XVI. RECHERCHES SUR L'ANAPHYLAXIE PAR LA DIGLYCYLGLYCINE.

PAR EDGARD ZUNZ ET MADEMOISELLE DIAKONOFF.

(Travail fait à l'Institut de Physiologie de l'Université de Lausanne.)

(Received, February 24th, 1916.)

INTRODUCTION.

Au cours de ses recherches sur la séroanaphylaxie du lapin, Arthus [1909, 1910] a soumis des lapins à 5 injections de 5 cm.³ chacune de solution aqueuse de glycocolle à 5 %. Quinze jours après la dernière injection, Arthus a introduit dans la veine auriculaire 4 cm.³ soit de sérum de cheval, soit de solution aqueuse de glycocolle à 5 %. Dans le premier cas, l'on obtient les réactions caractéristiques du choc anaphylactique, dans le second pas. Ces expériences mettaient en évidence deux faits très intéressants: 1° on peut anaphylactiser des lapins par des dérivés très éloignés des protéines; 2° une substance peut être anaphylactisante sans être toxique.

D'autre part, l'un de nous a montré [Zunz, 1911] que certaines protéoses (hétéroalbumose, protoalbumose, synalbumose) sensibilisent le cobaye et le lapin. Seules, l'hétéroalbumose et la protoalbumose déclenchent le choc anaphylactique chez les animaux préparés par l'une des trois protéoses précédentes. Chez le cobaye, le sérum de bœuf déclenche encore plus aisément le choc que la protoalbumose ou l'hétéroalbumose, tandis que le sérum de cheval ne possède pas cette propriété.

Bien d'autres chercheurs se sont demandés, en ces dernières années, si l'on parvient à anaphylactiser les animaux au moyen de dérivés des protéines. Abderhalden a publié des résultats positifs [1914] obtenus chez des cobayes soumis à l'injection de polypeptides déjà assez compliqués. Mais Friedberger [1910; Friedberger et Joachimoglu, 1914] conteste les résultats d'Abderhalden et ceux de l'un de nous (Z.). Il estime qu'on n'est pas parvenu

jusqu'à présent à anaphylactiser des animaux par des protéoses, des peptides et, par conséquent, encore moins par des acides aminés.

Il serait trop long de passer en revue tous les travaux consacrés à cette question. Quoi qu'il en soit, en présence des résultats positifs obtenus par Arthus avec le glyocolle, on pouvait se demander si, en employant de la diglycylglycine ($\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$), l'on n'arriverait pas à déchaîner au moyen de ce produit le choc anaphylactique chez des lapins préparés par des injections sous-cutanées de cette substance.

A cet effet, nous avons préparé, lors de chaque série d'injections, une solution fraîche de diglycylglycine à 2 % dans de la solution physiologique à 1 %. On a effectué une fois par semaine les injections préparantes sous la peau. Après trois à six injections, on a injecté dans la veine auriculaire du lapin la diglycylglycine ou le sérum frais de cheval huit jours après la dernière injection préparante.

On a enregistré la pression artérielle à l'aide d'un hémodynamographe de Verdin communiquant avec la carotide, la respiration à l'aide d'un tambour enregistreur de Marey, commandé par un pneumographe à double tambour appliqué sur la région diaphragmatique.

Pour apprécier la coagulabilité, nous avons rejeté les premiers cm^3 de sang carotidien souillés par mélange avec le liquide antihémostatique. Nous avons ensuite recueilli directement le sang de la carotide dans une capsule en porcelaine, sans lui permettre de couler sur la plaie. Nous avons noté le temps nécessaire, 1° à l'apparition des premiers flocons fibrineux, 2° à la coagulation en bloc.

EXPÉRIENCES.

I. *Effets de l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez des lapins neufs.*

Il était nécessaire de reconnaître au préalable les effets éventuels de l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez des lapins neufs. Nous résumons trois expériences de ce genre.

