

Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation / A. Besredka.

Contributors

Besredka, A. 1870-1940.

Publication/Creation

Paris : Masson, 1930.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/gscrzbr>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>




X173116



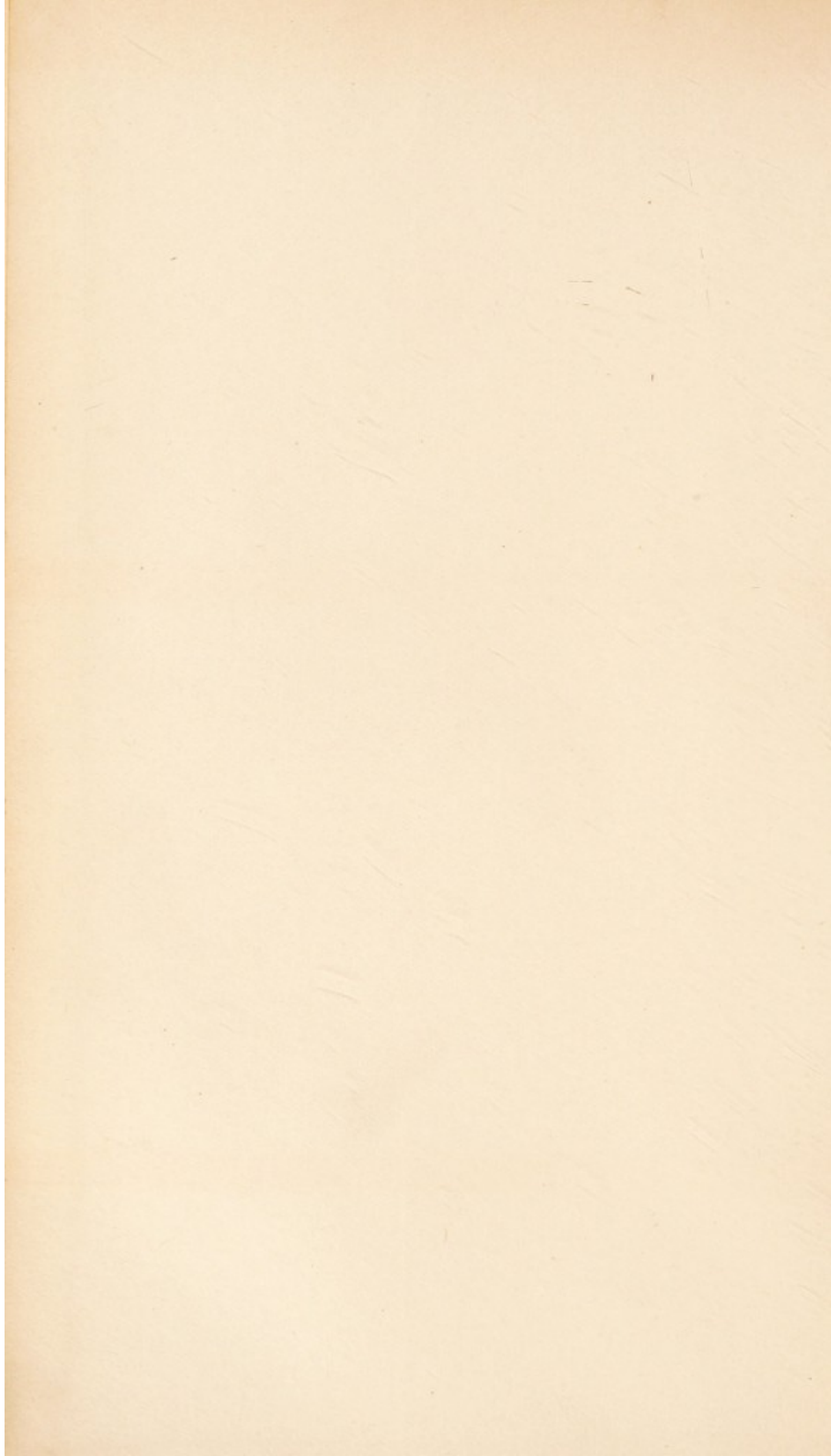
22500547977

Med
K15465



Digitized by the Internet Archive
in 2017 with funding from
Wellcome Library

<https://archive.org/details/b29808595>



9

LE CHOC
ANAPHYLACTIQUE
ET LE PRINCIPE DE LA
DÉSENSIBILISATION

PAR
A. BESREDKA

MASSON et Cie

IER 1927

MEDICAL SCIENCE

LE CHOC
ANAPHYLACTIQUE
ET
LE PRINCIPE DE LA
DÉSENSIBILISATION

To

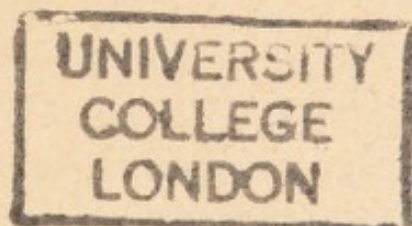
DU MÊME AUTEUR

(à la même librairie)

- HISTOIRE D'UNE IDÉE. — L'œuvre de Metchnikoff. 1 vol. de
135 pages 8 fr.
- ANAPHYLAXIE et ANTIANAPHYLAXIE. 1 vol. de 147 pages. (*épuisé*)
- IMMUNISATION LOCALE, PANSEMENTS SPÉCIFIQUES. 1 vol. de
252 pages 26 fr.
- ÉTUDES SUR L'IMMUNITÉ DANS LES MALADIES INFECTIEUSES. 1 vol. de
414 pages 30 fr.
- ANTIVIRUSTHÉRAPIE. — Applications à l'ophtalmologie, l'oto-
rhino-laryngologie, la stomatologie, l'entérologie, l'uro-
logie, la gynécologie et l'obstétrique, la dermatologie, la
chirurgie, la médecine vétérinaire, la sérothérapie locale.
1 vol. de 430 pages 40 fr.
-
-

A. BESREDKA
PROFESSEUR A L'INSTITUT PASTEUR

LE CHOC
ANAPHYLACTIQUE
ET
LE PRINCIPE DE LA
DÉSENSIBILISATION



PARIS
MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard St-Germain

1930

=====
*Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays*
=====

Copyright 1930 by Masson et Cie
=====

4432460

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	WelMOMec
Coll.	
No.	QW

40571

PRÉFACE

Peu de problèmes en biologie ont eu le don de capter l'attention de diverses disciplines autant que le choc anaphylactique et l'état d'hypersensibilité : médecins, physiologistes, philosophes, chimistes, histologistes leur ont consacré un nombre insoupçonné de publications. Le problème de l'antianaphylaxie, visant la préservation contre les menaces d'un choc mortel, n'a pas moins exercé la sagacité des hommes de laboratoire et des cliniciens.

Aujourd'hui, grâce à une technique de grande précision, le déterminisme de la sensibilisation, ainsi que celui de la vaccination antianaphylactique, n'offre plus de secrets. En revanche, toute velléité de pénétrer le mécanisme intime de ces phénomènes se brise contre un mur impénétrable, hérissé d'hypothèses. Il ne serait pas exagéré de dire qu'à cet égard le problème de l'anaphylaxie présente, encore aujourd'hui, les mêmes inconnues que l'on avait rencontrées il y a vingt-cinq ans environ.

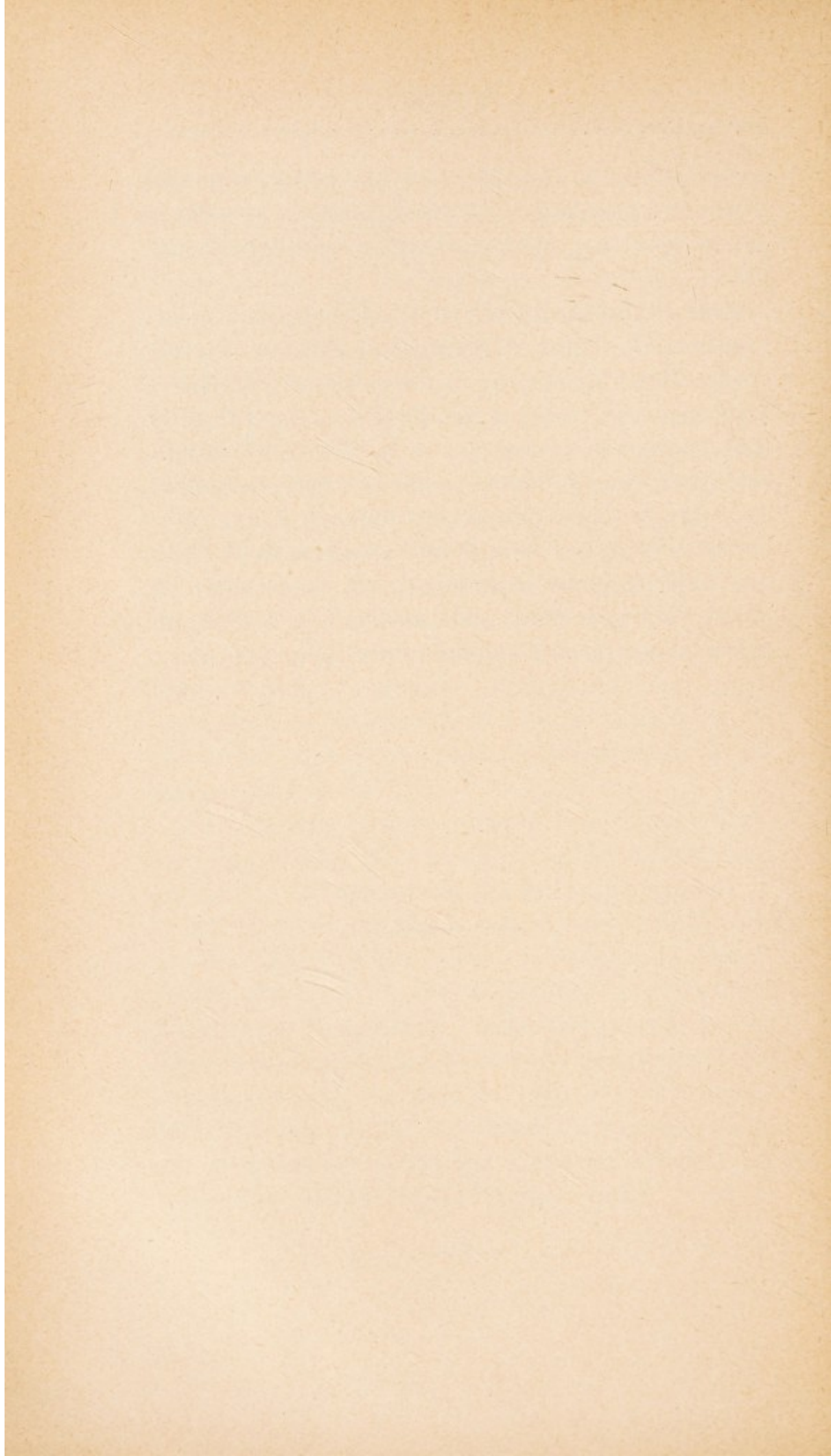
Si l'on est encore mal renseigné sur le processus qui prépare l'hypersensibilité, ne serait-ce pas en raison de l'orientation imprimée dès le début à l'ensemble des recherches sur l'anaphylaxie ? Ne serait-ce pas pour la raison que l'anaphylaxie, au

lieu de rester en physiologie où elle vit le jour, fut aussitôt accaparée par les microbiologistes et, tout naturellement, envisagée sous le signe d'antigènes et d'anticorps ? Qu'il s'agisse du mécanisme de la sensibilisation, active ou passive, ou bien du déclenchement soudain du phénomène auquel nous donnâmes le nom de *choc anaphylactique*, l'explication ne variait guère : c'étaient toujours des anticorps sous différentes formes, que l'on ne manquait pas d'invoquer. Cette tendance à subordonner les manifestations de l'anaphylaxie aux conceptions empruntées à la doctrine de l'immunité avait des avantages. Elle avait aussi ses inconvénients : tout en bénéficiant des acquisitions dues aux immunologistes, l'anaphylaxie eut à subir certains errements auxquels il est, d'ailleurs, facile à remédier, pour peu que l'on veuille suivre, pour l'anaphylaxie, l'évolution qui s'est produite dernièrement en matière de l'immunité.

Nous savons, depuis quelque temps, que tout, dans l'immunité, n'est pas dans les anticorps. Chaque jour, nous apprenons des faits qui relèvent de l'immunité, dite locale, et qui reposent sur l'interaction directe entre virus et cellules de l'organisme, sans qu'il y ait la moindre participation d'anticorps. Et, puisque l'immunité peut se passer d'anticorps, pourquoi n'en serait-il pas de même de l'anaphylaxie ? Il y a plus de vingt ans, nous avons démontré, au sujet de la vaccination contre le choc, que l'immunité antianaphylactique s'établit en vertu d'un mécanisme particulier, qui n'a rien de

commun avec les anticorps et que cette immunité repose uniquement sur la *désensibilisation* spécifique par la substance même qui avait créé l'hypersensibilité.

Pour ce qui est du rôle des anticorps dans l'élaboration de l'état d'anaphylaxie, on ne saurait encore rien affirmer, faute d'expériences précises ; mais, nous ne sommes pas éloignés de croire que, tout comme le processus de la désensibilisation, celui de la sensibilisation n'est pas nécessairement lié à la présence d'anticorps dans le sang. Nous n'émettons là, certes, qu'une hypothèse dont l'unique objectif, pour le moment, est de susciter de nouvelles recherches ; nous aurons à y revenir au cours de la présente monographie.



CHAPITRE PREMIER

NOTIONS GÉNÉRALES ET PREMIERS TRAVAUX

Choc anaphylactique chez l'homme. Cause probable de la toxicité des sérums. Choc anaphylactique chez le cobaye. Présence d'une substance spécifique dans le sang des cobayes anaphylactisés. Caractères de l'anaphylaxie expérimentale.

Expériences de Portier et Richet sur le poison des actinies (1902). Effets de l'injection renouvelée ; description des symptômes. Expériences d'Arthus sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval (1903) ; effets des injections répétées sous la peau et dans les veines. Observations de Pirquet et Schick sur l'action du sérum chez l'homme ; symptômes de la maladie sérique (1903).

Recherches simultanées d'Otto et de Rosenau-Anderson sur l'anaphylaxie expérimentale chez le cobaye (1906). Pouvoir sensibilisant et pouvoir toxique du sérum de cheval et d'autres sérums. Spécificité du phénomène. Rôle de la toxine diphtérique. Pouvoir protecteur des doses massives de sérum avant l'état anaphylactique (Rosenau et Anderson). Sensibilisation au moyen de très petites doses. Période d'incubation. Durée de l'état anaphylactique. Essai de destruction de la toxicité des sérums. Anticorps anaphylactiques. Résumé des connaissances en 1906.

Recherches de Besredka et Steinhardt (1907). Hypothèse d'une lésion latente du système nerveux. Injections de sérum dans le cerveau. Avantages de l'épreuve intracérébrale : constance des résultats et facilité des recherches sur les moyens anti-anaphylactiques.

A côté des points obscurs qu'offre encore le problème de l'anaphylaxie et qui lui prêtent un caractère mystérieux, on est aujourd'hui en possession d'un ensemble de faits, établis par des expériences de laboratoire, qui en font un des chapitres les mieux étudiés de la physiologie générale.

Voici dans quelles circonstances on est amené, dans la pratique, à connaître l'anaphylaxie. Un individu est atteint d'une maladie infectieuse qui nécessite l'injection d'un sérum thérapeutique. Pour agir vite, on injecte le sérum directement dans le sang. A peine le contenu de la seringue est-il vidé, que la figure du sujet devient vultueuse, angoissée ; le malade est pris d'un accès de suffocation qui s'accompagne de sueur et d'un état lipothymique. On a l'impression d'assister à une intoxication générale suraiguë qui doit se terminer par la mort à très brève échéance. Cependant, cinq-dix minutes se passent sans qu'aucune aggravation ne s'ensuive ; tout au contraire, les symptômes, si inquiétants au début, tendent à s'amender. Déjà, au bout d'une demi-heure ou d'une heure, tout rentre dans l'ordre. Mais l'alerte fut chaude ; on en garde longtemps le souvenir, et bien souvent, malgré la nécessité qu'il y a à renouveler l'injection de sérum, on hésite à la pratiquer.

Ces accidents s'observent surtout lors de l'injection de sérum dans les veines ou dans la cavité rachidienne au cours de la méningite cérébrospinale. Doit-on les attribuer à ce que le sérum employé est toxique ? C'est peu probable, étant donné que le

sérum qui a provoqué des accidents dans un cas, peut être introduit chez d'autres individus, aux mêmes doses, dans les mêmes conditions, sans déterminer le moindre trouble. La cause qui déclenche les phénomènes toxiques réside évidemment plutôt dans le malade lui-même que dans le sérum. Lorsqu'on interroge le malade, on apprend ordinairement qu'il avait déjà reçu autrefois du sérum thérapeutique.

Ce qui communique un cachet si particulier aux phénomènes en question, c'est le fait d'être provoqués par des substances dont la réputation d'innocuité est hors de conteste. Fait non moins troublant, ces symptômes toxiques ne se déclarent que lorsqu'on procède à la seconde ou à la troisième injection de sérum. Or, tout ce que nous savons sur l'immunité et sur la pratique des vaccinations chez les animaux laissait prévoir un phénomène inverse : l'organisme ne devrait-il pas supporter les produits injectés la deuxième fois mieux que la première et la troisième fois mieux encore que la deuxième ?

C'est ce côté inaccoutumé de l'anaphylaxie que les expérimentateurs ont tant cherché à mettre au clair sur des animaux de laboratoire. Le cobaye se montra, dès le début de ces recherches, l'animal de choix ; encore aujourd'hui, on ne saurait trouver un guide plus sûr que le cobaye, pour nous orienter dans le dédale des phénomènes en question.

*
* *

Voici, en grandes lignes, ce que montre l'expérience.

On injecte à un cobaye neuf du sérum de cheval sous la peau, dans les veines ou dans le péritoine ; l'animal ne manifeste aucun trouble apparent, quelle que soit la quantité de sérum injecté. Dans les premiers moments qui suivent l'injection, il est parfois gêné, mais ce malaise ne persiste pas et, par la suite, rien ne fait supposer dans sa façon d'être qu'il y ait un changement quelconque dans son organisme.

Un mois, six mois, un an se passent. Le cobaye continue à se bien porter ; son poids augmente normalement. Un jour, on lui réinjecte dans le sang ce même sérum, mais à une dose si faible, 1/10 cc. par exemple qu'il ne saurait en aucune façon être question de toxicité. A peine l'aiguille de la seringue est-elle retirée de la veine, que l'on voit le cobaye commencer à s'agiter. Une-deux minutes après, il se met à frotter son nez avec insistance, comme s'il était en proie à une vive démangeaison. Tout à coup, il commence à tourner, en décrivant un cercle qui se rétrécit de plus en plus ; des soubresauts violents secouent tout son corps. Puis rapidement, les convulsions deviennent plus espacées ; le cobaye, visiblement exténué par tant de mouvements, se couche sur le côté. Des phénomènes paralytiques font place à l'excitation : les sphincters, vésical et anal, se relâchent ; la respiration, dyspnéique d'abord, se ralentit et, au bout de quelques instants, elle s'arrête. Les phénomènes que nous venons de décrire

se succèdent rapidement ; la mort survient, en général, en l'espace de cinq à dix minutes.

A l'autopsie, on constate seulement une congestion hémorragique des viscères, principalement de l'estomac et de l'intestin. L'examen histologique ne nous renseigne pas davantage ; c'est dire que la cause véritable de la mort nous échappe complètement.

*
**

La ressemblance de ces symptômes avec ceux observés chez l'homme est manifeste ; dans les deux cas, les troubles reconnaissent, selon toute probabilité, la même cause. Il y avait donc tout lieu d'espérer que l'étude du mécanisme de l'anaphylaxie chez le cobaye permettrait de voir clair aussi dans l'anaphylaxie humaine.

Disons de suite que les expériences de laboratoire ont permis, en effet, de découvrir une propriété nouvelle chez le cobaye sensibilisé : son sang, injecté à un cobaye neuf, rend ce dernier d'emblée hypersensible au sérum de cheval. Il semble donc que le cobaye anaphylactisé, malgré son état de santé, excellent, en apparence, renferme dans son organisme une substance qui n'existe pas normalement et qui le « marque », pour ainsi dire, pour le reste de ses jours. Nous y reviendrons.

Désireux d'expliquer certains syndromes ne rentrant pas dans le cadre des entités morbides connues, les cliniciens ont cru pouvoir les mettre sur

le compte de l'anaphylaxie. Notons toutefois, qu'en qualifiant d'anaphylactiques certains états, parce qu'ils y ressemblent cliniquement, on risque de faire fausse route. Avant d'invoquer la nature anaphylactique d'un état, il faut s'informer s'il y a eu, dans le passé, un apport d'une substance susceptible de sensibiliser le sujet ; il faut s'enquérir si ce dernier est capable de transmettre son hypersensibilité à un sujet neuf, et, enfin, si on peut obtenir, par un procédé sur lequel nous insisterons plus loin, un état d'immunité anti-anaphylactique. Dans la suite, nous nous étendrons longuement sur cette forme particulière d'immunité, qui constitue un des chapitres les plus suggestifs de l'immunologie, en général.

*
* *

Si des phénomènes d'hypersensibilité sont déjà connus, d'une façon générale, depuis Magendie (1839), c'est à Charles Richet que nous devons, non seulement le terme heureux d'anaphylaxie, mais encore la chose elle-même. C'est lui qui, par une série de recherches sur le sérum d'anguille, tout d'abord, puis sur les poisons des actinies, en collaboration avec Portier, fit entrer cette notion nouvelle dans le domaine de la biologie ; c'est lui qui montra qu'il ne s'agit pas d'un fait isolé, mais d'un processus d'une portée générale.

En étudiant l'action toxique des actinies, Portier et Richet avaient réussi à extraire de ces dernières

un poison dont ils ont pu déterminer avec précision la dose toxique. Ils l'appelèrent congestine, en raison de sa propriété de déterminer chez les animaux une congestion intense des viscères : estomac, foie, reins et intestin.

Richet et Portier avaient remarqué que, lorsqu'ils injectaient dans les veines du chien la dose mortelle d'actino-congestine, l'animal ne mourait pas de suite et il ne présentait même rien d'inquiétant aussitôt après l'injection. Ce n'est qu'au bout de quelque temps que les troubles commençaient à apparaître ; ceux-ci allaient en s'aggravant pendant deux jours, puis aboutissaient à la mort vers le troisième jour.

La maladie évoluait autrement chez un chien qui avait déjà reçu antérieurement une faible dose de congestine : il suffisait d'injecter à cet animal une dose égale au vingtième de la dose mortelle pour voir apparaître, déjà au bout de quelques secondes, des phénomènes graves d'emblée : vomissements violents, dyspnée, paraplégie, etc.

« L'expérience caractéristique, dit Richet (1), 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 cc. de liquide glyciné (extrait glyciné des tentacules de l'actinie) sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injecte la

(1) *L'Anaphylaxie*, p. 3, édit. F. Alcan.

même dose de 0,1 cc. 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 25 minutes ».

En d'autres termes, la dose de congestine, qui n'affectait aucunement le chien normal, rendit extrêmement malade le chien anaphylactisé et le tua.

Rien ne peut mieux donner une idée de l'intensité du phénomène, d'après Richet, que la différence de la dose vomitive, dans les deux cas. Chez le chien normal, il n'y a pas de vomissements, même avec 0 gr. 080 de congestine ; chez le chien anaphylactisé, il y a vomissements avec 0 gr. 001. L'état anaphylactique rend donc, dans le cas particulier, l'organisme 80 fois plus sensible.

Les premiers travaux de Portier et de Richet datent de 1902.

*
**

L'année suivante (1903), Arthus publia ses expériences sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval (1). En renouvelant les injections du sérum sous la peau, à des intervalles déterminés, il remarqua que ce dernier qui se résorbait d'abord facilement donnait lieu, à partir de la qua-

(1) *C. R. Soc. Biol.* t. LV, p. 817.

trième injection, à une infiltration locale : molle d'abord, cette infiltration devenait indurée après la cinquième injection. Lors des injections ultérieures, l'infiltration prenait l'aspect gangréneux. Les mêmes phénomènes s'observaient lorsque les injections, pratiquées d'abord dans le péritoine, étaient faites ensuite sous la peau.

Chez des lapins ayant reçu déjà plusieurs fois du sérum sous la peau, on pouvait déterminer des troubles graves et même la mort en leur injectant du sérum dans les veines.

Des phénomènes analogues ont été obtenus avec du lait.

La réaction était dans tous les cas strictement spécifique : les animaux, préalablement traités avec du lait, se montraient sensibles uniquement vis-à-vis d'une nouvelle injection de lait et non pas vis-à-vis de celle de sérum. Comme l'a dit Arthus, « le lapin anaphylactisé par et pour le sérum, ne l'est pas pour le lait, et inversement » (1).

*
**

La même année (1903), parurent les observations cliniques de Pirquet et Schick, relatives à l'hyper-sensibilité de l'homme vis-à-vis du sérum. Dans une courte note qui précéda leur monographie bien connue sur la « Maladie sérique », ces auteurs

(1) Comme nous allons le voir plus loin, la nature anaphylactique du phénomène observé par ARTHUS est aujourd'hui contestée, notamment à la suite des recherches du savant américain OPIE.

mirent en relief ce fait important que l'organisme, traité par certaines substances devient, lors de la réinjection, apte à réagir plus rapidement et plus fortement à ces mêmes substances.

Ces auteurs ont décrit, sous le terme de maladie sérique, un ensemble de troubles variés que l'on observe chez les enfants soumis au traitement par les sérums, antidiphthérique ou antiscarlatineux. Ils ont remarqué notamment que, chez les enfants qui reçoivent pour la première fois du sérum thérapeutique, les accidents apparaissent après 7-12 jours d'incubation, jamais avant 6 jours. Par contre, chez les enfants injectés pour la deuxième fois, la période d'incubation est notablement raccourcie ; les symptômes sériques se déclarent aussitôt après l'injection ou bien quelques heures après, alors même que les doses de sérum injectées sont faibles.

En d'autres termes, la première injection de sérum a le don de sensibiliser l'enfant, si bien que, lors d'une nouvelle injection, les accidents sériques apparaissent plus vite, plus régulièrement et à la suite d'une dose de sérum plus faible que celle injectée la première fois.

*
**

L'étude de l'anaphylaxie sérique n'est entrée dans la phase féconde, au point de vue expérimental, que le jour où l'on eut l'idée de s'adresser au cobaye, animal de prédilection pour ces recherches.

Dans les laboratoires américains de sérothérapie,

on a fait depuis longtemps cette observation curieuse que les cobayes ayant servi au dosage du sérum antidiphthérique se montraient, par la suite, d'une sensibilité toute particulière vis-à-vis du sérum de cheval. Au cours de sa visite en Amérique, Ehrlich en entendit parler par Théobald Smith, et dès sa rentrée à Francfort, il confia l'étude de ce phénomène à son collaborateur Otto.

Indépendamment de ce dernier, deux savants américains, Rosenau et Anderson, s'occupèrent du même phénomène. En 1906, on vit paraître simultanément deux mémoires importants, traitant le même sujet : l'un, d'Otto, dans le *Leuthold-Gedenkschrift* (1), l'autre, de Rosenau et Anderson, dans la collection des monographies du Laboratoire d'Hygiène de Washington (2).

Ces deux mémoires ont eu le grand mérite de communiquer un élan remarquable à l'étude expérimentale de l'anaphylaxie. Dès lors, de nouveaux travaux firent leur apparition et se succédèrent avec une rapidité surprenante.

*
**

Le phénomène, auquel Otto avait attaché le nom de Théobald Smith, consiste brièvement en ceci : un cobaye reçoit, en vue du dosage du sérum anti-

(1) *Das Th. Smithsche Phänomen der Serum-Ueberempfindlichkeit*, Berlin, 1906.

(2) A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum, *Bull. Hygien. Laborat. Washington*, n° 29, avril 1906.

diphthérique, un mélange de toxine et d'antitoxine ; lorsque, quelque temps après, on lui réinjecte, dans le péritoine ou sous la peau, plusieurs centimètres cubes de sérum normal de cheval, ce cobaye est susceptible de manifester des symptômes graves, même mortels.

Dans les expériences d'Otto, il s'agissait des cobayes chez lesquels la première injection remontait à 5-12 semaines. En leur réinjectant après ce délai, sous la peau, 6 centimètres cubes de sérum normal de cheval, ce savant avait remarqué que les cobayes présentaient des signes de souffrance : leur respiration devenait dyspnéique, le cœur faiblissait, la température descendait au-dessous de la normale. Une demi-heure après, la moitié des cobayes injectés étaient morts ; les autres, après avoir été malades, se rétablissaient assez rapidement.

Aucun des témoins ayant reçu, en première injection, la même dose (6 centimètres cubes) de sérum de cheval, ne fut malade ; on aurait même pu leur injecter une dose plus élevée de sérum sans provoquer aucun trouble.

En présence de ce fait inattendu, Otto se demanda d'abord si le phénomène en question était particulier au sérum de cheval, à l'exclusion de tout autre sérum, puis, si la toxine y était aussi pour quelque chose.

L'expérience lui montra que les cobayes ayant servi au dosage du sérum antidiphthérique, c'est-à-dire les cobayes qui avaient reçu de la toxine diphthérique et du sérum de cheval, se comportaient

comme des cobayes neufs vis-à-vis des sérums de lapin, de chèvre ou de bœuf. En d'autres termes, les animaux, primitivement injectés avec du sérum de cheval et de la toxine, étaient sensibilisés seulement vis-à-vis du sérum de cheval et demeuraient indifférents à la réinjection de sérum de tout animal autre que le cheval.

Restait à savoir quelle était la substance qui, dans le mélange primitivement injecté, communiquait au cobaye l'hypersensibilité : était-ce la toxine diphtérique ou le sérum de cheval renfermant de l'antitoxine, ou bien la combinaison des deux ?

A un certain nombre de cobayes, il fut injecté de la toxine diphtérique seule ; 4-12 semaines plus tard, on les éprouva avec du sérum de cheval. Cette épreuve n'amena aucune réaction : la toxine, injectée seule, ne saurait donc être incriminée.

A une autre série de cobayes, il fut injecté des doses variables de sérum antidiphtérique seul, non mélangé avec de la toxine ; 4-12 semaines plus tard, ces cobayes furent éprouvés avec 6 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau ; aucun des cobayes n'est mort, mais un certain nombre d'entre eux avaient présenté des troubles caractéristiques.

De l'ensemble de ces expériences, Otto a conclu que la toxine ne jouait aucun rôle dans le phénomène de l'anaphylaxie ; peut-être favorisait-elle la production de l'hypersensibilité. C'était surtout dans le sérum qu'il fallait chercher la cause essen-

tielle du phénomène. Otto a constaté, au cours de ces recherches, que les troubles en question s'observaient surtout chez des cobayes auxquels il avait été primitivement injecté une dose faible de sérum. D'après ses expériences, les cobayes, préparés par un mélange de sérum et de toxine diphtérique, finissaient par succomber dans 50 0/0 des cas.

Tout en déclarant ignorer le mécanisme du phénomène en question, Otto ne manqua pas d'établir une analogie avec les accidents qu'il est donné d'observer chez l'homme, à la suite de l'injection du sérum.



Presque en même temps, les deux savants américains, Rosenau et Anderson, firent paraître leur excellente étude : « Sur les causes de la mort subite à la suite de l'injection du sérum de cheval ».

Pour éviter des redites, faisons remarquer que, dans les lignes principales, leurs recherches concordaient entièrement avec celles d'Otto. Ces auteurs ont fait ressortir, en plus, que l'on pouvait prémunir les cobayes contre les accidents en leur introduisant des doses massives et répétées de sérum, à la condition, naturellement, que ce dernier soit injecté avant l'établissement de l'état anaphylactique. Nous reviendrons sur ce sujet.

Ces savants ont également apporté des précisions d'une grande valeur. Ainsi, ils ont établi que, entre le moment de la sensibilisation du cobaye et celui

où le cobaye est mûr pour réagir à la seconde injection, il fallait une période d'incubation d'au moins dix à douze jours. Ils ont également constaté que, pour sensibiliser le cobaye, il suffisait d'une dose extrêmement faible de sérum — un millionième de centimètre cube — et que, une fois établi, l'état d'hypersensibilité pouvait persister pendant des mois.

Rosenau et Anderson ont déclaré avoir pu sensibiliser des cobayes au sérum de cheval en leur donnant à manger de la viande de cheval ou du sérum sanguin.

Comme Otto, les auteurs américains se sont rendu compte que la réaction anaphylactique est strictement spécifique.

Dans le but d'enlever au sérum sa toxicité, lors de la deuxième injection, ces savants traitèrent le sérum par divers agents, physiques et chimiques, sans succès d'ailleurs. Seul, le chauffage du sérum à 100° eut raison de la toxicité du sérum ; nous y reviendrons.

Pour ce qui concerne le mécanisme intime de l'anaphylaxie, Rosenau et Anderson étaient d'avis qu'il fallait le chercher dans la production d'un anticorps : au moment de la seconde injection, l'anticorps, d'après eux, entre en combinaison avec la substance toxique du sérum et donne lieu aux troubles que l'on connaît.

..

Les faits établis par Otto, d'une part, par Rosenau et Anderson, d'autre part, peuvent donc se résumer ainsi. L'injection d'une faible dose — 1/250 à 1/1.000.000 de centimètre cube — de sérum de cheval crée chez le cobaye un état d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. L'addition de toxine diphtérique, sans être indispensable, rend cet état plus accusé. Un intervalle d'au moins 10 à 12 jours est nécessaire entre l'injection sensibilisante (faible dose de sérum) et l'injection seconde, ou toxique (5 centimètres cubes de sérum), dans le péritoine.

Lorsque l'intervalle entre les deux injections est plus court et que l'injection seconde, ou toxique, est faite avant l'expiration du délai de 10-12 jours, le cobaye ne réagit que très peu ou pas du tout; dans ce cas, il reste, pendant quelque temps, insensible à toute nouvelle injection de sérum, celle-ci fut-elle même pratiquée après l'expiration des 12 jours. En d'autres termes, du fait d'avoir reçu dans le péritoine, avant l'installation de l'état anaphylactique, une dose massive de sérum, l'animal demeure réfractaire pendant quelque temps.

Tel était exactement l'état de nos connaissances au moment où ont paru, en 1907, nos deux premiers mémoires sur l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie, publiés en collaboration avec Steinhardt (1).

*
**

(1) De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 217. Du mécanisme de l'antianaphylaxie, *ibid.*, 1907, p. 384.

Pour avoir un fil conducteur au milieu de tous ces faits qui nous paraissaient à l'époque aussi dépareillés qu'incompréhensibles, parce que sortant tout à fait du cadre des phénomènes connus, nous nous demandâmes si le cobaye sensibilisé, jouissant en apparence d'une excellente santé, ne cachait pas, en réalité, quelque lésion latente du système nerveux. Une deuxième injection, faite 10-12 jours après la première, ne viendrait-elle pas réveiller ladite lésion nerveuse et déclencher les accidents graves, pouvant dans certains cas aboutir à la mort?

Cette hypothèse montre jusqu'à quel point on marchait dans l'inconnu à l'époque : le désarroi était tel que l'on ne pouvait procéder que par tâtonnements et hypothèses.

Ainsi, en partant de l'idée de l'origine nerveuse de l'anaphylaxie, nous décidâmes de porter le sérum, lors de la seconde injection, non pas dans le péritoine ou sous la peau, comme faisaient nos prédécesseurs, mais directement dans le cerveau. En venant frapper la cellule sensible, nous escomptions provoquer des accidents anaphylactiques d'une manière plus rapide, avec des doses plus faibles et avec une constance plus grande que par l'injection du sérum dans le péritoine ou sous la peau.

C'est ce qui arriva, en effet.

En introduisant à des cobayes sensibilisés un quart de centimètre cube de sérum de cheval, et même moins, sous la dure-mère, nous constatâmes, au bout de une à deux minutes, les mêmes symptômes qu'après l'injection de 5 centimètres cubes

dans le péritoine. Mais ce qui est plus : tandis que les injections intrapéritonéales de doses massives entraînaient la mort dans 25 0/0 des cas seulement, celles pratiquées dans le cerveau, avec une dose vingt fois moins forte, donnaient une mortalité de presque 100 0/0. De temps en temps, nous voyions des cobayes échapper à la mort, quoiqu'injectés par la voie cérébrale, mais même dans ces cas, les cobayes ne manquaient jamais de présenter des symptômes graves, caractéristiques.

Il est à peine besoin d'ajouter que nous avons eu soin de nous assurer que les cobayes neufs et les cobayes préparés avec une substance autre que le sérum supportaient impunément, en injection intracérébrale, un quart de centimètre cube de sérum de cheval. Nous nous sommes également assurés que des cobayes, sensibilisés au moyen du sérum de cheval, puis réinjectés dans le cerveau avec un liquide indifférent, tel que le bouillon ou l'eau physiologique, restaient complètement indemnes.

Nous n'avons jamais vu de troubles anaphylactiques se produire quand la période de préparation n'avait pas été respectée, c'est-à-dire quand le délai entre l'injection sensibilisante et l'injection dans le cerveau était moins de 8 à 12 jours.

∴

L'épreuve par la voie cérébrale n'offre pas seulement un intérêt théorique, en montrant la partici-

pation probable du système nerveux au processus de l'anaphylaxie ; elle présente aussi un avantage pratique, très précieux, celui de rendre possibles les recherches sur l'immunité antianaphylactique.

Avant d'instituer ces recherches, il fallait être en possession d'un moyen sûr de déclencher à volonté le syndrome anaphylactique chez le cobaye. Or, la régularité avec laquelle les cobayes préparés succombent à l'épreuve cérébrale permet de contrôler cette sorte d'études. Il était certain qu'un cobaye sensibilisé qui résiste à l'épreuve cérébrale, après un traitement donné, ne pouvait devoir sa survie qu'à l'intervention antianaphylactique. Cette certitude que ni la voie péritonéale, ni la voie sous-cutanée n'étaient capables de donner, l'épreuve par la voie cérébrale, seule, put, à l'époque, nous la procurer.

Dès notre premier mémoire, paru en 1907, nous avons visé principalement les moyens d'éviter le choc. Dans toutes nos publications, qui se sont suivies depuis, notre principal objectif était : l'étude des différentes modalités de ce que nous proposons d'appeler *l'antianaphylaxie*.

Dans l'intérêt de la clarté, nous allons abandonner maintenant l'ordre chronologique pour examiner les manifestations essentielles par lesquelles se traduit l'anaphylaxie, à savoir les propriétés : sensibilisante, toxique et antianaphylactique.

CHAPITRE II

SENSIBILISATION VIS-A-VIS DU SÉRUM, DU LAIT ET DU BLANC D'ŒUF

Trois aspects de la matière protéique. Dose sensibilisante du sérum. Durée de la période de préparation en rapport avec la dose employée. Dose minima sensibilisante. Dose optima. Diverses voies parentérales de sensibilisation. Sensibilisation par voie épidermique, au moyen des pansements imbibés de sérum. Sensibilisation par voie vaginale. Sensibilisation par voie buccale, facilitée par ingestion préalable de bile; expériences de Makaroff, celles d'Arloing et Langeron. Observations de Rist et Richet sur l'hypersensibilité des malades nourris de viande de cheval.

Sensibiligène du sérum; ses caractères. Son pouvoir de résister à la chaleur, en rapport avec le degré de dilution du sérum. Essai d'isolement du sensibiligène; expériences de Gay et Adler; celles de Maignon. Essai de dépouiller le sérum de son pouvoir sensibilisant.

Sensibilisation vis-à-vis du lait. Inconvénients de la voie sous-cutanée. Avantages de la sensibilisation par voie péritonéale avec du lait à 100°. Thermostabilité du sensibiligène du lait. Absence de sensibilisation au lait par voie buccale ou rectale.

Sensibilisation vis-à-vis du blanc d'œuf; technique. Thermostabilité du sensibiligène de l'œuf. Durée de l'état anaphylactique. Spécificité anaphylactique du blanc d'œuf chauffé.

Anaphylaxie passive; analogie avec l'immunité passive. Anticorps anaphylactique, selon Pirquet et Schick, Rosenau et Anderson, Nicolle. Expérience de Richet sur l'anaphylaxie passive à la crépitine. Technique de la sensibilisation passive de Doerr. Sensibilisation passive au blanc d'œuf. Effet de l'injection simultanée de sérum et de blanc d'œuf. Nécessité d'injecter le sérum spécifique avant le blanc d'œuf. Durée de l'anaphylaxie

passive. Sensibilisation passive vis-à-vis des microbes, du suc pancréatique, de la tuberculine, de l'antipyrine, etc. Transmission héréditaire de l'anaphylaxie.

Rôle de l'anticorps anaphylactique dans l'anaphylaxie. Signification de la période préparatoire dans l'anaphylaxie active : présence dans le sérum d'une substance anti-anaphylactique. Conception d'un anticorps anaphylactique en rapport avec la petitesse de la dose sensibilisante. Interprétation des expériences de Nicolle à la lumière des recherches d'Opie. Parallélisme entre le pouvoir précipitant et l'intensité de l'anaphylaxie locale. Interprétation de l'expérience de Richet relative à la crépitine. Mécanisme de la sensibilisation dans l'hypothèse de l'auteur.

Considérée du point de vue de l'anaphylaxie, toute substance protéique — sérum, lait, blanc d'œuf et autres — peut se présenter sous trois aspects différents. Suivant les conditions de l'expérience, cette substance peut sensibiliser l'animal lorsque ce dernier est neuf ; elle peut déclencher un choc mortel chez l'animal déjà sensibilisé ; elle peut aussi désensibiliser ce dernier et le protéger contre le choc anaphylactique.

Nous aurons donc à examiner, pour nous faire une idée de l'ensemble du processus anaphylactique, trois fonctions : sensibilisante, toxique et vaccinnante. Nous étudierons d'abord ces diverses manifestations par rapport au sérum sanguin qui représente, à cet égard, la protéine de choix, tant au point de vue théorique que pratique.

Pour sensibiliser le cobaye, il suffit d'une dose minime de sérum sanguin. Dans les expériences courantes, nous nous contentons d'un quatre centième

de centimètre cube ($1/400$ cc.) de sérum. Une seule injection suffit pour créer un état d'anaphylaxie pour la vie.

On peut aussi sensibiliser le cobaye au moyen de plus fortes doses : 1 ou 5 ou même 10 centimètres cubes de sérum. L'anaphylaxie, en ces cas, peut s'établir également, mais elle apparaît tardivement. En règle générale, on peut presque dire que l'animal met d'autant plus de temps à s'anaphylactiser que la dose du sérum injecté avait été plus forte. Ainsi, si la dose de $1/400$ de centimètre cube de sérum rend le cobaye hypersensible en douze jours, en moyenne, il faut, en cas de doses massives, attendre quelquefois des semaines ou des mois avant que l'état anaphylactique s'établisse.

Bref, toute dose de sérum sensibilise, mais les doses minimales exigent le minimum de temps : tout se passe comme si le sérum, pour devenir actif, devait d'abord être en grande partie éliminé ou transformé ; on a l'impression que le pouvoir de sensibiliser n'apparaît que lorsque le sérum est débarrassé d'une substance qui empêche ce pouvoir de se manifester.

Pour donner l'idée de la petitesse des doses de sérum, capables de sensibiliser, citons le fait suivant.

Au cours de nos recherches sur les vaccins microbiens, dits sensibilisés, c'est-à-dire vaccins mis en contact avec les sérums spécifiques, puis soumis à des lavages répétés, nous avons constaté que, malgré les quantités infiniment petites de sérum adsorbées par les corps microbiens, les cobayes vaccinés

par ce procédé devenaient anaphylactisés vis-à-vis du sérum. Notons en passant que cette sensibilisation par des doses minimes de sérum est une des particularités les plus curieuses et la moins élucidée de l'histoire de l'anaphylaxie.

Si les faibles doses de sérum sont celles qu'il faut employer de préférence, il y a cependant des limites qu'il ne faut pas dépasser. D'après notre expérience personnelle, il ne serait pas prudent de descendre au-dessous de un millième de centimètre cube. Roseneau et Anderson avaient réussi à provoquer l'état anaphylactique avec un millionième de centimètre cube de sérum. Nous recommandons, pour plus de sûreté, de s'en tenir aux doses de 1/400-1/200 de centimètre cube ; ce sont les doses qui nous ont toujours donné le pourcentage le plus haut de cobayes sensibilisés.

..

Toutes les voies se prêtent, d'une façon plus ou moins égale, à la sensibilisation. La voie sous-cutanée est celle qui est la plus fréquemment employée. On peut s'adresser tout aussi bien à la voie intrapéritonéale, intratrachéale ou intraveineuse. Autrefois, nous avons sensibilisé avec succès par la voie intracérébrale (1). Chez les cobayes femelles, Uhlenhuth et Steffenhagen ont pu créer l'état anaphylactique par la voie vaginale.

(1) Nous avons pu également sensibiliser par la voie rachidienne. Voir *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1910 (en collaboration avec Mlle LISSOFKY).

Pierret et Gernez ont pu réaliser la sensibilisation des cobayes par la voie épidermique : la friction sensibilisante a été pratiquée sur la peau rasée, non entamée, au moyen du sérum pur ; l'injection d'épreuve a été faite vingt-cinq jours plus tard, avec 0,5 à 1 centimètre cube de sérum (1).

Les mêmes auteurs ont établi que l'on peut déterminer une sensibilisation très nette par la voie intradermique ; cette sensibilisation est toutefois moins accusée que celle que l'on obtient par la voie sous-cutanée. L'excision de la partie de la peau inoculée, dans les trente minutes qui suivent l'injection, ne permet pas d'éviter la sensibilisation (2).

Notre collaborateur Golovanoff a réussi à sensibiliser des cobayes en leur appliquant simplement sur la peau rasée du ventre des compresses imbibées de sérum de cheval ou de blanc d'œuf ; ces compresses étaient laissées sur place pendant vingt-quatre heures. Quatorze jours plus tard, ces cobayes, soumis à l'injection d'épreuve par la voie sanguine, ont présenté le tableau classique de l'anaphylaxie (3).

En donnant aux cobayes à manger de la viande de cheval ou en leur faisant boire du sérum, Rose-nau et Anderson sont parvenus autrefois à créer de l'hypersensibilité vis-à-vis du sérum de cheval. Pour mieux réussir, il fallait, d'après ces auteurs, nourrir les animaux pendant assez longtemps, une seule ingestion n'étant pas suffisante. Personnellement,

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 795.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 633.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 6

nous n'avons pas réussi à sensibiliser des cobayes dans ces conditions. La chose nous paraît cependant possible, et c'est peut-être la cause des accidents sériques, si fréquents et particulièrement violents, que les praticiens russes signalent chez les Tartares se nourrissant de viande de cheval.

Dans son rapport, présenté au Congrès international de médecine de Londres (1913), Ch. Richet résuma le problème de la sensibilisation par voie digestive de la façon suivante : « L'anaphylaxie alimentaire expérimentale, dans les conditions d'intégrité de la digestion, est difficile à réaliser, qu'il s'agisse de toxalbumines ou d'albumines nutritives, soit parce que les sucs digestifs interviennent activement pour transformer ces albumines et les rendre inoffensives, soit parce que l'individu est immunisé contre elle, en tout cas parce qu'il passe toujours une quantité minime d'albumine non transformée ».

*
*.

S'inspirant des expériences sur la vaccination antityphique au moyen du vaccin bilié, Mme Makaroff (1) essaya d'utiliser la bile dans ses expériences de sensibilisation alimentaire. Elle est partie de l'idée que l'anaphylaxie, vis-à-vis de substances alimentaires ingérées, doit être en rapport avec le degré de la perméabilité intestinale. Cette idée lui a paru d'autant plus vraisemblable que l'anaphyla-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, p. 1160.

xie alimentaire, difficile à réaliser chez les animaux adultes, s'obtient facilement chez les sujets très jeunes. Pour vérifier son hypothèse relative au rapport entre l'anaphylaxie et la perméabilité de l'intestin, l'auteur eut recours à l'action de la bile. Un lot de cobayes adultes a été sensibilisé *per os* avec du lait sans bile ; un autre, avec du lait additionné de bile. Eprouvés dans la suite, seuls les cobayes du second lot se montrèrent hypersensibles.

Il fut ainsi démontré que les cobayes, même adultes, étaient susceptibles d'être sensibilisés par la voie buccale et que le succès de cette opération était lié à la perméabilité de la paroi intestinale.

F. Arloing et L. Langeron (1) ont également réussi à sensibiliser des cobayes vis-à-vis du sérum, en utilisant la propriété que possède la bile de diminuer momentanément la résistance de la barrière intestinale. En nourrissant des cobayes au moyen d'un mélange de son, de sérum et de bile, ces savants sont parvenus à les sensibiliser, d'une façon régulière, par la voie intestinale.

