

Histoire de la découverte de l'anaphylaxie

History of the discovery of anaphylaxis

par Anne Marie MOULIN*

La plupart des manuels de médecine situent la découverte de l'anaphylaxie sur l'océan, à bord d'un bateau appartenant au prince Albert I^{er} de Monaco, qui a exploré les fonds marins pendant de longues années. Quelques jours après une première injection du poison d'un animal de mer, qui s'est avérée inoffensive, le chien Neptune reçoit une deuxième injection. Contre toute attente, il est terrassé en quelques minutes. Pour cette découverte, le médecin français Charles Richet recevra le prix Nobel de médecine à Stockholm en 1913. Au moment du cinquantenaire de la découverte, en 1952, les orateurs sont lyriques sur « la lecture des cahiers de Portier et Richet (qui) nous entraînent dans une magnifique promenade dans l'Olympe. Les chiens y portent des noms de divinités¹ ».

À l'occasion d'une conférence à Monaco lors du centenaire du prince Albert en 2022, j'ai chahuté un peu ce beau récit. Neptune n'était pas le chien favori du prince, il n'est pas mort sur le pont du *Princesse Alice* en 1901, mais en janvier 1902 dans le laboratoire de la faculté de médecine à Paris. Avec cent vingt ans de recul, je souhaiterais revenir sur la découverte de l'anaphylaxie. Ce phénomène, perçu au moment de la montée en puissance

Conférence invitée de la séance du 17 mars 2023

* anne.saintromain@gmail.com

de la bactériologie et de la théorie microbienne des maladies, est apparu très inquiétant aux contemporains. Albert I^{er} en parlait à Washington en 1921 comme un « mystère qui renferme dans ses profondeurs le secret de beaucoup de questions primordiales intéressant l'immunité² ». Sinon un mystère, c'était en tout cas une perspective bien inquiétante que cette inversion potentielle du pouvoir protecteur de l'immunité, dont on attendait tant. Aujourd'hui, tenaillés que nous sommes par des interrogations sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins et la signification du processus d'immunisation, il est passionnant de revenir sur une découverte qui ouvrit un vaste champ de recherches toujours d'actualité.

Le prince et les savants

Depuis 1885, le prince Albert explorait les océans³. À plusieurs reprises, il s'était inquiété des accidents survenant chez les membres de l'équipage lors de la manipulation de certains animaux marins : prurit et réactions cutanées, malaises prolongés et même paralysies transitoires. Il s'en était entretenu avec l'équipe scientifique qui l'accompagnait au cours de ses campagnes. Dirigée par le biologiste Jules Richard, elle comptait Paul Portier, physiologiste à la Sorbonne. C'est ce dernier qui a proposé d'inviter à bord Charles Richet. Richet, professeur à la faculté de médecine de Paris, jouissait déjà d'une grande réputation. La campagne se déroula d'août à septembre 1901 : ce fut son seul voyage à bord du *Princesse Alice II*.

Le bateau mit le cap sur les Açores portugaises, au large du Cap Vert. Les physaliés sont des animaux marins translucides avec de longs tentacules armés de spicules, sortes de seringues qui injectent un liquide à l'animal qui s'approche. Au milieu des courants marins, la physalie n'aurait aucune chance d'attraper sa proie si elle n'était pas immobilisée, laissant au prédateur le temps de s'approcher pour la déguster. Les réactions violentes des marins évoquaient l'existence d'un poison chez les physaliés. Le prince et Jules Richard proposèrent à Portier et Richet d'en étudier les effets et de trouver un moyen de protéger l'équipage. Plus tard Portier se



Fig. 1 - Le docteur Paul Portier à la coupée (Col. Institut océanographique, Fondation Albert I^{er}, Prince de Monaco).



*Fig. 2 - À bord de la seconde Princesse-Alice pendant la campagne de 1901
(le 3^e en partant de la gauche est Charles Richet (en blanc).
(Col. Institut océanographique, Fondation Albert I^{er}, Prince de Monaco).*

rappelait avoir pensé au roi Mithridate de l'Antiquité⁴, qui pendant des années aurait absorbé régulièrement de petites quantités de poison pour se défendre contre ses ennemis, mais se protégea si bien qu'il eut de la peine à se donner la mort : on parle encore de « mithridatisation⁵ ».

Sur le bateau, Richet et Portier explorent les effets du poison des physaliés sur les petits animaux embarqués à bord : grenouilles, pigeons, cobayes, canards soustraits à la cuisine. Ils injectent à leur ménagerie, en particulier une série de pigeons, le produit obtenu par broyage des tentacules de physalié dans l'eau de mer avec du verre pilé. Ils passent du terme poétique de poison à celui de toxine, entré dans le vocabulaire des microbiologistes : la toxine du bacille diphtérique (Loeffler, 1883) a été mise en évidence par Émile Roux et Alexandre Yersin en 1888⁶. Ils parlent d'une « hypnotoxine » en raison de ses effets anesthésiants. Quand la cloche du repas interrompt les travaux, les expérimentateurs abandonnent le pigeon qui a reçu l'hypnotoxine. Quand

ils remontent sur le pont, ils le retrouvent déplumé à coups de bec par le perroquet du bord : il n'a pas bougé pour s'y opposer. Les animaux pour la plupart meurent rapidement, dans un tableau de somnolence et d'atteinte des centres nerveux, qui évoque une analogie avec le curare. Un véritable programme de toxicologie est lancé entre juillet et août 1901.

