

qu'ils contiennent dans leur sang 1.500 fois plus d'antitoxine que les seconds, sont cependant moins réfractaires à la toxine tétanique. Cette faible résistance se réduit justement, pour M. v. Behring, à la sensibilité beaucoup plus grande des éléments vivants chez les chevaux traités par des doses répétées de ce poison.

L'opinion de M. v. Behring sur cette sorte d'hyperesthésie spécifique acquise a pu être confirmée par plusieurs faits bien observés. Ils démontrent que, dans l'organisme soumis à un traitement par les toxines, évoluent simultanément des phénomènes d'ordres très divers : d'un côté, des réactions cellulaires qui aboutissent à la production de l'antitoxine et de l'autre, une augmentation de la sensibilité de quelques éléments vivants vis-à-vis du poison spécifique. Seulement on a le droit de se demander si la grande différence entre l'immunité des animaux, traités avec la toxine, et d'autres, traités avec du sérum antitoxique, peut être en totalité réduite à cette hypersensibilité.

Examinons d'un peu plus près quelques exemples de cette dernière. On sait que le cobaye se distingue par sa grande sensibilité naturelle vis-à-vis des toxines du tétanos et de la diphtérie. Des petites doses de ces poisons suffisent déjà pour lui produire l'intoxication mortelle. Mais il est possible de diminuer de beaucoup cette résistance si faible des cobayes, en leur injectant souvent de très petites quantités de toxines. Knorr (1) a augmenté la sensibilité de ces rongeurs pour la toxine tétanique par des injections quotidiennes d'un dixième de la dose minima mortelle. Les animaux mouraient avant d'avoir reçu les dix dixièmes de cette dose. L'hypersensibilité dans ces conditions peut être si grande qu'un cinquantième de la dose minima mortelle devient capable d'amener la mort. On comprend à la suite de ces faits la grande difficulté que l'on rencontre dans les essais de vaccination des cobayes par de la toxine non modifiée.

MM. v. Behring et Kitashima (2) ont fait des recherches analogues sur la sensibilité de cobayes pour la toxine diphtérique. Avec des injections fréquentes de très petites doses de ce poison, ils sont arrivés à tuer ces animaux avec 1/400 de la dose minima mortelle, répartie en plusieurs fois. Ils n'ont jamais réussi à vacciner les cobayes avec des doses croissantes de la toxine diphtérique pure. Leurs animaux mouraient même dans des expériences qui commençaient avec un millionième de la dose minima mortelle.

(1) *Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen*, etc., pp. 48, 49.

(2) *Berliner klin. Wochenschr.*, 1901, p. 157.

Voilà donc des exemples d'une hypersensibilité des plus grandes que l'on puisse observer. Lorsqu'on la compare aux changements du pouvoir antitoxique du sang, on trouve que ceux-ci sont encore plus considérables. Ainsi, le cheval de MM. Salomonsen et Madsen dont il a déjà été question ici, a présenté des oscillations extraordinaires de ce pouvoir. Après avoir reçu, au cours de l'immunisation, une nouvelle dose de toxine diphtérique, le titre antitoxique de son sang a brusquement baissé de plus d'un tiers (de 35 0/0). Pour neutraliser complètement cette dose de toxine, en l'injectant à un animal neuf en mélange avec du sérum antitoxique de ce même cheval, il aurait suffi d'une toute petite quantité du sang de ce dernier. L'injection au cheval immunisé aurait donc dû passer inaperçue, car cet animal renfermait dans son corps plus de 50 litres de sang fortement antitoxique. Et cependant le pouvoir antitoxique de ce sang a baissé 12.000 fois plus qu'il n'aurait dû diminuer, selon le calcul fait d'après les données que nous venons d'indiquer. Cette baisse est incomparablement plus forte que l'augmentation de la sensibilité pour la toxine dans les exemples les plus significatifs que nous avons reproduits.

