

antitoxiques d'autres individus de même espèce, l'immunité antitoxique durait presque aussi longtemps que chez les chevaux vaccinés avec des toxines. M. Ransom (1) a développé cette thèse dans un travail exécuté à l'Institut de M. v. Behring à Marbourg, et l'appuie par des recherches comparatives qui démontrent la disparition plus rapide de l'antitoxine lorsqu'elle est introduite avec le sérum d'espèce étrangère, qu'avec celui de même espèce.

Mais même si l'on doit accepter l'opinion courante sur la plus grande durée du pouvoir antitoxique du sang dans l'immunité isopathique, ce fait ne peut nullement infirmer l'hypothèse de la transformation de la toxine par des cellules de l'organisme. Si une partie de la toxine, introduite dans l'organisme, reste emmagasinée pendant longtemps dans quelque organe, on comprend qu'elle peut n'être que graduellement soumise à l'action formatrice des cellules. Il est impossible, dans l'état actuel des connaissances, de prouver cette proposition, mais on peut invoquer en sa faveur le fait, rapporté dans le quatrième chapitre, de la persistance prolongée des globules rouges, introduits dans l'organisme d'une autre espèce animale. Ces globules finissent toujours par être définitivement digérés, mais ce processus dure pendant une période de temps très longue.

La même hypothèse peut aussi expliquer le fait, établi pour la première fois par MM. Roux et Vaillard (2). Ils ont constaté qu'après des saignées répétées de lapins, immunisés contre le tétanos, la propriété antitoxique du sang se renouvelait facilement presque au même titre qu'auparavant. MM. Salomonsen et Madsen (3) ont confirmé le fait de la régénération de l'antitoxine après les saignées de leurs animaux (chevaux et chèvres), immunisés contre la diphtérie. Les auteurs qui ne croient pas à la possibilité de la transformation des toxines dans la production des antitoxines, considèrent ces faits comme absolument incompatibles avec l'hypothèse qu'ils combattent. Ainsi M. Weigert (*l. c.* p. 122) pense que la régénération des antitoxines après les saignées, ne peut être comprise qu'en admettant que l'antitoxine, de même que le sang, peut être reproduite chez l'animal immunisé activement, sans aucune nouvelle introduction de toxine. Mais il est, pensons-nous, tout aussi simple d'expliquer le fait en question par la supposition d'une provision de toxine emmagasinée dans certains

(1) *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1899, August, p. 180.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893. T. VII, p. 82.

(3) *Ibid.*, 1898. T. VIII, p. 763.

éléments cellulaires. Cette même explication suffit aussi pour une autre observation de MM. Salomonsen et Madsen (1) qui ont constaté que la pilocarpine est capable d'augmenter la production de l'antitoxine. Comme ce sont les éléments vivants qui transforment la toxine et excrètent l'antitoxine, il est tout naturel que tout facteur qui stimule la fonction cellulaire, soit capable de provoquer une augmentation du produit transformé par les cellules.

Le troisième argument que l'on invoque contre la possibilité de la transformation des toxines en antitoxines, est basé sur le fait que le sérum des chevaux neufs est quelquefois déjà antitoxique, jusqu'à un certain point, vis-à-vis de la toxine diphtérique. Les chevaux n'ont jamais la diphtérie spontanée, donc l'antidiphtérique de leur sang n'a rien à faire avec la toxine diphtérique. On ne sait pas pour quelle raison le sérum sanguin de certains chevaux neufs se montre dès le début actif contre la toxine diphtérique, tandis que celui d'autres n'exerce aucune action sur le même poison. On sait seulement que cette propriété est loin d'être constante pour l'espèce chevaline. Peut-être est-elle acquise à la suite de la pénétration dans l'organisme de quelque bacille pseudodiphtérique, dont la fréquence et le nombre sont très considérables. Pour que les produits microbiens donnent lieu à la formation d'anticorps, il n'est pas du tout nécessaire que les microbes produisent une affection manifeste. Ainsi, pour ne citer qu'un exemple, M. Færster (2) a observé un pouvoir agglutinatif considérable vis-à-vis du coccobacille typhique chez un enfant qui se trouvait au milieu d'une famille de typhiques, mais qui lui-même ne présentait aucun symptôme morbide.

