14).

BRU. *De l'A.* (Revue vétérinaire, 1910, XXXV, n° 8).

BRUCK (C.) *Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneixantheme* (Berl. klin. Woch., 1910, n° 12, 517-520. — *Experimentelle Beiträge zur Aetiology und Pathogenese der Urticaria* (Arch. f. Dermat. und Syphil., 1909, LXCVI, 241). — *Weitere Untersuchungen über das Wesen der Arzneixantheme* (Berl. klin. Woch., 1910, 1928). — *Accidents très graves consécutifs à l'administration préventive de sérum antidiphthérique chez un malade ayant reçu sans inconvénient, huit ans auparavant, une injection de sérum* (An. in Bull. de l'Inst. Pasteur, VI, 1908, 752).

BRUN (D.) *Contribution à l'étude de l'A.* (Thèse inaug. Montpellier, 1905).

BURCKHARDT (J. L.). *Ueber das quantitative Verhältnis von Präzipitingehalt und Uebertragungsfähigkeit des Serums für die homologe passive A. beim Meerschweinchen* (Z. I., 1910, VII, 87-106).

CAMPBELL (Mc. E. F.) *A. and immunity* (Med. Record, 1909, LXXV, 555).

CAPORALI (M.). *Sulla specificità dell'A. esul s ua valore nelle ricerche ematologiche forensi* (Acc. Fisioc. Siena, V, mars 1910 et Arch. d. Farm. sperim., 1910, IX, 463-480).

CARAFFA (V.) *L'A. come mezzo diagnostico della tubercolosi umana* (Rif. med., XXV, 1909, 1236-1245).

CARNOT (P.) et SLAVU (Gr. J.) *Sur un procédé capable d'éviter les accidents d'A. sérique* (B. B., 1910, (4), 995).

CASTAIGNE (J.) et CAMUS (J.) *Les accidents sériques et leur traitement* (Journ. méd. franç., 15 sept. 1910, 402-418).

CASTAIGNE (J.) et GOURAUD (F.X.) *A. et intoxication alimentaire* (Journ. méd. français, 15 sept. 1910, 413-418).

CHAUFFARD, BOIDIN et LAROCHE. *A. hydatique expérimentale* (B. B., 1909, (2), 499-500).

CLELAND (J.-B.). *Is Blackwater Fever the expression of A. to a malarial Plasmodium.* (Journ. trop. med. Hyg., XII, 1909, 302-303).

CLINTOCK (Mac) et RING (Walter). *The oral administration of antitoxins for prevention of diphtheria, tetanus, and possibly sepsis, with some observations on the influence of certain drugs in preventing digestion and promoting absorption from the alimentary canal* (Journ. of infect. dis., 1906, III).

COCA (A. F.). *Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöser Injection artfremder Blutkörper* (Arch. für Anat. und Path. Anat., CXCVI, 1909, 92-107).

COURMONT (J.) et V. CORDIER. *A. grave par deux cures sérothérapiques à deux ans d'intervalle* (Discussion). (Lyon médical, 1910, 957-971).

CURRIE. *Examples of the immediate and of the accelerated reaction following two injections of antidiphtherial serum* (Journ. of Hyg., janv. 1907). — *On the supersensitisation of persons suffering from diphtheria by repeated injections of horse serum* (ibid.). — *Abnormal reactions to horse serum in the serum treatment of cerebro-spinal fever* (ibid., 1908).

DANIÉLOPOLU. *Sur la sensibilisation de la conjonctive aux instillations répétées de tuberculine* (B. B., 1909, (2), 727-729).

DAVIDSOHN (H.) et FRIEDEMANN (A.). *Untersuchungen über das Salzfeber bei normalen und a. Kaninchen* (Arch. f. Hyg., 1909, LXXI, 9).

DEHNE et HAMBURGER. *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen parenterale Einverleibung von Pferdeserum* (Wien. klin. Woch., 1904, n° 29).

DELANOË. *A. ou hypersensibilité typhique* (B. B.,

1909, (1), 207-209). — *De quelques particularités de l'A. ou hypersensibilité typhique* (B. B., 1909, (1) 252-254). — *Propriétés du sérum des cobayes a. et anti-a.* (B. B., 1909, (1), 348-350). — *Du mécanisme de l'A. typhique* (B. B., 1909, (1), 389-391).

DEMEL (C.). *Rech. sur l'A. Mode de réaction du cœur isolé des animaux sensibilisés* (Giorn. d. R. Acc. di med. di Torino, janv. 1910, Anal. in Arch. des maladies du cœur, 1910, III, 72. Arch. ital. de Biologie, LIV, 1910, 141-152).

DÉVÉ (F.). *A. hydatique post-opératoire mortelle* (B. B., 1910, (2), 400-402).

DOERR (R.) et MOLDOVAN (J.). *Analyse des Präzipitations phänomens mit Hilfe der a. Reaktion* (Z. I., V, 1910, 125-141). — *Beiträge zur Lehre von der A.* (Z. I., V, 1910, 160-181). — *Die Wirkung toxischer Normal und Immunsera als a. Reaction* (Z. I., VII, 1910, 223-252).

DOERR et RAUBITSCHK. *Toxin und A. Substanz des Aalserums* (Berl. klin. Woch., 1908, n° 33).

DOERR. *Der gegenwärtige Stand der Lehre von der A.* (Z. I., (Ref.), II, 1910, 49-132). — *Die A.* (Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Iéna, 1909, II, 856-891).

DOERR (R.) et RUSS (U. R.) *Studien über A* (Z. I., II, 1909, 109-132). — *Der A. Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweissantigen* (Z. I., III, 1909, 181-208). — *Studien über A.* (Z. I., III, 1909, 706-726).

DONATI (M.). *Della A. passiva da tumori maligni* (An. in Z. I., Ref., 1910, III, 661).

DUNBAR (W. P.). *Ueber des serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen* (Z. I., VII, 1910, 454-497).

DUNGERN et COCA. *Ueber Hasensarkome die in Kaninchen wachsen und über das Wesen der Geschwulstimmunität* (Z. I., II, 1909, 391-415).

DUNGERN (U.). *Ueber das Wesen der Immunität bei Carcinom* (Z. I., Ref., 1909, I, 519). — *Ueber passive Uebertragung der Immunität gegen Hasensarkom* (Z. I., V, 1910, 695-698).

DUNGERN et HIRSCHFELD. *Ueber locale allergetische Reaktionen gegenüber artfremdem, artgleichem und individuumgleichen Hodengewebe nach spezifischer Vorbehandlung und bei trächtigen Tieren* (Z. I., 1909, IV, 257).

EMBLETON (D.) et BATTY RHAY (H.). *On the increase of the haemolytic power of serums resulting from the experimental introduction of organ extracts desirred from other animals of the same species* (Brit. med. Journ., 1909, (2), 1268-1271).

ÉTIENNE (G.), RÉMY et BOULANGIER. *La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans les périodes d'A. à la tuberculose* (B. B., 1909, (2), 371-373).

