



L'anaphylaxie : de l'espèce à l'individu

Jacqueline GOY

Attachée scientifique

Institut océanographique, Fondation Albert I^{er}, Prince de Monaco

Replacer la découverte de l'anaphylaxie dans son contexte historique, tout en insistant sur ce qu'elle représente, permet de faire la synthèse entre plusieurs disciplines : médecine, bien sûr, zoologie, biologie, physiologie et même océanographie, puisque Charles Richet (1850-1935) et Paul Portier (1866-1962) ont commencé leurs travaux à bord de l'un des navires du prince Albert I^{er} de Monaco [6].

C'est aussi une façon de prendre en compte les connaissances très empiriques accumulées au fil des siècles, de prendre en compte également les ratés de l'expérimentation. « *Encore faut-il que le fait inattendu se produise devant des yeux capables de le saisir, de l'analyser et de le comprendre* » expliquent les deux savants, avant de comprendre justement toute la signification de leurs résultats. Ils en donnent alors cette définition en 1902 : « *Nous appelons anaphylactique (le contraire de la phylaxie) la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité quand il est injecté à dose non mortelle* » [5]. En fait, ce mot barbare désigne l'un des aspects des maladies regroupées désormais sous le nom d'allergie.

Trois termes définissent bien le contexte de cette étude :

- l'immunité qui est l'élément moteur de cette recherche,
- le venin, c'est-à-dire une toxine d'origine animale, dont les effets sont étudiés par des injections à dose non mortelle, en suivant le protocole de la vaccination,
- l'anaphylaxie, le contraire de la phylaxie, autrement dit le contraire de la protection, car c'est cette réaction qui a été enregistrée.

Cette découverte est un cas d'école dans l'histoire de la médecine. D'abord parce qu'elle est réalisée par les mêmes savants en quelques mois, de juillet 1901, date de la quatorzième campagne océanographique à bord de la seconde *Princesse-Alice* du prince, à février 1902, date de la publication des résultats dans le *Bulletin de la Société française de biologie*, qu'elle se situe juste au tournant des XIX^e et XX^e siècles, qu'elle est couronnée par un prix Nobel de médecine et de physiologie en 1913, et enfin qu'elle est consacrée par la création de la Société française d'allergie en 1947 [1].

Publication dans une revue de biologie, prix Nobel de médecine et de physiologie, il s'agit donc bien d'une découverte qui relie plusieurs disciplines. De plus, c'est aussi un excellent exemple dans l'histoire de la philosophie des sciences, qui voit les naturalistes définir les espèces, proposer une classification du monde vivant et ébaucher une possible évolution au cours des temps géologiques. Or ici, l'individu échappe à ce système de classification car on lui découvre des réactions particulières propres à son organisme. C'est un peu la réaction d'un contre tous.

Toutefois, cette notion d'espèce n'est pas apparue spontanément et pendant longtemps certains critères en ont justifié les limites.



- Le critère de la morphologie : la forme extérieure du corps que l'on a longtemps considérée sous l'emprise des quatre éléments, la terre, l'eau, l'air et le feu.
- Le critère de l'anatomie avec l'étude de la disposition interne des organes, connue grâce aux dissections opérées depuis le XV^e siècle.
- Le critère de la physiologie, alors réduite à l'analyse de ce que l'on appelait la physique des fluides vitaux.

Dans ces fluides vitaux, il y a évidemment le sang, et l'idée de soigner un malade avec du sang d'un bien-portant est apparue très tôt. On interdira ces pratiques en 1668 avant de découvrir les groupes sanguins en 1901.

Peu à peu, la notion d'espèce s'impose par l'incapacité de réussir des fécondations croisées, avant que la découverte de l'ADN permette une identification précise.

Dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, commence la lutte contre les maladies infectieuses avec une nouvelle méthode pour éviter la contagion, la vaccination, méthode mise au point dès 1796 par le savant anglais Edward Jenner avec des toxines atténuées de la vaccine, protégeant de la variole. C'est le triomphe de l'incursion maîtrisée d'un organisme dans un autre. Un nom domine cette pratique, celui de Louis Pasteur qui vient de mettre au point le vaccin contre la maladie du charbon qui sévit alors dans le cheptel. Au cours d'une vaccination à grande échelle dans le cheptel normand, quelques animaux meurent. Le doute s'installe sur la vaccination avec mise en évidence d'une réaction individuelle. Toutes ces « anomalies » vont être regroupées sous le terme de réactions paradoxales dans les années 1890. On voit bien qu'il y a une réaction individuelle, mais on n'en comprend pas la cause. En 1895, Pasteur meurt, et tout d'un coup les savants semblent libérés du poids de sa notoriété. C'est alors que le prince Albert I^{er} intervient.

