

(TRAVAIL DE L'INSTITUT SÉROTHÉRAPIQUE DE L'ÉTAT DANOIS)

## TOXINES ET ANTITOXINES

VENINS — ANTIVENINS

(CROTALUS ADAMANTEUS, NAJA TRIPUDIANS,  
ANCISTRODON PISCIVORUS)

PAR

TH. MADSEN ET H. NOGUCHI

Dans ce mémoire, nous rendrons compte de quelques déterminations quantitatives du rapport entre différents venins de serpents et leurs antitoxines spécifiques.

Les toxines employées sont: le venin du Cobra (*Naja tripudians*), celui du *Crotalus adamanteus* et celui de l'*Ancistrodon piscivorus*.

M. le Dr. GEORGE LAMB (Inde) avait bien voulu nous envoyer le venin de cobra. Les deux autres avaient été recueillis par l'un de nous (N.) personnellement. L'antivenin de cobra est dû à l'obligeance de M. le prof. CALMETTE, de Lille. Les deux autres antivenins furent préparés par notre Institut.

Mc. FARLAND<sup>1</sup> fut le premier qui essaya de préparer du *sérum anticrotal*. A ce qu'il paraît, il eut beaucoup de difficultés, parce que l'animal dont il se servait, le cheval, réagissait contre l'injection sous-cutanée par des œdèmes très étendus et par des inflammations. A l'aide d'injections intraveineuses du venin inaltéré, Mc. FARLAND obtint un antivenin à qualités, selon lui, faiblement protectrices contre la neurotoxine, mais à peine effectif contre le venin irritatif.

<sup>1</sup> Some investigations upon antivenoms. The Journal of the American Medical Association 14. 12. 1901.

Pour éviter les difficultés inhérentes à l'immunisation avec le venin non modifié, FLEXNER et NOGUCHI<sup>1</sup> cherchèrent à en limiter l'effet local à l'aide de solutions faibles d'acide chlorhydrique, et de trichloride d'iode. Ils obtinrent ainsi chez les chiens et les lapins un antivenin neutralisant parfaitement les effets de tous les éléments du venin *Crotalus*.

Dans cet Institut, on s'est servi d'une chèvre à qui on injecta sous-cutanément le venin non modifié. L'animal supporta bien l'injection, l'œdème au point d'injection était insignifiant et disparut au bout de peu de jours (Tab. I). L'état général de l'animal ne paraissait pas changé, et son poids augmentait lentement.

Comme il ressort du protocole de l'expérience, la plus haute force antitoxique fut trouvée le 23—3 (voir le Tab. II), quand 1 c. c. de sérum neutralisa l'effet d'environ six doses mortelles. Plus tard la quantité d'antitoxine diminua, malgré des injections relativement grandes de venin.

L'antitoxine employée aux expériences suivantes fut prise le 30 et le 31 mars.

Le 11—5, deux chevreaux naquirent, et on examina une fois le colostrum au point de vue de l'antitoxine. La quantité en était à peu près la même dans le sang et dans le lait, ce qui offre quelque intérêt en tant que des expériences antérieures ont montré que la quantité d'antitoxine contenue dans le lait est considérablement plus petite que celle du sang<sup>2</sup>. Il serait toutefois désirable d'instituer des expériences de contrôle avec du lait de chèvres non immunisées.

Quant à l'immunisation contre *le venin de l'Ancistrodon piscivorus (Water moccasin)*, on fit d'abord des expériences avec le venin *non modifié*, appliqué sous-cutanément. Les chèvres paraissaient bien supporter l'injection de petites quan-

<sup>1</sup> Upon the production and properties of Anti-Crotalus-Venom. The Journal of Medical Research. Vol. XI, 1904 p. 363.

<sup>2</sup> p. Ex.: SALOMONSEN et MADSEN: Recherches sur la marche de l'immunisation active contre la diphtérie. Ann. de l'Inst. Pasteur 1897, et 1899.

tités, mais dans deux cas (Tab. III et IV) les animaux moururent après l'injection de 0,2 gramme, bien qu'elles eussent toléré relativement bien des quantités moins élevées.

Pour savoir si peut-être cette dose, 0,2 gr. était la dose minima mortelle pour des chèvres de cette grandeur, on injecta sous-cutanément à une chèvre saine 0,15 c. c. de venin de moccasin. Mais, comme le montre le protocole de l'expérience (Tab. V), cet animal mourut après une seule injection sous-cutanée de 0,15 gr. de venin.

Puis, on essaya d'employer du *venin-moccasin modifié*. 0,5 gr. de venin desséché fut placé à 37° pendant 24 heures avec 100 c. c. d'acide chlorhydrique 1 %; puis on neutralisa le liquide avec du *NaOH*. Cette immunisation se fit rapidement et avec facilité (v. Tab. VI). Un échantillon pris le 13—5 montra que la quantité d'antitoxine était très petite, mais pendant les injections continuées de venin, elle monta, de sorte qu'un c. c. de sérum fut à même, le 30—5 (Tab. VII), de neutraliser complètement tout effet de 0,0024 gr. (2 fois la d. m. m.) du venin non modifié. Cette antitoxine fut employée pour les expériences indiquées plus tard.

On prépara des solutions des venins:

0,5 gr.—100 c. c.	d'eau distillée.	Crotalus
0,5 gr.—100 c. c.	—	Moccasin
0,4 gr.—100 c. c.	—	Cobra

conservées sous toluol à une température de 2—3° C.; on s'en est servi pour toutes les expériences suivantes.

Les deux premières ne s'affaiblirent pas sensiblement pendant les mois d'expérience tandis que la toxicité du venin de cobra diminua quelque peu.

### Crotalus.

On employa une solution de 0,5 gr. de venin desséché, dans 100 c. c. d'eau distillée. La détermination de la toxicité

fut généralement effectuée par des injections intrapéritonéales à des cobayes.

Le Tab. VIII présente une petite série d'expériences donnant des renseignements sur *le rapport entre le poids des animaux et la toxicité*. Il semble qu'il reste à peu près le même, par kilo, pour les animaux de 250 et de 500 gr., tandis que les petits animaux de 125 gr. sont considérablement plus sensibles.

Le venin-crotalus *passé la bougie de Chamberland*, en perdant toutefois, comme le montre le Tab. IX, plus de 50 % de sa toxicité.

Quant aux injections *sous-cutanées*, la toxicité est considérablement moins élevée, et les résultats de ce mode d'application sont en général plus irréguliers (Tab. X). Les *rats blancs* sont très peu sensibles (Tab. XI).

Les Tab. XII et XIII donnent des renseignements sur des expériences concernant *la neutralisation du venin-crotalus avec l'antivenin spécifique*.

A 0,006 gr. de venin furent ajoutées les quantités d'antivenin indiquées au Tab. XIII, dans la première colonne. Le mélange fut tenu deux heures à 37°, ensuite, on en injecta les fractions indiquées dans la deuxième colonne.

Si l'on choisit pour unité la dose tuant entre 15—17 h., on peut établir le Tab. XIV, où sous *n* sont indiquées les quantités d'antitoxine, ajoutées à la quantité constante de toxine, 0,006 gr.; sous *q* obs., la toxicité observée. Ces valeurs peuvent, en dedans de la faute d'expérience, s'exprimer par la même formule<sup>1</sup>, indiquée pour la combinaison entre la toxine et l'antitoxine chez d'autres substances:

$$\frac{\text{Toxine libre}}{\text{vol.}} \cdot \frac{\text{Antit. libre}}{\text{vol.}} = K. \text{ Toxine-Antitoxine}$$

en ce cas:

<sup>1</sup> ARRHENIUS et MADSEN. Festskrift ved Indvielsen af Statens Serum-institut. Copenhague 1902.

$$\frac{1}{q^{\circ}} \left( n \cdot \frac{1}{q} \cdot p - \left( \frac{1}{q} - \frac{1}{q^{\circ}} \right) \right) = K \left( \frac{1}{q} - \frac{1}{q^{\circ}} \right)^{\frac{3}{2}}$$

où  $\frac{1}{p}$  est la quantité d'antitoxine équivalente à la quantité de toxine employée, et  $K$  la constante de dissociation.