FARLAND (MAC). *Lässt sich durch autolysierte Organe bei der gleichen Species A. erzeugen?* (Arch. f. Hyg., 1909, LXXI, 4).

FEIN (S.). *Studien über Serum A.* (Centr. f. Bakt., 1909, LI, fasc. 5).

FINZI (G.). *L'A. passive à l'égard de l'endotoxine du bacille tuberculeux* (B. B., 1910, (1), 1099).

FLOYD (C.) et BARKER (W. W.) *General susceptibility in typhoid and colon infections as shown by the ophthalmic test* (Journ. med. Res., 1909, XX).

FONTÉYNE (A.). *Contribution à l'étude de l'A. Moyens de la combattre* (Centr. f. Bakt., LIII, 1910, 398-411).

FRANCIONI (C.). *Perdita dell'immunità passiva anti-difterica in seguito alla malattia da siero* (Riforma medica, 1909, XXV, 1016).

FREUND (H.). *Das biologische Verhalten iodirter Eiweisskörper* (Bioch. Zeitschr., XX, 1909, 503).

FREY (W.). *Studien über Serumempfindlichkeit, im besonderen das Theobald Smithsche Phänomen* (Arb. d. Instit. z. Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, I, 1909).

FRIEDBERGER (E.) et BEZZOLE (C.). *Über Cytolyse verstärkende Wirkung präzipitirender Sera* (Centr. f. Bact., XLVI, 1908, 412).

FRIEDBERGER (E.) et CASTELLI (G.). *Weiteres über die Antiserum A.* (Z. I., VI, 1910, 179-283).

FRIEDBERGER et GOLDSCHMID (E.). *Beruhet die A. verhüten de Wirkung bei in travenöser Zufuhr Konzentrierter Salzlösung auf der Hemmung der Komplementbindung oder der Hemmung der Verankerung zwischen Eiweiss und Antieiwiss.* (Z. I., 1910, VI, 299-204).

FRIEDBERGER (E.) et HARTOCH (O.). *Ueber das Verhalten des Komplements bei der activen und passiven A.* (Z. I., III, 1909, 581-639).

FRIEDBERGER (E.) et JERUSALEM (E.). *Des Verhalten des Anaphylatoxins gegenüber einigen physikalischen und chemischen Einflüssen* (Z. I. VII, 1910, 748-764).

FRIEDBERGER (E.) et VALLARDI (C.). *Die quantitativen Beziehungen bei der Anaphylotoxinbildung* (Z. I., VII, 1910, 94-157).

FRIEDBERGER (E.). *Kritik der Theorien über die A.* (Z. I, II, 1909, 208-225). — *Nachtrag* (ibid., 644-645). *Erwiderung auf die Arbeit von Kraus und Novotny* (Z. I., III, 1909, 692-706). — *Die Rolle des Komplementes bei der A.* (Z. I., VII, 1910, 665-668). — *Ueber A.*, (Z. I., VIII, 1910, 239-294).

FRIEDEMANN (U.). *Ueberempfindlichkeit* (Münch. med. Woch., 1907, 2414). — *Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der A.* (Z. I., II, 1909, 591-642). — *Ueber die Kriterien des a. Zustandes* (Z. I., III, 1909, 726-731).

GALLI-VALERIO (B.). *Peut-on utiliser Mus rattus et*

M. decumanus pour le diagnostic des taches de sang par le procédé d'A.? (Z. I., V, 1910, 659-662).

GASIS (D.). *Ueber die Unterscheidung verschiedener Pflanzeneiweissarten mit Hilfe spezifischer Sera.* (Berl. klin. Woch., 1908, 358).

GASPERI (F. de). *Préparation de sérums hémolytiques et leucolytiques par l'injection de petites doses préventives d'après le procédé de Besredka* (B. B., 1910, (2), 282-284).

GAY et ADLER. *On the chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin) from horse serum* (Journ. of med. Res., XIII, 1908, 433).

GAY, SOUTHARD et FITZ-GERALD. *Neurophysiological effects of A. intoxication* (Journ. of med. Research, XXI, 1909, 21).

GAY (F.) et SOUTHARD (E. E.). *Further studies in A. I. On the Mechanism of serum A. and intoxication in the Guinea pig. II. On recurrent A. and repeated intoxication in Guinea pigs by means of Horse serum. III. The relative specificity of A. IV. The localization of Cell and Tissue A. in the Guinea pig, with observations on the cause of Death in serum intoxication* (Reprinted from the Journ. of med. Research, XVIII et XIX, 1908, Boston). — *On serum A. in the Guinea pig.* (Journ. of med. Research, XVI, 1907, 145).

GEWIN (J.). *Chlorcalcium gegen die Serumkrankheit* (Münch. med. Woch., 1908, 2670).

GHEDINI (G.) et ZAMORANI. *Versuche über die durch helminthische Produkte hervorgerufene A. A. durch Echinococcusgifte* (Centr. f. Bakt., LV, 1910, 49).

GOODALL. *On the supersensitisation of persons by horse serum* (Journ. of Hyg., VII, juillet 1907).

GOZONY et WIESINGER (cités par Dœrr.). *Essai sur la pathogénie de l'éclampsie* (en hongrois). Orvosi hetilap, 1909, LIII, 418).

GRAETZ (F.). *Ueber biologische Eiweissdifferenzierung bei Mäusen und verschiedenen Rattenarten* (Z. I., VI, 1910, 627-643). — *Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion* (Centr. f. Bakt., 1910, LV, 234).

GROSSMANN. *Der Lungenbefund bei der A.* (Wien. Med. Woch., 1910, 2473).

GRÜNBAUM (A. S.). *Supersensitization to alien serum* (Journ. of Hyg., VIII, janv. 1908, 9).

HAENDEL et STEFFENHAGEN (K.). *Auswertung von Anti-eiweiss Seris* (Z. I., VII, 1910, 373-389).

HARTOCH (O.) et SSIRENSKY (N.). *Zur Lehre über die toxische Wirkung der Produkte der tryptischen Serum-eiweissverdauung im Zusammenhang mit der Lehre von der A.* (Z. I., VII, 1910, 253-273).

HARTOCH (O.). *Beitrag zur Lehre von der A.* (St. Pet. med. Woch., 1909, 49). — *Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit* (Z. I., VI, 153-161).

HEILNER (E.). *Ueber die Wirkung grosser Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan* (Zeitsch. f. Biol., 1908, L, 26). — *Ueber die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer). Vorgänge im Tierkörper auf das Gesamtumsatz mit Berücksichtigung der Frage von der Ueberempfindlichkeit* (Zeitsch. f. Biol., 1908, L, 416). — *Versuch eines indirekten Fermentnachweises (durch Alkoholzufuhr); zugleich ein Beitrag zur Frage der Ueberempfindlichkeit* (Münch. med. Woch., 1908, n° 49).