En même temps, et conformément au projet initial de protection de l'équipage, les deux savants essaient d'atténuer les effets de la toxine soit par dilution, soit par chauffage, d'abord à 100° puis à 75 et 55° pendant une heure. L'analogie est évidente avec les procédures d'atténuation de la virulence microbienne, qui ont fait le succès de Pasteur contre le charbon à Pouilly-le-Fort en 1881. Les injections aux animaux sont faites avec deux doses successives, mais Portier confesse qu'ils s'y perdent un peu parfois entre les animaux « vaccinés » (sic) et les témoins.

Retour à la terre

En novembre 1901, Portier et Richet, de retour à Paris, bénéficient dorénavant d'un local plus vaste que celui de la rue de l'École de médecine⁷. Il a été construit sur l'emplacement des fortifications, dans l'actuel boulevard Brune. Richet peut y installer ses nouveaux pensionnaires : à côté des pigeons et des cobayes, des chiens, environ une soixantaine. À la place des physalies exotiques inaccessibles, Richet se procure des actinies (anémones de mer), à la station de biologie marine de Roscoff ou les fait venir de Carqueiranne⁸.

En décembre 1901, l'expérimentation entame une nouvelle phase. Les nouveaux animaux d'expérimentation sont avant tout des chiens. Richet leur attribue un nom, littéraire : Hernani, Dona Sol, Fracasse, ou emprunté à la mythologie grecque : Calypso, Circé, Tersipchore. Apparaît ainsi le magnifique chien nommé Neptune par Richet, sans doute en souvenir de la mission du *Princesse Alice II* dans l'empire du Dieu de l'Océan.



Fig. 3 - Physalie vivante dans un bocal (Col. Institut océanographique, Fondation Albert I^r, Prince de Monaco).

Le 27 janvier 1902, Portier et Richet, à l'Académie des sciences, résument l'essentiel de leurs recherches sur la *Princesse Alice* et à l'École de médecine, sur les effets de la toxine des physalies et des actinies sur les animaux d'expérience⁹. C'est dans la communication à la Société de biologie du 17 février 1902 qu'apparaît officiellement le terme d'anaphylaxie : « Nous appelons anaphylactique (contraire de la phylaxie) la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité alors qu'il est injecté à doses non mortelles. Dans ce travail, nous relatons sept exemples concrets d'anaphylaxie... Cette fois, si au lieu d'injecter des chiens normaux, on injecte des chiens ayant reçu deux ou trois semaines auparavant des doses non mortelles, des doses de 0,08 à 0,25 deviennent rapidement mortelles, ce qui démontre l'effet anaphylactique de la première injection... Neptune ayant reçu 22 jours auparavant 0,10 meurt en 25 minutes¹⁰. » L'important est que « l'effet est long à se produire¹¹ ». Lors de la séance, Richet effectue une démonstration en comparant deux chiens injectés par la même dose d'actinotoxine, dont l'un a déjà reçu une injection « préparante ». Le 17 mai, les deux savants complètent leurs observations. Cette fois la réalité est plus complexe, car parmi les animaux anaphylatisés, c'est-à-dire sensibilisés, certains meurent après une nouvelle injection et d'autres survivent, ils sont pour ainsi dire vaccinés¹².

L'observation princeps a été détaillée dans le dossier des travaux, rédigé probablement par Portier vers 1935¹³. Le 14 janvier 1902, Neptune a reçu 0,05 cc d'actinotoxine diluée au 1/5/kg. Une heure après l'injection de cette faible dose, le chien se promène gaiement dans le laboratoire. Le 17 janvier 1902, « on veut voir si ce chien est sensibilisé, on lui injecte 0,10 cc de toxine par kg¹⁴ ». Le 18 janvier, le chien « ne paraît pas malade, il est très gai¹⁵ ». Le 10 février, il est « en parfaite santé, gai, actif, le poil luisant... Ce même jour, à 14 heures, on lui injecte 0,12 cc de toxine identique par kg. Immédiatement se produisent vomissements, défécation, tremblements des membres antérieurs. Le chien tombe sur le flanc ; il a perdu toute sensibilité ; une demi-heure après, il est mort... Ce chien s'est littéralement écroulé sous l'influence de cette seconde injection qui n'aurait déclenché chez un chien neuf que quelques démangeaisons ou quelques crises d'éternuement... (Il) nous a offert un spectacle très frappant qui a balayé tous les doutes que nous pouvions avoir encore ; nous étions obligés de nous rendre à l'évidence : non seulement nos animaux injectés à plusieurs reprises avec de faibles doses de toxine, et depuis un temps suffisant, n'étaient pas immunisés, mais ils étaient certainement « sensibilisés » par rapport aux animaux « neufs ». Ce phénomène nouveau méritait une appellation spéciale. Nous lui avons donné le nom *d'anaphylaxie*¹⁶. »

Un récit évolutif. Chronologie d'une découverte

Avant même la communication à la Société de Biologie, Richet écrit, le 12 février 1902, au prince Albert : « le phénomène de l'anaphylaxie est probablement très général et il est important que tout le monde sache quelle en a été l'origine : les recherches faites à bord de votre yacht sous votre inspiration¹⁷ ». Dans une lettre au prince écrite autour de 1903, il rappelle que ce sont « ces recherches heureuses sur les physalies qui ont été le point de départ de mes travaux sur l'anaphylaxie. Vous en fûtes l'inspirateur avec votre pénétrante perspicacité¹⁸. »