Avec  $p = 1$ , et  $K = 0,048$ , on trouva les valeurs de  $q$ , indiquées sous  $q$  calc. I. Pour plus de facilité, la fig. 1 en

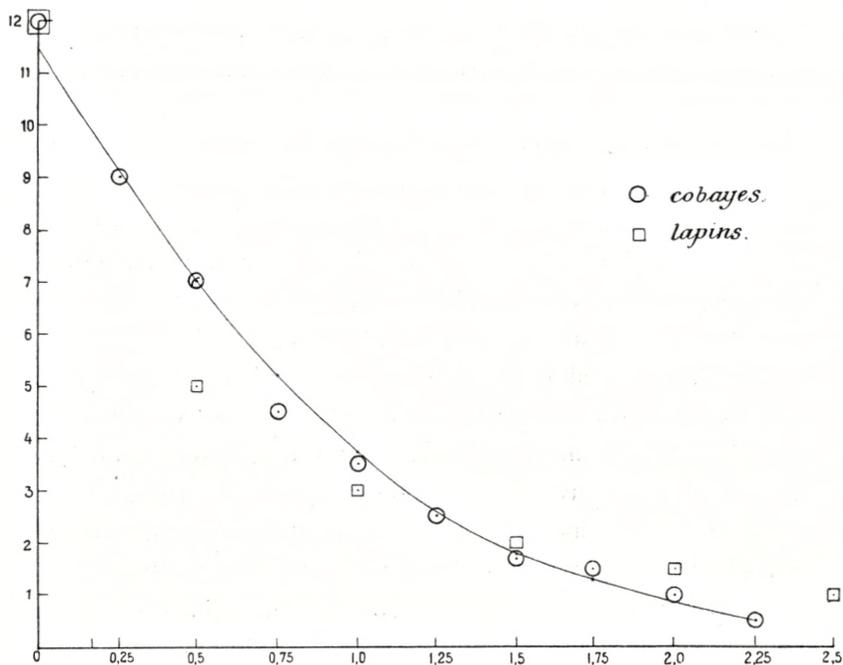


Fig. 1. Crotale-anticrotale.

donne le graphique. La courbe indique les valeurs calculées de  $q$ , tandis que  $\odot$  marque celles observées.

Ici, on pourra noter que les valeurs communiquées peuvent de même être exprimées par une formule simple:

$$-\frac{dq}{dn} = Kq,$$

formule qui, nous l'avons constaté ailleurs<sup>1</sup>, rend aussi cer-

<sup>1</sup> Saponine-cholestérine. Extr. du Bulletin de l'Acad. Royale de Danemark 1904.

taines courbes de saponine-cholestérine. La colonne sous *q* calc. II montre l'accord.

Les expériences avec des *lapins* (Tab. XV), montrent la grande différence entre l'application sous-cutanée et celle intraveineuse du venin.

Pour les expériences de *neutralisation* notées au Tab. XVI, on s'est seulement servi de l'injection *intraveineuse*.

On procédait comme pour les expériences sur cobayes; on se servait de même de 0,006 gr. de venin comme quantité constante de venin.

Si l'on prend comme unité toxique la quantité de venin tuant après 5 jours, on pourra résumer les résultats comme au Tab. XVII. Ils sont marqués à la fig. 1 par □. La forme de la courbe s'écarte quelque peu de celle déterminée pour les cobayes; aucun calcul n'a été fait puisque tant de déterminations font défaut dans la première partie<sup>1</sup>.

L'antivenin produit par l'immunisation avait encore la *faculté de neutraliser les propriétés hémolytiques du venin crotal*. Le Tab. XVIII donne des détails: 1 c. c., de venin crotal de 0,05 0/0, mélangé avec les quantités d'antivenin crotal indiquées sous *n*, fut ajouté à une dose de solution *NaCl* suffisante pour porter le volume total à 2 c. c. Les mélanges furent placés 2 h. à 37°; puis on examina leurs qualités hémolytiques sur une émulsion de sang de 5 0/0 de sang de chien dans 0,9 0/0 *NaCl*. Dans le Tab. XVIII, les colonnes I, II, III indiquent les doses en c. c. produisant la même hémolyse. De ces valeurs, on a calculé les moyennes relatives de la faculté hémolytique se trouvant sous *q* obs.

Comme le montre graphiquement la fig. 2, la courbe de neutralisation forme en ce cas une ligne presque parfaitement

<sup>1</sup> Peut-être ces écarts sont-ils dus à la méthode différente d'injection. A l'époque où ces expériences furent exécutées, les recherches de Morgenroth sur la combinaison lente entre la toxine et l'antitoxine diphtérique n'étaient pas publiées. Pourtant il semble peu probable que la réaction ne soit pas finie après 2 heures à 37°.

droite, la constante d'équilibre étant en ce cas presque égale à zéro. Dans le Tab. XVIII est indiqué sous  $q$  calc. les valeurs calculées dans l'hypothèse qu'un 1 c. c. de cet antivenin est équivalent à 1,86 c. c. de la solution du venin de crotale. Pourtant pour 0,55 c. c. d'antivenin il y a une déviation indiquant une faible dissociation de la combinaison venin-anti-

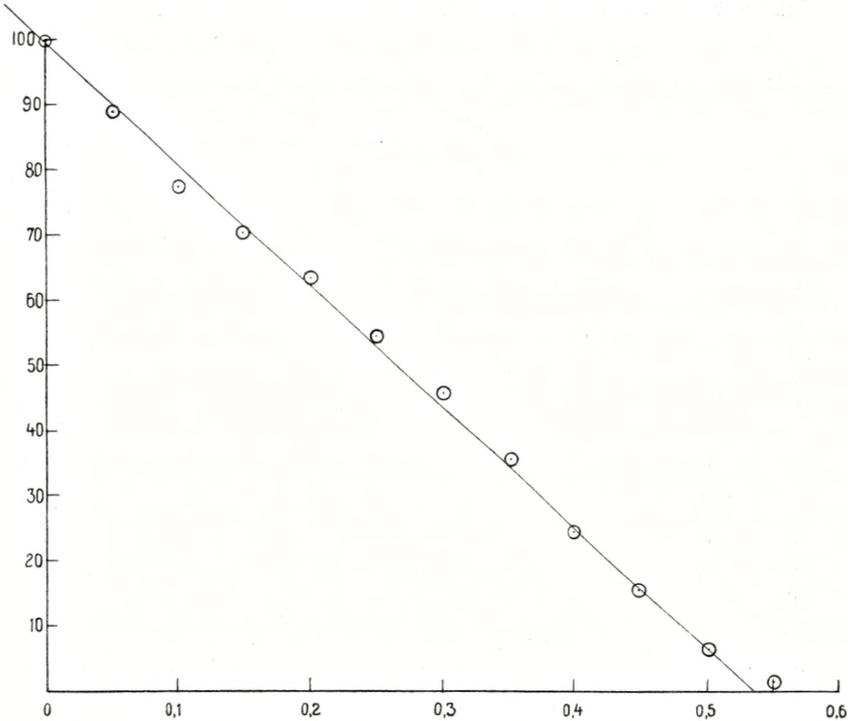


Fig. 2. Crotalolysine-anticrotalolysine. Sang de chien.

venin, correspondant environ à une valeur de  $K$  (la constante de dissociation) de 0,0006.

