

RECHERCHES SUR LA FIXATION DANS L'ORGANISME DE LA TOXONE DIPHTÉRIQUE

PAR

GEORGES DREYER

On est porté à déclarer *à priori* que la toxone du poison diphtérique¹, faible d'affinité et lente dans son influence toxique (œdème et paralysie), doit également se fixer à la cellule vivante d'une manière plus lente et moins énergique que ne le fait la *toxine* correspondante. Pour jeter la lumière sur ce point, j'ai entrepris sur des lapins et des cobayes les expériences communiquées ci-dessous.

Avant d'entrer dans le détail de ces recherches, je dois rappeler une série d'expériences faites par DÖNITZ² pour déterminer la rapidité de la fixation dans l'organisme du poison diphtérique.

Les expériences de DÖNITZ portaient toutes sur des lapins qui pesaient environ 2000 grammes lors de l'injection (intra-veineuse) dans la veine de l'oreille. Voici comment il procéda. Il injecta, dans la veine marginale d'une oreille, des doses diverses de poison diphtérique, le plus souvent sept fois la dose minima mortelle, et au bout de différents temps il injecta dans la veine marginale de l'autre oreille la quantité d'antitoxine strictement capable de neutraliser *in vitro* la toxone.

¹ MADSEN: *Om Difterigiftens Konstitution*. Bullet. de l'Acad. Roy. d. Sc. de Danemark, N° 2, 1899.

² *Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherie-Heilserums*. Archives internationales de Pharmacodynamie, vol. V, 1899, p. 425.

Il obtint pour résultat qu'environ 15 minutes après l'injection de sept fois la dose minima mortelle, la quantité d'antitoxine juste capable de neutraliser n'était plus à même de protéger les animaux contre la mort. Il pensa en trouver la raison dans la grande rapidité avec laquelle le poison disparaît et est neutralisé par les tissus.

Les expériences par lesquelles j'ai cherché à déterminer *le sort de la toxone dans l'organisme*, ont été faites sur des lapins pesant de 1200 à 1500 grammes. Les injections furent toujours intraveineuses et pratiquées sur le bord externe de l'oreille; de plus, la toxone a toujours été injectée dans la veine auriculaire droite, et l'antitoxine dans la veine auriculaire

Tableau A.

N ^o	Date	Poids, en grammes, du sujet	Poison employé	Dose toxique injectée (L_0) en centimètres cubes + $\frac{x}{200}$ (I)	Nombre d'équivalents de toxone libre	Anti	
						Nombre de minutes (M) ou d'heures (H) après l'injection	
1	29/3 00	1240	E	$0,5 + \frac{175}{200}$ (I)	"	1	M
2	"	1310	"	"	"	2	H
3	"	1290	"	"	"	"	—
4	"	1320	"	"	"	5	—
5	"	1500	"	"	"	"	—
6	"	1335	"	"	"	10	—
7	"	1250	"	"	"	"	—
8	"	1470	"	"	"	16	—
9	"	1400	"	"	"	"	—
10	"	"	"	"	"	24	—
11	"	"	"	"	"	"	—
12	"	1340	"	"	"	0	
13	"	1210	"	"	"	"	

gauche. Les animaux reçurent tous environ 25 équivalents de toxone, savoir L_0 (lapin), soit 0^{cc},5 de poison, + $\frac{175}{200}(I)$, mélange sur lequel on peut compter sûrement pour provoquer, au bout de 12 ou 18 jours d'incubation, la paralysie léthale des animaux de contrôle. Au bout de différents temps, on injecta la dose d'antitoxine strictement neutralisante, soit $\frac{25}{200}(I)$, c'est-à-dire la quantité d'antitoxine requise pour neutraliser complètement le mélange de 0^{cc},5 de poison, c'est-à-dire L_0 (lapin), avec $\frac{175}{200}(I)$.

Le tableau ci-joint A rend manifeste le résultat des expériences.

toxine		Paralysie				Mort.
Quantité de (I)	Expression en multiples de la dose neutral.	Période, en jours de l'incubation	Degré	Durée en jours	Marche	Nombre de jours (J) après l'injection
$\frac{25}{200}$	1	0	0	0	0	vivant
"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"
"	"	27	lég.	12	guéri	"
"	"	22	moy.	15	"	"
"	"	29	"	19	"	"
"	"	14	forte	3	mort de péricardite purulente	17 J
"	"	0	0	0	0	16 —
"	"	13	forte	4	mort	17 —
"	"	"	moy.	31	guéri	vivant
0	0	"	forte	3	mort	16 J
"	"	14	"	4	"	18 —

Si, aussitôt après une injection de toxones ou deux heures plus tard, on injecte la quantité d'antitoxine strictement neutralisante, on constate que l'effet toxique de la toxone est complètement enrayée; car il ne se produit aucune paralysie.