Le terme d'anaphylaxie est dû à Charles Richet. « Comme c'était un fait nouveau, j'ai voulu lui donner un nom nouveau¹⁹ ». « A new idea needs a new word²⁰ ». Portier aurait d'abord proposé a-phylaxie ou l'absence de protection²¹. Richet, helléniste passionné, qui confesse qu'il adore jouer avec les néologismes²², a inventé « anaphylaxie » : *ana* en grec ancien signifie en haut, mais aussi à rebours. Anaphylaxie signifie non seulement la privation d'immunité, mais, à l'inverse de la protection espérée, une sensibilisation qui tourne mal. En 1921, Albert I^{er} commente : « les savants avaient jusqu'ici été accoutumés à regarder l'immunisation ou la diminution de la sensibilité comme la réponse appropriée d'un organisme à l'injection de substances étrangères. Il était donc étonnant que le phénomène exactement opposé pût se produire. Les lois de l'immunité étaient complètement bouleversées²³ ».

À quel moment exact ce bouleversement a-t-il été saisi par les deux hommes ? En 1889, dans sa préface à l'ouvrage du célèbre aliéniste Cesare Lombroso, Richet parlait avec complaisance de « l'imagination délirante du savant²⁴ ». Il exalte fréquemment son pouvoir de forger des hypothèses, même farfelues, à condition de les éprouver ensuite rigoureusement. Pendant la croisière scientifique, dans les pauses entre les expériences, Richet écrivait un drame en alexandrins sur la magicienne Circé de l'*Odyssée*. Elle fabrique un terrible poison avec lequel elle change les compagnons d'Ulysse en pourceaux. Richet mixe les personnages homériques de Calypso et de Circé et imagine une idylle entre cette dernière et Ulysse. Quel rôle a joué la magicienne dans la révélation des effets paradoxaux du poison, elle qui avec ses philtres rendit leur forme humaine aux compagnons d'Ulysse, de sorte qu'ils ont radoubé leur bateau et du coup permis au roi d'Ithaque de regagner sa patrie en abandonnant Circé ?

« Sais-tu pas composer de magiques breuvages
Philtres mystérieux qui troublent la raison²⁵ ?»

L'imagination du littéraire Richet lui a certainement facilité la saisie au vol d'une péripétie intrigante, au cours des expériences. À partir de juillet

1902, les deux hommes ont travaillé dans des labos séparés pour préciser la durée nécessaire pour l'installation de l'anaphylaxie²⁶. Lors de l'annonce de sa réception du prix Nobel au prince Albert I^{er}²⁷, Richet ne commente pas l'oubli de Portier. Par la suite, il souligne à plusieurs reprises que c'est lui qui a eu l'idée d'un changement abrupt de sensibilité à la toxine. Il note dans ses *Souvenirs d'un physiologiste*, parus en 1933, deux ans avant sa mort : « Or je crus remarquer que ces chiens qui avaient déjà reçu une injection antérieure étaient devenus plus sensibles. Je (noter le « je ») tentai alors, pour le convaincre (Portier) et pour me convaincre moi-même une expérience qui devait être décisive. Un magnifique chien, que j'appelai Neptune, exceptionnellement vigoureux et bien portant, avait reçu une injection d'actinine une semaine auparavant à la dose d'un gramme par kg et il en avait pâti à peine pendant trois à quatre jours puis il s'était complètement rétabli. Alors du même poison, je lui injectai la dose minime de 0,1 par kg. L'effet de cette faible dose sur Neptune fut immédiat et terrible. Neptune était mort au bout de trois minutes avec vomissements de sang, diarrhée sanglante, asystolie et coma. Donc l'injection d'un poison à doses faibles provoque sur l'animal qui a reçu antérieurement une dose plus forte (mais inoffensive) de ce même poison des accidents immédiats foudroyants que j'ai appelés choc anaphylactique²⁸. »

Il est difficile d'établir la chronologie de l'idée, simple en apparence, qui prend en quelques semaines le nom officiel d'anaphylaxie. En 1913, Richet associait la découverte à la réutilisation des animaux dans un but d'économie : « As they seemed normal, I made use of them for a new experiment²⁹. » En 1936, le dossier probablement rédigé par le seul Portier, au vu des cahiers de laboratoire, revient sur la chronologie : « Et cependant, une *impression* commence à s'imposer peu à peu à nous ; c'est que non seulement certains animaux ne sont pas immunisés, mais il semble même qu'ils soient *plus sensibles* à la seconde injection qu'à la première³⁰ ». Au début les deux chercheurs avaient connu avec le chien *Mathurin* « une impression légère et fugace » qui n'avait pas été reportée sur le cahier. « C'est le 13 janvier 1902 que cette appréciation apparaît pour la première fois sur le cahier, à propos d'un pigeon qui a reçu le 19 décembre précédent de la toxine chauffée à 100 degrés et qui meurt à la suite de la seconde injection... À force de renouveler nos tentatives, voici qu'une nouvelle *impression* nous envahit. Il nous semble que, souvent, les chiens qui meurent à la suite de la seconde injection, les chiens qui se révèlent « sensibilisés », sont des animaux qui ont reçu la première injection à une date antérieure éloignée. Nous consultons alors la liste de nos chiens en expérience et en sélectionnons

deux : Galathée et Neptune³¹. » Le 10 février, Neptune reçoit une deuxième injection: « Ce chien nous a offert un spectacle très frappant qui a balayé tous les doutes que nous pouvions avoir encore, nous étions obligés de nous rendre à l'évidence : non seulement nos animaux injectés à plusieurs reprises avec des doses insuffisantes de toxines, n'étaient pas immunisés, mais ils étaient certainement sensibilisés par rapport aux animaux neufs... Ce phénomène nouveau, nous lui avons donné le nom d'anaphylaxie³². »