### Cobra.

Les premières déterminations de la dose minima mortelle se firent par injection sous-cutanée d'une solution de venin de 0,2 % à des *cobayes* de 650—670 grammes de poids (v. Tab. XIX). Un peu plus tard, une nouvelle solution de venin

de 0,4 %, filtrée à travers le filtre Chamberland (v. Tab. XX), fut examinée. Bien que la comparaison soit quelque peu difficile, parce que les animaux des deux séries ne sont pas également grands, on voit cependant que *la filtration n'a pas sensiblement diminué la toxicité de la solution.*

Quant au *rappor*t entre la dose et la toxicité, il ressort des tableaux que, d'abord, le temps de mort s'abaisse fortement

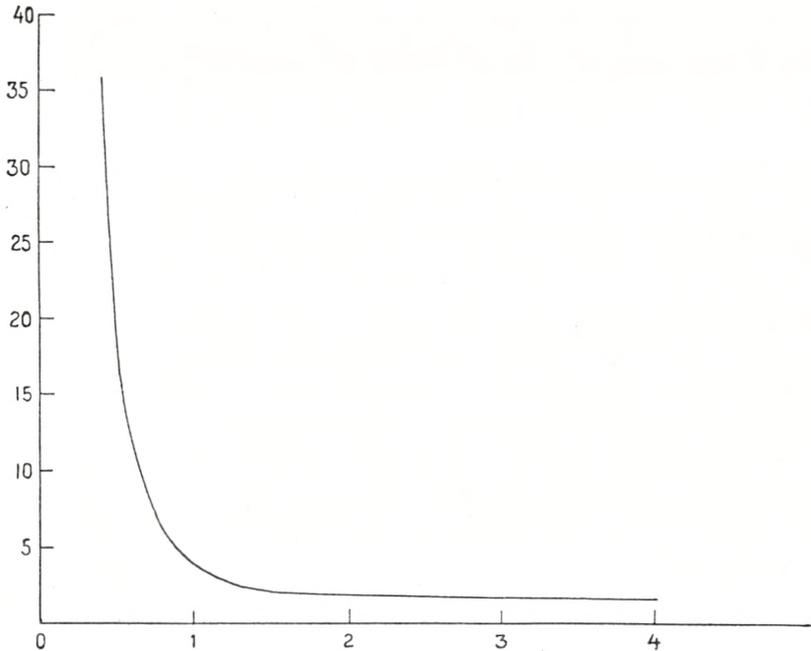


Fig. 3. Venin de Cobra. Rapport entre la dose et la toxicité.

jusqu'à un certain point, à mesure que monte la dose. A 0,0005 gr., il est de 3,75 h. (médium de 3,5 et 4), mais à partir de ce point, une augmentation de la dose ne produit qu'un abaissement relativement peu considérable en ce qui concerne le temps au bout duquel se produit la mort. Dans le Tab. XXI, on a juxtaposé la plupart des expériences du Tab. XIX, et celles du Tab. XX, entreprises avec les animaux les plus grands (marqués □). Si, comme il a été fait dans

un mémoire antérieur<sup>1</sup>, on suppose arbitrairement 0,0005 gr. égal à 1 d. m. m., on voit que les autres expériences se groupent assez régulièrement autour de cette dose. Ceci ressort peut-être encore plus clairement de la fig. 3, où la dose m. m. est tracée le long de l'axe de l'abscisse, tandis que le temps en heures est tracé comme ordonnées.

On voit que les déterminations forment une courbe assez régulière d'un caractère asymptotique. Le décroissement très peu accusé, à dose montante, est peut-être dû, — en dehors du temps d'incubation, — au mode d'application, parce que le venin exige, bien entendu, quelque temps pour être résorbé par le tissu sous-cutané. Avec l'injection intraveineuse, la diminution aurait probablement été plus prononcée.

Il est évident que les valeurs autour de 0,6 à 1,2 d. m. m. donnent les écarts les plus accusés, les doses moins élevées ou plus grandes offrant des résultats considérablement moins sûrs.

Le procédé indiqué offre du reste cet avantage qu'on n'est pas absolument forcé de trouver toujours la dose tuant en un temps fixe. L'échelle une fois déterminée, on apprend très bien, par interpolation, quelles sont les fractions de la dose m. m. présentes.

A cause du rôle très important que joue la *lécithine* quant à l'élément hémolytique du venin-cobra, quelques expériences ont été instituées pour savoir si 1 c. c. 1/50 n. de lécithine produirait quelque changement appréciable de la toxicité vis-à-vis des cobayes. Comme le montre le Tab. XXII, tel n'est pas le cas.

*La combinaison du venin-cobra avec son antitoxine* semble, à 36°, se faire très vite. La petite série d'expériences du Tab. XXIII n'offre pas de différence appréciable immédiatement après le mélange des deux substances, et au bout de 6 h.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> ARRHENIUS et MADSEN: Le poison diphtérique. — Bulletin de l'Académie Royale d. Sc. et d. Lettres de Danemark 1904.

<sup>2</sup> Les expériences ne sont pas complètes. Ici aussi il faudrait des expériences avec injection intraveineuse pour rendre tout à fait clair que

Les mélanges de toxine et d'antitoxine restèrent deux heures à 36°. Pendant les expériences pour élucider les rapports de neutralisation entre le venin et l'antivenin, on vit que les premières préparations d'antivenin dont nous pouvions disposer étaient très faibles. Au Tab. XXIV, on trouvera, à la deuxième colonne, sous *n*, combien de sérum I, en c. c., on a ajouté à 0,008 gr. de venin (16 d. m. m.), respectivement 0,004 gr. Dans la colonne suivante est indiquée la fraction injectée de ce mélange; dans la quatrième, on trouvera le résultat.

Une expérience avec un nouvel antivenin montra que 10 c. c. neutralisèrent l'effet de 0,004 gr. On se demande si une part de cet anti-effet n'est due au sérum normal de cheval. En tous cas, on vit dans une expérience que 20 c. c. étaient d'un anti-effet presque complet contre 0,008 gr. de venin. (Tab. XXV).

Avec cet antivenin (II), v. Tab. XXVI, quelques expériences à saturation partielle furent entreprises. A 0,0028 gr. de venin, furent ajoutés les quantités d'antivenin indiquées sous *n*. Les mélanges furent, comme toujours, maintenus pendant 2 h. à 36°; ensuite les fractions de la colonne suivante furent injectées sous-cutanément à des cobayes. Il y a deux séries, une avec des animaux de 370 gr., une autre avec des animaux de 450 gr. — Quant à cette dernière, les déterminations y correspondantes de toxicité se trouvent au Tab. XX. On peut la résumer à peu près comme suit:

<i>n</i>	<i>q</i>
0	10
2	5
4	3,5
6	2
8	1,7
10	< 1

la réaction entre venin et antivenin est rapide (cf. les recherches de Morgenroth sur la toxine diphtérique).

La courbe No. 4 en offre le tracé (⊙).

Quant à l'autre série (cobayes de 370 gr.), il n'y a pas de détermination pour  $n = 0$ . Les autres valeurs se trouvent marquées par sur la fig. 4. On voit quelles correspondent assez bien à la première courbe.

La dernière série d'expériences de neutralisation fut exécutée en juin 1904 avec un antivenin III, considérablement plus fort (Tab. XXVII). 4 c. c. de cet antivenin neutralisaient par-

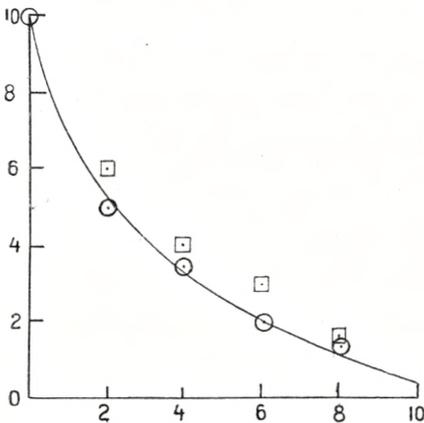


Fig. 4. Cobra-anticobra. Cobayes.

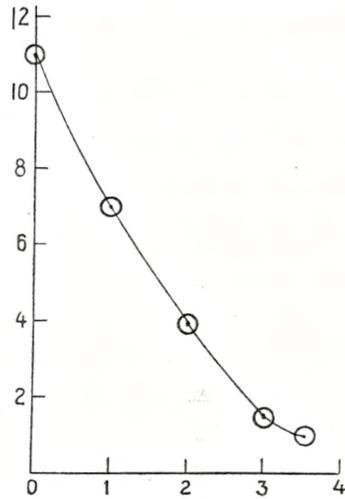


Fig. 5. Cobra-anticobra. Cobayes. \*

faitement l'effet de 0,003 gr. de venin. Les résultats de ces expériences de neutralisation peuvent être résumés comme suit :

$n$	$q$
0	11
1	7
2	4
3	1,5 (?)
3,5	1
4	< 1

La courbe 5 en donne le graphique; elle montre qu'en ce cas, la courbe de neutralisation s'approche d'une ligne droite.