HELMHOLTZ (H.). *Ueber passive Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit bei Meerschweinchen* (Z. I., III, 1909, 371-376).

HÉRICOURT (J.) et RICHET (Ch.). *Effets lointains des injections de sérum d'anguille* (B. B., 29 janv. 1898, 137).

HINTZE (A.). *Untersuchungen über den Nachweis von intravenös eingeführten artfremden Eiweiss in der Blutbahn des Kaninchens mittelst Präzipitation, Komplementbindung und A.* (Z. I., VI, 1910, 113-153).

HIRSHBERG (L. K.). *Anaphylactia* (Journ. of the Americ. Med. Ass., 1910, 4 V., 1374).

HIRSCHFELDER (A. D.). *Another point of resemblance between A. intoxication and poisoning with Witte's depton* (The Journ. of exp. med., 1910, XII, 586).

HOFFMANN (R.). *A. und interne Sekretion.* (Berl. klin. Woch., 1910, 1925).

HOLOBUT (Th.). *Zur Frage der Bakterien A.* (Z. I., III, 1909, 639-646).

HORWITZ. *Ein Fall von Idiosyncrasie gegen Hühner-eiweiss* (Münch. med. Woch., 1908, n° 22).

HUTINEL (V.) et DARRÉ (H.). *Les accidents d'A. sérique dans la méningite cérébro-spinale* (Journ. médical français, 15 sept. 1910, 384-399).

HUTINEL. *Sérothérapie et A. dans la méningite cérébro-spinale* (Presse médicale, 1910, 497-500).

INOMATA (V.). *Ueber die durch Pflanzensamen hervorgerufene Ueberempfindlichkeit* (An. in Z. I., Ref. 1910, III, 760).

JOSEPH (K.). *Zur Theorie der Tuberkulinempfindlichkeit* (Z. I., IV, 1910, 575).

KARASAWA (M.). *Ueber A., erzeugt mit pflanzlichem Antigen* (Z. I., V, 1910, 509-516).

KEYSSELITZ et MAYER (M.). *Ueberempfindlichkeitsprüfungen bei Variolarekonvaleszenten* (Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg., 1908, 775).

KLAUSNER (E.). *Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und A.* (Münch. med. Woch., 1910, 1451). — *Arzneiexantheme und Ueberempfindlichkeit* (Münch. med. Woch., 1910, 1983).

KNORR. *Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus* (Marburg, 1895, 18 p.).

KNOX, MOSS et BROWN (G. L.). *Subcutaneous reaction of rabbits to horse serum* (The Journ. of exp. med., XII, 1910, 562).

KRAUS (R.). *Ueber die Giftigkeit der Serumhämolyse und über die Kriterien des a. Zustandes* (Z., I., 1009, III, 133).

KRAUS (R.) et AMIRADZIBI (S.). *Ueber Bakterien A.* (Z. I., 1909, III, 607).

KRAUS (R.) et DÖRR (R.). *Ueber Bakterien. A.* (Wien. klin. Woch., 1908, n° 28).

KRAUS (R.) et NOVOTNY (J.). *Zur Theorie Friedbergers über A.* (Z. I., III, 1909, 683-692).

KRAUS (R.) et VOLK (R.). *Zur Frage der Serum A.* (Z. I., I, 1909, 731-736). — *Weitere Beiträge zur Frage der Serum A.* (Z. I., III, 1909, 299-309). — *Ueber eine besondere Wirkung der Extrakte tuberkulöser Organe des Meerschweinchens* (Wien. klin. Woch., 1910, n° 10, 289).

KRAUS (R.), DÖRR (R.) et SOHONA. *Ueber A. hervorgerufen durch Organextrakte (Linsen)* (Wien. klin. Woch., 1908, 1084-1085).

KRAUSE. *Passive or transferred A.* (An. in Z. I., (Ref.), 1910, II, 478-479).

KRUSIUS (F. F.). *Zur biologischen Darstellung der Linse* (Z. I., V, 1910, 699-702). — *Ueberempfindlichkeitsversuch vom Auge aus.* (An. in Z. I., (Ref.), 1910, III, 615).

LANDOUZY (L.). *Sur les voies conceptionnelle et transplacentaire de pénétration de la tuberculose. Sur les prédispositions à la tuberculose.* (Rapport à la IX^e confér. intern. contre la tuberculose, Bruxelles, 1910. (Paris, Masson, 98 p., 1910).

LANDOUZY (L.), GOUGEROT (H.) et SALIN (H.). *Arthrites séreuses bacillaires expérimentales* (Rev. de médecine, XXX, 1910, 857-870).

LASSABLIÈRE (P.). *Etude expérimentale sur l'ostréo-congestine, substance extraite des huîtres* (B. B., 1907, (1), 934-935).

LASSABLIÈRE (P.) et RICHEL (Ch.). *Leucocytose prolongée après intoxication* (B. B., 1909, (2), 781-783).

LEACK (Mary). *On the chemistry of A.* (Journ. of Chemistry, 1908, V, 253).

LEFMANN (G.). *Zur Kenntniss der Giftsubstanzen des artfremden Blute* (Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., XI, 1908, 255).

LEMAIRE (H.). *Rech. cliniques et expérimentates sur les accidents séro-toxiques.* (Th. inaug. Paris, 1905).

LÉPINE (R.). *Sur l'A.* (Sem. méd., 1^{er} mars 1905).

LESNÉ (Ed.) et DREYFUS (L.). *Sur la spécificité de l'A. chez le lapin* (B. B., 1909, (1), 906-908). — *A. et incoagulabilité du sang* (B. B., 1908, (1), 440-442). — *Le diagnostic de la tuberculose est-il possible par l'A. ?* (B. B., 1909, (1), 415-417). — *De l'influence de la voie d'introduction de la substance a. sur la production du phénomène a.* (B. B., 1910, (1), 1072).

LEVADITI (C.) et RAJCHMANN. *Sur l'absorption des protéines A. du sérum par les éléments cellulaires* (B. B., 1909, (1), 1078-1080).

LEWIS. *The induced susceptibility of the guinea pig to the toxic action of the blood serum of the horse* (Journ. of exp. Medic., X, 1908, I). — *Further observations on A. to horse serum* (Journ. of exp. Med., X, 1908, 608).

LIVIERATO (S.). *Die Typhus und typhusähnlichen Bakterien und die von denselben hervorgerufenen Infektionen, betrachtet vom Standpunkte der passiven A.* (Centr. f. Bakt., LIII, 1910, 319).

LIVIERATO (S.). *Die Magensaft A. Anwendung derselber zur Diagnose des Magenkrebses* (Centr. f. Bakt. 1910, LV, 510).

LOEFFLER (F. C.). *Das Komplement als ausschlaggebender Factor für das Zustandekommen des a. Anfalles* (Z. I., VIII, 1910, 129-144).

LOEUR (O.) et MEYER (H.). *Ueber Tetanusgiftempfindlichkeit und Ueberempfindlichkeit* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Suppl., 1908, 555).