L'examen histologique a montré que l'ingestion de bile provoque dans l'intestin grêle des lésions discrètes qui portent sur les cellules de revêtement, mais qui disparaissent assez vite. Chez l'animal ayant ingéré du sérum hétérogène et de la bile, puis sacrifié après quatorze jours, on ne trouve pas de lésions intestinales ; seul, le foie est très vacuolaire et ses cellules sont altérées. Chez l'animal, sensibi-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIX, p. 4293.

lisé au sérum à la faveur de l'ingestion de bile, puis sacrifié en plein choc, on constate une congestion viscérale, surtout au niveau du foie. Chez le cobaye ayant présenté l'anaphylaxie digestive chronique et sacrifié quelques jours après le dernier choc, Arloing et ses collaborateurs (1) ont constaté dans le foie des foyers de nécrose s'enfonçant en coin dans le parenchyme, surtout autour des veines sus-hépatiques; les régions périportales et les canalicules biliaires restent intacts. Chez les animaux sacrifiés un mois après le dernier choc, les lésions de la muqueuse sont presque entièrement guéries, et les altérations du foie ont à peu près totalement disparu.

Rappelons, dans le même ordre d'idées, que Rist et Richet ont observé que les malades nourris à la viande de cheval crue réagissent d'une façon particulièrement intense à l'injection de sérum de cheval sous la peau. Il est vraisemblable que l'hyper-sensibilité de ces malades au sérum soit en partie liée au défaut d'intégrité de leur paroi intestinale.

*
* *

Pour ne rien préjuger de la nature de la sensibilisation et indiquer en même temps l'apparition d'une nouvelle propriété dans l'organisme, nous proposâmes d'appeler *sensibiligène* la substance qui donne naissance à l'état anaphylactique.

Le sensibiligène du sérum, lorsque celui-ci est

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 528.

dilué — il est préférable qu'il le soit pour produire un effet rapide — résiste aux températures élevées. Ainsi, un sérum qui est dilué au centième (1/100^e) résiste à des températures qui dépassent de beaucoup celle de la coagulation : on peut chauffer le sérum à 100° et même à 120°, sans faire disparaître son pouvoir anaphylactisant.

Des recherches instituées dans cet ordre d'idées nous ont montré que la propriété sensibilisante est thermostable. Ce fait a été d'abord nié ; puis, quelque temps après, on vit paraître des recherches concluant dans des sens différents. Ainsi, Rosenau et Anderson (1) ont déclaré que le sensibiligène disparaissait du sérum à 100° ; Dœrr et Russ (2) ont affirmé qu'il était impossible de sensibiliser avec du sérum, même chauffé à 80°. Par contre, Kraus et Volk (3) ont réussi à sensibiliser des animaux avec du sérum chauffé à 90°. Arthus (4) a confirmé nos résultats ; il a montré que les lapins pouvaient être sensibilisés même avec du sérum porté à 100°.

Il n'était pas sans intérêt de rechercher la cause de ces contradictions, toute idée d'une erreur possible de la part des expérimentateurs devant être écartée.

En reprenant ces expériences, nous ne tardâmes pas à nous convaincre que, si les auteurs n'ont pas pu se mettre d'accord, c'est parce qu'ils opéraient sur des sérums inégalement dilués.

(1) *Journ. of medic. research.*, t. XIX, p. 37, 1908.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. I, p. 110, 1909.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, p. 731, 1909.

(4) *Arch. Internat. Physiol.*, t. VII, p. 471, 1909.

Le pouvoir sensibilisant, tout comme le pouvoir vaccinant ou toxique, que nous étudierons dans la suite, est en grande partie fonction de l'état physique du sérum. Plus le sérum est dilué, moins il se laisse coaguler par la chaleur et moins sa propriété sensibilisante se laisse entamer. En d'autres termes, plus le sérum est dilué, plus son sensibiligène résiste à la chaleur.

Si Rosenau et Anderson, ainsi que Doerr et Russ, avaient procédé à la sensibilisation de leurs animaux dans les conditions indiquées par nous, ils auraient vu que le sensibiligène est thermostable : convenablement dilués, les sérums ont beau être chauffés à 100° pendant 30 minutes, ils conservent intégralement leur pouvoir anaphylactique.

Au cours de cet exposé, nous aurons encore l'occasion de voir combien, en matière d'anaphylaxie, il y a lieu de tenir compte de l'état physique des produits en présence. Cette remarque s'applique, d'ailleurs, aussi aux substances qui participent à l'immunité et que l'on a pris l'habitude de caractériser par la plus ou moins grande résistance qu'elles opposent aux températures élevées. La thermostabilité est souvent subordonnée à la nature du véhicule ; pour peu que ce dernier se laisse coaguler et pour peu qu'il emprisonne dans ses mailles le principe actif, on conclut que le principe est détruit, alors qu'en réalité il n'a subi aucune modification du fait de la température élevée.

..

Certains auteurs ont essayé d'isoler le sensibiligène contenu dans le sérum et de l'obtenir à l'état pur ou quasi-pur. Ainsi, Gay et Adler (1) ont cru pouvoir réaliser la purification du sensibiligène en fractionnant les précipités formés après addition de sulfate d'ammoniaque à du sérum. D'après ces savants, le sensibiligène se trouve dans la fraction constituée par l'euglobuline : cette dernière serait capable de sensibiliser le cobaye en 4-5 jours, au lieu de 8-12 jours, qui est le délai moyen dans les conditions normales. L'euglobuline renfermerait, d'après ces auteurs, le sensibiligène; elle serait dépourvue de propriétés vaccinales, celles-ci étant propres au sérum intégral.

Ces recherches de Gay et Adler méritent, à notre avis, d'être reprises. Comme nous allons le voir, l'idée que l'état anaphylactique est créé de toutes pièces par une substance qui ne serait pas un anticorps, n'est nullement en contradiction avec l'ensemble des faits connus; nous allons y revenir (2).

(1) *Journ. of medic. research.*, t. XIII, p. 433, 1908.

(2) Maignon a réussi à extraire du sang de chien, sensibilisé au sérum de cheval, une substance capable de créer l'anaphylaxie. Voici comment il a procédé. Du sérum de cheval est injecté dans les veines d'un chien. Trois semaines après, le chien est saigné à blanc. Son sang est reçu dans quatre fois son volume d'alcool à 95°; le caillot est recueilli après 24 heures, desséché et transformé en poudre. Au moyen d'eau chloroformée, l'auteur en extrait une substance soluble qu'il précipite par l'alcool et qu'il lave à l'éther. En partant d'un litre de sang, il obtient 40 à 50 grammes de poudre qui, broyée et émulsionnée dans de l'eau salée, donne après filtration un liquide légèrement opalescent. Ce dernier, injecté dans les veines d'un chien neuf, le sensibilise d'emblée vis-à-vis du sérum de cheval (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, p. 941). L'auteur arrive donc à créer ainsi un état anaphylactique sans le concours d'anticorps.

Il a été fait un grand nombre de tentatives pour dépouiller les sérums de leur fonction sensibilisante. On essaya de les traiter par des produits chimiques variés, ainsi que par des agents physiques et biologiques. Ces expériences n'ont abouti à aucun résultat positif : ou les réactifs employés étaient trop faibles et ne changeaient rien dans le sérum, ou ils attaquaient si profondément la matière albuminoïde que le sensibiligène disparaissait complètement du sérum, et avec lui disparaissaient tous ses caractères biologiques.

* *

L'état anaphylactique peut être créé avec des substances protéiques autres que celles contenues dans le sérum sanguin ; on peut sensibiliser l'animal avec du lait, avec du blanc d'œuf, avec des extraits d'organes ou de plantes, avec des toxalbumines, avec des microbes, etc.

Nous nous bornerons ici à étudier, au point de vue de l'anaphylaxie, le lait et le blanc d'œuf qui offrent de nombreux points communs avec le sérum. Leur constitution chimique suffisamment connue, voisine de celle du sérum, laissait entrevoir la possibilité de pénétrer de plus près le mécanisme de l'anaphylaxie ; c'est ce qui nous a dicté, dès le début de nos recherches, le choix de ces deux produits. A l'intérêt théorique, venait s'ajouter l'intérêt pratique attaché au problème de l'intolérance que certains sujets accusent vis-à-vis du lait et des œufs.

D'autres substances, également capables de sensibiliser l'animal, feront l'objet d'un chapitre spécial. Leur pouvoir de sensibiliser est loin de présenter la netteté qui caractérise l'anaphylaxie au sérum, au lait ou au blanc d'œuf ; aussi, allons-nous les examiner à part.

..

Au moment où nous abordâmes l'étude de l'anaphylaxie lactique (1), voici à quoi se résumaient nos connaissances. On savait que l'on pouvait créer l'hypersensibilité vis-à-vis du lait chez le lapin et que cette hypersensibilité était spécifique ; ces deux faits ressortaient d'une courte note d'Arthus parue en 1903. Quelque temps après, Rosenau et Anderson (2) sont revenus sur le même sujet : après avoir injecté à des cobayes 1 centimètre cube de lait sous la peau, ils ont vu qu'une seconde injection de 10 centimètres cubes de lait dans le péritoine déterminait chez ces animaux des troubles graves. Ainsi, dans une de leurs expériences, sur neuf animaux anaphylactisés, puis éprouvés dans le péritoine avec 10 centimètres cubes de lait, un seul cobaye fut trouvé mort ; dans une autre expérience, sur huit cobayes sensibilisés, éprouvés ultérieurement dans les mêmes conditions, aucun des animaux n'est mort.

Là s'arrêtaient toutes nos connaissances sur

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, janvier 1909.

(2) *Bullet. Laborat. Hygienic*, Washington, nos 36, 45.

l'anaphylaxie lactique. Aussi, avons-nous dû élaborer une technique de sensibilisation susceptible de créer l'état anaphylactique d'une façon certaine. Nous avons commencé par sensibiliser suivant la technique déjà connue pour le sérum. Mais, en introduisant sous la peau du lait, cru ou cuit, nous avons remarqué que la résorption s'accomplissait d'une façon lente et très inégale, d'où résultait une sensibilisation inconstante.

La voie intrapéritonéale se montra plus fidèle ; mais il a fallu pour l'utiliser renoncer au lait cru qui faisait maigrir les animaux et les cachectisait à la longue. Le mieux était de se servir de lait préalablement chauffé à 100° pendant 20 minutes. En injectant 1 centimètre cube de ce lait dans la cavité péritonéale, nous avons constaté que, à partir du seizième-vingtième jour, les cobayes (300-400 gr.) devenaient nettement hypersensibles au lait.

..

La substance qui, dans le lait, anaphylactise le cobaye, ou le sensibiligène, résiste à 100°. Nous avons pu sensibiliser des cobayes même avec du lait qui avait été chauffé, à l'autoclave, à 120° pendant 15 minutes ; le résultat était aussi probant qu'avec du lait chauffé à 100° ou avec du lait non chauffé.

Porté à des températures plus élevées (130°-140°), le lait sensibilise moins bien. Notons en passant — nous y reviendrons — que, au point de vue de la résistance à la température, le pouvoir sensibilisant

du lait marche de pair avec son pouvoir toxique : les deux fonctions, sensibilisante et toxique, résistent à 120° ; les deux fonctions baissent parallèlement, à mesure que la température s'élève, et les deux disparaissent complètement vers 135°-140°.

Ce parallélisme entre les deux fonctions, vrai pour le lait, ne s'applique pas, par exemple, aux sérums. Comme nous l'avons vu précédemment, le sensibiligène des sérums est thermostable ; par contre, leur pouvoir toxique, comme nous le verrons dans la suite, est thermolabile : les sérums, dépourvus de tout pouvoir toxique, à 100°, sensibilisent encore très bien, après avoir été portés à cette température.

..

Le lait, pris par la bouche, est-il capable d'exercer une action sensibilisante ? L'intolérance que l'on observe parfois, surtout chez les nourrissons, pouvait, *a priori*, le faire supposer. Aussi, avons-nous introduit du lait (3 à 7 cc.) à des cobayes par la voie buccale ; puis, nous les éprouvâmes, après des intervalles variables (16, 18, 23, 30, 44 jours), par la voie cérébrale. Jamais au cours de ces expériences, nous ne pûmes provoquer le moindre symptôme d'anaphylaxie.

Il en fut de même chez les cobayes que nous essayâmes de sensibiliser par la voie rectale. Afin de favoriser la résorption du lait par la muqueuse intestinale, nous leur avons d'abord administré un

lavement glycéринé. Le lait était introduit aussitôt après, dans le rectum, à des doses variant de 1 à 20 centimètres cubes. Les cobayes, soumis un mois après à l'injection d'épreuve, ne manifestèrent point la moindre trace d'hypersensibilité.

Nous dûmes conclure de ces expériences que l'administration du lait par la bouche ou par le rectum était incapable de déterminer la sensibilisation chez le cobaye ; si les choses se passent autrement chez l'homme, l'absence d'intégrité de sa muqueuse intestinale ne peut-elle en être la cause ?

*
**

Au début de nos recherches, pour réaliser chez les cobayes l'hypersensibilité au blanc d'œuf (1), nous leur injections, sous la peau, un demi-centimètre cube de blanc d'œuf, dilué dans son volume d'eau physiologique.

L'état anaphylactique apparaissait, dans ce cas, à partir du seizième jour et, d'une façon plus certaine, vers le vingtième jour. En poursuivant ces expériences, nous avons remarqué que l'on pouvait anaphylactiser des cobayes aussi bien en employant des doses beaucoup plus faibles. Ainsi, avec 1/100 de centimètre cube de blanc d'œuf, nous avons pu rendre des cobayes hypersensibles. En procédant de la sorte, nous avons, en plus, l'avantage de voir

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXV, mai 1911 (en collaboration avec BRONFENBRENNER)

l'anaphylaxie s'établir dans un délai plus court, au bout de douze jours, en moyenne.

La fonction sensibiligène du blanc d'œuf est-elle de nature à résister à une température élevée? En d'autres termes, le blanc d'œuf, chauffé à 100°, conserve-t-il le pouvoir de sensibiliser le cobaye?

Il ressort de nos expériences que, tout en étant atténuée par le chauffage, la propriété sensibilisante persiste néanmoins dans une grande mesure. Le sensibiligène du blanc d'œuf est donc thermostable, en quoi il ressemble à celui du sérum sanguin et du lait.

L'animal, sensibilisé au blanc d'œuf, conserve-t-il son état anaphylactique aussi longtemps que l'animal sensibilisé au sérum? Ayant eu l'occasion de conserver des cobayes ayant reçu du blanc d'œuf, en injection sous la peau, depuis plus d'un an, nous pûmes nous assurer, qu'au bout de ce délai, ils demeureraient aussi hypersensibles que des cobayes récemment anaphylactisés. Il y a donc tout lieu de croire que l'état anaphylactique, une fois acquis, — que ce soit à l'égard du sérum, du lait ou de l'œuf, — ne disparaît qu'avec la mort de l'animal.

..

Nous voulons signaler ici un fait curieux que nous avons observé au cours de ces recherches sur le blanc d'œuf. Le voici en quelques mots. Le cobaye, sensibilisé par la voie sous-cutanée avec du blanc d'œuf cru, réagit anaphylactiquement lorsqu'on lui

réinjecte du blanc d'œuf cru ; par contre, il ne réagit pas lorsque l'épreuve est faite avec du blanc d'œuf chauffé. On aurait pu, de prime abord, en conclure que la fonction toxique du blanc d'œuf se trouve détruite par le chauffage. Or, l'expérience montre qu'il n'en est rien : lorsqu'on sensibilise l'animal, non pas avec du blanc d'œuf cru, mais avec du blanc d'œuf chauffé à 100°, le cobaye réagit à la réinjection du blanc d'œuf cru, et, chose curieuse, il réagit, plus violemment encore, à celle du blanc d'œuf chauffé, lequel semblait dépourvu de toute toxicité. Nous devons donc conclure que le chauffage ne change en rien la fonction toxique, mais modifie simplement la constitution physico-chimique du blanc d'œuf.

Cette modification, produite par la température de 100°, doit être évidemment assez profonde. Entre le blanc d'œuf chauffé et le même blanc d'œuf non chauffé, la différence, au point de vue anaphylactique, paraît être presque de même grandeur que celle qui existe entre deux substances protéiques différentes. Ce fait, que nous nous contentons de signaler ici, mérite d'attirer l'attention des chimistes ainsi que des biologistes ; pour les détails, nous renvoyons le lecteur à notre mémoire. Un phénomène du même ordre a été décrit, au sujet de l'anaphylaxie sérique, par Harry Plotz.

..

Jusqu'à présent, pour sensibiliser le cobaye, nous n'avions qu'à lui injecter, en un point quelconque

de l'économie, une petite quantité de substance protéique. Une douzaine de jours après, ce qui est un délai minimum pour l'apparition de l'état anaphylactique, on était sûr de le voir mûr pour le choc anaphylactique, lors d'une nouvelle injection.

Or, à côté de cette sensibilisation active, il en existe une autre, dite passive, laquelle ne nécessite pratiquement aucun délai : l'anaphylaxie passive, tout comme l'immunité passive, s'établit d'une façon extrêmement rapide. Pour la créer, on n'a qu'à injecter, au cobaye que l'on se propose de sensibiliser, du sérum provenant d'un autre animal, cobaye ou lapin, déjà anaphylactisé. L'analogie entre l'immunité passive et l'anaphylaxie passive est très grande : aussi, n'hésita-t-on pas à attribuer l'anaphylaxie passive à des anticorps spécifiques.

Dès le début de leurs études sur l'hypersensibilité, Pirquet et Schick émirent l'idée que le sérum de cheval, introduit dans l'économie, donne naissance à un produit de réaction qui est une sorte d'anticorps (« antikörperartige Reaktionsprodukt »). C'est pourquoi chez les sujets ayant reçu du sérum thérapeutique, disaient-ils, l'apparition de la maladie sérique est précédée d'une période d'incubation qui n'est jamais inférieure à six-huit jours.

Ce fut aussi l'idée de Rosenau et Anderson ; d'après eux, l'état anaphylactique n'est pas provoqué directement par la substance injectée, mais à la suite d'une réaction que la substance injectée provoque dans l'organisme ; autrement dit, l'état en question est subordonné à la formation d'anticorps.

Nous-même, au cours de nos premières recherches sur l'anaphylaxie, avons déclaré, avec Steinhardt, que « sous l'influence d'une très faible dose de sérum normal, injecté sous la peau, le cobaye élabore une substance nouvelle, une sensibilisine (1) » ; n'étant pas convaincu qu'il s'agit d'un anticorps nous avons préféré ne pas nous prononcer sur la nature de cette substance.

•
* *

La conception de l'anaphylaxie passive, comme tributaire des anticorps, parut définitivement établie après les expériences de Maurice Nicolle. Ce savant réussit à reproduire l'anaphylaxie passive, chez des lapins neufs, en les sensibilisant avec du sérum provenant de lapins préparés (2).

L'expérience de Ch. Richet, devenue classique, plaida dans le même sens (3). La voici : un chien reçoit de la crépitine à deux reprises, à un mois d'intervalle. Un mois et demi après la dernière injection, on saigne le chien. Son sérum, injecté seul, ne produit aucun trouble, ce à quoi on devait s'attendre. A ce sérum, qui est indifférent, on ajoute une dose inoffensive de crépitine ; puis, on injecte le mélange à un chien neuf. Aussitôt, l'animal est pris d'accidents anaphylactiques : vomisse-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXI, avril 1907.

(2) *Ibid.*, p. 136.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, p. 1003, 1909.

ments, diarrhée, miction, abolition des réflexes, dyspnée, etc.

C'est l'anticorps anaphylactique, ou la toxogénine de Richet, qui fut rendu responsable de ces accidents : l'anticorps, formé dans le sérum du premier chien, aurait sensibilisé passivement le chien neuf. Telle est l'explication donnée par Richet, aujourd'hui universellement adoptée.

La sensibilisation passive offre les mêmes caractères et la même spécificité que la sensibilisation active et ne diffère de cette dernière que par la rapidité de son apparition : elle s'établit d'emblée et, pour ainsi dire, instantanément.

∴

Depuis les recherches de Doerr (1) et de ses collaborateurs, la technique de la sensibilisation passive est bien établie. On injecte aux lapins, deux ou trois fois, à plusieurs jours d'intervalle, du sérum, du lait ou toute autre substance vis-à-vis de laquelle on désire sensibiliser le cobaye ; ces injections sont faites indifféremment sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines. Six ou huit jours après la dernière injection, on saigne les lapins et on récolte leur sérum. De ce dernier, il suffit d'injecter 1 ou 2 centimètres cubes à un cobaye neuf pour le rendre, déjà quelques heures après, hypersensible vis-à-vis de la substance qui avait été injectée aux lapins, fournisseurs du sérum.

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. III, p. 181, 1909.

Voici la technique que nous avons adoptée pour la sensibilisation passive dans le cas du blanc d'œuf. Cette technique diffère quelque peu de celle que nous venons d'indiquer; son avantage est de conférer au cobaye l'anaphylaxie passive d'une façon certaine, avec des doses relativement faibles de sérum anaphylactisant.

Nos lapins, fournisseurs de ce sérum, reçoivent, dans la cavité péritonéale, 5 centimètres cubes de solution de blanc d'œuf à 50 0/0; le lendemain, 10 centimètres cubes, et le surlendemain, 20 centimètres cubes de cette même solution, dans le péritoine. Trois jours après, on renouvelle les injections, mais cette fois dans les veines. Pour éviter les thromboses, les injections ultérieures sont faites dans le péritoine: 20 centimètres cubes, 10 centimètres cubes et 10 centimètres cubes, à cinq jours d'intervalle. Huit jours après, on saigne les lapins. Dans la même journée, on injecte leur sérum dans le péritoine, à raison de 1,5 de centimètre cube de sérum par cobaye. Le lendemain, en éprouvant les animaux par la veine jugulaire, on constate qu'il suffit de leur injecter 1/100 de centimètre cube de blanc d'œuf, et même quelquefois 1/500 de centimètre cube, pour assister, dans les quelques minutes qui suivent l'injection, à des accidents d'anaphylaxie très graves, le plus souvent, mortels.

Au point de vue de l'intensité de la réaction, les cobayes passivement sensibilisés ne le cèdent en rien à ceux qui sont sensibilisés activement. La rapidité avec laquelle apparaît l'état anaphylactique,

à la suite de la sensibilisation passive, est extrêmement grande, avantage appréciable dans certaines expériences.

Faisons cependant remarquer que, tout en s'établissant d'une façon rapide, l'anaphylaxie passive n'en exige pas moins un certain délai. Dans nos expériences, les cobayes ainsi préparés ne réagissaient à l'injection d'épreuve que lorsqu'ils avaient été imprégnés du sérum spécifique depuis quelques heures. Ainsi, dans le cas où nous injectons du sérum anaphylactisant et du blanc d'œuf en même temps, nous n'observons jamais de choc anaphylactique : que l'on injecte le mélange de sérum sensibilisant et de blanc d'œuf, laissés pendant une nuit en contact, ou que l'on injecte dans les veines le précipité seul, les cobayes ne réagissaient point. Mais, quand on introduit le sérum sensibilisant ou la précipitine d'abord, puis le blanc d'œuf ou le précipitogène ensuite, les troubles anaphylactiques ne manquent point d'éclater avec leur violence habituelle.

La sensibilisation passive diffère de la sensibilisation active en ce que la période pendant laquelle s'observe l'état anaphylactique est de courte durée. Dans les expériences portant sur le blanc d'œuf, dès le vingtième jour nous ne pouvions plus retrouver l'hypersensibilité de l'animal. On peut dire, d'une façon générale, que l'anaphylaxie passive dure ce que dure l'immunité passive ; ces deux états sont évidemment subordonnés à la persistance dans l'organisme de sérum étranger.

L'anaphylaxie passive a été réalisée vis-à-vis des microbes par Kraus et Amiradzibi (1), Dopter (2), Dujardin-Beaumetz (3), Briot (2); elle a été obtenue par M. Nicolle et Pozersky (4) vis-à-vis du suc pancréatique, et par Bruck (5) vis-à-vis de la tuberculine, de l'antipyrine et de l'iodoforme.

*
**

On possède aujourd'hui des renseignements assez précis sur la transmission de l'anaphylaxie par la voie héréditaire; nous le devons surtout aux recherches de Nattan-Larrier et de ses collaborateurs, Richard et Lepine (6). Ces auteurs ont vu que les cobayes femelles, anaphylactisées au sérum de cheval, transmettent l'hypersensibilité à leurs petits, à la condition que la sensibilisation ait été d'une trentaine de jours antérieure à la fécondation. Les petits des deux portées successives peuvent, dans ces conditions, être en état d'anaphylaxie. Cet état anaphylactique se maintient pendant une période qui peut s'étendre à 50 jours après la naissance. Le choc anaphylactique, lors de l'injection d'épreuve, est toujours net pendant les trois premières semaines. Après une cinquantaine de jours, la sensibilisation s'atténue ou même disparaît.

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. IV, p. 607, 1910.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 10, 1910, *ibid.*, p. 126.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 14, 1910.

(4) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, p. 1113, 1910.

(5) *Berl. klin. Woch.*, p. 1923, 1910.

(6) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, p. 1224, t. C, p. 332.

Il semble donc que la sensibilisation, transmise par la mère au fœtus, soit une sensibilisation passive, due au passage à travers le placenta de la sensibilisine, c'est-à-dire de la substance nouvelle contenue dans le sang de la mère, et non pas du sensibiligène, c'est-à-dire du sérum de cheval.

*
**

Les faits qui viennent d'être exposés nous autorisent-ils à considérer les phénomènes de l'anaphylaxie passive comme tributaires des anticorps spécifiques?

Cette opinion est la seule professée aujourd'hui. Qu'il s'agisse de la sensibilisation active ou passive, on est unanime à invoquer les anticorps; aussi, nul ne met-il en doute le rôle essentiel qu'ils jouent dans l'anaphylaxie. Nous nous permettrons cependant de formuler à ce sujet quelques réserves.

Dans une série d'articles parus depuis une quinzaine d'années, nous avons montré qu'il existe des cas d'immunité sans anticorps; nous avons fait connaître des infections au cours desquelles l'immunité s'acquiert par un mécanisme désigné par nous sous le nom d'« immunisation locale », par l'action directe des antiviruses sur les cellules réceptives.

Certains faits, observés au cours de l'anaphylaxie, nous ont amené à nous demander s'il n'existait pas là aussi un processus local ou tissulaire? La réaction de sensibilisation ne se passerait-elle pas surtout entre les cellules et la substance sensibilisante, sans participation d'anticorps?

Rappelons que l'idée d'anticorps, dans l'anaphylaxie, s'imposa surtout en raison du délai de huit à dix jours qui sépare l'injection sensibilisante de l'injection déchainante. Or, ce délai peut s'expliquer autrement. On peut très bien admettre, dans le sérum, dans le lait ou dans le blanc d'œuf, l'existence d'une substance toute prête à anaphylactiser l'animal d'emblée, mais dont l'action serait inhibée par la présence simultanée d'une autre substance, disons antianaphylactisante. Cette dernière, véhiculée par une albumine étrangère à l'organisme, s'en éliminerait au bout de huit à dix jours. Dès lors, la substance sensibilisante, n'étant plus entravée, entrerait en jeu et sensibiliserait le cobaye.

L'idée d'anticorps cadre, d'ailleurs, difficilement avec le fait que la sensibilisation active exige une quantité minime de substance protéique : la sensibilisation n'est-elle pas d'autant plus lente à se manifester que la quantité d'antigène avait été plus forte ?



L'idée d'anticorps se précisa surtout à la suite des recherches de Maurice Nicolle. Ce savant a pu reproduire le phénomène, dit d'Arthus, au moyen du sérum de lapins auxquels il avait été injecté, à plusieurs reprises, de grandes quantités de sérum de cheval. Le sérum de ces lapins était devenu naturellement, de ce fait, fortement précipitant. Injecté en quantité massive à des lapins neufs, ce sérum ne manquait pas de communiquer à ces der-

niers un pouvoir précipitant. Lorsque, le lendemain, on injectait à ces lapins, sous la peau, du sérum de cheval, on provoquait nécessairement à ce niveau l'apparition d'un précipité et, avec ce dernier, ce que l'on a l'habitude de désigner sous le nom de phénomène d'Arthus. Or, les recherches récentes d'Opie (1) ont montré avec évidence que le mécanisme du phénomène d'Arthus repose en réalité sur l'interréaction du précipitogène et de la précipitine.

Les phénomènes inflammatoires que l'on observe après plusieurs injections du sérum, et sur lesquels Arthus eut le mérite d'attirer l'attention d'une façon toute particulière, ne peuvent être reproduits ni chez les rats, ni chez les chiens. Or, le sérum des rats, ainsi que celui des chiens, ne sont guère précipitants ou ne le sont que très faiblement. Par contre, le lapin et la chèvre produisent des sérums fortement précipitants ; aussi donnent-ils lieu à des lésions locales très prononcées, se traduisant par de l'œdème et de la nécrose de la peau. Chez le cobaye, on produit de l'œdème, mais jamais de la nécrose : or, le sérum du cobaye, on le sait, est un producteur médiocre de précipitine. Les mêmes rapports entre le pouvoir précipitant et les lésions locales s'observent chez d'autres animaux passivement anaphylactisés.

En présence d'un tel parallélisme, Opie ne put s'empêcher de penser que le phénomène d'Arthus

(1) *Journ. of Immunol.*, t. IX, juillet 1924, pp. 231, 255, 259.

n'était qu'une simple réaction inflammatoire due à la rencontre d'antigène et de son anticorps précipitant. Certes, le parallélisme entre ces deux phénomènes n'est pas absolu ; il n'en est pas moins vrai que l'intensité de la réaction locale est plus ou moins subordonnée à la teneur du sérum en précipitine.

*
* *

Voici un autre fait qui plaide contre le caractère anaphylactique du phénomène d'Arthus. Dans le cas d'anaphylaxie passive, on ne réussit à produire le choc que lorsque l'injection seconde est précédée de quelques heures au moins de l'injection sensibilisante. Il semble que l'organisme ait besoin d'être préparé pendant un certain temps pour devenir sensibilisé. Or, dans les expériences d'Opie, le phénomène d'Arthus a pu être reproduit sans préparation préalable : ainsi, cet auteur injecta à des lapins du sérum de cheval normal dans les veines et, immédiatement après, du sérum précipitant (anti-cheval) dans le derme. Aussitôt, un œdème étendu se forma ; il persista pendant trois à cinq jours, comme dans le phénomène d'Arthus. Il n'est donc pas nécessaire, pour déterminer ce dernier, de procéder à une sensibilisation préalable.

Pour le savant américain, le phénomène d'Arthus n'est pas un effet de sensibilisation, mais de fixation locale de matière protéique. Il se passe, d'après lui, au niveau de la peau, ce qui a lieu dans le tube

à essai lorsqu'on ajoute à du sérum de cheval une quantité plus ou moins grande d'anti-sérum. C'est donc la formation de précipité dans la peau qui provoque la réaction inflammatoire que l'on appelle phénomène d'Arthus. Point n'est besoin d'invoquer, chez l'animal préparé, une sensibilisation spéciale ; le tissu de ce dernier, en réalité, n'est point davantage sensibilisé que le tissu de l'animal neuf. C'est, répétons-le, la rencontre de la substance albuminoïde et du sérum précipitant qui donne naissance aux réactions inflammatoires, que l'on considérait jusqu'ici, avec Arthus, Maurice Nicolle et beaucoup d'autres, comme une manifestation de l'anaphylaxie locale.



Si donc, le phénomène d'Arthus n'est pas un phénomène d'origine anaphylactique, l'expérience de Maurice Nicolle ne saurait recevoir l'interprétation qu'on a l'habitude de lui donner ; autrement dit, la présence d'un anticorps anaphylactique n'est rien moins que démontrée.

Quant à l'expérience classique de Ch. Richet, relative à l'anaphylaxie passive à la crépitine, elle ne saurait, non plus, être considérée comme une preuve de l'existence d'un anticorps anaphylactique. Les accidents observés par Ch. Richet, à la suite de l'injection du mélange de crépitine et de sérum spécifique, sont susceptibles de recevoir une autre interprétation : ne s'agit-il pas simplement d'une embolie provoquée par l'injection d'un fin

précipité formé dans ce mélange? Ce qui nous fait croire que ces expériences ne relèvent pas de l'anaphylaxie, c'est que nos cobayes, au cours de toutes les expériences de sensibilisation passive, avaient besoin de subir une imprégnation préalable par du sérum anaphylactisant avant d'acquérir l'hypersensibilité, ce qui n'est pas nécessaire dans l'expérience avec de la crépitine.

Comment se fait-il alors, pourrait-on nous objecter, que la sensibilisation passive ne peut être réalisée qu'au moyen de sérum d'animaux ayant reçu plusieurs injections d'antigène?

Que le sérum des animaux ainsi préparés renferme des anticorps, surtout des précipitines, nul ne le conteste; mais, rien ne prouve que ces anticorps soient utiles. On peut même admettre qu'ils sont étrangers à l'anaphylaxie passive, et que celle-ci est due à une substance spéciale, partie constitutive de l'antigène, laquelle intervient aussi bien en cas d'anaphylaxie active que passive.

Si, dans l'anaphylaxie passive, la sensibilisation s'effectue avec rapidité, cela est dû, à notre avis, au fait que, au cours de la préparation, la fraction de la matière albuminoïde de cheval, douée du pouvoir inhibant, a le temps de s'éliminer.

En résumé : dans notre hypothèse, qu'il s'agisse de la sensibilisation active ou passive, le mécanisme serait le même : il reposerait sur l'action immédiate d'une substance spéciale, partie constituante de l'antigène, et non pas sur la formation d'un anticorps spécifique.

CHAPITRE III

CHOC ANAPHYLACTIQUE

Injection d'épreuve et symptômes consécutifs. Anticorps anaphylactique, ou sensibilisine. Anaphylactine de Gay et Southard. Différentes voies s'offrant à l'injection d'épreuve. Voie intraveineuse ; ses avantages et inconvénients. Voie cérébrale. Technique des injections intrarachidiennes. Sévérité comparée de l'épreuve par différentes voies.

Dosage de la toxicité des sérums. Différence de toxicité suivant la provenance des sérums, leur âge, etc. ; rôle des antiseptiques. Toxicité moyenne des sérums. Variations de la toxicité dans les premiers temps qui suivent la saignée. Notion de toxicité appliquée à la sérothérapie chez l'homme. Toxicité des sérums thérapeutiques. Toxicité des sérums de syphilitiques. Toxicité du lait. Avantage du lait chauffé à 100°. Dose mortelle. Spécificité du pouvoir toxique.

Toxicité du blanc d'œuf. Dose mortelle en injections intraveineuse et intracérébrale. Différence de toxicité suivant la voie de pénétration. Perte de toxicité après chauffage à 100°. Spécificité relative du pouvoir toxique. Particularité liée au blanc d'œuf chauffé.

Description du choc anaphylactique chez le cobaye. Particularité du choc chez le lapin. Forme atténuée et forme grave du choc chez le chien. Accidents anaphylactiques chez le bœuf et le cheval. Anaphylaxie chez le pigeon, chez le rat. Anaphylaxie chez les animaux à sang froid.

Maladie sérique et choc anaphylactique chez l'homme. Hypothèse relative à l'origine du choc.

Constatactions anatomiques après le choc chez le cobaye, chez le chien. Rôle des muscles lisses ; celui des fibres musculaires de l'intestin ; celui des cellules hépatiques. Modifications du sang : augmentation du nombre d'hématies, leucopénie, dimi-

nution du pouvoir coagulant, apparition d'hématies nucléées, diminution du volume des globules rouges. Modifications du plasma ; abaissement de la tension superficielle ; diminution de l'alcalinité ; accroissement de la teneur des globules en chlore ; modifications de la teneur du plasma en fibrinogène. Augmentation de la teneur en sucre, en adrénaline. Rôle des plaquettes ; sérum antiplaquettaire. Éosinophilie et sa signification.

Rôle de l'état de dispersion des colloïdes du sang et des cellules.

Examinons ce qui se passe dans l'organisme, huit à douze jours après la première injection, quand la sensibilisation étant achevée, l'état anaphylactique est déjà établi. Comment se traduit cet état anaphylactique et comment mesurer l'effet toxique de la seconde injection ? Nous examinerons ultérieurement comment on arrive à enrayer cet effet toxique en pratiquant la vaccination antianaphylactique.

Toute injection de sensibiligène — du sérum, du lait, du blanc d'œuf ou de toute autre substance protéique — a pour corollaire l'apparition dans le sang d'une nouvelle propriété que l'on rattache à la présence d'un anticorps spécifique. C'est cet anticorps, nous l'avons déjà dit plus haut, que l'on considère comme le substratum matériel de l'état anaphylactique ; c'est à lui que l'on attribue le rôle primordial dans la genèse de cette réaction, si violente, que l'on observe dès qu'on réintroduit à l'animal le sensibiligène correspondant.

Que se passe-t-il exactement lors de l'injection seconde, celle que nous avons l'habitude de désigner sous le terme d'injection d'épreuve ? On ne sau-

rait y répondre d'une façon précise. L'opinion qui prévaut aujourd'hui et que pendant de longues années nous avons partagée nous-même, est que la réaction qui suit l'injection d'épreuve est due à la rencontre du sensibiligène et de l'anticorps anaphylactique. Nous avons émis autrefois l'idée que cette rencontre devait se produire au niveau des centres nerveux.

Comme il a été indiqué dans le chapitre précédent, nous sommes d'avis, en raison des faits acquis au sujet de l'immunisation locale, que, tout comme cette dernière, la sensibilisation peut être de nature locale et se passer de la participation des anticorps. Nous revenons de la sorte à la conception, émise autrefois par Gay, d'une « anaphylactine » qui sensibiliserait directement l'animal en se fixant, à la manière d'une toxine ou d'une couleur, sur les cellules réceptives.

*
* *

Il y a plusieurs façons de procéder à l'injection d'épreuve chez un animal sensibilisé. On peut l'éprouver par la voie intraveineuse, intracérébrale, intrarachidienne, intrapéritonéale, intratrachéale ou sous-cutanée.

La voie intraveineuse est la plus sévère de toutes ; c'est aussi celle qui permet de constater, quelquefois déjà au bout de sept jours, que l'animal est en état d'anaphylaxie. Nous devons cependant engager l'expérimentateur à ne pas trop tabler sur l'épreuve intraveineuse. Cette réserve s'applique surtout aux

cas d'injection d'éléments figurés : cellules, microbes ou précipités. Rien n'est plus facile, en effet, en ces cas, que de se méprendre sur le sens des phénomènes observés : on assiste aux accidents accompagnant l'embolie alors que l'on croit avoir affaire aux troubles d'ordre anaphylactique.

L'épreuve intraveineuse présente un autre inconvénient : certaines substances, portées directement au contact des éléments sanguins, sont susceptibles d'altérer les conditions de coagulabilité du sang. Des phénomènes, provoqués par des produits tels que la peptone ou les extraits d'organes, peuvent donner lieu à des interprétations inexactes ; aussi, en pareils cas a-t-on souvent signalé l'anaphylaxie là où elle n'existait pas.

..

Après la voie intraveineuse, c'est la voie intracérébrale qui est la plus sévère ; c'est elle que nous proposâmes d'adopter de préférence dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie. Si elle n'offre pas exactement la même sensibilité que la voie intraveineuse, elle a l'avantage de ne présenter aucun des inconvénients que nous venons de signaler. On connaît aujourd'hui toute une série de corps albuminoïdes et autres qui, injectés dans les veines, provoquent des phénomènes toxiques très graves, même mortels. Ces phénomènes, dus à des causes variées peuvent donner le change à des physiologistes même expérimentés. Cette confusion

n'est pas à craindre quand on s'adresse à la voie sous-dure-mérienne.

La voie intraspinale, moins accessible que la voie intracérébrale, a les mêmes avantages que cette dernière. Nous l'avons décrite au cours de nos recherches sur l'anaphylaxie rachidienne. Lorsqu'on réinjecte à des cobayes, sensibilisés au sérum de cheval, $1/2$ à $1/15$ de centimètre cube de même sérum dans la cavité rachidienne, on provoque un syndrome semblable à celui que l'on provoque par une injection intracérébrale. Le lieu de prédilection, pour les injections intraspinales, est au niveau de la région lombaire, dans le premier espace intervertébral, juste au-dessus du sacrum. Ces injections déterminent quelquefois une sorte de choc immédiat, traumatique, qu'il ne faut pas confondre avec le vrai choc anaphylactique; l'animal se ressaisit, d'ailleurs, très vite. Ce n'est qu'après une période d'accalmie qui est de 1 à 5 minutes, que l'on voit se dérouler les vrais symptômes d'anaphylaxie.

*
* .

Les injections par la voie intrapéritonéale, chez les cobayes sensibilisés, sont beaucoup moins graves que celles faites dans le cerveau ou dans le rachis; elles sont toutefois beaucoup plus sévères que celles pratiquées sous la peau.

Voici quelques chiffres susceptibles de donner la mesure approximative de ces différentes sensibilités, suivant la voie que l'on choisit. Alors que les

cobayes neufs supportent par toutes les voies, même par la voie veineuse, sans présenter aucun trouble appréciable, jusqu'à 5-10 centimètres cubes de sérum normal, il suffit pour déclencher des accidents mortels, chez les cobayes sensibilisés, de quantités de sérum beaucoup plus faibles : 1/10-1/20 de centimètre cube par la voie veineuse, 1/8-1/15 de centimètre cube par la voie cérébrale, 1/7-1/15 de centimètre cube par la voie rachidienne. En cas d'injections intrapéritonéales, les cobayes ne réagissent que dans la moitié des cas ; encore faut-il leur introduire parfois jusqu'à 5-6 centimètres cubes de sérum pour provoquer des accidents anaphylactiques. La même dose, injectée sous la peau, peut également donner naissance à des troubles graves, mais d'une façon très irrégulière.

Comme nous venons de l'indiquer, c'est à l'épreuve cérébrale que sont allées, dès le début, nos préférences. L'expérience a montré que l'on pouvait injecter, chez le cobaye, dans un hémisphère, jusqu'à 1/4 de centimètre cube de liquide sans provoquer de troubles ; aussi, avons-nous pris l'habitude de ne jamais dépasser cette dose, pour éviter tout accident pouvant résulter de la compression mécanique du cerveau.

∴

La sensibilité des cobayes anaphylactisés vis-à-vis du sérum sanguin est loin d'être toujours la même. Ayant eu l'occasion d'essayer un grand

nombre de sérums, nous nous sommes aperçu que si, pour le même échantillon, l'intensité de la réaction était proportionnelle à la dose injectée, les sérums de provenance diverse pouvaient se comporter très différemment.

Cette constatation, à laquelle nous fûmes loin de nous attendre au début de nos recherches, nous suggéra l'idée de doser la toxicité des sérums, aussi bien thérapeutiques que normaux (1). Le réactif pour ce dosage fut tout indiqué : c'était le cobaye sensibilisé.

Tant que nous avons introduit sous la dure-mère la dose maxima de sérum, c'est-à-dire $1/4$ de centimètre cube, il nous a été impossible de saisir une différence dans la toxicité, d'un échantillon à l'autre. A cette dose de $1/4$ de centimètre cube, tous les sérums, quels que soient leur pays d'origine, leur nature ou leur âge, tuent invariablement le cobaye en quelques minutes; il arrive parfois que l'animal survive, mais dans ce cas il ne manque jamais de présenter des accidents caractéristiques qui ne sauraient tromper.

Ce n'est qu'en diminuant progressivement les doses du sérum introduit sous la dure-mère, que nous avons pu nous rendre compte que tous les sérums n'étaient pas pareillement toxiques, qu'il existait entre eux des différences individuelles parfois très marquées. De là, est née l'idée de fixer, pour chaque sérum, son titre toxique.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, janvier 1909.

Ayant fait venir des sérums d'Allemagne, d'Angleterre, de Suisse, d'Amérique et de Russie, nous pûmes nous convaincre que, d'un sérum à l'autre, il existait souvent des écarts considérables de toxicité. Ces écarts tenaient, en grande partie, à l'âge des sérums ; mais il y eut aussi d'autres facteurs qui relevaient probablement de la race des chevaux, de leur nourriture, peut-être aussi, de la manière dont les sérums étaient récoltés.

Nous avons pu nous rendre compte que l'addition de liquides conservateurs et antiseptiques (acide phénique, tricerésol, chloroforme), qui est en usage dans certains pays, n'exerçait aucune influence sur la toxicité des sérums.

*
**

Parmi les causes qui président au pouvoir toxique, celle inhérente à l'âge des sérums est celle qui doit surtout être prise en considération. Ce facteur, très important peu de temps après la saignée, devient secondaire lorsqu'il s'est déjà écoulé un mois et demi ou deux mois depuis cette saignée : en ce dernier cas, c'est la toxicité individuelle qui entre surtout en jeu.

La grande majorité des sérums, pour ne pas dire tous les sérums, tuent le cobaye sensibilisé, en injection intraveineuse ou intracérébrale, à la dose de $\frac{1}{8}$ de centimètre cube. On en rencontre qui tuent au $\frac{1}{16}$ de centimètre cube, et d'autres encore — peu nombreux, il est vrai — qui sont hypertoxiques :

ils tuent à des doses de $1/32$ - $1/64$ de centimètre cube et provoquent encore des accidents caractéristiques à des doses plus faibles ($1/160$ de centimètre cube).

On ne saurait dire pourquoi certains sérums se montrent doués d'un pouvoir toxique élevé. Seul, se prête à une analyse précise, le pouvoir toxique relevant de l'âge. Cette étude a été faite par nous sur les chevaux de l'Institut Pasteur dont les conditions de vie sont sensiblement les mêmes : ces chevaux ont le même régime alimentaire et subissent des traitements à peu près identiques.

Malgré ces conditions de vie sensiblement égales, il n'était pas rare de rencontrer des sérums de toxicité inégale. Voici ce que l'on observe lorsqu'on s'adresse au sérum d'un cheval déterminé et qu'on le suit d'une façon systématique pendant deux mois.

Très toxique le jour de la saignée (dose mortelle = $1/32$ de centimètre cube), le sérum perd assez rapidement sa toxicité dans les dix jours qui suivent la saignée ; si bien que, vers le onzième jour, la toxicité est déjà diminuée à peu près de moitié (dose mortelle = $1/16$ de centimètre cube). La toxicité continue à décroître, très lentement cette fois, pendant les trente ou quarante jours suivants : ce sérum, examiné pendant la période indiquée, provoque, à la dose de $1/16$ de centimètre cube, des troubles graves ; ceux-ci ne sont pas nécessairement mortels.

Passé le délai de deux mois, la toxicité du sérum

se maintient indéfiniment au même taux (dose mortelle = $1/8$ de centimètre cube).

Jamais le pouvoir toxique ne disparaît complètement ; ainsi, nous avons eu entre les mains un flacon de sérum antidiphthérique âgé de vingt ans environ : $1/4$ de centimètre cube de ce sérum injecté dans le cerveau, fit éclater, deux minutes après, le syndrome anaphylactique classique ; cinq minutes après l'injection, le cobaye était mort.

Ajoutons que la substance qui, chez un cobaye sensibilisé au sérum, fait déclencher les troubles anaphylactiques, se trouve uniquement dans la partie liquide du sang : le sang défibriné et lavé, dissous dans l'eau distillée, ne détermine pas de troubles.

∴

Un sérum, très toxique pour un cobaye sensibilisé, l'est-il également pour l'homme ? La chose est vraisemblable, sans être tout à fait certaine. En tout cas, il est prudent, croyons-nous, de proscrire, dans la pratique humaine, l'usage des sérums qui sont hypertoxiques pour les cobayes.

En employant des sérums âgés de plus de deux mois, on élimine un des facteurs de toxicité. Quant aux autres facteurs, on peut s'en préserver par certains procédés, comme nous allons le voir dans le chapitre suivant. Ici, nous voulons retenir seulement le fait qu'il est possible d'évaluer avec précision le degré de nocivité des sérums et, par consé-

quent, de prendre des mesures appropriées pour s'en défendre.

On sait que, d'après les règlements élaborés par l'Institut d'Ehrlich à Francfort (1), tout sérum thérapeutique doit satisfaire à quatre conditions : 1° il doit être limpide, 2° ne pas contenir de microbes, 3° ne pas renfermer plus de 0,5 0/0 d'acide phénique, 4° être exempt de toxine libre, notamment de toxine tétanique. Il serait rationnel, à notre avis, d'ajouter une cinquième condition ainsi conçue : doit être rejeté de la circulation tout sérum thérapeutique capable de provoquer, chez un cobaye sensibilisé, des accidents anaphylactiques graves, à la dose de 1/16 — 1/20 de centimètre cube et, *a fortiori*, à une dose inférieure.