La courbe de neutralisation entre *l'hémolysine du venin cobra* et l'antivenin a été éprouvée deux fois avec des antitoxines différentes. On procédait comme à l'ordinaire: 1 c. c. 0,1 % de venin cobra est mélangé avec différentes quantités d'antivenin; on ajoute assez de solution physiologique de *NaCl* pour que

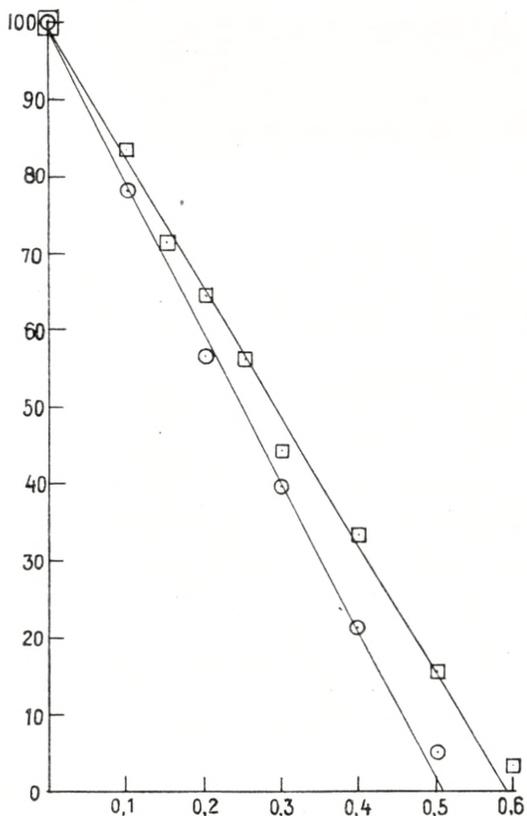


Fig. 6. Cobralysine-anticobralysine. Sang de cheval.

le volume total reste constamment de 2 c. c. Le mélange est maintenu pendant 2 h. à 37°, puis on le répartit dans les tubes, ensuite on y ajoute 8 c. c. 1 % d'émulsion de sang de cheval (chaque litre de cette émulsion est additionné de 8 c. c. 1/100 n de lécithine). Les tubes sont gardés pendant 2 h. à

37°, puis, pendant la nuit, à température basse, et l'hémolyse est mesurée de la manière ordinaire.

Les chiffres communiqués sont des moyennes, obtenues de la même manière que dans les expériences du Tab. XVIII.

Dans la fig. 6, les observations avec l'antivenin I sont marquées  $\odot$ , et avec l'antivenin II,  $\square$ . On voit que les courbes offrent presque une ligne droite.

Les valeurs théoriques (Tab. XXVIII) pour  $q$  sont calculées dans l'hypothèse qu'un c. c. d'antivenin I est équivalent à 1,98 c. c. de venin et qu'un c. c. d'antivenin II équivaut à 1,7 c. c. ( $K = 0$ ). Dans toutes les deux courbes les dernières valeurs pour  $q$  obs. sont considérablement au-dessus des valeurs calc.; ce qui indique qu'il y a une dissociation distincte (correspondant à  $K = 0,0016$ ). Ainsi il n'est pas exact d'indiquer comme le fait KYES<sup>1</sup> que la courbe de neutralisation de la cobralysine et de l'anticobralysine est tout à fait rectiligne.

### Water Moccasin.

(Ancistrodon piscivorus.)

La toxicité fut examinée à deux reprises, le 6-5-04, et le 22-8-04; pendant l'intervalle de 108 jours, le venin avait été gardé à 2—4° C. — Comme animaux d'expérience, nous avons employé des *cobayes* de 250 gr., auxquels le venin fut injecté intrapéritonéalement. Une comparaison entre les Tab. XXIX et XXX montre que la toxicité est intacte.

Les expériences de *neutralisation de ce venin par son antivenin* spécifique donnèrent un résultat assez singulier. Elles furent exécutées en mélangeant 0,012 gr. de venin, env. 10 doses mortelles, avec une certaine quantité d'antivenin. Après que le mélange eut été gardé à 37° pendant 3 h.; on en examina la toxicité en injectant diverses fractions à des *cobayes* de 250 gr. — (Tab. XXXI).

<sup>1</sup> KYES: Cobragift und Antitoxin. Berlin. Klin. Wochenschrift 1904, p. 494—497.

Par l'addition de 2 c. c. de sérum, la toxicité fut abaissée de 10 à 6; avec 4 c. c., env. 4—5; avec 5 c. c., 3; et avec 6 c. c., env. 2,5. Mais en ajoutant encore de l'antitoxine, aucun abaissement ultérieur de la toxicité ne se produisit, comme le montrent les expériences avec 8, 9, 10, 20 et 40 c. c. d'antitoxine, phénomène dû peut-être à ce que le sérum antivenimeux agit lui-même, à doses assez grandes, toxiquement. Malheureusement notre provision de sérum était épuisée, de sorte que nous n'avons pu examiner ce phénomène de plus près.

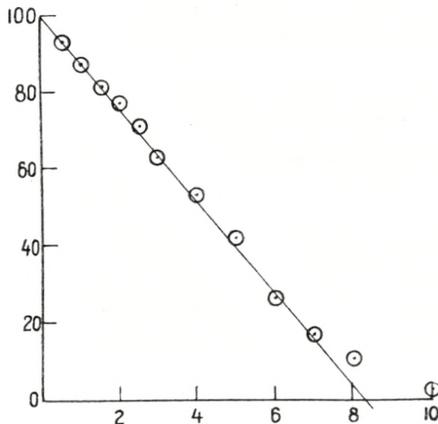


Fig. 7. *Ancistrodon piscivorus*. Lysine-antilyisine. Sang de chien.

En effet on sait que le sérum normal des chèvres est souvent assez toxique pour les cobayes.

Enfin, on a étudié *l'effet hémolytique* du venin de water moccasin. 1 c. c. de ce venin est mélangé avec différentes quantités de sérum anti-moccasin. Les mélanges sont placés pendant 2 h. à 27°. Des expériences spéciales ont montré que la réaction était déjà finie au bout de dix minutes. La qualité hémolytique fut éprouvée de la manière ordinaire sur du sang de chien 5 0/0.

Les résultats se trouvent au Tab. XXXII et sur la fig. 7. Comme on le voit, la courbe d'union s'approche de la ligne droite, excepté pour les concentrations élevées d'antitoxine.

Les valeurs sont calculées dans l'hypothèse qu'un c. c. d'antitoxine est équivalent à 1,2 c. c. de la solution de venin et que  $K = 0$ . Dans ce cas pour les concentrations élevées d'antitoxine les déviations des valeurs calculées sont encore plus grandes que pour la crotalo- et cobralysine.  $K$  serait environ de 0,006.

---

Malheureusement, le manque de matériaux ultérieurs a empêché la continuation des expériences. Elles ne sauront être regardées que comme préliminaires, vu leur petit nombre. Voilà pourquoi nous ne tirerons pas aucune conclusion des expériences communiquées; seulement, nous espérons qu'elles pourront servir de point de départ à des recherches futures analogues.

---

### Résumé.

Il est possible de préparer un antivenin spécifique contre le *venin de crotale* par l'immunisation des chèvres.

Un antivenin spécifique contre le *venin de l'ancistrodon piscivorus* (water moccasin) peut être produit par l'immunisation des chèvres avec ce venin, modifié par *HCl*. L'immunisation avec le venin non modifié est très difficile.

*Venin de crotale.* La toxicité est diminuée de plus de 50 % par la filtration à travers les bougies de Chamberland.

Il y a une proportion directe entre la toxicité et le poids pour des cobayes de 500 gr. et de 250 gr. Les cobayes plus petits (125 gr.) sont relativement moins résistants.

La toxicité est plus faible quand l'injection est faite sous la peau, que dans le péritoine (cobayes).

La toxicité est moindre quand l'injection est faite sous la peau, que dans les veines (lapins).

Les rats blancs sont très résistants.

*Venin de cobra.* La toxicité n'est pas diminuée par la filtration à travers les bougies de Chamberland. La relation entre la quantité de venin et le temps de mort correspondant, est très régulière, et peut être représentée par une courbe de forme asymptotique. La lécithine n'augmente pas la toxicité.

Les courbes de combinaison des trois venins (crotale, cobra, moccasin) avec leur antitoxines spécifiques présentent toutes des déviations de la ligne droite. Cette déviation est plus prononcée pour la partie toxique des venins.

La courbe crotale-anticrotale (cobayes) peut être représentée par l'équilibre

$$\text{toxine libre} \cdot \text{antitoxine libre} = K. \text{toxine-antitoxine.}$$

La courbe correspondante mesurée sur des lapins est un peu différente.