LUCAS (W. P.) et GAY (F. P.). *Localised A. intoxication in children following the repeated injection of antitoxin* (Journ. of med. Res., 1909, 251).

MANWARING (W. H.). *Serophysiologische Untersuchungen. I. Der physiologische Mechanismus des a. Shocks* (Z. I., VIII, 1910, 1-23).

MARBÉ (S.) et RACHEWSKI (T.). *L'ana A. dans l'A. sérique* (B. B., 1910, (2). 531-532).

MARFAN. *Leçons sur la diphtérie* (1 vol, 8°, Paris, 1906).

MARIE (A.) et TIFFENEAU. *Note sur la sensibilité des mammifères à la tuberculine* (B. B., 1908, (1), 501-503).

MELTZER (S. J.). *Bronchial asthma as a phaenomenon of A.* (Journ. of the med. ass., LV, 1910, 1021).

MICHAELIS (L.) et RONA (P.). *Untersuchungen über den parenteralen Eiweissstoffwechsel* (Arch. f. d. ges. Physiol., 1909, CXXI, 163; CXXIII, 406; CXXIV, 578).

MICHAELIS (L.) et EISNER (G.). *Nachweis und Bedeutung des Antituberkulins im Blutserum von Phtisikern* (Z. I., VI, 1910, 571-591).

MITA (S.). *Ueber die Verwertbarkeit des a. Temperatursturzes zur Grössenbestimmung eines Ueberempfindlichkeitsshocks* (Z. I., V, 1910, 297-336).

MICHAELIS (L.). *Zur Frage nach den Zusammenhang zwischen toxischer, sensibilisierender, und präzipitino-*

gener Substanz bei der A. (Z. I., 1909, II, 29). — A. (Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 1910, II, 689-705). — *Die Präzipitine* (ibid., 1909, II).

MORI (A.). *A e vaccinazione della cavia verso il siero antidifterico* (Bioch. e ter. sperim., 1909, 1, 1).

MORO. *Klinische Ueberempfindlichkeit. Tuberkulinreaktion und Nervensystem* (Münch. med. Woch., 1908, 2025-2028).

MORO et STHEEMAIN. *Klinische Ueberempfindlichkeit örtzliche Hautreaktionen auf Atoxyl* (Münch. med. Woch., 1909, 1414).

MORUZZI (G.) et REPACI (G.). *Le phénomène de Théobald Smith réalisé par une alcali-albumine et une acidalbumine* (B. B., 1910, (1), n° 9).

MOSS (W.-L.) *A cutaneous a. reaction as a contra-indication to the administration of antitoxin* (Journ. of the med. Ass., LV, 1910, 776).

NETTER (A.) et LEBRÉ (R.). *Les éruptions sériques après injections intrarachidiennes de sérum anti-méningococcique* (B. B., 1909, (1), 976-979). — *Éruptions sériques après injections intrarachidiennes. Constatation du sérum de cheval dans le sang après les injections dans le canal rachidien* (B. B., 1909, (2), 100-102).

NETTER (A.). *Efficacité du chlorure de calcium comme moyen préventif des éruptions après injection sous-cutanée de sérum. Effets moins satisfaisants dans les injections intra-arachnoïdiennes* (B. B., 1909, (2), 186-188 et B. B., 1906, (1), 279-281).

NICOLLE et POZERSKI. *Une conception générale des anticorps et de leurs effets* (A. I. P., XXII, 1908, 26). — *Hypersensibilité au suc pancréatique inactif* (B. B., 1910, (1), 1113).

NICOLLE et ABT. *Une conception générale des anti-*

corps et de leurs effets (A. I. P., XXII, 1908, 132).

NICOLLE. *Études sur la morve expérimentale du cobaye* (A. I. P., XX, 1906, 820). — *Sur le phénomène d'Arthus* (A. I. P., avril 1907, 128-138).

NOBÉCOURT (P.). *Mortalité des lapins soumis à des injections de blanc d'œuf de poule faites dans l'estomac ou le rectum à des intervalles variables* (B. B., 1909, (1), 850-852).

NOBÉCOURT (P.) et PAISSEAU. *Lésions rénales chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œuf de poule par la voie gastrique ou par la voie rectale* (B. B., 1909, (2), 291-293).

NOLF (P.). *Immunité et A. pour le venin de cobra* Bull. de l'Ac. roy. de Belgique, 1910, 669-688). — *La composition protéique en milieu humoral* (3^e mém.). *De l'A.* (Arch. intern. de Physiologie, X, 1910, 37).

NOVOTNY (J.) et SCHICK (B.). *Versuche über homologe und heterologe passive A.* (Z. I., III, 1909, 671-679).

NOVOTNY (J.). *Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei der passiven Uebertragung der Tuberkuloseempfindlichkeit anzusehen?* (Z. I., III, 1909, 679-683). — *Erwiederung* (ibid., 1909, 10, 256).

OHKUBO (S.). *De l'A. par des extraits d'organes.* (Z. I., VI, 1910, 176-178).

OHLMACHER (A. P.) *The reaction of hypersusceptibility as produced by bacterial inoculations* (Journ. of med. Res., XIX, 1909, 113).

ONAKA (M.). *Ueber die Passive Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei Meerschweinchen* (Z. I., V, 1910, 264-269). — *Weitere Studien ueber die Uebertragbarkeit der Tuberkulinüberempfindlichkeit* (Z. I., VII, 1910, 507-514).

ORSINI (E.). *Aktive A. durch Bakterienpräparate.* (Z. I., V, 1910, 104-121).

OTTO (R.). *Das Theobald Smithsche Phänomen der Serum-Ueberempfindlichkeit* (Lenthold Gedenksschrift, Berlin, 1906). — *Ueber A. und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serumüberempfindlichkeit* (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Iéna, 1909, 231-253). — *Zur Frage der Serum-Ueberempfindlichkeit* (Münch. med. Woch., 1907, n° 34).

PAPPENHEIM. *Kritische Analyse der Ueberempfindlichkeit* (Folia serologica, 1908, 414).

PARCK (W. H.) et THRONE (B.). *The results of the use of refined diphtheria antitoxin, Gibson's globulin preparation, in the treatment of diphtheria* (An. in Bull. de l'Institut Pasteur, 1907, V, 861-862).

PATER (H.). *Maladie du sérum et A.* (Bull. gén. de thérapeutique, 23 nov. 1910, 732-741).

PAUTRIER (L. M.) et LUTEMBACHER. *Sub-cuti-réaction positive obtenue chez deux sporo-trichosiques par l'injection sous-cutanée de cultures jeunes de sporotrichose, broyées, diluées dans du sérum et stérilisées* (B. B., 1909, (2), 24-25).

PFEIFFER (H.) et MITA (S.). *Zur Kenntniss der Eiweiss A.* (Z. I., VI, 1910, 727-762).