Si on attend cinq heures pour faire cette injection d'antitoxine, on peut se croire arrivé au moment où cette dose d'antitoxine qui suffisait juste à neutraliser *en vitro*, ne peut plus le faire d'une manière sûre, car l'un des lapins n'est pas atteint de paralysie, tandis que l'autre l'est légèrement, bien que cette attaque ne se manifeste que le 27^e jour, c'est-à-dire beaucoup plus tard que chez les animaux de contrôle, ceux-ci étant affectés ou bout de 12 à 18 jours, et la guérison du lapin prend 12 jours.

L'effet de l'antitoxine est encore manifeste 10 heures après l'injection de la toxone; même quand elle n'empêche pas la paralysie, elle en retarde l'apparition jusqu'au 20^e et au 22^e jour après l'injection.

Si l'on attend 16 ou 24 heures après l'injection de la toxone pour injecter la dose d'antitoxine exactement neutralisante, celle-ci ne laisse aucune trace d'action, fait que les expériences rendent évident; car, dans les cas en question, la paralysie s'est produite d'aussi bonne heure que chez les animaux de contrôle.

Dans un but de comparaison, j'ai fait quelques expériences analogues, mais avec du poison pur. Dans les expériences précédentes, les $\frac{25}{200}$ de L_0 , soit 0^{cc},5, étaient libres. Comme il s'agissait dans ces dernières d'avoir une pareille quantité de poison, la dose injectée fut L_0 , soit 0^{cc},5, + $\frac{25}{200}$, ce qui donne 0^{cc},0625 de poison pur (c.-à-d. sans antitoxine). Cette quantité de poison tue sûrement les lapins, car elle répond à environ 8 fois 0^{cc},0076, dose minima mortelle du poison employé. Dans l'éprouvette sa neutralisation par $\frac{25}{200}$ (I) était complète, cette même quantité d'antitoxine neutralisant aussi les 25 équivalents de toxone.

Trois lapins subirent une injection intraveineuse de cette dose de poison ($0^{\circ}0,0625$), et respectivement 1, 15 et 60 minutes plus tard on leur injecta les $\frac{25}{200}$ (*I*) formant la dose qui suffit à neutraliser en éprouvette.

L'opération eut pour résultat que les lapins moururent tous les trois à des intervalles de plus en plus rapprochés de l'injection de la toxone, savoir respectivement 44, 32 et 22 heures. Voir le tableau B ci-joint.

Tableau B.

N ^o	Date	Poids, en grammes, du sujet	Poison employé	Dose de poison en centim. cubes	Antitoxine			Paralysie	Mort. Nombre d'heures (<i>H</i>) après l'injection
					Nombre de minutes après l'inject.	Quantité de <i>I</i>	Expression en multiples de la dose neutral.		
1	$10\frac{1}{5}00$	1240	<i>E</i>	0,0625	1	$\frac{25}{200}$	1	0	44 <i>H</i>
2	"	1330	"	"	15	"	"	"	32 "
3	"	1240	"	"	60	"	"	"	22 "

Ces expériences, ainsi que celles de DÖNRTZ qu'on vient de mentionner, semblent autoriser à conclure que *la toxine disparaît très rapidement du sang.*

Les susdites recherches sur le temps que la toxone met à se fixer dans l'organisme, font ressortir que *la toxone se comporte en parfait accord avec son peu d'affinité pour l'antitoxine, circule, en conséquence, assez longtemps dans le sang, est plus lent à se fixer dans les tissus que la toxine proprement dite, et s'y fixe moins fermement.*

Pour savoir avec certitude au bout de combien de temps l'injection d'antitoxine à haute dose est capable d'arrêter l'action toxique de la toxone, cette substance devant être supposée disparue de la circulation et vraisemblablement fixée

dans les tissus, j'ai fait une série d'expériences sur des *cobayes*. Ces expériences ont été disposées comme celles, ci-dessus mentionnées, qui portaient sur des lapins: les animaux employés pesaient 250 grammes; les injections, tant de toxone que d'antitoxine, furent toutes sous-cutanées et ordonnées de telle sorte que l'antitoxine fut toujours injectée du côté opposé au point d'injection de la toxone.