Vers la fin de sa vie, Richet revient sur le passé : « C'est le hasard plutôt que moi qui a découvert l'anaphylaxie... Je tentai alors, pour le convaincre et me convaincre moi-même, une expérience qui devait être définitive... » « L'histoire de l'anaphylaxie, qui a eu une si heureuse fortune, est un excellent exemple pour démontrer à quel point l'expérience est plus féconde que l'imagination. Jamais je n'aurais supposé l'anaphylaxie possible. Même, quand elle s'est présentée à mon cher ami Paul Portier, avec qui je travaillais, il s'y montra tout à fait rebelle. C'est **malgré moi** que j'ai pu découvrir l'anaphylaxie³³. »

L'anaphylaxie dans l'histoire de la médecine

L'anaphylaxie est entrée discrètement dans l'histoire de la médecine : « Je m'éloignai de l'anaphylaxie et l'anaphylaxie eut passé inaperçue si Arthus n'avait pas montré que le sérum du sang anaphylactisé en intraveineux³⁴. » « Calmette lui-même, ayant observé sur lui-même après une seconde injection de sérum, des effets analogues, conseilla alors à Arthus de tenter sur les sérum l'étude de l'anaphylaxie (Communication orale), et, en 1903, Arthus publia d'importantes expériences³⁵. » Une « injection préparante » de sérum de cheval au lapin est indispensable : c'est la deuxième injection qui provoque « le choc anaphylactique³⁶ ». Alexandre Besredka confirme que ce sont les travaux d'Arthus et des Américains Rosenau et Anderson, au laboratoire de santé publique de Washington, qui ont attiré l'attention³⁷. Ils ont observé que le cobaye sensibilisé par le sérum de cheval reste, toute sa vie, exposé à un choc en cas de nouvelle injection. Le cobaye devient l'animal de choix au laboratoire pour étudier la spécificité du phénomène : la réactivité acquise à l'égard du sérum de cheval n'opère pas avec le sérum de bœuf³⁸. « En même temps..., Pirquet et Schick, sur des enfants, décrivent les effets de l'injection seconde, accidents qu'ils appellèrent maladie du sérum³⁹. » Les réactions après sérum antidiphétique, regroupées sous le nom de « maladie du sérum », étaient d'autant plus fâcheuses que les deux pédiatres expérimentaient des sérum contre le streptocoque, pour prévenir l'infection incriminée dans le rhumatisme articulaire aigu. Ils écrivent en



Fig. 4 - Ile San Miguel, vue de Ponta Delgada
(Huile sur toile de Louis Tinayre, 1910).

1905 : « La conception selon laquelle les anticorps qui devraient protéger contre la maladie sont aussi responsables de la maladie paraît d'entrée de jeu absurde. À la base du raisonnement, l'idée est : nous avons l'habitude de ne voir dans la maladie que le mal causé à l'organisme et de ne voir dans les anticorps que des substances antitoxiques. On oublie trop facilement que la maladie ne représente qu'une étape dans le développement de l'immunité et que l'organisme souvent n'accède au bénéfice de l'immunité qu'au prix de la maladie⁴⁰. » En 1906, avec le terme d'allergie, signifiant modification, en bien ou en mal, de la réactivité, Von Pirquet propose un cadre général :

« Nous avons besoin d'un terme qui ne préjuge de rien d'autre qu'un changement chez l'animal après contact avec un poison. Je propose le terme d'*allergie* pour le concept général de changement dans la réactivité, *allos* impliquant une déviation de l'état original [...]. Le terme d'immunité doit être réservé au cas où l'introduction de la substance étrangère dans l'organisme n'entraîne aucune réaction clinique évidente, c'est-à-dire quand une complète insensibilité existe⁴¹. » Le terme d'anaphylaxie est devenu populaire avant la Première Guerre, au point de cristalliser les angoisses du public confronté aux innovations thérapeutiques. Dans sa préface à *Anaphylaxie et antianaphylaxie* d'Alexandre Besredka, Émile Roux proteste contre son usage excessif : « Son écho a atteint jusqu'aux personnes sans qualifications professionnelles. N'entendons-nous pas des mères de famille émettre les pires accusations contre la maladie du sérum et agitant l'épouvantail d'accidents résultant de l'anaphylaxie à chaque injection de sérum. L'anaphylaxie est devenue à la mode...⁴² ». Par la suite, le terme d'allergie, contrairement à

sa définition initiale, s'est restreint aux réactions nocives⁴³ et a été appliqué aux réactions fâcheuses les plus diverses. Anaphylaxie a gardé un sens plus technique, associé à des injections de produits pharmaceutiques, ou encore à des piqûres d'insecte⁴⁴ parfois mortelles, et les immunologistes ont précisé les mécanismes sous-jacents. Dans la classification de Gell et Coombs en 1963, l'anaphylaxie figure comme la réaction d'hypersensibilité dite de type I, rattachée à la production d'Ig E et à la dégranulation des mastocytes.