La critique, dirigée contre l'hypothèse d'après laquelle la toxine modifiée entre dans la production de l'antitoxine, n'a pas pu montrer sa fausseté ; ce qui ne prouve nullement qu'elle soit exacte. Seulement, comme dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de résoudre le problème d'une façon précise, et que l'hypothèse de la transformation rend le mieux compte de la spécificité de l'action des antitoxines, elle a le droit d'être prise en considération au moins autant que n'importe quelle autre.

M. Ehrlich (3) a formulé une autre hypothèse pour expliquer cette

(1) *C. r. de l'Acad. des Sciences*, 1898. T. CXXVI, p. 1229.

(2) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1897. T. XXIV, p. 514.

(3) *Die Werthbemessung des Diphteriseserums. Klinisches Jahrbuch*, 1897. T. VI, pp. 13-17.



spécificité et aussi l'origine des antitoxines en général. C'est l'hypothèse si ingénieuse des chaînes latérales, ou des récepteurs, dont il a déjà été question dans plusieurs autres chapitres de cet ouvrage. Pour la première fois, elle a été exposée à propos des antitoxines proprement dites, c'est-à-dire des substances capables d'empêcher l'empoisonnement par les toxines microbiennes. Pour rendre son hypothèse aussi claire que possible, M. Ehrlich l'a expliquée d'abord sur l'exemple concret de l'antitoxine tétanique. « Lorsqu'on introduit à un animal une petite quantité de toxine tétanique, il est facile à prouver d'une façon exacte qu'elle est bientôt fixée par le système nerveux central, probablement par les cellules motrices des ganglions; que le système nerveux central attire plus que n'importe quel autre organe la toxine tétanique et en retient très solidement les molécules toxiques. » Ce sont les chaînes latérales du protoplasma qui accomplissent ce rôle et qui soumettent le protoplasma vivant à l'action prolongée du poison. Une fois combinée, la chaîne latérale devient incapable de remplir sa fonction normale, ce qui amène du côté des parties vivantes la production de nouvelles chaînes semblables. Suivant la loi que la réaction est plus forte que l'action, il y a lieu à une surproduction de ces chaînes latérales qui finiront par gêner la cellule qui les a développées et être excrétées par elle dans le plasma sanguin. Une fois expulsées dans celui-ci, elles continueront à manifester leur affinité pour la toxine tétanique, affinité qui doit même être plus grande dans le cas où les chaînes se trouvent dans le sang que lorsqu'elles étaient liées à la cellule. Grâce à cette affinité, ces chaînes, dans le sang, fixeront la toxine tétanique, introduite dans l'organisme et l'empêcheront d'atteindre les éléments nerveux sensibles. Les antitoxines, d'après cette hypothèse, ne sont donc autre chose que des chaînes latérales surproduites et déversées dans les humeurs. M. Ehrlich étend sa théorie à toute la série de corps, capables de provoquer la formation des antitoxines et des antidiastases. « Il est probable — dit-il — que tous les corps analogues ne peuvent devenir toxiques pour l'organisme qu'à condition que celui-ci soit capable de fixer leurs groupements toxophores dans certains de ses organes importants pour la vie » (p. 17).

D'après cette théorie, l'antitoxine tétanique doit préexister dans l'organisme normal et se trouver dans le système nerveux central. Dans l'organisme immunisé, les mêmes chaînes latérales doivent se reproduire en très grande quantité dans les cellules nerveuses et de là

passer dans la circulation. Partisan de cette théorie, M. A. Wassermann est allé justement chercher l'antitoxine tétanique dans les centres nerveux des animaux neufs. En collaboration avec M. Takaki, il (1) a fait la découverte importante que le cerveau et la moelle épinière de mammifères (tels que cobayes, lapins), triturés avec de la toxine tétanique, empêchent son action toxique de se manifester chez les animaux des plus sensibles au tétanos. Le cerveau s'est montré toujours plus actif que la moelle épinière. La propriété de neutraliser la toxine tétanique appartient aux parties solides des centres nerveux, tandis que le liquide de l'émulsion cérébrale est incapable de l'exercer.