Ces deux courbes sont plus arquées que celle de cobra-anticobra.

La courbe moccasin-antimoccasin possède cette particularité que les petites quantités d'antitoxine diminuent la toxicité d'une façon régulière jusqu'à un minimum, et que celle-ci est augmentée par des doses d'antitoxine encore plus grandes.

Les courbes de neutralisation des hémolysines des trois venins sont nettement différentes de celles qui proviennent de la partie venimeuse, et sont toutes à peu près rectilignes; cependant, pour l'addition de très grandes quantités d'antily sine, il y a une division nette, indiquant une faible dissociation.

## Tabl. I.

*Immunisation avec le venin de crotale.*

Chèvre.

1903	Nov.	4.	0,0001 gr.	
		7.	0,0002	
		10.	0,0004	
		13.	0,0008	
		16.	0,0012	
		20.	0,0016	
		23.	0,002	
		26.	0,0025	
		30.	0,003	
	Déc.	4.	0,0035	
		9.	0,004	
		12.	0,004	
		16.	0,005	
		21.	0,008	
		26.	0,01	
		31.	0,015	
1904	Jan.	2.	0,02	
		6.	0,032	
		13.	0,04	
		16.	0,04	
		19.	0,05	
		23.	0,08	
		28.	0,1	
	Févr.	2.	0,14	
		10.	0,16	
		15.	0,2	un peu malade.
		23.	0,05	saignée. (1 c. c. gardait contre 2,5 d. m. m.).
		29.	0,1	
	Mars.	4.	0,2	un peu d'enfle autour de la piqûre.
		9.	0,25	
		15.	0,3	
		19.	0,35	
		23.	0,4	saignée. (1 c. c. gardait contre 6 d. m. m.).
		30.		saignée. ca. 350 c. c. } 1 c. c. — 5 d. m. m.
		31.		saignée. ca. 500 c. c. }
	Avr.	18.	0,05	saignée. (1 c. c. gardait contre 0,4 d. m. m.).
		20.	0,1	
		24.	0,15	
		27.	0,2	
		30.	0,35	
	Mai.	6.		saignée. (1 c. c. gardait contre 4 d. m. m.).
		7.		saignée. (1 c. c. — 3,2 d. m. m.).
		11.		Deux chevreaux naquirent. Lait examiné. (1 c. c. gardait contre 2,4 d. m. m.).

**Tabl. II.***Examen du pouvoir antitoxique pendant l'immunisation.*

Signée le 23/2 04. — Cobayes de 500 gr.  
 Antivenin 2 c. c. + Venin de crotalus  
 0,002 gr. — pas de symptômes  
 0,004 — malade pendant trois jours; rétabli  
 0,005 — malade pendant 2 jours; rétabli  
 0,0075 — mort 27 h. 7 m.  
 0,01 — mort 5 h. 45 m.

Signée le 23/3 04. — Cobayes de 400 gr.  
 Antivenin 2 c. c. + Venin de crotalus  
 0,0075 gr. — pas de symptômes  
 0,01 — malade pendant 1 jour; rétabli  
 0,0125 — mort 3 h. 35 m.

Signée le 30—31/3 04. — Cobayes de 280 gr.  
 Antivenin 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,005 gr. — pas de symptômes  
 0,006 — pas de symptômes  
 0,0075 — mort 12 h.  
 2 c. c. d'antivenin + 0,06 gr. — mort 16 h.  
 4 c. c. — + 0,1 — mort 17 h.

Signée le 18/4 04. — Cobayes de 240 gr.  
 Antivenin 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,0015 gr. — pas de symptômes  
 0,003 — mort 12 h.

Signée le 6/4 04. — Cobayes de 290 gr.  
 Antivenin 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,005 gr. — un peu malade; rétabli  
 0,006 — mort 12 h.

Signée le 7/5 04. — Cobayes de 290 gr.  
 Antivenin 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,004 gr. — pas de symptômes  
 0,005 — mort 7 h.  
 0,006 — mort 12 h.

Signée le 11/5 04. — Cobayes de 290 gr.  
 Antivenin 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,003 gr. — un peu malade; rétabli  
 0,004 — mort 12 h.

Lait (colostre) 2,5 c. c. + Venin de crotalus  
 0,003 gr. — un peu malade; rétabli.

Tabl. III.

*Immunisation avec le venin du water-moccasin.*

Chèvre. — Injection sous-cutanée.

1903	Nov.	7.	0,0001 gr.	pas de symptôme
		10.	0,0002	
		13.	0,0004	
		16.	0,0008	
		20.	0,0012	
		23.	0,0016	
		26.	0,002	
		30.	0,0025	
	Déc.	4.	0,003	
		9.	0,004	
		12.	0,004	
		16.	0,005	
		21.	0,008	
		26.	0,01	
		31.	0,015	
1904	Jan.	2.	0,02	
		6.	0,032	petit abcès à la piqûre.
		13.	0,04	
		16.	0,04	
		19.	0,05	
		23.	0,08	
		28.	0,1	
	Févr.	2.	0,14	
		10.	0,16	
		15.	0,2	malade après 24 h.
		20.	très malade, mais pas de symptôme local; dyspnée, pas d'appétit; ne peut se tenir debout.	
		21.	tous les symptômes s'augmentent.	
		22.	mort la nuit précédente.	

**Tabl. IV.**

*Immunitisation avec le venin du water-moccasin.*  
Chèvre.

1904 Févr. 29.	0,01 gr.	
Avr. 4.	0,025	pas de symptômes
9.	0,04	
15.	0,07	
19.	0,09	
23.	0,12	
Mai. 2.	0,14	
6.	0,18	
9.	0,2	mort au bout de 18 heures.

**Tabl. V.**

*Toxicité du venin de water-moccasin vis-à-vis de la chèvre.*  
Chèvre. Poids 27 K<sup>o</sup>.

1904 Avr. 10. 11 h. 43 m. matin. Inj. de 0,15 gr. (en 5 c. c.) du venin moccasin sous-cutanément au dos, côté droit. Symptômes: 3—4 h.: l'animal est très inactif, mais se tient debout sans difficulté. Évite de se mouvoir et de se coucher. Toute la partie droite du corps gonflée, et douloureuse au toucher. 10 h. après: reste encore tranquillement debout. Le gonflement local s'étend énormément sur tout le corps qui est très mou et œdémateux, pas de nécrose de la peau.

Mort après 22 h., avec symptôme d'une forte dyspnée. *Autopsie:* 1 h. après la mort. Pas de rigor mortis. Gonflement énorme de tout le corps surtout du côté de l'abdomen et du côté droit du dos; œdème très accusé. En ouvrant la peau, on trouve une grande quantité d'exsudation sanguine d'une consistance de gelée. Les muscles sont d'un pourpre noir, surtout le long de l'épine dorsale. Les muscles sont fragiles et mous, se déchirent facilement, et sont pleins de sang extravasé. Le péritoine, l'omentum, les membranes pleurales et péricardiales sont exempts d'hémorragie, et celle-ci ne s'étend pas jusqu'aux muscles cervicaux.

Deux fœtus morts furent trouvés, avec le rigor mortis fortement développé, mais presque pas d'hémorragie dans les embryons.

Tabl. VI.

*Immunisation avec le venin de water-moccasin, modifié avec HCl.*

Procédé de modification:

Venin desséché 0,5 gr. + 100 c. c. { gardé à 37° C.  
d'acide hydrochlorique 1 % { pendant 24 h.  
Après le contact de 24 h., l'acide fut neutralisé avec *NaOH*.

Chèvre.

1904	Avr.	13.	0,025 gr.
		18.	0,025
		20.	0,04
		22.	0,05
		24.	0,07
		26.	0,1
		28.	0,2
		30.	0,2
	Mai.	2.	0,3
		4.	0,4
		6.	0,7
		13.	saignée
		14.	0,4
		18.	0,2
		21.	0,3
		24.	0,5
		30.	saignée (600 c. c.).

Tabl. VII.