La découverte du phénomène paradoxal de l'anaphylaxie par Richet reflète peut-être la singularité de l'auteur qui n'appartient pas à une école, pas même l'école pastoriennne⁴⁵. Eugéniste on peut dire radical, il n'assiste pas aux réunions de la Société d'eugénique dont il a pourtant été élu vice-président⁴⁶. Il n'a pas fondé d'école à proprement parler, et tient de manière récurrente à montrer son indépendance et son refus des mots d'ordre, adoptant des positions contradictoires : raciste, mais non antisémite, pacifiste, mais nationaliste convaincu, fier de sa vocation scientifique, mais revendiquant des ambitions littéraires, rationaliste impénitent, y compris en s'aventurant dans le domaine des influences à distance, des ectoplasmes et du magnétisme⁴⁷.

En 1933, un an avant sa mort, Richet propose que l'anaphylaxie joue un rôle dans de nombreuses pathologies. Il parle de l'anaphylaxie comme d'un mystère qui « renferme dans ses profondeurs (comme la vie) le secret de beaucoup de questions primordiales intéressant l'humanité⁴⁸ », comme le lien entre immunité et mémoire. Charles Nicolle, un autre savant aux prétentions et goûts littéraires⁴⁹, définissait l'immunité comme « un souvenir qui ne vieillit point⁵⁰ ». D'une certaine façon, la nature ne laisse rien passer, toute rencontre laisse une trace, la nature ne « pardonne » pas, pour emprunter l'expression de l'anthropologue James Darmesteter, en 1888, à propos du rôle de la vengeance dans la culture⁵¹. Si je risque ce rapprochement entre la mémoire des corps et celle des coeurs, c'est que Richet était d'autant plus fasciné par sa propre découverte qu'il poursuivait en même temps des recherches sur le rôle de la mémoire dans les phénomènes d'hypnose. Il spéculait sur le rôle des souvenirs dans la capacité d'hypnotiser les malades au cours d'expériences à l'hôpital. La trace d'un traumatisme serait-elle stockée et activable dans le système nerveux ? Besredka proposait d'orienter les recherches sur le rôle du système nerveux dans l'anaphylaxie.

Nobel par hasard et malgré lui ?

Commentant sa découverte en 1923, Richet disait : « L'histoire de l'anaphylaxie qui a eu une si heureuse fortune est un autre excellent exemple pour démontrer à quel point l'expérience est plus féconde que l'imagination.

Jamais je n'aurais supposé l'anaphylaxie possible⁵². » « Cette anaphylaxie, confie-t-il encore à la fin de sa vie, a eu une très heureuse fortune ; peut-être même – je le dis en toute sincérité – lui a-t-on attaché trop d'importance, au moins par rapport à mes autres travaux. Il me paraît évident qu'on ne m'a pas rendu justice pour la découverte de la sérothérapie, mais, en revanche, qu'on a exagéré l'importance de l'anaphylaxie⁵³. »

C'est Emil von Behring qui avait reçu le premier prix Nobel en 1901 pour l'utilisation en thérapeutique du sérum antidiphétique. Richet estimait avoir été pionnier en évoquant dès 1888 la possibilité de transférer la protection contre une maladie par le sang (hématothérapie)⁵⁴. Dès 1882, Richet et son collègue le médecin Jules Héricourt s'étaient intéressés à l'immunité naturelle (comme la résistance des moutons algériens au charbon⁵⁵), et acquise, et à la possibilité de transférer cette immunité⁵⁶. Ils avaient immunisé le lapin contre le staphylocoque⁵⁷, étudié la protection transférée par le sérum et conçu le projet général de protection d'un animal pour un germe donné à un animal sensible. Mais, toujours avec Héricourt, Richet avait échoué à transférer chez l'homme l'immunité acquise contre la tuberculose avec du sérum de chien⁵⁸. Malheureusement, l'immunité contre le bacille de Koch est essentiellement cellulaire⁵⁹. La découverte de la sérothérapie apparaissait comme plus positive que celle de l'anaphylaxie, Richet avait pourtant signalé les incidents attribuables à la sérothérapie⁶⁰.

Les commentaires que Charles Richet a apportés à sa découverte de l'anaphylaxie sont symptomatiques de son abord éclectique des phénomènes biologiques, je dirais presque de son jeu avec les catégories employées, ce qui a pu faire parler de son approche « transversale⁶¹ », transdisciplinaire, touche à tout, et non systématique, parfois presque ludique, admettant une part de hasard récompensant bien sûr les meilleurs esprits.

Richet ou la philosophie de l'anaphylaxie

Charles Richet a essayé d'interpréter l'anaphylaxie comme la rencontre d'une toxine ou plus généralement d'une protéine (il parle de « colloïdes », c'est la terminologie de l'époque) avec une substance hypothétique contenue dans les fluides de l'organisme après une première rencontre, une « toxogé-nine » qui peut, lors d'une seconde rencontre, mettre l'organisme à feu et à sang. Mais il a surtout médité sur les conséquences pour l'évolution des différences dans les réactions d'immunité non seulement entre les espèces, mais entre les individus. Frappé par l'hétérogénéité des réactions au cours de ses expériences, plutôt que d'attribuer la variabilité des réactions des chiens à des protocoles un peu improvisés, il saluait l'importance de variations qui,

pour lui, se rattachent à la grande variété individuelle que nous soupçonnons chez nos congénères humains dans l'observation de tous les jours et dans la littérature, thème sur lequel Richet ne cesse de revenir : « Deux êtres identiques ne peuvent pas exister⁶². », martèle-t-il dans *L'homme stupide* en 1919.