Cette découverte a été aussitôt confirmée de tous côtés. M. Ransom (2) l'a faite même presque en même temps et indépendamment de MM. Wassermann et Takaki; le fait lui-même est donc incontestable. Il s'agit seulement d'établir si l'« antitoxine » des centres nerveux des animaux neufs est réellement la même que celle qui se trouve dans les humeurs des animaux immunisés contre la toxine tétanique, comme l'admettent M. Wassermann et les autres partisans de la théorie des chaînes latérales. La première se distingue par une action très localisée, n'étant pas capable de se dissoudre et de se répandre dans l'organisme. Ce fait résulte des expériences de M. Marie (3), exécutées dans mon laboratoire, et des miennes (4). Il suffit d'introduire sous la face dorsale de la cuisse d'un cobaye de la substance cérébrale, en quantité suffisante pour neutraliser une dose plusieurs fois mortelle de toxine tétanique, et sous la peau de la face ventrale de la même cuisse, la dose mortelle de cette toxine, pour que le cobaye prenne le tétanos mortel. L'action antitoxique de la substance nerveuse ne se répand donc même pas à faible distance; elle est strictement locale.

L'opinion que l'action de la substance des centres nerveux broyés est différente de la neutralisation de la toxine par l'antitoxine des humeurs a été encore corroborée par le fait que la fixation du poison tétanique à la substance cérébrale est très fugace. Nous avons constaté que le même mélange de toxine et de cerveau broyés qui ne provoque aucun phénomène tétanique, lorsqu'il est injecté dans le péritoine de cobayes, donne à ces animaux un tétanos grave, lorsqu'il est introduit sous la peau de la cuisse. Dans ce dernier cas, la toxine se sépare des

(1) *Berliner klinische Wochenschr.*, 1898, p. 1.

(2) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1898, p. 68.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 91.

(4) *Ibid.*, pp. 81 et 263.



particules de la substance cérébrale qui l'avaient fixée. M. Danysz (1) s'est assuré aussi que, abandonné soit dans la solution physiologique du chlorure de sodium, soit dans l'eau distillée ou dans une solution de sel marin à 10 %, le mélange du cerveau broyé avec la toxine tétanique, laisse passer cette dernière dans le liquide de macération. La fixation de la toxine à la substance cérébrale est donc plus comparable au mordantage des matières colorantes par les tissus qu'à une combinaison véritable.

Les observateurs qui avaient répété les expériences de MM. Wassermann et Takaki, étaient très frappés par la différence d'action de la substance cérébrale broyée et du cerveau vivant vis-à-vis de la toxine tétanique. Tandis que la première, prélevée au cobaye, l'animal le plus sensible au tétanos, empêchait l'intoxication lorsqu'on l'employait en dose minime, le cerveau vivant de la même espèce se montrait incapable de neutraliser les plus petites quantités de toxine. D'un autre côté, MM. Roux et Borrel (2) avaient établi que le cerveau de lapins neufs ou vaccinés contre le tétanos était très sensible à la toxine tétanique. Celle-ci, injectée directement dans le cerveau, provoquait chez les deux catégories de lapins le tétanos cérébral, particulier et caractéristique. Au contraire, lorsqu'on prélevait un peu de substance cérébrale à des lapins, qu'on la mélangeait *in vitro* avec de la toxine tétanique et qu'on l'injectait à d'autres animaux sensibles, ceux-ci restaient indemnes.

Cette grande différence dans l'action antitoxique du cerveau vivant et de la matière cérébrale broyée d'un côté, et la localisation rigoureuse de l'influence antitétanique de cette substance cérébrale de l'autre, ont suggéré à plusieurs observateurs l'idée que le cerveau ne peut être considéré comme l'organe de la formation de la vraie antitoxine, celle qui se trouve dans les humeurs des animaux immunisés. Cette opinion a été exprimée par MM. Roux et Borrel, Marie et nous-mêmes. Knorr (3) la partagea aussi, frappé par le fait que les lapins, atteints de tétanos, restent pendant des semaines avec des contractures, incapables de produire dans leurs cellules nerveuses assez d'antitoxine pour les désintoxiquer, tandis que leur sang charie déjà l'antitoxine dissoute.

A ce moment, on se figurait généralement que, d'après la théorie

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 156.

(2) *Ibid.*, 1898. T. XII, p. 225.