Expérience I. Un lapin, de 2300 gr., reçoit, en injection intraveineuse, 2.5 cm^3 de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 5 centigr. de ce peptide. Ceci correspond à 2.15 centigr. de diglycylglycine par kilogramme.

La pression carotidienne s'élève d'abord légèrement; elle passe de 10.2 centimètres de mercure à 10.6, $\frac{1}{2}$ minute après l'injection. Puis survient une chute graduelle et la pression atteint son minimum (8.4 centimètres) 14 minutes après l'injection pour ne plus remonter pendant les 10 minutes suivantes. Il s'est donc produit une chute de 1.8 centimètre de mercure.

La fréquence respiratoire, qui oscillait entre 42 et 55 mouvements par minute, a subi une légère accélération (60 à 74 mouvements par minute) de la dixième à la douzième minute consécutive à la fin de l'injection. A cette période, les mouvements respiratoires ont été peu amples. Ils ont ensuite repris le rythme initial.

Il ne s'est pas produit d'expulsion de bols fécaux.

Le sang carotidien, prélevé 25 minutes après la fin de l'injection, a montré les premiers flocons au bout de 20 minutes. La coagulation a été achevée 5 minutes plus tard.

Expérience II. Un lapin, de 1865 gr., reçoit, en injection intraveineuse, 10 centigr. de diglycylglycine, soit 5.3 centigr. par kilogramme.

A part une élévation passagère de 0.6 centimètre de mercure pendant l'injection, la pression artérielle s'est maintenue entre 9.8 et 10 centimètres de mercure.

Le rythme respiratoire rapide avant l'injection (82 mouvements par minute) subit un ralentissement graduel et se maintient entre 35 et 40 mouvements par minute, à partir de la quatorzième minute consécutive à l'injection.

Il y a eu expulsion de nombreux bols fécaux.

Le sang carotidien, prélevé 23 minutes après la fin de l'injection, a montré les premiers flocons au bout de 12 minutes. La coagulation complète a exigé 28 minutes.

Expérience III. Un lapin, de 1885 gr., reçoit, en injection intraveineuse, 10 centigr. de diglycylglycine, soit 5.31 centigr. par kilogramme.

L'élévation passagère lors de l'injection est plus accentuée ici que dans les expériences I et II. La pression carotidienne passe de 10 centimètres de mercure à 12.8, $\frac{1}{2}$ minute après l'injection. Puis survient une chute rapide de la pression revenue à son niveau initial $1\frac{1}{2}$ minute après l'injection. La pression s'abaisse ensuite lentement et atteint son niveau le plus bas (9.2 centimètres de mercure) 21 minutes après l'injection. L'abaissement par rapport au niveau initial correspond alors à 0.8 centimètre.

Comme dans l'expérience II, le rythme respiratoire, fort rapide au moment de l'injection (94 par minute), subit un ralentissement graduel et ne représente plus que 35 mouvements par minute à la fin de l'expérience.

Il y a eu expulsion de 30 bols fécaux.

Le sang carotidien, prélevé 24 minutes après la fin de l'injection, a montré les premiers flocons au bout de 30 minutes. La coagulation complète a exigé 50 minutes.

Des trois expériences précédentes, il résulte que, par elle-même, l'injection intraveineuse de diglycylglycine a amené, deux fois sur trois, une chute peu accentuée et lente de la pression artérielle, n'atteignant pas 2 cm. de mercure. Le rythme respiratoire ne subit pas de modifications ou tend à se ralentir. La coagulation subit un retard. Il y a lieu de rapprocher ce dernier résultat des faits suivants établis par Zunz et György [1914] : Des doses très faibles de diglycylglycine accélèrent la coagulation du plasma oxalaté (de chien ou de lapin) recalcifié et parviennent même à faire coaguler du plasma insuffisamment recalcifié. Mais un excès de ce polypeptide entrave au contraire la coagulation du plasma oxalaté recalcifié. On ne doit donc pas interpréter le retard de la coagulation, à la suite de l'injection intraveineuse de diglycylglycine, comme un symptôme de choc anaphylactique.