Rien n'est plus simple, comme on le voit, que d'établir le titre toxique d'un sérum par la voie intracérébrale. Cette opération peut être rapidement faite et elle n'entraîne aucune dépense : les cobayes ayant servi au dosage de l'antitoxine diphtérique y conviennent parfaitement.

*
**

Nos collaborateurs, Suarez et Schaeffer (2), ont observé, au sujet des sérums thérapeutiques, une sorte de toxicité spécifique qui, jusqu'à présent, n'a pas encore été signalée. Ils ont vu, notamment, que les cobayes sensibilisés au moyen du sérum anti-

(1) Orro, *Die staatliche Prüfung der Heilsera*, Jena, 1906.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, pp. 41 et 91.

diphthérique, puis soumis, au bout du délai de quinze jours, à l'injection d'épreuve, se montrent plus sensibles lorsque cette dernière est faite avec du sérum correspondant, c'est-à-dire avec du sérum antidiphthérique, que si elle est faite avec un autre sérum thérapeutique tel que le sérum antidysentérique.

En procédant ensuite à des essais croisés des divers sérums employés en médecine humaine et vétérinaire, ces expérimentateurs ont pu s'assurer que le phénomène en question s'étend à la presque totalité des sérums. En d'autres termes, il existe, à côté de la spécificité liée à l'espèce animale, une autre, plus exquise encore, en rapport avec la nature de l'antigène ayant servi à immuniser l'animal.

En résumé : les expériences de dosage montrent qu'il existe pour les sérums toute une gamme de toxicités ; d'une façon générale, le pouvoir toxique est facile à évaluer ; il est subordonné à l'âge des sérums et à quelques facteurs encore mal définis. Hypertoxiques le jour de la saignée, les sérums perdent peu à peu une partie de leur toxicité. La baisse du pouvoir toxique, rapide au début, se ralentit à partir du dixième jour. Au delà de deux mois, la toxicité due à l'âge des sérums devient négligeable. Dans la pratique humaine, on évitera l'usage des sérums susceptibles de provoquer des accidents graves à la dose de 1/16-1/20 de centimètre cube et au-dessous.

Le procédé de dosage que nous venons de décrire,

pour évaluer la toxicité des sérums thérapeutiques, peut s'appliquer aussi aux sérums humains. En comparant la toxicité des sérums des syphilitiques et des sujets sains, Misch (1) a constaté que les premiers, injectés à des cobayes sensibilisés, tuaient à des doses plus faibles que les derniers. Il attribua cette plus grande toxicité des sérums syphilitiques à leur teneur plus riche en globuline. Des expériences de même ordre ont été faites, sur notre conseil, par Wladyczko, à l'époque de nos premières recherches sur la toxicité des sérums ; les résultats obtenus par notre collaborateur concordent avec ceux de Misch.

*
* .

Tout ce qui vient d'être exposé au sujet de la toxicité des sérums s'applique aussi à d'autres substances protéiques, capables de sensibiliser le cobaye et, entre autres, au lait et au blanc d'œuf (2).

De nos expériences sur le lait (3), il résulte que 1/4 cc. de ce dernier, introduit sous la dure-mère d'un cobaye sensibilisé au lait, est capable de le foudroyer ; on obtient quelquefois le même effet avec 1/10 cc. de lait.

Le lait que l'on injecte dans le cerveau doit être stérile ; lorsqu'on injecte du lait cru, les cobayes meurent souvent, dès le lendemain de la trépana-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XXIV, 4 mars 1916, p. 380.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, p. 466 ; t. XXV, p. 392.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, janvier 1909.

tion, d'une infection vraisemblablement locale qui n'a rien à voir avec l'état anaphylactique. Nous recommandons donc de se servir, dans les expériences sur l'anaphylaxie, de lait chauffé à 100°; la toxicité anaphylactique du lait n'est pas sensiblement modifiée par cette préparation.

Cette observation, relative à la persistance de la toxicité du lait, ne s'applique pas aux sérums, lesquels perdent tout pouvoir toxique, chauffés à 100°; or, le lait, chauffé à 100° ou même 120°, pendant un quart d'heure, tue invariablement à la dose de 1/4 cc.-1/10 cc. Cette toxicité du lait, qui ne varie guère après chauffage, est due évidemment à sa consistance, c'est-à-dire à l'absence de coagulation. Passé 120°, le lait reste liquide en apparence; il perd quand même un peu de sa toxicité. Porté à 130° pendant un quart d'heure, il se montre encore toxique (l'animal présente de la toux, une respiration accélérée, une tendance à se coucher), mais il ne tue plus, même à la dose de 1/8 cc. Le lait chauffé à 135-140° devient gélatiniforme; comme il fallait s'y attendre, arrivé à cet état de demi-coagulation, il est dénué de tout pouvoir toxique.

Il est à peine besoin d'ajouter que, chez le cobaye normal, non sensibilisé, l'injection dans le cerveau de la dose maxima, c'est-à-dire de 1/4 cc. de lait non dilué, ne produit jamais aucun trouble.

La toxicité du lait est spécifique; cette spécificité n'est pas cependant aussi rigoureuse que celle des sérums. Ainsi, des cobayes sensibilisés au lait de vache, puis désensibilisés au moyen de ce même

lait, se trouvent également désensibilisés vis-à-vis du lait de femme, c'est-à-dire qu'ils ne réagissent point à l'injection d'épreuve faite avec la dose maxima de ce dernier (1/4 cc.); ces cobayes réagissent cependant violemment à l'injection du lait de chèvre : au point de vue anaphylactique, le lait de vache se comporte comme le lait de femme, mais il agit différemment du lait de chèvre. L'anaphylaxie lactique offre donc une spécificité moins stricte que l'anaphylaxie sérique.

Existe-t-il, au point de vue anaphylactique, une parenté entre les protéines du lait et celles du sérum de la même espèce animale ? Cette parenté ne ressort pas de nos expériences : ainsi, nous avons pu constater que les cobayes, sensibilisés au moyen du sérum de vache, demeurent indifférents à l'injection d'épreuve lorsque celle-ci est faite avec du lait de vache ; en d'autres termes, le sérum de vache ne sensibilise pas le cobaye vis-à-vis du lait de vache.

*
* *

Pour mettre en évidence la toxicité du blanc d'œuf, deux voies seulement s'offrent à nous (1) : la voie intraveineuse et la voie intracérébrale. Par la voie intrapéritonéale, nous avons rarement réussi à provoquer des accidents graves. Quant à la voie sous-cutanée, elle est, chez le cobaye, d'une innocuité à peu près complète vis-à-vis de n'importe quelle dose de blanc d'œuf. Or, chez le cobaye sen-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXV, mai 1911.

sibilisé, le blanc d'œuf se montre meurtrier à des doses minimales ($1/100$ à $1/500$ cc.), en injections dans le cerveau ou dans les veines.

Ces différences de toxicité, suivant la voie de pénétration, tiennent à la consistance du blanc d'œuf, c'est-à-dire à la rapidité de sa résorption. Celle-ci est loin d'être égale dans la cavité péritonéale, dans le tissu sous-cutané et dans le sang : très rapide, lorsque l'injection est faite directement dans la circulation, la résorption s'effectue plus lentement lorsque le blanc d'œuf est porté sous la dure-mère. La résorption est, par contre, extrêmement lente dans la cavité péritonéale et surtout dans le tissu cellulaire sous-cutané. Aussi résulte-t-il une inégalité très marquée du pouvoir toxique du blanc d'œuf, suivant que l'injection d'épreuve est faite dans les veines, dans le cerveau, dans le péritoine ou sous la peau.

Voici quelques chiffres à l'appui. En injection intraveineuse, la dose de $1/500$ cc., quelquefois même de $1/1000$ cc. est déjà fatale pour le cobaye préparé, alors que le cobaye non sensibilisé supporte, sans le moindre trouble, 1-2 cc. de blanc d'œuf pur. La toxicité du blanc d'œuf s'atténue avec la température ; elle peut même disparaître complètement sans que, pour cela, le blanc soit coagulé. Tandis que l'injection de $1/500$ cc. de blanc d'œuf, non chauffé, est suivie, chez le cobaye sensibilisé, de troubles anaphylactiques rapidement mortels, une dose cent fois supérieure du blanc d'œuf, préalablement porté à 100° , reste sans effet.

L'animal, anaphylactisé avec du blanc d'œuf de poule, réagit-il si on lui injecte du blanc d'œuf d'une autre espèce ? En d'autres termes, le pouvoir toxique est-il spécifique ?

De nos expériences, il résulte que la propriété toxique du blanc d'œuf, tout comme celle du lait, n'est pas rigoureusement spécifique. Un cobaye, sensibilisé au blanc d'œuf de poule, supporte jusqu'à 1/10 cc. de blanc d'œuf de pigeon ou de tourterelle ; ces deux albumines se laissent donc nettement différencier par la réaction anaphylactique. La différenciation entre ces deux albumines ne devient guère possible dès qu'on passe à des doses élevées. Ainsi, si on injecte au cobaye sensibilisé avec de l'albumine de poule, au lieu de 1/10 cc., 1/2 cc. d'albumine de pigeon, on ne manque pas de provoquer des accidents caractéristiques. En d'autres termes, le blanc d'œuf d'espèce étrangère, inoffensif à des doses moyennes, devient toxique à des doses élevées. L'anaphylaxie à l'œuf est donc d'une spécificité incontestable, mais relative.

Dans le chapitre précédent, nous avons signalé une particularité propre au blanc d'œuf chauffé : elle consiste en ce que ce dernier est dépourvu de toute toxicité pour le cobaye qui avait été sensibilisé avec du blanc d'œuf cru ; or, fait curieux, pour le cobaye sensibilisé avec du blanc d'œuf chauffé, ce dernier se montre d'une toxicité très grande. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette particularité dans le chapitre consacré à la vaccination antianaphylactique.

*
* *

Quelle que soit la substance employée, que l'on ait affaire à du sérum, à du lait ou à du blanc d'œuf, les troubles qu'accusent les animaux réinjectés sont à peu près les mêmes. Suivant la dose et la voie de pénétration des produits employés, c'est-à-dire suivant la vitesse de leur résorption, on observe des symptômes, d'intensité variable, qui se suivent toujours dans le même ordre à peu près et avec la même rapidité.

On note cependant quelques particularités cliniques qui varient suivant l'espèce animale. Ainsi, les symptômes anaphylactiques, provoqués par une substance déterminée, ne sont pas identiques chez le cobaye et chez le chien ; le bœuf et le cheval réagissent encore autrement ; l'homme, en proie à la maladie sérique, présente certains symptômes que l'on ne trouve pas chez les animaux.

Le tableau classique de l'anaphylaxie est, à notre avis, celui que présente le cobaye ; c'est ce syndrome que nous proposâmes de désigner sous le nom de *choc anaphylactique*. Ce terme est aujourd'hui universellement adopté.

Comme nous l'avons déjà fait ressortir ailleurs, à peine l'injection d'épreuve est-elle terminée, que le cobaye sensibilisé commence à s'agiter ; il se met à gratter son museau comme s'il voulait enlever un corps étranger. Son agitation s'accroît d'une minute à l'autre. Tout d'un coup, il se met à tourner autour de son axe. Ces mouvements de rotation sont coupés par des soubresauts de plus en plus fréquents et violents. A un moment donné —

trois ou quatre minutes après l'injection — les mouvements convulsifs deviennent plus espacés. L'animal semble exténué d'avoir dépensé tant d'énergie ; aussi se couche-t-il sur le côté. Les sphincters, vésical et anal, se relâchent : il y a émission d'urine et de matières. La respiration, fortement dyspnéique au début, se ralentit de plus en plus. Au bout d'un court délai, qui dépasse rarement cinq à dix minutes, l'animal meurt asphyxié.

Chez le lapin, les symptômes cliniques sont à peu près les mêmes que chez le cobaye, avec cette différence, toutefois, que la première phase, celle d'excitation, est souvent plus courte ; la phase paralytique qui la suit est plus longue. Le choc anaphylactique est particulièrement accusé lorsque l'injection d'épreuve est pratiquée par la voie veineuse.

*
* *

L'anaphylaxie du chien est celle qui fut la première étudiée. Lorsqu'elle se présente sous une forme atténuée, on observe du prurit, une accélération de la respiration, des battements cardiaques, une baisse de la pression artérielle et de la diarrhée.

Dans la forme grave, le symptôme qui apparaît tout d'abord, qui est constant et qui domine tous les autres, ce sont les vomissements ; ils ne font défaut que dans les cas d'anaphylaxie à évolution particulièrement rapide et violente. On assiste, en ce cas, à

des phénomènes paralytiques : le chien chancelle comme s'il était ivre, le train postérieur devient paralysé, les yeux sont hagards, l'animal tombe épuisé en émettant de l'urine et des matières liquides sanguinolentes, la respiration devient de plus en plus gênée. Suivant le cas, le chien meurt au bout de quelques heures ou il revient à son état normal au bout d'une demi-heure environ.

D'après Richet, la mort du chien est due à l'asphyxie provoquée par la congestion pulmonaire ; à cette asphyxie, s'ajoute une congestion intense des intestins. La circulation pulmonaire étant de plus en plus gênée, la pression sanguine s'affaiblissant, le système nerveux central n'étant plus suffisamment irrigué, la mort survient par insuffisance de l'hématose.

*
**

Chez le bœuf et le cheval, dans les cas légers, l'anaphylaxie sérique se traduit, d'après Alexandrescu et Ciuca (1), par de l'œdème du museau et des muqueuses, nasale et vulvaire, par des coliques, par de la cyanose de la mamelle et par une diminution de la sécrétion lactée.

Dans les cas graves, on assiste aux symptômes suivants : dyspnée, œdème pulmonaire, vertige, sécrétion salivaire et buccale abondante, le tout suivi d'hébétude pendant environ trois quarts

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 685.

d'heure. Dans les cas foudroyants, la mort peut survenir en cinq-six minutes.

Chez le cheval, on observe tantôt une excitation nerveuse extrême et un urticaire étendu, tantôt un œdème du cou et de la tête.

Arloing et Langeron (1) ont étudié l'anaphylaxie chez le pigeon. Pour sensibiliser ce dernier, aussi bien que pour provoquer le choc, il faut employer des quantités élevées (5 centimètres cubes) de sérum. Dans les deux cas, le sérum doit être introduit dans la cavité péritonéale. Le choc est caractérisé par des accidents nerveux, tels que parésie, impossibilité de voler, somnolence, obnubilation et troubles respiratoires.

*
* *

A côté de ces animaux qui se laissent sensibiliser, il y en a d'autres qui s'y prêtent difficilement. En ce qui concerne les animaux à sang froid, les avis sont encore partagés. Ainsi, chez la grenouille et chez des poissons d'eau douce, Arloing et Langeron (2) ont vainement essayé de provoquer le choc. Par contre, Friede et Ebert (3) affirment avoir réussi à sensibiliser des grenouilles au moyen du sérum de tortue ou de lapin. D'après ces auteurs, la grenouille se prête à la sensibilisation aussi bien active que passive.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 632.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 632.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XLIX, 6 déc. 1926, p. 329.

Chez les grenouilles activement sensibilisées, puis soumises, 13 à 23 jours après, à l'injection d'épreuve par la veine abdominale, le choc anaphylactique se traduit principalement par une paresse des mouvements; leur faculté de réagir aux excitations est amoindrie; une partie des animaux meurt généralement le lendemain ou le surlendemain. Les grenouilles témoins, non sensibilisées, supportent dans la veine abdominale des doses égales de sérum, sans présenter d'accidents. Des troubles de même ordre ont été observés chez les grenouilles passivement anaphylactisées.

Les expériences de Friede et Ebert, si elles avaient été confirmées, auraient pu faciliter l'étude du mécanisme de l'anaphylaxie; mais, la nature anaphylactique des symptômes observés chez les grenouilles n'est pas encore bien démontrée. Une certaine réserve nous est dictée par le fait que, pour déclencher le choc, les auteurs étaient obligés de recourir à la voie veineuse; or, celle-ci est susceptible, comme nous l'avons mentionné plus haut, de donner lieu à des symptômes pseudo-anaphylactiques.

*
* *

Le rat était considéré aussi comme un animal se prêtant mal à la sensibilisation. Julia et Frédéric Parker (1) ont réussi cependant à créer le syndrome anaphylactique chez les rats adultes, en leur injec-

(1) *Journal of medic. research*, t. XLIX, mars 1924, p. 263.

tant dans le péritoine du sérum de mouton, de cheval ou de lapin. Eprouvés sept à onze jours après, par la voie veineuse, ces animaux répondirent par un choc ressemblant à celui que l'on observe chez les chiens. Les rats jeunes (50 à 75 gr.) se montrèrent réfractaires.

Arthus a déclaré également avoir réussi à produire le choc anaphylactique chez le rat. Longcope, par contre, a eu beau préparer des rats blancs au moyen de sérum de cheval, il n'a jamais pu déclencher chez eux un choc anaphylactique, à la seconde injection de sérum. En présence de ces contradictions, Spain et Grove (1) jugèrent utile de reprendre ces expériences. Jour par jour, ces auteurs ont suivi la production de précipitine chez des rats injectés avec du sérum de cheval. Ils ont vu que la précipitine apparaissait dès le troisième jour, atteignait le maximum vers le 6-8^e jour, puis disparaissait le 10-12^e jour. Or, en soumettant ces rats aux réactions d'anaphylaxie, tant active que passive, ces savants n'ont pu réussir à produire le choc. Ils confirmèrent de la sorte les conclusions de Longcope et conclurent à l'incapacité du rat de se laisser anaphylactiser.

∴

Chez l'homme, la maladie, dite sérique, est bien connue depuis le travail classique de Pirquet et Schick. Aussi, pouvons-nous nous dispenser d'en

(1) *Journal of Immunol.*, t. X, mars 1925, p. 933.

donner une description détaillée. Rappelons que, dans la huitaine qui suit l'injection du sérum, on voit apparaître une éruption accompagnée de démangeaisons, de douleurs articulaires et d'une légère élévation de la température. Dans certains cas, les suites de l'injection se présentent sous une forme plus grave : les ganglions lymphatiques s'engorgent, on constate de l'œdème, la température monte jusqu'à 40°. L'état général du malade est parfois tel que l'on ne peut s'empêcher de penser à une intoxication générale de l'organisme.

Chez les personnes ayant déjà été soumises à l'injection de sérum, les phénomènes sériques peuvent évoluer avec une intensité particulièrement inquiétante. Ce qui les caractérise surtout, c'est la rapidité de leur apparition. Déjà une ou deux minutes après l'injection de sérum, on assiste à un véritable choc anaphylactique, tel qu'on le voit chez le cobaye ou le lapin : accès brusque de suffocation avec état lipothymique, ce qui ne manque pas d'être fort impressionnant. On a l'impression que le sujet va mourir et que rien ne saurait le sauver ; on cite, d'ailleurs, des cas de mort subite consécutive à la réinjection de sérum. Dans l'immense majorité des cas, tout se borne cependant à une vive alerte. Peu à peu la respiration devient régulière ; les joues, de cyanosées qu'elles étaient, reprennent leur aspect normal ; les yeux perdent leur expression hagarde. Une demi-heure après, tout rentre dans l'ordre. On cite des observations où ces accidents eurent une issue mortelle ; mais, le rôle du sérum, dans ces cas

n'a pas toujours été établi avec toute la rigueur nécessaire.

En admettant que le choc sérique ne mette qu'exceptionnellement l'homme en danger de mort, il n'en constitue pas moins une complication grave que le praticien ne saurait perdre de vue lors de la réinjection de sérum.

∴

S'agit-il d'une intoxication dans le sens propre du terme, c'est-à-dire de la mise en liberté d'une substance s'attaquant aux cellules de l'organisme, à la manière d'une toxine microbienne ou d'un poison chimique ? On le croyait, en effet, au début des recherches sur l'anaphylaxie. On le croit moins aujourd'hui. Ce qui est certain, c'est qu'il existe un effet toxique et que celui-ci est consécutif à l'union de la cellule sensibilisée avec le sensibiligène introduit en seconde injection.

Pourquoi cette union se manifeste-t-elle par le choc, nous ne saurions le dire. Nous ne pensons pas cependant qu'il y ait besoin de faire intervenir pour cela « l'anaphylatoxine » que nous allons étudier en détail plus loin. Nous sommes plutôt porté à croire que l'union en question provoque une rupture d'équilibre au sein de certaines cellules, les cellules nerveuses probablement, et que cette rupture suffit pour simuler une vraie intoxication.

Rappelons ici les expériences suggestives de Dale sur les contractions spécifiques du muscle utérin

chez les cobayes sensibilisés. Par la simple union du sensibiligène et de la cellule utérine sensibilisée, il est possible de réaliser, en se conformant aux conditions d'expériences du physiologiste anglais, l'anaphylaxie *in vitro*, sans le concours d'aucune autre substance.

Signalons, dans le même ordre d'idées, les recherches récentes de Friedli (1), ainsi que celles d'Heymans et Dalsace (2).

*
* *

Le problème relatif à la nature intime du choc reste encore fort discuté; nous aurons l'occasion d'y revenir avec quelques détails dans le chapitre consacré aux théories sur l'anaphylaxie. Notons qu'en présence du mystère qui entoure le choc anaphylactique et la cause immédiate qui le provoque, on a interrogé l'anatomie pathologique, la chimie, la physique, sans grand succès d'ailleurs. On a également beaucoup étudié la répercussion du choc sur les organes les plus atteints, aussi bien pendant qu'après le choc.

Les altérations observées dans les viscères ne sont pas de nature à fournir les éclaircissements désirés. Que conclure, en effet, des congestions multiples qui siègent, chez le cobaye mort du choc anaphylactique, dans l'estomac, dans l'intestin, dans les poumons ou dans le cœur? Lorsqu'on cher-

(1) *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CIV, p. 233.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, p. 741.

che des lésions dans les centres nerveux, où l'on s'attend surtout à en trouver, on n'en constate pas la moindre trace, même à l'examen microscopique le plus minutieux.

On sait que les réinjections de la protéine spécifique, faites à des cobayes sensibilisés, donnent lieu à une contraction très marquée de la vessie. Cette réaction indiquerait que les muscles lisses jouent un rôle important dans l'anaphylaxie du cobaye. Manwaring et Marino (1) ont constaté que, chez les lapins sensibilisés, l'injection intraveineuse de protéine, même dans les cas où l'animal meurt des suites du choc en 10-15 minutes, ne détermine, dans la majorité des cas, aucune contraction de la vessie. Le rôle des muscles lisses, dans l'anaphylaxie, ne saurait donc être considéré comme prépondérant.

Chez le chien sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval, Manwaring, Beatri et Bride (2) ont signalé, après le choc, des hémorragies dans l'intestin grêle et, en particulier, dans le duodénum. Ces auteurs estiment que le gros du phénomène consiste dans la contraction prolongée des fibres musculaires de l'intestin. D'après eux, cette contraction augmente la pression dans l'intestin et arrête la circulation de la muqueuse ; il en résulte une stase sanguine avec œdème et desquamation épithéliale, aboutissant à la nécrose superficielle et à des hémorragies.

(1) *Journ. of Immunol.*, t. XIII, janv. 1927, p. 69.

(2) *Journ. of Americ. Assoc.*, t. LXXX, 19 mai 1923, p. 1437.

D'après J. Martin et Croizat (1), chez les cobayes sensibilisés à l'ovalbumine, le choc anaphylactique, mortel en quelques minutes, ne provoque au niveau du foie, surtout autour des espaces-porte, que des lésions cellulaires très minimes. Lorsqu'un choc mortel fait suite à une série d'autres chocs, on observe, dans cette région, des lésions des cellules hépatiques, d'autant plus importantes que le nombre de chocs antérieurs a été plus considérable ; on constate même des hémorragies dans le parenchyme hépatique.

..

On n'est guère plus renseigné lorsqu'on étudie ce qui se passe dans le sang. Les modifications que l'on y observe, chez le chien anaphylactisé, se traduisent, d'après Ch. Richet, P. Brodin et Fr. Saint Girons (2), par une augmentation du nombre des hématies ; cette augmentation va en progressant jusqu'à l'acmé des accidents et la mort. On constate également de la leucopénie qui s'accompagne d'une disparition complète, mais passagère, des polynucléaires. Le pouvoir coagulant diminue considérablement. Fait particulièrement curieux, les hématies nucléées, qui font à peu près complètement défaut chez le chien à l'état normal, apparaissent au cours de l'anaphylaxie et cela d'une façon

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, p. 4317 ; t. XCVII, p. 95.

(2) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXVIII, 24 févr. 1919, p. 369.

précoce ; leur nombre augmente progressivement et peut atteindre 3000 par millimètre cube.

D'après les expériences de Zunz (1), le volume des globules rouges chez le chien diminue pendant le choc anaphylactique sérique. Chez les cobayes, c'est le contraire : le volume des globules s'accroît généralement chez eux. Quant au choc produit par l'injection de gélose, sa répercussion sur les dimensions des globules est minime.

Le plasma subit également des modifications importantes. D'après Zunz et La Barre (2), le choc détermine un abaissement de la tension superficielle ; cet abaissement est d'autant plus accusé que le choc a été plus violent. La réaction alcaline diminue en même temps et fait parfois place à une légère acidité.

Homes (3) a observé, comme Zunz, d'ailleurs, que, dans le sang incoagulable du chien, recueilli au cours du choc anaphylactique, il y a un abaissement de la tension superficielle, tout comme dans le plasma naturel.

En étudiant l'influence du choc sur la pression osmotique du liquide péritonéal, Fleischer et Mayer (4) ont vu que, chez les cobayes sensibilisés, cette pression était plus élevée que chez les cobayes normaux. Ces auteurs opéraient sur des cobayes sensibilisés au blanc d'œuf. Deux à quatre semaines

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 863.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, p. 658.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, pp. 1171, 1173.

(4) *Journ. of Immunol.*, t. IX, juillet 1924, p. 319.

après la première injection, ils réinjectaient du blanc d'œuf dans la cavité péritonéale. Trois minutes après cette seconde injection, ils introduisaient dans le péritoine de l'eau physiologique, puis, ils retiraient le contenu péritonéal à des intervalles variant de quinze minutes à deux heures. Ces expériences ont montré que la quantité de liquide péritonéal était la même chez les cobayes sensibilisés et chez les cobayes témoins, mais que la pression osmotique était plus considérable chez les premiers. Ils en conclurent que, lors de l'épreuve par la voie péritonéale, le choc anaphylactique se caractérise par un changement de la perméabilité des cellules endothéliales du péritoine.

*
**

Zunz et La Barre (1) ont constaté que, chez le cobaye, au cours du choc anaphylactique, la teneur du plasma en chlore baissait et que celle du sang total montait dans les mêmes proportions ; c'est donc la teneur des globules en chlore qui augmentait, conclusion qui fut, d'ailleurs, confirmée par les expériences directes.

D'après les mêmes auteurs (2), la teneur du plasma en fibrinogène, au cours du choc anaphylactique sérique, chez le chien, subit des variations peu importantes ; la teneur du sang en graisses neutres et en cholestérine pouvant être extraites par l'éther

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, p. 802.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, pp. 1042, 1044.

de pétrole s'accroît ; par contre, c'est la teneur en éther de cholestérine et en phosphatides qui prévaut dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Dans le choc sérique du cobaye, il y a un accroissement marqué de la teneur du plasma et du sang total en cholestérine et une légère diminution de la teneur du plasma en acides gras ; or, ces variations ne sauraient être expliquées par l'état asphyxique de l'animal.

La quantité du sucre sanguin, chez le chien, augmente sensiblement au cours du choc anaphylactique et atteint le double au bout de 20 minutes, après quoi, ce taux diminue progressivement pour atteindre le taux normal et pour descendre même au-dessous de ce taux, après deux heures.

Le choc anaphylactique du chien s'accompagne également d'une élévation brusque d'acide lactique sanguin, lequel atteint le double, au bout de 30 minutes ; il diminue ensuite progressivement et descend, à la fin de la deuxième heure, au-dessous de la normale ; ces constatations ont été faites par Mc Cullugh et O'Neill (1).

*
**

Pour ce qui est des variations de la sécrétion d'adrénaline pendant le choc anaphylactique, voici ce qui a été constaté par Houssay et Molinelli. Leurs expériences ont porté sur des couples de chiens chloralosés, dont la circulation était jointe par anas-

(1) *Journ. of infect. diseases.*, t. XXXVII, 1925, p. 225.

tomose surrenalo-jugulaire. Le vague était coupé chez les deux animaux soumis, tous deux, à la respiration artificielle; le cœur du transfusé était énérvé par suppression des ganglions étoilés.

L'injection de sérum de cheval dans la surrenale du chien transfuseur ne modifie pas sa sécrétion d'adrénaline; elle ne fait varier ni la pression artérielle, ni la vitesse des pulsations cardiaques du chien transfusé. Mais, si le transfuseur a été sensibilisé au sérum du cheval, la même injection détermine chez lui, le plus souvent, une décharge d'adrénaline, d'ailleurs assez faible, et, chez le transfusé, un accroissement de pression artérielle et une accélération du cœur.

L'injection intrajugulaire du sérum de cheval chez le transfuseur détermine un choc typique avec chute de pression. Chez le chien transfusé, il y a, au bout de 5 à 8 minutes, presque toujours un faible accroissement de la pression artérielle et assez souvent une accélération du cœur. Ce phénomène accuse une faible décharge d'adrénaline au cours de l'anaphylaxie (1).

*
* *

Le rôle des plaquettes dans le choc anaphylactique a été très discuté. Les substances plaquettiques provoquent quelques-uns des phénomènes qui apparaissent au cours du choc: le renversement des mou-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1638; voir *Bull. Inst. Pasteur*, t. XXIV, p. 80.

vements péristaltiques de l'intestin, la diminution de l'indice réfractométrique du sérum, la leucopénie avec lymphocytose. Quant aux phénomènes tels que la vaso-constriction, la bradycardie, l'hyperthermie, la coagulation rapide du sang, l'oligopnée, provoqués par les substances contenues dans les plaquettes, ils ne se retrouvent pas dans le choc. Il ne semble pas, d'après Klecki et Pelezar (1), que les plaquettes jouent un rôle important dans le choc anaphylactique. Un plasma antiplaquetique, injecté à des animaux sensibilisés avec un plasma normal de même espèce, provoque un choc dont la gravité semble correspondre à leur degré de sensibilisation : la respiration est seulement moins active et la chute de la température plus faible que normalement.

••

Rappelons enfin les examens hématologiques, entrepris par Pasteur Vallery-Radot et ses collaborateurs, Blamoutier, Claude et Giroud, chez des malades atteints de manifestations de type anaphylactique. Ces recherches ont porté sur plus de 253 malades. Elles ont montré que, dans les crises imputables à l'anaphylaxie digestive (urticaire, œdème de Quincke, migraine), il n'existe pas d'éosinophilie ; par contre, celle-ci s'observe dans 70 0/0 environ des cas d'anaphylaxie respiratoire (asthme, rhume des foins, coryza spasmodique). Ces auteurs font remarquer que l'éosinophilie ne saurait être

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 1026.

considérée comme un signe d'anaphylaxie et que c'est une erreur que de vouloir établir un lien entre elle et les divers états anaphylactiques (1).

Cette conclusion de Pasteur Vallery-Radot, relative à l'éosinophilie, nous semble devoir s'appliquer à toutes les tentatives d'explication du choc que nous venons d'énumérer : aucune des modifications, physiques ou chimiques du sang, aucune des altérations anatomiques des organes ne saurait, à l'heure actuelle, expliquer le mécanisme de l'état anaphylactique.

Pour terminer, rappelons que, pour Kritchevsky, le choc anaphylactique résulterait des perturbations dans l'état de dispersion des colloïdes du sang et surtout des cellules ; ces dernières seraient le siège de phénomènes physico-chimiques, analogues à ceux qui ont lieu *in vitro* dans les réactions d'antigène et d'anticorps. D'après ce savant, c'est l'antigène lui-même, et non pas le complexe antigène-anticorps, qui produirait les troubles que l'on connaît, l'état de dispersion des colloïdes cellulaires ayant été modifié par la préparation préalable (2).

(1) *Presse Médicale*, 22 déc. 1926, p. 1601

(2) *Centralbl. f. Bakter. I. Origin.*, t. XCII, pp. 277-308.

CHAPITRE IV

SENSIBILISATION VIS-A-VIS DE SUBSTANCES DIVERSES

Sensibilisation des cobayes vis-à-vis d'extraits d'organes. Controverses au sujet de sa spécificité ; expériences d'Okhubo niant la spécificité de l'anaphylaxie, celles de Minet et Bruyant concluant à son existence.

Sensibilisation vis-à-vis du cristallin ; résultats en apparence contradictoires. Sensibilisation vis-à-vis des produits organiques, tels que le sperme, le placenta, la crépitine, le liquide de kystes hydatiques, le liquide de coenure, l'extrait de moules.

Anaphylaxie vis-à-vis des albumines végétales (blé, haricots, riz). Hypersensibilité à l'extrait de maïs chez les animaux s'alimentant de maïs. Sensibilisation vis-à-vis d'émulsion de pollen ; réaction à l'insufflation de la poudre de pollens dans les narines. Sensibilisation vis-à-vis des vers intestinaux.

Anaphylaxie microbienne active. Sa spécificité, affirmée par Kraus et Doerr, niée par Delanoë. Technique de Holobuth pour la sensibilisation et pour l'injection d'épreuve. Recherches de Kraus et Amiradzibi sur la spécificité de l'anaphylaxie microbienne. Spécificité à l'égard de diverses origines de Bacterium coli. Sensibilisation vis-à-vis de vibrions cholériques.

Anaphylaxie microbienne passive. Expériences de Kraus sur les bacilles typhiques et méningocoques ; celles de Briot et Dopter sur les bacilles de la peste ; celles de Briot et Dujardin-Beaumont sur les vibrions cholériques ; celles de Nefedoff. Vaccination anti-anaphylactique contre les chocs produits par des microbes.

Sensibilisation à la tuberculine. Expérience de Bail, confirmée par les uns (Onaka) et infirmée par d'autres (Joseph, Kraus, Löwenstein et Volk). Parallèle entre la réaction tuberculique et le choc anaphylactique ; absence de sensibilisine ; absence d'immunité anti-anaphylactique.

Anaphylaxie médicamenteuse. Observation de Bruck sur l'hyper-sensibilité à l'iodoforme ; transmission de l'anaphylaxie au cobaye. Sensibilisation à l'antipyrine, active ou passive. Sensibilisation expérimentale à l'antipyrine chez le cobaye ; expériences de Cruveilhier. Observation d'intolérance au bromure de sodium et au sulfate de quinine ; transmission passive au cobaye ; observations de Manoïloff, de Natali. Expériences d'anaphylaxie passive de Biberstein (mercure, salvarsan, bismuth, pyramidon). Observation de Lavergne et Florentin relative à la sensibilisation par le vin.

Les faits exposés dans les chapitres précédents sont tirés principalement de l'étude expérimentale des sérums, des laits et des blancs d'œufs. Ces faits, assis sur des expériences très précises, incontestées, constituent la base de nos connaissances actuelles sur l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie.

Il existe un grand nombre de substances d'origine animale ou végétale sur lesquelles l'accord n'est pas encore fait quant à leur pouvoir sensibilisant ; il existe aussi des produits de nature non protéique auxquels on attribue ce pouvoir.

En attendant que les points litigieux, assez nombreux encore, soient élucidés, il nous a semblé utile de réunir dans le même chapitre les travaux relatifs à ces différents produits, notamment aux extraits d'organes, de microbes, d'albumines végétales, ainsi qu'à de certains produits ne renfermant pas d'albumine.

*
**

Après l'étude des sérums, celle des *organes* était tout indiquée.

On injecte à des cobayes, sous la peau, des extraits d'organes de cheval, de mouton ou d'homme. Après le délai réglementaire, ces cobayes sont éprouvés par la voie veineuse. L'épreuve est faite avec de l'extrait de l'organe qui a servi à la première injection ; puis, à titre de contrôle, on injecte de l'extrait d'autres organes ou du sérum sanguin de l'animal correspondant.

De ces expériences faites en premier lieu par Ranzi (1), il résulte que les cobayes sont effectivement susceptibles d'être sensibilisés par les organes, mais que l'état anaphylactique ainsi produit n'est pas spécifique. Les animaux, préparés avec un organe déterminé, se montrent capables de réagir, lors de l'épreuve intraveineuse, non seulement à l'injection de l'extrait de l'organe en question, mais encore à celle d'un autre organe ; ils réagissent aussi bien à l'injection de sérum correspondant. Ranzi a, de plus, constaté que les animaux qui avaient été sensibilisés avec du sérum de mouton, par exemple, accusent une hypersensibilité manifeste lors de l'injection ultérieure des extraits d'organes de mouton.

On pouvait se demander si, dans ces expériences de Ranzi, il ne s'agissait pas simplement de l'anaphylaxie sérique, due à la présence de traces de sérum contenu dans les organes, plutôt que de l'anaphy-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf. I. Origin.*, t. II, p. 12.

laxie provoquée par les extraits d'organes eux-mêmes. Cette supposition paraissait d'autant plus vraisemblable que les cobayes sensibilisés avec de l'extrait d'organes de lapin réagissaient, comme l'avaient montré les expériences, plus fortement au sérum de lapin qu'à l'extrait de ses organes.

Pour vérifier cette hypothèse, Okhubo (1) employa des organes complètement exempts de sang. Ayant introduit une canule dans la veine porte d'un lapin vivant, il injecta, après avoir lavé soigneusement les organes à l'eau physiologique, les extraits ainsi préparés sous la peau des cobayes.

Lorsque, trois semaines plus tard, Okhubo soumit ces cobayes à l'épreuve, il constata qu'ils ne réagissaient point à l'injection de macération d'organes. Donc, les expériences antérieures de Ranzi, concluant à l'anaphylaxie spécifique vis-à-vis des organes, ne sauraient être considérées comme concluantes.

Minet et Bruyant (2), dans le laboratoire de Calmette, ont cherché à éliminer d'une autre façon la cause d'erreur due à la présence de sang dans les organes. Au lieu de chasser le sang des organes par lavages, ils ont essayé de l'éliminer par un moyen biologique : ils vaccinèrent leurs animaux contre le sérum par le procédé des petites doses dont il sera question plus loin. Si les cobayes, malgré cette vaccination antianaphylactique, avaient continué à réa-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf. I. Orig.*, t. VI, p. 176.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXI, p. 166.

gir à la réinjection des extraits, cela prouverait que l'anaphylaxie à l'égard des organes existe réellement, l'anaphylaxie au sérum étant en ce cas éliminée.

Les expériences ainsi conduites ont amené Minet et Bruyant à confirmer les recherches de Ranzi et à conclure qu'il existe une véritable anaphylaxie spécifique pour les organes, laquelle ne saurait être imputée à la persistance de traces de sérum.

*
* *

Le *crystallin* occupe, au point de vue anaphylactique, une place à part ; on sait qu'il se singularise aussi au point de vue des anticorps précipitants, l'animal étant capable de fabriquer des précipitines avec le cristallin de l'animal de la même espèce.

Le cobaye se laisse-t-il anaphylactiser au moyen du cristallin de cobaye ?

Krusius (1) l'a affirmé ; Røemer et Gebb (2) l'ont contesté. Pour se faire une opinion, Kapsenberg (3) a repris la question. Il a trouvé que les uns et les autres avaient raison. Il ressort, en effet, de ses expériences, que le cobaye peut être sensibilisé avec du cristallin de même espèce, à la condition toutefois que l'injection d'épreuve soit faite avec une dose massive de substance. Quand il s'agit du cristallin d'une espèce étrangère à l'animal en

(1) *Grafé's Archiv. f. Opht.*, 1912 (cité d'après MORAX et BOL-LAK).

(2) *Arch. f. Augenheilk.*, 1910, p. 6.

expérience, il suffit d'une dose minime de substance pour déclencher le choc anaphylactique.

Dans les deux cas, il y a donc mise en liberté de sensibilisine ; la différence entre le cristallin propre et celui d'espèce étrangère n'est que quantitative.

Au sujet du cristallin, il a été signalé un autre fait troublant. Partant de l'étude comparative des cristallins de porc, de bœuf et d'âne, Andrejew (1) nia leur spécificité. D'après cet auteur, un cobaye sensibilisé avec du cristallin d'une espèce réagit aussi bien vis-à-vis du cristallin d'une autre espèce ; sans être aussi marquée que dans le cas de cristallin homologue, la réaction n'en est pas moins réelle.

Il a fallu les expériences de Morax et Bollak (2) pour mettre d'accord les auteurs. De leur étude, il ressort qu'un animal sensibilisé avec du cristallin d'espèce étrangère réagit toujours à la réinjection du cristallin de cette espèce ainsi qu'à celle du cristallin de sa propre espèce, et que l'animal sensibilisé avec du cristallin ne réagit pas à l'injection de sérum de même espèce.

Le cristallin semble donc jouir, au point de vue anaphylactique, de propriétés toutes spéciales. Les animaux préparés avec du cristallin d'une espèce ne réagissent pas au sérum de même espèce ; en revanche, ces animaux sont hypersensibles vis-à-vis de tout cristallin, quelle qu'en soit l'origine.

*
* .

(1) *Arb. a. d. kaiserl. Gesundheits.*, t. XXX, pp. 449, 1909.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1914, p. 625.

Les animaux sensibilisés avec du *sperme* humain (1) réagissent anaphylactiquement vis-à-vis du sperme de même espèce. Pour provoquer le choc, la réinjection doit comporter une dose massive et être pratiquée directement dans le cœur. La réaction fait défaut dans le cas où l'on injecte du sperme d'une espèce étrangère ou du sérum de même espèce.

En résumé : pour les organes tels que le foie, la rate et le cœur, il paraît exister, au point de vue anaphylactique, une spécificité, comme pour les sérums ; pour le cristallin, ainsi que pour le sperme, il y a une spécificité d'organe et non pas d'espèce ; dans les deux cas, les animaux sensibilisés aux organes ne réagissent pas lorsqu'on leur injecte du sérum correspondant.

..

D'Herelle et Gery essayèrent de sensibiliser des cobayes avec de l'extrait de *placenta*. Ces savants ont déclaré, en se basant sur leurs expériences, que la réaction anaphylactique permet de différencier le sérum de l'homme de celui de la femme.

Ces expériences furent reprises récemment par G.-H. Smith et Musselman (2). D'après ces auteurs, les cobayes sensibilisés au moyen d'extrait placentaire deviennent hypersensibles à la fois vis-

(1) MINET et LECLERCQ. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, p. 506.

(2) *Journal of Immunology*, t. XII, juillet 1926, pp. 7-31.

à-vis de ce dernier et vis-à-vis du sérum humain, que ce dernier provienne de sang de femme ou d'homme. Cependant, si la veille de l'épreuve on prend soin de désensibiliser les cobayes au moyen du sérum d'homme, en injectant ce dernier dans le péritoine, on constate que ces animaux, lors de la seconde injection, réagissent beaucoup plus fortement au sérum de femme qu'à celui d'homme.

D'autre part, les cobayes sensibilisés avec de l'extrait placentaire et qui après avoir présenté des troubles anaphylactiques, ont survécu à l'injection du sérum d'homme, ne sont pas vaccinés à l'égard du sérum de femme : l'injection de ce dernier peut amener un choc anaphylactique mortel.

Enfin, les cobayes sensibilisés passivement, c'est-à-dire ayant reçu du sérum de lapins préparés avec de l'extrait placentaire, réagissent spécifiquement à l'injection du sérum de femme, alors qu'ils réagissent faiblement ou ne réagissent pas du tout à celle du sérum d'homme.

Dans une autre série d'expériences, Smith et Muselman ont, à plusieurs reprises, injecté à des lapins de l'extrait placentaire. Le sérum de ces lapins a servi ensuite à sensibiliser passivement des cobayes. Après un délai de un à quatre jours, ces cobayes furent sacrifiés ; leur utérus fut soumis à la réaction anaphylactique *in vitro*, d'après le procédé de Dale. Ces expériences ont montré, d'accord avec celles faites *in vitro*, que les cornes de l'utérus des cobayes passivement anaphylactisés vis-à-vis du placenta réagissent beaucoup plus fortement au

contact du sérum de femme qu'à celui du sérum d'homme.

..

Il a été déjà précédemment question de la *congestine*, sur laquelle portèrent les premières recherches de Ch. Richet et de Portier.

Depuis, Richet a fait des recherches importantes sur la *crépitine* (1), la toxine de *Hura crepitans*. C'est un poison du système nerveux à effet extrêmement lent, qui agit sur la sécrétion et sur l'innervation vasomotrice de l'intestin et de l'estomac. Chez le chien, une deuxième injection de crépitine provoque des phénomènes d'anaphylaxie, exactement pareils à ceux que l'on observe avec de l'actino- ou de la mytilocongestine.

C'est avec la crépitine, mieux encore qu'avec toute autre substance, que Ch. Richet réussit à réaliser ce qu'il appelle l'anaphylaxie *in vitro*. En mélangeant la crépitine avec du sérum provenant d'un chien anaphylactisé vis-à-vis de ce poison, et en injectant le tout à un chien neuf, ce savant put provoquer d'emblée le choc anaphylactique. Ch. Richet vit dans cette expérience la confirmation de son idée, d'après laquelle l'apotoxine est la cause immédiate des accidents anaphylactiques ; nous y reviendrons plus loin, en exposant les théories de l'anaphylaxie.

*
..*

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, p. 745.

Rappelons encore brièvement les expériences d'anaphylaxie faites avec le liquide de *kystes hydatiques* (1), celui de *coenure*, l'extrait de *moules*, de *riz*, de *haricots*, de *blé*, de *maïs*, etc...

C'est Karasava (2) qui s'est occupé particulièrement de l'anaphylaxie produite par des albumines végétales. Après avoir trituré très finement le blé, les haricots et le riz, il prépara des extraits aqueux avec lesquels il sensibilisa des cobayes. Dix à trente jours plus tard, ces cobayes furent éprouvés soit avec de l'extrait qui avait servi à la sensibilisation, soit avec des extraits étrangers.

Les expériences ont montré que ces diverses substances étaient susceptibles de donner naissance à des troubles anaphylactiques identiques à ceux que provoquent le sérum, le lait ou le blanc d'œuf. La réaction anaphylactique se montre strictement spécifique : ainsi, les cobayes, préparés avec de l'extrait de riz, supportaient bien l'injection d'autres extraits végétaux, ceux du blé, du sagou, des haricots, par exemple ; les animaux, sensibilisés avec des extraits de haricots, ne réagissaient pas lorsque l'injection d'épreuve était faite avec des extraits de lentilles, de noix ou de pois.

D'après Cesa-Bianchi et Vallardi (3), les animaux qui se nourrissent de maïs se montrent, dans la suite, d'une grande sensibilité vis-à-vis de l'extrait de maïs injecté dans les veines ou dans le péritoine.

(1) LEMAIRE. *L'Algérie médicale*, mai 1928.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf., l. Origin.*, t. V, p. 509.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf., l. Origin.*, t. XV, p. 370.

Leur hypersensibilité se traduit par des phénomènes d'excitation suivis de paralysie, des troubles respiratoires, l'hypothermie, bref, par le syndrome classique de l'anaphylaxie.

*
**

Ces expériences se rapprochent, à un certain point, de celles d'Ulrich sur la fièvre des foins expérimentale (1). Cet auteur a sensibilisé des cobayes vis-à-vis des *pollens* par la voie intrapéritonéale. Dix à douze jours après, il les a éprouvés en leur insufflant dans les narines de la poudre de pollens. L'effet de cette épreuve ne se fit pas attendre : dans les cinq à vingt minutes qui ont suivi l'insufflation, il vit apparaître chez les cobayes sensibilisés des phénomènes caractéristiques : éternuements, larmolement, phénomènes d'excitation suivis de dépression, respiration accélérée, émission de matières et d'urines, bref, tous les symptômes qui caractérisent, chez l'homme, un accès de fièvre des foins.

Ciculescu-Mavromati (2) rapporte l'histoire d'une malade qui était atteinte d'*helminthiase* intestinale et présentait des troubles généraux de nature probablement vermineuse. L'injection intradermique de deux gouttes d'extrait ascaridien provoquait chez elle, presque immédiatement, des troubles prononcés : pâleur de la face, nausées, vomissements,

(1) *Journ. of Immunology*, t. III, novembre 1918, p. 453.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, p. 995.

dyspnée, éruption urticarienne et, au niveau de l'injection, une plaque rouge de la largeur d'un œuf.

Pour s'assurer de la nature anaphylactique de ces phénomènes, l'auteur a fait l'expérience suivante. Le sérum de la malade fut injecté à huit cobayes, sous la peau ; ceux-ci furent éprouvés ensuite par la voie veineuse avec du liquide péritérique d'ascarides. De huit cobayes ainsi traités, deux manifestèrent des troubles caractéristiques graves et les six autres succombèrent au choc anaphylactique.