(3) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1898.

de M. Ehrlich, les chaînes latérales hypothétiques étaient capables dans certaines conditions, non seulement de fixer, mais aussi de neutraliser la toxine tétanique. Voilà pourquoi on se disait que ces chaînes, reproduites en très grande quantité dans les cellules cérébrales, devaient exercer leur action neutralisante dans le cerveau même. Aussi quand on voyait que, dans les expériences de MM. Roux et Borrel, cet organe, chez les lapins vaccinés, n'était point indemne, on en concluait que le cerveau ne pouvait être considéré comme producteur de l'antitoxine.

Plus tard, M. Ehrlich lui-même et ses partisans, parmi lesquels je nommerai surtout M. Weigert, ont développé la théorie des chaînes latérales d'une façon beaucoup plus détaillée, ce qui a permis d'interpréter plusieurs faits, antérieurement établis, d'une façon différente. M. Ehrlich distingue dans la molécule des toxines un *groupement haptophore* qui se combine avec la chaîne latérale, ou le récepteur correspondant des éléments vivants, et un *groupement toxophore* qui produit l'empoisonnement du protoplasma. Les chaînes latérales, inactives sur le groupement toxophore, neutralisent seulement le groupement haptophore. Voilà pourquoi, lorsque ces chaînes latérales sont nombreuses dans les éléments nerveux qui les produisent, elles peuvent être très dangereuses pour cet élément vivant, en attirant les molécules toxiques. Dans ce cas, ces chaînes, ou récepteurs, servent à attirer le poison, comme le paratonnerre mal placé attire la foudre. C'est pour cela que les lapins, vaccinés contre le tétanos, deviennent tétaniques, lorsqu'on leur injecte la toxine directement dans le cerveau. Ce n'est que loin des centres nerveux que les récepteurs, excrétés dans les humeurs, remplissent le rôle de véritables antitoxines. Là, ils se combinent aussi avec le groupement haptophore de la molécule toxique, laissant le groupement toxophore intact; seulement, détourné des cellules nerveuses, ce groupement toxophore est incapable d'exercer une action néfaste.

Se plaçant à ce point de vue, on peut expliquer non seulement le tétanos cérébral des lapins vaccinés, mais aussi cette hypersensibilité des animaux immunisés, sur laquelle a tant insisté M. v. Behring. L'argument, tiré de ces faits contre l'origine nerveuse de l'antitoxine tétanique, perd donc beaucoup de son importance. Si l'on confronte cette hypothèse avec les autres données, recueillies sur la question, on se trouve en présence de grandes difficultés pour la solution du problème. Avant la découverte de MM. Wassermann et Takaki, j'ai



tenté de le résoudre, en enlevant à des poules des parties du cerveau et de la moelle épinière, voulant profiter du fait que les oiseaux, animaux capables de produire des antitoxines, résistent assez bien à ces opérations. Mes espérances ont été déçues ; je n'ai jamais pu conserver mes poules assez longtemps en vie pour terminer l'expérience. Dans cet état de choses, il faut pour le moment se contenter d'arguments indirects. Si ce sont réellement les centres nerveux qui produisent l'antitoxine tétanique et l'excrètent dans le liquide sanguin, on devrait à un certain moment trouver dans ces organes une quantité plus grande de cette substance que dans le sang et les autres organes. Le lecteur se souviendra des recherches de MM. Pfeiffer et Marx et de M. Deutsch qui constatèrent une richesse plus grande de substance préventive dans les organes phagocytaires des animaux, traités avec des microbes, que dans le sérum sanguin. Le même résultat pourrait être obtenu, en cherchant comparativement l'antitoxine tétanique dans les centres nerveux et le sang des animaux, immunisés contre le tétanos. Mes expériences, dirigées vers ce point, n'ont pas été favorables à l'hypothèse de l'origine nerveuse de l'antitoxine tétanique.