II. *Effets de l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez des lapins ayant subi au préalable des injections sous-cutanées de ce peptide.*

Passons maintenant aux expériences proprement dites. Recherchons tout d'abord les effets de l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez des lapins préparés au moyen d'injections sous-cutanées de ce peptide,

répétées à sept jours d'intervalle. A titre d'exemple, nous résumons ci-dessous trois expériences ainsi effectuées.

Expérience IV. Un lapin, de 1825 gr., reçoit 3 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a injecté en tout 9 centigrammes de ce peptide en 22 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 5 cm.³ de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 10 centigr. de ce peptide. Ceci correspond à 5.48 centigr. par kilogramme.

La pression artérielle s'abaisse graduellement de 10.8 centimètres de mercure avant l'injection à 8.2 quinze minutes après l'injection. La chute de pression atteint donc 2.6 centimètres à ce moment, où l'on a malheureusement interrompu l'expérience en injectant du sérum (voir plus loin, expérience XII).

On constate, en outre, une accélération passagère des mouvements respiratoires deux minutes après la fin de l'injection (80 par minute au lieu de 40 à 50 auparavant et par la suite). Ce sont là les signes d'une réaction anaphylactique nette, quoique peu intense.

Par contre, il n'y a pas eu d'expulsion de matières fécales.

Expérience V. Un lapin, de 2300 gr., reçoit 5 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a injecté en tout 15 centigrammes de ce peptide en 36 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 4 cm.³ de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 8 centigrammes de ce peptide. Ceci correspond à 3.48 centigrammes par kilogramme.

La pression artérielle s'abaisse graduellement de 11.0 centimètres de mercure à 9.5. Cette chute maxima de 1.5 cm. est atteinte au bout de 13 minutes. La pression remonte lentement à partir de la seizième minute. L'abaissement de pression ressemble à celui observé dans l'expérience I chez un lapin non soumis à des injections préparantes sous-cutanées de diglycylglycine. En outre, le chiffre de mouvements respiratoires s'est maintenu pendant tout le cours de l'expérience entre 70 et 90 par minute. Par contre, il y a eu émission de bols fécaux.

Expérience VI. Un lapin, de 1915 gr., reçoit 6 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a injecté en tout 18 centigrammes de ce peptide en 43 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on a introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 5 cm.³ de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 10 centigrammes de ce peptide. Ceci correspond à 5.22 centigrammes par kilogramme.

Il se produit une chute de pression atteignant 4.5 centimètres de mercure au bout de 16 minutes; la pression passe de 12.4 à 7.9 centimètres; elle remonte ensuite lentement. La respiration n'a pas subi de modifications appréciables. Aussitôt après l'injection, on a constaté, à travers la paroi abdominale, des mouvements péristaltiques très intenses des intestins, qui ont entraîné, au bout d'un quart d'heure, l'expulsion de 28 bols fécaux. Ce phénomène et l'intensité de la chute de pression permettent de conclure à une réaction anaphylactique nette.

Du sang carotidien, prélevé 20 minutes après la fin de l'injection, a montré les premiers flocons au bout de 25 minutes. La coagulation complète a exigé 30 minutes.

Les expériences IV et VI démontrent qu'il est possible d'anaphylactiser le lapin par des injections sous-cutanées de diglycylglycine. Trois injections pratiquées à sept jours d'intervalle suffisent déjà à cet effet, mais un plus grand nombre d'injections paraît préférable.

La diglycylglycine parvient à provoquer les symptômes du choc anaphylactique chez les lapins ainsi préparés.

Si l'on n'a pas obtenu de réaction anaphylactique dans l'expérience V, cela tient peut-être non pas à une quantité insuffisante d'injections préparantes, mais plutôt à la quantité trop faible de diglycylglycine introduite dans le sang.