Comme le fait que nous venons de citer n'est pas du tout unique, il devient probable que les phénomènes qui se passent dans l'organisme, soumis à la vaccination par les toxines, doivent être beaucoup plus compliqués qu'on ne se les représente habituellement. Si les nouvelles injections de ces poisons amènent d'un côté une hyperesthésie spécifique et de l'autre un fort abaissement du pouvoir antitoxique, suivi de son augmentation encore plus notable, il est évident que l'introduction des toxines doit amener une forte perturbation dans les fonctions cellulaires. L'analogie générale entre l'immunité acquise contre les microbes et contre les toxines repose probablement sur des bases semblables. M. Kretz (1) a déjà exprimé l'hypothèse que, dans l'action antitoxique, concourent deux facteurs, comparables aux cytases et aux fixateurs dans l'action antimicrobienne. Lorsque l'un de ces éléments fait défaut, on comprend que celui qui reste soit incapable d'amener à lui seul la neutralisation de la toxine. Voilà pourquoi le sérum antitoxique peut agir d'une façon si différente dans l'organisme de l'animal qui le produit et dans celui d'un animal neuf qui le reçoit. Une explication qui peut suffire pour l'action antitoxique du sang d'écrevisse injecté à des souris, peut également servir pour le cas de l'influence

(1) *Zeitschrift f. Heilkunde*, 1901. T. XXII, p. 4.

antitoxique de sérums d'animaux qui eux-mêmes succombent à l'intoxication.

On pourrait voir dans les expériences de M. Wassermann (1) sur les sérums anticytasiques un argument contre l'hypothèse que nous défendons. Après avoir constaté que les animaux, injectés avec du sérum antityphique, meurent d'infection lorsqu'on leur introduit en même temps du sérum qui empêche l'action des cytases, M. Wassermann s'est demandé, si l'effet des antitoxines ne pourrait pas aussi être entravé par le même sérum anticytasique. Dans ce but, il a injecté à des cobayes un mélange de sérum antidiphthérique avec de la toxine diphthérique en excès et une dose assez forte (3 c.c.) de sérum anticytasique, au sujet duquel nous avons déjà entretenu le lecteur dans le septième chapitre. Les animaux, traités de cette façon, se comportaient exactement comme leurs témoins qui ne recevaient que les mêmes quantités d'antitoxine et de toxine, sans addition de sérum anticytasique. M. Wassermann conclut de ces expériences que l'exclusion de la cytase, contrairement à ce qui a lieu avec les sérums antimicrobiens, ne gêne nullement l'action des antitoxines. Cette conclusion qui paraît justifiée au premier coup d'œil ne peut cependant être acceptée, car les deux exemples, choisis par M. Wassermann, de l'infection typhique et de l'intoxication diphthérique, se distinguent très profondément. Dans le premier, il s'agit d'une péritonite typhique expérimentale qui tue les témoins en moins de 24 heures, tandis que le second exemple se rapporte à la diphthérie, à laquelle les témoins ne succombent que le sixième jour après l'injection. L'effet du sérum anticytasique n'étant que très passager, il est tout naturel qu'il soit manifeste dans une infection de courte durée et ne le soit pas dans une intoxication lente. Du reste M. Wassermann a constaté lui-même que dans plusieurs autres cas d'immunité contre les microbes (bacilles de l'influenza, de la lèpre), l'injection de ses sérums anticytasiques n'empêchait nullement les animaux de résister parfaitement. Mais même s'il était démontré que les cytases ne jouent réellement aucun rôle dans l'immunité contre les toxines, on pourrait toujours supposer l'intervention de quelque autre facteur semblable.

L'analogie entre l'immunité contre les microbes et celle contre les toxines peut faciliter l'étude des rapports entre cette dernière et le pouvoir antitoxique des humeurs. Nous avons rapporté, dans les précé-

(1) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1901. T. XXXVII, p. 194.