PÉCHÈRE (U.). *A propos de la maladie du sérum (Discussion)*. (Bull. de la Soc. des sciences méd. et natur. de Bruxelles, nov. 1910, 268-343).

PFEIFFER (R.) et FRIEDBERGER. *Kommt der bei der aktiven Immunisierung auftretenden negativen Phase eine Bedeutung im Sinne einer erhöhten Empfänglichkeit des vaccinirten Individuum zu?* (Centr. f. Bakt. (Origin.), XLVII, 1908, 503-511).

PFEIFFER. *Ueber A. und forensischen Blutnachweis* (Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. San., XXXIX, 1910, Suppl. 115). — *Ueber das verschiedene Verhalten*

der Körpertemperatur nach Injection und Reinjection von artfremdem Serum (Wien. klin. Woch., XXII, 7 janvier 1909, 14). — *Versuchstechnische Bemerkungen zum Nachweis des a. Temperatursturzes* (Wien. klin. Woch., 1909, n° 36). — *Das Problem der Eiweissanaphylaxie*, 1 vol. 8°, Iéna, 1910.

PFEIFFER (H.) et FINSTERER (J.). *Ueber den Nachweis eines, gegen das eigene Karzinom gerichteten A., Antikörpers im Serum von Krebskranken nebst vorläufigen Bemerkungen zu diesem Befunde* (Wien. klin. Woch., XXII, 15 juill. 1909, 989).

PICK (E. P.) et YAMANOUCHI (T.). *Chemische und experimentelle Beiträge zum Studium der A.* (Z. I., 1, 1909, 676-731). — *Ueber A.* (Z. I., II, 1909, 642-644).

PIRQUET (G. de). *Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie* (1 vol. 8°, Deuticke, Wien, 1907). — *Allergie* (1 vol 8°, Berlin, Springer, 1910).

PIRQUET et SCHICK. *Die Serumkrankheit* (1 vol. 8°, Wien, Deuticke, 1907).

PORTIER (P.) et RICHET (Ch.). *De l'action a. de certains venins* (B. B., 1902, 170-172; et *Trav. du lab. de physiologie*, V, 1902, 506-509).

POZERSKI (E.). *A. du cobaye pour la papaïne* (B. B., 1908, (2), 631-642).

PRETI (L.). *Ueber das Verhalten der a. Reaktionskörper gegen rote Blutkörperchen* (Z. I., 1910, VII, 197-199).

QUARELLI (S.). *Tentativi di A. passiva per la diagnosi della tuberculosi* (Giorn. d. R. Acc. di med. di Torino, 1909, 170).

RANZI (E.) *Ueber A. durch Organ- und Tumorextrakte* (Z. I., II, 1909, 12-21). — *Zur Frage des Nachweises eines spezifischen a. Reaktions-körpers im Blute von Tumorkranken* (Wien. klin. Woch., 1909, 1372).

RAUBITSCHKEK. *Zur Kenntniss der Immunantiphthalbumin* (Wien. klin. Woch., 1909, 1754).

REMLINGER (P.) *Absence d'A. à la suite d'injections sous-cutanées de substance nerveuse* (R. B., 1908, (1), 644-645). — *Contribution à l'étude du phénomène d'A.* (B. B., 1907, (1), 23-25).

RICHET (Ch.). *De l'A. ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison* (Arch. di Fisiologia, I, 1904, 129-142). — *Notizen über Thalassin* (Arch. f. d. gesammte Physiol., CVIII, 1905, 369-388). — *Des poisons contenus dans les tentacules des actinies; congestine et thalassine* (B. B., 1903, 246-248). — *Des effets prophylactiques de la thalassine et a. de la congestine dans le virus des actinies* (B. B., 1904, 302). — *De l'action de la congestine sur le lapin et de ses effets a.* (B. B., 1905, (1), 109-112). — *De l'A. après injection de congestine chez le chien* (B. B., 1905, (1), 112-115). — *A. après injections d'apomorphine* (B. B., 1905, (1), 955-957). — *A. par la mytilo-congestine* (B. B., 1907, (1), 358-360). — *Mesure de l'A. par la dose émétisante* (B. B., 1907, (1), 643-45). — *De l'A. en général et de l'A. par la mytilo-congestine en particulier* (A. I. P., XXI, 1907, 498-524). — *De l'A. et des toxogénines* (A. I. P., XXII, 1908, 465-495). — *Études sur la crépitine* (A. I. P., XXIII, 1909, 751). — *Accroissement général de la sensibilité aux poisons chez les animaux a.* (B. B., 1910, (1), 820-821). — *Des effets a. de l'actino-toxine sur la pression artérielle* (B. B., 1902, 837-839). — *De l'A. dans l'intoxication par la cocaïne* (Trav. du lab. de physiologie, VI, 1909, 474-482 et Archives intern. de pharmacod., XVIII, 1908). — *Protoxines et transformation des protoxines en toxines* (B. B., mars 1910). — *Des propriétés différentes, dissociables par la chaleur, d'une substance toxique* (Trav. du lab. de physiol., VI, 1909,

488). — *De l'A. in vitro avec le tissu cérébral* (B. B., 1910, (1), 602-603). — *L'A. crée un poison nouveau chez l'animal sensibilisé* (B. B., 1909, (1), 810-811). — *De la réaction A. in vitro* (B. B., 1909, (1), 1005-1007). — *De la substance A. ou toxogénine* (B. B., 1908, (1), 846-848). — *De la variabilité de la dose toxique de subéritine* (B. B., 1906, (2), 686-688). — *De l'A.* (Presse médicale, 21 mars 1908, 185-187). — *Rôle du système nerveux dans les phénomènes de l'A. aiguë* (Presse médicale, 7 avril 1909, 249-250). — *Nouvelles expériences sur la crépitine et l'actino-congestine (A. et immunité)* (A. I. P., 1910, XXIV, 609-652). — *L'A.* (Journal médical français, 15 sept. 1910, 379-383). — *De la séro A. homogénique* (B. B., 1910, n° 24, (1)). — *L'A. alimentaire* (B. B., 1911, (1), 14 janvier).

ROMER (P.). *Spezifische Ueberempfindlichkeit und Tuberkulose-immunität. Ueberricht über die Theorie der Ueberempfindlichkeit* (Beitr. z. klin. der Tuberk., 1908, 79).

ROMME (R.). *L'A.* (Rev. gén. des sciences, XX, 1909, 530-541).

ROSENAU (M. J.) et ANDERSON (J. F.). *A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum* (Hyg. Lab. Bul., n° 29, avril 1906, 95 p.). — *Further studies upon hypersusseptibility and immunity* (*ibid.*, n° 36, 1907). — *Further studies upon A.* (*ibid.*, n° 45, 1908, 61 p.). — *Further studies upon the phenomenon of A.* (*ibid.*, n° 50, 1909, 49 p.). — *The specific nature of A.* (Journ. of infect. Diseases, IV, 1907, 552). — *A review of A., with especial reference to immunity* (Journ. of infect. Diseases, V, 1908, 85).