*
**

Un nombre considérable de publications a été consacré à *l'anaphylaxie microbienne*. Encore aujourd'hui, la question est loin d'être éclaircie et nécessite de nouvelles recherches. Nous nous contenterons ici de soumettre au lecteur les pièces du procès, sans en tirer des conclusions.

Les symptômes que l'on observe chez les animaux, à la suite de l'injection de microbes, rappellent ceux qui caractérisent le choc produit par le sérum, le lait ou le blanc d'œuf. Il y a lieu cependant de se demander si cette ressemblance des symptômes suffit pour les situer dans le cadre des phénomènes anaphylactiques ?

Un des caractères essentiels de l'anaphylaxie est, comme nous le savons, la spécificité. Elle est plus ou moins rigoureuse, suivant le cas, mais elle existe

toujours. L'anaphylaxie microbienne répond-elle à ce postulat ?

Les expériences de Kraus et Doerr, sur des animaux inoculés avec des bacilles typhiques, dysentériques et des vibrions cholériques, semblent indiquer que la réaction produite par ces microbes était rigoureusement spécifique. D'après ces auteurs, les cobayes sensibilisés avec des cultures typhiques réagissent, en seconde injection, seulement aux injections de bacilles typhiques ; ils demeurent, par contre, indifférents à l'injection d'extraits de bacilles paratyphiques ou de vibrions cholériques.

Tout autre a été la conclusion de Delanoë (1) qui a vu des cobayes, sensibilisés au moyen des cultures typhiques, réagir à l'injection de bacilles paratyphiques A et B et même à celle de colibacilles. La réaction était, il est vrai, moins violente d'après cet auteur, que dans le cas où il réinjectait de l'extrait microbien homologue ; elle n'en était pas moins réelle. Cette réaction ne serait donc pas spécifique.

..

D'après Holobuth (2), la cause de cette divergence réside dans la technique suivie par les auteurs. En vue de l'unification des résultats, Holobuth proposa de sensibiliser des cobayes sous la peau avec des doses faibles de microbes (1/100

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, pp. 207, 252, 348, 389.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. III, p. 639.

d'une anse de bacilles chauffés à 70°), renouvelées pendant dix jours de suite. L'injection d'épreuve, pratiquée par la voie veineuse, trois semaines après la dernière injection sous-cutanée, doit être faite, au contraire, avec une dose massive de culture en bouillon (1-2 cc. dans 10-15 cc. de solution décinormale de soude). En se conformant à cette technique, Holobuth déclare pouvoir obtenir l'anaphylaxie microbienne typique, spécifique, aboutissant, dans la majorité des cas, à une mort rapide.

Pour cet auteur, l'anaphylaxie microbienne a donc les mêmes caractères que l'anaphylaxie sérique. Dans quelques cas, cependant, il a vu que des cobayes sensibilisés avec des bacilles typhiques réagissaient à l'injection des colibacilles, ce qui doit tenir, pense-t-il, à ce que les bacilles typhiques pouvaient avoir des groupements communs aux colibacilles.

Or, une réaction qui ne permet pas de faire un diagnostic différentiel entre le bacille d'Eberth et le colibacille peut-elle être considérée comme spécifique ?

A en juger par les nouvelles expériences de Kraus (1), faites en collaboration avec Amiradzibi, la spécificité de l'anaphylaxie microbienne semble tout à fait démontrée. Ces savants ont constaté que, non seulement la spécificité était strictement rigoureuse pour l'espèce microbienne, mais que l'on pouvait différencier entre elles certaines varié-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. IV, p. 607.

tés de la même race microbienne. Ainsi, des cobayes sensibilisés avec une race déterminée de colibacilles ne répondaient anaphylactiquement qu'à cette même race et non pas à une autre ; il en serait de même pour le bacille typhique, le vibrion cholérique et le bacille dysentérique de Flexner.

•
••

En suivant exactement la technique de Kraus, notre collaborateur Studzinski (1) a réussi à sensibiliser des cobayes avec deux origines de colibacilles, mais il n'a pas pu constater la spécificité si rigoureuse qui a été signalée par Kraus.

Un autre de nos collaborateurs, Nefedoff (2), a sensibilisé des cobayes avec des vibrions cholériques. Dans ses expériences, l'état anaphylactique apparaissait avec d'autant plus de netteté que la dose des microbes employée pour sensibiliser avait été plus forte. Or, nous savons que c'est l'inverse qui s'observe généralement dans le processus anaphylactique véritable.

Un caractère important, susceptible de servir de critérium de l'état anaphylactique, réside, comme nous le verrons plus tard, dans la facilité avec laquelle s'obtient l'immunité antianaphylactique. Or, dans les expériences de Nefedoff, chez les cobayes sensibilisés avec des vibrions cholériques cette immunité fut impossible à obtenir.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, p. 173.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, p. 672.

Ces quelques faits montrent combien le chapitre de l'anaphylaxie microbienne manque encore de précision et a besoin d'être étayé sur de nouvelles recherches.

•
••

L'anaphylaxie microbienne passive a fait également l'objet de nombreuses recherches ; on les doit surtout à Kraus (1) et à ses collaborateurs.

Voici comment on réalise cette anaphylaxie microbienne. Un lapin reçoit des doses croissantes de bacilles typhiques ; quinze jours après la dernière injection, on le saigne. Le sérum de ce lapin acquiert, d'après Kraus, le pouvoir de conférer à un animal neuf l'anaphylaxie à l'égard des bacilles typhiques : il suffit d'injecter 3 centimètres cubes de ce sérum à un cobaye pour qu'il soit, dès le lendemain matin, en état d'anaphylaxie microbienne. En d'autres termes, alors qu'une dose déterminée de bacilles typhiques, injectée dans les veines, aurait tué un cobaye neuf seulement au bout de plusieurs heures, chez le cobaye préparé, cette même dose déclenche instantanément des accidents anaphylactiques tellement graves que la mort survient en quelques minutes.

Les mêmes phénomènes s'observent, d'après les expériences de Kraus, lorsqu'on mélange *in vitro* le sérum des lapins préparés et les bacilles, et que

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I. *Origin.*, t. IV, p. 607.

ce mélange est ensuite injecté dans les veines d'un cobaye neuf. Cette anaphylaxie microbienne, que le sérum de lapin préparé transmet au cobaye, est spécifique. Contrairement à ce que nous avons vu pour l'anaphylaxie microbienne active, les expérimentateurs semblent d'accord pour reconnaître la spécificité de l'anaphylaxie passive.

A la suite des expériences de Kraus, on essaya de reproduire l'anaphylaxie avec d'autres microbes et les sérums correspondants. Briot et Dopter (1) l'essayèrent avec le méningocoque et le sérum anti-méningococcique, Briot et Dujardin-Beaumetz (2) avec le bacille de la peste et le sérum antipesteux, Nefedoff (3) avec le vibrion et le sérum anticholérique.

Nous reviendrons sur cette question, à propos de l'antianaphylaxie microbienne.

*
**

On sait combien les tuberculeux sont sensibles à l'injection de la tuberculine. Cette sensibilité relève-t-elle de l'anaphylaxie ? De prime abord, on serait tenté de le croire. A la réflexion, on trouve que, pour l'affirmer, il manque plusieurs éléments et non des moindres.

Nous savons qu'un animal qui est en état d'ana-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 40, 1910.

(2) *Ibid.*, p. 44.

(3) *Ibid.*, t. LXXIV, p. 672, 1913.

phylaxie renferme dans ses humeurs une substance spécifique — l'anticorps anaphylactique, ou la sensibilisine — capable de transmettre l'anaphylaxie passive à l'animal neuf. Or, toutes les tentatives pour déceler cette substance dans le sérum des tuberculeux sont restées jusqu'à présent sans résultat. Seul, Bail semble avoir réussi à transmettre l'hypersensibilité à l'égard de la tuberculine (1). Cet auteur a vu que, lorsqu'on injecte à un cobaye neuf une émulsion de tissus tuberculeux, l'animal devient rapidement hypersensible à la tuberculine : il suffit, en effet, toujours d'après ce savant, de lui injecter, vingt heures après, de la tuberculine, pour provoquer des troubles graves pouvant se terminer par la mort. Par des expériences de contrôle, il a eu soin de s'assurer qu'une émulsion d'organes non tuberculeux ou d'organes normaux additionnés de bacilles tuberculeux, donne toujours des résultats négatifs. Seuls, déclara Bail, les organes tuberculeux possèdent le pouvoir de créer l'anaphylaxie passive vis-à-vis de la tuberculine ; ces organes sont donc porteurs de l'anticorps anaphylactique, ou de la sensibilisine.

*
..

Ces expériences de Bail paraissaient démonstratives ; aussi le problème aurait-il été considéré

(1) *Zeitschr f. Immunitätsf.*, t. IV, p. 470 ; *Ibid.*, t. XII, p. 451.

comme résolu si d'autres expérimentateurs n'avaient pas rencontré quelques difficultés à les reproduire.

Ainsi, Joseph (1) a cherché à créer l'anaphylaxie passive avec du sérum de moutons tuberculeux qui sont — on le sait — particulièrement sensibles à la tuberculine : une dose minime (0,0001 cc.) de tuberculine suffit chez ces animaux pour faire monter la température d'une façon très marquée. Or, malgré cette grande sensibilité des moutons tuberculeux à la tuberculine, leur sérum, injecté à des cobayes neufs, même à des doses très élevées, est incapable de créer une sensibilité à la tuberculine tant soit peu marquée.

Les expériences de Bail ont été, d'une part, confirmées par Onaka ; elles ont, d'autre part, complètement échoué entre les mains de Kraus, Loewenstein et Volk (2). Il y a donc lieu de considérer, pour le moment, le problème de l'anaphylaxie à la tuberculine comme non résolu.

Faisons, d'ailleurs, remarquer que, chez le cobaye tuberculeux, la symptomatologie de la réaction tuberculinique n'est pas typique, au point de vue de l'anaphylaxie. On a beau injecter à des cobayes tuberculeux de la tuberculine, même directement dans les veines, on n'assiste jamais à cette succession rapide des symptômes d'excitation et de paralysie qui caractérisent le choc anaphylactique.

De plus, la réaction tuberculinique ne s'observe

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, t. IV, p. 575.

(2) *Deutsche mediz. Woch.*, 1911 ; p. 389.

que chez des animaux ayant été infectés avec des bacilles tuberculeux vivants. Personne n'est parvenu jusqu'à présent à sensibiliser des cobayes avec de la tuberculine liquide, ni avec celle contenue dans les corps des bacilles tuberculeux tués. Nous-même avons refait bien souvent ces expériences sans succès aucun ; seule l'infection par les bacilles vivants rend l'animal hypersensible à la tuberculine.

..

La réaction tuberculinique, si elle était d'essence anaphylactique, aurait dû être inhibée par le procédé des petites doses. Or, guidé par cette idée, Bruyant (1) a injecté à des cobayes tuberculeux dans le péritoine une dose très faible de tuberculine, puis, trois heures après, il les a soumis à l'injection d'épreuve avec une dose massive de cette même tuberculine. Or, du fait de la préparation préalable, les cobayes ne se montrèrent nullement vaccinés. La réaction thermique qui suivit la dose massive fut aussi forte que celle que manifestaient des cobayes non préparés : il n'y eut donc pas de vaccination antianaphylactique.

Dans une autre série d'expériences, des cobayes tuberculeux avaient reçu dans le péritoine, à titre de vaccin anti-anaphylactique, 0 gr. 01 de tuberculine de Koch ; trois heures après, il leur fut injecté

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, p. 782.

une dose dix fois supérieure de tuberculine : la mortalité chez les cobayes ainsi préparés fut aussi forte que chez ceux qui ne l'avaient pas été.

En résumé : cliniquement, la réaction tuberculinique ne ressemble pas au choc anaphylactique ; expérimentalement, elle ne peut pas être reproduite par l'injection de tuberculine ou de corps de bacilles tuberculeux ; de plus, la réaction tuberculinique ne s'accompagne pas d'apparition de sensibilisine : enfin, cette réaction ne se laisse pas influencer par les procédés qui créent d'ordinaire l'antianaphylaxie.

Pour toutes ces raisons, malgré les apparences qui semblent plaider en faveur de sa nature anaphylactique, la réaction tuberculinique doit être considérée comme liée à un poison *sui generis*, surtout actif chez les sujets tuberculeux.

*
* *

Il nous reste à signaler des publications relatives à l'*anaphylaxie dite médicamenteuse*.

De longue date, les cliniciens connaissent les cas d'intolérance pour certains médicaments ; cette intolérance est qualifiée d'idiosyncrasie. L'avènement de l'anaphylaxie semble permettre de leur donner une explication plus précise.

C'est à Bruck (1) que nous devons les premières expériences dans cet ordre d'idées. Cet auteur rapporta l'histoire d'une personne particulièrement

(1) *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1910, p. 1929.

sensible à l'*iodoforme* : il suffisait de lui faire une simple application d'éther iodoformé pour provoquer une tuméfaction et de la rougeur du scrotum et du pénis, une élévation de la température (39°7) et une éruption hémorragique recouvrant tout le pubis et la partie supérieure des cuisses.

Le sérum de cette personne fut injecté à trois cobayes ; à deux autres cobayes il fut injecté, à l'un, du sérum provenant d'un sujet normal, et à l'autre, du sérum de cheval. Le lendemain, aux cinq cobayes, il fut introduit une certaine quantité d'*iodoforme* (0 gr. 33 par kilogr. d'animal). Les deux cobayes témoins ne présentèrent rien d'anormal ; les trois cobayes, préparés avec du sérum du malade, accusèrent des troubles anaphylactiques.

Le sérum de la personne en question renfermait donc, d'après Bruck, l'anticorps anaphylactique, lequel, transmis aux cobayes neufs, créa chez ceux-ci l'anaphylaxie passive vis-à-vis de l'*iodoforme*.

*
**

Une observation analogue fut publiée par le même auteur au sujet de l'intolérance à l'*antipyrine*. Un médecin, affligé de cette intolérance, donna son sérum pour être injecté à un cobaye ; un autre cobaye reçut du sérum d'un sujet normal. Le lendemain, à ces deux cobayes, ainsi qu'à deux autres cobayes neufs, il fut injecté de l'*antipyrine*.

Seul, le cobaye qui avait reçu du sérum du confrère présenta des troubles anaphylactiques ; ces

troubles se terminèrent rapidement par la mort de l'animal. Les trois autres cobayes restèrent en parfait état de santé.

Cette expérience est, certes, des plus probantes ; elle n'a qu'un défaut, c'est d'être unique.

Notre collaborateur, Cruveilhier (1), avait essayé de porter le problème sur le terrain expérimental. Il sensibilisa une série de cobayes en leur injectant une petite quantité d'antipyrine dans le péritoine ; quinze jours à trois semaines plus tard, il les soumit à l'épreuve par la voie cérébrale avec une dose d'antipyrine beaucoup plus forte.

Sur 22 cobayes ainsi traités, 17 sont morts en moins de 12 heures ; chez plusieurs d'entre eux, la mort fut précédée de convulsions violentes, d'agitation, de dyspnée et d'émission d'urine.

Sur 19 cobayes témoins, auxquels fut injectée sous la dure-mère, la même dose d'antipyrine, trois seulement sont morts en moins de 18 heures, avec des symptômes qui ne ressemblaient pas à ceux du choc anaphylactique ; les autres cobayes survécurent.

Cruveilhier réussit également à sensibiliser des cobayes d'une manière passive, en leur injectant du sérum de lapins préalablement préparés par des injections répétées d'antipyrine. Dans quatre cas, des cobayes ainsi sensibilisés ont pu être vaccinés antianaphylactiquement par le procédé des petites doses : ils résistèrent à l'injection d'épreuve, fatale

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, p. 223.

pour les cobayes pareillement sensibilisés, mais n'ayant pas subi de vaccination.

..*

Les recherches de Manoiloff (1) ont porté sur six personnes ayant eu une intolérance marquée pour le *bromure de sodium*, et sur trois personnes particulièrement sensibles au *sulfate de quinine*.

Le sang fut prélevé au moment où ces personnes présentaient des phénomènes d'intolérance, puis injecté, à la dose de 3-5 centimètres cubes, à des cobayes et à des lapins. Les doses de bromure de sodium et de quinine, inoffensives pour les animaux normaux, se montrèrent toxiques et parfois rapidement mortelles pour les animaux préparés par les sérums des individus en question. Cette hypersensibilité fut particulièrement marquée dans le cas de la quinine : à la suite de l'injection de cette dernière, les animaux passivement anaphylactisés furent littéralement foudroyés.

Il va sans dire que les animaux, préparés avec du sérum de personnes normales, ayant reçu ensuite les mêmes doses de bromure de sodium ou de sulfate de quinine, ne furent nullement incommodés.

Un fait du même genre a été décrit par Natali (2).

Pour mettre fin à ses jours, une jeune femme

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. IX, p. 425.

(2) *Annali d'Igiene*, t. XXXII, novembre 1922, p. 837 (cité d'après le *Bull. Inst. Pasteur.*, 1923, p. 167).

avala 4 gr. 50 de quinine. Cette tentative de suicide n'eut pour effet que de la rendre hypersensible à ce médicament : chaque fois qu'elle absorbait de la quinine, elle ne manquait pas de ressentir des troubles rappelant ceux de l'anaphylaxie. Le sérum de cette femme, mélangé avec une certaine quantité de quinine, puis injecté à des cobayes neufs, provoqua chez ceux-ci le choc anaphylactique ; injecté séparément, ni le sérum, ni la quinine ne produisaient le moindre trouble.

..

Biberstein (1) a fait des observations analogues au sujet de plusieurs produits médicamenteux. Pour s'assurer de leur pouvoir sensibilisant, il eut recours au procédé de Prausnitz-Kustner : 0 cc. 1 de sérum des sujets considérés comme hypersensibles était injecté dans la peau d'un individu sain d'un côté ; du côté opposé, on injectait la même quantité de sérum provenant d'un sujet normal.

Vingt-quatre heures après, on introduisait, des deux côtés, une certaine quantité du produit médicamenteux en expérience. Dans les sept à dix minutes on voyait apparaître, au niveau du sérum provenant des sujets hypersensibles, une réaction locale qui, par son intensité, se distinguait nettement de celle qui apparaissait du côté opposé, c'est-à-dire au niveau de l'injection du sérum des sujets normaux.

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XLVIII, p. 297.

Cette technique a été appliquée chez un assez grand nombre de personnes accusant une hypersensibilité vis-à-vis de mercure (13 cas), de salvarsan (5 cas), d'ursol (4 cas), d'ail (1 cas), de formaline (2 cas), de pyramidon (2 cas), d'iode (2 cas) et d'arsenic (1 cas). Il résulte de ces expériences que, à l'égard de l'arsenic, de la formaline, de l'aspirine, de l'ail et de l'iode, l'hypersensibilité passive ne saurait être transmise. Par contre, des résultats positifs ont été obtenus avec le mercure, le salvarsan, le bismuth et le pyramidon. L'auteur fait remarquer que les expériences de transmission d'hypersensibilité passive ne réussissent pas toujours, les résultats pouvant varier avec le donneur de sérum, ainsi qu'avec le receveur.

En mélangeant le sérum des sujets hypersensibles avec le produit médicamenteux correspondant, et en injectant ensuite le mélange à des animaux neufs, Biberstein n'a pas pu déclencher la réaction spécifique, ce qui est, d'ailleurs, conforme à ce que l'on observe, dans l'anaphylaxie passive, chez les animaux de laboratoire ; chez ceux-ci une sensibilisation préalable est indispensable.

..

Comment se fait-il que des produits chimiques, de nature non protéique, sont capables de sensibiliser l'organisme ? A notre avis, il faut en chercher la cause dans les modifications que ces produits subissent après avoir été mis en contact avec les

humeurs ou les cellules. Il est vraisemblable que tous ces produits chimiques, en pénétrant dans l'économie, entrent en réaction avec les cellules. Ils forment là des complexes protéiques, étrangers à l'organisme, donc susceptibles de sensibiliser. Jusqu'à preuve du contraire, nous croyons que l'état anaphylactique ne peut être créé que par des substances protéiques.

Une observation rapportée par Lavergne et Florentin (1) semble, de prime abord, ne pas nous donner raison. La voici : un malade présentait de l'urticaire chaque fois qu'il prenait du vin blanc. Seul, ce vin déterminait chez lui une cutiréaction positive ; certains vins, le champagne, par exemple, étaient sans action. En examinant les faits de près, on s'est aperçu qu'il n'y avait que les vins blancs, collés avec un excès de « colle au sang », qui étaient doués du pouvoir sensibilisant. L'explication de l'urticaire a paru dès lors toute trouvée. L'expérience la confirma d'ailleurs : les cobayes sensibilisés avec ces vins blancs répondaient à l'injection seconde, dans le cerveau, de colle par un choc des plus caractérisés. Ce n'est donc pas le vin, mais l'albumine de collage du vin, qui a été à l'origine des troubles anaphylactiques chez le malade. A la base de l'état anaphylactique il y a donc toujours une substance protéique.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 775.

CHAPITRE V

MOYENS D'EMPÊCHER LE CHOC

Essais de destruction du principe toxique des sérums par des agents physiques ou chimiques. Toxicité des sérums français après tyndalisation. Toxicité des sérums portés à des températures élevées, après dilution préalable. Perte de toxicité des sérums chauffés à 100°, non coagulés. Atténuation de toxicité des sérums chauffés à 95°-76°. Conditions réalisant le maximum d'atténuation de toxicité avec le minimum de perte des propriétés spécifiques. Diminution de toxicité après chauffages répétés à 56°.

Atténuation du choc par insensibilisation de l'animal. Action de l'éther ; technique opératoire. Action de l'alcool ; absence de choc chez le cobaye après administration d'alcool per os ou per rectum. Action du chloréthyle : son élimination rapide. Survie consécutive à l'emploi de l'uréthane ou du chloralose. Action du chlorhydrate de morphine et de l'extrait d'opium.

Atténuation du choc par produits chimiques, tels que l'atoxyl. Action des eaux minérales. Rôle du chlorure de calcium, du bicarbonate de soude, des matières colorantes et d'autres. Diminution d'hypersensibilité par le jeûne, la gestation, l'injection dans les veines de sérum normal de cobaye, d'encre de Chine, de trypan-bleu et d'autres. Mécanisme de l'action de l'encre de Chine ; substance désensibilisante ; ses caractères. Action empêchante des produits de sécrétion interne ; effets de la thyroïdectomie ; effets de l'injection d'extraits de glandes.

Atténuation des troubles anaphylactiques par coagulation partielle des sérums. Abaissement du point de coagulabilité des sérums. Propriétés spécifiques des sérums partiellement coagulés. Inhibition du choc par suite de solubilisation lente du sérum.

Si la maladie sérique de l'homme, se déclarant dans la huitaine, n'a pas son équivalent chez les animaux de laboratoire, en revanche, les accidents immédiats, graves d'ordinaire, rares heureusement chez l'homme, rappellent beaucoup le choc anaphylactique du cobaye. Aussi, dès nos premières études sur l'anaphylaxie, remontant à 1906, notre objectif principal fut-il de trouver le moyen d'enrayer le choc expérimental ; par le même moyen, nous espérons parvenir à empêcher ou, du moins, à atténuer les accidents chez l'homme.

Il est difficile aujourd'hui de se représenter l'aspect chaotique sous lequel ce problème se présentait à l'époque. Par une tendance naturelle de l'esprit, on a d'abord cherché à rapprocher le pouvoir toxique qu'exercent les sérums de celui que possèdent les toxines microbiennes ; aussi, toutes les tentatives pour combattre le choc s'inspirèrent-elles de cette idée.

Ainsi, Rosenau et Anderson (1), qui étaient parmi les pionniers de l'anaphylaxie, essayèrent de détruire le principe toxique des sérums au moyen des agents physiques et chimiques. Ils firent agir sur les sérums l'acide butyrique, le permanganate de potasse, le citrate de soude, l'alcool, le peroxyde de l'acide succinique, l'eau oxygénée, le sulfate d'ammoniaque, le chloroforme, le tricrésol, les rayons X, la filtration sur porcelaine. Tout cela fut en vain.

(1) *Hygien. Laborat. Bull.*, nos 29, 36, 45, 1906-1908.

Sans se décourager, ils ont recommencé une nouvelle série d'expériences en attaquant les sérums au moyen des ferments, des alcaloïdes et des sels. Ils s'adressèrent à des substances telles que taka-diastase, pancréatine, myrosine, invertine, émulsine, pepsine en solution acide ou alcaline. Le soi-disant poison anaphylactique résista à toutes ces substances.

Rosenau et Anderson n'eurent pas plus de succès avec l'atropine, la strychnine, la morphine, la caféine, le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium, la bile de bœuf, l'aldéhyde formique ; ils ne furent pas plus heureux en soumettant les sérums à la congélation suivie de dégel.

De vieux sérums, datant de huit ans, ne se montrèrent guère moins toxiques que des sérums frais.

Le chauffage à 60°, pendant dix heures consécutives, demeura également sans effet sur la toxicité ; il ne fallut pas moins que porter les sérums à 100° (15') pour faire disparaître leur « principe toxique ».

Partant toujours de la conception, qui régnait à l'époque, que les sérums étaient toxiques parce que renfermant un poison, nous nous sommes efforcé, à notre tour, d'atténuer ce dernier. Toutes nos tentatives à cet égard ont complètement échoué. Ni le liquide de Gram, ni la précipitation par l'eau distillée, ni l'extraction par l'éther, ni le contact prolongé pendant deux jours avec du charbon animal, n'ont empêché les sérums de demeurer toxiques : injectés à des cobayes sensibilisés, ils se montrèrent,

malgré tous les traitements qu'on leur faisait subir, aussi toxiques après qu'avant.

•
•

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, la toxicité des sérums était loin d'être constante ; elle variait souvent suivant leur provenance ; nous avons constaté qu'à côté de sérums extrêmement toxiques, il y en avait d'autres qui l'étaient relativement peu. Ainsi, les sérums français se montraient toujours parmi les moins toxiques, au cours de nos dosages : pour faire éclater le choc mortel, il fallait en injecter, en général, pas moins de 1/8-1/10 de centimètre cube dans les veines ou sous la dure-mère.

En cherchant la cause de la toxicité variable des sérums et surtout de la faible toxicité des sérums français, nous nous sommes demandé si le poison sérique ne se laisserait pas influencer par la chaleur. Nous y avons été amené par la considération suivante : les sérums français, essayés peu de temps après la saignée, ne le cèdent en rien, au point de vue de la toxicité, à ceux des autres pays. Comme nos sérums thérapeutiques, avant d'être mis en circulation, subissent régulièrement une tyndalisation à 55-56°, ce chauffage préalable ne pourrait-il pas être pour quelque chose dans leur toxicité sensiblement inférieure à celle des sérums étrangers ?

Ce n'était qu'une hypothèse. On pouvait la vérifier expérimentalement ; nous n'avions qu'à choisir un

sérum de toxicité déterminée, à le porter successivement à des températures variées, puis à noter les variations que subit sa toxicité.

La disparition complète de la toxicité après ébullition (100°) fut déjà signalée par Rosenau et Anderson, dans leur premier mémoire (1906); ces savants n'ont pas cependant précisé l'état des sérums sur lesquels ont porté leurs expériences, à savoir si les sérums étaient coagulés ou non.

*
* *

Dans nos expériences, nous n'opérons que sur des sérums non coagulés, quelle que fût la température à laquelle on dut les porter. Pour empêcher la coagulation, le procédé qui nous a réussi le mieux était la dilution du sérum de trois parties d'eau distillée. Le précipité, plus ou moins abondant qui se produit dans ce mélange, disparaît après le chauffage. Les sérums ainsi dilués pouvaient être portés sans inconvénient pendant 20-30 minutes à 100°.

Injecté dans le cerveau des cobayes sensibilisés, à la dose maxima de 1/4 de centimètre cube, le sérum dilué, chauffé à 100°, se montre à peu près inoffensif. Aussitôt après l'injection, les animaux éprouvent, il est vrai, un certain malaise, mais jamais ils ne présentent de symptômes anaphylactiques proprement dits. Or, le même sérum, dilué de trois volumes d'eau distillée, mais non chauffé, injecté à des cobayes sensibilisés dans les mêmes

conditions, produit, au bout de deux à trois minutes, des accidents anaphylactiques des plus caractérisés.

Le fait de porter à 100° le sérum, sans le coaguler, suffit donc pour le rendre inoffensif en injection intracérébrale.

Que devient le principe toxique dans le sérum ainsi chauffé? Est-il atténué et remplacé par une variété atoxique ou complètement aboli?

Des expériences, qu'il serait long à exposer ici, nous ont montré que le pouvoir réactionnel d'un tel sérum n'est qu'amoindri; pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur à un de nos premiers mémoires (1).

Ce qui est certain, c'est que, par suite du chauffage à 100°, le risque de choc immédiat se trouve écarté. Le procédé en question ne saurait, certes, être mis en œuvre, lorsqu'il s'agit de sérums thérapeutiques: malgré l'absence apparente de coagulation, les propriétés curatives spécifiques des sérums ne résistent pas à la température de 100° et sont définitivement détruites.

A la suite de ces expériences, nous nous sommes demandé si, en chauffant les sérums à des températures moins élevées, on ne saurait atténuer leur pouvoir toxique tout en respectant leurs propriétés spécifiques préventives ou curatives?

*
* *

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXI, décembre 1907.

Ayant choisi un sérum de toxicité connue, nous l'avons dilué de trois parties d'eau distillée, puis, après avoir réparti le mélange en ampoules, nous avons porté ces dernières pendant vingt minutes à des températures inférieures à 100°, notamment à 95°, à 89° et à 76°. De chacune des ampoules ainsi chauffées, nous avons prélevé, en vue du dosage, un quart ou un dixième de centimètre cube ; les injections étaient faites sous la dure-mère à des cobayes préalablement sensibilisés.

Le sérum en expérience, non chauffé, fut éprouvé sur deux cobayes sensibilisés. Un des cobayes, ayant reçu 1/4 de centimètre cube, est mort en quelques instants au milieu des symptômes connus ; l'autre, qui avait reçu 1/10 de centimètre cube, fut très malade, mais il s'est remis une demi-heure après.

Voici maintenant quel fut le sort des cobayes auxquels il avait été injecté des sérums chauffés. Quatre cobayes, qui avaient reçu 1/4 de centimètre cube de sérum chauffé à 95° et à 89°, ont présenté des troubles légers, à peine appréciables. Sur deux cobayes qui avaient reçu 1/4 de centimètre cube de sérum chauffé à 76°, l'un présenta des troubles anaphylactiques assez sérieux, l'autre fut à peine malade.

Il ressort donc de ce premier essai que la substance qui préside à la toxicité — si toutefois elle existe — est susceptible d'être atténuée sans qu'il soit nécessaire de porter les sérums à une température de 100°.

Pour être applicable aux sérums thérapeutiques, l'atténuation réalisée par le chauffage doit pouvoir s'effectuer à des températures plus basses encore que celle de 76°. Il fallait donc trouver des conditions permettant de concilier le maximum d'atténuation de toxicité avec le minimum de perte des propriétés curatives.

Nous avons cherché à ne pas dépasser 59°-60°, température à laquelle les propriétés biologiques restent généralement intactes.

Voici, à titre d'exemple, une de nos expériences. Le sérum initial fut choisi très toxique, de façon que l'on pût suivre la diminution progressive de sa toxicité, en fonction de la durée du chauffage.

Non chauffé, ce sérum était de toxicité telle qu'injecté dans le cerveau, à la dose de 1/40 centimètre cube, il tuait généralement l'animal en quelques minutes ; dans le cas où il ne tuait pas, il ne manquait jamais de déterminer des accidents anaphylactiques très graves.

Après avoir été chauffé pendant une heure à 60°, trois jours consécutifs, sa toxicité s'exprimait ainsi :

A la dose de 1/4 centimètre cube, il provoquait une mort rapide.

A la dose de 1/10 centimètre cube, il provoquait des symptômes très graves, non suivis de mort.

A la dose de 1/20 centimètre cube, il ne provoquait aucun symptôme.

Après avoir été chauffé pendant une heure à 60°, cinq jours consécutifs, le sérum présentait la toxicité suivante :

A la dose de $1/4$ centimètre cube, il provoquait une mort rapide.

A la dose de $1/8$ centimètre cube, il provoquait des symptômes sérieux, mais de courte durée.

A la dose de $1/16$ centimètre cube, il ne provoquait presque pas de symptômes.

Après chauffage pendant une heure à 60° , sept jours de suite, la toxicité demeura sans changement appréciable; elle fut la même qu'après cinq jours de chauffage.

..

Si l'on compare la toxicité initiale du sérum à celle obtenue après un chauffage modéré, mais répété à 60° , on se rend compte que le résultat est appréciable : le sérum devient 4-5 fois moins toxique qu'il n'était au début.

L'expérience a montré que même lorsqu'on expose le sérum à la température de 56° , il diminue de toxicité d'une façon sensible : chauffé à 56° pendant une heure, trois jours de suite, puis, le quatrième jour, pendant deux heures, il devient trois fois moins toxique.

Le sérum laissé pendant cinq jours consécutifs, jour et nuit, à la température de l'étuve (37° - 38°), ne subit guère de changement sensible.

A l'Institut Pasteur, depuis des années, on chauffe les sérums thérapeutiques à 56° , quatre fois de suite, pendant une heure. Ce chauffage avait pour but de prévenir la contamination éventuelle, au cours de la répartition des sérums en flacons. Or, en opérant de la sorte, on les rendait, sans

s'en douter, aussi moins toxiques. C'est là probablement qu'il faut chercher l'explication du fait que les accidents anaphylactiques en France ont été de tout temps plus rares qu'ailleurs, et que les troubles sériques n'ont pas chez nous le caractère de gravité qu'ils présentent dans les pays à sérums non chauffés.

Ajoutons cependant que, si le chauffage des sérums est capable de pallier les accidents, il ne faut pas se dissimuler que ce moyen n'est qu'un pis aller et tout à fait insuffisant dans bien des cas.

*
**

Il existe toute une série de moyens grâce auxquels on arrive à atténuer ou quelquefois même à éviter le choc. Ces moyens sont loin de se valoir, quant à leur efficacité et à la durée de l'effet produit. Ils ont ceci de commun qu'ils s'adressent non pas au sérum, mais à l'animal qu'ils rendent provisoirement insensible.

Nous allons en citer quelques-uns.

S'il est vrai que les accidents sériques relèvent d'une réaction des centres nerveux, ne devrait-on pas pouvoir, nous sommes-nous dit avec M. Roux, supprimer le choc anaphylactique en abaissant la réceptivité nerveuse de l'animal ?

L'expérience a montré qu'il est, en effet, possible d'inhiber les phénomènes anaphylactiques au

moyen des narcotiques. Voici comment nous avons disposé notre expérience (1).

Des cobayes, ayant reçu sous la peau une très petite dose de sérum et se trouvant déjà en puissance de l'état anaphylactique, étaient endormis à l'éther. Dès que les muscles entrèrent en résolution, on leur injecta rapidement, dans le cerveau, un quart de centimètre cube de sérum de cheval. Afin de gagner du temps et de troubler le moins possible le sommeil des cobayes, nous pratiquions le trou dans le crâne avant de les soumettre à la narcose. Une fois que le cobaye était endormi, il ne restait qu'à passer la canule de la seringue à travers l'orifice déjà fait et à pousser doucement le piston. Lorsque la narcose était bien conduite, le cobaye continuait à dormir, même après l'injection de sérum ; au bout d'une demi-heure environ, il se réveillait sans présenter le moindre symptôme d'anaphylaxie.

Nous avons pu injecter ainsi, à la faveur du sommeil narcotique, des doses sûrement mortelles de sérum, sans que l'animal eût le temps de s'en apercevoir.

•
•

Des résultats identiques ont été obtenus chez les animaux endormis à l'alcool. A un cobaye, sensibilisé vis-à-vis du sérum, nous administrons de l'alcool par la bouche ou bien en lavement, par le rectum. Cela

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1907.

fait, nous le laissons dormir pendant une ou deux heures, suivant la quantité d'alcool absorbé ; nous attendons quelque temps pour qu'il revienne à peu près à son état normal. A ce moment-là, nous lui injectons dans le cerveau une dose mortelle ($1/4$ de centimètre cube) de sérum. L'animal ne réagit, pour ainsi dire, pas ; il se comporte d'habitude comme un cobaye neuf, non sensibilisé.

En déprimant la sensibilité de l'animal par l'éther ou par l'alcool, on rend donc le cobaye sensibilisé réfractaire au choc anaphylactique. Cet état réfractaire, qui est de courte durée en cas d'éther, persiste pendant 24 heures, en moyenne, après l'absorption de l'alcool.

En plus de l'éther et de l'alcool, nous avons essayé d'autres anesthésiques. C'est le chloréthyle qui nous donna les résultats les plus satisfaisants ; mais, il ne vaut pas l'éther et encore moins l'alcool. Le chloréthyle endort l'animal avec une extrême rapidité, ce qui est un avantage ; mais, il a l'inconvénient de s'éliminer de l'organisme avec autant de rapidité. Aussi, n'arrive-t-on à maintenir la narcose que par une administration ininterrompue du produit. Pendant tout le temps que dure le sommeil, le cobaye doit être surveillé de très près ; pour ne pas pousser la narcose trop loin, on est obligé de faire respirer à l'animal du chloréthyle coupé d'air.

L'uréthane et la chloralose sont susceptibles de donner, aux cobayes sensibilisés, une survie de plusieurs heures sur les témoins, survie qui s'étend

parfois à 16 heures. Quant à l'hydrate de chloral, il s'est montré dans nos expériences sans effet aucun.

..

Le chlorhydrate de morphine et l'extrait d'opium ont donné des résultats nettement négatifs. Pour obtenir la narcose, il faut d'abord injecter des doses considérables de produit; encore ne parvient-on pas, en procédant de la sorte, à provoquer un véritable sommeil: l'animal demeure dans un état d'hébétude et présente seulement de la raideur musculaire générale. Quand on soumet le cobaye à l'épreuve par la voie cérébrale, il est pris aussitôt d'accidents caractéristiques; il meurt, tout comme un cobaye sensibilisé, non traité.

L'extrait d'opium produit un véritable état de narcose, suivi d'une résolution complète des muscles. Dans les deux-trois minutes qui suivent l'injection de 1 centimètre cube d'extrait d'opium au dixième (1 : 10), dans le péritoine, l'animal s'endort d'un sommeil profond et reste indifférent à toute excitation venant de l'extérieur. Mais, dès qu'on lui injecte dans le cerveau $1/4$ de centimètre cube de sérum, il est pris de soubresauts convulsifs; sa respiration devient accélérée; les inspirations se font profondes, de plus en plus espacées. Le tableau d'anaphylaxie apparaît au complet, moins la phase d'excitation: au lieu de se livrer à une course affolée, avant de tomber en collapsus, le cobaye endormi à l'opium fait son anaphylaxie sur place, tout en

dormant. A l'encontre des narcotiques examinés, l'extrait d'opium laisse donc à peu près intacte l'hypersensibilité des cobayes : ceux-ci succombent à l'injection d'épreuve, tout comme les témoins, pareillement sensibilisés, mais non anesthésiés.

..*

Afin d'amortir la réceptivité des cobayes sensibilisés, nous avons essayé de leur injecter des produits chimiques doués d'une certaine toxicité. Ainsi, à plusieurs cobayes, la veille de l'épreuve, nous avons injecté de l'*atoxyl*, à une dose légèrement inférieure à la dose mortelle.

L'expérience a montré que les animaux, dont la réceptivité était ainsi amoindrie par un produit toxique, résistent effectivement beaucoup mieux que les témoins à la dose sûrement mortelle de sérum ; dans les cas où ils ont des symptômes anaphylactiques, ceux-ci sont très bénins.

Certaines *eaux minérales*, injectées aux animaux, permettent, paraît-il, de préserver les cobayes contre le choc anaphylactique. Ce fait, qui ressort des recherches de Billard, a été le point de départ d'un grand nombre d'expériences. Les eaux minérales qui, dans les recherches de Billard, se sont montrées les plus efficaces, sont les plus riches en carbonates et bicarbonate alcalins, celles d'origine profonde et employées dès leur sortie du sol. Perrin et Abel (1), qui avaient repris ces expériences avec les eaux de

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, p. 1627.

Contrexéville et de Vittel, ont constaté le même phénomène de préservation contre le choc anaphylactique. Or, ces eaux ne renferment pas de carbonates alcalins : elles contiennent du sulfate de calcium, elles sont froides et d'origine superficielle ; de plus, elles ont subi le transport avant de servir aux expériences.

Ces auteurs se sont naturellement demandé si le pouvoir d'empêcher le choc anaphylactique ne serait pas lié à la présence de sulfate de calcium. Or, l'expérience a montré que, si l'on injecte aux animaux sensibilisés une solution de ce sel à 1 p. 1000, c'est-à-dire à une dose équivalente à la concentration des eaux minérales employées, on ne constate aucun effet protecteur vis-à-vis du choc anaphylactique ; la cause de ce pouvoir réside donc ailleurs.

*
* *

En thérapeutique humaine, il est admis que le *chlorure de calcium* possède le pouvoir d'atténuer et même d'empêcher les accidents sériques. Arloing, Langeron et Mounier-Kuhn (1) ont voulu savoir si cette vertu protectrice s'étend également au cobaye. Après avoir ajouté ce sel, en quantité variable, à la nourriture, soit avant la sensibilisation au moyen du blanc d'œuf, soit après la sensibilisation, ils soumirent des cobayes à l'épreuve par la voie intracérébrale.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 845.

L'expérience a montré que le chlorure de calcium, administré à la dose quotidienne de 0 gr. 04, n'exerce pas d'influence sur la sensibilisation; de plus, ingéré pendant la période de sensibilisation et avant l'injection d'épreuve, il ne protège point contre le choc anaphylactique. Ajoutons que nous avons fait autrefois les mêmes constatations, au début de nos recherches.

Par contre, le *bicarbonate de soude* s'est montré, dans les expériences de Combiesco et Brauner (1), doué du pouvoir d'empêcher l'anaphylaxie passive. Les expériences ont porté sur des lapins préparés avec du sérum de cheval, puis éprouvés ultérieurement avec ce même sérum par la voie intradermique. Si le bicarbonate de soude est injecté dans les veines cinq heures avant l'épreuve, l'œdème cutané par lequel se manifeste l'hypersensibilité chez le lapin n'apparaît pas. Le même résultat a été obtenu après ingestion répétée de 15 centimètres cubes de solution saturée de bicarbonate de soude.

Nous devons signaler dans le même ordre d'idées, les expériences de Girard et Peyre (2) au sujet de l'action de certains *colorants fluorescents*, à la fois sur la sensibilisation et sur le choc. Ces expérimentateurs ont constaté que, lorsqu'on injecte dans les veines d'un chien de l'éosinate de césium et, sous la peau, du sérum de cheval coloré par l'éosinate, le chien ne se sensibilise pas vis-à-vis du sérum de

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, p. 421.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 84; t. XCV, pp. 88, 179, 181.

cheval. Un phénomène semblable fut observé chez le cobaye. Ces auteurs ont même réussi à empêcher complètement le choc anaphylactique sérique en injectant par la voie intraveineuse de l'éosinate ou de l'érythrosinate de césium. La protection de l'animal serait due, d'après eux, à un englobement des grains colloïdaux du plasma par des molécules de colorants, qui empêcherait leur réunion, donc aussi leur coagulation.

D'après Kopaczewski et Vahram (1), on peut empêcher le choc anaphylactique mortel en injectant dans les veines, cinq minutes avant l'épreuve, une certaine quantité *d'oléate de soude, de saponine, de taurocholate de soude* ou de *glycocholate de soude*. Ces substances paraissent agir en vertu de la propriété qu'elles possèdent d'abaisser la tension superficielle. Les auteurs pensent que ces substances peuvent être utilisées aussi dans la pratique humaine.



Henrijean et Kopaczewski injectèrent à des cobayes, sensibilisés au sérum de cheval, de *l'eau ferrugineuse de Spa*. Une seule injection suffit, paraît-il, pour préserver contre le choc anaphylactique, pourvu qu'elle précède immédiatement l'injection d'épreuve; le mélange de l'eau de Spa et du sérum de cheval n'empêche pas le choc (2).

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXIX, 4 août 1919, p. 250.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 192.

Ces auteurs attribuent l'action de l'eau minérale à la présence d'hydroxyde ferrique. Peaters (1), en reprenant ces expériences, n'a pu déclencher le choc ni avec un hydrosol analogue à celui employé par Henrijean et Kopaczewski, ni par injections d'hydroxyde ferrique commercial. Il a observé des accidents semblables à ceux décrits par ces auteurs, aussi bien chez les cobayes sensibilisés que chez les non sensibilisés, en leur injectant soit de l'eau minérale additionnée d'eau gazeuse, soit de l'eau gazeuse seule. Les accidents en question paraissent être la conséquence d'une acidose intense; à l'autopsie, on constate que la mort est due à l'asphyxie.

Levy-Solal et Tzanck (2) injectèrent à des cobayes sensibilisés du chlorhydrate de *pilocarpine*, presque au moment où ils procédaient à l'injection déchaînant. Le choc mortel put être évité; seulement, pour réussir, il fallait choisir exactement la dose utile de *pilocarpine*, car, trop forte ou trop faible, elle était sans effet.

Il en est de même du *jeûne* prolongé qu'amortit le choc, comme l'ont vu Lesné (3) et notre collaborateur Konstansoff (4). Le même phénomène fut observé plus récemment par Pierret et Crampon (5). Ces auteurs ont constaté que les animaux sensibilisés au sérum du cheval, soumis au jeûne pendant

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 4046.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p. 503.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, p. 153.

(4) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 263.

(5) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p. 1282.

36 heures, résistent à la réinjection de même sérum ; ils ne présentent, lors de l'épreuve, qu'un peu de dyspnée. Or, chez les cobayes pareillement sensibilisés, mais nourris normalement, cette dose est sûrement mortelle.

★
..

Rappelons brièvement l'insensibilité des animaux soumis au jeûne, observée par Duran Reynals (1), puis par A. Lumière et Couturier, chez les cobayes femelles pendant la gestation.

Manuel Moreira (2), à son tour, a constaté que l'on arrive difficilement à provoquer le choc anaphylactique chez les cobayes en état de gestation. D'après lui, pendant l'état puerpéral, le choc s'observe moins fréquemment que pendant la gestation même. Étant donné le pourcentage élevé des petits morts au cours de ces expériences, cet auteur est porté à attribuer la mort à l'existence d'un choc anaphylactique intra-utérin, se transmettant de la mère au fœtus.

D'après Lumière et Couturier, l'état réfractaire des cobayes pleines tient à une pléthore du système circulatoire pendant la gestation ; cette pléthore aurait pour effet d'empêcher, lors de l'injection d'épreuve, de baisser outre mesure la tension artérielle. A l'appui de leur opinion, Lumière et Couturier apportent deux faits probants que voici : en

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, 1919, p. 830.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1543.

injectant à des cobayes mâles une quantité suffisante de liquide physiologique, on parvient à les rendre insensibles au choc. D'autre part, en pratiquant une saignée copieuse ($\frac{1}{5}$ de la masse sanguine) chez les femelles pleines, ces auteurs ont réussi à rendre à ces dernières leur hypersensibilité.

Notons que la protection que confère la gravidité est toute relative. Elle peut interrompre la sensibilisation, il est vrai ; mais, celle-ci ne manque pas de réapparaître après la mise bas. Si la sensibilisation a été pratiquée pendant la gestation, l'hypersensibilité est, après la délivrance, d'autant plus grande que la sensibilisation a été plus proche de ce moment. Chez les lapins, la protection que crée l'état grévide n'existe pour ainsi dire pas : la sensibilisation réalisée pendant la gestation peut entraîner l'avortement ; si l'avortement n'a pas lieu, la femelle reste sensible au choc pendant et après la gestation ; dans certains cas, on a pu observer le développement d'une cachexie due à l'anaphylaxie chronique (1).

*
**

Dale et Kellaway ont constaté qu'il suffisait d'introduire dans les veines, à un cobaye anaphylactisé vis-à-vis du sérum de cheval, une certaine quantité de *sérum normal de cobaye* pour le protéger contre le danger de la réinjection du sérum de

(1) SIMONIN et FERNIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, pp. 1447, 1449.

cheval. Cette protection est également toute relative et très fugace, comme ont pu s'en assurer Kellaway et Cowell (1). En employant la technique de Dale, qui consiste à examiner *in vitro* la réaction des muscles lisses de l'utérus, ces auteurs ont constaté que, chez le cobaye sensibilisé, traité par le sérum normal de cobaye, en effet, l'hypersensibilité baisse notablement. Cette baisse atteint son point culminant deux heures après l'injection ; mais, à aucun moment, chez le cobaye « protégé », l'hypersensibilité n'est complètement disparue. Ainsi, quatre heures après l'injection, l'hypersensibilité commence déjà à revenir, si bien que, le lendemain, elle est aussi marquée qu'avant le traitement par le sérum de cobaye.