Le prince est lieutenant de vaisseau depuis 1868, et c'est en naviguant qu'il prend conscience de la nécessité d'étudier l'océan, il y consacrera une partie de sa vie. En 1901, il navigue sur son troisième navire, la seconde *Princesse-Alice* pour sa quatorzième campagne scientifique dont il dirige toujours les opérations, en particulier un chalutage à 6 035 m de profondeur, le 6 août, qui restera un record pendant longtemps.

Depuis un certain temps, dans la région de l'Atlantique nord comprise entre les Açores et les îles du Cap-Vert, il rencontre régulièrement à la surface de l'océan des animaux qui l'intriguent car ils piquent, ce sont les Physalies. Il constate que ses marins ont les mains de plus en plus tuméfiées quand ils trient les pêches au chalut, certains ont des malaises allant jusqu'à la syncope. Ainsi, il est intrigué par la différence de leurs réactions. Il invite alors deux savants, Charles Richet et Paul Portier, à venir étudier ces animaux car il soupçonne un venin d'être à l'origine des inflammations dont souffrent ses marins. Il faut insister sur le rôle du prince Albert I^{er}, car s'il invite des savants à réaliser des expériences à bord, c'est qu'il est bien conscient que les études de physiologie doivent se faire sur des animaux vivants, donc dès leur récolte. La notion de laboratoire flottant est nouvelle, et son choix de ces deux savants n'est pas anodin. Charles Richet¹ est déjà un médecin confirmé. Il est professeur de

¹ Personnage étonnant, Charles Richet commence sa carrière scientifique au Havre en analysant le suc gastrique des poissons. C'est là qu'il rencontre le prince et Paul Regnard. Mais c'est aussi un pionnier de l'aviation dès 1890 et un écrivain. Et, à bord de la seconde *Princesse-Alice*, en 1901, Charles Richet occupe les longues journées de navigation en rédigeant *Circé*, une ode à Pallas, drame en deux actes mis en vers [2]. Il sera joué au théâtre de Monte-Carlo, le 2 avril 1903 par Sarah Bernhardt, sur une musique de Raoul Brunel.



physiologie à la faculté de médecine de Paris. Il fréquente aussi le zoologiste Henri de Lacaze-Duthiers, le directeur de la station de biologie marine de Roscoff. C'est un esprit très curieux, et les réactions paradoxales mises en évidence lors des vaccinations le préoccupent. Dès 1891, il fait diverses expériences avec du sérum, mais il avouera plus tard « *je ne compris pas alors la signification de cette expérience* ».

Paul Portier a 16 ans de moins que Richet. Il est préparateur de physiologie à la Sorbonne et a déjà embarqué lors des campagnes du prince. Il y participera encore jusqu'en 1906, puis se spécialisera dans l'étude des symbioses, cette forme harmonieuse du parasitisme puisque chaque participant en tire un avantage réciproque. C'est encore une étude sur l'intrusion d'un corps étranger qui, dans ce cas particulier, ne provoque pas de manifestation de rejet ni de traumatisme.

La Physalie

« *Cet animal de consistance gélatineuse, comme les méduses, présente une couronne très fournie de filaments extensibles qui se partagent les rôles dans l'existence de l'organisme* », écrit le prince Albert I^{er} dans *La Carrière d'un navigateur*.

En effet, la Physalie est un organisme marin colonial, composé de quatre types de polypes, ou zoïdes, incapables de vivre indépendamment les uns des autres. Chacun de ces zoïdes est morphologiquement et fonctionnellement spécialisé dans une tâche différente. L'un d'entre eux est transformé en flotteur qui assure le maintien de la colonie en surface. Au-dessous sont fixés :

- des polypes reproducteurs, ou gonozoïdes,
- des individus nourriciers, les gastrozoïdes,
- et, enfin, des individus pêcheurs, sous forme de longs tentacules, captent les proies grâce à leurs cellules urticantes remplies de venin.

Aristote, le premier, a reconnu cette propriété et il nomme ces animaux *cnide*, terme grec qui signifie « qui pique ». Guillaume Rondelet en 1558 donne le premier dessin d'une physalie, ainsi que le nom *Physsalus*. Ensuite, Carl von Linné les range parmi les Zoophytes c'est-à-dire animaux-plantes. Enfin en 1810, François Péron réalise combien ce groupe est hétérogène et propose de séparer les zoophytes en méduses, siphonophores, coraux, actinies : ce sont les actuels Cnidaires.