dents chapitres, des exemples où des animaux possédant une propriété préventive du sang ne sont pas cependant réfractaires à l'infection correspondante ; comme d'un autre côté nous avons cité des cas où l'immunité antimicrobienne acquise existe sans que le sang présente un pouvoir préventif appréciable. A la suite de ces faits, l'idée de mesurer l'immunité acquise contre les microbes, par la mensuration du pouvoir préventif ou agglutinatif du sang doit être abandonnée. De même il est impossible de considérer l'immunité contre les toxines comme fonction de la propriété antitoxique des humeurs. Nous avons vu dans le précédent chapitre que les animaux tout à fait réfractaires au tétanos, comme les caïmans, dont l'immunité ne repose nullement sur le pouvoir antitétanique du sang, peuvent développer l'antitoxine après l'injection du poison. Le même fait, quoique moins prononcé, a été constaté par M. Vaillard pour la poule. Tandis que celle-ci, malgré son immunité naturelle très marquée contre le tétanos, produit de l'antitétanine à la suite de l'introduction dans son corps de toxine tétanique, le lapin, animal sensible, peut acquérir une immunité réelle, sans développer dans ses humeurs le pouvoir antitoxique. Ce fait a été également découvert par M. Vaillard (1). Il a démontré que l'inoculation répétée des spores tétaniques avec une petite quantité d'acide lactique, faite sous la peau de la queue de lapins leur procure une immunité contre la toxine du tétanos, sans que la propriété antitoxique apparaisse dans leur sang. Cent volumes de sérum sanguin se sont montrés, dans ses expériences, incapables de neutraliser une seule dose minima mortelle de la toxine. Le lapin est cependant bien capable de développer le pouvoir antitétanique des humeurs. Il suffit pour cela de lui injecter de la toxine tétanique, chauffée à 60° ou traitée par la solution iodo-iodurée de Lugol. M. Vaillard a formulé la conclusion de ses recherches, disant que la propriété antitoxique des humeurs « ne suffit pas... à l'interprétation générale de l'immunité acquise, puisqu'on ne la constate pas chez tous les animaux devenus réfractaires ».

Les faits que je viens de rappeler ont été constatés dès le début des études sur le pouvoir antitoxique de l'organisme. Depuis, on a réuni un grand nombre d'autres données analogues. Récemment encore MM. Behring et Kitashima (2) ont dû renoncer à l'immunisation de sin-

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1894, p. 464.

(2) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1901, p. 157. L'idée d'immuniser les singes contre la diphthérie a été suggérée à M. v. Behring par le fait que l'immunité,

ges contre la toxine diphtérique à cause du mauvais rendement en antitoxine qu'ils obtenaient. Un de leurs singes, après avoir acquis une résistance contre des doses très grandes de toxine diphtérique, n'a montré qu'un pouvoir antitoxique du sang très médiocre. Dans les établissements où l'on prépare en grand des sérums antitoxiques, on a acquis la conviction que le bon rendement en antitoxines ne se trouve nullement en rapport direct constant avec l'immunité de l'animal. On a fait souvent cette constatation aux écuries de l'Institut Pasteur. Ainsi sur deux chevaux, traités en même temps, exactement de la même façon par la toxine diphtérique, l'un fournit un très bon sérum antitoxique qui se maintient à 200 unités d'Ehrlich et monte jusqu'à 400 unités, tandis que l'autre n'a jamais pu atteindre 150 unités (1). Et cependant tous les deux ont la même immunité vis-à-vis de la toxine diphtérique. Ils supportent très bien des doses considérables de la toxine et ne réagissent que par des ascensions faibles ou insignifiantes de température. Dans une autre série de chevaux, immunisés contre la diphtérie depuis bientôt sept ans, un individu s'est montré capable de produire une grande quantité d'antitoxine, puisque le titre de son sérum oscillait entre 200 et 300 unités. Après cinq ans de cet état de choses, le pouvoir antitoxique a commencé à baisser considérablement, sans que pour cela le cheval ait perdu son immunité. Tout au contraire. Une injection de 250 c. c. de toxine (dont 0,002 c. c. suffisaient pour tuer un cobaye), faite au commencement de l'année courante, a été supportée sans la moindre réaction fébrile. On a essayé de remonter la propriété antitoxique du sang, en faisant des injections intraveineuses de toxine et de culture diphtériques, mais en vain. Le rendement de l'antitoxine a continué à baisser, de sorte qu'on a été obligé d'employer ce cheval à un autre but que la préparation du sérum antidiphtérique. Cet exemple n'est pas du tout isolé. Sur un

conférée par des sérums, dure d'autant plus longtemps que le sérum employé est plus rapproché du sang de l'espèce qui reçoit l'injection préventive. M. v. Behring a supposé que l'antitoxine diphtérique, introduite dans l'organisme humain, s'y maintiendrait plus longtemps si le sérum antitoxique injecté provenait de singes, espèces plus voisines de l'homme que le cheval, fournisseur habituel du sérum antidiphtérique. L'immunité, conférée par ce sérum de cheval, n'est généralement que de très courte durée.