Dans presque toutes les expériences, la dose de toxone injectée a été d'environ 15 équivalents, le mélange employé comportant L_0 (cobaye), soit $0^{\text{cc}},6$ de poison $+ \frac{185}{200} I$; le titre de la toxone γ est tel que les sept cobayes de contrôle non ultérieurement injectés d'antitoxine, furent atteints d'une forte paralysie dans les 14 à 18 jours, et en moururent tous. Dans deux cas seulement on a injecté un plus grand nombre d'équivalents de toxone, savoir dix fois autant, le mélange étant $6^{\text{cc}},00 + \frac{1850}{200} I$.

Ensuite, respectivement 1, 2, 4 et 5 fois 24 heures après l'injection de la toxone, les sujets ont été injectés d'antitoxine à doses diverses variant d'environ 5 fois $\frac{15}{100} (I)$, dose strictement neutralisante, jusqu'à environ 21000 fois cette quantité. Le résultat des expériences ressort du tableau C (pp. 88—89).

Vingt-quatre heures après leur injection de toxone 8 sujets ont été injectés d'antitoxine par quantités variant de 5 à environ 5000 fois la dose neutralisante; cinq d'entre eux n'eurent aucune paralysie, tandis que, longtemps après, le 26^e et le 27^e jour, trois en eurent une légère qui disparut dans l'espace de deux à sept jours.

Deux fois vingt-quatre heures après avoir été injectés de toxone, 7 sujets reçurent, en injection d'antitoxine, des doses variant de 5000 à 1000 fois celle qui neutralise: un seul d'entre eux échappa à la paralysie: mais les six autres en furent légèrement atteints après une incubation de 18 à 25 jours, c'est-à-dire assez longtemps après les animaux de contrôle frappés dès le 14^e et le 18^e jour. La paralysie qui se

produisit, guérit complètement au bout de trois à dix jours, si bien qu'aucun des animaux d'expériences ne mourut. (NB. Le n° 13 fut tué pour l'examen histologique.)

Quatre fois 24 heures après l'injection de la toxone, trois sujets furent injectés d'antitoxine à la dose d'environ 21000 fois celle qui neutralise: ils furent tous atteints de paralysie après 18 ou 21 jours d'incubation. Chez deux d'entre eux, l'attaque fut forte et aboutit à la mort; le troisième ne fut atteint que médiocrement, et guérit dans l'espace de onze jours.

Cinq fois 24 heures après l'injection de la toxone, cinq sujets furent injectés d'environ 21000 fois la dose neutralisante d'antitoxine, et tous furent atteints de paralysie 16 ou 29 jours plus tard. Trois le furent fortement et en moururent; deux n'eurent qu'un accès médiocre, et guérissent dans le cours de sept à onze jours.

Ce qui précède peut être résumé comme suit.

Si, 24 heures après l'injection de la toxone, on injecte l'antitoxine à fortes doses, la plupart des cas laissent une chance, de prévenir l'apparition de la paralysie. Lorsque, toutes choses égales d'ailleurs, on attend deux fois 24 heures, on constate la paralysie chez la plupart des sujets, mais son apparition est beaucoup plus tardive que chez les animaux de contrôle, et aboutit toujours à la guérison. Diffère-t-on quatre ou cinq fois 24 heures, l'action favorable est encore manifeste. Sans doute, les animaux sont tous atteints de paralysie, mais à cela près que quelques-uns d'entre eux en reviennent, tandis que les animaux de contrôle meurent toujours. Par conséquent, les expériences décrites, faites sur des cobayes, semblent indiquer qu'il y a guérison réelle.

Le parallèle de nos connaissances actuelles sur l'avidité des poisons et leurs conditions de fixation nous montre une très belle concordance entre les deux poisons les mieux analysés à cet égard, savoir *le poison diphtérique et la tétanolysine.*

Tableau C.