Pour lui, l'individualité correspondait à une personnalité « humorale ». Par humorale il entendait un substrat biologique et chimique dont la richesse commençait seulement à être soupçonnée⁶³. En 1910, devant un parterre de physiologistes à Vienne, Richet revient sur l'importance des humeurs, non plus limitées au sang, au phlegme et aux deux biles de l'ancienne médecine, mais comprises désormais comme des liquides biologiques contenant de multiples substances, parfois en quantités infimes (il parle d'une « chimie des impondérables⁶⁴ »), dont l'identification va permettre à la biologie de faire d'immenses progrès. Peter Medawar est célèbre pour avoir donné une formule frappante à la singularité de l'individu biologique, « *The Uniqueness of the Individual* », en 1957. Mais dès 1910 Richet martelait dans que « chacun de nous est différent des autres hommes, non seulement par sa mentalité, mais encore par sa constitution chimique⁶⁵ » et rattachait cette intuition à la longue expérience médicale de la variété des « terrains⁶⁶ ». Dans sa conférence Nobel, il revendiquait que « l'anaphylaxie, comme l'immunisation, crée des différences humorales entre les différents individus⁶⁷ ».

Les interrogations contemporaines sur les relations de l'individu avec l'espèce, les échanges géniques avec l'Autre⁶⁸, donnent toute son actualité à notre éclectique académicien et prix Nobel et aux étonnantes foucades de ses explorations scientifiques. Richet ne prétendait pas vraiment faire une théorie de l'anaphylaxie, mais lancer aux générations suivantes une idée féconde à travailler. Il était persuadé que, bien que ne se donnant pas toujours la peine d'approfondir ses intuitions, il léguait à la postérité le soin de les poursuivre fructueusement.

RÉSUMÉ

Le récit de la découverte de l'anaphylaxie par Portier et Richet en 1901, à bord du bateau du prince de Monaco, figure dans la plupart des manuels d'immunologie. Anne Marie Moulin précise le cheminement des expérimentations d'abord sur le bateau puis dans des laboratoires de la Faculté de médecine à Paris. En 1913, le prix Nobel de Richet soulignait l'importance de la découverte de l'anaphylaxie, qui pourtant déstabilisait les promesses de l'immunisation. Richet lui-même regrettait qu'on ne lui ait pas plutôt attribué le prix pour son projet de sérothérapie.

SUMMARY

The discovery of anaphylaxis aboard Prince Albert of Monaco's ship in 1901 is part of most textbooks of immunology. Anne Marie Moulin details the circumstances and context of this discovery, first aboard the princely ship, then in laboratories of the Faculté de médecine at Paris. Richet received in 1913 the Nobel Prize for a discovery revealing a negative facet of immunization. He himself would have preferred to receive the prize in relation to his pioneering work on serotherapy.

Remerciements pour leur accueil et leur aide inestimable

- au Pr Patrick Rampal, président du Centre scientifique de Monaco
- à Madame Elizabeth Baltzinger, archiviste du Musée océanographique de Monaco
- au Dr Thomas Fouilleron, directeur des archives du Palais princier de Monaco et à son personnel
- à Jérôme Van Wijland, conservateur des archives de l'Académie de médecine
- à Karim Ben Slama, Archives de l'Académie des Sciences
- Et pour le partage généreux de leurs connaissances
- à mes confrères Marc Daëron, Hervé Watier et Yves-Marie Lahaie

NOTES

- 1) FONTAINE M. - « La découverte de l'anaphylaxie ». *Bulletin de l'institut océanographique*, 1951, 197, p. 997.
- 2) PRINCE ALBERT I^{er}. - « Discours sur l'Océan, conférence prononcée à l'Académie des Sciences de Washington le 25 juin 1921 ». *Bulletin de l'Institut Océanographique*, 1921, 392, p. 10.
- 3) ALBERT I^{er}. - *La carrière d'un navigateur*, 1902, réédité sous le titre *Mémoires d'un navigateur*, préfacé par le prince Rainier, Presses de la Renaissance, Paris 2006.
- 4) PORTIER P. - « Naissance de l'anaphylaxie ». *Presse médicale*, 1952, 60, p. 32.
- 5) Mithridate V, roi du Pont, adversaire des Romains (I^{er} siècle avant J.-C.). Théodore Reinhard écrit sa biographie en 1890.
- 6) ROUX E. et YERSIN A. - « Contribution à l'étude de la diptétrie ». *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, 2, 12, 629-661.
- 7) Sur les conditions difficiles des laboratoires de physiologie, BANGE C. et R. - « À l'ombre ou en marge de Claude Bernard, la physiologie à Paris à la fin du XIX^e siècle (1878-1905) ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*, 2010, 17, 1, 51-68.
- 8) RICHET C. - *Souvenirs d'un physiologiste*, Peyronnet, Joigny 1933, p. 88. Richet avait fait construire des petits viviers dans l'îlot du Grand Ribaud où il avait une propriété, pour conserver vivants des organismes marins destinés à ses recherches. Il avait lancé des élevages d'un cnidaire commun le long des côtes varoises, la tomate de mer de Méditerranée (*Actinia mediterranea* Schmidt, 1971), cf MEDAIL F. - « Le professeur Charles Richet