(1) L'unité antitoxique de M. Ehrlich est adoptée par un très grand nombre de personnes non seulement en Allemagne, mais aussi dans beaucoup d'autres pays. Cette unité correspond à un c. c. de sérum, capable de neutraliser cent doses mortelles de la toxine qui a servi à établir le premier étalon d'antitoxine. Le sérum doit être injecté après avoir été mélangé *in vitro* avec la toxine. La neutralisation doit être complète et ne provoquer aucun symptôme d'intoxication.

grand nombre de chevaux traités, il arrive assez souvent que certains individus, sans être particulièrement sensibles à une toxine donnée, se montrent incapables de produire de l'antitoxine correspondante. Les observations que je viens de résumer, m'ont été communiquées par M. Prevôt, directeur de la station sérothérapique de l'Institut Pasteur à Garches.

En présence de ce fait que des animaux, très résistants aux toxines, peuvent ne posséder qu'un pouvoir antitoxique des humeurs insignifiant ou ne pas le posséder du tout, et que d'un autre côté les animaux, chez lesquels cette propriété est très développée, peuvent mourir d'intoxication, il est facile de comprendre que l'immunité contre les toxines et le pouvoir antitoxique des humeurs soient deux phénomènes distincts. M. v. Behring a bien démontré le fait de l'hy-persensibilité cellulaire de l'organisme immunisé vis-à-vis de la toxine correspondante et il y a beaucoup insisté. Il est arrivé (1) à cette conclusion que « l'immunité des tissus et la production de l'antitoxine ont si peu la marche parallèle que, malgré une accumulation abondante de l'antitoxine, la sensibilité des éléments des tissus peut s'accroître d'une façon extraordinaire ». Si, dans le cours de l'immunisation, cette sensibilité peut tellement augmenter, il est probable *a priori* que dans certaines circonstances elle pourrait aussi notablement diminuer. Après avoir constaté « qu'avec le temps l'antitoxine disparaît du sang des animaux immunisés avec des toxines, sans que pour cela l'immunité disparaisse », M. v. Behring a formulé la conclusion que chez ces animaux « les parties vivantes de l'organisme, qui étaient auparavant sensibles aux poisons, ont acquis une insensibilité envers les mêmes substances ». Ce résultat s'accordait bien avec les faits du changement de la chimiotaxie négative des phagocytes en chimiotaxie positive vis-à-vis des microbes lors de l'acquisition de l'immunité antinfectieuse.

Plus tard, M. v. Behring (2) changea d'avis. Acceptant toujours le changement de la sensibilité cellulaire dans le sens de l'hyperesthésie chez des animaux immunisés contre les toxines, il refusa d'admettre le changement dans le sens contraire. Les cellules, d'après lui, ne perdent jamais rien de leur sensibilité, de sorte que l'immunité ac-

(1) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1893, pp. 1253, 1254.

(2) Article « Immunität » dans la *Real Encyclopaedie d'Eulenburg*, 3^e édition, 1896; voir aussi v. Behring, *Allgemeine Therapie d. Infektionskrankheiten*, 1899, pp. 996, 997.

quise contre les toxines ne peut être obtenue autrement qu'à l'aide d'antitoxines capables de neutraliser le poison dans un organisme sensible ou hypersensible. Cette nouvelle théorie de M. v. Behring est défendue par lui dans plusieurs mémoires et se retrouve dans ses publications des plus récentes. Et cependant des faits bien établis nous obligent à accepter une immunité contre les toxines, survenue à la suite d'une diminution de la sensibilité de l'organisme vacciné. Parallèlement à ses recherches sur l'accroissement de la sensibilité des cobayes vis-à-vis de la toxine tétanique, recherches dont nous avons parlé plus haut, Knorr (*l. c.* p. 19) relate ses expériences analogues sur les lapins. Lorsqu'on injecte à ces animaux des fractions de la dose minima mortelle, souvent répétées, le lapin non seulement ne devient pas hypersensible au tétanos, mais manifeste au contraire une insensibilité de plus en plus grande. Tandis que les cobayes, traités d'après cette méthode, meurent tétaniques avant d'avoir atteint la dose minima mortelle les lapins, à la suite des injections fréquentes de petites quantités de toxine tétanique, deviennent capables de résister à la dose cinq fois mortelle (pour les lapins neufs), sans présenter le moindre trouble. Contre l'attribution de ce résultat à l'insensibilité acquise des éléments vivants, on pourrait faire l'objection que l'immunité, dans ce cas, dépend peut-être du pouvoir antitoxique des humeurs, développé avec une grande rapidité. Une objection semblable ne peut être formulée dans le cas des chevaux qui deviennent insensibles aux toxines, après une longue période de vaccination. Le cheval, dont nous avons plus haut raconté l'histoire à propos de la diminution du pouvoir antitoxique, peut servir d'exemple. Au commencement de sa période vaccinale, en 1894, il réagissait à l'injection de 10 c. c. de toxine diphtérique par une élévation de température de 1°. Quatre ans plus tard, lorsque son sang est devenu très antitoxique (350 unités par c. c.), il a fallu lui injecter 350 c. c. de toxine pour obtenir le même degré d'hyperthermie. Tout récemment, après avoir perdu la majeure partie de son pouvoir antitoxique humoral, ce cheval n'a présenté aucune élévation de température après une injection de 250 c. c. de forte toxine diphtérique. La diminution de la sensibilité spécifique s'est produite dans ce cas d'une façon incontestable et ce n'est point à la propriété antitoxique des humeurs qu'on pourrait réduire cet exemple d'immunité.