Dans les expériences effectuées par Arthus avec le glyocolle, chaque lapin a été soumis à 5 injections de 5 cm.³ d'une solution aqueuse de glyocolle à 5 %, pratiquées sous la peau à sept jours d'intervalle. Il a donc reçu 125 centigrammes de glyocolle en 36 jours. Même en tenant compte de la différence entre les poids moléculaires de la diglycylglycine et du glyocolle et du plus grand degré de complexité moléculaire du premier de ces composés cristallins, on doit se demander, s'il n'y aurait pas eu intérêt, pour mieux mettre en évidence les phénomènes du choc anaphylactique, à utiliser de plus fortes doses de diglycylglycine, tant lors des injections sous-cutanées préparantes que lors de l'injection intraveineuse d'essai.

D'autre part, Arthus n'a jamais réussi à obtenir la moindre modification respiratoire ou circulatoire en injectant 25 centigrammes de glyocolle dans la veine auriculaire d'un lapin soumis à 5 injections préparantes de cet acide aminé. L'injection intraveineuse subséquente de sérum chez un tel animal démontre qu'il était néanmoins parfaitement anaphylactisé. Or, à la dose de 10 centigrammes, la diglycylglycine parvient déjà très bien à provoquer les phénomènes du choc anaphylactique. Nous nous trouvons donc en présence d'une différence essentielle entre le glyocolle et le peptide formé par l'union de trois molécules de cet acide aminé. Le glyocolle n'agit que comme sensibilisateur, alors que la diglycylglycine est à la fois sensibilisatrice et déchainante.

III. *Effets de l'injection intraveineuse de sérum chez des lapins ayant subi au préalable des injections sous-cutanées de diglycylglycine.*

Résumons les résultats de trois expériences relatives à ce point.

Expérience VII. Un lapin, de 1930 gr., reçoit 5 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a injecté en tout 15 centigrammes de ce peptide en 36 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 10 centimètres cubes de sérum frais de cheval.

La pression artérielle s'abaisse, en 10 minutes, de 9.3 centimètres de mercure à 8 centimètres; après cette chute de 1.3 centimètre, la pression remonte rapidement; elle est déjà bien près du niveau initial 12 minutes après l'injection.

La respiration, fort rapide avant l'injection (110 mouvements par minute), se ralentit quelque peu après celle-ci (80 à 90 mouvements par minute).

Il y a en expulsion de 6 bols fécaux après l'injection.

Expérience VIII. Un lapin, de 2550 gr., reçoit 6 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a ainsi injecté en tout 18 centigrammes de peptide en 43 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 5 cm.³ de sérum frais de cheval.

En 4 minutes, la pression tombe de 11 centimètres de mercure à 6.3 centimètres. Après cette chute de 4.7 centimètres, la pression remonte jusqu'à 9.4 centimètres, à la quatorzième minute consécutive à l'injection, pour redescendre de nouveau quelque peu ensuite et ne plus atteindre que 8 centimètres à la seizième minute et 8.1 à la dix-septième.

Avant l'injection, on compte 41 mouvements respiratoires par minute. Le nombre des mouvements s'élève fort vite et atteint 128 la deuxième minute après l'injection, 125 la troisième; la respiration est donc devenue trois fois plus rapide qu'avant l'injection; à ce moment, il y a de la dyspnée manifeste. Puis le rythme respiratoire revient vite à un chiffre oscillant entre 46 et 64 par minute.

Il n'y a pas eu d'émission de matières fécales.

Expérience IX. Un lapin, de 1980 gr., reçoit 6 injections sous-cutanées de diglycylglycine. On lui a injecté en tout 18 centigrammes de ce peptide en 43 jours. Sept jours après la dernière injection sous-cutanée, on introduit, dans la veine de l'oreille, en $\frac{1}{2}$ minute, 5 centimètres cubes de sérum frais de cheval.

Cinq minutes après la fin de l'injection, la pression artérielle est tombée de 10.8 à 7.6 centimètres de mercure, c'est-à-dire a subi une chute de 3.2 centimètres. La chute maxima n'est néanmoins atteinte qu'au bout de 18 minutes; elle correspond à 4.2 centimètres de mercure.