Chez des poules, sacrifiées au début de l'apparition de l'antitoxine tétanique dans le sang, le cerveau et la moelle n'ont pas manifesté de pouvoir antitoxique tant soit peu développé (1). On serait tenté d'expliquer ce résultat par une accumulation de la toxine dans les centres nerveux qui empêcherait la manifestation de l'antitoxine. C'est pourquoi, dans mes recherches ultérieures (2), je me suis servi d'animaux, immunisés depuis longtemps, mais dont le sang était encore antitoxique. J'ai sacrifié une poule, qui n'avait pas reçu de toxine depuis environ huit mois, et un cobaye, auquel la dernière injection toxique avait été faite presque deux ans avant l'expérience. Après une ablation partielle du cerveau, le sang de ces deux animaux s'est montré plus antitoxique qu'auparavant, ce qui indiquait que la source de l'antitoxine n'était pas encore tarie. Pour établir si cette source se trouvait dans les centres nerveux, j'ai recherché comparativement la valeur antitoxique du cerveau, de la moelle épinière, ainsi que de plusieurs autres organes, du sang et des exsudats. Le résultat cette fois-ci a été encore négatif. Les centres nerveux se sont montrés moins antitoxiques que le sang et les autres liquides de l'organisme et ont été même moins actifs que quelques autres organes, notamment le foie et le rein.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 801.

(2) *Ibid.*, 1898. T. XII, p. 81.

Il ne reste donc, pour appuyer l'hypothèse de l'origine nerveuse de l'antitoxine tétanique, que le fait de l'action empêchante de la substance cérébrale vis-à-vis du tétanos. Faute d'autres arguments, celui-ci acquiert par conséquent une importance prépondérante. Nous avons vu déjà que cette action est basée sur la fixation de la toxine par certaines parties du cerveau et de la moelle, fixation fugace et peu profonde. A-t-on le droit de la considérer comme pareille à cette fixation plus stable que l'on observe chez les animaux vivants, sensibles à l'intoxication tétanique ? Bientôt après la découverte de MM. Wassermann et Takaki, nous avons fait cette constatation que le cerveau trituré de grenouilles, additionné de toxine tétanique, est incapable d'empêcher les animaux, auxquels on injecte ce mélange, de prendre le tétanos mortel. Cette donnée a été confirmée par MM. J. Courmont et Doyon (1) par plusieurs séries d'expériences, exécutées dans des conditions variées. Ils ont trouvé que « le cerveau de la grenouille, chauffée ou non, mélangé à la toxine tétanique même pendant plusieurs heures, à la température de laboratoire ou à 38°, ne jouit, même à doses considérables, d'aucune propriété neutralisante ». Le fait ne serait pas du tout étonnant s'il s'était agi d'un animal insensible au tétanos ; mais la grenouille est loin de l'être, comme il a été dit dans le précédent chapitre. A froid, elle ne devient que difficilement tétanique, mais au-dessus de 25°-30° elle est très sujette au tétanos. Les tortues, tout à fait réfractaires à cette intoxication, ont un cerveau qui, broyé et mélangé avec de la toxine tétanique, exerce un certain pouvoir empêchant sur les animaux sensibles. Et cependant le cerveau de la grenouille vivante absorbe cette toxine, comme l'a démontré M. Morgenroth. Il y a donc une différence entre l'absorption du poison tétanique par les éléments vivants et la substance cérébrale triturée. Ce résultat se trouve confirmé aussi pour plusieurs autres toxines. Le poison diphtérique est très toxique lorsqu'il est injecté directement dans le cerveau du cobaye et du lapin. Même le rat, comme l'ont démontré MM. Roux et Borrel (*l. c.*, p. 238), peut être facilement intoxiqué par ce poison dans ces conditions. Des doses, supportées sans le moindre trouble, lorsqu'elles sont inoculées sous la peau, provoquent chez les rats une intoxication mortelle, lorsqu'elles sont introduites dans le cerveau. Et pourtant le cerveau, trituré et mélangé avec de la

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1898, p. 602.



toxine diphtérique, n'a jamais pu préserver les animaux sensibles d'intoxication. Des tentatives nombreuses pour reproduire l'expérience de MM. Wassermann et Takaki avec le poison diphtérique ont toujours été infructueuses. Des essais pour obtenir le même résultat avec le venin des serpents ont aussi été négatifs. M. Calmette (1) a fait plusieurs expériences avec des émulsions de cerveau de lapin et de venin de serpent, dans le but d'établir si les éléments du système nerveux possèdent à l'égard du venin les mêmes propriétés que vis-à-vis de la toxine tétanique. « Aucune de ces émulsions — conclut M. Calmette — n'a manifesté le moindre pouvoir antitoxique *in vitro* ou préventif. Il n'y a donc pas d'analogie d'action entre ce qui se passe dans les éléments nerveux vis-à-vis de la toxine tétanique et vis-à-vis du venin ». Et cependant le venin, comme la toxine diphtérique et la toxine tétanique chez la grenouille, exerce une action incontestable sur les centres nerveux.