*Tests des pouvoirs antivenimeux pendant l'immunisation.*

Sérum du 13/5 04. — Cobayes de 290 gr.			
Antivenin 2 c. c. + venin moccasin			
0,0036	gr.	—	mort 7 h. 20 m.
0,006		—	" 2 h.
0,008		—	" 1 h. 50 m.
0,012		—	" 40 m.
Sérum du 30/5 04. — Cobayes de 400 gr.			
Antivenin 2 c. c. + venin de moccasin			
0,012	gr.	—	mort 36 h.
0,012		—	" 1 h. 30 m.
2,5	c. c.	d'antivenin + 0,006	gr. — rétabli
—	—	+ 0,008	— mort 10 h.
—	—	+ 0,01	— " 4 h. 10 m.
—	—	+ 0,012	— " 3 h. 40 m.

Tabl. VIII.

*Rapport entre le poids de l'animal et la toxicité.*

(Cobayes — intrapéritonéalement).

Venin de crotalus adamanteus (non filtré).

4		2		1	
Venin en grammes.	Poids de l'animal 500 gr.	Venin en grammes.	Poids de l'animal 250 gr.	Venin en grammes.	Poids de l'animal 125 gr.
0,0012	† 9 h. 25 m.	0,0006	† 10 h. 10 m.	0,0003	† 9 h. 5 m
<b>0,001</b>	† 18 h.	<b>0,0005</b>	† 18 h.	0,00025	† 6 h.
0,0008	† 12 h. 25 m.	0,0004	§ très malade	0,0002	† 12 h.
0,0008	§	0,0004	§	0,0002	† 5 h. 30 m.
0,0008	§	0,0003	§	<b>0,00015</b>	† 9 h.
0,0006	§			0,0001	§ malade
				0,00008	§

Tabl. IX.

*Venin de Crotalus adamanteus (filtré à travers bougie).*

Détermination de 1 dose minima mortelle. — Cobaye de 250 gr. — Injection intrapéritonéale. — Venin desséché 0,5: Aq. dest. 100 c. c.

Date	Venin en gr.	Résultat
5/4 1904	0,0002	§ Presque pas de symptôme; tension abdominale faiblement augmentée pendant 1 jour.
	0,00025	§ idem
	0,0003	§ idem
	0,00035	§ Malade pendant 1 jour; tension abdominale très forte pendant 1 jour.
	0,0004	§ idem
	0,0005	§ Très malade pendant 1 jour; tension abdominale énorme, durant 2 jours.
	0,0006	§ idem
	0,001	§ Très malade pendant 2 jours; tension abdominale très élevée; amélioration au bout de 3—4 jours.
	0,0012	† 15 h.
	0,0015	† 10 h.

Tabl. X.

*Venin de Crotalus adamanteus (non filtré).*

Détermination de la dose minima mortelle. Venin desséché 0,5: Aq. dest. 100 c. c. — Cobayes de 320 gr. — Injection sous-cutanée.

Date	Venin en gr.	Résultat	
21—23 avril 1904	0,0035	† 14 j.	1 jour: assez malade. 2 j: Point d'inoculation très gonflé, les poils tombèrent autour du p. d'inoc. La peau devint molle; exsudation légère de liquide séro-sanguin au point de piqûre. L'animal est plus actif qu'au premier jour. L'appétit n'est pas perdu. L'endroit ulcéré devint grisâtre (nécrotique) le 3 <sup>e</sup> jour. L'animal restait actif jusqu'au 12 jour, depuis ce temps il y eut émaciation progressive; l'état local montre une cicatrice solide, très infiltré. Mort par marasme.
	0,005	† 4 h.	3 h. après l'injection, l'animal offrit de graves symptômes généraux: le collapsus commence. Enorme gonflement local, mais pas d'ulcération réelle.
	0,005	† 3 h. 35 m.	2 h. après l'inj.: l'animal est sérieusement malade. Œdème hémorragique très accusé autour du point d'inoculation, s'étendant finalement sur les régions thoraciques et abdominales du côté de l'inoculation.
	0,0075	§	Sympt. génér. faibles; ulcération étendue au deuxième jour. La région dénudée était de 4 × 3 cm, séchée au bout de 7 jours.
	0,01	§	Engourdissement faible pendant 1 jour. 2 <sup>e</sup> jour: Ulcération de 4 × 3 cm. autour du point d'inoculation. — Séchée après 7 jours
	0,015	† 1 h. 25 m.	Tombe par terre 1 h. après l'injection. Œdème local énorme. Autopsie: Hémorragie très accusée dans les couches musculaires, assez faible au mésentère.

Tabl. XI.

*Venin de Crotalus et rats blancs (200 gr.).*

Toxicité. — Injection péritonéale.

Venin en gr.	Résultat.
0,0002	se porte bien.
0,0005	id.
0,001	id.
0,0015	la tension abdominale augmentait; le lendemain bien portant.
0,0016	se porte bien.
0,0018	id.
0,002	id.
0,002	id.
0,002	† 4 h.
0,0022	se porte bien.
0,003	id.

## Tabl. XII.

*Venin de Crotalus adamanteus (non filtré).*

Détermination de la dose minima mortelle. Venin desséché 0,5 gr.:

Aq. dest. 100 c. c. — Cobayes de 270 gr. Injection intrapéritonéale.

Date	Venin en gr.	Résultat	
6—16/4 1904	0,00035	§	Malade pendant 2 jours. L'infiltration locale disparut au bout de 7 jours.
	0,0004	§	Très malade pendant 2 jours. Infiltration locale accusée; guérie au bout d'env. 9 j. 11 <sup>e</sup> jour: l'animal se porte parfaitement bien.
	0,00045	† 13 j.	1 <sup>er</sup> jour: très malade; 2 <sup>e</sup> j.: mieux, mais tout l'abdomen est gonflé et forme une région étendue d'ulcération nécrotique de la peau — 3 × 3 cm. — avec du liquide séro-sanguin suintant des tissus. 3 j.: la région ulcérée se dessèche, l'animal mange de nouveau comme à l'ordinaire. 4 j.: L'ulcération devient noirâtre, le bord en est bien marqué et se dessèche. Au bout d'une semaine, le tout se couvre d'une croûte noirâtre, diminuant et durcissant de jour en jour, mais en même temps l'émaciation progresse, et la mort par marasme arrive à la fin. A ce temps, la cicatrice s'est formée.
	0,0005	† 17 h.	Hémorrhagie très accusée au péritoine, dans les viscères et les couches musculaires de l'abdomen. Symptômes généraux: Immédiatement: Action irritative à un haut degré, l'animal n'est pas à son aise. 15—20 m.: la tension abdominale s'accroît toujours; les animaux crient de douleur à l'attouchement un peu dur. Appétit perdu. Les poils se dressent. 30—60 m.: la tension abdominale est très élevée, la peau abdominale se colore plus ou moins en pourpre (extravasation); du liquide séro-sanguin s'échappe de la piqûre. La faiblesse augmente graduellement jusqu'à la mort.
	0,00055	† 17 h.	
	0,0006	† 15 h.	
	0,0006	† 21 h.	
	0,0006	† 19 h.	
	0,001	† 3 h. 48 m.	
	0,001	† 4 h. 34 m.	

Tabl. XIII.

*Venin de crotale et sérum anticrotal.*Venin non filtré. — Injection dans le péritoine. — Sérum anticrotal I.  
Cobayes de 250 grammes.

0,006 gr. de venin + n c. c. de sérum	<i>n</i>	divisé par	Résultat	Degré d'intoxication.
0,25	8		† 10 heures	
	9		† 15 h.	
	10		§	Malade pendant 2 jours — infiltration faible autour de la piqûre pendant 5 j.
0,5	6		† 10 h.	
	7		† 15 h.	
	8		§	Un peu malade pendant 1 jour — infiltration faible autour de la piqûre pendant 4 j.
0,75	4		† 12 h.	
	5		† 23 h.	
	6		§	Un peu malade pendant 1 j.
1,0	3		† 10 h.	
	3,5		† 17 h. 20 m.	
	4		§	Un peu malade pendant 1 j. — infiltration faible pendant 2 jours.
	5		§	Presque pas de symptômes, ni généraux ni locaux.
1,25	6		§	Presque inactif pendant plusieurs heures.
	2,5		† 15 h.	
	3		§	Malade pendant 2 j.; faible infiltration locale pendant 2 jours.
1,5	1,5		† 7 h.	
	2		§	Malade pendant 3 j.; très malade le 1 <sup>er</sup> jour. Infiltr. loc. 3 j.
1,75	1		† 7 h.	
	1,5		† 15 h.	
	2		§	Malade pendant 3 j.; infiltr. loc. accusée, durant 3 jours.
2,0	1		† 15 h.	
	1,5		§	Malade pendant 2 jours — infiltr. loc. disparue au bout de 3 j.
2,25	0,5		† 17 h.	
	0,5		† 12 h.	
	1		§	Très malade pendant 2 j. — infiltr loc marquée pendant 3 jours — rétabli au bout du quatrième.
2,5	0,5		§	Un peu malade pendant 1 jour, rétabli après 2 jours.
	1		§	Presque pas de symptômes.
	1		§	Pas de symptômes.
	1		§	Pas de symptômes.