- sur l'île du Grand Ribaud (Hyères, France), un Prix Nobel de médecine à la recherche de l'inhabituel ». *Scientific Report Port-Cros Natural Park*, 2022, 36, 133-150. RICHET C. : « Je péchais des actinies à Porquerolles », *Mémoires sur moi et les autres*, VI, Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, Fonds Richet, Richet I, 1, A, n°7, p.60.
- 9) PORTIER P. et RICHET C. - « Effets physiologiques du poison des filaments pêcheurs et des tentacules des Coelenterés (hypnotoxine) ». *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 27 janvier 1902, 53, 247-248.
- 10) PORTIER P. et RICHET C. - « De l'action anaphylactique de certains venins ». *Comptes rendus de la Société de biologie*, 15 février 1902, 54, 170-172.
- 11) Id, p. 172.
- 12) PORTIER P. et RICHET C. - « Nouveaux faits d'anaphylaxie ou sensibilisation aux venins par doses réitérées ». *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 17 mai 1902, 54, 548-551.
- 13) PORTIER P. et RICHET C. - Recherches sur les phénomènes d'anaphylaxie et la toxine des Coelenterés, In : *Résultats des campagnes scientifiques accomplies sur son yacht par Albert I^{er}, souverain de Monaco*, publiés sous sa direction avec le concours de Jules Richard, Imprimerie de Monaco, Monaco 1936, fascicule 95.
- 14) PORTIER P. et RICHET C. - *Recherches*, op. cit., 1936, p 18.
- 15) PORTIER P. et RICHET C., ibid.
- 16) *Ibid.*
- 17) Lettre de Richet à Albert I^{er}, 12 février 1902, Archives du Musée Océanographique de Monaco.
- 18) C'est moi qui souligne. Lettre de Richet à Albert I^{er}, Archives du Palais, Monaco. Elle a probablement été écrite en 1903, puisque Richet mentionne sa candidature à l'Académie des sciences.
- 19) RICHET C. - Le savant, *Les caractères de ce temps*, Hachette, Paris 1923, p. 100.
- 20) RICHET C. "A new idea needs a new word", Anaphylaxis, Nobel lecture, 11 décembre 1913, *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921*, Elsevier, 1967, p. 473.
- 21) PORTIER P. - « Naissance de l'anaphylaxie ». *Presse médicale*, 1952, 60, p. 679.
- 22) RICHET C. - Lettre à Richard du 17 octobre 1924, Archives du Palais, Monaco.
- 23) PRINCE ALBERT I^{er}. - « Discours sur l'Océan, conférence prononcée à l'Académie des Sciences à Washington le 25 juin 1921 ». *Bulletin de l'Institut Océanographique*, 1921, 392, p. 10.
- 24) RICHET C. - Préface à la traduction française de la sixième édition italienne du livre de LOMBROSO, *L'Uomo di geniale, L'homme de génie*, Alcan, Paris 1889, p. XIII.
- 25) RICHET C. - *Circé*, drame en vers en deux actes, Jahandiez, Carqueiranne1920, p. 3.
- 26) RICHET C. et PORTIER P. - *Recherches*, 1936, op. cit., p. 19.
- 27) Lettre de Charles Richet à Albert I^{er}, 1902, Archives du Palais, Monaco.
- 28) RICHET C. - « Les chiens qui avaient reçu une injection antérieurement étaient plus sensibles, mais mon ami Portier se refusait à y croire. », *Souvenirs d'un physiologiste*, op.cit., p. 102.
- 29) RICHET C. RICHET C.- Anaphylaxis, Nobel lecture (1913), *Nobel Lecture, 1901-1921*, op. cit., p 475. Aussi, en 1923, « Par économie je les (les chiens qui avaient survécu) gardais au laboratoire pour leur faire plus tard une autre injection », Le savant, op.cit., 1923, p. 15.