SALUS (G.). *Versuche über Serumgiftigkeit und A.* (Med. klin., 1909, 509). — *Zum A. problem.* (Wien. klin. Woch., 1909, 1667).

SCHIEDMENTEL. *Ueber Serumbehandlung und ihre Gefahren* (Münch. med. Woch., 1909, 2210).

SCHENK (F.). *Ueber gesteigerte Reaktionsfähigkeit gravider Thiere gegen subkutane Gewebsinjektion* (Münch. med. Woch., 1910, n° 17, 903). — *Ueber das Verhalten des Komplements bei der Tuberkulinreaction* (Z. I., V, 1910, 532-537).

SCHIPPERS et WENTZEL. *Zur Behandlung der Serumkrankheit* (Centr. f. innere Med., 1910, 697).

SCHITTENHELM (A.) et WEICHARDT (W.). *Ueber die Rolle der Ueberempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität* (Münch. med. Woch., 1910, 1769).

SCHONHERR (S.). *Ein Fall von Zootrophotoxismus* (Fortsch. d. Med., XXVIII, 1910, 70).

SCHULTZ (W. H.). *Physiological studies in A. The reaction of smooth muscle of the guinea pig sensitized with horse serum* (The Journ. of Pharm. and exp. Therap., 1910, I, 549).

SCOTT. *On A. and the behaviour of complement* (Journ. of Path. and Bact., 1909, XIV, 147).

SELLEI (J.). *Die Empfindlichkeit des Organismus gegen die körpereigenen Eiweisskörper (Homäesthesie)* (Berl. klin. Woch., 1910, n° 40).

SIMON. *Ueber Tuberkulin A.* (Z. I., 1910, IV., 547).

SLATINEANU et DANIELOPOLU. *Sur la sensibilisation du cobaye à l'inoculation intracérébrale de bacilles tuberculeux, par une injection préalable de tuberculose* (B. B., 1909, (1), 652-654). — *Sensibilisation à l'infection tuberculeuse par une injection préalable de tuberculine* (B. B., 1908, (1), 418-419).

SLATINEANU (A.), DANIELOPOLU (D.) et CINCA (M.). *Sensibilisation de l'organisme humain normal aux injections répétées de tuberculine* (B. B., 1910, (1), 903-905).

SLEESWIG (J. G.). *Zur Komplementfrage in der Serum A.* (Z. I., V, 1910, 580-587). — *Untersuchungen über Serumhypersensibilität* (Z. I., II, 1909, 133-159). — A.

en Serumziekte (Nederl. Tijdsch. v. Geneesk., 1910, n° 4).

— *A. und Komplement* (Z. I., VII, 1910, 661-664).

SMITH (Theobald). *Discussion on Hypersusceptibility* (Journ. of americ. med. Ass., 1906, 1010).

SOBERNHEIN (G.). *Beiträge zur Frage der Bakterien A.* (Z. I., V, 1910, 619-638).

STANCULEANU (G.) et NITA (L.). *A. locale par le sérum et anti-A. en ophtalmologie* (B. B., 1909, (1), 1112).

STRZYKOWSKI (C.). *Sur la capacité de l'organisme animal de former des sérums précipitants polyvalents* (Revue suisse de médecine, 1910, 899-901).

TEAGUE (O.). *The cutaneous reaction in leprosy* (An. in Z. I. (Ref.), 1910, II, 712).

THOMPSON (R. L.) et MARCHILDON (J. W.). *Ueber A. beim Kaninchen unter besonderer Berücksichtigung der Arthus'schen Phänomen* (Centr. f. Bakt., (Orig.), XLVIII, 1908, 484-495).

THOMSEN (O.). *Untersuchungen über die Blut. A. und die Möglichkeit ihrer Anwendung in der Gerichtsmedizin* (Z. I., III, 1909, 539-558). — *Ueber die Spezifität der Serum A. und die Möglichkeit ihrer Anwendung in der medico-forensischen Praxis zur Differenzierung von Menschen und Tierblut* (Z. I., I, 741).

TITZE (C.). *Die A. und ihre praktische Verwertbarkeit.* (Zeitsch. Fleischmilch hyg., XX, 1909, 14-16).

TODD (Ch.) et WHITTE (R. G.). *On the Recognition of the individual by haemolytic Methods* (Proceed. of the Roy. Soc., 1910, LXXXII, 16 juin, 416-421).

TROMANSDORFF. *Zur biologischen Eiweissdifferenzierung* (Z. I., (Ref.), 1909, I, 535). — *Ueber biologische Eiweissdifferenzierung bei Ratten und Mäusen* (Arb. a. der kais. Gesundheitsamt, XXXII, 1909, fasc. 2).

TSCHARNOTSKY. *L'A.* (Moscou, 1909. An. in Bull. de l'Institut Pasteur, VII, 1909, 591-592).

TURRO (R.) et GONZALEZ (D.). *A. par les globulines. Nature du poison a.* (B. B., 1910, (2), 451-453 et 372-375).

UHLENHUTH et HAENDEL. *Ueber nekrotisierende Wirkung normaler Sera, speciell des Rinderserums* (Z. I., III, 1909, 284). — *Untersuchungen über die praktische Verwerthbarkeit der A. zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweissarten* (Z. I., IV, 1909, 761).

UHLENHUTH. *Bemerkung zur Arbeit von O. Thomsen* (Z. I., 1909, 1, 770).

UHLENHUTH et WEIDANG. *Praktische Anleitung für Ausführung des biologischen Eiweissdifferenzierungsverfahren.* (Iéna, 1909).

VALLARDI (C.). *Ueber Tuberkulose A.* (Z. I., VII, 1910, 381-387).

VASCONCELLOS. *A.* (Trav. de l'Inst. d'O. Cruz, à Manginhos. Rio-Janeiro, I, 1907).

VAUGHAN (V. C.). *Protein Sensitization and its Relation to some of the infectious Diseases* (Z. I., 1, 1909, 251-283).

VAUGHAN et WHEELER. *The effects of eggwhite and its splitproducts on animals, a study of susceptibility and immunity* (Journ. of infectious diseases, 15 juin 1907, 476-508).

WAELE (H. de). *Recherches sur l'A. contre les toxines et sur le mode d'absorption des toxines* (Z. I., III, 1909, 478-504). — *Contribution à l'étude de l'A.* (Bulletin de l'Ac. roy. de méd. de Bruxelles, 1907).

WECHSELMANN. *Ueber Satinholzdermatitis, eine A. der Haut* (D. med. Woch., 1909, n° 32).