Bien que le rythme respiratoire fût déjà très rapide (97 mouvements par minute) avant l'injection de sérum, celle-ci a cependant provoqué un accroissement notable de la fréquence des mouvements respiratoires. Cette accélération respiratoire a atteint son maximum (170 mouvements par minute) les quatrième et cinquième minutes après l'injection. La fréquence respiratoire a ensuite diminué; elle correspondait à 125 mouvements par minute de la huitième à la dixième minute après l'injection, de 80 à 90 jusqu'à la quinzième minute, puis est descendue à 52 mouvements à la dix-huitième minute pour remonter à 70 à la dix-neuvième minute.

Il n'y a pas eu d'expulsion de matières fécales.

Du sang carotidien prélevé 20 minutes après la fin de l'injection, a montré les premiers flocons au bout de 16 minutes. La coagulation a été achevée 24 minutes après le prélèvement.

Les expériences VIII et IX faites chez des lapins soumis à 6 injections de diglycylglycine permettent de reconnaître que le sérum frais de cheval, introduit dans le torrent circulatoire de ces animaux, amène chez eux les symptômes du choc anaphylactique, tout comme chez les lapins préparés par des injections hypodermiques de glycocolle. Si la réaction est moins intense dans les expériences VIII et IX que dans les recherches effectuées par Arthus chez les animaux soumis au préalable à des injections de glycocolle, cela tient peut-être aux quantités relativement faibles de peptide reçues par nos lapins.

Le résultat négatif de l'expérience VII, effectuée chez un animal soumis seulement à 5 injections de diglycylglycine, tient peut-être à cette cause. Peut-être aussi la dose de sérum employée lors de l'injection intraveineuse d'essai (10 cm.³ au lieu de 5 dans les expériences VIII et IX) était-elle trop considérable. Enfin, il ne faut pas perdre de vue que, dans toutes les recherches relatives à l'anaphylaxie, on signale des animaux qui, pour un motif ou un autre, souvent ignoré de l'investigateur, ne réagissent pas comme la généralité des sujets en expérience.

Quoi qu'il en soit, les expériences IV à IX nous amènent à conclure qu'on parvient à anaphylactiser le lapin par un nombre suffisant d'injections sous-cutanées de diglycylglycine. On met aisément en évidence chez ces animaux la réaction anaphylactique par l'injection intraveineuse, soit de diglycylglycine, soit de sérum sanguin.

IV. *Effets de l'injection intraveineuse de diglycylglycine consécutive à l'injection intraveineuse de sérum chez des lapins ayant subi au préalable des injections sous-cutanées de diglycylglycine.*

A titre complémentaire, nous croyons utile de relater les deux essais suivants, dans lesquels des lapins, préparés par une série d'injections sous-cutanées de diglycylglycine, ont reçu, quelque temps après l'introduction de sérum frais de cheval dans le sang, une injection intraveineuse de diglycylglycine.

Expérience X. Dix-sept minutes après l'injection intraveineuse de sérum chez le lapin utilisé lors de l'expérience VII, lapin soumis au préalable à 5 injections sous-cutanées de diglycylglycine, on introduit, dans la veine de l'oreille, 5 cm.³ de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 10 centigrammes de ce peptide. Ceci correspond à 5.19 centigrammes par kilogramme.

L'injection intraveineuse de diglycylglycine a amené, en 9 minutes, la pression artérielle de 9.3 à 7.5 centimètres de mercure. Cet abaissement, de 1.8 centimètre, est plus considérable que celui obtenu chez ce même lapin sous l'influence de l'injection intraveineuse de sérum (1.3 centimètre de mercure au bout de 10 minutes), mais il ne dépasse néanmoins pas celui obtenu dans l'expérience I sous l'influence d'une injection intraveineuse de diglycylglycine chez un lapin non soumis au préalable à des injections sous-cutanées de ce peptide. La pression artérielle remonte ensuite de 0.2 centimètre de mercure.