HISTOIRE DE LA DÉCOUVERTE DE L'ANAPHYLAXIE

- 30) RICHET C. et PORTIER P. - *Recherches*, op. cit., 1936, p. 17.
- 31) RICHET C. et PORTIER P., *Recherches*, ibid.
- 32) RICHET C. et PORTIER P., *Recherches*, ibid.
- 33) RICHET C. - *Mémoires sur moi et les autres*. VI, Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, Fonds Richet, Richet I, 1, A, n°7, p. 48. C'est moi qui souligne.
- 34) RICHET C. *Mémoires sur moi et les autres*. VI, Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, Fonds Richet, Richet I, 1, A, n°7, p. 61.
- 35) RICHET C., - *Souvenirs*, op. cit., 1933, p. 1.
- 36) ARTHUS M. «Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin». *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1903, 55, 817–820.
- 37) BESREDKA A. - *Anaphylaxis and anti-anaphylaxis and their experimental foundations*, William Heinemann, London 1919, traduction de *L'anaphylaxie et l'antianaphylaxie*, 1919, préface du Dr Émile Roux.
- 38) ROSENAU M.J. and ANDERSON J.R. - "The specific nature of anaphylaxis". *Journal of Infectious Diseases*, 1907, 4, 162-164.
- 39) RICHET C. - *Souvenirs*, op. cit., 1933, p. 2.
- 40) The conception that the antibodies, which should protect against disease, are also responsible for the disease, sounds at first absurd. This has as its basis the fact that we are accustomed to see in disease only the harm done to the organism and to see in the antibodies solely antitoxic substances. One forgets too easily that the disease represents only a stage in the development of immunity, and that the organism often attains the advantage of immunity only by means of disease, *Serum Sickness* (1905), Oxford University Press, Oxford 1951, p. 119.
- 41) VON PIRQUET C. - "Allergie". *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1906, 30, 1457.
- 42) ROUX É. - Préface à A. BESREDKA, *Anaphylaxis and Anti-Anaphylaxis*, op.cit., p 1-2.
- 43) JACKSON M. - *Allergy, a Modern Malady*, Reaktion Books, London 2006.
- 44) C'est son expérience d'un choc anaphylactique après piqûre d'abeille qui aurait engagé l'anthropologue David Napier dans l'étude de l'immunologie : NAPIER A.D. - *Foreign Bodies, Performance, Art and Symbolic Anthropology*, California University Press, Berkeley 1992.
- 45) KROKER K. - "Immunity and its other, the Anaphylactic Selves of Charles Richet". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 1999, 30, 3, 273-296.
- 46) CAROL A. - Charles Richet, un eugéniste parmi d'autres. In : *Charles Richet (1850-1935)*, *L'exercice de la curiosité*, (Jérôme Van Wijland dir.) Presses de l'Université de Rennes, Rennes 2015, p. 91-10.
- 47) CARROY J. - Charles Richet au seuil du mystère, In : *Charles Richet (1850-1935)*, *L'exercice de la curiosité*, op. cit., p. 65-79.
- 48) RICHET C. - *Souvenirs*, op. cit., 1933, p. 106.
- 49) PELIS K. – *Charles Nicolle, imperial missionary. Typhus and Tunisia*, Rochester University Press, 1997.
- 50) MOULIN AM. - "Historical introduction, The Pasteur Institute's contribution. Forum on the immunobiology of Toxoplasma". *Research on Immunology*, 1993, 144, 8-13, 68-70.
- 51) DARMESTETER W. *Lettres sur l'Inde, à la frontière afghane*, Alphonse Lemerre, Paris, 1888.

- 52) RICHET C. Le savant, *op.cit.*, 1923, p. 99.
- 53) RICHET C. - *Mémoires sur moi et les autres*. VI, Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, Fonds Richet, Richet I, 1, A, n°7, p.48. Seules des recherches dans les archives du prix Nobel désormais consultables pourront préciser les motivations scientifiques du jury.
- 54) La biographie du Nobel Richet en 1967 mentionne que : « dans des thérapeutiques expérimentales, Richet a montré que le sang des animaux vaccinés contre une infection protège contre l'infection. Appliquant ce principe à la tuberculose, il fit chez l'homme la première injection sérothérapeutique (6 décembre 1890) », *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921*, Elsevier 1967, p. 491.
- 55) HERICOURT J. et RICHET C. – Nouvelles observations sur la transfusion du sang de chien pour obtenir l'immunité contre la tuberculose . In : *Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose* (A. VERNEUIL dir.), Masson, Paris 1892, tome 3, 139-145.
- 56) LAHAIE YM. - *Dr Jules Héricourt*, *op.cit.*, 2016.
- 57) HERICOURT J. et RICHET C. – “Sur un microbe pyogène et septique (*Staphylococcus pyosepticus*) et sur la vaccination contre ses effets”. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1888, 107, 690-692.
- 58) HERICOURT J. et RICHET C. – “De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère”. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1888, 107, 748-750 ; “Influence de la transfusion péritonéale de sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin”. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1889, 157-163 ; “Nouvelles expériences sur les effets des injections de sérum dans la tuberculose”. *ibid.*, 335-345.
- 59) Le Pr Carl Sundberg, vice-président du comité Nobel, évoque la collaboration avec Héricourt : « Richet, who with his co-worker Héricourt had found that eel blood-serum was toxic to dogs, confirmed that this serum caused : a more violent reaction at the second or third injection than at the first », *Nobel Lectures : physiology or medicine, 1901-1921*, Amsterdam, Elsevier, 1967, p. 470, cité par YM LAHAIE, *Dr Jules Héricourt (1850-1938). Découverte de la sérothérapie, affaire Dreyfus, hygiène sociale : parcours d'un médecin engagé dans la III^e République*, thèse de doctorat en médecine, université de Tours, 2016, p. 112.
- 60) RICHET C. – “La sérothérapie et la mortalité dans la diphtérie” *Revue scientifique*, 1895, 55, 65-69, 133-134, et “La mortalité et la sérothérapie dans la diphtérie”, *Revue scientifique*, 1897, II, 73-78.
- 61) ESTINGOY P. – “De la créativité chez le chercheur. Un regard transversal sur l'œuvre de Charles Richet”. *Histoire des sciences médicales*, 2003, 37, 4, 489-499.
- 62) RICHET C. – *L'homme stupide*, Flammarion, Paris 1919, p. 24.
- 63) LAHAIE YM et WATIER H. - “Contribution of physiologists to the identification of the humoral components of immunity”. *MABS*, 2017, 9, 5, 774-780.
- 64) RICHET C. – “L'humorisme ancien et l'humorisme moderne”. *Presse Médicale*, 1910, 18, p 27
- 65) *Ibidem*, p. 30.
- 66) HÉRICOURT J. - *Le terrain dans les maladies*, préface de C Richet, Hachette, Paris 1929.
- 67) RICHET C. - Anaphylaxis, Nobel lecture, 11 décembre 1913, *Nobel Lectures, op.cit.*, p. 488.
- 68) BARNEOUD L. - *Les cellules buissonnières*, Premier parallèle, Paris 2023.