**Tabl. XIV.***Crotale - Anticrotale.*

Cobayes.

<i>n</i>	<i>q</i> obs.	<i>q</i> calc. I.	<i>q</i> calc. II.
0	12	11,5	11,8
0,25	9	9	8,7
0,5	7	7	6,4
0,75	4,5	5,2	4,7
1,0	3,5	3,7	3,5
1,25	2,5	2,5	2,55
1,5	1,7	1,8	1,9
1,75	1,5	1,25	1,4
2,0	1	0,87	1,1
2,25	0,5	0,5	0,55

$$p = 1$$

$$K = 0,048 \quad K = 0,053$$

$$n = 3/2$$

**Tabl. XV.***Venin de crotalus.*

Lapins. — Toxicité. — Venin non filtré.

Injection sous-cutanée.

Venin en gr.	Poids de l'animal	Résultat
0,01	2000 gr.	† 7 jours
0,015	2100	† 18 h.
0,02	2100	† 10 h. 25 m.
0,02	1600	† 7 h. 40 m.
0,04	1700	† 2 h. 40 m.

Injection intra-veineuse.

0,00025	2000 gr.	§
0,0003	2000	† 9 jours
0,0003	1800	† 3 j. 12 h.
0,0003	1450	† 3 j. 4 h.
0,0004	1550	§
0,0004	2000	† 4 j. 16 h.
0,0004	2000	§
0,0005	2000	† 4 j. 16 h.
0,0005	2000	† 3 jours
0,0005	1750	† 17 h. 50 m.
0,0005	1600	† 14 h.
0,001	1600	† 5—14 h.
0,000461	1650	§
0,0005	1650	† 5 jours
0,000545	1550	† 4 j. 20 h.
0,0006	1500	† 4 jours

Tabl. XVI.

*Venin de crotalus et sérum anticrotal.*

Administration intra-veineuse.

Venin non filtré.

Juillet 10—20 1904.

Sérum anticrotal. Lapins (c. 1700 gr.).

0,006 gr. de venin + <i>n</i> antivenin	divisé par	Résultat
0	10	† 4 j. 12 h.
	11	† 4 j. 20 h.
	12	† 5 j.
	13	§
0,5	4	† 4 j. 12 h.
	5	† 5 j. 7 h.
	6	§
	7	§
1,0	2	† 5 j. 7 h.
	3	† 5 j. 9 h.
	4	§
1,5	1,5	† 5 j. 6 h.
	2	† 5 j. 9 h.
	2,5	§
2,0	1	† 4 j. 12 h.
	2	§
	2,5	§
2,5	0,5	† 4 j. 12 h.
	1	† 5 j. 20 h.
	1,5	§
3,0	1	§

Tabl. XVII.

*Crotale — Anticrotale.*

Lapins.

<i>n</i>	<i>q</i> obs.
0	12
0,5	5
1,0	3
1,5	2
2,0	1,5
2,5	1,0

**Tabl. XVIII.***Crotalolysine.*

Sang de chien de 5 ‰.

1 c. c. de venin de crotale de 0,05 ‰

+ *n* c. c. d'antivenin+ 1—*n* c. c. de *NaCl* 1 ‰

<i>n</i>	I	II	III	<i>q</i> obs.	<i>q</i> calc.
0	0,02	0,016	0,006	100	100
0,05	0,023	0,018	0,0065	89	90,5
0,1	0,026	0,02	0,0078	77,4	81
0,15	0,028	0,023	0,0085	70,6	72
0,2	0,03	0,025	0,01	63,5	62,5
0,25	0,033	0,029	0,0125	54,4	53
0,3	0,0385	0,035	0,015	45,9	44
0,35	0,052	0,043	0,019	35,8	34,5
0,4	0,078	0,065	0,026	24,4	25
0,45	0,11	0,098	0,047	15,8	16
0,5	0,275	0,24	0,12	6,3	6,5
0,55	1,5	1,15	0,35	1,5	0

**Tabl. XIX.***Venin de Cobra. — Détermination de la d. m. m.*

Venin cobra desséché 1 gr. + Eau dist. 50 c. c. — Cobayes 650 gr.. Injection sous-cutanée. Venin non filtré.

Date	Venin en gr.	Résultat
15/2	0,00005	§
1904	0,0001	† 23 j.
	0,00015	§
	0,0002	† 36 h.
	0,00025	† 18 h. 29 m.
	0,0003	† 12 h.
	0,0005	† 3 h. 35 m.
	0,00075	† 2 h. 3 m.
	0,001	† 3 h. 34 m.
	0,0015	† 1 h. 30 m.

**Tabl. XX.***Venin de cobra. Détermination de la d. m. m.*Venin de cobra desséché 0,4 + Eau dist. 100 c. c. Filtré. — Cobayes. —  
Injection sous-cutanée.

Date	Venin en gr.	Poids de l'animal *	Résultat
20/2—9/3	0,0001	530 gr.	§
1904	0,00015	470	§
	0,0002	550	§
	0,0002	480	§
	0,00025	530	† 17 h.
	0,00025	450	§
	0,0003	460	† 13 h.
	0,0004	560	† 6 h. 11 m.
	0,0004	450	† 4 h. 39 m.
	0,0005	530	† 3 h. 59 m.
	0,0005	450	† 2 h. 35 m.
	0,001	580	† 3 h. 40 m.
	0,001	460	† 1 h. 59 m.
	0,0015	620	† 1 h. 42 m.
	0,002	600	† 1 h. 43 m.

**Tabl. XXI.***Relation entre Dose et Toxicité.*

Dose en gr.	D. m. m.	en heures
0,0002	0,4	36
0,00025	0,5	18,5
□ — —	—	17
0,0003	0,6	12
□ 0,0004	0,8	6,1
0,0005	1	3,5
□ — —	—	4
0,00075	1,5	2
0,001	2	3,5
□ — —	—	3,67
0,0015	3	1,5
□ — —	—	1,75
□ 0,002	4	1,75

**Tabl. XXII.**

*Venin de cobra avec lécithine. — Détermination de 1 dose m. m.*  
 Venin de cobra desséché 0,4 gr. + Eau distill. 100 c. c. — Filtré. —  
 Cobayes de 600 gr. — Injection sous-cutanée.

Date	Venin en gr.	Résultat
24/2	0,0002	§
1904	0,0003	† 7 h.
	0,0004	† 10 h. 30 m.
	0,0005	† 3 h. 47 m.

**Tabl. XXIII.**

*Vitesse de réaction entre le venin de cobra et l'antivenin de Calmette.*  
 Cobayes de 600 gr. — Injection intrapéritonéale. — Venin de  
 cobra 0,008 gr. + l'antivenin de Calmette 5 c. c.

Immédiatement après le mélange. † 90 minutes	Contact d'une heure a 36°. † 85 minutes	Contact de 6 h a 36°. † 85 minutes
----------------------------------------------------	-----------------------------------------------	------------------------------------------

**Tabl. XXIV.**

*Venin de cobra et l'antivenin I de Calmette.*

Poids de l'animal (cobaye)	0,008 gr. du venin + n c. c. de sérum	divisé par :	Résultat	Poids de l'animal (cobaye)	0,004 gr. du venin + n c. c. de sérum	divisé par :	Résultat
650 gr.	3,0	4	† 48 m.	710 gr.	3,0	10	† 3 h. 4 m.
650		7	† 3 h. 12 m.	670		13	† 10 h. 20 m.
650		10	† 2 h. 8 m.	690		20	† 15 h. 20 m.
				770		28	† 5 h. 25 m.
700	4,0	4	† 3 h. 2 m.				
700		5	† 3 h. 33 m.				
690		6	† 3 h. 36 m.				
550	5,0	4	† 2 h. 35 m.				
540		6	† 2 h. 50 m.				
550		10	† 7 h. 50 m.				
590		13,5	§ malade pd. 2 j.				