WEICHARDT. (W.). *Ueber Eiweissüberempfindlichkeit, und Beeinflussung des Zellstoffwechsels* (Centr. f. Bakt. (Orig.), LII, 1909, 85). — *Ueber Ermüdungstoffe* (8°, Enke, Stuttgart, 1910, 66 p.). — *Zur Frage der Ueber-*

empfindlichkeit (Folia hämatologica, IV, suppl. n° 1, oct. — *Ueber A.* (Med. klinik, 1909, n° 35). — *Ueber die Syncytiotoxine* (Hyg. Rundschau, 1903, n° 10). — *Zur Serumbehandlung des Heufiebers* (Berl. klin. Woch., 1906, n° 36). — *Ueberempfindlichkeit durch Organeiwiss, mit besonderer Rücksichtigung des Syncytialeiwisses* (an. in Z. I., (Ref.), 1910, II, 472-473).

WEILL-HALLÉ (B.) et LEMAIRE (H.). *A. passive du cobaye pour le sérum de cheval* (B. B., 1908, (2), 141-143). — *Quelques conditions de l'A. sérique passive chez le lapin et le cobaye* (B. B., 1907, (2), 748-750). — *Action empêchante d'un anti-sérum sur la production de précipitine* (B. B., 1907, (2), 164).

WEINBERG. *Séro-diagnostic de l'échinococcose* (A. I. P. 1909). — *A propos de l'apparition tardive des réactions biologiques provoquées par les kystes hydatiques* (B. B., 12 mars 1910).

WEISS (H.) et TSURU (J.). *Ueber den Einfluss des A. Schocks auf das Blut.* (Z. I., V, 1910, 516-532).

WELLS (H. G.). *Studies on the chemistry of A.* (Journ. of infections diseases, 1909, VI, 506).

WENDELSTADT et FELLMER (T.). *Beitrag zur Kenntniss des Immunisierung durch Pflanzeneiwiss* (Z. I., 1910, VIII, 43-57).

WERBITZKY (F. W.). *Contribution à l'étude de l'A.* (B. B., 1909, (1), 1084-1086).

WOLFF-EISSNER. *Klinische Immunitätslehre und Sero-diagnostik* (Iéna, Fischer, VIII, 187, 1910). — *Ueber Eiweissimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit* (Centr. f. Bakt., 1906, XL). — *Die Beziehungen zwischen Ueberempfindlichkeit und Immunität* (Berl. klin. Woch., 1907).

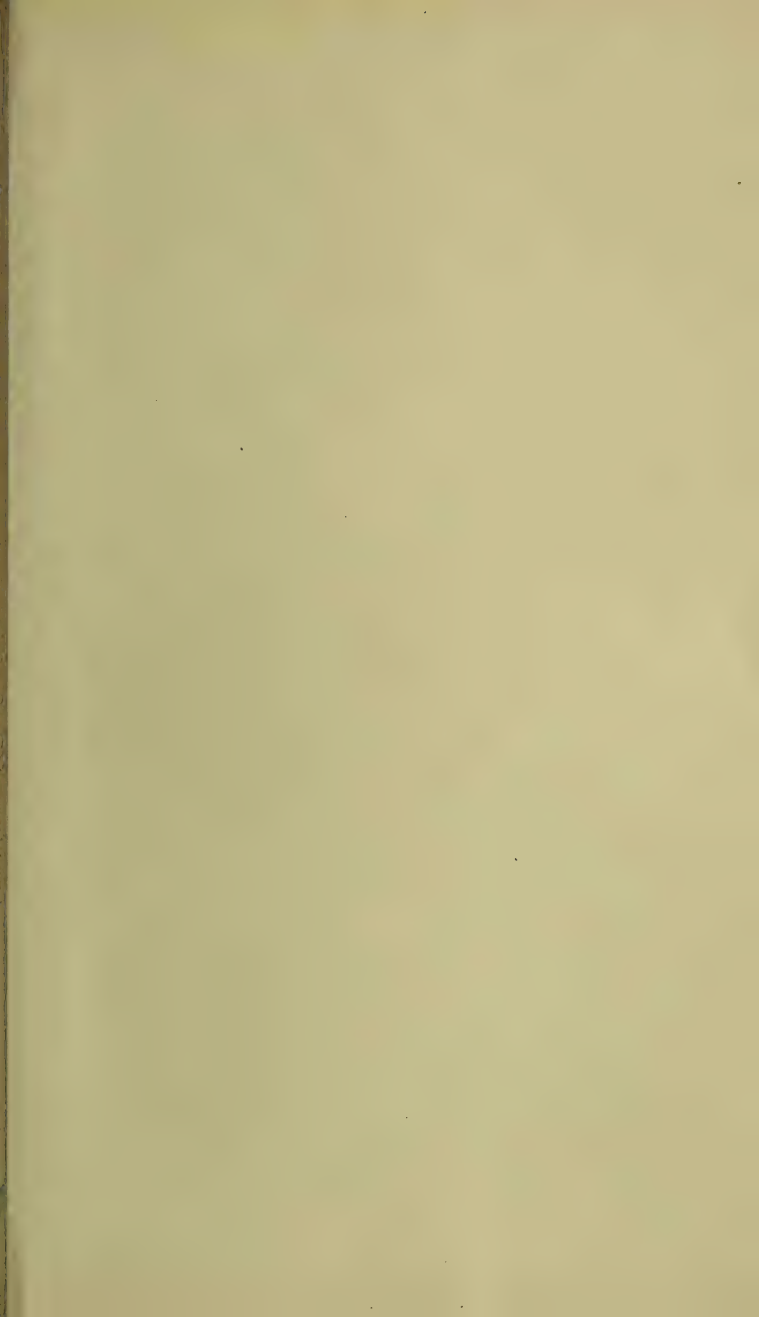
YAMANOUCHI. *Sensibilité des souris cancéreuses aux injection de la même tumeur* (B. B., 1909, 754). — *Die*