No	Date	Poids, en grammes, du sujet	Poison employé	Dose toxique injectée (L_0) en centim. cub. $+ \frac{x}{200} I$	Nombre d'équivalents de toxone libre	Anti
						Nombre de fois 24 heures après l'injection
1	7/11 99	250	<i>E</i>	$6 + \frac{1850}{200}$	150	1
2	"	270	"	"	"	"
3	30/11 99	250	"	$0,6 + \frac{185}{200}$	15	"
4	11/12 99	"	"	"	"	"
5	"	"	"	"	"	"
6	17/1 00	"	"	"	"	"
7	"	"	"	"	"	"
8	"	"	"	"	"	"
9	21/12 99	"	"	"	"	2
10	"	"	"	"	"	"
11	"	"	"	"	"	"
12	"	"	"	"	"	"
13	"	"	"	"	"	"
14	4/1 00	"	"	"	"	"
15	"	"	"	"	"	"
16	"	"	"	"	"	4
17	"	"	"	"	"	"
18	"	"	"	"	"	"
19	11/12 99	"	"	"	"	5
20	"	"	"	"	"	"
21	4/1 00	"	"	"	"	"
22	"	"	"	"	"	"
23	"	"	"	"	"	"
24	4/12 99	"	"	"	"	0
25	21/12 99	"	"	"	"	"
26	"	"	"	"	"	"
27	4/1 00	"	"	"	"	"
28	"	"	"	"	"	"
29	"	"	"	"	"	"
30	17/1 00	"	"	"	"	"

toxine		Paralyisie				Mort.
Quantité de (I)	Expression en multiples de la dose neutral.	Période en jours, de l'incubation	Degré	Durée en jours	Marche	Nombre de jours (J) après l'injection
3,45	4,6	27	légère	9	guéri	vivant
34,5	46	0	0	0	0	"
3,45	"	27	trace	2	guéri	"
150	2000	0	0	0	0	"
"	"	26	légère	5	guéri	"
400	5333	0	0	0	0	"
"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"
"	"	18	moy.	10	guéri	"
"	"	25	légère	6	"	"
"	"	"	trace	3	"	"
"	"	"	légère	7	"	"
"	"	24	"	4	tué pour l'autopsie histologique	28 J
"	"	25	"	6	guéri	vivant
"	"	0	0	0	0	"
1600	21333	18	moy.	11	guéri	"
"	"	19	forte	10	mort	29 J
"	"	21	"	"	"	31 —
"	"	25	"	3	"	28 —
"	"	16	"	6	"	22 —
"	"	21	moy.	11	guéri	vivant
"	"	29	"	7	"	"
"	"	18	forte	3	mort	21 J
0	0	15	"	2	"	17 —
"	"	18	"	6	"	24 —
"	"	16	"	8	"	"
"	"	14	"	4	"	19 —
"	"	"	"	3	"	18 —
"	"	"	"	7	"	21 —
"	"	16	"	8	"	24 —

La toxine du poison diphtérique, dont l'action produit des affections aiguës, se fixe dans l'organisme presque au moment où elle vient d'être introduite dans la circulation, et l'on n'a qu'un très bref délai pour la mettre hors d'état de nuire.

Au contraire, la toxone, peu avide, n'exerce que tardivement ses propriétés; elle met plus de temps à disparaître du sang et, même 24 heures après son injection, peut être neutralisée par l'antitoxine.

En ce qui concerne la *tétanolysine*, M. MADSEN¹ a réussi à établir par des expériences directes les différences d'avidité de la toxine et de la toxone. Ce savant a trouvé que la vitesse de la réaction de l'antitoxine sur la toxine est 50 fois plus forte que celle de l'antitoxine sur la toxone. *La toxine* de la *tétanolysine* agit très énergiquement sur les globules rouges du sang, à toutes les températures entre 0° et 37°, et se fixe très vite sur les globules rouges. Par contre, l'action de *la toxone* est beaucoup plus lente, exige une température supérieure à 10° pour exercer ses propriétés hémolytiques et se fixe avec environ trois fois moins d'énergie que la toxine sur les érythrocytes².

Ces derniers temps ont également fourni quelques observations d'où l'on infère qu'en poursuivant les recherches sur toute une série de poisons apparentés, on trouvera des relations analogues aux précédentes.

¹ Comptes rendus du XIII^e Congrès internationale de médecine. 1900.

² *Om Tetanolysinet*: Bullet, de l'Acad. Roy. d. Sc. d. Danem. N° 5. 1899.