L'insensibilité acquise vis-à-vis des poisons de différentes natures s'observe aussi dans des cas où l'accoutumance n'est point accompa-

gnée de propriétés antitoxiques humorales, comme dans l'exemple cité plus haut de l'immunité des grenouilles contre l'abrine. Cette sorte d'immunité peut être poursuivie dans la série des organismes, jusqu'aux êtres les moins développés, comme le plasmode des myxomycètes qui s'accoutume aux différents poisons (voir chap. II).

D'après tout ce qui vient d'être dit, on voit bien que l'immunité contre les substances toxiques est un phénomène très complexe qu'il est impossible de réduire simplement à une fonction antitoxique des humeurs. Voilà pourquoi nous ne pouvons accepter la théorie, d'après laquelle on essaie d'encadrer cette catégorie de l'immunité dans des limites étroites d'une simple réaction entre deux substances, réaction tout à fait comparable à celle que l'on observe dans un tube à essai. On a voulu déterminer avec une précision presque mathématique les conditions dans lesquelles on peut communiquer à l'organisme la résistance contre les toxines microbiennes, et on a créé des formules pour fixer ces conditions. Mais la réalité s'est montrée difficilement domptable. En Prusse, avec la sanction de l'autorité gouvernementale, on a édicté des règles qui doivent être suivies dans la vérification des sérums antitoxiques et on a dû ajouter un paragraphe, qui exige l'autopsie des cobayes employés pour les essais de l'antitoxine diphtérique. « Les animaux morts — dit cette instruction — doivent être autopsiés et il faut surtout faire attention aux maladies antérieurement acquises (tuberculose, pseudotuberculose, pneumonie), qui peuvent amener l'hypersensibilité des animaux, soumis à l'expérience ». Ne voit-on pas là une preuve de l'intervention importante de l'organisme vivant qui peut modifier les résultats des calculs faits d'après des formules trop rigoureuses? Et il ne faut pas oublier qu'en dehors des trois maladies, citées par les instructions, il existe une quantité d'autres facteurs qui peuvent influencer sur la réceptivité et la résistance des animaux. Nous avons cité plus haut les expériences de MM. Roux et Vaillard qui ont démontré que même les animaux, soumis antérieurement à des inoculations vaccinales contre certains microbes, manifestent une hypersensibilité pour les mélanges des toxines avec les antitoxines.

En vue de cette complexité des phénomènes de l'immunité acquise contre les toxines, il serait très important d'être renseigné sur la nature et l'origine des antitoxines. Malheureusement, comme nous allons le voir, ces questions sont loin d'être résolues d'une façon satisfaisante.

Frappés de ce fait que les antitoxines ont une action spécifique sur la toxine qui a servi pour le traitement des animaux fournisseurs de