Tabl. XXV.

*Venin de (émulsion filtrée) Cobra et antivenin II de Calmette.*

Antivenin de Calmette en c. c.	Venin de Cobra en gr.	Poids du cobra	Résultat
10,0	0,004	450 gr.	† 35 m.
—	0,0036	430	† 43 m.
—	0,0032	480	† 5 h. 41 m.
—	0,0028	450	§ Pas de sympt. généraux; faible œdème local pendant 2 j.
—	0,002	440	§ Pas de symptômes.
Une bouteille (environ 12 c. c.)	0,008	510	† 26 m.
—	0,0048	480	† 32 m.
—	0,004	570	§ Pas de sympt. gén.; œdème local marqué pendant 4 j.; pas de perte de poids.
—	0,0032	490	§ Pas de symptômes.
Sérum normal de cheval.			
20,0	0,008	600	† 15 m.
—	0,008	600	§ Un peu inactif après 1 h.; bien portant après 6 h.

Tabl. XXVI.

*Venin de Cobra et antivenin II de Calmette.*  
Cobayes 370 gr. Cobayes 450 gr.

0,0028 gr. de venin + n c. c. de sérum	divisé par:	Résultat	Degré d'in- toxication	0,0028 gr. de venin + n c. c. de sérum	divisé par:	Résultat	Degré d'in- toxication
2,0	5	† 12 h.		2,0	4	† 27 m.	
	6	† 26 h.			—	† 17 h. 40 m.	
	7	§	un peu ma- lade pendant 1 j.		5	† 48 h.	
	8	§	presque pas de symptôme		6	§	Presque pas de symptôme
4,0	3	† 55 m.		4,0	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	† 1 h. 36 m.	
	4	† 36 h.			3	† 14 h. 40 m.	
	5	§	Malade pen- dant 1 j.		4	§	Malade pen- dant plusi- eurs heures.
	6	§	Presque pas de symptôme				
6,0	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	† 60 m.		6,0	2	† 40 h.	
	3	† 26 h. 9 m.			2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	§	Malade pen- dant 2 j.
	4	§	Un peu ma- lade pendant 1 j.		3	§	Légèrement malade pen- dant plusi- eurs heures.
8,0	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	† 28 m.		8,0	1	† 31 m.	
	2	§	Légèrement inactif pen- dant plusi- eurs heures.				
	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	§	Pas de sympt.		1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	† 1 h. 46 m.	
9,0	1	§	Malade pen- dant 1 j.		2	§	Malade pen- dant 2 j.
10,0	1	§	Pas de sympt.		2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	§	Un peu ma- lade pendant 1 j.
				10,0	1	§	Presque pas de symptôme

Tabl. XXVII.

*Courbe de neutralisation du venin Cobra et de l'antivenin III de Calmette  
(Juillet 1904).*

Cobayes de 250 gr.

Sous-cutanément.

Venin de Cobra 0,003 gr. + n c. c. de sérum	divisé par:	Résultat
0	8	† 2 h.
	9	† 3 h. 30
	10	† 2 h. 30
	11	† 3 h.
	12	† 36 h.
	13	§
1,0	14	§
	15	§
	5	† 4 h.
	6	† 6 h.
	7	† 8 h.
	7	† 2 h. 30 m.
2,0	8	§
	8	§
	3	† 5 h.
	4	† 2 h. 30 m.
	4	† 4 h.
	5	§
3,0	5	§
	6	§
	1	† 36 h.
	2	† 3 j.
	2	§
3,5	2,5	§
	1	† 5 h. 20 m.
	1	† 3 h. 45 m.
	1,5	§
4	1	§

Tabl. XXVIII.

*Cobralysine.*

1 c. c. 0,1 % de venin de Cobra  
+ n c. c. d'antivenin I  
+ 1—n c. c. de NaCl

1 c. c. 0,1 % de venin de Cobra  
+ n c. c. d'antivenin II  
+ 1—n c. c. de NaCl

n	q obs.	q calc.	n	q obs.	q calc.
0	100	100	0	100	100
0,1	78,2	79,5	0,1	83,5	82,5
0,2	56,6	59,5	0,15	71,3	74
0,3	39,8	40,5	0,2	64,5	66
0,4	21,6	20,5	0,25	56,2	57
0,5	5,3	1	0,3	44,4	48,5
			0,4	33,3	32
			0,5	15,9	15
			0,6	3,3	0

**Tabl. XXIX.**

*Venin de water moccasin. — Détermination de la d. m. m.*  
 1,0 venin desséché + 100 c. c. eau dist. — Cobayes — Injection  
 intrapéritonéale.

Venin en gr.	Poids de l'animal gr.	Résultat	
0,0005	250	§	Malade pendant 1 j.
0,0008	250	§	id.
0,001	250	§	id.
0,001	250	§	id.
0,001	250	§	id.
0,0012	250	† 7 h.	Hémorragie marquée dans la cavité abdominale.
0,0012	250	† 6 h. 20 m.	id.
0,0014	250	† 4 h. 45 m.	id. très marquée.
0,0024	420	† 4 h. 40 m.	id.
0,0024	420	† 4 h. 35 m.	id.
0,0024	420	† 3 h. 50 m.	id.
0,0024	420	† 4 h. 20 m.	id.

**Tabl. XXX.**

*Venin de water moccasin. — Détermination de la d. m. m.*  
 (gardé à 3° pendant 108 j.) 1 : 100 non filtrée  
 Cobayes — Intrapéritonéalement.

Venin en gr.	Poids de l'animal gr.	Résultat	
0,0006	250	§	Malade pendant 1 j.
0,0008	250	§	id.
0,001	250	§	id.
0,001	250	§	id.
0,0012	250	† 5 h.	
0,0012	250	† 6 j.	
0,0012	250	† 5 h. 20 m.	
0,0013	250	† 5 h.	
0,0014	250	† 4 h.	
0,0014	250	† 4 h.	
0,0024	420	† 4 h. 40 m.	
0,0024	420	† 4 h. 35 m.	
0,0024	420	† 3 h. 50 m.	
0,0024	420	† 4 h. 20 m.	

Tabl. XXXI.

*Courbe de neutralisation.*Venin de water-mocassin et sérum antimocassin. — Cobayes 250 gr. —  
Intrapéritonéalement. — Contact des mélanges 3 h. à 37° C.

Venin 0,012 + n c. c. de sérum	divisé par:	Résultat	Venin 0,012 + n c. c. de sérum	divisé par:	Résultat	
2	5	† 9 h.	8	1,5	† 6 h. 30 m.	
	5	† 6 h.		2	† 18 h.	
	6	† 6 h. 30 m.		2,0	† 16 h.	
	6	† 10 h. 17 m.		2,5	† 22 h.	
	7	§		2,5	§	
	7	§		9	1	† 3 h. 10 m.
	8	§			2	† 4 h. 10 m.
	8	§			3	† 14 h.
4	3	† 3 j.	10	1,5	† 5 h. 30 m.	
	4	† 5 h. 30 m.		2	§	
	4	† 16 h.		2,5	† 6 h. 40 m.	
	5	† 6 h. 20 m.		3	† 7 h. 20 m.	
	5	§		20	2	† 9 h.
	6	§			3	† 3 h.
5	3	† 7 h. 20 m.	40	4	† 3 h.	
	4	§		4	† 3 h.	
	5	§		4	† 3 h.	
6	2	† 5 h.				
	2,5	† 16 h. 5 m.				
	3	§				
	3	§				
	4	§				

Tabl. XXXII.

*Venin de water-moccasin. Lysine-antily sine.*

Sang de chien de 5 ‰

1 c. c. de 0,05 ‰ de venin +

 $n$  c. c. d'antivenin +1— $n$  c. c. de NaCl 1 ‰.

$n$	$q$ obs.	$q$ calc.
0	100	100
0,05	93	94
0,1	87	88
0,15	82	82
0,2	77	76
0,25	70	70
0,3	63	64
0,4	53	52
0,5	42	40
0,6	26	28
0,7	17	16
0,8	10,5	4
1	2	0

---