

### C. — Anaphylaxie du cobaye.

Voici comment Otto décrit, très exactement, l'anaphylaxie du cobaye (après injection de sérum de cheval). « Peu de temps après l'injection seconde, au plus quelques minutes après, les animaux commencent à s'agiter, à se ronger les pattes énergiquement, avec vivacité, et à se frotter le museau, comme s'il y avait aux pattes et au museau quelque excitation désagréable, pruritane. Ces démangeaisons ne durent en général que peu de temps ; puis l'animal devient de plus en plus agité, il se promène dans sa cage, en se couchant çà et là, jusqu'à ce qu'enfin, semblant tout à fait épuisé, il se couche pour ne plus se relever : s'il essaye de se remettre debout, il n'en a plus la force. Alors le plus souvent il vomit, avec émission d'urine et de matières fécales : puis il est pris d'attaques convulsives violentes qui le projettent de tous les côtés dans la cage. Mais parfois les convulsions manquent, et l'animal épuisé, comme paralysé, reste couché, sans force, sur le flanc, avec une accélération du rythme cardiaque et des mouvements respiratoires dyspnéiques. Souvent les deux formes symptomatiques de l'intoxication coïncident, et l'état paralytique succède à l'état convulsif. Friedemann (Munch. med. Woch., 1907) a fait remarquer qu'il y a une forte hyperalgésie de la peau. Quand la dose de sérum est forte, la plupart des animaux meurent en peu d'instant par une paralysie respiratoire. Ceux qui ne meurent pas restent quelque temps encore avec le poil hérissé, mais bientôt ils se rétablissent, et le lendemain ils semblent tout à fait normaux. »

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

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

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

En outre, le procédé est tellement facile qu'on peut inoculer en une heure une trentaine de cobayes. Mais le temps ne fait rien à l'affaire, et il ne me paraît pas que les réels avantages compensent le grand inconvénient d'une absorption variable. Je noterai toutefois que Rosenau et Anderson, qui ont fait de si belles expériences, si instructives, les ont presque toujours faites par l'injection péritonéale.

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

C. L'inoculation intracérébrale (adoptée par Besredka) est d'une pratique un peu plus délicate. On ne peut guère d'ailleurs injecter, sur un cobaye de poids moyen, plus de 0,5 cm<sup>3</sup> de liquide. Pour les épreuves portant sur de très petites quantités de liquide, c'est un procédé excellent. Bien entendu les injections cérébrales ne sont pas, quant à leurs effets, identiques aux injections sous-cutanées et péritonéales. Il faudra donc

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

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

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

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

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

Auer et Lewis préfèrent l'expression d'anaphylaxie immédiate.

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

À l'autopsie, comme sur les chiens on trouve, quand la mort n'a pas été foudroyante, des congestions hémorragiques généralisées, dans l'estomac, l'intestin, les poumons, le cœur, Gay et Southard pensent qu'il se fait des dégénérescences des capillaires, notamment dans la rate et les ganglions.

Dans l'ensemble, quant à la cause de la mort, on voit que l'animal paraît succomber à l'asphyxie. Mais quelle est la cause de cette asphyxie ? Si c'était une asphyxie par impuissance bulbaire, la respiration

artificielle devrait permettre à l'animal de vivre, ce qui n'est pas. Sans avoir de preuves formelles à donner de ce que j'avance, je croirais volontiers que l'asphyxie est d'origine hématiche, c'est-à-dire que le sang devient, étant intoxiqué, impuissant à maintenir la vie des cellules nerveuses : ce n'est donc pas une asphyxie dans le sens vrai du mot.

En tout cas, j'hésite un peu à accepter l'opinion récemment émise par Auer et Lewis, qu'il s'agit d'une contraction spasmodique des muscles lisses, petites bronchioles pulmonaires.

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

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

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

Auer et Lewis appuient leur opinion sur une expérience intéressante qui a été répétée par Biedl et Kraus. L'expérience est très simple et n'est nullement contestable, en tant qu'expérience. Les cobayes ayant reçu une forte dose d'atropine ne meurent pas d'anaphylaxie immédiate.

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

les accidents anaphylactiques survenant chez le chien, le lapin, les bovidés, etc.

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

Il ne faut pas s'en étonner ; car avec les toxalbumines, même en première injection, les différences individuelles sont considérables. (Par exemple dans mes expériences sur la crépitine, un chien, Kakatoa, a survécu, sans être malade, à la dose de 0,004, tandis qu'un autre, Condor, est mort en dix jours, après avoir reçu seulement 0,0014.) Puisque la première injection a déjà affecté chaque individu suivant des intensités très différentes, l'injection seconde, dont les effets sont assurément beaucoup plus compliqués, doit avoir aussi une action très différente chez les divers individus.

On a d'ailleurs constaté déjà que les cobayes d'Europe, ceux de l'Amérique du Nord, ceux du Brésil, réagissent d'une manière différente. À Washington, Rosenau et Anderson constatent toujours la mort rapide par anaphylaxie après injection seconde de 0,1 cm<sup>3</sup> de sérum. Au contraire, en France et en Allemagne, la proportion des morts est bien moindre, d'après Besredka et Steinhardt, Remlinger et Otto. À Rio-Janeiro, Vasconcellos, travaillant à l'Institut Manguinhos, n'a pas pu trouver une forte anaphylaxie chez les cobayes brésiliens ; il l'a retrouvée chez des cobayes argentins qu'il s'est fait envoyer.

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

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

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

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

la mort est quelquefois si rapide que la température n'a pas le temps de baisser.

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

Pfeiffer a proposé une formule qui mesurera l'intensité de l'anaphylaxie d'après l'hypothermie. C'est une surface triangulaire ayant pour base la durée de l'hypothermie et pour hauteur le maximum de l'hypothermie. Soit  $\theta$  le temps,  $A$  l'abaissement thermique maximum ; l'anaphylaxie aura pour formule  $\theta A^2$ , le temps étant mesuré en minutes, et la hauteur en dixièmes de degré au-dessous de  $38^{\circ}$ .

En appliquant cette formule, on voit que, chez les animaux qui doivent se remettre de l'anaphylaxie,  $\theta A^2$  doit être inférieur à 30 000.

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

Dix cobayes ont reçu, il y a 21 jours,  $0,01 \text{ cm}^3$  de sérum de bœuf. Alors on injecte (deux à deux) en injection déchaînante  $0,5 \text{ cm}^3$  ;  $1 \text{ cm}^3$  ;  $1,5 \text{ cm}^3$  ;  $2 \text{ cm}^3$  ;  $2,5 \text{ cm}^3$ , de ce même sérum : et la formule donne respectivement 600 ; 4 050 ; 4 725 ; 9 195. Par aucun autre procédé on n'aurait pu arriver à des résultats aussi précis.

Sur le chien j'ai vu aussi des abaissements thermiques énormes ; dans un cas, la température extraordinaire de  $19,3^{\circ}$  (sic). Mais je n'en ai pas entrepris la recherche méthodique, plus difficile encore que sur le cobaye, à cause des différences individuelles dues au pelage et à la taille de l'animal.