*
**

Moldovan et Zologa (2) ont cherché à réduire l'hypersensibilité des cobayes en leur introduisant dans les veines de l'*encre de Chine*, avant de procéder à l'injection d'épreuve.

Ces auteurs sont parvenus de la sorte à protéger des cobayes contre le choc anaphylactique pendant une période de quinze jours. Cette protection cessait d'être efficace lorsque l'injection d'épreuve comportait plusieurs doses mortelles de sérum. Moldovan et Zologa déclarent que les troubles que l'on observe

(1) *Brit. Journ. Experim. Pathol.*, t. III.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, pp. 1239, 1242 ; t. XCII, p. 720.

chez les animaux « protégés » par l'encre de Chine différent de ceux qui caractérisent le choc classique : on n'observe ni gêne respiratoire, ni convulsions ; on dirait que le choc évolue chez eux au ralenti. C'est le foie qui, à l'autopsie, paraît l'organe le plus touché. La présence de particules de charbon dans les cellules épithéliales du foie aurait pour effet de mettre en liberté une substance protectrice, capable de réduire l'hypersensibilité. Cette substance a pu être mise en évidence dans le sérum des cobayes et des lapins ; elle résisterait au chauffage pendant une heure à 60° et ne serait détruite qu'à 70°, après 45 minutes.

Moldovan et ses collaborateurs, Zologa et Turcu (1), ont cherché à conférer au cobaye une protection passive avec le sérum des lapins préparés : après avoir injecté à des lapins 15 centimètres cubes d'encre de Chine, ils ont constaté, au bout de quatre jours, dans le sérum de ces lapins la présence de la substance protectrice et cela pendant deux à trois semaines. Des substances protectrices semblables ont été obtenues avec le collargol et le saccharate de fer.

Le *trypan-bleu* se montra également doué du pouvoir d'empêcher le choc anaphylactique sérique pendant plusieurs jours. Moldovan et Slovoaca (2) ont vu que, si après un à cinq jours on saigne les animaux, leur sérum, injecté cinq minutes avant

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, pp. 1085, 1087.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 771.

l'épreuve à des cobayes sensibilisés, était en mesure d'empêcher le choc. Ils estiment que, tout comme dans le cas d'encre de Chine, il se déverse dans le sang, sous l'influence du trypan-bleu, une substance désensibilisante.

Où cette substance prend-elle naissance ?

..

On sait que l'injection intraveineuse d'encre de Chine protège le cobaye contre le choc anaphylactique pendant une période de une heure à douze jours. Crisan (1) a cherché à se rendre compte de la nature des éléments histologiques qui pendant cette période fixent les particules de charbon. Il a constaté la présence de ces particules, en quantité variable, dans le système radiculo-endothélial du poumon, de la rate, des ganglions lymphatiques et du foie ; il en a trouvé aussi dans les cellules de la zone fasciculée de la substance corticale de la surrénale et dans les cellules hépatiques. Les particules de charbon se déposent également dans le tissu conjonctif interstitiel et dans l'adventice des gros vaisseaux. D'après cet auteur, la présence du charbon dans les éléments réticulo-endothéliaux est, d'ailleurs, sans rapport avec le pouvoir protecteur contre le choc ; cette protection semble, d'après lui, devoir être attribuée à une substance sécrétée, sous l'influence du charbon, par les cellules hépa-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, p. 53.

tiques et par celles de la zone fasciculée de la surrénale.

D'après Moldovan et ses collaborateurs, c'est le tissu réticulo-endothélial de l'épiploon qui, seul, joue un rôle dans l'élaboration de la substance désensibilisante (1). Cette dernière dialyse facilement à travers une membrane épaisse de collodion; elle paraît de constitution relativement peu complexe; elle est peu stable dans le sérum, étant détruite après chauffage à 70° pendant 15-30 minutes; elle est soluble dans l'alcool, ce qui permet de la séparer des protéines et d'obtenir un produit qui résiste aux températures élevées (100°). Le choc anaphylactique du cobaye étant dû à une hyper-excitabilité du vague, la substance en question doit agir en inhibant la contraction des muscles lisses. Les savants roumains proposent d'appeler cette substance, en raison de son origine, sous le nom de réticuline Metchnikoff, en l'honneur de celui qui appela le premier l'attention sur l'importance du système réticulo-endothélial (2).

Ces recherches, sur l'anaphylaxie *in vivo* s'accordent avec celles faites par Meyer (3) *in vitro*. Cet auteur a trouvé que la réaction anaphylactique de l'utérus de cobayes et de souris, sensibilisées au sérum de cheval et soumises ensuite au blocage par des substances colloïdales telles que l'encre de Chine ou le trypan-bleu, se trouve également inhibée *in*

(1) *Loco citato*.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, pp. 1617, 1619, 1620.

(3) *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CVI, p. 587.

vitro : pour provoquer chez ces animaux la contraction spécifique de l'organe isolé, il faut une dose de substance presque dix fois plus grande que chez les animaux sensibilisés dont le système réticulo-endothélial n'a pas été bloqué.

*
* *

Peut-on empêcher les accidents anaphylactiques en faisant varier la *sécrétion interne*, soit avant, soit après la sensibilisation ? Le problème, étudié par divers expérimentateurs, a donné des résultats à peu près uniformes ; on peut les résumer ainsi.

La thyroïdectomie, pratiquée avant la sensibilisation, diminue notablement la fréquence du choc chez le cobaye. Cette opération exerce une influence moins marquée chez le lapin ; cela ressort des expériences de Houssay et Cisneros (1), d'une part, et de celles de Fleischer et Wilhelm (2), d'autre part. Ces derniers ont vu que, chez les animaux éthyroïdés, la faculté de transmission de l'anaphylaxie passive est aussi prononcée que chez les animaux non opérés. Le même phénomène, observé chez les animaux sensibilisés au sérum, fut confirmé par de Casperi (3) pour les cobayes sensibilisés au blanc d'œuf. Pour ce qui est de la tension superficielle, elle est, d'après Fleischer et Wilhelm, diminuée chez les animaux thyroïdectomisés : elle est intermédiaire

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 886.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. LI, p. 115.

(3) *Soc. Turana di Sc. Natur.*, t. XXXVI, 1925.

entre la tension des animaux sensibilisés non opérés et celle des animaux neufs, auxquels l'antigène est injecté dans les veines pour la première fois.

Les recherches d'Arloing, Langeron et Monnier (1) ont porté sur des cobayes sensibilisés au blanc d'œuf, auxquels il était introduit, pendant plusieurs jours, sous la peau 0 gr. 5 de divers extraits endocriniens. Les extraits étaient administrés soit avant, soit après l'injection sensibilisante, toujours assez longtemps avant l'injection d'épreuve.

D'après ces auteurs, l'extrait de thyroïde a le pouvoir d'atténuer la sensibilité lorsqu'on l'administre avant la sensibilisation; il l'aggrave, au contraire, lorsqu'on administre l'extrait après. L'extrait d'hypophyse augmente la sensibilité; celui des surrénales l'atténue; les autres glandes sont sans action.

Ces auteurs signalent un fait curieux: les extraits endocriniens, injectés sous la peau, même à des cobayes neufs, ont pour effet de rendre ceux-ci hypersensibles, si bien que l'injection de cette substance, pratiquée le lendemain sous la dure-mère, provoque un choc léger. C'est surtout avec l'hypophyse et avec la surrénale que le phénomène en question s'observe; il se manifeste un peu moins avec l'extrait de thyroïdes. Contrairement à ce que l'on constate pour l'hypersensibilité classique, la durée de la sensibilisation est, dans ces cas, très courte:

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 853.

au bout de 12 jours, il n'en reste pas trace. Il semble donc que des sécrétions endocriniennes jouent normalement un certain rôle dans la sensibilisation.

∴

Dans un des chapitres précédents, nous avons déjà fait ressortir le rôle important que joue la température relativement au pouvoir toxique des sérums. Etant donné que la coagulation complète du sérum est suivie de la perte totale de sa toxicité, une coagulation partielle, nous sommes-nous dit, est peut-être capable de déterminer une atténuation de toxicité et de présenter, de ce chef, certains avantages au point de vue de l'anaphylaxie ; cette coagulation partielle devait naturellement respecter les caractères biologiques des sérums. Il fallait donc trouver des conditions dans lesquelles la coagulation s'effectuerait à une température inférieure à celle qui provoque la coagulation normale.

Sans entrer ici dans les détails pour lesquels nous renvoyons à l'article original (1), indiquons en quelques mots la technique qui nous a permis de coaguler les sérums à une température ne dépassant pas 60° C. Nous opérons sur du sérum desséché, auquel nous ajoutons deux parties d'eau distillée, au lieu de dix parties que l'on ajoute d'habitude pour déterminer la dissolution du sérum. En procédant ainsi, on obtient un liquide de consistance sirupeuse. Ce sérum sirupeux n'a plus son

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVII, p. 935.

point de coagulation à 70-75°, mais aux environs de 58-60°, c'est-à-dire à une température qui sauvegarde la totalité des propriétés biologiques.

Une fois desséché, le coagulum ainsi obtenu ne se redissout que difficilement. L'addition d'eau le gonfle; c'est tout au plus si le tiers de la masse totale passe dans ce cas en solution. Le sérum préparé dans les conditions indiquées se présente sous la forme d'émulsion opaque, ne rappelant en rien le sérum liquide, ni le sérum desséché dont il dérive. Cette émulsion renferme la totalité des anticorps présents dans le sérum initial. Grâce à sa nouvelle consistance, elle ne se solubilise que bien lentement dans l'organisme; aussi, injectée à des cobayes sensibilisés, cette émulsion est-elle incapable de provoquer le choc anaphylactique.

Rappelons qu'en partant de ces sérums coagulés à basse température, nous avons préparé des sérums pauvres en substances protéiques, donc, bien moins dangereux, au point de vue anaphylactique, que les sérums obtenus par coagulation spontanée du sang à la température du laboratoire (18-20°).

CHAPITRE VI

VACCINATION ANTIANAPHYLACTIQUE

Essai de vaccination active contre le poison contenu dans le sérum. Tentative d'immunisation passive. Préservation contre le choc par une seule injection faite quelques heures auparavant ; vaccination par petites doses et par doses subintrantes.

Préservation contre le choc au moyen de sérum chauffé à 80° ; application à l'anaphylaxie sérique locale. Vaccination par petites doses de sérum non chauffé. Vitesse d'apparition de l'immunité anti-anaphylactique, suivant le mode de vaccination. Vaccination par voie veineuse ou cérébrale. Immunisation anti-anaphylactique au cours de la séro-vaccination anti-charbonneuse.

Procédé des vaccinations subintrantes ; technique. Vaccination des cobayes sensibilisés contre des doses mortelles multiples ; application du procédé aux cobayes anaphylactisés passivement à l'égard du sérum. Vaccination des cobayes activement ou passivement sensibilisés au blanc d'œuf. Vaccination par plusieurs voies à la fois.

Anaphylaxie locale, justiciable du même procédé de vaccination ; expériences sur des lapins sensibilisés au blanc d'œuf et au sérum.

Application de la vaccination anti-anaphylactique aux animaux préparés avec des globules rouges. Utilisation du procédé au cours de la préparation des sérums thérapeutiques. Vaccination anti-anaphylactique des lapins au cours de l'immunisation contre des méningocoques, et des chèvres contre des gonocoques. Technique des injections en deux temps. Application de cette technique à l'immunisation des chevaux contre les méningocoques, contre les streptocoques. Procédé d'Ascoli pour éviter les accidents sériques.

Anaphylaxie rachidienne ; technique opératoire. Vaccination anti-anaphylactique contre le choc rachidien. Vitesse d'appa-

rition de l'anti-anaphylaxie suivant la voie de vaccination. Conduite du médecin au lit du malade ; voie de vaccination à choisir. Technique à suivre dans la méningite cérébro-spinale. Anti-anaphylaxie par voies digestives : vis-à-vis du sérum, du lait, du blanc d'œuf, chauffé et non chauffé, de la crépitine. Diverses voies de vaccination ; leurs avantages et inconvénients. Technique à suivre chez l'homme en cas de vaccination par voie sanguine.

Vaccination anti-anaphylactique considérée comme une désensibilisation. Comparaison de l'immunité anti-anaphylactique et de l'immunité antimicrobienne. Confirmation de l'idée de la désensibilisation ; expériences de R. Weil et A. Coca. Dose optima de la désensibilisation ; dose précritique.

Les procédés, décrits dans le chapitre précédent, ont ceci de commun que, malgré leur variété apparente, la plupart du temps ils reposent sur le même principe : ils tendent à empêcher le choc en atténuant la sensibilité de l'animal. L'acuité de perception du système nerveux se trouvait estompée soit par la narcose, soit par l'introduction dans l'économie d'un produit chimique plus ou moins toxique. La perte partielle ou totale de la sensibilité mettait de la sorte l'animal à l'abri des accidents graves ou mortels. Ces procédés sont cependant loin d'être d'une sûreté absolue. A ce manque de certitude, s'ajoute une durée assez courte d'action, l'efficacité de ces moyens étant généralement très limitée dans le temps.

Tout autre est le procédé basé sur la *vaccination antianaphylactique*. Son effet est durable. Il est toujours fidèle parce que spécifique.

*
* .

Rappelons que, tout au début, on croyait que le sérum était nocif parce qu'il renfermait un poison.

C'est ainsi que le phénomène d'anaphylaxie sérique fut interprété par les observateurs qui, les premiers, eurent à s'en occuper chez le cobaye : par Rosenau-Anderson et Otto, d'une part, par nous-même et notre collaboratrice Steinhardt, d'autre part.

Ce fut si bien la manière de voir de Rosenau-Anderson que, pour rendre le sérum inoffensif, ces auteurs se mirent à attaquer le prétendu poison au moyen des réactifs chimiques. Lorsqu'ils virent qu'ils n'y réussissaient pas, ils se mirent à immuniser des animaux contre ce poison. Pour y parvenir, ils s'y prirent exactement comme on s'y prend quand on veut vacciner contre une véritable toxine : leurs cobayes furent soumis à une série d'injections, chacune étant séparée de la suivante par l'intervalle réglementaire de six jours, chacune comportant une dose massive (5 centimètres cubes) de poison, c'est-à-dire de sérum de cheval. Après trois ou quatre injections, ils attendirent encore six jours, comme c'est l'habitude en cas d'immunisation, puis, ils procédèrent à l'injection d'épreuve. Cette épreuve n'ayant pas amené la mort de l'animal, ils en conclurent qu'ils avaient réalisé la vaccination active contre le poison du sérum. Le fait était exact, mais l'interprétation ne l'était pas, comme nous allons le voir.

*
**

C'est dans le même esprit que nous fîmes nous-même les premières tentatives pour prémunir les cobayes contre le choc. Notre objectif fut d'immuniser contre les accidents de l'anaphylaxie, non pas activement, comme l'ont essayé Rosenau et Anderson, mais passivement. A cet effet, nous avons pratiqué, chez des cobayes, une série d'injections massives de sérum de cheval et, dès que nous jugeâmes les animaux bien immunisés contre le poison contenu dans le sérum, nous saignâmes nos cobayes ; puis, nous mélangeâmes leurs sérums avec le sérum de cheval. En procédant ainsi, nous espérions neutraliser la substance toxique du sérum.

Notre espoir ne s'est pas réalisé, le sérum de cheval resta tout aussi toxique après cette opération qu'avant, et pour cause, comme nous le comprîmes ultérieurement. L'absence de neutralisation pourrait à la rigueur tenir à ce que le poison contenu dans le sérum n'était pas un bon antigène et, comme tel, ne donnait pas facilement d'anticorps. Tout en faisant cette réflexion, nous avons conçu quelques doutes sur l'authenticité du poison sérique. En admettant même qu'il en existe un, est-on autorisé, nous sommes-nous demandé, à transporter dans l'anaphylaxie des idées empruntées à l'immunité, celles notamment relatives à la vaccination, active ou passive ?

Nos hésitations ont pris plus de consistance lorsque, dans une de nos premières expériences, nous vîmes que, pour conférer l'immunité contre l'anaphylaxie, une seule injection de sérum de cheval

suffisait amplement, et non pas une série d'injections, comme le pratiquaient jusque-là Rosenau-Anderson et Otto.

Enfin, nos doutes firent place à la certitude que, dans l'anaphylaxie, les choses se passent autrement que dans l'immunité, le jour où nous constatâmes, non sans grand étonnement, que *le lendemain* de l'unique injection de sérum et même *quelques heures* après celle-ci, l'animal était déjà solidement vacciné contre les accidents anaphylactiques.

Dès lors, il est devenu clair pour nous que Rosenau-Anderson et Otto faisaient fausse route ; que l'hypothèse de poison dans le sérum devait être rejetée ; que le procédé d'immunisation, tel que le pratiquaient Rosenau-Anderson et Otto, ainsi que nous-même, au début de nos recherches, reposait sur une idée préconçue qui n'était pas exacte. Force nous fut de faire table rase de tout ce qui avait été fait et publié au sujet de la vaccination contre l'anaphylaxie et de chercher dans un ordre d'idées tout différent.

..

Un fait restait acquis : en vaccinant les cobayes contre l'anaphylaxie de la manière dont on vaccine contre une toxine, c'est-à-dire en leur injectant des doses massives de sérum à des intervalles déterminés, on employait une technique qui ne répondait point au but visé ; une pareille technique de vaccination pouvait même aller à l'encontre du

but, notamment dans les cas où l'on multipliait les injections de sérum.

Nous nous trouvâmes de la sorte en présence d'un phénomène extrêmement curieux et tout à fait inexplicable : des cobayes, anaphylactisés au sérum de cheval, devenaient, du seul fait d'avoir reçu une certaine dose non mortelle de ce même sérum, capables de supporter très rapidement une ou même deux doses mortelles de sérum. Au point de vue des conceptions régnantes sur l'immunité, ce fut un phénomène qui n'avait pas son pareil en biologie. Réduit à sa plus simple expression, il revenait à ceci : un poison — en admettant, jusqu'à nouvel ordre, qu'il en existe un dans le sérum — injecté à une dose non mortelle, préserve l'animal contre la dose sûrement mortelle de ce même poison, lorsque ce dernier est injecté une ou deux heures après. En d'autres termes : l'addition de deux doses de poison, dont une est sûrement mortelle, faite à une-deux heures d'intervalle, annihile l'action nocive de ce poison. Nous nous trouvions là devant un phénomène d'interférence jusque-là inconnu en biologie.

Laissant de côté le mécanisme intime de ce phénomène qui nous parut à l'époque des plus obscurs, nous nous efforçâmes, avant toute autre chose, d'en tirer un parti d'ordre pratique, en vue de la préservation de l'homme contre le choc anaphylactique.

Ce fut le point de départ de notre procédé de vaccination par petites doses et par doses subin-

trantes, sur lequel nous allons revenir après avoir dit quelques mots de la vaccination par les sérums chauffés.

..

Au cours des recherches sur la toxicité des sérums, nous avons constaté que les sérums chauffés sont d'autant moins toxiques qu'ils sont portés à des températures plus élevées et, de plus, qu'il existe un rapport direct entre la toxicité des sérums et la durée pendant laquelle ils ont été chauffés.

En étudiant l'action de la température sur les sérums, ainsi que le pouvoir que possèdent les sérums chauffés de protéger contre les accidents anaphylactiques, nous avons vu que l'on pouvait porter les sérums à une température assez élevée sans détériorer sensiblement leur pouvoir vaccinant. Sans entrer dans le détail de ces expériences, disons que le sérum, qui a été chauffé à 80°, s'est montré capable de préserver le cobaye contre le choc anaphylactique. Un tel sérum a l'avantage sur le sérum non chauffé, de posséder une toxicité minimale : comme nous l'avons déjà constaté précédemment, le sérum chauffé à 80° ne provoque pas de troubles sérieux chez les cobayes sensibilisés, même à doses élevées.

En injectant préventivement, à un cobaye hypersensible, 3 centimètres cubes de sérum chauffé à 80°, sous la peau ou dans le péritoine, on le rend réfractaire à l'injection consécutive d'une dose sûrement mortelle de sérum non chauffé, dans le cerveau.

Ce procédé de vaccination par le sérum chauffé, que nous essayâmes d'abord sur les animaux de laboratoire, trouva son application ensuite dans la pratique. Il fut utilisé, entre autres, par Stanculeanu et Nita (1) dans les circonstances suivantes. Ces auteurs avaient à faire des injections répétées de sérum de cheval dans la conjonctive de malades atteints d'affections oculaires. Chez certains de leurs malades, ils ont observé, à la suite de ce traitement, des accidents d'anaphylaxie locale : rougeur de la conjonctive et de la paupière, larmolement, œdème de la conjonctive bulbaire, chémosis conjonctival, œdème de la face avec adénite pré-auriculaire et sous-maxillaire.

Chez deux de ces malades, qui présentaient chaque fois des phénomènes particulièrement graves, ces auteurs eurent recours à ce qu'ils appellent « le vaccin de Besredka », qui n'est autre chose que du sérum dilué d'eau distillée (1 : 4) et chauffé à 83°. Chez les malades vaccinés de la sorte, l'injection de sérum normal, faite 24 heures après, ne provoquait plus aucun accident. Il en fut de même lorsque, trois jours plus tard, on eut à renouveler l'injection du sérum de cheval. La possibilité de vacciner la conjonctive contre l'anaphylaxie sérique locale, au moyen du sérum chauffé, fut de la sorte établie.

*
* *

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, p. 1112.

C'est en poursuivant des recherches sur la vaccination par les sérums chauffés, rendus atoxiques, que nous sommes arrivé peu à peu à la conviction que l'on pouvait obtenir un effet vaccinant, ou anti-anaphylactique, sans faire courir aucun risque à l'animal, notamment en usant de doses extrêmement faibles de sérum non chauffé, pouvant passer complètement inaperçues de l'animal sensibilisé.

Nous ne tardâmes pas, en effet, à constater ce fait important que le cobaye, en puissance d'anaphylaxie, supporte, dans le cerveau, une dose sûrement mortelle de sérum ($1/8$ de cc.) sans manifester le moindre trouble, si on a soin de lui injecter préalablement $1/50$ ou même $1/100$ de centimètre cube de sérum dans le péritoine, par exemple, c'est-à-dire une dose 200 à 500 fois inférieure à la dose dangereuse.

Fait des plus importants et tout à fait inattendu, cette immunité qui est obtenue par l'injection d'une dose faible, s'établit d'une façon extrêmement rapide : l'immunité contre le choc anaphylactique peut être réalisée en quelques heures ou même en quelques minutes. Prenons un cas concret. Soit un cobaye anaphylactisé au sérum de cheval ; injectons-lui sous la peau $1/20$ de centimètre cube de ce même sérum, ce qui est une dose au moins 50 fois inférieure à la dose nocive. Le cobaye supporte cette injection sans le moindre inconvénient et, aussitôt, il commence à s'antianaphylactiser. Si bien que, trois-quatre heures plus tard, on peut lui injecter, dans les centres nerveux ou dans la circulation

générale, une dose sûrement mortelle ou même deux doses mortelles, sans qu'il en ressente le moindre malaise.

La petite dose de sérum (1/20 de cc.), injectée préventivement sous la peau, a rempli dans le cas particulier l'office de véritable vaccin antianaphylactique.

Suivant que l'on introduit la petite dose de sérum sous la peau, dans le péritoine, dans le rachis, dans les veines ou dans le cerveau, l'immunité antianaphylactique s'établit avec une rapidité plus ou moins grande. En chiffres ronds, l'immunité antianaphylactique est acquise quatre heures après l'injection sous-cutanée, une ou deux heures après l'injection intrapéritonéale ou intrarachidienne ; à la suite d'une injection intraveineuse ou intracérébrale, elle s'établit d'une façon pour ainsi dire instantanée.

*
**

Voici, à titre d'illustration, un fait tiré de la pratique vétérinaire qui a la valeur d'une expérience de laboratoire.

Alexandrescu et A. Ciuca (1), appelés à soumettre à la sérovaccination anticharbonneuse 180 bovidés, 150 vaches laitières et 30 veaux, eurent, les premiers, recours au procédé que nous venons de décrire. Lors des sérovaccinations antérieures, ces animaux présentaient des troubles anaphylactiques

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, p. 687

très graves dont, cette fois-ci, ces expérimentateurs essayèrent de les préserver.

Ils divisèrent leurs animaux en deux lots : ceux du premier lot, composé de 90 sujets, reçurent sous la peau, à titre préventif, 1 centimètre cube de sérum anticharbonneux de cheval ; les animaux du deuxième lot, qui devaient servir de témoins, ne reçurent aucune injection préventive. Cinq heures après, tous les animaux, au nombre de 180, furent soumis à la sérovaccination ; celle-ci consistait en injection de cinq centimètres cubes de sérum anticharbonneux et de 1/2 centimètre cube d'émulsion de bactériidies.

Voici quel fut, d'après les auteurs, le résultat de cette expérience : « On n'observa, durant les 24 heures qui suivirent la sérovaccination, aucun symptôme d'anaphylaxie, même léger, chez les 90 animaux ayant subi l'injection antianaphylactique. Au contraire, 10 individus (sur 90) appartenant au lot témoin présentèrent des accidents anaphylactiques se traduisant par un œdème du museau avec hypersalivation ou un œdème des muqueuses, vulvaire et anale, s'accompagnant de coliques ».

..

La rapidité surprenante avec laquelle s'établit l'état antianaphylactique nous permit de réaliser, à la faveur d'une série d'injections consécutives, une immunité d'une solidité à toute épreuve, en un temps extrêmement court.

La petite dose de sérum qui, dans l'expérience citée plus haut, remplit la fonction de vaccin, préserve, comme nous l'avons fait remarquer, contre une ou, tout au plus, deux doses mortelles de sérum.

Il y a des cas où l'on a besoin d'administrer des doses massives de sérum et d'être, par conséquent, prêt à injecter d'emblée plusieurs doses mortelles de sérum. Il peut arriver aussi que l'on se trouve en présence de sujets naturellement hypersensibles ou de sujets sensibilisés par des injections antérieures de sérum. Pour aller plus vite, on peut être appelé à recourir à la voie veineuse. Or, en pareils cas le procédé des *vaccinations subintrantes* se trouve tout indiqué.

Voici en quoi il consiste : au lieu d'une seule injection de sérum, on en fait deux, trois ou même quatre. A chaque nouvelle injection, qui suit de quelques minutes la précédente, on augmente la dose de sérum. Chacune d'elles renforce davantage la résistance de l'animal, si bien que l'on arrive très rapidement à créer chez lui un état d'antianaphylaxie d'une solidité remarquable. En voici un exemple.

Un cobaye anaphylactisé reçoit, à titre de vaccin, $1/40$ de centimètre cube de sérum dans les veines, la dose mortelle étant de $1/20$ de centimètre cube. A la suite de cette première injection, qui ne provoque aucun trouble appréciable, l'animal est à même de supporter, cinq minutes plus tard, $1/10$ de centimètre cube de sérum, soit une dose

deux fois mortelle. Cette deuxième injection fait à son tour office de vaccin, ce qui permet à l'animal de supporter, deux minutes plus tard, $1/4$ de centimètre cube, soit cinq doses mortelles. Deux minutes après, ce même animal va pouvoir recevoir d'emblée un centimètre cube dans les veines, c'est-à-dire 20 doses mortelles, sans présenter le moindre trouble. Toutes ces injections sont faites, l'une après l'autre, sans qu'on ait même besoin de retirer la canule de la veine.

En moins de dix minutes, on arrive, par ce procédé des injections subintrantes, à vacciner facilement le cobaye contre vingt doses mortelles. Nous avons pu nous assurer que l'on pouvait vacciner par ce moyen contre autant de doses mortelles que l'on désire.

*
* *

Voici un autre exemple portant sur des cobayes *passivement* anaphylactisés, c'est-à-dire sur des cobayes neufs ayant reçu du sérum d'un lapin préparé au moyen de l'albumine de cheval. Le degré d'hypersensibilité de ces cobayes était tel qu'ils succombaient invariablement à l'injection de $1/80$ à $1/40$ de centimètre cube de sérum normal de cheval dans les veines.

L'un de ces cobayes passivement anaphylactisés, fut soumis à des vaccinations subintrantes de la façon suivante. Cet animal a reçu :

A midi 10, $1/20$ de centimètre cube de sérum dans le péritoine ;

A 1 heure 30, 5 centimètres cubes de sérum dans le péritoine ;

A 3 heures 30, 1/10 de centimètre cube de sérum dans la veine jugulaire ;

A 3 heures 35, 1/2 de centimètre cube de sérum dans la veine jugulaire ;

A 3 heures 45, 5 centimètres cubes de sérum dans la veine jugulaire.

Voilà donc un cobaye qui aurait sûrement succombé à la dose de 1/40 de centimètre cube de sérum, et qui supporte d'emblée, à la suite de quatre vaccinations subintrantes, 5 centimètres cubes de sérum dans les veines, c'est-à-dire plus de 200 doses mortelles, sans présenter le moindre symptôme anaphylactique.

*
* *

Voici encore un autre exemple extrait, au hasard, de notre cahier d'expériences. Il s'agit cette fois de cobayes sensibilisés activement au moyen du blanc d'œuf.

Un de ces cobayes est éprouvé avec 1/100 de centimètre cube de blanc d'œuf, par la veine jugulaire ; ce cobaye est pris aussitôt d'accidents anaphylactiques et il meurt en deux minutes.

Un autre cobaye de la même série est éprouvé avec 1/500 de centimètre cube de blanc d'œuf ; une minute après l'injection, il présente également des accidents anaphylactiques et il meurt au bout de quatre minutes.

La dose mortelle est donc égale, pour cette série d'expériences, à $1/500$ de centimètre cube.

Cela établi, nous soumettons un troisième cobaye de cette série à des vaccinations subintrantes. Nous commençons par lui injecter $1/2.000$ de centimètre cube de blanc d'œuf dans la veine jugulaire ; il ne réagit pas. Deux minutes après, nous lui injectons $1/500$ de centimètre cube, c'est-à-dire, une dose mortelle ; il ne réagit pas non plus. Dix minutes après, il reçoit $1/50$ de centimètre cube. Comme il ne présente aucune réaction, on lui injecte, dix minutes après, dans la veine jugulaire du côté opposé, $1/5$ de centimètre cube ; pas de réaction. Voyant cela, nous lui injectons, 10 minutes après, deux centimètres cubes de blanc d'œuf non dilué ; à la suite de cette injection, le cobaye paraît visiblement incommodé, mais il se rétablit aussitôt.

Voilà donc un cobaye hypersensible au blanc d'œuf, qui a pu résister, à la faveur de quatre injections subintrantes, effectuées en l'espace de quarante minutes, à 1.000 doses mortelles, sans ressentir le moindre trouble anaphylactique.

*
* *

Le cas suivant n'est pas moins démonstratif. Un lot de cobayes est sensibilisé *passivement* avec du sérum d'un lapin qui avait reçu plusieurs injections de blanc d'œuf sous la peau.

On établit la dose mortelle : elle est de $1/500$ de centimètre cube de blanc d'œuf, en injection intra-

veineuse et de $1/200$ de centimètre cube en injection intracérébrale.

A deux cobayes de cette série, on injecte dans les veines $1/1.000$ de centimètre cube, puis successivement : $1/100$ de centimètre cube, $1/4$ de centimètre cube, 1 centimètre cube et, finalement, 2 centimètres cubes. Ces injections sont faites, l'une après l'autre, à cinq minutes d'intervalle.

Deux autres cobayes, sensibilisés de même, reçoivent dans la veine jugulaire $1/1.000$ de centimètre cube d'abord, puis aussitôt après $1/100$ de centimètre cube. On leur injecte ensuite $1/2$ centimètre cube dans le péritoine. Les injections ultérieures sont faites dans les veines : une heure après, $1/4$ de centimètre cube ; dix minutes après, 1 centimètre cube ; trois minutes après, on introduit dans la veine jugulaire du côté opposé, en une seule fois, 2 centimètres cubes de blanc d'œuf.

A la suite de cette injection de deux centimètres cubes de blanc d'œuf (dilué à moitié d'eau physiologique), les cobayes ne manifestèrent aucun trouble, alors que leurs témoins succombaient, au bout de deux ou trois minutes, à l'injection de $1/500$ de centimètre cube, c'est-à-dire à une dose mille fois plus faible.

Les animaux ainsi vaccinés résistent ensuite à toutes les épreuves, si sévères soient-elles : on peut leur injecter des doses cent et mille fois mortelles de sérum ou de blanc d'œuf dans le péritoine, dans le cerveau, dans le canal rachidien ou dans les

veines ; à toutes ces injections, ils opposent une indifférence à peu près absolue.

Dans les exemples que nous venons de citer, les cobayes ont été vaccinés par la voie veineuse ou par la voie péritonéale. On peut les vacciner, en suivant le même principe, par n'importe quelle voie. Ainsi, nous avons eu des animaux qui, vaccinés par la voie sous-cutanée, résistèrent ensuite aux épreuves les plus sévères dans le péritoine, dans le cerveau, dans le rachis ou dans les veines.

On peut emprunter, pour vacciner, plusieurs voies à la fois : on peut commencer par une injection sous-cutanée, la faire suivre d'une injection intraveineuse et terminer par une injection intrarachidienne. Un animal pareillement vacciné résiste, dans la suite, à n'importe quelle dose de sensibiligène correspondant en n'importe quel point de l'organisme.

*
* *

Les phénomènes d'anaphylaxie, dite locale, sont-ils passibles des mêmes procédés ?

Les premières recherches dans cette voie ont été faites par notre collaborateur Grineff (1). Cet auteur a sensibilisé des lapins au moyen du blanc d'œuf chauffé. A partir de la quatrième injection sous-cutanée, commençaient à apparaître des lésions

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 979.

cutanées caractéristiques ; celles-ci allaient en s'accroissant lors des injections ultérieures.

Afin d'empêcher ces lésions de s'étendre et de s'aggraver, l'auteur injecta à deux lapins, la veille de la quatrième injection sous-cutanée, deux centimètres cubes de solution de blanc d'œuf dans la veine de l'oreille ; puis, le lendemain de cette injection vaccinnante, il leur fit, ainsi qu'à deux lapins témoins traités comme les premiers, mais non vaccinés, la quatrième injection (10 cc.) de blanc d'œuf sous la peau.

Les deux lapins témoins, non préparés, eurent, quelques jours après, une forte infiltration de la peau, comme il fallait s'y attendre, tandis que les deux lapins vaccinés ne présentèrent rien d'anormal.

Des phénomènes de même ordre furent observés à la suite de la cinquième et de la sixième injection sous-cutanée. Les deux témoins présentaient, après chaque nouvelle injection sous la peau, un gros œdème allant jusqu'à la nécrose, tandis que les deux lapins, soumis la veille à une vaccination anti-anaphylactique, restaient indemnes.

De ces expériences, Grineff a conclu que l'anaphylaxie locale, tout comme l'anaphylaxie générale, peut être enrayée par le procédé des petites doses.

Des expériences analogues ont été faites par deux autres de nos collaborateurs, Manoukine et Potirailovsky (1). Ces auteurs ont sensibilisé des lapins au

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIII, p. 219.

moyen du sérum de cheval. Afin de préserver leurs animaux contre l'anaphylaxie cutanée locale, ils ont fait précéder les injections sous-cutanées d'une toute petite injection de ce même sérum, dans les veines. En procédant ainsi, ils ont pu constater, pour le sérum de cheval, tout comme Grineff pour le blanc d'œuf, l'action protectrice des petites doses : ils ont réalisé de la sorte la vaccination antianaphylactique vis-à-vis des lésions cutanées.

••

Le procédé de vaccination par petites doses a trouvé plusieurs applications d'ordre pratique en ce qui concerne, d'abord, la préparation des animaux au moyen des globules sanguins (1), puis, l'immunisation de grands animaux au moyen des cultures microbiennes. Cette dernière pratique, surtout importante au point de vue économique, est aujourd'hui d'usage courant dans la préparation des sérums thérapeutiques.

Commençons par les sérums hémolytiques.

Ceux qui ont l'habitude de préparer ces sérums connaissent les accidents qui parfois obligent d'interrompre leur fabrication. La première injection faite au lapin de sang d'un autre animal — mouton, oie, poule — n'offre généralement pas de difficulté. Celle-ci apparaît dix-quinze jours après, au moment où l'on procède à la seconde ou à la troisième injection. Il arrive notamment que, à la

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVII, p. 266.

suite de la réinjection du sang dans les veines, le lapin manifeste d'abord un certain malaise ; de minute en minute, ce malaise s'aggrave, et il n'est pas rare de voir l'animal, à peine l'injection terminée, aux prises avec des convulsions violentes, suivies de phénomènes paralytiques ; ces accidents, toujours graves, se terminent parfois par la mort.

Or, il suffit d'introduire dans les veines, la veille de la seconde injection, ou une heure avant, ou même quelques minutes avant, une petite dose de sang homologue ($1/5$ à $1/2$ cc.), pour préserver le lapin, non seulement contre la mort subite, mais encore contre les accidents qui viennent d'être décrits.

En se conformant à la technique indiquée, on arrive à obtenir, en 3-4 injections intraveineuses, des sérums hémolytiques très actifs et cela sans faire courir à l'animal aucun danger.

••

En utilisant le même procédé, on peut obtenir des sérums antimicrobiens et antiendotoxiques fort actifs, sans avoir à déplorer une perte d'animaux au cours de l'immunisation (1). On connaît aujourd'hui les dangers que comportent les injections des émulsions microbiennes par la voie veineuse. Tous ceux qui s'occupent de l'immunisation ont vu des chevaux tomber par terre dans les quelques minutes qui suivent l'injection de microbes. Dans cer-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXI, p. 81.

tains cas, les chevaux ne se relèvent plus; ces accidents, au cours de l'immunisation avec des corps microbiens, sont loin d'être rares.

Instruits par les expériences relatives aux hématies, nous avons essayé, par le même procédé, de combattre les accidents consécutifs à l'injection de microbes. Nous avons commencé par appliquer ce procédé à des lapins, immunisés contre des méningocoques par la voie veineuse. Nous avons pu nous assurer que rien n'était plus facile que de les préserver de la sorte contre des doses sûrement mortelles de microbes.

Fort de ces résultats que nous avons eu l'occasion de vérifier bien des fois depuis, nous conseillâmes à notre collaborateur L. Cruveilhier d'appliquer le même procédé à l'immunisation des chèvres contre le gonocoque et contre le bacille diphtérique (1). L'expérience a montré que les chèvres, préparées comme nous venons de l'indiquer, ne présentaient jamais, au cours de l'immunisation par la voie veineuse, de troubles appréciables.

Ces injections sont pratiquées en deux temps : la première comporte une dose à peu près dix fois plus faible que la seconde. Au début de nos expériences, l'intervalle entre les deux injections était de 24 heures. Dans la suite, nous l'avons réduit à 3 heures, puis successivement, à 1 heure et à 10 minutes.

Fait intéressant à noter, la réaction, consécutive à la seconde injection comportant des émulsions

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 38.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 36.

chargées de microbes, est toujours en ces cas relativement faible. Cette réaction thermique n'est pas sensiblement plus élevée que celle observée après la première injection comportant cependant une dose dix fois moindre de microbes. Dès le lendemain, la température des animaux préparés comme il vient d'être indiqué, est déjà normale la plupart du temps et les chevaux continuent à s'alimenter comme d'habitude.

..

Le procédé des petites doses, élaboré par nous pour les lapins, a été appliqué par Dopter et Briot (1) à l'immunisation des chevaux contre les méningocoques. « Le contraste est frappant, déclarent ces auteurs, entre les résultats de ces injections, pratiquées en deux fois, et ceux où l'émulsion a été injectée totalement d'emblée. Non seulement on a pu faire supporter impunément à ces chevaux la dose injectée la semaine précédente, mais encore des doses progressivement croissantes ».

M. Ciuca (2) a utilisé le procédé des petites doses au cours de la préparation des sérums antistreptococcique et antidysentérique. Dix minutes avant l'injection de la dose totale de virus, il leur administrait, sur notre conseil, un dixième ou un vingtième de cette dose. Avant l'emploi du procédé en

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 174.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XIX, p. 174.

question, trois chevaux sur cinq succombaient aux accidents anaphylactiques. Depuis que le procédé des petites doses est appliqué, Ciuca n'a plus observé d'accidents mortels. D'après lui, non seulement on épargne la vie aux chevaux, mais on conduit l'immunisation d'une façon plus régulière. Ainsi, autrefois, la température montait lentement et restait élevée pendant trois à quatre jours; depuis que l'on vaccine les chevaux antianaphylactiquement, la température monte rapidement, puis tombe presque régulièrement dans les 18 heures. L'état général reste bon; l'animal conserve son appétit et sa vivacité, ce que l'on ne voyait pas auparavant.

Ciuca a remarqué que les accidents en question s'observaient avec une fréquence toute particulière chez les chevaux que l'on immunisait au moyen des cultures dysentériques. Dans une série de sept chevaux, l'auteur a vu un jour six succomber après avoir présenté les crises classiques; chaque injection d'émulsion microbienne était suivie d'une élévation de la température (39°), d'anorexie et parfois de selles diarrhéiques. Depuis l'emploi des petites doses préalables, aucun de ces troubles ne fut observé; la température montait rapidement à 39-40°, mais ne se maintenait pas à cette hauteur plus de 12 heures; l'état général restait bon pendant toute la durée de l'immunisation.

Le procédé des petites doses constitue donc un moyen efficace d'empêcher les accidents mortels au cours de l'immunisation des animaux; il réduit

de beaucoup la période fébrile et supprime à peu près complètement le mauvais état général qui, d'ordinaire, persiste pendant quelques jours après chaque injection.

*
**

Comment les accidents anaphylactiques peuvent-ils être évités chez l'homme ?

Nous n'insisterons pas ici sur les nombreuses tentatives faites pour détruire la soi-disant « substance toxique » des sérums. Nous ne parlerons pas non plus des produits chimiques multiples qui avaient été proposés pour empêcher le choc. Il en a été déjà question ailleurs.

Rappelons, pour mémoire, le procédé préconisé par Auer, qui consiste à administrer préventivement de l'atropine. Sans entrer dans les détails de ces expériences, faisons remarquer que Friedberger et Mita, puis Mita seul (1), les ont répétées en se conformant aux indications de Auer ; ils n'ont pas pu constater un effet préventif appréciable de l'atropine.

Ascoli (2) proposa, pour éviter les accidents anaphylactiques, de faire varier la nature des sérums. On injecterait, par exemple, une fois du sérum de cheval ; la fois suivante, ce serait du sérum de chèvre ; si une nouvelle intervention sérique était jugée nécessaire, on emploierait du sérum de dro-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, t. XI, p. 509.

(2) *Deutsche mediz. Woch.*, 30 juin 1910, p. 1213.

madaire, par exemple. En procédant ainsi, on serait sûr, d'après Ascoli, de se mettre à l'abri des accidents sériques. C'est à ces sérums que le savant italien donna le nom d'anallergétiques, pour indiquer ainsi leur propriété de ne pas donner de troubles allergiques, ou anaphylactiques.

Certes, le moyen préconisé par Ascoli est sûr, mais il ne paraît pas pratique. D'abord, il n'est pas facile, même contre une seule variété de virus, d'avoir des sérums provenant de chevaux, de chèvres, de moutons ou de dromadaires, possédant un titre antitoxique élevé et exactement dosé. En admettant que l'on surmonte cette difficulté, il faut, pour éviter les confusions, que chaque personne possède une sorte de dossier sérique où serait inscrite l'espèce animale ayant fourni le sérum ; le malade présenterait ce dossier au médecin, chaque fois que l'on jugerait opportun de faire une nouvelle injection de sérum. On conviendra que, dans la pratique courante, il est infiniment plus simple de se garer des accidents en ayant recours au même sérum et en utilisant le procédé des petites doses ou des doses subintrantes.

Notons toutefois que, dans certains cas particuliers, notamment dans le cas de vaccination active par mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques, l'idée d'Ascoli peut trouver son application. Afin de ne pas sensibiliser vis-à-vis du sérum de cheval les sujets devant être vaccinés contre la diphtérie par le mélange en question, Hooker a proposé d'employer, en vue de cette vaccination, des sérums antidi-

phtériques provenant d'animaux autres que le cheval (1).

*
* *

Nous avons déjà fait ressortir qu'en France les accidents sériques étaient rares et nous avons indiqué la raison principale de cette rareté relative. Celle-ci était réelle il y a quelques années; elle ne l'est plus maintenant, surtout depuis que l'on s'est mis à injecter des sérums thérapeutiques dans le canal rachidien et dans les veines. Il est même certain que les accidents anaphylactiques ne peuvent manquer de se multiplier, étant donné le nombre considérable d'individus ayant déjà reçu du sérum. C'est au cours de la méningite cérébro-spinale que les injections de sérum comportent des risques particulièrement sérieux; aussi, avons-nous jugé utile d'étudier cette question au point de vue expérimental.

En collaboration avec Mlle Lissowsky, nous avons montré (2) qu'il était facile de reproduire le tableau classique de l'anaphylaxie chez les cobayes si l'on fait l'injection seconde par la voie intra-rachidienne. On n'a qu'à sensibiliser des cobayes au sérum de cheval, comme on le pratique d'ordinaire, puis à leur injecter, une quinzaine de jours après, du sérum — de 1/2 à 1/15 de centimètre cube — dans le premier espace intervertébral, juste au-dessus du sacrum.

(1) *Journ. of Immunol.*, t. IX, 1924, p. 7.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, 1910, p. 1400.

Faisons remarquer que l'injection intra-rachidienne de sérum détermine souvent un faux choc qui suit de très près l'injection : il s'agit là d'un choc traumatique dont l'animal se remet, d'ailleurs, très vite. Les vrais symptômes anaphylactiques ne commencent à se dérouler qu'après un délai de deux à cinq minutes.

Dès que la possibilité de provoquer le syndrome d'anaphylaxie par la voie rachidienne fut établie, nous nous sommes mis en devoir de créer un état antianaphylactique. Nous acquîmes bientôt la certitude que, en ces cas également, la vaccination par petites doses assure au cobaye l'immunité d'une façon absolue.

*
* *

Sans entrer dans les détails de ces expériences, qu'il nous suffise de remarquer que, quelle que soit la voie de la vaccination, que celle-ci soit faite sous la peau, dans le rachis ou dans les veines, on est toujours certain de pouvoir préserver l'animal contre l'anaphylaxie rachidienne. La différence que l'on observe, suivant la voie de la vaccination, ne porte que sur la rapidité avec laquelle l'immunité antianaphylactique s'établit.

A ce point de vue, la voie sous-cutanée est la moins favorable de toutes, l'antianaphylaxie étant assez longue à apparaître : le cobaye, vacciné par la voie sous-cutanée, n'acquiert l'immunité contre l'épreuve rachidienne qu'à partir de la cinquième heure.

La vaccination par la voie rachidienne est notablement plus rapide : c'est à elle que l'on aura recours chez l'homme au cours de la méningite cérébro-spinale, toutes les fois qu'on le pourra. Les expériences sur le cobaye montrent que l'antianaphylaxie est déjà complète, en ce cas, au bout d'une ou de deux heures, au maximum. L'immunité s'établit donc par la voie rachidienne à peu près deux fois plus vite que par la voie sous-cutanée.

La voie de vaccination la plus rapide est la voie veineuse ; tout en étant la plus expéditive, elle est aussi la plus sûre. Il ressort de nos expériences que l'animal, vacciné par la voie veineuse, est déjà en possession de l'immunité anti-anaphylactique au bout de dix à quinze minutes.

*
*.

Quelle doit être, au point de vue des mesures antianaphylactiques à prendre, la conduite du médecin au lit du malade ?

Il est, certes, utile d'être préalablement renseigné sur le passé sérique du malade ; mais ce renseignement n'est pas absolument indispensable. D'abord, le malade ne saurait le fournir dans bien des cas ; de plus, certains sujets réagissent fortement, pour des raisons qui nous échappent encore, déjà à la première injection de sérum.

Nous conseillons donc de commencer par tâter la sensibilité du malade, et cela dans tous les cas indistinctement. On injectera une très faible dose de sérum, tout comme si la personne avait été en

état d'anaphylaxie. Cette recommandation est particulièrement utile lorsqu'on se propose d'introduire ensuite le sérum directement dans les veines ou dans le canal rachidien.

Cela posé, quelle va être la voie de vaccination à adopter? Le choix de cette voie sera dicté par l'état du malade et par l'urgence qu'il y a à intervenir plus ou moins rapidement. Dans la pratique, c'est au cours de la méningite cérébro-spinale que l'on a le plus à redouter les accidents sériques.

Plusieurs cas peuvent se présenter.