La respiration (110 mouvements par minute) s'est ralentie après l'injection de diglycylglycine; elle a montré le minimum de fréquence, du reste encore assez élevé (65 mouvements par minute), 2 à 5 minutes après la fin de cette injection, puis elle a subi peu à peu une accélération qui l'a amenée, de la neuvième à la onzième minute consécutives à l'injection de diglycylglycine à un chiffre de 100 à 115 mouvements par minute pour redescendre ensuite au chiffre de 90 à 95 mouvements par minute.

Immédiatement après l'injection de diglycylglycine, il y a eu émission de 12 bols fécaux.

Du sang carotidien, prélevé 15 minutes après la fin de cette injection, a montré les premiers flocons au bout de 12 minutes. La coagulation a été achevée 2 minutes plus tard, soit 14 minutes après le prélèvement.

Expérience XI. Dix-huit minutes après l'injection intraveineuse de sérum chez le lapin utilisé lors de l'expérience VIII, lapin soumis au préalable à 6 injections sous-cutanées de diglycylglycine, on introduit, dans la veine de l'oreille, 5 cm.³ de solution à 2 % de diglycylglycine, soit 10 centigrammes de ce peptide. Ceci correspond à 3.92 centigrammes par kilogramme.

La pression artérielle a passé $\frac{1}{2}$ minute après l'injection de diglycylglycine de 8.1 à 8.8 centimètres de mercure, puis est revenue à 8.1 centimètre. Il n'y a donc pas eu d'effet sur la pression artérielle.

Par contre, le nombre des mouvements respiratoires a passé de 52 par minute à 100, chiffre atteint 2 minutes après l'injection, puis est revenu à 60 la cinquième minute consécutive à l'injection.

Il n'y a pas eu d'émission de matières fécales.

Les expériences X et XI semblent montrer qu'une injection intraveineuse de diglycylglycine, consécutive à une injection intraveineuse de sérum, a les mêmes effets que celle-ci. On observe, dans les deux cas, soit une réaction anaphylactique (expériences VIII et XI), soit seulement une chute de la pression artérielle d'intensité insuffisante pour être considérée comme un symptôme du choc anaphylactique (expériences VII et X).

V. *Effets de l'injection intraveineuse de sérum consécutive à l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez des lapins soumis au préalable à des injections sous-cutanées de ce peptide.*

Expérience XII. Quinze minutes après l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez le lapin qui a servi à l'expérience IV, lapin soumis à 3 injections sous-cutanées préalables de ce peptide, on introduit, dans la veine de l'oreille, 5 cm.³ de sérum frais de cheval. L'injection intraveineuse de diglycylglycine avait amené les symptômes d'une réaction anaphylactique nette, mais peu intense.

L'injection de sérum fait monter la pression de 8.2 à 8.6 centimètres de mercure, puis l'abaisse, au bout de trois minutes, à 7.9 centimètres, niveau auquel elle reste ensuite.

Le nombre de mouvements respiratoires par minute s'abaisse de 54 à 44.

Il n'y a pas eu d'expulsion de matières fécales.

Du sang carotidien, prélevé 6 minutes après l'injection de sérum, a montré les premiers flocons au bout de 10 minutes. La coagulation a été achevée 5 minutes plus tard, soit 15 minutes après le prélèvement.

Expérience XIII. Dix-huit minutes après l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez le lapin qui a servi à l'expérience V, lapin soumis à 5 injections sous-cutanées préalables de ce peptide, on introduit, dans la veine de l'oreille, 3 cm.³ de sérum frais de cheval. Quatre minutes plus tard, on injecte, dans cette même veine, 5 cm.³ de ce sérum. L'injection intraveineuse de diglycylglycine a amené, chez cet animal, une légère baisse de pression, sans accélération respiratoire concomitante.

La première injection de sérum a amené une légère élévation de la pression artérielle qui a passé de 9.9 à 10.5 centimètres de mercure. Le nombre de mouvements respiratoires s'est maintenu, comme avant l'injection, de 80 à 90 par minute. Il n'y a pas eu d'expulsion de matières fécales.