sérums, quelques savants ont essayé de l'expliquer en admettant la transformation de la toxine en antitoxine. Nous avons vu plus haut que cette action n'est pas toujours absolument spécifique, car il existe des sérums, qui empêchent l'intoxication par plusieurs espèces de poisons, comme le sérum antitétanique, actif contre le tétanos et contre le venin des serpents. Mais même dans ces cas, il y a une grande différence quantitative entre l'influence de l'antitoxine sur la toxine avec laquelle ont été préparés les animaux, et sur un poison différent. Ainsi, dans l'exemple que nous venons de citer, pour neutraliser le venin de serpents, il faut employer beaucoup plus de sérum antitétanique que contre la toxine du tétanos. Le cas le plus classique de l'influence spécifique des antitoxines est l'inactivité absolue du sérum antidiphthérique contre le tétanos et le même effet nul du sérum antitétanique contre l'intoxication diphthérique. Il semblait que l'explication la plus simple de cette spécificité d'action était d'admettre que chaque antitoxine renferme une partie de la toxine correspondante, modifiée par l'organisme. C'est M. H. Buchner (1) qui est le promoteur de cette hypothèse. Moi-même (2) j'ai dit « qu'il est probable que les antitoxines, au moins en grande partie, représentent une modification des toxines, préparée par certains éléments cellulaires de l'organisme ; ce produit est ensuite déversé dans le liquide sanguin ». Cette supposition avait été émise sous forme de « probabilité » et par conséquent ne renfermait aucune affirmation tant soit peu définitive. Aussi je serais tout prêt à l'abandonner sous le poids de la critique anéantissante, formulée par plusieurs savants très distingués. On a objecté ceci : premièrement, que l'antitoxine est fournie par les animaux en très grande disproportion avec la quantité de toxine qu'ils ont reçue ; secondement, que les animaux qui reçoivent l'injection des antitoxines, l'éliminent de leur corps beaucoup plus rapidement que ceux qui la préparent dans leur organisme ; troisièmement, que les antitoxines se trouvent quelquefois dans le sang des animaux sains, n'ayant subi aucune atteinte de la maladie, ni aucune injection de toxine correspondante. Examinons de plus près ces objections, basées toutes sur des faits bien établis.

On a constaté que l'antitoxine, produite par l'organisme, suffit pour neutraliser une quantité de toxine beaucoup plus grande que celle qui a été injectée à des animaux, fournisseurs du sérum antitoxique.

(1) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1893, p. 380.

(2) « Immunität », dans le *Handbuch der Hygiene de Weyl.*, 1897. T. IX, p. 48.

Knorr (1), s'appuyant sur ses expériences, a calculé qu'un cheval réagit à une unité de toxine par la production de 100.000 unités d'antitoxine. Cette donnée ne permet certainement pas d'admettre que toute l'antitoxine correspond à la toxine, mais elle n'empêche point la supposition que la toxine, soumise à l'influence des cellules de l'organisme, ne se retrouve pas, modifiée, dans le produit de ces éléments. Cette hypothèse suffirait déjà pour expliquer la spécificité si remarquable des antitoxines.

Si la toxine, pour être modifiée par les cellules vivantes, doit subir quelque influence particulière de la part de celles-ci, on comprend facilement que ce processus peut exiger un temps plus ou moins long ; ceci amènerait une élimination de l'antitoxine beaucoup plus lente que dans le cas où elle avait été injectée à un animal neuf toute préparée. Dès le début de ses recherches sur l'immunité contre les poisons, M. P. Ehrlich (2) a distingué deux catégories de cette immunité. Il appelle *immunité active* celle qui s'obtient à la suite de l'introduction des toxines dans l'organisme, et *immunité passive* cette autre forme d'état réfractaire provoqué par l'injection du sérum antitoxique, préparé par l'organisme activement immunisé. M. v. Behring (3) désigne l'immunité active par le terme d'*immunité isopathique* et l'immunité passive par celui d'*immunité antitoxique*. On admet généralement que le premier genre d'immunité est plus lent à acquérir, mais qu'il persiste beaucoup plus longtemps que le second (immunité passive, ou antitoxique) qui est acquis aussitôt après l'introduction de l'antitoxine, mais qui en revanche ne dure que peu de temps. Cette opinion est appuyée par des faits nombreux, dans lesquels on a constaté une disparition très rapide de l'état réfractaire, conféré par l'injection de sérums antitoxiques. Pour M. v. Behring, la grande différence entre la durée des immunités isopathique et antitoxique n'est qu'apparente. Elle provient de ce que les antitoxines sont le plus souvent introduites avec du sérum d'espèce étrangère qui amène une forte réaction et s'élimine rapidement de l'organisme. Ainsi c'est presque toujours le sérum antitoxique de cheval qui est injecté à des petits animaux, tels que cobayes, lapins et souris. Mais lorsque M. v. Behring injectait des chevaux avec des sérums

(1) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1898, p. 321.

(2) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1891, pp.

(3) *Allgemeine Therapie d. Infektionskrankheiten*, dans *Eulenburg und Samuel Lehrbuch d. Allgemeinen Therapie*, 1899, p. 997.