D'un autre côté, la fixation protectrice de poisons à la substance cérébrale n'est pas le privilège exclusif de la toxine tétanique. MM. Kempner et Schepilewsky (2) ont obtenu le même résultat avec la toxine du botulisme (produit du microbe anaérobie de M. van Ermenghem qui provoque l'intoxication d'origine intestinale dans certains cas d'empoisonnement par les aliments). Le cerveau et la moelle épinière de cobaye, triturés avec de la solution physiologique de sel marin, et mélangés avec de la toxine botulinique, empêchent l'intoxication chez des animaux sensibles, absolument comme dans les expériences de MM. Wassermann et Takaki avec le tétanos.

Lorsque MM. Kempner et Schepilewsky ont voulu se rendre compte de la substance ou des substances des centres nerveux qui fixent la toxine du botulisme et empêchent l'empoisonnement, ils ont constaté que la lécithine et la cholestérine, mélangées à cette toxine ou injectées séparément et en même temps, protègent les souris tout autant que la substance cérébrale. Par contre, ils ont trouvé une différence en ce qui regarde les injections des deux corps, faites avant celle de la toxine. Dans ces conditions, ils étaient impuissants pour empêcher l'empoisonnement, tandis que la substance cérébrale exerçait une influence préventive incontestable. MM. Kempner et Schepilewsky ont constaté aussi que le chauffage altérait moins l'action empêchante de la lécithine et de la cholestérine que celle de l'émulsion cérébrale.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 343.

(2) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1898. T. XXVII, p. 213.

Ces mêmes observateurs ont étendu leurs recherches à l'action protectrice des graisses et ont établi que l'huile d'olive, émulsionnée et neutralisée par la soude et additionnée de doses deux et même quatre fois mortelles de toxine botulinique, empêchait les souris et les cobayes de contracter l'empoisonnement mortel. La tyrosine s'est montrée aussi capable de protéger les souris contre cette intoxication, non seulement lorsqu'on l'injectait en même temps que le poison, mais même introduite dans l'organisme 24 heures avant celui-ci. En résumant leur travail, MM. Kempner et Schepilewsky arrivent à la conclusion « qu'à côté de la substance des centres nerveux, ils ont pu obtenir un certain effet protecteur, contre la toxine du botulisme, avec toutes sortes d'autres substances » (p. 221). Leurs expériences avec la cholestérine et la tyrosine leur ont été suggérées par les recherches antérieures de M. Phisalix (1) qui a démontré que les sels biliaires, ainsi que les deux substances que je viens de nommer, peuvent vacciner les animaux contre le venin de vipère.

En envisageant toutes les données établies, il devient probable que, dans l'action sur certaines toxines de la substance des centres nerveux, ce sont principalement les matières grasses qui fixent pour quelque temps les poisons, permettant à l'organisme de détourner ceux-ci de leur influence morbide. A ce point de vue, il est intéressant de constater que le poison tétanique peut être aussi empêché dans son action toxique par des substances autres que l'émulsion des centres nerveux. Ainsi M. Stoudensky (2) a établi, dans un travail exécuté au laboratoire de M. Roux, que le carmin fixe la toxine tétanique et empêche son action toxique sur le cobaye. De même qu'avec la substance cérébrale, cette fixation par le carmin est très instable. Macéré dans de l'eau distillée, le carmin, ayant fixé la tétanotoxine, la cède au liquide qui devient capable de produire le tétanos. Cette fixation n'aboutit pas plus qu'avec la substance cérébrale, à la destruction ou la disparition de la toxine. Le carmin dissous ou macéré auparavant dans l'eau (surtout à chaud) perd son pouvoir fixateur et par là ne peut plus empêcher l'empoisonnement tétanique. La stérilisation à 120°, 100° et même à 60°, du carmin, suspendu dans la solution physiologique, lui faisait perdre son action protectrice, tandis que le chauffage à sec et en tubes clos ne la détruisait pas.

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1897, p. 4053 ; 1898, p. 431 ; *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1897, p. 4057 et 1898, p. 453.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 126.