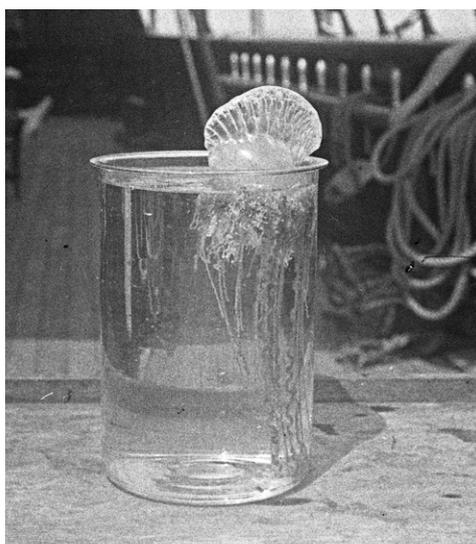


Photo 1. Physalie vivante dans un bocal, 9 août 1909.
Collection Musée océanographique de Monaco.
© Institut océanographique – photo Jules Richard.



Les blessures infligées par les tentacules laissent une cicatrice indélébile, et les effets urticants sont immédiats par simple contact. La cellule urticante, ou cnidocyte, est la plus originale de tout le règne animal, elle synthétise les protéines toxiques grâce aux corpuscules que représente l'appareil de Golgi. Cette cellule, qui ne fonctionne qu'une fois, reste fixée à la proie, l'animal perd donc ses cellules pour manger. Le venin qui est dans la vacuole est aussi le plus toxique, il est inoculé par un harpon barbelé. Un tentacule peut être tapissé par environ 750 000 de ces cellules.

Expériences à bord de la seconde *Princesse-Alice*

Richet et Portier vont mettre divers animaux en contact avec les tentacules des Physalies. Puis ils testent le venin après extraction d'abord par solution aqueuse, puis par une solution alcoolique, enfin une dernière solution glycinée est testée, elle entraîne des contractions d'où le nom d'actino-congestine. Les expériences sont répétées sur des grenouilles, des pigeons, des canards et des cobayes, c'est-à-dire des batraciens, des oiseaux et des mammifères, car les deux savants tentent d'établir une loi générale applicable à tout le monde animal. Ils en déduisent que le venin est toxique, qu'il provoque une somnolence avant la mort, cette propriété hypnotique de la solution aqueuse lui a valu le nom d'hypnotoxine. En janvier 1902, Richet et Portier décrivent alors l'action paralysante de ce venin dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences [4]. On découvrira plus tard que ce venin renferme du tétraméthyl-ammonium qui bloque la transmission nerveuse.



Photo 2. Le laboratoire du bord.

S.A.S. Albert I^{er}, prince de Monaco, au fond, en casquette blanche.

Paul Portier assis, en blouse blanche.

Peinture de Louis Tinayre, 1908, huile sur toile, 48,5 x 96,5 cm.

Collection Musée océanographique de Monaco.

© Institut océanographique – Photo Michel Dagnino.



Expériences à la Faculté de médecine

Conscients que toutes les réactions n'ont pas été élucidées, Richet et Portier poursuivent leurs travaux dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine, sur d'autres cnidaires expédiés vivants de Roscoff, *Actinia sulcata* ou anémone de mer.

Les savants recherchent une immunisation sur le pigeon et suivent le protocole de la vaccination en atténuant la toxine par chauffage après une extraction par la glycérine. La première injection ne donne aucun symptôme, mais la deuxième injection pour vérifier l'immunisation provoque la mort. Les expériences sont reproduites plusieurs fois sur des chiens pour déterminer le temps entre les deux injections et obtenir une réaction, car c'est ce temps de latence qui leur paraît important. Finalement, l'expérience est décisive sur le chien Neptune qui « *m'a présenté le phénomène dans toute son indiscutable netteté* », écrit Charles Richet. La première injection est très faible, les 50 mg de solution de toxine glycinée atténuée par la chaleur par kg de poids du chien ne donnent aucune réaction. La deuxième injection a lieu 22 jours plus tard et elle provoque la mort. Les deux savants comprennent alors que les animaux ne sont pas immunisés mais sont plus sensibles à la deuxième injection.

Paul Portier rapporte comment le terme d'anaphylaxie a remplacé celui de sensibilisation pour désigner ce phénomène :

« Monsieur Richet me proposa de le baptiser. J'avoue que je n'en voyais pas l'utilité. Évidemment, me dit Mr Richet, vous avez raison si le phénomène que nous venons de découvrir n'est qu'une curieuse exception ; mais s'il présente une certaine généralité, il faut un mot pour le désigner. En grec immunité, protection, se dit phylaxis. Charles Richet proposa donc d'abord de le précéder d'un a privatif, puis il préféra pour raison d'euphonie le préfixe ana, d'où anaphylaxie.