On est appelé auprès d'un malade chez lequel on suppose une infection à méningocoques. Faute de certitude, on préfère ne pas intervenir de suite et attendre jusqu'au lendemain les résultats du laboratoire. Dans ce cas, on ne doit pas quitter le malade, à notre avis, sans lui avoir injecté 10 à 20 centimètres cubes de sérum antiméningococcique sous la peau. Le malade n'en tirera aucun profit, au point de vue de sa méningite; mais, il bénéficiera de l'injection sous-cutanée, au point de vue antianaphylactique. Car, si le lendemain on décide d'injecter du sérum antiméningococcique dans la cavité rachidienne, il aura déjà été vacciné contre l'anaphylaxie et il pourra supporter d'emblée 30 à 40 centimètres cubes de sérum.

..

Voici un autre cas :

On se trouve en foyer épidémique. Le diagnostic de méningite cérébro-spinale n'est pas douteux,

aussi décide-t-on d'injecter dans le rachis, séance tenante, 20 à 30 centimètres cubes de sérum. Si le cas n'est pas urgent, on commencera par injecter dans la cavité rachidienne 2 centimètres cubes. On laissera le malade se reposer une à deux heures, après quoi, on lui injectera, par la même voie, la dose totale de sérum, c'est-à-dire 20 à 30 centimètres cubes.

Si le cas est urgent, si l'on estime que chaque heure qui s'écoule enlève au malade des chances de guérison, on pratiquera la vaccination antianaphylactique par la voie veineuse. On commencera par diluer le sérum dans dix fois son volume d'eau physiologique et on injectera 1 centimètre cube de cette solution dans la veine du pli du coude. Le malade réagira ou ne réagira pas. S'il ne réagit pas, on attendra 3 à 5 minutes, puis on injectera 3 centimètres cubes de cette même solution. S'il ne présente encore aucun trouble, on réinjectera, deux minutes après, 10 centimètres cubes; enfin, après un nouvel intervalle de deux minutes, on pratiquera la dernière injection, comportant 25 centimètres cubes de solution.

Dès lors, le malade peut être considéré comme vacciné contre les accidents anaphylactiques; nous avons pu nous en assurer dans nombre de cas. La personne, ainsi vaccinée, peut recevoir impunément, dix minutes après, en injection intraveineuse ou intrarachidienne, 10-20-30 centimètres cubes de sérum pur, non dilué.

Ces injections subintrantes, qui se suivent à

quelques minutes d'intervalle, peuvent être pratiquées, sans que l'aiguille soit retirée de la veine.

Ces quelques exemples suffisent pour orienter le médecin, dans chaque cas particulier, sur le meilleur mode de vaccination à employer. Qu'il s'agisse de la méningite cérébro-spinale ou de toute autre maladie, il n'y a qu'à se rappeler qu'il faut :

Trois ou quatre heures, pour obtenir la vaccination antianaphylactique par la voie sous-cutanée ;

Une ou deux heures, pour obtenir la vaccination antianaphylactique par la voie rachidienne ;

Dix minutes à un quart d'heure, pour réaliser la vaccination antianaphylactique par voie veineuse.

*
..

Il nous reste à dire quelques mots sur l'antianaphylaxie par la voie digestive.

Au cours de nos recherches sur l'anaphylaxie vis-à-vis du lait (1), nous avons constaté que les cobayes, sensibilisés au lait, se laissaient facilement antianaphylactiser par la voie buccale ou rectale. Pour les cobayes sensibilisés au sérum de cheval, nous avons pu établir (2) qu'à la suite de la vaccination par la voie rectale, les cobayes deviennent également susceptibles de résister à une dose sûrement mortelle de sérum dans le cerveau. Nous essayâmes aussi de vacciner nos cobayes par la voie buccale, mais ces tentatives n'ont pas donné, d'abord, de résultats nets.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXIII, janvier 1909.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXV, p. 478.

Certains faits observés dans la suite, au cours des recherches sur l'anaphylaxie au blanc d'œuf, nous ont incité cependant à reprendre ces essais. Voici les faits auxquels nous faisons allusion.

Des expériences, sur lesquelles il serait trop long de nous étendre ici, nous ont montré que les cobayes, sensibilisés au blanc d'œuf, tout comme les cobayes qui le sont au lait, se prêtent à la vaccination antianaphylactique par la bouche; seulement, pour réaliser cette vaccination, il faut s'y prendre d'une manière spéciale.

Contrairement à ce qui se passe dans le cas du lait, l'expérience nous a montré qu'un cobaye, sensibilisé à l'albumine d'œuf, peut ingérer jusqu'à 5 centimètres cubes de blanc d'œuf, et demeurer pendant les premières 24 heures, aussi hypersensible qu'avant l'ingestion de l'œuf : lorsqu'il est soumis à l'épreuve par la voie veineuse ou cérébrale, il est pris d'accidents anaphylactiques et meurt en quelques minutes.

Cependant, si au lieu de procéder à l'injection d'épreuve dans les 24 heures, comme on le fait d'ordinaire, on attend deux ou trois jours, après le repas vaccinant, on constate que l'état anaphylactique a déjà cédé la place à celui de l'antianaphylaxie.

En présence de ces faits, nous nous sommes naturellement demandé si les résultats négatifs de nos premiers essais de vaccination par voie buccale, contre l'anaphylaxie sérique, ne tenaient pas à ce que nous n'avions pas attendu assez longtemps

avant de procéder à l'injection d'épreuve. En effet, il résulte de nos expériences, instituées depuis, que ce qui est vrai pour le blanc d'œuf, l'est aussi, dans une grande proportion de cas, pour le sérum : lorsque, après avoir administré du sérum, on attend 48 heures, on constate effectivement l'apparition d'un état antianaphylactique ; seulement, ce fait n'est pas aussi constant qu'après l'injection parentérale de sérum.

Nous pouvons donc dire, d'une façon générale, que quelle que soit la substance anaphylactisante, qu'il s'agisse du lait, du blanc d'œuf ou même du sérum, l'état anaphylactique peut être levé par l'administration de la substance correspondante par la bouche ou par le rectum.

..

A la suite de ces expériences, on a cherché à obtenir l'antianaphylaxie par voie digestive aussi pour d'autres substances. Citons, entre autres, les recherches de Grineff (1) sur le blanc d'œuf chauffé et celles de Ch. Richet sur la crépitine (2).

Nous avons déjà signalé ce fait curieux que le blanc d'œuf chauffé se comporte, au point de vue de l'anaphylaxie, tout autrement que le blanc d'œuf cru. Il n'était pas sans intérêt de savoir comment se comporterait le blanc d'œuf chauffé, au point de vue de l'antianaphylaxie. Sur notre conseil, Grineff a fait

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 344.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, 1911, p. 252.

avalier du blanc d'œuf chauffé à des cobayes sensibilisés vis-à-vis de ce dernier. Il a pu constater que la voie buccale se prêtait, en effet, très bien à l'obtention de l'état antianaphylactique.

Ch. Richet, à son tour, réussit à antianaphylactiser des chiens contre la crépitine. Il relate l'histoire d'un animal, préalablement sensibilisé, qui a reçu de la crépitine par la bouche, et qui, deux jours après, supporta, en injection intraveineuse, une dose sûrement toxique de ce produit sans en être nullement incommodé.

∴

En résumé, on crée l'état antianaphylactique par toutes les voies : buccale, rectale, sous-cutanée, intrapéritonéale, intracérébrale, intrarachidienne et intraveineuse.

La voie buccale, tout en étant la plus inoffensive, est la moins rapide : l'immunité antianaphylactique nécessite, au moins, un ou deux jours pour s'établir.

La vaccination par la voie rectale est plus prompte, mais elle est sujette à des aléas : la résorption de l'antigène par la muqueuse rectale peut varier suivant les individus et suivant la nature de l'antigène

La vaccination par la voie intrapéritonéale et surtout par la voie intracérébrale, confère l'immunité en quelques minutes ou en une heure, tout au plus. L'immunité est aussi solide que sûre ; mais ces

voies, qui sont d'accès facile chez les animaux, sont impraticables chez l'homme.

Reste la vaccination par les voies sous-cutanée, intrarachidienne et intraveineuse, entre lesquelles le médecin aura à choisir.

La vaccination par la voie sous-cutanée peut rendre service dans les cas où l'injection du sérum thérapeutique n'offre pas de caractère d'urgence, étant donné que la résorption sous la peau est assez lente. On injectera, à titre préventif, suivant la sensibilité du sujet, 1 à 5 centimètres cubes de sérum sous la peau ; quatre heures plus tard, on pourra introduire, sans aucun risque, la totalité de la dose projetée (20-30 cc.). Malgré la résorption lente des sérums, on doit être prévenu que certains individus sont sensibles même aux injections sous-cutanées.

La vaccination par la voie intra-rachidienne est surtout indiquée dans la méningite cérébro-spinale. On commencera par introduire dans la cavité rachidienne 1 ou 2 centimètres cubes de sérum ; on attendra une heure, au moins, avant de procéder à une nouvelle injection. Chez des malades déjà sensibilisés par des injections antérieures, il n'est pas rare d'observer, même à la suite de cette petite dose (1-2 cc.), des symptômes « d'anaphylaxie abortive ». On attendra, dans ce cas, que ces symptômes cessent complètement ; après quoi, on pourra injecter d'emblée, impunément, 20 à 40 centimètres cubes de sérum dans la cavité rachidienne.

La vaccination par la voie veineuse est celle que nous préférons entre toutes ; elle est rapide et sûre.

Dès que l'immunité antianaphylactique est acquise, ce qui demande 10 à 15 minutes, on peut injecter une forte dose de sérum, indifféremment, dans le rachis, dans les veines ou sous la peau, sans faire courir au malade le moindre risque de choc. La voie veineuse a, en plus, cet avantage qu'elle permet de surveiller, l'aiguille dans la veine, la sensibilité du sujet. On commencera par tâter cette dernière : à cet effet, on introduira dans la veine une dose très faible, par exemple, 1/10 de centimètre cube de sérum (on dilue le sérum de dix fois son volume physiologique ; on injecte 1 centimètre cube de cette dilution). Si le malade ne réagit pas, on fera, au bout de 3 à 5 minutes, sans retirer l'aiguille, une autre injection de 3/10 de centimètre cube de sérum (3 cc. de dilution). On attendra encore deux minutes et, si le malade reste calme, on réinjectera 1 centimètre cube de sérum, soit 10 cc. de solution. A ce moment, l'immunité antianaphylactique est acquise. Pour plus de sécurité, après un nouvel intervalle de deux minutes, on pratiquera la dernière injection de 2 cc. 5 de sérum, soit 25 cc. de dilution.

Quel que soit le degré initial d'hypersensibilité, on peut être certain qu'à partir de ce moment le malade pourra supporter, sans le moindre trouble, en n'importe quel point de l'économie, 20 à 40 centimètres cubes de sérum non dilué.

..

Quel est le mécanisme de la vaccination antianaphylactique ?

Voici ce que nous avons écrit à ce sujet, en 1907, dans un de nos premiers mémoires consacrés à l'anaphylaxie (1). « La vaccination antianaphylactique, qu'elle soit obtenue par la voie péritonéale ou cérébrale, est très vraisemblablement un phénomène du même ordre que la désintoxication *in vitro* du cerveau tétanique par le sérum antitétanique (2). La vaccination se réduirait donc à une *désensibilisation* et aurait pour effet de faire revenir le cobaye à son état primitif; l'immunité antianaphylactique ne serait donc que l'immunité naturelle, c'est-à-dire celle que tout cobaye normal possède vis-à-vis de l'injection intracérébrale de sérum ».

Nous n'avons rien à y ajouter aujourd'hui.

A partir du moment où le cobaye anaphylactisé se montra capable de se vacciner par une seule injection, et cela en un espace de temps extrêmement rapide, nous comprîmes que l'immunité anaphylactique était d'une essence différente de celle de l'immunité antimicrobienne et surtout antitoxique.

L'immunité vis-à-vis de microbes ou de toxines ne s'établit, en général, qu'au bout de huit jours; elle est d'autant plus solide que le nombre d'injections a été plus élevé et que la durée de l'immunisation a été plus longue; elle s'accompagne d'apparition d'anticorps dans le sérum; les centres nerveux ne

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXI, avril 1907, p. 390.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVII, 1903, p. 438.

sont guère protégés, la plupart du temps, contre l'inoculation du virus.

L'immunité antianaphylactique, par contre, s'établit dès la première injection ; elle est, pour ainsi dire, instantanée ; elle ne s'accompagne pas d'apparition d'anticorps, mais plutôt de leur disparition, si l'on admet que la sensibilisine est un anticorps ; l'immunité antianaphylactique s'étend aux centres nerveux, l'animal étant protégé contre l'épreuve faite dans le cerveau et la moelle épinière.

Le seul point commun entre les deux immunités, si opposées, est leur spécificité qui est très rigoureuse.

C'est pour synthétiser en un seul mot l'ensemble de ces caractères, si curieux et si contraires aux idées courantes sur l'immunité, que nous avons créé le terme d'*antianaphylaxie*. Pour ne pas le faire dévier de son sens exact, nous avons réservé ce terme uniquement au cas de vaccination rapide par la substance homologue, réalisée soit par une petite dose unique, soit par une série d'injections subintrantes, très rapprochées les unes des autres.

*
**

La conception de l'antianaphylaxie, comme étant une *désensibilisation* et un simple *retour à l'état normal*, a été, au début, combattue presque unanimement. A notre manière de voir, basée sur des expériences, on opposa des théories où il était question de la consommation d'alexine, du changement particulier

d'état de l'animal (Umstimmung), etc. Pour démontrer le peu fondé de cette conception, on est allé jusqu'à nier le caractère spécifique de l'antianaphylaxie.

A l'heure actuelle, la presque totalité des microbiologistes, pour ne pas dire tous, se sont ralliés à notre conception de l'antianaphylaxie, comme étant une désensibilisation pure et simple.

Citons, dans cet ordre d'idées, à titre documentaire, les expériences de Richard Weil et Arthur Coca (1). Un des arguments qui nous parut, dès le début, plaider en faveur de notre interprétation, était le fait que les cobayes sensibilisés, rendus antianaphylactiques, se prêtaient à une nouvelle sensibilisation. Weil et Coca, en reprenant cette idée, essayèrent de lui donner une expression quasi-mathématique. Ils se sont adressés à des cobayes qui étaient sensibilisés d'abord au sérum, puis antianaphylactisés par un de nos procédés. Pour savoir si ces cobayes étaient revenus à l'état normal, ils les ont sensibilisés de nouveau, cette fois passivement, au moyen d'un antisérum spécifique.

Or, l'expérience a montré que, pour cette opération, on devait employer la même quantité d'antisérum qui est nécessaire pour sensibiliser des cobayes neufs. En d'autres termes, les animaux antianaphylactisés se comportèrent, dans les expériences de Weil et Coca, lors de la resensibilisation passive, exactement comme les animaux neufs n'ayant jamais subi de sensibilisation.

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf. I. Origin.*, t. XVII, p. 141.

Ces savants américains furent ainsi amenés à conclure que le terme qui traduit le mieux le mécanisme de l'antianaphylaxie est celui de désensibilisation, proposé par nous dès 1907.

*
* *

Quelle est la dose optima de sérum qui est nécessaire pour désensibiliser l'homme ? A cette question qui nous a été souvent posée, voici ce que l'on peut répondre : pour avoir la certitude que l'immunité antianaphylactique est acquise, il faut aller jusqu'à la dose que nous appelons « précritique », celle-ci se traduisant, chez l'homme, par un commencement d'anxiété et une légère rougeur de la face pendant quelques minutes. C'est là un point de repère qui ne trompe pas, car, à partir de ce moment, le malade est désensibilisé : il est à même de supporter impunément autant de sérum que l'on désire. Cette dose précritique varie suivant le degré d'hypersensibilité du sujet.

En principe, dans la pratique, il faut se comporter comme si l'on était toujours en présence d'individus hypersensibles : on commencera donc par des doses très faibles, quitte à brûler rapidement les étapes si l'on s'aperçoit que le malade ne réagit pas. On injectera ensuite des doses de plus en plus fortes, jusqu'à ce que l'on arrive à la dose précritique.

CHAPITRE VII

APPLICATIONS PRATIQUES

La réaction anaphylactique au point de vue médico-légal ; sa supériorité sur celles de la fixation d'alexine et de précipitine. Application de la réaction à l'examen des produits de sécrétion, de certains tissus, des momies, des falsifications des substances alimentaires.

Hypersensibilité chez l'homme. Observation d'un individu hypersensible aux émanations de cheval, à l'injection du sérum et à l'ingestion de viande de cheval ; transmission de l'anaphylaxie passive par le sérum de l'individu hypersensible. Choc anaphylactique provoqué par l'odeur de cheval. Réaction urticarienne occasionnée par application de poils du cobaye sur la peau. Observation d'un cas d'hypersensibilité au caoutchouc.

Hypersensibilité au lait chez les nourrissons. Intolérance vis-à-vis du blanc d'œuf ingéré ; description des symptômes. Essais de vaccination anti-anaphylactique chez les nourrissons intolérants au lait ; résultats au traitement anti-anaphylactique. Observation d'un adulte hypersensible au lait et guéri par le procédé des petites doses.

Vaccination anti-anaphylactique par la voie gastro-intestinale ; ses avantages. Vaccination par voies buccale et rectale chez le cobaye, vis-à-vis du lait, du sérum et du blanc d'œuf. Vaccination par voie buccale chez l'homme ; première observation de Pagniez et Pasteur Vallery-Radot. Vaccination anti-anaphylactique au moyen de la peptone. Cas d'intolérance ayant cédé au traitement par le procédé des petites doses. Intolérance médicamenteuse (quinine, antipyrine), traitée par le procédé des petites doses. Poussées d'urticaire avec prurit, migraine, eczéma, érythrose, asthme guéris par la peptonothérapie.

Diagnostic de l'état anaphylactique par la voie intracutanée : procédés actif et passif. Anti-anaphylaxie par la voie intracutanée. Peptonothérapie par la voie intracutanée. Désensibilisation intracutanée spécifique. Observation d'asthme anaphylactique guéri par injections subintrantes intracutanées.

Les applications pratiques de la réaction anaphylactique sont de deux ordres. Les unes dérivent de la spécificité de cette réaction et des doses infinitésimales de matière qui suffisent à la déclencher ; les autres, beaucoup plus nombreuses, surtout beaucoup plus précieuses, au point de vue pratique, sont empruntées à la possibilité d'obtenir l'état d'anti-anaphylaxie.

Dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie, nous nous rendîmes compte du parti que l'on pouvait tirer de ces deux caractères.

« Vu la grande spécificité de la réaction anaphylactique, d'une part, et la dose minima nécessaire pour sensibiliser le cobaye, d'autre part, avons-nous écrit il y a plus de vingt ans, on a tout lieu d'espérer que cette réaction pourra rendre service dans la pratique médico-légale, au même titre que la réaction précipitante et que la réaction basée sur la déviation du complément (1). »

Un peu plus tard (2), Uhlenhuth a formulé la même idée ; il a déclaré que la réaction anaphylactique peut être utilisée là où la réaction précipitante fait défaut, notamment dans les cas où il s'agit

(1) *Bull. Institut Pasteur*, 15 mars 1908, p. 237.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. IV, 21 février 1910, p. 761.

d'établir la nature des albumines bouillies. Il étaya son idée sur nos expériences relatives à la thermostabilité des sensibiligènes, c'est-à-dire sur la propriété que des albumines conservent de sensibiliser l'organisme, même après qu'elles aient été portées à des températures élevées et à celle d'ébullition.

Grâce à la persistance du pouvoir sensibiligène, la réaction anaphylactique permet d'établir, par exemple, la nature des momies vieilles de plusieurs milliers d'années, alors qu'en des cas similaires, la réaction de précipitine, ainsi que celle de fixation se montrent tout à fait impuissantes.

*
*
*

La réaction anaphylactique a été utilisée avec succès au cours des examens ayant une utilité pratique, portant sur des produits alimentaires et autres, tels que lait, albumine d'œuf, hémoglobine, suc gastrique, urine, sueur, huiles, etc.

Elle permet de fournir des indications sur l'origine d'un tissu et sur l'espèce animale à laquelle il appartenait. Dans bien des cas, grâce à cette réaction, on a pu être fixé sur la nature d'un cristallin, par exemple, alors que la réaction de précipitine était incapable de fournir à cet égard le moindre renseignement.

Kurt Scherr (1) s'est servi de la réaction anaphylactique pour rechercher les falsifications des tourteaux d'arachides faites avec les grains de ricin, de moutarde des champs, etc.

(1) *Berlin. thierärztl. Woch.*, 16 février 1914, p. 113.

Signalons, dans le même ordre d'idées, les expériences de Minet et Leclerq (1) sur les saucissons fabriqués avec un mélange de viandes, notamment celles de veau, de porc et de cheval. Ces auteurs ont sensibilisé des cobayes avec des macérations de divers saucissons, puis, quelque temps après, ils ont soumis les cobayes, ainsi préparés, à l'épreuve, en leur injectant dans les veines du sérum de veau, de porc ou de cheval. Ces expériences ont montré que, tant que l'on a affaire à de la viande d'une seule espèce, la sensibilisation s'accomplit normalement et conserve son caractère de spécificité; dès que l'on a affaire à plusieurs sortes de viandes, la sensibilisation cesse d'être régulière.

Ces auteurs ont également remarqué que des cobayes, sensibilisés avec du saucisson préparé avec un mélange de porc et de cheval, étaient parfois insensibles au sérum de cheval et réagissaient, par contre, fortement au sérum de porc; plusieurs cobayes de cette catégorie n'ont réagi à aucun des deux sérums. La réaction anaphylactique est donc susceptible de fournir des indications précises lorsqu'il s'agit de déterminer la nature des viandes bouillies; elle comporte des réserves lorsqu'on a affaire à un mélange de viandes.

*
*
*

Des applications beaucoup plus étendues que celles que nous venons de signaler, ont été faites en

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 602, 1912.

pathologie humaine. La place importante que les matières protéiques occupent dans l'alimentation, d'une part, l'usage répandu des sérums thérapeutiques, d'autre part, faisaient déjà entrevoir le rôle que les troubles anaphylactiques pourraient jouer chez l'homme. Depuis longtemps, d'ailleurs, les cliniciens ont l'habitude d'invoquer l'idiosyncrasie ou l'intolérance de certains sujets à l'ingestion de lait, d'œufs et de médicaments.

Pour se protéger contre ces troubles rappelant, à bien des égards, ceux du cobaye « choqué », on essaya d'appliquer en pathologie humaine les acquisitions faites au laboratoire. Disons de suite que les résultats obtenus en clinique se montrèrent, des plus favorables ; aussi, le succès de la vaccination antianaphylactique chez l'homme est-il aujourd'hui solidement établi.

Notons qu'en clinique humaine, les accidents anaphylactiques sont rarement aussi graves que ceux observés chez les animaux de laboratoire ; il y a cependant des cas où l'homme manifeste une hypersensibilité égale à celle du cobaye anaphylactisé.

*
* *

L'observation suivante, recueillie par Besche (1), peut donner une idée de la gravité des accidents auxquels parfois on assiste chez l'homme. Cet auteur rapporte l'histoire d'une personne qui était réceptive à l'égard des émanations de la peau du cheval. Cette réceptivité était telle qu'il suffisait à cette per-

(1) *Berl. klin. Woch.*, 23 septembre 1918, p. 902.

sonne de passer un doigt sur le dos d'un cheval, de porter le doigt ensuite à l'œil, pour qu'elle accuse, dans les cinq ou dix minutes qui suivent, une rougeur prononcée de la conjonctive, suivie d'œdème, de larmolement, du besoin de se moucher et d'éternuer; ces phénomènes duraient d'ordinaire une demi-heure ou une heure, puis tout rentrait dans l'ordre.

Un jour, cette personne, à peine levée de table, fut prise de troubles rappelant un accès d'asthme. L'enquête a montré que c'était un saucisson, servi au cours du repas, qui était responsable de cet accès : l'extrait de ce saucisson, additionné de sérum anti-cheval, donna un précipité spécifique.

La personne en question n'était pas moins sensible au sérum de cheval en injection : à l'occasion d'une intervention sérothérapeutique par la voie sous-cutanée, elle présenta soudainement de l'angoisse respiratoire et de la lipothymie. Fait intéressant, le sérum de cette personne, injecté à un cobaye neuf, communiqua à cet animal l'anaphylaxie passive : éprouvé le surlendemain avec du sérum de cheval, le cobaye eut le choc anaphylactique caractéristique.

*
* *

Une observation analogue fut rapportée par Pasteur Vallery-Radot et Haguenu (1). Il s'agissait d'un dentiste qui, chaque fois qu'il avait à soigner

(1) *Soc. Méd. des Hôpit.*, 29 juillet 1924.

des malades imprégnés de l'odeur de cheval, ne manquait pas d'avoir une crise d'asthme. Pasteur Vallery-Radot et Haguenu installèrent leur sujet auprès d'une couverture qui avait séjourné quelque temps sur un cheval en transpiration. Au bout de deux minutes et demie, le dentiste ressentit un chatouillement nasal ; il fut pris aussitôt d'éternuements, d'une gêne précordiale et respiratoire ; cet accès d'asthme dura pendant une heure et demie. Ces symptômes étaient accompagnés d'une crise hémoclasique : chute de la pression sanguine, leucopénie, modification de la coagulabilité sanguine et diminution de l'indice réfractométrique du sérum.

Markley rapporte l'histoire d'une femme qui souffrait depuis des années d'une éruption prurigineuse extrêmement gênante ; cette éruption couvrait la face, le cou et les avant-bras. On essaya les traitements les plus variés. On lui enleva même l'appendice ; rien n'y fit. Un jour, on découvrit que l'éruption était provoquée par la présence d'un cobaye dans son appartement : une simple application de poils de cobaye sur la peau de cette personne suffisait pour provoquer une réaction cutanée intense. Il fut alors décidé de retirer le cobaye de l'entourage de la malade. A partir de ce jour, l'éruption ne reparut plus : la malade fut définitivement guérie.

L'observation rapportée par Stern (1) n'est pas moins instructive. Une femme est entrée à l'hôpital

(1) *Klinische Wochenschr.*, 4 juin 1927, p. 4096.

pour un urticaire grave de la face et de tout le corps, remontant à plus d'un an et demi. Pendant son séjour à l'hôpital, il a été constaté de l'œdème de la moitié de la face, des paupières et des lèvres. A deux reprises, la malade a eu des crises d'œdème de la glotte ; les démangeaisons qui accompagnaient l'urticaire étaient si vives qu'elles l'empêchaient de dormir. Différents traitements furent essayés sans aucun succès.

La malade faisant coïncider le début de son mal avec une opération dentaire, on dirigea les recherches de ce côté. Or, à l'examen de la cavité buccale on trouva un appareil composé de deux dents en porcelaine, enchâssées dans de l'or et maintenues par une plaque en caoutchouc. On retira l'appareil : aussitôt les démangeaisons cessèrent. L'urticaire disparut également, deux-trois heures après. La cause de la maladie résidait donc dans l'appareil. Il s'est agi alors de préciser la nature de la substance qui était directement responsable des troubles chez la malade. Après quelques essais, on acquit la certitude que c'était la plaque en caoutchouc qui provoquait tous les troubles : il suffisait d'introduire dans la bouche un petit fragment de caoutchouc pour faire rapidement réapparaître les symptômes suivis d'urticaire. A partir du moment où l'appareil en caoutchouc fut remplacé par une plaque métallique, la guérison demeura définitive.

*
**

On connaît les accidents assez fréquents dus à l'ingestion du lait. Dans la plupart des cas, il s'agit d'enfants nourris au sein qui manifestent, dès qu'on essaie de leur donner du lait de vache, des troubles graves tels que : vomissements, diarrhées sanguinolentes, dyspnée et convulsions ; on a signalé même des cas de mort.

Les œufs, chez certaines personnes, donnent également naissance à des accidents parfois graves, se caractérisant surtout par la rapidité avec laquelle ils apparaissent. Dans les quelques minutes qui suivent l'ingestion d'œuf, on voit apparaître une éruption urticarienne d'une intensité inaccoutumée ; cette éruption est suivie de fortes démangeaisons ayant pour siège d'élection la face. Le sujet a souvent en même temps des vomissements, de la diarrhée, des douleurs violentes dans le ventre ; la figure devient pâle ; les extrémités se refroidissent ; la température descend à 36° et au-dessous. Ces troubles peuvent durer plusieurs heures, après quoi tout rentre généralement dans l'ordre.

Ces quelques exemples montrent combien est parfois accusée l'hypersensibilité de l'homme à certains aliments : la présence de particules odorantes d'origine animale, surtout équine, dans l'air, ou l'ingestion de quantités infimes de matières protéiques, de lait ou d'œuf, par exemple, suffisent pour déclencher chez lui des accidents anaphylactiques impressionnants, presque aussi graves que chez les animaux de laboratoire.

*
* *

Pour parer à ces accidents, on a proposé des injections intraveineuses de chlorure de sodium (Widal), d'hyposulfite de soude (Lumière), de bicarbonate de soude (Sicard et Paraf), et d'autres produits encore ; nous n'insisterons pas ici sur ces essais. Mais pour avoir la certitude de pouvoir parer aux accidents, qu'il s'agisse de l'homme ou des animaux de laboratoire, le procédé des petites doses et des doses subintrantes dont il a été question dans le chapitre précédent, est le seul moyen spécifique.

Ce procédé, qui crée une véritable immunité anti-anaphylactique, a été déjà employé, dans la pratique humaine, sur une vaste échelle à l'égard des substances anaphylactisantes variées. Il a été mis en œuvre par toutes les voies, la voie buccale y comprise. L'expérience de plus de vingt ans que l'on possède aujourd'hui permet d'affirmer que le procédé a fait ses preuves.

Pour éviter toute confusion, il y a lieu de faire remarquer, que notre procédé antianaphylactique vise les accidents immédiats, ceux qui surviennent brusquement après l'injection de sérum, et dont l'ensemble constitue ce que nous avons désigné sous le nom de choc. Le procédé des petites doses ne s'adresse pas aux manifestations sériques se déclarant dans la huitaine, lesquelles n'offrent, généralement, aucun caractère de gravité. Sur ces dernières, se traduisant par éruption, douleurs articulaires, mouvement fébrile, etc., la vaccination antianaphylactique n'a pas de prise.

*
* *

Le choc post-lactique est justiciable du même procédé. Ce dernier fut appliqué pour la première fois par le professeur Weil, de Lyon, chez les nourrissons accusant une intolérance vis-à-vis du lait. En injectant à ces nourrissons de petites quantités de lait sous la peau, ce clinicien a réussi à supprimer complètement chez eux l'intolérance au lait de vache pris par la bouche. Les recherches de Weil ont été poursuivies par son élève Demay (1); cet auteur rapporta l'histoire détaillée de quatorze nourrissons ayant présenté de l'intolérance pour le lait; chez tous, les injections préalables de petites quantités de ce même lait sous la peau amenèrent une guérison rapide. Demay considère cette vaccination antianaphylactique comme un remède spécifique de l'intolérance : elle supprime, d'abord, les troubles nerveux — cris, agitation, insomnie — puis fait cesser les troubles intestinaux — vomissements, diarrhée ou constipation. La guérison consécutive aux injections sous-cutanées de lait est durable. Revus plusieurs mois après, les enfants étaient en bon état de santé.

*
* *

La vaccination antianaphylactique vis-à-vis du lait réussit aussi chez l'adulte. En voici un exemple, cité par Ruth Lubliner (2). Il s'agit d'une jeune femme, atteinte d'une gonorrhée rebelle, que l'auteur a traitée par des injections intramuscu-

(1) *Thèse de Lyon*, 1919.

(2) *Deutsche mediz. Woch.*, 46 mai 1916, p. 597.

lares de lait. La première série d'injections a été bien supportée, sauf la douleur qui a persisté au niveau de la région injectée. Dès que la douleur disparut — ce fut exactement sept jours après la fin de la première série — l'auteur se proposa de commencer une autre série d'injections de lait dans les fesses. Mais, à peine eut-il terminé la première, qu'il vit apparaître des accidents d'une gravité impressionnante : ce fut le choc anaphylactique avec tout le cortège de troubles que l'on sait.

Pour éviter le retour de ces accidents fâcheux, Lubliner décida de procéder à la vaccination anti-anaphylactique. Chaque fois qu'il y avait menace de choc, c'est-à-dire chaque fois que l'intervalle entre deux injections consécutives dépassait cinq jours, il commençait par injecter à sa malade, à titre préventif, 0 cc. 5 de lait sous la peau. Depuis, il ne vit jamais se produire le moindre accident.

..

La vaccination antianaphylactique par la voie sous-cutanée ou par la voie intraveineuse est toujours facile à réaliser ; cependant chez l'homme c'est la voie gastro-intestinale que l'on aime à employer dans la plupart des cas. Cette vaccination par la bouche ne nécessite pas d'intervention du médecin ; elle a surtout l'avantage d'être absolument inoffensive, quelle que soit la dose de substance que l'on administre.

Dès nos premières recherches sur l'anaphylaxie

lactique (1), nous avons fait une série d'expériences sur la vaccination des cobayes par la voie rectale. Pour faciliter le pouvoir absorbant de l'intestin, nous administrions, d'abord, aux cobayes anaphylactisés, un lavement glycéринé ; puis six heures après le lavement, nous introduisions dans le rectum une vingtaine de centimètres cubes de lait cru. Comme il était difficile d'éviter quelques pertes, on était obligé d'employer beaucoup plus de lait qu'il n'en fallait en réalité. L'expérience était généralement ainsi disposée : à onze heures du matin, on administrait un lavement ; à cinq heures du soir, on introduisait 20 centimètres cubes de lait dans le rectum, puis on laissait l'animal à jeun jusqu'au lendemain matin, c'est-à-dire jusqu'à l'heure de l'épreuve intracérébrale. Après cette préparation, on pouvait injecter aux cobayes, dans le cerveau, 0 cc. 1 de lait, c'est-à-dire une dose sûrement mortelle pour le témoin, sans provoquer le moindre trouble.

La vaccination antianaphylactique vis-à-vis du lait, par voie buccale, nous donna les mêmes résultats. La voie buccale présente cet avantage sur la voie rectale que l'on peut faire absorber à l'animal une dose de liquide exactement mesurée, ce qui n'est pas possible en cas de vaccination intrarectale. L'expérience a montré que les cobayes sensibilisés, auxquels on introduit par la bouche 10 centimètres cubes de lait cru, et que l'on éprouve,

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1909, p. 466.

le lendemain, par l'injection de 0 cc. 1 dans le cerveau, se montrent réfractaires et n'ont jamais le choc.

La vaccination par voie buccale doit être considérée comme le procédé de choix : tout en étant rapide, sûre, et absolument inoffensive, elle a un grand avantage, celui de ne pas comporter une nouvelle sensibilisation : le lait pris par la bouche, comme nous l'avons indiqué dans un des chapitres précédents, ne sensibilise pas.

*
**

Après avoir établi les faits résumés plus haut concernant le lait, nous avons cherché à les étendre aux cobayes anaphylactisés vis-à-vis du sérum. Des expériences, sur lesquelles il serait long d'insister ici, nous ont montré que les cobayes sensibilisés au sérum, puis vaccinés par voie rectale, résistent, en effet, à une dose sûrement mortelle de sérum dans le cerveau.

C'est en voulant créer l'antianaphylaxie par la voie buccale, que nous avons rencontré, tout au début, quelques difficultés. Nous avons eu beau administrer à des cobayes anaphylactisés, jusqu'à 10 à 20 centimètres cubes de sérum par la bouche, il n'en résultait aucune trace d'immunité antianaphylactique, comme nous l'avons déjà mentionné antérieurement. Dans la suite, édifiés par les expériences sur le blanc d'œuf, nous attendions, après la vaccination intrabuccale, quarante-huit heures,

avant de passer à l'injection d'épreuve. En procédant ainsi, nous vîmes que, dans un certain nombre de cas (35 0/0), les cobayes devenaient effectivement insensibles à la dose mortelle de sérum.

Dans le cas d'anaphylaxie au blanc d'œuf (1), la voie digestive se prête très facilement à la vaccination. Dans ce cas également, il ne faut pas être très pressé : tandis que l'antianaphylaxie au blanc d'œuf par la voie sanguine s'établit en quelques instants et, par la voie péritonéale, en quelques heures, elle demande deux jours, au moins, lorsqu'on s'adresse à la voie buccale et un peu plus longtemps encore — quatre jours environ — lorsqu'on cherche à vacciner le cobaye par la voie rectale.

De l'ensemble de ces faits, nous pouvons conclure que, quelle que soit la substance anaphylactisante, qu'il s'agisse du lait, du sérum ou du blanc d'œuf, la désensibilisation, ou l'antianaphylaxie, peut toujours être obtenue par la voie buccale ou par la voie rectale.

*
**

Chez l'homme, la vaccination antianaphylactique par la voie buccale a été réalisée, pour la première fois, par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot (2). Elle fut ensuite l'objet de nombreuses publications de Pasteur Vallery-Radot et de ses collaborateurs. Dans les cas où l'agent qui provoque la crise anaphylactique est mal défini, on peut se contenter,

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, 14 février 1914, p. 204.

(2) *Presse médicale*, 23 novembre 1916, p. 529.

comme l'ont proposé Pagniez et Pasteur Vallery-Radot, d'administrer de la peptone par la bouche, l'ingestion de ce dérivé des albumines étant susceptible de rendre de signalés services en réalisant des cures parfois surprenantes.

*
**

L'observation qui suit est particulièrement intéressante; elle a été le point de départ d'une méthode antianaphylactique appliquée à la clinique, et dont le mérite revient à Pagniez et Pasteur Vallery-Radot.

Il s'agit d'un homme de vingt-neuf ans qui fut pris d'œdème localisé à la face, avec tuméfaction de l'œil, de l'oreille, de la moitié du front et du cou, le tout durant plusieurs heures; le malade était atteint en même temps d'urticaire chronique. Mis à la diète hydrique pendant soixante-douze heures, le malade cesse d'avoir des placards d'urticaire et du prurit; il en est de même après l'ingestion des aliments hydro-carbonés. Mais, dès qu'on le soumet à une alimentation animale ou végétale, l'urticaire réapparaît. En même temps, il y a diminution des leucocytes dans le sang et chute de la pression artérielle, c'est-à-dire, crise hémoclasique, considérée par Widal et ses élèves Abrami, Brissaud et Joltrain, comme une réaction vasculo-sanguine de nature anaphylactique.

Diverses tentatives de traitement furent essayées chez ce malade sans succès; la médication par le

chlorure de calcium, l'adrénaline, l'autohémothérapie, les régimes ne donnèrent aucun résultat.

En présence de cet insuccès, Pagniez et Pasteur Vallery-Radot se sont demandé si, en faisant ingérer à leur malade, avant le repas principal, une petite quantité de ces mêmes aliments qui provoquent l'urticaire, on ne pourrait pas obtenir un effet antianaphylactique.

Dès leur premier essai, ces auteurs ont pu constater que l'on pouvait effectivement empêcher l'apparition de l'urticaire et du prurit : pour cela, il suffisait de faire ingérer au malade, d'abord, une petite quantité des aliments devant composer son repas. En d'autres termes, la protection vis-à-vis des albumines animales pouvait être réalisée par les albumines animales de même nature, et la protection vis-à-vis des albumines végétales par l'ingestion de ces dernières.

Pour simplifier ce procédé, les auteurs se sont demandé si l'ingestion d'aliments en nature ne saurait être remplacée par celle de peptones. L'expérience leur a donné raison : en ingérant, une heure avant le repas, une petite quantité (50 cgr.) de peptone, le malade a pu ingérer ensuite impunément des légumes, du pain, même du lait et des œufs. Par contre, tout repas, non précédé de l'ingestion de peptone, était suivi d'une crise urticaire.

Après quelques semaines de ce traitement, le malade fut complètement désensibilisé : il put faire des repas renfermant des albumines, sans incon-

vénient, et cela, sans avaler préalablement son cachet de peptone.

Pagniez et Pasteur Vallery-Radot ont rapporté (1) d'autres cas, entre autres, celui d'un jeune homme qui, depuis l'âge de douze ans, présentait des crises d'urticaire chaque fois qu'il mangeait un peu de homard, de langouste, de crabe ou de bouillabaisse. Ces auteurs lui recommandèrent d'avalier, une heure avant un repas comprenant du homard, une quantité minime de homard, ou bien, une quantité minime de langouste, avant un repas comprenant de la langouste. Depuis, le jeune homme n'eut plus jamais d'accident. Un jour, il essaya de manger du homard comme auparavant, c'est-à-dire sans le petit repas préalable : aussitôt, il eut une forte crise d'urticaire.

Voici deux autres observations de même ordre (2).

Un individu présentait, quelques minutes après l'ingestion d'œuf, des accidents cutanés et généraux violents, se prolongeant pendant un temps variable suivant le cas. Il a suffi de lui faire ingérer une très petite quantité d'œuf — six gouttes de blanc et six gouttes de jaune — avant le repas qui comprenait deux œufs, pour l'empêcher complètement d'avoir des accidents.

(1) *Soc. méd. des hôpit.*, 6 juin 1919.

(2) Cité d'après PASTEUR VALLERY-RADOT, *Titres et travaux scientifiques*, Paris 1923.

Un autre sujet était extrêmement sensible à l'ingestion d'œuf cru, à tel point que, depuis plus de vingt ans, il avait soin de s'en abstenir, chaque infraction étant suivie de crises gastro-intestinales très pénibles. Un jour il prit, à titre anaphylactique, deux fois, à 10 h. 30' et à 11 h. 30', 3 grammes environ d'une crème riche en œufs.

A midi 30', il put ingérer 80 grammes de crème sans éprouver, dans la suite, le moindre malaise.

*
**

L'observation suivante, qui appartient à Jahiel (1), est de même ordre et mérite d'être signalée, ayant la valeur d'une véritable expérience de laboratoire.

A la suite d'absorption d'œufs, une jeune femme de 21 ans ressent brusquement une douleur dans la région épigastrique, suivie de vomissements et de diarrhée. Depuis, dans les dix minutes à une heure qui suivent chaque repas, elle est prise de violentes crises d'urticaire par larges placards et de prurit qui empêche tout repos et le sommeil. Toute absorption de protéine — lait, œufs, viande — donnant lieu à une poussée urticarienne, la malade se voit obligée de réduire sa nourriture et de ne s'alimenter que de quelques légumes et de fruits.

L'essai de traitement par la peptone, pendant huit jours, n'ayant donné aucun résultat, on procède à la désensibilisation spécifique, selon la méthode antianaphylactique décrite par nous. On commence

(1) *C. R. Soc. Biologie*, t. CIII, p. 59, 1930.

par le lait, vis-à-vis duquel on cherche d'abord à établir exactement la dose nocive ; on constate que 5 centimètres cubes de lait peuvent être absorbés sans donner lieu à l'urticaire. On administre donc à la malade cette dose qui est suivie, une heure après, d'un bol de lait : aucun urticaire à la suite. Le même phénomène se reproduit à chaque repas de lait. Au bout de quelques jours, pour vérifier si la malade est toujours en état d'anaphylaxie, on omet volontairement la petite dose préalable et on fait boire un bol de lait d'emblée : aussitôt après, on assiste à la crise d'urticaire habituelle. Les jours suivants, on fait précéder chaque repas de lait d'une petite dose vaccinate, ce qui permet à la malade d'absorber tous les jours jusqu'à un litre et demi de lait sans jamais présenter d'urticaire.

On procède alors à la désensibilisation aux œufs : on fait absorber, une heure avant le repas, une petite quantité d'œuf, équivalant à un dé à coudre : le repas d'œuf ne donne plus d'urticaire par la suite.

Procédant toujours de la même façon, on arrive à désensibiliser la malade successivement au chocolat, au poulet, à la viande de bœuf, au jambon et même au poisson vis-à-vis duquel la malade a été hypersensible depuis son enfance et qu'elle n'a jamais pu absorber sans présenter d'éruption urticarienne. Au bout de quelques jours, le régime devient presque normal, à la condition qu'on administre, une heure avant le repas essentiel, un repas préliminaire comprenant de petites quantités de tous les aliments.

Au bout de vingt jours, on essaie de supprimer le petit repas préliminaire et on fait absorber à la malade, d'emblée, un repas composé d'œufs et de viande : on n'observe pas d'urticaire à la suite. Depuis, la malade s'alimente d'une façon courante, sans préparation ; elle n'a plus d'urticaire.

Il est donc certain que, dans les cas d'anaphylaxie vis-à-vis d'un aliment déterminé, la méthode du petit repas préalable, fait avec le même aliment, est susceptible de donner, dans la pratique, d'excellents résultats. Tel sujet qui ne peut ingérer des œufs, des moules, du lait, etc., sans présenter des accidents sérieux, se trouve, grâce à ce procédé, sûrement préservé contre tout accident anaphylactique.

..

La vaccination antianaphylactique par le procédé des petites doses fut également utilisée dans des cas d'intolérance aux médicaments.

Ainsi, dans un cas d'intolérance absolue vis-à-vis de la quinine, Heran et Saint-Girons ont fait ingérer à leur sujet, une heure et demie avant la prise de la dose de quinine (0 gr. 40) qui habituellement déchainait l'urticaire, cinq milligrammes de sulfate de quinine. Grâce à cette mesure antianaphylactique, les accidents ont pu être parfaitement évités.

Les cliniciens américains O'Malley et de Wayne, ont eu l'occasion d'observer des résultats semblables dans deux cas d'intolérance de même ordre.

Chez un de ces malades, on voyait apparaître, dans les cinq minutes qui suivaient l'ingestion de quinine, un érythème d'un rouge vif localisé à la face et aux mains, puis généralisé, accompagné d'un vif prurit, de dyspnée et de céphalée. Ce malade était incapable de prendre plus de 0 gr. 03 de quinine sans présenter de ces accidents.

Or, l'ingestion préalable de 5 milligrammes de sulfate de quinine lui permit d'ingérer d'emblée 0 gr. 10 de quinine sans aucun inconvénient.

En suivant la même technique et en augmentant progressivement la deuxième dose, les auteurs ont pu faire ingérer à leur malade, au dixième jour, 2 grammes de quinine, sans accidents.

Chez un malade du service de Widal, intolérant à l'égard de l'antipyrine, on réussit, à prévenir, de la même façon, tout accident en lui faisant ingérer préalablement une toute petite dose d'antipyrine.

..

Ces quelques faits, empruntés à la pathologie humaine, sont calqués, comme on le voit, sur ceux que nous avons constatés au laboratoire, sur les cobayes, sensibilisés vis-à-vis du sérum, ou du lait, ou du blanc d'œuf, que l'on désensibilise par l'ingestion d'une petite quantité, inoffensive, de la même substance.

Notons cependant que les choses ne se passent pas toujours aussi simplement dans la pratique humaine, notamment dans les cas où l'agent provocateur de la crise anaphylactique reste mal

défini. En pareils cas, l'ingestion préalable de peptone, proposée par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot, est de nature à rendre de précieux services, comme nous l'avons déjà signalé plus haut.

Voici quelques exemples de peptonothérapie chez l'homme (1).

Un médecin est atteint d'urticaire du type de la maladie de Quincke. Les poussées d'urticaire se succèdent sans interruption depuis un mois. Il prend un cachet de 50 centigrammes de peptone une heure avant chaque repas. Deux poussées d'œdème, notablement moins aiguës, surviennent encore pendant les huit premiers jours du traitement. Les crises disparaissent ensuite définitivement. Le traitement est encore continué quinze jours, puis, il est cessé. Le malade est soumis à l'observation pendant un an ; il n'eut plus de récurrence.

Une dame, de 37 ans, présentait, depuis l'âge de dix ans, sauf à l'âge de 19 ans, pendant une grossesse et pendant les quatre années consécutives, une poussée d'urticaire survenant une heure après les repas. Elle incriminait les œufs, les poissons, les crustacés, le veau, les sauces épicées, les fraises, les framboises, le vin, l'alcool. Quand elle se soumettait pendant plusieurs jours de suite à un régime composé d'œufs à la coque peu cuits, de pâtes, de viandes grillées (sauf le veau), de pommes de terre cuites au four, elle voyait l'urticaire progressivement disparaître. Mais quand, après ce régime, elle repre-

(1) *Loco citato.*

nait une alimentation ordinaire, les crises revenaient beaucoup plus fortes qu'avant.

On lui conseilla de prendre de la peptone, une heure avant chacun des deux principaux repas. Pendant trois semaines, elle a pu faire des repas composés des aliments les plus nocifs pour elle, tels que homard ou tourteaux de mer, sans jamais avoir de crises d'urticaire. Les seules fois où des poussées d'urticaire apparurent, ce fut après des repas qui n'avaient pas été précédés du cachet de peptone.

Au bout de trois semaines, elle cessa de prendre la peptone, et bien qu'elle ne fit plus attention à la composition de ses repas, jamais plus l'urticaire ne réapparut.