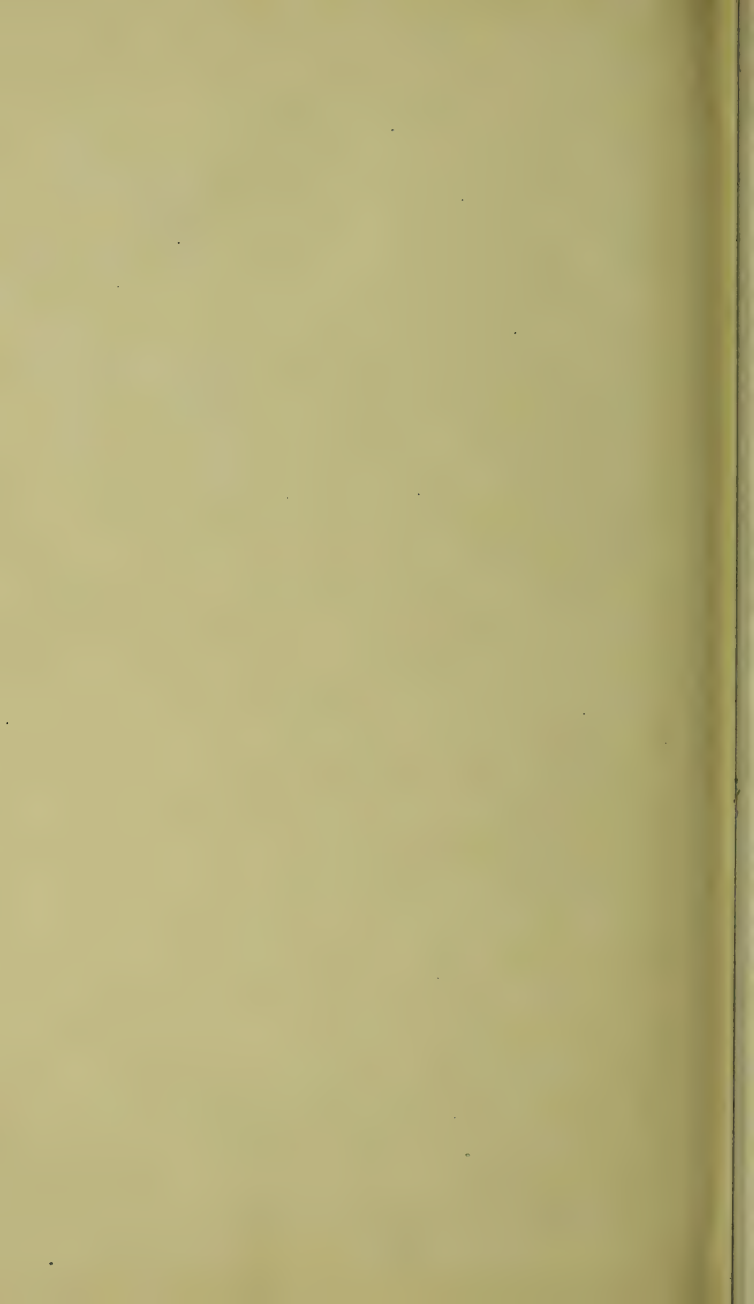
Diagnose der Tuberkulose des Menschen mittels A. (Wien. klin. Woch., 1908, 1623). — *Sur la diminution de l'excitabilité des nerfs chez les animaux préparés avec le sérum d'une espèce étrangère* (A. I. P., XXIII, 1909, 577-584). — *Ueber die Anwendung der A. zu diagnostischen Zwecken* (Wien. klin. Woch., 1908, n° 47). — *Action de la tuberculine sur les animaux préparés avec du sang de tuberculeux* (B. B., 27 mars 1909, 531-533). — *Expériences d'A. chez l'homme et le singe* (B. B., 1910, 1000).

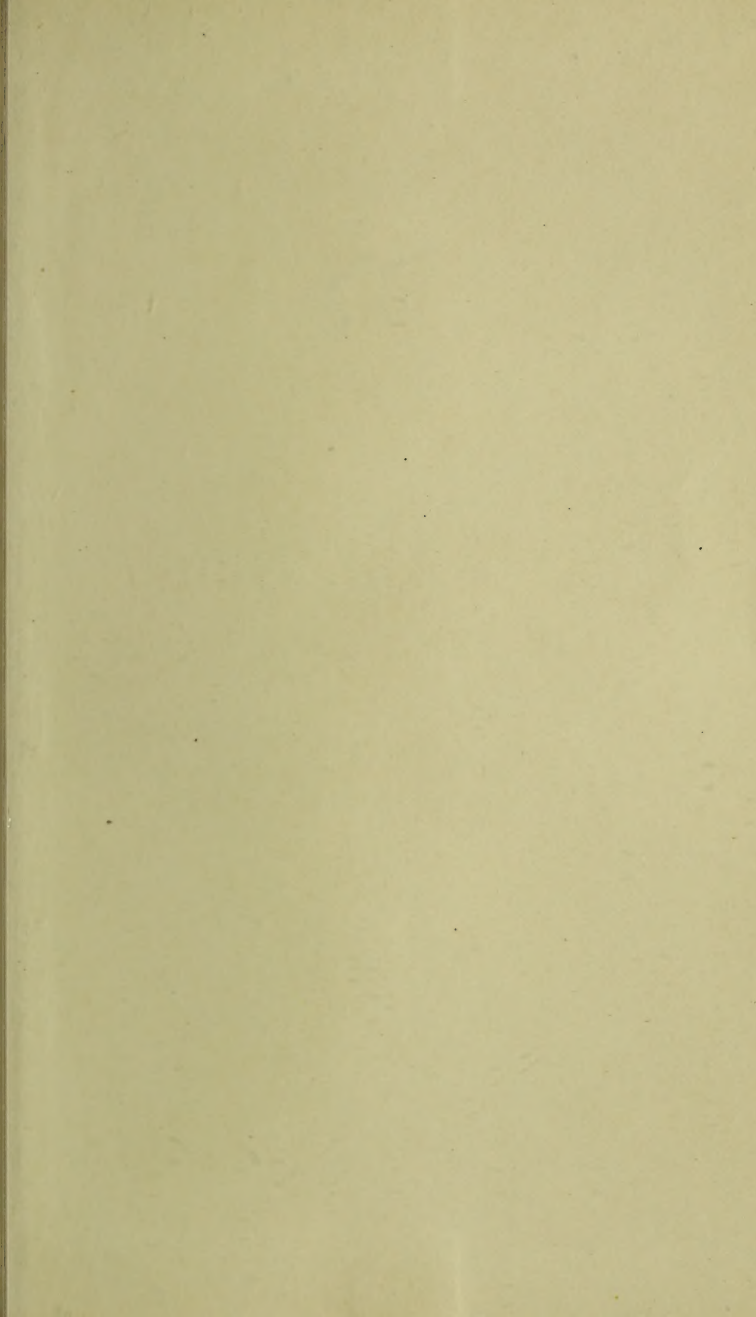
TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
I. Historique	1
II. Délimitation de l'anaphylaxie	13
III. Période d'incubation	21
IV. Durée de l'anaphylaxie	27
V. Symptômes de l'anaphylaxie.	35
Anaphylaxie du chien.	36
— du lapin.	53
— du cobaye	56
— des autres animaux.	72
— chez l'homme	72
VI. Des substances anaphylactisantes en général	83
VII. Des substances anaphylactisantes en particulier	121
VIII. Anaphylaxie passive	141
IX. Anaphylaxie <i>in vitro</i>	155
X. Rapports de l'anaphylaxie avec la formation de précipitine et la déviation du complément	175

XI.	Anti-anaphylaxie	183
XII.	Anaphylaxie en médecine	191
	Médecine légale	191
	Diagnostic	193
	Pathogénie de quelques accidents mor- bides	194
	Anaphylaxie dans la tuberculose	197
XIII.	Anaphylaxie locale	205
XIV.	Anaphylaxie chronique	209
XV.	Anaphylaxie alimentaire	213
XVI.	Anaphylaxie générale	227
XVII.	Théorie et conclusions	233
	Bibliographie	257









55