Ce phénomène nouveau méritait une appellation spéciale, nous lui avons donné le nom d'anaphylaxie. Il nécessite trois temps : la première injection est préparante, suivie d'un temps de latence, et la deuxième injection est déchaînant. »

Les symptômes touchent tout l'organisme aussi bien le système nerveux que le cœur, les muscles de la respiration, jusqu'à la mort. Il s'agit d'une action qui met en relation un poison issu d'un animal vivant et un autre organisme vivant lui aussi, c'est donc une action biologique, une manifestation liée à la vie. Ce qui explique la deuxième publication dans une revue de biologie, un mois après celle présentée à l'Académie des sciences, mais avec une tout autre envergure scientifique.

Lorsque Charles Richet publie une synthèse de tous ses résultats en 1930 [7], il retrace toutes les étapes et il cite 385 publications en bibliographie, ce qui prouve l'effervescence scientifique qui suit cette découverte. En 1911, ces travaux sont repris par un chercheur autrichien Clemens von Pirquet (1874-1929). Il va réunir toutes ces réactions dites paradoxales sous un terme général et il crée le mot allergie, c'est-à-dire action de l'autre (ergie = action, allo = autre). En 1947, Louis Pasteur Valléry-Radot, le petit fils de Louis Pasteur, fonde la Société française d'allergie. Il insiste sur les explications révolutionnaires données par Charles Richet et Paul Portier à propos de l'anaphylaxie « *dont la découverte est une date mémorable dans l'histoire de la médecine* » [3]. Elle débouche sur l'étude des réactions aux antigènes avec la production d'anticorps de type immunoglobulines, accompagnée d'une décharge d'histamine. C'est une réaction qui est la réponse immunitaire de chaque individu.

Le mot allergie sera désormais attribué aux manifestations de sensibilisations d'un organisme à une toxine étrangère. Cette affection touche 20 % de la population et constitue la quatrième



maladie parmi les préoccupations de l'Organisation mondiale de la Santé. Le mot anaphylaxie sera réservé aux réactions plus graves, voire mortelles, sous les termes de choc anaphylactique.

Dans ce tournant du siècle, l'effervescence scientifique est intense. D'abord la vaccination est contestée par des réactions inexplicables qui rendent les savants perplexes. Le prince Albert I^{er} se pose alors la bonne question devant les réactions de plus en plus violentes de ses marins aux piqûres des Physalies. Puis il choisit la bonne équipe : un médecin déjà expérimenté et un jeune physiologiste dont la curiosité est aiguisée par les polémiques scientifiques que soulèvent ces observations. Si le génie de Richet et Portier est évident, le prince a eu une vision exacte des organismes marins pouvant apporter une réponse rapide et spectaculaire à ce fléau que sont les allergies. Paul Portier le rappellera encore en 1936 : « *l'anaphylaxie est une découverte océanographique, il ne faut pas l'oublier.* » [8].



Photo 3. Timbre commémoratif du cinquantième anniversaire de la découverte de l'anaphylaxie. Collection Musée océanographique de Monaco.

On peut conclure sur une réflexion qui tient plus à la philosophie des sciences, deux cents ans après Jean-Baptiste de Lamarck et sa célèbre *Philosophie zoologique* : cette découverte signe en quelque sorte une philosophie biologique. Cette réaction, qui est la plus complexe de la biologie, transforme l'individu et le différencie des autres individus de son espèce. Il garde le souvenir aussi bien des agressions alimentaires que des agressions microbiennes ou encore venimeuses. C'est son histoire biologique qui est enregistrée dans son corps et qui le personnifie lui et pas un autre. C'est sa mémoire biologique, comme la mémoire psychique retrace le film de sa vie.

Pour en savoir plus

- [1] Binet L., 1951. L'évolution de nos connaissances sur l'Anaphylaxie. *Bulletin de l'Institut océanographique*, 997 : 11-18.
- [2] Fontaine M., 1951. La découverte de l'anaphylaxie. *Bulletin de l'Institut océanographique*, 997 : 3-9.
- [3] Pasteur Valléry-Radot L., 1952. À propos du cinquantième de la découverte de l'anaphylaxie. *La Presse médicale*, 60 : p. 678.
- [4] Portier P. & Richet C., 1902. Sur les effets physiologiques du poison des filaments pêcheurs et des tentacules des Coelentérés. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 134 : 247-248.



- [5] Portier P. & Richet C., 1902. De l'action anaphylactique de certains venins. *Bulletin de la Société française de biologie*, 54 : 170-172.
- [6] Richard J., 1902. Campagne scientifique de la *Princesse Alice* en 1901. *Bulletin de la Société zoologique de France*, 27 : 81-104.
- [7] Richet C., 1930. *L'Anaphylaxie*. F. Alcan, Paris, 328 p.
- [8] Richet C. & Portier P., 1936. Recherches sur la toxine des Coelentérés et les phénomènes d'anaphylaxie. *Résultats des campagnes scientifiques accomplies sur son yacht par Albert I^{er}, prince souverain de Monaco*, fasc. 95 : 3-24.