Une dame de 52 ans souffrait, depuis la ménopause survenue à quarante-huit ans, d'un prurit intolérable, surtout l'après-midi, entre 5 et 7 heures, et dans la nuit. On ne constata chez elle aucune lésion cutanée : ni papule prurigineuse, ni plaques d'urticaire. De nombreux dermatologistes ont été consultés ; aucun traitement, y compris l'opothérapie, n'amena de soulagement.

On prescrit de la peptone, une heure avant les repas. En quinze jours, l'amélioration fut remarquable. En un mois, le prurit disparut. La malade fut revue ; jamais le prurit n'avait reparu (obs. de L. Ramond).

La méthode d'antianaphylaxie digestive fut également employée avec succès dans des cas de

migraines, d'eczéma, d'érythroïse post-prandiale, d'asthme d'origine digestive, de coryza spasmodique, de certains troubles digestifs, dus à l'insuffisance protéopexique du foie (Widal, Abrami, Jancovesco), et dans certaines colites (Ch. Richet fils et Mathieu de Fossey).

*
**

La *voie intracutanée* se prête à la constatation de l'état anaphylactique, ainsi qu'à l'obtention de l'antianaphylaxie, surtout chez l'homme.

Pour se rendre compte de l'état anaphylactique du sujet, on peut mettre en œuvre la sensibilisation active ou passive. Dans le premier cas, on pratique sur la peau des scarifications superficielles et on y dépose la matière protéique que l'on considère comme la cause de l'hypersensibilité (l'albumine alimentaire, sérum, pollens, poils, produit microbien) ou bien l'on injecte une de ces matières protéiques dans le derme. Lorsque la substance employée est effectivement celle vis-à-vis de laquelle le sujet est sensibilisé, on voit apparaître, une demi-heure après, un placard ortié caractéristique. Cette méthode, qui sert à déceler l'hypersensibilité chez l'homme, n'offre pas le caractère de spécificité que l'on est habitué à rencontrer dans l'anaphylaxie expérimentale, sérique ou lactique, chez le cobaye. Ainsi, on observe assez souvent des cas de cutiréaction négative chez des sujets sûrement hypersensibles, et inversement, on rencontre des sujets normaux qui présentent des cutiréactions positives.

Pour décéler l'état anaphylactique, par la voie intracutanée, on utilise aussi la sensibilisation passive. Voici la technique que préconisent Pasteur Vallery-Radot et Giroud (1). Dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras d'un sujet normal, on injecte 1/10 de centimètre cube de sérum provenant du sujet sensibilisé ; au point symétrique de l'autre bras, on injecte la même quantité de sérum provenant d'un sujet normal. Vingt-quatre heures après, on introduit dans la peau la substance protéique que l'on estime être l'agent sensibilisant. On considère que le cuti-diagnostic est positif lorsqu'on voit apparaître une papule d'aspect ortié, de 10 à 40 millimètres de diamètre, reposant sur une base œdématisée et entourée d'une zone érythémateuse.

Cette réaction varie souvent d'intensité ; elle varie aussi suivant le temps qui sépare les deux injections. Elle commence à apparaître après 45 minutes et atteint le maximum après 24 heures ; après 15 jours, elle est nulle.

∴

En empruntant la voie intracutanée on peut réaliser aussi l'antianaphylaxie.

L'expérience a montré, en effet, que l'on arrive à désensibiliser le sujet si l'on a recours au procédé des cuti-injections subintrantes par doses progressivement croissantes.

Les auteurs américains préfèrent la désensibi-

(1) *Annales de Médecine*, t. XXII, octobre 1927, p. 260.

lisation par la voie sous-cutanée. La substance à laquelle l'individu est sensibilisé est injectée sous la peau à des doses variant de 1/10.000 à 1/100. Pasteur Vallery-Radot et Giroud ont constaté cependant que ces injections sous-cutanées ne sont pas toujours inoffensives. Ainsi, chez un malade traité au moyen d'extrait de pollens, ils ont observé, une heure après l'injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'une solution à 1/5.000 d'extrait de dactyle aggloméré, une urticaire s'étendant à tout le corps, un œdème de la face, une dyspnée asthmatiforme, des nausées, du malaise général accompagné de gêne précordiale et d'angoisse.

Ayant constaté que, chez les malades atteints de rhume des foins, on peut provoquer du larmolement et du coryza par simple application des pollens spécifiques sur la peau, Pasteur Vallery-Radot et Hagenau eurent l'idée de pratiquer la désensibilisation par la voie intracutanée, sous forme de cuti-injections répétées (1). En soumettant des sujets, pendant des semaines, à l'action de petites quantités de la protéine nocive, ces auteurs sont parvenus, et d'autres après eux, à les complètement désensibiliser. Giroud rapporte dans sa thèse quatre observations de rhume des foins où la désensibilisation fut ainsi réalisée par des injections répétées de pollens dans la peau.

..

(1) *Soc. Médic. des Hôpit.*, 29 juillet 1921.

Voici, à titre d'exemple, une observation intéressante de même ordre, rapportée tout récemment par Claude Gauthier et Joltrain (1).

Mlle M..., étudiante en pharmacie, a eu sa première crise d'asthme il y a huit mois, après avoir manipulé de la poudre d'ipéca. Cette personne n'a jamais pu ouvrir depuis un flacon d'ipéca sans avoir aussitôt une crise très violente. Très avertie et ayant fait elle-même son diagnostic, elle a remarqué que cette sensibilité allait en s'accroissant et que les attaques devenaient de plus en plus fortes à des doses de plus en plus faibles d'ipéca.

Les cuti-réactions aux diverses substances médicamenteuses, aux pollens et aux albumines végétales et animales, sont complètement négatives. Seule, la poudre d'ipéca donne une réaction positive, avec gros placards urticariens. L'intradermo-réaction, avec une solution à 1/1.000.000, détermine une rougeur, un peu d'induration et une cuisson assez vive pendant une heure. La cuti-réaction se montre également positive à 1/5.000.000 et elle déclenche un choc hémoclasique des plus nets : les globules tombent de 9.500 à 4.800, la pression artérielle passe de 14/7 à 12/7.

Les auteurs tentèrent de désensibiliser leur malade par la voie intra-cutanée. Pendant un mois, tous les matins, elle s'est fait elle-même une cuti-réaction avec des solutions de concentration progressivement croissante, en débutant par une solution à

(1) *Soc. méd. hôpit.*, 3 février 1930, p. 118.

1/500.000 et en terminant par une solution à 1/10. Au bout d'un mois, non seulement elle a pu retourner au laboratoire et déboucher un flacon d'ipéca sans avoir de crise, mais elle a pu même introduire quelques graines de cette poudre dans ses narines sans éprouver d'autres troubles qu'un peu d'hydro-rhée avec quelques éternuements.

Depuis, elle n'a plus jamais eu de crise d'asthme bien qu'elle continue à manier la poudre d'ipéca.

*
* *

Dans la pratique humaine, la recherche de la substance sensibilisante spécifique est souvent difficile, pour ne pas dire impossible. Aussi, Pasteur Vallery-Radot, encouragé par ses résultats obtenus avec de la protéinothérapie préprandiale dont il a été question plus haut, eut-il l'idée d'essayer la peptonothérapie en injections intradermiques. Ces essais de désensibilisation non spécifique, disons-le de suite, ne donnent pas de résultats satisfaisants dans les cas d'urticaire, de strophulus ou d'œdème de Quincke ; par contre, ils exercent une influence heureuse sur les manifestations respiratoires du choc. Des observations très favorables, dans cet ordre d'idées, ont été rapportées par Pasteur Vallery-Radot et ses collaborateurs, Blamoutier et Giroud, ainsi que par Grognot, Chiray, Jacob et Grezzi. Il y a cependant des cas d'asthme qui restent rebelles à la peptonothérapie. Ce traitement a surtout peu de prise sur les formes anciennes, ainsi que sur les

cas d'asthme entretenus par des lésions permanentes des poumons.

Nous sommes porté à croire qu'en pareils cas une désensibilisation spécifique pourrait donner des résultats positifs.

Bezy et Sendrail (1) ont décrit, tout récemment, un cas très intéressant d'asthme, guéri par ce qu'ils appellent « la protéinothérapie spécifique intradermique ». Voici cette observation, en résumé.

Une femme, âgée d'une trentaine d'années, entre, en septembre 1926, comme concierge dans une mégisserie. En janvier 1927, elle commence à éprouver de la dyspnée qui, depuis, persiste presque constamment; elle a eu plusieurs crises d'œdème de Quincke. En août 1927, on essaya sur elle des extraits préparés à l'aide des poils de différentes peaux traitées dans la mégisserie. Seuls, les extraits des poils de chevreau donnèrent lieu, une demi-heure après la scarification, à une forte réaction, sous forme de plaque urticarienne; les extraits de poils de mouton, de bœuf, de cheval furent sans action.

Cela établi, Bezy et Sendrail procédèrent à la désensibilisation intradermique spécifique, par le procédé des doses subintrantes progressives. Au début d'octobre, la malade eut sa dernière crise d'asthme. D'octobre 1927 à août 1928, la malade ne connut aucun malaise, bien qu'ayant conservé son logement dans la mégisserie. En août et en octo-

(1) *Toulouse médical*, 15 mai 1929, p. 303.

bre 1928, apparurent de nouvelles crises. On procéda à une nouvelle désensibilisation qui arrêta aussitôt les accidents.

En résumé, grâce à la cure de désensibilisation, il a été obtenu, en quelques semaines, la disparition d'accès presque quotidiens, jusque-là rebelles à toute thérapeutique, pour une durée de près d'une année malgré le contact permanent avec l'agent sensibiligène.

D'après ces auteurs, la sensibilisation spécifique est plus sûre et plus efficace que la peptonothérapie. Quant aux réserves que d'aucuns avaient formulées au sujet des accidents susceptibles d'être provoqués par la désensibilisation spécifique, les auteurs répondent que, pour éviter tout accident on n'a qu'à procéder à « des dosages prudents et progressifs ». Ils ajoutent, d'ailleurs avec raison, qu'à certains égards, rien ne recommande mieux une méthode de traitement que les accidents dont à l'origine elle fut parfois l'occasion ».

Tout récemment, Hansen (1), puis Hansen et Milchenfelder (2) sont revenus à la question de la spécificité du traitement par la désensibilisation, au sujet du rhume des foins. Leur enquête porta sur 105 individus ayant été traités par la voie intracutanée au moyen des extraits de pollens. Ces auteurs se proposèrent de rechercher les causes pour lesquelles, dans un certain nombre de cas —

(1) *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 31 août 1929, p. 1447.

(2) *Ibid.*, 31 janvier 1930, p. 172.

20 0/0 environ — les malades demeurent réfractaires au traitement. Après avoir passé en revue diverses hypothèses, ils furent amenés à conclure que, dans la majorité des cas, les insuccès étaient dus à l'emploi d'extraits ne correspondant pas exactement aux pollens ayant provoqué la maladie. D'après Hansen et Milchenfelder, pour être efficace, le traitement désensibilisant chez l'homme doit être aussi rigoureusement spécifique que chez les animaux de laboratoire.

CHAPITRE VIII

THÉORIES DE L'ANAPHYLAXIE

Théorie de Ch. Richet ; apotozine présidant au syndrome anaphylactique. Théorie de Friedberger : anticorps anaphylactique se confondant avec l'anticorps précipitant ; anaphylatozine se formant aux dépens du précipité et de l'alexine. Synthèse de l'anaphylatozine in vitro ; ses effets chez le cobaye. Action nulle du précipité non additionné d'alexine, ou du précipité additionné d'alexine inactivée. Caractères de l'anaphylatozine sérique. Extension de la théorie des anaphylatozines à l'anaphylaxie passive, par Doerr et Russ ; parallélisme entre anticorps anaphylactique et anticorps précipitants.

Anaphylatozines microbiennes ; leur mode de préparation ; action sur le cobaye. Microbes toxigènes et leurs anaphylatozines. Rôle des anaphylatozines dans l'injection et l'immunité (Friedberger, Neufeld, Dold). Réserves sur le rôle des anaphylatozines, basées sur leur mode de préparation et l'effet des injections dans le cerveau. Expériences de Keysser et Wassermann sur le sulfate de baryum et le kaolin ; celles de Doerr et Russ sur l'anaphylatozine préparée sans alexine ; celles de Seitz sur l'anaphylatozine préparée avec l'alexine inactivée.

Action protectrice de la peptone vis-à-vis de l'anaphylatozine typhique ou sérique ; incompatibilité avec la notion de la spécificité de l'anaphylaxie. Expérience de Bordet sur la gélose molle, in vitro et in vivo. Immunité anti-anaphylatozique, active et passive. Identification de l'anaphylatozine gélosée avec la peptotozine.

Théorie de Kraus et Biedl, rapprochant les phénomènes de l'anaphylaxie de ceux produits par la peptone. L'intoxication peptonique dans ses rapports avec l'anaphylaxie chez le cobaye ; expériences de Werbitzki.

Reprise de la théorie des anaphylatozines par Novy et Kruij, puis par Bordet. Expériences montrant la non-identité des troubles occasionnés par les anaphylatozines et l'anaphylaxie.

Le choc chez le cobaye, considéré par Auer et Lewis comme une asphyxie consécutive à la contraction des muscles des bronches. Le choc, chez le lapin, attribué par Coca à la contraction des muscles des artères. L'hypersensibilité due au développement d'une lysine, d'après Maurice Nicolle. Théorie de Vaughan et Wheeler invoquant un ferment protéolytique digérant les albuminoïdes et mettant en liberté un groupement toxique.

Théorie de Doerr admettant un poison fabriqué aux dépens de l'alexine ; présence dans le sérum frais du cobaye d'une substance toxique et d'une substance antagoniste. Essai de trouver la cause du choc dans les lésions de petites artères des viscères. Richard Weil nie l'existence des anaphylatoxines et voit la cause du choc, chez le chien, dans le foie ; description de l'expérience appuyant cette conception.

Théorie de Lumière : floculats excitant les terminaisons nerveuses de l'endothélium vasculaire des centres ; l'immunité anti-anaphylactique considérée comme une accoutumance de l'endothélium à une irritation progressive. L'anaphylatoxine de Bordet est due, d'après Lumière, à la persistance de particules, leur suppression rendant le liquide atoxique. Boquet attribue les troubles respiratoires, consécutifs à l'injection de gélose, à l'embolie.

Théorie de l'auteur : absence de poison anaphylactique, le choc étant dû à la commotion physique intracellulaire. L'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie sont fonction de la rapidité d'interaction entre le sensibiligène et la sensibilisine. Le procédé des doses subintrantes repose sur la désensibilisation provoquée par une série de petits chocs successifs.

Si les conditions qui font apparaître l'état anaphylactique sont bien connues, le mécanisme qui préside à son élaboration, ainsi qu'à l'apparition du choc, est, par contre, loin d'être élucidé. Faute d'expériences précises, on est obligé d'avoir recours à des théories. Il est juste cependant d'ajouter que le domaine de la spéculation se resserre chaque jour

davantage, si bien que, pris dans son ensemble, l'édifice de l'anaphylaxie, envisagé au point de vue expérimental, repose aujourd'hui sur des faits d'une précision que l'on rencontre rarement en biologie.

Comme nous l'avons déjà indiqué, à la suite d'une première injection sensibilisante ou préparante, il apparaît dans le sang une substance particulière, spécifique, que nous avons désignée sous le nom de sensibilisine ; l'opinion régnante veut qu'il s'agisse d'un anticorps anaphylactique. Nous avons déjà exprimé notre opinion au sujet de ce dernier ; nous y reviendrons encore.

Il est un autre fait, non moins solidement établi : l'animal qui est en possession de cette substance spécifique est pris d'accidents caractéristiques dès qu'on renouvelle l'injection de la protéine qui a servi à la sensibilisation.

Tels sont les faits. Où l'imagination a besoin d'intervenir, c'est lorsqu'il s'agit de relier ces faits entre eux, surtout lorsqu'il s'agit d'expliquer comment la substance sensibilisante spécifique se forme et pourquoi la seconde injection est si dangereuse. C'est là précisément que commence la théorie, c'est-à-dire cette brèche de l'édifice anaphylactique que chaque auteur cherche à combler, en attendant, en mettant en œuvre les ressources de son imagination.

*
**

D'après Charles Richet, le syndrome que nous proposâmes d'appeler *choc anaphylactique*, n'est pas

un choc, tel qu'on l'entend généralement ; pour lui, c'est une réelle intoxication par un véritable poison, l'apotoxine.

Richet nous explique comment il conçoit la genèse de cette apotoxine ; mais, il lui est impossible de définir les caractères de cette substance qui est insaisissable.

A partir du moment où l'on sut que le sérum des animaux en état d'anaphylaxie renferme une nouvelle substance, ou, pour nous conformer à la conception régnante, un anticorps spécifique, il était clair que les accidents anaphylactiques devaient résulter de l'union de cette substance nouvelle, ou anticorps, avec l'antigène sensibilisant, ou sensibiligène. Ce qui était moins clair, c'était la nature de ce produit nouveau, d'une part, et les conditions dans lesquelles la combinaison s'accomplit, d'autre part.

D'après Richet, la combinaison en question avait pour effet d'engendrer une sorte de toxine, tout comme l'amnygdaline, en se combinant avec l'émulsine, donne naissance à l'acide cyanhydrique. C'est pour souligner cette manière de voir que Richet désigna l'anticorps anaphylactique sous le nom de *toxogénine*, ce qui, dans l'esprit de Richet, voulait dire, producteur de toxine.

Voici, d'ailleurs, comment il s'exprime à ce sujet :
« 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 combinai-

son de la toxogénine avec l'antigène. On a la réaction chimique : toxogénine + antigène = apotoxine » (1).

Telle est la genèse du poison qui est l'apotoxine. Pour ce qui est de ses propriétés, Richet estime qu'il est à peu près impossible de les préciser. D'après lui, les apotoxines diverses sont probablement des substances très semblables, sinon identiques, qui se détruisent rapidement, sans pouvoir s'accumuler dans le sang. Dans la suite, Richet identifia les apotoxines avec les anaphylatoxines de Friedberger.

*
* *

C'est au commencement de 1910 (2) que la notion des anaphylatoxines fit son apparition en microbiologie. La théorie de Friedberger eut la fortune, rare en science, de rallier, dès le début, la presque totalité des bactériologistes.

Pour Friedberger, la sensibilisine n'est autre que l'anticorps précipitant, ou la précipitine ; lors de la seconde injection, cet anticorps se combine avec l'antigène et donne naissance à un précipité. Ce n'est pas cependant le précipité, à lui seul, qui provoque les accidents anaphylactiques ; les derniers sont provoqués, d'après ce savant, par une substance nouvelle qui se forme aux dépens, à la fois, du précipité et de l'alexine du sang circulant. A cette

(1) CH. RICHTER, *L'anaphylaxie*, p. 236.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, t. IV, p. 636.

substance nouvelle, Friedberger donna le nom d'anaphylatoxine.

Ce qui a été particulièrement séduisant dans la conception de Friedberger, c'est que l'on était en mesure, semblait-il, de reproduire expérimentalement les diverses phases qui précèdent le choc anaphylactique. Friedberger a réussi, en effet, à synthétiser l'anaphylatoxine *in vitro*. Celle-ci, comme nous venons de l'indiquer, devait être un produit de réaction de trois substances :

anticorps = précipitine,
antigène = précipitogène,
alexine = sérum frais.

Il mélangea donc du précipitogène (sérum de mouton) avec de la précipitine (sérum de lapin anti-mouton), puis il fit agir sur le précipité, ainsi obtenu et bien lavé, de l'alexine de cobaye. Le mélange, laissé au repos pendant douze heures, fut centrifugé le lendemain, après quoi, on sépara la partie supérieure, liquide, du précipité. En éprouvant la partie liquide, il a constaté qu'elle était éminemment toxique : injectée dans les veines des cobayes neufs, elle a provoqué en quelques minutes des accidents anaphylactiques mortels. La mort était précédée d'une chute brusque de la température, d'un retard de la coagulabilité du sang, de leucopénie et de plusieurs autres signes qui caractérisent le choc anaphylactique.

Lorsque, au lieu de sérum frais de cobaye, Friedberger a fait agir sur le précipité du sérum chauffé

à 55°, l'anaphylatoxine ne s'est pas formée. C'est donc bien l'alexine fraîche, naturelle, a-t-il dit, qui est nécessaire pour donner naissance à l'anaphylatoxine.

*
*
*

Le résultat négatif, obtenu avec du sérum chauffé à 55°, était important encore à un autre titre. Depuis les expériences de Døerr et Russ, on savait que le précipité, à lui seul, était susceptible de produire des accidents graves, en injection intraveineuse. On aurait donc pu se demander si la toxicité du liquide, constatée par Friedberger, n'était pas liée aux restes du précipité formé au cours de la préparation de l'anaphylatoxine et incomplètement éliminé par la centrifugation.

Or, cette hypothèse, qui pouvait venir naturellement à l'esprit, se trouvait écartée du fait que l'anaphylatoxine faisait défaut quand le sérum frais était remplacé par le sérum chauffé; comme il y avait formation de précipité dans les deux cas, les accidents ne pouvaient pas être attribués à ce précipité. Le pouvoir toxique, observé par Friedberger, paraissait d'après cette expérience incomber à l'anaphylatoxine.

Pour compléter la physionomie de l'anaphylatoxine, ajoutons que celle-ci résiste au chauffage à 58° pendant une demi-heure; son pouvoir toxique disparaît seulement à 65°. L'anaphylatoxine est précipitée par l'alcool. Elle subit la dessiccation sans perdre aucune de ses propriétés: il suffit de la

reprendre ensuite par un peu d'eau pour qu'elle redevienne toxique.

Une des particularités de l'anaphylatoxine nous parut assez troublante, dès le début; c'est qu'injectée dans le cerveau, l'anaphylatoxine ne produisait aucun effet toxique. Un autre fait qui mit en éveil notre attention est qu'elle apparaissait toujours avec les mêmes caractères, quelle que fût l'origine du précipité employé pour la préparer, alors même que ce précipité eût été préalablement porté à la température d'ébullition.

Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

*
* *

La théorie des anaphylatoxines a rencontré, comme nous l'avons déjà dit, un accueil très favorable, pour ne pas dire enthousiaste, de la part de la majorité des microbiologistes et, en particulier, de Døerr et Russ. Non contents d'épouser les idées de Friedberger en ce qui concerne l'anaphylaxie active, ces savants s'empressèrent de les étendre à l'anaphylaxie passive.

Pour créer chez le cobaye l'anaphylaxie passive vis-à-vis du sérum de cheval, par exemple, on introduit à cet animal — nous le savons maintenant — du sérum de lapin préparé antérieurement par plusieurs injections de sérum de cheval. On sait, d'autre part, que le sérum de lapin ainsi préparé renferme une précipitine vis-à-vis du sérum de cheval.

D'après Døerr et Russ la sensibilisine anaphylactique et l'anticorps précipitant ne font qu'un : par de nombreuses expériences, ces savants ont pu établir un parallélisme parfait entre ces deux propriétés (1). Dans une de leurs publications (2), ils ont montré que la teneur d'un sérum en antigène anaphylactique, ou en sensibiligène, marche de pair avec sa teneur en précipitogène. Ils ont aussi constaté que l'anticorps anaphylactique apparaît dans le sérum et en disparaît exactement en même temps que l'anticorps précipitant. Ces deux propriétés ne sauraient donc être dissociées dans le sérum, en concluent Døerr et Russ.

Plusieurs auteurs ont formulé des réserves quant à l'identité des propriétés en question ; ils ont fait notamment remarquer qu'il existe des sérums capables de créer l'état d'anaphylaxie et qui ne sont pas pour cela précipitants.

Døerr et Moldovan (3) n'ont pas cru tenir compte de cette objection : le prétendu manque de parallélisme était simplement dû, d'après eux, à la technique des auteurs. Pour bien faire, il fallait ajouter à une quantité fixe d'antigène des quantités variables d'antisérum ; car, disaient-ils, il y a des cas où le précipité passe inaperçu parce qu'il se redissout dans l'excès d'antigène ; mais, pour peu que l'on se conforme exactement à leur technique, on ne manque point d'observer un parallélisme

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I Origin.*, t. III, p. 706.

(2) *Centralbl., f. Bakter., I., Origin.*, t. LIX, p. 73.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I., Origin.*, t. V, p. 161.

absolu entre le pouvoir précipitant et le pouvoir anaphylactisant.

..*

Jusqu'ici, il a été question des précipitines sériques et des anaphylatoxines formées aux dépens de ces précipitines.

Friedberger ne tarda pas à étendre sa théorie à l'anaphylaxie microbienne. En collaboration avec Goldschmidt (1), il a préparé toute une série d'anaphylatoxines, en partant de corps de microbes. Pour constituer une bonne anaphylatoxine, on n'avait besoin que de trois substances :

antigène = microbes,
anticorps = sérum spécifique,
alexine = sérum frais.

Les microbes, sur lesquels ont porté les premières expériences de Friedberger furent le *Vibrio Metchnikovi*, le bacille typhique, le *Bacillus prodigiosus* et le bacille tuberculeux. Conformément à la technique indiquée pour les anaphylatoxines sériques, les microbes en question étaient mélangés avec leurs sérums spécifiques ; les précipités, formés dans ces mélanges, étaient lavés à l'eau physiologique, additionnés de sérum frais de cobaye, puis centrifugés, après douze heures de contact.

C'est la partie liquide, séparée des précipités par centrifugation, qui, dans l'esprit de Friedberger et de ses adhérents, renfermait l'anaphylatoxine micro-

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I., Origin.*, t. IX, p. 398.

bienne. Celle-ci, injectée dans les veines de cobayes, provoquait des accidents graves, aboutissant le plus souvent à la mort en 3-5 minutes.

Les microbes employés au début de ces recherches présentaient un caractère infectieux. Dans la suite, Friedberger et Reiter (1) ont étendu leurs recherches à des microbes toxigènes, tels que les bacilles dysentériques et même le bacille tétanique (2). Seitz (3) a préparé ensuite des anaphylatoxines avec le pneumocoque, le bacille diphtérique, le streptocoque et le staphylocoque. Marcora (4) en a obtenu en partant du trypanosome du nagana.

Toutes ces anaphylatoxines jouent, d'après Friedberger et ses adeptes, un rôle capital, non seulement dans l'anaphylaxie, mais encore au cours des infections microbiennes. D'après ces auteurs, ce sont les anaphylatoxines qui commandent la symptomatologie dans toutes les maladies infectieuses, le tétanos y compris.

Neufeld et Dold (5) se rallièrent sans réserve à cette manière de voir, après avoir fait des recherches, dans le même ordre d'idées, sur le bacille typhique, le vibrion cholérique et le pneumocoque.

Dans sa monographie, consacrée aux anaphylatoxines microbiennes, Dold (6) résume ainsi leur

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, p. 493.

(2) *Berlin. klin. Woch.*, 1911, p. 1880.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, t. XI, p. 588.

(4) *Ibid.*, t. XII, p. 395.

(5) *Berlin. klin. Woch.*, 1911, p. 55.

(6) *Das Bakterien-Anaphylotoxin und seine Bedeutung für die Infektion*; Jena, 1912.

rôle en pathologie : « Les recherches sur les anaphylatoxines ont puissamment contribué à la compréhension des processus infectieux... D'accord avec Friedberger, nous estimons que c'est à ces produits toxiques que sont dus, en grande partie, les phénomènes généraux observés au cours des infections variées ». En terminant, l'auteur déclare que « grâce à ces nouvelles recherches, nous sommes à même d'expliquer aujourd'hui un grand nombre de phénomènes touchant l'infection et l'immunité, restés jusqu'à présent obscurs ».

..*

Sommes-nous réellement en présence d'une découverte, capable de nous éclairer à la fois sur les phénomènes de l'anaphylaxie, de l'infection et de l'immunité ?

Tel n'est pas notre avis. En reprenant l'étude des caractères de l'anaphylatoxine sérique, nous avons signalé que, tout en étant meurtrière en injection intraveineuse, elle ne produit aucun effet en injection sous la dure-mère. Or, la voie cérébrale, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, est une voie de prédilection en matière d'anaphylaxie sérique véritable. Il nous semble que, si l'anaphylaxie était vraiment ce qu'en pensent Friedberger et ses partisans, c'est-à-dire, si elle représentait réellement le poison anaphylactique spécifique, l'injection intracérébrale aurait dû déterminer des troubles, sinon mortels, au moins très graves. Or, ce n'est pas le cas.

Les mêmes réserves s'imposent quand on envisage le mode de préparation des anaphylatoxines. Dans la conception première de Friedberger, fort séduisante de prime abord, l'anaphylatoxine prend naissance lorsque l'antigène rencontre l'anticorps et que, immédiatement après, intervient l'organisme. Cette intervention se traduit par l'action de son alexine sur la combinaison déjà formée entre l'antigène et l'anticorps. Or, nous connaissons aujourd'hui des faits montrant qu'il est possible de s'écarter du schéma de Friedberger et d'obtenir néanmoins des anaphylatoxines très actives.

Ainsi, on peut faire agir l'alexine sur un précipité ayant subi l'ébullition, sans que l'anaphylatoxine obtenue dans ces conditions soit atténuée; nous y avons fait déjà allusion plus haut. Or, il est difficile d'admettre que le poison qui se forme en pareils cas *in vitro* soit identique à celui qui est mis en liberté *in vivo*.

Ce qui fait concevoir des doutes sur le rôle attribué aux anaphylatoxines, c'est cette facilité avec laquelle on peut en fabriquer, alors même que l'on vient à supprimer une des trois substances considérées comme essentielles. Ainsi, en supprimant l'anticorps et en faisant agir l'alexine seule sur l'antigène — que ce dernier soit le bacille tuberculeux ou un bacille aussi peu virulent que le *Bacillus prodigiosus* — on obtient une anaphylatoxine toxique, aussi meurtrière que celle que l'on obtient en présence d'anticorps.

Ce n'est pas tout. Keysser et Wassermann (1) ont montré que l'on pouvait préparer l'anaphylatoxine en supprimant non seulement l'anticorps, mais encore l'antigène, en faisant notamment agir l'alexine sur une substance aussi anodine que le sulfate de baryum ou le kaolin.

Enfin, Døerr et Russ (2), puis Seitz (3), ont réussi à simplifier encore davantage le mode de préparation des anaphylatoxines : ils ont vu que même l'alexine n'était pas indispensable à leur fabrication. En ajoutant du sérum de cheval à du sérum de lapin anticheval et en centrifugeant le mélange après 24 heures de contact, ces expérimentateurs ont constaté ceci : que l'on injecte dans les veines le précipité ou la partie liquide, l'animal manifeste des symptômes extrêmement graves, pareils à ceux que provoque l'anaphylatoxine authentique, préparée *in vitro* suivant la formule initiale de Friedberger.

Dans une de ses expériences, Seitz a réussi à préparer l'anaphylatoxine en traitant des bacilles dysentériques avec du sérum de cobaye, même chauffé pendant une heure à 65° ; malgré la destruction de l'alexine, le liquide obtenu, après une heure de contact avec les microbes, se montra, en injection intraveineuse, aussi meurtrier qu'une anaphylatoxine préparée au moyen du sérum de cobaye frais.

(1) *Folia serologica*, t. VII, p. 243, p. 393 ; *Zeitschr. f. Hygiene*, t. LXVIII, p. 535.

(2) *Centralbl. f. Bakter., I., Origin.*, t. LXIII, p. 243.

(3) *Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Origin.*, t. XIV, p. 91.

Bref, ni l'anticorps, ni l'antigène, ni l'alexine ne semblent être indispensables à la préparation de l'anaphylatoxine.

*
**

Devons-nous quand même considérer les troubles auxquels on assiste au cours du choc anaphylactique comme liés à la mise en liberté de l'anaphylatoxine ?

Nous sommes d'autant moins porté à l'admettre que, désireux de nous rendre compte de la nature de l'anaphylatoxine typhique, nous avons constaté certains faits qui ne cadrent point avec cette conception. Nous allons nous borner à les résumer ici, aussi brièvement que possible, en renvoyant le lecteur pour plus de détails à nos publications.

Ainsi, en versant du sérum frais à la surface d'un tube de gélose peptonée incliné, *non* ensemencé, nous avons pu obtenir, dès le lendemain, un liquide toxique qui avait tous les caractères de l'anaphylatoxine typhique ; par analogie avec les anaphylatoxines, nous proposâmes de désigner ce produit sous le nom de *peptotoxine* (1).

En continuant les recherches dans cette direction, en collaboration avec Strœbel et Jupille, nous avons constaté qu'il suffit d'injecter un peu de peptone dans les veines d'un cobaye pour le préserver contre l'effet toxique de l'anaphylatoxine de Friedberger, aussi bien typhique que sérique.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, pp. 443, 599, 691.

Or, l'injection de peptone ne protège jamais contre le vrai choc anaphylactique le cobaye dûment sensibilisé; ce fait a été vérifié par nous bien des fois.

Nous sommes donc d'avis que les anaphylatoxines de Friedberger, qu'elles soient d'origine sérique ou microbienne, sont étroitement apparentées à de la peptone — de là le nom de peptotoxine que nous leur avons donné — mais qu'elles sont étrangères aux phénomènes de l'anaphylaxie vraie.

..

Bordet (1) a obtenu une anaphylatoxine en faisant agir *in vitro* l'alexine de cobaye sur un caillot de gélose molle (0 gr. 5 de gélose pour 100 centimètres cubes d'eau physiologique). C'est cette substance toxique qui, d'après lui, intervient au cours du choc anaphylactique *in vivo* (2) : il suffit, en effet, d'injecter dans la veine jugulaire du cobaye un peu de gélose (0,5 à 1 centimètre cube de gélose en suspension à 0,25 0/0), pour provoquer la mort avec les mêmes symptômes que l'on observe lors de l'injection de l'anaphylatoxine gélosée, préparée *in vitro*.

Bordet a pu constater qu'une première injection de gélose, à dose inframortelle, développe une immunité vis-à-vis d'une seconde injection plus forte, faite quelque temps après ou le lendemain.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, 225.

(2) *Bull. Acad. Royale Méd. Belgique*, 31 mars 1919.

Il s'agit là, d'après Bordet, d'une véritable antianaphylaxie s'adressant à la cause immédiate du choc.

Cet état de résistance accrue, ou antianaphylaxie, se reflète, d'après ce savant, dans les propriétés humorales ; ainsi, le sérum du cobaye qui a supporté deux injections intraveineuses de gélose ne possède plus, lors de l'addition de gélose, la propriété de fournir l'anaphylatoxine *in vitro*. Sans doute, fait remarquer à ce propos Bordet, cette inaptitude des animaux, injectés de gélose, à fournir le poison tient à la présence dans leur sérum d'une substance antagoniste qui s'oppose aux accidents. Ces animaux sont effectivement moins sensibles à l'anaphylatoxine toute préparée, celle que l'on obtient *in vitro* par mélange de gélose et de sérum frais.

En étudiant l'anaphylatoxine gélosée de près, notre collaborateur Tchernoroutsky (1) a pu s'assurer qu'elle ne différait pas de celle décrite antérieurement par nous sous le nom de peptotoxine, c'est-à-dire obtenue par simple addition de sérum de cobaye à un tube de gélose. Nous y reviendrons, après avoir indiqué d'abord en quelques mots le rôle que Kraus et Biedl, à leur tour, attribuent à la peptone au cours de l'anaphylaxie.

*
* *

La théorie de Friedberger repose, comme on le sait, sur la réaction de précipitine. Or, Kraus et

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 1213.

d'autres expérimentateurs, après lui, ont vu que le parallélisme, invoqué entre le pouvoir précipitant et le pouvoir anaphylactisant, est loin d'être rigoureux et peut même faire défaut. Ainsi, le cobaye, qui se laisse facilement sensibiliser, est un assez médiocre producteur de précipitine ; le lapin qui, après une préparation convenable, produit un anticorps anaphylactique puissant, ne possède pas nécessairement une précipitine ; la chèvre, qui fabrique facilement des précipitines, a un sérum dépourvu du pouvoir de créer l'anaphylaxie passive, etc.

Au cours de leurs recherches sur l'anaphylaxie chez le chien, Kraus et Biedl (1), furent surtout impressionnés par le fait que l'injection seconde de sérum était constamment suivie d'une chute de la pression artérielle. D'après eux, cette chute artérielle devait être la clé de voûte de l'anaphylaxie : elle expliquerait la plupart des symptômes que l'on sait, sinon tous : excitation suivie de dépression, vomissements, défécation, anurie, etc.

Un autre fait qui a frappé ces savants était la diminution, chez le chien en état d'anaphylaxie, de la coagulabilité du sang, allant jusqu'à l'incoagulabilité.

Or, quand on injecte de la peptone dans les veines d'un chien, on observe, à la fois, une baisse de la pression artérielle et une incoagulabilité du sang. Etablir dès lors un rapprochement entre les

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I. Orig., t. III, p. 408.

deux phénomènes en question fut une tentation à laquelle Kraus et Biedl n'ont pas résisté.

*
* *

Avant de se prononcer sur le mécanisme du choc, ces auteurs ont essayé de se rendre compte comment un chien, sensibilisé au sérum, se comporte, lors de l'injection d'épreuve, quand il a reçu préalablement un peu de peptone dans les veines. L'expérience a montré qu'effectivement la peptone administrée dans ces conditions protège l'animal : lors de la réinjection du sérum, ce chien ne manifeste plus aucun des symptômes connus. Dans une autre expérience, ces chercheurs ont vu qu'un chien, sensibilisé au sérum, puis soumis à la vaccination antianaphylactique au moyen d'une petite dose de sérum, demeurait, dans la suite, réfractaire à l'injection de peptone.

De cet ensemble de faits, Kraus et Biedl ont conclu que l'intoxication anaphylactique est provoquée par un poison qui, physiologiquement parlant, est identique à la peptone.

Si cette théorie de Kraus et Biedl était conforme à la réalité, elle devait nécessairement s'appliquer aussi au cobaye, le réactif de l'anaphylaxie par excellence ; le mécanisme intime de l'anaphylaxie ne saurait, en effet, varier d'une espèce animale à l'autre, malgré les quelques différences de symptômes que présentent le chien et le cobaye.

Aussi, avons nous demandé à notre collaborateur Werbitzki (1) de sensibiliser un certain nombre de

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, 1909, p. 4084.

cobayes au moyen du sérum de cheval, de leur injecter ensuite, au bout du délai nécessaire, de la peptone, en guise de vaccin antianaphylactique, puis, de les soumettre à l'injection d'épreuve avec du sérum de cheval. Si la peptone était réellement équivalente au sérum, comme le pensent Biedl et Kraus, nos cobayes devraient rester insensibles, lors de l'injection d'épreuve.

Or, l'expérience a montré que la peptone n'immunise nullement les cobayes sensibilisés au sérum contre les accidents anaphylactiques. En d'autres termes, ce qui est vrai chez le chien ne l'est pas chez le cobaye.

L'immunité que Biedl et Kraus confèrent au chien au moyen de la peptone, est, à notre avis, une immunité *sui generis* contre la chute artérielle et qui n'a rien à voir avec l'antianaphylaxie proprement dite. Nous croyons, avec Ch. Richet, que ces savants ont pris pour cause de l'anaphylaxie ce qui n'en était que l'effet.

..

Plusieurs publications importantes, consacrées au problème des anaphylatoxines, suivirent celles de Friedberger. Au premier rang, se placent les recherches de Novy et Kruif (1), et surtout celles de Bordet (2). Cette question est redevenue ainsi plus que

(1) *Journ. of infect. diseases.*, t. XX, 1917.

(2) *Bull. Acad. Médec. Belgique*, t. XXIX, 1919, p. 633; voir *Bullet. Institut Pasteur*, t. XVIII, p. 43, 15 janvier 1920.

jamais d'actualité. L'autorité qui s'attache au nom de ces auteurs nous fait un devoir de nous y arrêter un peu plus longuement.

Ces savants maintiennent que le choc anaphylactique est dû à la mise en liberté d'un poison. Ce poison est l'anaphylatoxine, et c'est à elle, déclare Bordet, que « se ramène le problème du choc anaphylactique, c'est elle qui représente, sans nul doute, la cause immédiate des accidents ».

Quels sont les faits nouveaux qui justifient cette manière de voir ?

A la suite d'une longue série de recherches, de celles de Bordet notamment, il a été établi que le poison anaphylatoxique est fabriqué aux dépens de l'alexine. Pour réussir cette fabrication, une seule condition était jugée indispensable : la présence d'un corps adsorbant. La nature de ce corps importait peu, ce corps pouvant être représenté par un mélange d'antigène et d'anticorps, par la poudre de kaolin, par un précipité albumineux, par des microbes pathogènes ou saprophytes, par de la gélose, etc. Il suffit qu'une de ces substances séjourne pendant quelques heures à l'étuve à 37°, en présence de sérum frais de cobaye, pour que l'on assiste à la mise en liberté d'un produit toxique. Ce produit est, d'après Bordet, Novy, Friedberger et beaucoup d'autres, le poison anaphylactique véritable, celui qui déclenche le syndrome anaphylactique typique.

S'il en est ainsi, l'anaphylatoxine doit se prêter à certaines expériences propres aux phénomènes de

l'anaphylaxie classique. Aussi, Bordet essaya-t-il, non seulement de vacciner le cobaye contre l'anaphylatoxine, mais encore de s'assurer de la présence dans le sérum des animaux vaccinés d'une substance antagoniste, ou d'une antianaphylatoxine.

Examinons les arguments sur lesquels se basent les partisans de la théorie anaphylatoxique : reprenons les faits susceptibles d'être contrôlés par l'expérience. Ces faits sont relatifs :

- a) aux caractères du poison présumé ;
- b) à la vaccination active contre l'anaphylatoxine ;
- c) à la vaccination passive, ou à l'antianaphylatoxine.

..

Pour préparer *in vitro* de l'anaphylatoxine mortelle pour le cobaye, deux facteurs sont nécessaires : une grande quantité d'alexine (3 à 5 cc.) et une surface d'adsorption très étendue. Cette surface est généralement représentée par tout un tube de gélose incliné, ou toute une culture de corps de microbes, ou un demi-gramme de kaolin, ou un centimètre cube de suspension mucilagineuse de gélose, etc. Or, pour déclencher le choc mortel *in vivo*, chez un animal sensibilisé, il suffit d'une dose minime de sérum (1/10-1/20 de cc.) ; quant à la surface d'adsorption, il n'est pas sûr du tout qu'elle entre en jeu *in vivo*, étant donné le caractère soudain et, pour ainsi dire, explosif des phénomènes ; toujours est-il qu'on ne constate pas trace

de précipité visible à l'examen microscopique du sang.

De par la définition, l'anaphylatoxine ne saurait prendre naissance en l'absence de l'alexine; on conçoit donc, à la rigueur, que l'anaphylatoxine puisse se former dans le sang circulant. On conçoit moins bien que ce poison puisse se former en pleine matière cérébrale; or, nous savons que, chez l'animal sensibilisé, l'injection seconde sous la dure-mère est presque aussi sévère que celle que l'on fait dans le sang circulant.

D'ailleurs, la participation de l'alexine au choc anaphylactique est-elle aussi bien établie qu'on le croit? Lorsqu'on pratique l'injection d'épreuve directement dans le sang, la teneur du sérum en alexine baisse, certes; mais cette baisse ne s'observe-t-elle pas chaque fois que l'on procède à l'injection de n'importe quelle substance dans les veines d'un animal normal, non sensibilisé?

Faisons remarquer que, lorsqu'on provoque le choc anaphylactique par une voie autre que la voie sanguine, on n'observe pas de changement dans la teneur du sérum en alexine; ce changement — si toutefois il s'en produit — ne saurait, en tout cas, être apprécié par nos moyens d'investigation. De plus, comme nous l'avons déjà montré, l'anaphylatoxine n'est active que lorsqu'on s'adresse à la voie veineuse; jamais nous n'avons réussi à produire un effet toxique lorsque nous empruntions une autre voie, la voie intracérébrale par exemple.

*
**

Les symptômes provoqués par l'anaphylatoxine, ainsi que nous allons le voir, ne sont pas ceux qui caractérisent le choc anaphylactique.

Injectons dans les veines d'un cobaye de la gélose à 0,25 0/0, suivant la technique de Bordet. Au bout de quelques minutes, nous assistons à des phénomènes d'excitation et de paralysie qui ne manquent pas d'être impressionnants et qui, de prime abord, font penser au choc anaphylactique. Après six à huit minutes, le cobaye « gélosé » se couche sur le côté, puis commence à agiter simultanément les quatre membres d'une façon ininterrompue ; ce manège dure une heure, quelquefois deux heures. Au bout de ce délai, l'animal meurt ou survit ; dans ce dernier cas — fait digne de remarque — il revient à lui d'une façon extrêmement lente.

Le tableau que nous venons de décrire diffère essentiellement de celui du choc anaphylactique véritable qui se caractérise par la rapidité avec laquelle les accidents s'installent, d'abord, et avec laquelle ils évoluent dans la suite. Si l'animal ayant eu un vrai choc ne meurt pas en quelques minutes, la guérison est très prompte : c'est une vraie et très rapide résurrection. Le choc anaphylactique a beau être extrêmement grave, si l'issue n'en est pas fatale, on ne sait plus distinguer, au bout de quelques minutes, le cobaye choqué d'un animal neuf. Ce prompt retour à la santé diffère essentiellement du rétablissement lent des cobayes gélosés qui n'a lieu qu'« au bout d'une heure ou deux » (Bordet).

Frappé précisément, dès le début de nos recherches, par l'explosion des accidents chez les cobayes sensibilisés et la soudaineté non moins marquée de leur disparition, nous eûmes l'idée de désigner ce syndrome sous le nom de *choc anaphylactique*, terme aujourd'hui adopté même par ceux qui, comme Bordet, ne pensent pas qu'il y ait choc.

On pourrait nous objecter, certes, que les phénomènes *in vitro* ne sont pas nécessairement calqués sur ceux observés *in vivo*. Cette objection a sa valeur ; mais, en partant de là, on est encore moins autorisé à assimiler les troubles anaphylatoxiques aux troubles anaphylactiques, en s'en référant uniquement à des ressemblances cliniques n'ayant rien de pathognomonique.

*
**

Ce qui donne à l'anaphylaxie son cachet spécifique et permet de la différencier des phénomènes qui la simulent, c'est cet état que nous avons désigné sous le nom d'antianaphylaxie. La vaccination par des doses subintrantes et l'état d'insensibilité qui s'ensuit, sont la pierre de touche la plus importante, à notre avis, du processus qui nous occupe.

Si l'on admet qu'il existe un poison anaphylactique — que ce soit l'anaphylatoxine ou toute autre substance — il faut que ce poison soit susceptible de vacciner rapidement le cobaye et de lui conférer une immunité solide, se traduisant par l'état antianaphylactique

Nous avons montré précédemment que, par le procédé des injections subintrantes, on parvient à vacciner l'animal en l'espace de peu de temps contre une dose quasi-illimitée d'antigène. En est-il de même pour le poison anaphylactique préparé *in vitro*?

Pour montrer que l'anaphylatoxine est la cause immédiate du choc anaphylactique, Bordet entreprit de vacciner ses animaux, avec l'idée de créer chez eux l'état d'antianaphylaxie. A cet effet, il injecta dans les veines de cobayes neufs une dose inframortelle de gélose, à la suite de quoi, il y eut formation d'anaphylatoxine *in vivo*. Le lendemain ou quelques heures après, Bordet réinjecta au même cobaye, toujours dans les veines, une dose mortelle de gélose. Le cobaye survécut. L'animal acquit donc l'immunité contre l'anaphylatoxine, ce qui voulait dire, dans l'esprit de Bordet, que l'état d'antianaphylaxie était établi.

En réalité, le cobaye en question ne saurait être considéré comme étant vacciné contre l'anaphylatoxine, encore moins contre l'anaphylaxie. Expliquons-nous.

*
**

L'immunité que Bordet obtient contre l'anaphylatoxine n'offre pas la solidité qui est propre à une véritable immunité antianaphylactique. Est-ce que le cobaye qui a reçu de la gélose est capable de supporter une série de doses rapidement croissantes de poison, comme c'est le cas dans l'anaphylaxie

vraie ? Non : l'expérience prouve que ce cobaye n'est guère capable de résister à une quantité d'anaphylatoxine, à peine supérieure à une simple dose mortelle. L'immunité qu'acquiert le cobaye, traité par la gélose, est, à notre avis, de l'ordre de celle dont bénéficie l'animal dont le péritoine avait été préparé et qui, de ce fait, résiste à une dose mortelle de microbes, d'endotoxine microbienne (1) ou d'un poison minéral, tel que le trisulfure d'arsenic (2).

Quant à croire que le cobaye, vacciné contre la gélose, ait acquis une immunité antianaphylactique, rien ne nous y autorise. Prenons, en effet, au lieu d'un animal neuf, un cobaye sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval. Après avoir injecté à ce cobaye de la gélose dans les veines, en deux temps comme le recommande Bordet, éprouvons-le avec une dose minima mortelle de sérum. A peine deux minutes se seront-elles écoulées, que nous verrons éclater le choc anaphylactique typique. Le cobaye n'était donc pas vacciné.