La seconde injection de sérum a fait monter la pression artérielle de 10.5 à 10.8 centimètres de mercure mais la pression est revenue de suite à 10.5 centimètres. La respiration a subi une accélération à partir de la troisième minute consécutive à l'injection ; elle a atteint son maximum de fréquence (120 mouvements par minute) les quatrième et cinquième minutes consécutives à l'injection ; l'accélération a persisté jusqu'à la dixième minute après l'injection.

Immédiatement après cette seconde injection, il y a eu expulsion de 69 bols fécaux.

Du sang carotidien, prélevé 12 minutes après la seconde injection de sérum, a montré les premiers flocons au bout de 20 minutes. La coagulation a été achevée 5 minutes plus tard, soit 25 minutes après le prélèvement.

L'injection intraveineuse de sérum effectuée quelque temps après l'injection intraveineuse de diglycylglycine a amené la réaction anaphylactique lorsque l'injection première de peptide ne l'avait pas produite (expérience XIII) et ne l'a pas entraînée au contraire lorsque l'introduction de diglycylglycine dans le sang l'avait déjà provoquée (expérience XII). Il se pourrait certes qu'on se trouve là en présence d'un simple hasard expérimental. On est néanmoins tenté d'admettre que le sérum n'agit que lorsque les effets de l'injection intraveineuse de diglycylglycine ont été nuls ou peu marqués.

RÉSUMÉ.

On parvient à anaphylactiser le lapin par des injections sous-cutanées de diglycylglycine, répétées à sept jours d'intervalle. Trois injections suffisent déjà parfois à cet effet, mais un plus grand nombre est préférable pour obtenir des résultats très nets.

L'injection intraveineuse, soit de diglycylglycine, soit de sérum frais de cheval, amène, chez les lapins ainsi préparés, les symptômes du choc anaphylactique: chute de la pression artérielle, accélération de la respiration, exagération des mouvements de l'intestin. Les divers symptômes ne co-existent pas dans tous les cas.

La chute de la pression artérielle doit dépasser deux centimètres de mercure pour représenter une réaction anaphylactique, car l'injection intraveineuse de diglycylglycine chez un lapin n'ayant pas été soumis à des injections préalables sous-cutanées de ce peptide amène parfois une chute peu accentuée et très lente de cette pression.

L'injection intraveineuse de diglycylglycine chez un lapin neuf ou bien n'entraîne aucun effet sur le rythme respiratoire ou bien tend à le ralentir.

La diglycylglycine ayant par elle-même une action sur la coagulation du sang, l'étude de la coagulabilité sanguine ne peut pas servir de critérium d'une réaction anaphylactique chez les animaux préparés par les injections sous-cutanées de ce peptide.

RÉFÉRENCES.

- E. Abderhalden (1914), *Abwehrfermente* (4^{ème} édition, Berlin). Nombreux mémoires dans la *Zeitschrift für physiologische Chemie*.
 M. Arthus (1909), *Arch. internat. Physiol.* 7, 471.
 — (1910), *Arch. internat. Physiol.* 9, 156.
 R. Doerr (1913), *Allergie und Anaphylaxie*, 2, 947 de la 2^{ème} édition du *Handbuch der pathogenen Organismen d. W. Kolle et von Wassermann* (Berlin).
 E. Friedberger (1910), *Verh. Naturforschervers. Königsberg*.
 E. Friedberger und G. Joachimoglu (1914), *Zeitsch. Immunitätsforsch. exp. Therap.* 22, 522.
 E. Zunz (1911), *Bull. Acad. roy. méd. Belgique* (4), 25, 425; *Zeitsch. Immunitätsforsch. exp. Therap.* 1913, 16, 580.
 E. Zunz et P. György (1914), *Arch. internat. Physiol.* 12, 312, 383; *Zeitsch. Immunitätsforsch. exp. Therap.* 23, 296.