Intervertissons maintenant l'ordre des opérations. Prenons un cobaye sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval et soumettons-le à une série de vaccinations subintrantes, de façon à le rendre réfractaire à l'injection de 1 centimètre cube de sérum, ce qui est une dose, au moins 20 fois supérieure à la mortelle. Cela fait, injectons-lui une dose minima mortelle (1 centimètre cube) de gélose (0,25 0/0). L'effet

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIX, 1905, p. 478.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIII, 1899, p. 49.

ne se fera pas attendre : au bout de deux ou trois minutes, l'animal, quoique solidement antianaphylactisé, sera pris de troubles graves, identiques à ceux que l'on observe chez le cobaye neuf auquel on injecte de l'anaphylatoxine pour la première fois.

Bref, la vaccination contre l'anaphylatoxine ne comporte pas d'antianaphylaxie. Inversement, l'état antianaphylactique ne garantit pas contre les accidents que provoque l'anaphylatoxine.

*
* .

Reste à examiner les rapports qui existent entre l'antianaphylaxie et l'antianaphylatoxine.

D'après les expériences déjà relatées, la vaccination contre le choc anaphylactique repose sur la neutralisation lente et progressive de la sensibilisine par des doses fractionnées d'antigène. A partir du moment où la totalité ou la presque totalité de la sensibilisine est neutralisée, l'animal n'a plus à redouter le choc. Désensibilisé, il va se comporter dorénavant comme un animal normal ; comme tel, il va pouvoir affronter l'injection de n'importe quelle quantité d'antigène. En d'autres termes, le sérum d'un animal antianaphylactisé ne renferme guère d'anticorps, pas plus que n'en renferme le sérum d'un animal neuf.

Bordet pense, au contraire, que l'état antianaphylactique est subordonné à l'apparition « d'une substance antagoniste », sorte d'anticorps spécifique qui est l'antianaphylatoxine. Voici l'expérience

qui, d'après ce savant, justifie une telle manière de voir.

Un cobaye neuf est vacciné au moyen de la gélose, soit au moyen de l'anaphylatoxine *in statu nascendi*. Quelques heures après la dernière injection, on le saigne ; on saigne, en même temps, un animal non vacciné. Les deux sérums sont respectivement mélangés à de la suspension de gélose (0,25 0/0), en vue de la préparation de l'anaphylatoxine *in vitro*. Après le séjour des mélanges pendant deux heures à l'étuve, on les centrifuge ; les liquides surnageants sont ensuite injectés (5 centimètres cubes) dans la veine jugulaire de deux cobayes neufs.

Voici le résultat de cette expérience : l'animal ayant reçu le liquide préparé avec le sérum du cobaye non vacciné accuse des phénomènes toxiques, ce qui est dans la règle ; en revanche, l'animal ayant reçu le liquide obtenu avec le sérum du cobaye vacciné ne manifeste aucun trouble. Bordet interprète cette expérience ainsi : le liquide préparé avec le sérum du cobaye vacciné n'est pas toxique, parce que l'anaphylatoxine, née au contact de la gélose additionnée *in vitro* au sérum, avait trouvé dans ce sérum une matière antagoniste, une anti-anaphylatoxine. C'est cette antianaphylatoxine qui empêche les accidents ; c'est elle qui, dans la pensée de Bordet, est équivalente « à une véritable anti-anaphylaxie s'adressant à la cause immédiate du choc ».

Sans contester l'apparition d'antianaphylatoxine

dans les conditions des expériences indiquées, nous ne croyons pas possible d'assimiler l'antianaphylatoxine à l'antianaphylaxie. Si cette dernière était vraiment due à la présence dans le sérum d'une antianaphylatoxine, nous devrions en trouver en abondance chez les cobayes vaccinés par le procédé des injections subintrantes. Or, que nous dit l'expérience ?

..

Prenons plusieurs cobayes que nous sensibiliserons vis-à-vis du sérum de cheval ; cela fait, vaccinons-les de façon qu'ils puissent supporter dans la suite, en injection intraveineuse, la dose énorme de 1 centimètre cube de sérum. Ayant créé de la sorte un état antianaphylactique très solide, saignons les cobayes, ajoutons à leurs sérums de la gélose (0,25 0/0) et portons ensuite le mélange pendant trois heures à 37°. Après centrifugation, injectons les liquides surnageants dans les veines de cobayes neufs.

Le résultat de cette expérience ne varie jamais : à peine l'aiguille est-elle retirée de la veine, que les accidents anaphylatoxiques commencent à se manifester, après quoi, ils évoluent de la façon caractéristique que l'on sait.

Pour que nos cobayes réagissent de la sorte, il faut supposer que leurs sérums ne renfermaient pas trace de substance antagoniste. Or, avant d'être saignés, ils furent en état d'antianaphylaxie com-

plète; il faut donc conclure que l'antianaphylaxie n'est pas du tout synonyme d'antianaphylatoxine.

*
**

On ne saurait non plus se rallier à l'opinion de Bordet quand il déclare que « l'état de résistance accrue (c'est-à-dire l'état antianaphylactique) se reflète dans les propriétés du sérum ». Pour nous, l'état antianaphylactique, tout comme le choc anaphylactique lui-même, résulte de la rencontre de l'antigène avec de la sensibilisine. Quand cette rencontre est brusque, il y a choc; quand elle s'effectue lentement, il y a antianaphylaxie. Nous estimons que ce n'est pas à l'apparition dans le sérum d'un anticorps qu'est dû l'état antianaphylactique; tout au contraire, c'est à la disparition de la sensibilisine que l'animal doit son état de résistance accrue.

A notre avis, tout est dans la rapidité avec laquelle la sensibilisine disparaît ou avec laquelle elle est neutralisée par l'antigène. Avec la même substance, nous créons, à volonté, tantôt le choc mortel, tantôt l'état antianaphylactique: nous n'avons qu'à faire varier la durée de la réaction. En voici un exemple entre beaucoup d'autres.

Sensibilisons deux cobayes vis-à-vis du blanc d'œuf en leur en injectant 1/100^e de centimètre cube sous la peau. Dès qu'ils sont en état d'anaphylaxie, soumettons-les à l'injection d'épreuve: introduisons aux deux cobayes, par la voie laryn-

gée (1), du blanc d'œuf, en quantité égale, mais inégalement concentré. Administrons à un des cobayes 1 centimètre cube de solution de blanc d'œuf à 1 p. 100 et à l'autre, 1/4 de centimètre cube de solution de blanc d'œuf à 1 p. 25. Le premier va mourir au bout de trois minutes au milieu des symptômes anaphylactiques. Le second sera à peine incommodé et, aussitôt après, il sera en possession de l'immunité antianaphylactique.

En concentrant la solution qui était destinée au second cobaye, nous n'avons fait que ralentir la résorption du blanc d'œuf par la muqueuse respiratoire ; en le faisant, nous avons empêché l'entrée rapide en réaction de l'antigène avec sa sensibilisine. Cela est si vrai que si, chez un troisième cobaye, anaphylactisé dans les mêmes conditions, nous faisons usage du blanc d'œuf pur, non dilué, et nous injectons par la trachée 1/2 centimètre cube de ce blanc d'œuf, soit une dose au moins 50 fois supérieure à la mortelle, nous ne verrons pas le moindre symptôme anaphylactique.

*
**

Pour nous résumer, les raisons pour lesquelles nous ne saurions admettre que les anaphylatoxines interviennent dans le processus de l'anaphylaxie, sont les suivantes :

Le mode de préparation des anaphylatoxines, de même que leur mode d'action, ne concordent pas

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, p. 51.

avec ceux qui caractérisent le processus anaphylactique.

La vaccination contre la gélose, soit contre les anaphylatoxines *in statu nascendi*, est telle qu'elle ne permet pas de dépasser la dose mortelle ; par contre, la vaccination d'un animal anaphylactisé comporte un nombre quasi-illimité de doses mortelles.

Le cobaye vacciné contre l'anaphylatoxine n'est pas vacciné contre le choc anaphylactique ; le cobaye vacciné contre le choc n'est pas immunisé contre l'anaphylatoxine.

Le sérum de l'animal vacciné contre l'anaphylatoxine renferme une substance antagoniste qui neutralise cette dernière (Bordet) ; le sérum de l'animal vacciné contre le choc anaphylactique ne renferme pas d'anticorps.

Par conséquent, les phénomènes touchant aux anaphylatoxines ne sauraient trouver place dans le cadre de l'anaphylaxie. Le choc anaphylactique et l'état antianaphylactique sont tributaires de la même réaction, et c'est la rapidité, avec laquelle s'accomplit cette réaction, qui fait apparaître tantôt le choc, tantôt l'état antianaphylactique.

•
•

Parmi les tentatives faites pour expliquer la cause du choc anaphylactique, nous allons en citer quelques-unes basées sur des recherches expérimentales ou sur des constatations anatomiques. Sans apporter de solution définitive, ces théories ont l'avantage d'éclairer parfois un côté du problème.

Auer et Lewis (1) ont eu leur attention attirée sur les poumons. Voici comment ils se représentent le mécanisme du choc anaphylactique chez le cobaye. Aussitôt que l'injection d'épreuve est faite, les muscles des bronches subissent une contraction tétanique. L'occlusion des canaux respiratoires qui en résulte empêche la pénétration de l'air dans les bronches. Le choc provient donc d'une asphyxie dont la cause réside dans les bronches. Auer et Lewis s'appuient, pour l'affirmer, sur l'aspect des poumons qui sont distendus, de couleur rose bleuâtre, qui ne s'affaissent pas à l'incision et ne présentent pas d'œdème. D'après ces savants, le choc n'est pas d'origine centrale.

Chez le lapin, le choc anaphylactique est provoqué, d'après Arthur Coca (2), par la contraction de la couche musculaire des artères, de même que, chez le cobaye, le choc est déterminé par la contraction de la couche musculaire des bronches.

..

D'après Maurice Nicolle (3), l'hypersensibilité des cobayes s'explique par le développement d'une lysine ; l'absence de coaguline concomitante en fait le type d'hypersensibilité pure. L'antianaphylaxie résulte de la baisse du pouvoir lytique. « L'excès de sérum non décomposé, lors de l'effet Besredka-

(1) *Journ. of experim. medic.*, t. XII, p. 151.

(2) *Journ. of Immunol.*, t. IV, juillet 1919, p. 219.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXII, p. 143.

Steinhardt, suffit à engendrer, avec le temps, assez de lysine supplémentaire pour que l'organisme récupère son titre albuminolytique initial ».

Nicolle estime que la cellule nerveuse ne joue aucun rôle dans la production de l'hypersensibilité; elle ne fait, d'après lui, que subir passivement les effets du poison vrai, libéré par l'albuminolyse.

∴

D'après Vaughan et Wheeler (1), la première injection de la substance albuminoïde est suivie d'une sorte d'excitation ou de stimulation de certaines cellules, suivie elle-même de l'apparition d'un ferment spécifique pour la substance injectée. Ce ferment, qui se trouve à l'intérieur des cellules sous forme de zymogène, se réactive lors de la seconde injection. Il arrive alors que la substance albuminoïde, injectée pour la seconde fois, est rapidement digérée, ce qui a pour effet la mise en liberté du groupement toxique et l'apparition des phénomènes anaphylactiques que l'on connaît.

Pour démontrer le bien fondé de cette théorie, Vaughan (2) et ses collaborateurs (Vaughan Jr. et Wright) ont cherché à extraire des organes du cobaye sensibilisé le ferment en question. A cet effet, les organes, finement triturés, étaient émulsionnés dans l'eau physiologique, puis, le liquide surnageant, devant enfermer le ferment, était mis en contact avec du blanc d'œuf.

(1) *Journ. of infect. diseases.*, 1907.

(2) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XI, p. 673.

Lorsque ce contact avait été de peu de durée (30 minutes) le produit ainsi obtenu n'était pas toxique ; lorsqu'on prolongeait le contact, et surtout lorsqu'on prélevait les organes au moment où l'animal était nettement anaphylactisé, on obtenait un produit qui, injecté dans les veines d'un cobaye neuf, tuait ce dernier très rapidement, au milieu des symptômes classiques d'anaphylaxie.

Le ferment en question, protéolytique vis-à-vis du blanc d'œuf, traverse la bougie Berkefeld ; il est inactivé par le chauffage à 56° pendant 30' et se laisse réactiver par l'addition d'extrait d'organes frais.

∴

La théorie des précipitines, dont Dœrr a été, au début, un adepte fervent, n'a pas eu une longue carrière. De différents côtés, on ne tarda pas à signaler l'absence de parallélisme entre le pouvoir précipitant des sérums et leur pouvoir anaphylactisant.

Dœrr fut, d'ailleurs, un des premiers à s'en apercevoir. Les faits relatifs à l'absence de ce parallélisme se sont depuis multipliés. On sait — pour ne citer qu'un exemple — qu'il est difficile, sinon impossible, de provoquer le choc anaphylactique chez les rats blancs ; de plus, leur sérum est incapable, affirme-t-on, de transmettre l'anaphylaxie passive. Or, les rats auxquels on injecte du sérum de cheval élaborent une précipitine ; ce fait, observé

par Longcope (1), l'amena à conclure que le pouvoir précipitant n'a rien à voir avec le pouvoir anaphylactisant.

∴

La théorie des précipitines n'ayant pas répondu aux faits, Døerr y renonça et lui substitua une théorie physique (2).

D'après cette dernière, la réaction entre l'antigène et l'anticorps entraîne des modifications physiques du sang, lesquelles sont la cause des troubles anaphylactiques. Il admet qu'il existe dans le sérum frais de cobaye une substance toxique et une autre substance, antagoniste, qui masque la précédente. Lorsqu'on met des microbes ou des précipités en contact avec de l'alexine, les microbes ou les précipités adsorbent la substance antagoniste. La substance toxique n'étant plus enchaînée se libère, d'où choc anaphylactique. Autrement dit, d'après Døerr, le poison anaphylactique n'est pas fabriqué aux dépens de l'antigène, comme le pensait Friedberger, mais aux dépens de l'alexine.

Cette théorie physique qui explique, en effet, un certain nombre de phénomènes, satisfait mieux l'esprit que la théorie des anaphylatoxines.

Qu'il nous soit permis de rappeler, à ce propos, l'explication proposée par nous, il y a plus de vingt ans, sur le mécanisme de l'anaphylaxie et de l'anti-

(1) *Journ. of experim. medic*, t. XXXVI, décembre 1922, p. 627.

(2) *Wien. klin. Woch.*, 1912, n° 9.

anaphylaxie : « La plupart des faits rapportés, avons-nous conclu de nos premières expériences, semblent indiquer que les phénomènes d'anaphylaxie et d'antianaphylaxie se réduisent aux actions de *précipitation* et d'*adsorption* qui régissent les rapports des colloïdes entre eux ». Cette conception avait surtout pour but d'opposer à l'idée de poison chimique, fort répandue à l'époque, celle d'un processus purement physique ; c'est de là que vient, d'ailleurs, le terme du « choc » anaphylactique, que nous proposâmes à l'époque.

..

Un certain nombre d'auteurs ont cherché la clé du choc dans les altérations que l'on constate dans les organes. Ainsi, chez les cobayes sensibilisés, Boughton (1) avait remarqué des lésions dans les petites artères du foie, de la rate, des reins et du cœur. Ces lésions sont rares dans les grandes artères ; l'auteur n'en a jamais observé dans l'aorte, ni au niveau des veines et des capillaires ; elles sont surtout marquées dans le foie. Les lésions vasculaires, fortement accentuées chez les animaux mourants ou chez les animaux sacrifiés aussitôt après l'injection déchainante, sont beaucoup moins nettes chez les animaux sacrifiés plusieurs semaines après le choc.

C'est également dans le foie que, d'après Richard Weil (2), réside la cause du choc anaphylactique

(1) *Journ. of Immunology*, t. II, juin 1916, p. 507.

(2) *Ibid.*, t. II, octobre 1917, p. 525.

chez le chien. Cet auteur n'admet pas l'existence d'anaphylatoxine, ni celle d'aucun autre poison susceptible de circuler librement dans les humeurs de l'animal anaphylactisé.

Pour obtenir, chez le chien, un choc anaphylactique sévère, Weil fait deux injections : l'une, sous la peau et l'autre, dans les veines (5 cc. de sérum de cheval) ; l'injection d'épreuve (20 cc. de sérum) est faite deux à trois semaines plus tard, dans les veines. Les animaux sont généralement pris d'accidents caractéristiques dans les cinq minutes qui suivent. Or, quelques instants avant la mort, le chien sensibilisé est saigné ; son sang est transfusé dans les vaisseaux d'un chien neuf ; la quantité de sang varie, suivant le cas, de 100 à 600 centimètres cubes. Or, le sang prélevé au moment du choc anaphylactique n'est nullement toxique pour l'animal neuf ; il ne saurait donc pas être question d'un poison contenu dans le sang.

La coagulabilité du sang étant anormale chez le chien anaphylactisé, Weil se demanda s'il ne fallait pas chercher la cause de l'anaphylaxie du côté du foie. Voici l'expérience de laquelle il a conclu que c'est effectivement le foie qui participe à l'anaphylaxie.

Un chien sensibilisé est saigné abondamment. Une incision abdominale médiane met le foie à nu. Après avoir placé une canule dans la veine porte, on lie la veine cave inférieure au-dessus du diaphragme. La canule de la veine porte est reliée, au moyen d'un petit tube, à la carotide d'un chien

neuf. A un certain moment, on injecte dans le petit tube en question de l'antigène (sérum de cheval), puis on recueille, de temps en temps, le sang de la veine cave supérieure et on détermine sa coagulabilité.

Weil a constaté que le foie de l'animal sensibilisé acquiert le pouvoir d'abolir complètement la coagulabilité du sang, alors que le foie de l'animal normal, opéré de même, ne produit, sous ce rapport, aucun changement dans le sang.

Chez le chien qui succombe au choc anaphylactique, il n'est pas rare de constater une congestion intense du foie et des altérations dégénératives des cellules parenchymateuses. L'hyperémie du foie explique, d'après Weil, la diminution de la pression sanguine, si fréquente dans l'anaphylaxie : le foie étant capable d'absorber, à lui tout seul, 30 à 60 0/0 de la masse totale du sang, la pression sanguine générale se trouve de ce fait notablement diminuée.

Weil est arrivé ainsi à considérer le choc anaphylactique, chez le chien, comme résultant d'une réaction cellulaire ayant pour siège le parenchyme hépatique ; chez le cobaye, cette réaction serait localisée au niveau des muscles lisses.

*
..*

Auguste Lumière (1) attribue le choc anaphylactique à une floculation qui se produit dans les humeurs de l'organisme. Les éléments floculés

(1) *Rôle des colloïdes chez les êtres vivants*, MASSON, 1921.

n'agissent pas, en provoquant des embolies capillaires, comme on eût pu le supposer : en arrivant aux centres nerveux, en excitant ces derniers, les flocculats déterminent une vaso-dilatation, avec tout le cortège des troubles qui en résultent. Pour peu que l'on arrive à contre-balancer l'effet de cette vaso-dilatation, en introduisant, par exemple, dans les vaisseaux assez de liquide non toxique, on parvient à empêcher l'apparition des accidents.

Dans une publication plus récente (1), Lumière a maintenu sa façon de voir : les flocculats, si communs dans les milieux humoraux et cellulaires, excitent, d'après lui, les terminaisons nerveuses de l'endothélium capillaire des centres ; le réflexe qui s'ensuit provoque une dilatation brusque des viscères. De là, congestion, hypotension, leucopénie, syncope, si caractéristiques du choc anaphylactique.

Lorsque les flocculats sont moins abondants et que l'irritation des centres s'effectue d'une façon progressive — c'est le cas des « injections subintrantes » — l'endothélium vasculaire s'accoutume à l'excitation. Il en résulte l'antianaphylaxie, laquelle, pour nous, est consécutive à une « désensibilisation » de l'animal. Pour réaliser cette désensibilisation, il faut, d'après Lumière, soit éviter la formation de précipités flocculés, soit arriver à dissoudre les flocculats, soit empêcher ou atténuer l'action brusque de ces derniers sur l'endothélium vasculaire.

..

(1) *Problème de l'anaphylaxie*, DOIN, 1924.

D'après Bordet (1), ce n'est pas la présence de particules qui rend les anaphylatoxines dangereuses, c'est le fait d'avoir été en contact avec du sérum frais. Lorsque, après avoir ajouté de la gélose au sérum, on fait barboter l'acide carbonique dans le liquide décanté, il se forme un trouble abondant. Ce trouble n'est pas toxique pour le cobaye ; ce qui est toxique, c'est le liquide qui le surmonte après sédimentation.

De l'avis de Bordet, dans la formation des anaphylatoxines et, partant, dans la production du choc, c'est l'alexine du sérum qui joue un rôle capital. L'alexine se combine avec des traces de gélose ou se fixe sur le complexe antigène-anticorps. En agissant sur certains éléments cellulaires, ce complexe commande les variations du calibre de petits vaisseaux.

Telle n'est pas l'opinion de Lumière. Si, dans l'expérience de Bordet, le sérum mis en contact avec de la gélose conserve, après centrifugation, sa toxicité, cela ne prouve qu'une chose, d'après le savant lyonnais, c'est que le liquide n'avait pas été suffisamment centrifugé. Soumis à une centrifugation puissante, ce liquide devient tout à fait inoffensif. Pour Lumière, les anaphylatoxines n'existent pas.

Une expérience de Boquet (2), faite sur un cheval, mérite d'être mentionnée ici. Ayant injecté dans la

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXXVIII, 28 juillet 1924, p. 243.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 8 novembre 1919, p. 4127.

veine jugulaire du cheval une émulsion de gélose, cet expérimentateur a pu analyser, avec beaucoup de minutie, les symptômes qui s'ensuivent. Après une période d'incubation, il y eut des troubles respiratoires. Etant donné la précocité de leur apparition, leur intensité, leur aggravation progressive, la turgescence des veines superficielles, les troubles nerveux, le retour rapide à l'état normal, Boquet conclut que les troubles en question sont produits par un obstacle mécanique à la circulation du sang. Fait à noter, chaque nouvelle injection de gélose avait pour effet de donner naissance aux mêmes troubles que la première injection.

*
* *

En exposant les théories de l'anaphylaxie, actuellement en cours, nous avons cherché à présenter les pièces les plus importantes du procès, de façon que le lecteur fût en état de se faire une idée personnelle de la valeur des arguments apportés.

Avant de passer à l'exposé de la théorie que nous défendons et qui a été déjà ébauchée dans les chapitres précédents, nous croyons utile de faire une remarque d'ordre général, relative aux troubles provoqués par les anaphylatoxines, les substances floclées de Lumière, la gélose de Bordet, etc.

A notre avis, c'est la similitude des accidents provoqués par ces différentes substances avec ceux observés au cours de l'anaphylaxie vraie, similitude réellement troublante au premier abord, qui est

une des causes principales des confusions produites. Le cobaye, appelé à périr en quelques minutes d'une injection intraveineuse, ne saurait faire varier les symptômes au milieu desquels il trouve sa mort : le tableau clinique qu'il offre à l'expérimentateur est toujours sensiblement le même. C'est moins la nature de la substance injectée qui commande aux symptômes agoniques que la rapidité avec laquelle ces symptômes se succèdent.

En marge des vrais troubles anaphylactiques, on assiste souvent à des phénomènes qui les simulent et qui ne relèvent pas de la même cause. Prenons, pour fixer les idées, les anaphylatoxines qui, de tous les poisons dits anaphylactiques, sont les mieux étudiés. Comme nous l'avons montré, leur mode de production ne rappelle en rien les conditions qui président à la production du choc anaphylactique. Le phénomène de l'antianaphylaxie, qui est le corollaire spécifique de tout phénomène anaphylactique, ne s'applique guère aux anaphylatoxines. Les cobayes, sensibilisés par exemple, vis-à-vis du blanc d'œuf, puis, vaccinés par le procédé des petites doses, sont aussi sensibles à l'injection de l'anaphylatoxine préparée avec du blanc d'œuf que les cobayes témoins, non vaccinés (1).

Les anaphylatoxines, comme nous l'avons déjà fait ressortir, ne sont meurtrières qu'en injection intraveineuse. Avec nos collaborateurs, Strœbel et Jupille, nous avons observé que cette action meur-

(1) SOUKIENIKOWA. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I., *Origin.*, t. XVII, p. 304.

trière des anaphylatoxines est complètement annihilée par l'injection préalable de peptone ; le fait a été constaté pour l'anaphylatoxine sérique ainsi que pour l'anaphylatoxine typhique (1).

Ne faudrait-il pas plutôt conclure de tous ces faits que les anaphylatoxines de Friedberger, tout comme les autres poisons incriminés, dits anaphylactiques, ont un mode d'action différent ? Les troubles auxquels elles donnent lieu, qui aboutissent à la mort par asphyxie, ne relèvent-ils pas plutôt des phénomènes d'embolie que de l'anaphylaxie vraie ?

*
* *

Dans la plupart des théories que nous venons de passer en revue, il est admis que le choc anaphylactique est dû à un poison spécial.

Pour nous, le poison anaphylactique n'existe pas. Jusqu'à preuve du contraire, nous nous en tenons à la première conception, purement physique, que nous avons formulée tout au début de nos études, à l'époque où il n'existait encore aucune théorie de l'anaphylaxie. Pour ne rien préjuger de la nature de la substance anaphylactisante, ni de son anticorps — si toutefois cet anticorps existe, ce qui est loin d'être démontré — nous avons appelé la première *sensibiligène* et le second *sensibilisine*.

Que se passe-t-il lors de l'injection d'épreuve ? Le sensibiligène nouvellement arrivé rencontre la sen-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVII, 1913, p. 183.

sibilisine déjà préexistante. Leur affinité a pour effet de provoquer une réaction intense : soit que cette réaction rompe l'équilibre de certaines cellules nerveuses au niveau desquelles a lieu la combinaison, soit que celle-ci s'accompagne de dégagement ou d'absorption d'énergie calorique ou autre, nous assistons à une série de phénomènes, toujours les mêmes, qui constituent le choc anaphylactique.

En appliquant à l'anaphylaxie le terme de choc, notre intention était d'exclure toute idée d'intoxication ; nous voulions souligner précisément qu'il s'agit simplement d'une commotion, sans production d'une nouvelle substance chimique.

Ce qui domine, pour nous, l'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie, ce n'est pas le poison, mais c'est la *rapidité* avec laquelle s'effectue la rencontre du sensibiligène et de la sensibilisine, d'une part, et le lieu de cette rencontre, d'autre part, qui est, probablement, le système nerveux. Voici pourquoi l'épreuve par la voie sanguine ou cérébrale est la plus sévère de toutes ; l'épreuve par la voie péritonéale l'est beaucoup moins, et c'est pour la même raison que celle par la voie sous-cutanée, qui comporte une résorption extrêmement lente de sensibiligène, est la moins propice au déclenchement du choc anaphylactique.

*
**

Les différences de toxicité, variant avec la voie d'introduction, nous ont particulièrement frappé

au cours des recherches sur le blanc d'œuf. Quand on pense que l'injection de 1/400 de centimètre cube de blanc d'œuf dans les veines suffit pour foudroyer en quelques instants le cobaye sensibilisé, alors que 5 centimètres cubes de blanc d'œuf, c'est-à-dire la dose deux mille fois plus forte, injectée dans le péritoine, ne font rien, comment peut-on prétendre qu'il existe un poison anaphylactique ? Si le poison existe, que devient-il ? où passe-t-il ?

D'aucuns ont dit que le poison se détruit aussitôt formé. Mais s'il se détruit avant même d'exercer son action toxique, est-ce utile de tenir compte de ce poison fantôme ?

Or, il est à noter que les produits toxiques, incriminés par les auteurs, ne paraissent pas du tout être fragiles au point de disparaître avant que l'animal s'en aperçoive.

De même, pour expliquer l'antianaphylaxie, il n'est nullement besoin de supposer la préexistence d'un poison. Quand, pour obtenir l'immunité anti-anaphylactique, nous mettons en œuvre le procédé des injections subintrantes, nous ne faisons que provoquer une série de petits chocs anaphylactiques successifs : par suite du ralentissement et du fractionnement de la réaction, le grand choc se trouve fortement amorti.

Bref, qu'il s'agisse du choc anaphylactique qui tue en quelques minutes, ou de la vaccination antianaphylactique qui ne se traduit par aucun trouble apparent, le mécanisme est invariablement le même.

L'immunité antianaphylactique repose sur la

neutralisation lente de la sensibilisine par le sensibiligène, c'est-à-dire sur la *désensibilisation* progressive. Le choc anaphylactique repose également sur la désensibilisation ; seulement, au lieu d'être lente, elle est rapide. Toute la différence est dans la durée de la réaction.

Représentons-nous un ballon d'acide sulfurique auquel on ajoute de l'eau. Si l'on verse la totalité de l'eau d'un seul coup, il se produit une décharge explosive, une sorte de choc dû au dégagement rapide de la chaleur d'hydratation. Si, au contraire, on verse l'eau par petites portions, progressivement croissantes, on arrive, au prix d'une série de chocs insignifiants, à « désensibiliser » la réaction. On peut ajouter ensuite toute l'eau voulue ; aucun accident n'est plus à craindre.

Cette désensibilisation, que nous considérons comme l'expression matérielle du choc anaphylactique et de la vaccination antianaphylactique, n'est pas un phénomène isolé ; nous retrouvons le même processus au cours des maladies infectieuses. Ainsi, lorsque nous inoculons au cobaye des bactériidies charbonneuses, la puissance de leur affinité pour la peau est telle qu'il s'ensuit une sorte de choc avec la mort à brève échéance. Mais, lorsqu'en raison de l'apport des doses croissantes de virus-vaccin à la peau, la réceptivité de cette dernière s'émousse progressivement, le choc se trouve amorti, si bien que dans la suite on a beau inoculer des quantités de virus aussi grandes que possible, l'animal ne réagit plus, sa peau étant désensibilisée.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Préface</i>	5
CHAPITRE PREMIER : Notions générales et premiers travaux.	
<i>Choc anaphylactique chez l'homme. Cause probable de la toxicité des sérums. Choc anaphylactique chez le cobaye. Présence d'une substance spécifique dans le sang des cobayes anaphylactisés. Caractères de l'anaphylaxie expérimentale</i>	9
<i>Expériences de Portier et Richet sur le poison des actinies (1902). Effets de l'injection renouvelée ; description des symptômes. Expériences d'Arthus sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval (1903) ; effets des injections répétées sous la peau et dans les veines. Observations de Pirquet et Schick sur l'action du sérum chez l'homme ; symptômes de la maladie sérique (1903).</i>	14
<i>Recherches simultanées d'Otto et de Rosenau-Anderson sur l'anaphylaxie expérimentale chez le cobaye (1906). Pouvoir sensibilisant et pouvoir toxique du sérum de cheval et d'autres sérums. Spécificité du phénomène. Rôle de la toxine diphtérique. Pouvoir protecteur des doses massives de sérum, avant l'état anaphylactique (Rosenau et Anderson). Sensibilisation au moyen de très petites doses. Période d'incubation. Durée de l'état anaphylactique. Essai de destruction de la toxicité des sérums. Anticorps anaphylactiques. Résumé des connaissances en 1906.</i>	19
<i>Recherches de Besredka et Steinhardt (1907). Hypothèse</i>	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>d'une lésion latente du système nerveux. Injections de sérum dans le cerveau. Avantages de l'épreuve intracérébrale : constance des résultats et facilité des recherches sur les moyens anti-anaphylactiques.</i>	25
CHAPITRE II : Sensibilisation vis-à-vis du sérum, du lait et du blanc d'œuf.	
<i>Trois aspects de la matière protéique. Dose sensibilisante du sérum. Durée de la période de préparation en rapport avec la dose employée. Dose minima sensibilisante. Dose optima.</i>	28
<i>Diverses voies parentérales de sensibilisation. Sensibilisation par voie épidermique, au moyen des pansements imbibés de sérum. Sensibilisation par voie vaginale. Sensibilisation par voie buccale, facilitée par ingestion préalable de bile ; expériences de Makaroff, celles d'Arloing et Langeron. Observations de Rist et Richet sur l'hypersensibilité des malades nourris de viande de cheval.</i>	31
<i>Sensibiligène du sérum ; ses caractères. Son pouvoir de résister à la chaleur, en rapport avec le degré de dilution du sérum. Essai d'isolement du sensibiligène ; expériences de Gay et Adler ; celles de Maignon. Essai de dépouiller le sérum de son pouvoir sensibilisant.</i>	35
<i>Sensibilisation vis-à-vis du lait. Inconvénients de la voie sous-cutanée. Avantages de la sensibilisation par voie péritonéale avec du lait à 100°. Thermostabilité du sensibiligène du lait. Absence de sensibilisation au lait par voie buccale ou rectale.</i>	39
<i>Sensibilisation vis-à-vis du blanc d'œuf ; technique. Thermostabilité du sensibiligène de l'œuf. Durée de l'état anaphylactique. Spécificité anaphylactique du blanc d'œuf chauffé</i>	43
<i>Anaphylaxie passive ; analogie avec l'immunité passive. Anticorps anaphylactique, selon Pirquet et Schick, Rosenau et Anderson, Nicolle. Expérience de Richet sur l'anaphylaxie à la crépitine. Technique de la sensi-</i>	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>bilisation passive de Doerr. Sensibilisation passive au blanc d'œuf. Effet de l'injection simultanée de sérum et de blanc d'œuf. Nécessité d'injecter le sérum spécifique avant le blanc d'œuf. Durée de l'anaphylaxie passive. Sensibilisation passive vis-à-vis des microbes, du suc pancréatique, de la tuberculine, de l'antipyrine, etc. Transmission héréditaire de l'anaphylaxie.</i>	45
<i>Rôle de l'anticorps anaphylactique dans l'anaphylaxie. Signification de la période préparatoire dans l'anaphylaxie active : présence dans le sérum d'une substance anti-anaphylactique. Conception d'un anticorps anaphylactique en rapport avec la petitesse de la dose sensibilisante. Interprétation des expériences de Nicolle à la lumière des recherches d'Opie. Parallélisme entre le pouvoir précipitant et l'intensité de l'anaphylaxie locale. Interprétation de l'expérience de Richet relative à la crépitine. Mécanisme de la sensibilisation dans l'hypothèse de l'auteur.</i>	52

CHAPITRE III : Choc anaphylactique.

<i>Injection d'épreuve et symptômes consécutifs. Anticorps anaphylactique, ou sensibilisine. Anaphylactine de Gay. Différentes voies d'offrant à l'injection d'épreuve. Voie intraveineuse ; ses avantages et inconvénients. Voie cérébrale. Technique des injections intrarachidiennes. Sévérité comparée de l'injection d'épreuve par différentes voies</i>	58
<i>Dosage de la toxicité des sérums. Différence de toxicité suivant la provenance des sérums, leur âge, etc. ; rôle des antiseptiques. Toxicité moyenne des sérums. Variations de la toxicité dans les premiers temps qui suivent la saignée. Notion de toxicité appliquée à la sérothérapie chez l'homme. Toxicité des sérums thérapeutiques. Toxicité des sérums de syphilitiques.</i>	63
<i>Toxicité du lait. Avantage du lait chauffé à 100°. Dose mortelle. Spécificité du pouvoir toxique.</i>	70
<i>Toxicité du blanc d'œuf. Dose mortelle en injections intra-</i>	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>veineuse et intracérébrale. Différence de toxicité suivant la voie de pénétration. Perte de toxicité après chauffage à 100°. Spécificité relative du pouvoir toxique. Particularité liée au blanc d'œuf chauffé</i>	72
<i>Description du choc anaphylactique chez le cobaye. Particularité du choc chez le lapin. Forme atténuée et forme grave du choc chez le chien. Accidents anaphylactiques chez le bœuf et le cheval. Anaphylaxie chez le pigeon, chez le rat. Anaphylaxie chez les animaux à sang froid. Maladie sérique et choc anaphylactique chez l'homme. Hypothèse relative à l'origine du choc . . .</i>	80
<i>Constatations anatomiques après le choc chez le cobaye, chez le chien. Rôle des muscles lisses ; celui des cellules hépatiques. Modifications du sang : augmentation du nombre d'hématies, leucopénie, diminution du pouvoir coagulant, apparition d'hématies nucléées, diminution du volume des globules rouges. Modifications du plasma ; abaissement de la tension superficielle ; diminution de l'alcalinité ; accroissement de la teneur des globules en chlore ; modifications de la teneur du plasma en fibrinogène. Augmentation de la teneur en sucre, en adrénaline. Rôle des plaquettes ; sérum antiplaquettaire. Éosinophilie et sa signification. Rôle de l'état de dispersion des colloïdes du sang et des cellules</i>	83
 CHAPITRE IV : Sensibilisation vis-à-vis de substances diverses.	
<i>Sensibilisation des cobayes vis-à-vis d'extraits d'organes. Controverses au sujet de sa spécificité ; expériences d'Okhubo niant la spécificité de l'anaphylaxie, celles de Minet et Bruyant concluant à son existence.</i>	92
<i>Sensibilisation vis-à-vis du cristallin ; résultats en apparence contradictoires. Sensibilisation vis-à-vis des produits organiques, tels que le sperme, le placenta, la crépitine, le liquide de kystes hydatiques, le liquide de coenure, l'extrait de moules.</i>	96
<i>Anaphylaxie vis-à-vis des albumines végétales (blé, hari-</i>	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
cots, riz). Hypersensibilité à l'extrait de maïs chez les animaux s'alimentant de maïs. Sensibilisation vis-à-vis d'émulsion de pollens ; réaction à l'insufflation de la poudre de pollens dans les narines. Sensibilisation vis-à-vis des vers intestinaux	101
Anaphylaxie microbienne active. Sa spécificité, affirmée par Kraus et Doerr, niée par Delanoë. Technique de Holobuth pour la sensibilisation et pour l'injection d'épreuve. Recherches de Kraus et Amiradzibi sur la spécificité de l'anaphylaxie microbienne. Spécificité à l'égard de diverses origines de <i>Bacterium coli</i> . Sensibilisation vis-à-vis de vibrions cholériques.	103
Anaphylaxie microbienne passive. Expériences de Kraus sur les bacilles typhiques et méningocoques ; celles de Briot et Dopter sur les bacilles de la peste ; celles de Briot et Dujardin-Beaumetz sur les vibrions cholériques ; celles de Nejedoff. Vaccination anti-anaphylactique contre le choc produit par des microbes.	107
Sensibilisation à la tuberculine. Expérience de Bail, confirmée par les uns (Onaka) et infirmée par d'autres (Joseph, Kraus, Löwenstein et Volk). Parallèle entre la réaction tuberculinique et le choc anaphylactique ; absence de sensibilisine ; absence d'immunité anti-anaphylactique	108
Anaphylaxie médicamenteuse. Observation de Bruck sur l'hypersensibilité à l'iodoforme ; transmission de l'anaphylaxie au cobaye. Sensibilisation à l'antipyrine, active ou passive. Sensibilisation expérimentale à l'antipyrine chez le cobaye ; expériences de Cruveilhier. Observation d'intolérance au bromure de sodium et au sulfate de quinine. Transmission passive au cobaye ; observations de Manoïloff, de Natali. Expériences d'anaphylaxie passive de Biberstein (mercure, salvarsan, bismuth, pyramidon). Observation de Lavergne et Florentin relative à la sensibilisation par le vin.	112

CHAPITRE V : Moyens d'empêcher le choc.

Essais de destruction du principe toxique des sérums par des agents physiques ou chimiques. Toxicité des

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<p><i>sérums français après tyndalisation. Toxicité des sérums portés à des températures élevées, après dilution préalable. Perte de toxicité des sérums chauffés à 100°, non coagulés. Atténuation de toxicité des sérums chauffés à 76°-96°. Conditions réalisant le maximum d'atténuation de toxicité avec le minimum de perte des propriétés spécifiques. Diminution de toxicité après chauffages répétés à 56°.</i></p>	119
<p><i>Atténuation du choc par insensibilisation de l'animal. Action de l'éther ; technique opératoire. Action de l'alcool ; absence de choc chez le cobaye après administration d'alcool per os ou per rectum. Action du chloréthyle : son élimination rapide. Survie consécutive à l'emploi de l'uréthane ou du chloralose. Action du chlorhydrate de morphine et de l'extrait d'opium.</i></p>	128
<p><i>Atténuation du choc par produits chimiques, tels que l'atoxyl. Action des eaux minérales. Rôle du chlorure de calcium, du bicarbonate de soude, des matières colorantes et d'autres. Diminution d'hypersensibilité par le jeûne, la gestation, l'injection dans les veines de sérum normal de cobaye, d'encre de Chine, de trypan-bleu et d'autres. Mécanisme de l'action de l'encre de Chine ; substance désensibilisante ; ses caractères. Action empêchante des produits de sécrétion interne ; effets de la thyroïdectomie ; effets de l'injection d'extraits de glandes.</i></p>	132
<p><i>Atténuation des troubles anaphylactiques par coagulation partielle des sérums. Abaissement du point de coagulabilité des sérums. Propriétés spécifiques des sérums partiellement coagulés. Inhibition du choc par suite de solubilisation lente du sérum</i></p>	145

CHAPITRE VI : Vaccination antianaphylactique.

<p><i>Essai de vaccination active contre le poison contenu dans le sérum. Tentative d'immunisation passive. Préservation contre le choc par une seule injection faite quelques heures auparavant ; vaccination par petites doses et par doses subintrantes.</i></p>	147
---	-----

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<p><i>Préservation contre le choc au moyen de sérum chauffé à 80° ; application à l'anaphylaxie sérique locale. Vaccination par petites doses de sérum non chauffé. Vitesse d'apparition de l'immunité anti-anaphylactique, suivant le mode de vaccination. Vaccination par voie veineuse ou cérébrale. Immunisation anti-anaphylactique au cours de la séro-vaccination anticharbonneuse.</i></p>	153
<p><i>Procédé des vaccinations subintrantes ; technique. Vaccination des cobayes sensibilisés contre des doses mortelles multiples ; application du procédé aux cobayes anaphylactisés passivement à l'égard du sérum. Vaccination des cobayes activement ou passivement sensibilisés au blanc d'œuf. Vaccination par plusieurs voies à la fois</i></p>	157
<p><i>Anaphylaxie locale, justiciable du même procédé de vaccination ; expériences sur des lapins sensibilisés au blanc d'œuf et au sérum</i></p>	163
<p><i>Application de la vaccination anti-anaphylactique aux animaux préparés avec des globules rouges. Utilisation du procédé au cours de la préparation des sérums thérapeutiques. Vaccination anti-anaphylactique des lapins au cours de l'immunisation contre des méningocoques, et des chèvres contre des gonocoques. Technique des injections en deux temps. Application de cette technique à l'immunisation des chevaux contre les méningocoques, contre les streptocoques. Procédé d'Ascoli pour éviter les accidents sériques.</i></p>	165
<p><i>Anaphylaxie rachidienne ; technique opératoire. Vaccination anti-anaphylactique contre le choc rachidien. Vitesse d'apparition de l'anti-anaphylaxie suivant la voie de vaccination. Conduite du médecin au lit du malade ; voie de vaccination à choisir. Technique à suivre dans la méningite cérébro-spinale.</i></p>	172
<p><i>Anti-anaphylaxie par voies digestives : vis-à-vis du sérum, du lait, du blanc d'œuf chauffé et non chauffé, de la crépitine. Diverses voies de vaccination ; leurs avantages et inconvénients. Technique à suivre chez l'homme en cas de vaccination par voie sanguine.</i></p>	177
<p><i>Vaccination anti-anaphylactique considérée comme une</i></p>	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<p>désensibilisation. Comparaison de l'immunité anti-anaphylactique et de l'immunité antimicrobienne. Confirmation de l'idée de la désensibilisation ; expériences de R. Weil et A. Coca. Dose optima de la désensibilisation ; dose précritique</p>	183
<p>CHAPITRE VII : Applications pratiques.</p>	
<p><i>La réaction anaphylactique au point de vue médico-légal ; sa supériorité sur celles de la fixation d'alexine et de précipitine. Application de la réaction à l'examen des produits de sécrétion, de certains tissus, des momies, des falsifications des substances alimentaires.</i></p>	187
<p><i>Hypersensibilité chez l'homme. Observation d'un individu hypersensible aux émanations de cheval, à l'injection du sérum et à l'ingestion de viande de cheval ; transmission de l'anaphylaxie passive par le sérum de l'individu hypersensible. Choc anaphylactique provoqué par l'odeur de cheval. Réaction urticarienne occasionnée par application de poils du cobaye sur la peau. Observation d'un cas d'hypersensibilité au caoutchouc.</i></p>	191
<p><i>Hypersensibilité au lait chez les nourrissons. Intolérance vis-à-vis du blanc d'œuf ingéré ; description des symptômes. Essais de vaccination anti-anaphylactique chez les nourrissons intolérants au lait ; résultats du traitement anti-anaphylactique. Observation d'un adulte hypersensible au lait et guéri par le procédé des petites doses.</i></p>	195
<p><i>Vaccination anti-anaphylactique par la voie gastro-intestinale ; ses avantages. Vaccination par voies buccale et rectale chez le cobaye, vis-à-vis du lait, du sérum et du blanc d'œuf. Vaccination par voie buccale chez l'homme ; première observation de Pagniez et Pasteur Vallery-Radot. Vaccination anti-anaphylactique au moyen de la peptone. Cas d'intolérance ayant cédé au traitement par le procédé des petites doses. Intolérance médicamenteuse traitée par le procédé des petites doses. Poussées d'urticaire avec prurit, migraine, eczéma, érythrose, asthme guéris par la peptonothérapie.</i></p>	198

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Diagnostic de l'état anaphylactique par la voie intracutanée : procédés actif et passif. Anti-anaphylaxie par la voie intracutanée. Peptonothérapie par la voie intracutanée. Désensibilisation intracutanée spécifique. Observation d'asthme anaphylactique guéri par injections subintrantes intracutanées	211

CHAPITRE VII : Théories de l'anaphylaxie.

Théorie de Ch. Richet ; apotozine présidant au syndrome anaphylactique. Théorie de Friedberger : anticorps anaphylactique se confondant avec l'anticorps précipitant. Synthèse de l'anaphylatozine in vitro. Caractères de l'anaphylatozine sérique. Extension de la théorie des anaphylatozines à l'anaphylaxie passive, par Doerr et Russ ; parallélisme entre anticorps anaphylactique et anticorps précipitants.	219
Anaphylatozines microbiennes. Microbes toxigènes et leurs anaphylatozines. Rôle des anaphylatozines dans l'infection et l'immunité (Friedberger, Neufeld, Dold). Expériences de Keysser et Wassermann sur le sulfate de baryum et le kaolin ; celles de Doerr et Russ sur l'anaphylatozine préparée sans alexine ; celles de Seitz sur l'anaphylatozine préparée avec l'alexine inactivée.	228
Action protectrice de la peptone vis-à-vis de l'anaphylatozine typhique ou sérique. Expérience de Bordet sur la gélose molle, in vitro et in vivo. Immunité anti-anaphylatozique, active et passive. Identification de l'anaphylatozine gélosée avec la peptotozine.	233
Théorie de Kraus et Biedl, rapprochant les phénomènes de l'anaphylaxie de ceux produits par la peptone. L'intoxication peptonique dans ses rapports avec l'anaphylaxie chez le cobaye ; expériences de Werbitzki.	237
Reprise de la théorie des anaphylatozines par Novy et Kruij, puis par Bordet. Expériences montrant la non-identité des troubles occasionnés par les anaphylatozines et l'anaphylaxie.	238
Le choc chez le cobaye, d'après Auer et Lewis. Le choc	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>chez le lapin, d'après Coca. L'hypersensibilité due au développement d'une lysine, d'après Maurice Nicolle. Théorie de Vaughan et Wheeler</i>	251
<i>Théorie de Doerr ; présence dans le sérum frais du cobaye d'une substance toxique et d'une substance antagoniste. Richard Weil nie l'existence des anaphylatoxines et voit la cause du choc, chez le chien, dans le foie ; description de l'expérience appuyant cette conception</i>	255
<i>Théorie de Lumière : l'immunité anti-anaphylactique considérée comme une accoutumance de l'endothélium à une irritation progressive. L'anaphylatoxine de Bordet rattachée à la persistance de particules dans le liquide. Boquet attribue les troubles respiratoires, consécutifs à l'injection de gélose, à l'embolie</i>	258
<i>Théorie de l'auteur : absence de poison anaphylactique, le choc étant dû à la commotion physique intracellulaire. L'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie sont fonction de la rapidité d'interréaction entre le sensibiligène et la sensibilisine. Le procédé des doses subintrantes repose sur la désensibilisation provoquée par une série de petits chocs successifs.</i>	263





