

# Charles Richet : l'anaphylaxie\*

par Gabriel RICHET \*\*

Lorsque parurent en 1902 les premières publications de Paul Portier (1866-1962) et de Charles Richet (1850-1935) révélant l'hypersensibilisation qu'ils dénommèrent anaphylaxie, ce n'était qu'un avatar, saisi au vol, d'une étude de toxicité. Nul ne pouvait présager de son avenir. Nous évoquerons ici cinq points : l'anaphylaxie dans l'œuvre scientifique de Charles Richet, sa découverte et son irruption en biomédecine, ses liens avec l'immunité, l'*humorisme moderne* vers lequel l'anaphylaxie entraîna Charles Richet et un aperçu sur la recherche médicale d'alors en milieu universitaire.

## I - L'anaphylaxie dans l'œuvre scientifique de Charles Richet

Après son internat, en 1874, Charles Richet alla au Collège de France, chez M. Berthelot (1827-1907) et A. Wurtz (1817-84). C'est là que naquit son intérêt pour la biologie marine, grâce à Claude Bernard, qui, croisé dans la cour du Collège, interrogea le fils de son ami Alfred Richet sur ses travaux et lui conseilla d'étudier outre l'estomac de l'homme celui des squales, ce qu'il fit à la station maritime du Havre. Agrégé en 1877, il conquiert une place enviable en physiologie traditionnelle dans l'orbite de A. Vulpian (1826-87) et plus encore dans celle de E. Marey (1830-1904). Professeur de physiologie et son propre maître à trente-huit ans, il opta pour la physiopathologie à des fins thérapeutiques dans le droit fil de sa Leçon inaugurale (14) : "*Opposer le Médecin au Physiologiste et l'homme de science au clinicien, cela signifie que l'on n'a rien compris ni à la physiologie ni à la médecine...*". En 1893, son cours porte sur les "*Fonctions de Défense de l'organisme*", qu'il traitera dans le tome IV de son *Dictionnaire de Physiologie*, multipliant les exemples de mécanismes favorables à la survie. Ce texte sera cité par W. Cannon lorsqu'il formulera le concept d'homéostasie (4). C. Richet suivit cette voie, étudiant l'induction de la tolérance aux toxiques et tentant de transférer l'immunité par l'hémothérapie pour traiter tuberculose et cancers. Ce dernier objectif était hors de portée mais des textes sur les anticorps monoclonaux en carcinologie expérimentale citent encore sa tentative. L'anaphylaxie, cas spécial de l'immunité, s'insère donc logiquement dans sa vie scientifique.

---

\* Communication présentée à la séance du 21 novembre 1992 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

\*\* 76 rue d'Assas, 75006 Paris.

## II - Découverte de l'anaphylaxie et son irruption en biomédecine

*L'anaphylaxie opposée à l'intoxication par le poison des coelentérés marins* fut la première étape accomplie en 1902 par Portier et Richet. Fin 1901, ils débarquent du navire laboratoire du Prince Albert 1er de Monaco, après une croisière aux Açores. A bord, ils ont ébauché l'étude du poison des nématocystes d'un coelentéré marin, la physalie, dont les tentacules sidèrent les poissons venant à leur contact.

L'injection IV d'un extrait glycéринé de tentacules détermine selon la dose soit une insensibilité immédiate avec torpeur puis coma rapidement mortel par paralysie respiratoire soit un intense prurit avec troubles, neurologiques ou autres, suivis de mort retardée ou de guérison.

Dans une première note, il n'est question que de toxicité, la substance en cause étant appelée "hypnotoxine", sans doute commune à plusieurs coelentérés marins car un extrait d'actinies récoltées sur nos côtes a des effets analogues (11).

Tout change trois semaines plus tard, comme l'indique le titre de la seconde note : "*De l'action anaphylactique de certains venins*". Sur deux pages est décrite la mort des chiens en quelques dizaines de minutes, après une seconde dose théoriquement non létale alors qu'une première même dose avait été inoffensive (12). Au cinquantenaire de l'anaphylaxie Portier évoqua leur surprise, une immunité contre *l'hypnotoxine* étant cherchée au même titre que celle induite par les toxines microbiennes (10). Une erreur d'identification des chiens éliminée, divers protocoles dégagèrent la condition de la "sensibilisation" : plus de 14 jours devaient séparer les deux injections. Le néologisme, signifiant *antiprotection*, fut proposé par C. Richet qui n'écarterait pas que le phénomène ait une portée générale, envisagée peu après (13). Puis Portier retourna chez A. Dastre (1844-1917), pour enseigner et étudier les enzymes de la digestion (8). Professeur de physiologie comparée, il œuvra en physiologie générale et en biologie marine.

Paul Regnard (1850-1927), collaborateur de Paul Bert (1833-88) puis de Dastre joua un rôle certain dans la formation du groupe de biologie marine du Prince, son camarade de collège et ami. Ne voulant plus embarquer, il s'était fait remplacer par Portier. C'est lui aussi qui facilita la venue à bord de Charles Richet avec qui il avait été interne à la Salpêtrière. Regnard se fit un nom en étudiant la respiration des poissons et des hommes, puis la nutrition animale. Professeur de physiologie générale à l'Institut Agronomique, il devint ensuite Directeur (7).

*L'anaphylaxie cessa bientôt d'être une curiosité expérimentale* grâce à la découverte de M. Arthus (1862-1945). Né à Angers, physiologiste à Paris, Lille, Marseille puis Lausanne où il acheva sa carrière, Arthus étudiait en 1902 le sort des protéines sériques du cheval injectées au lapin. A cette fin, il préparait un sérum précipitant réactif en injectant tous les six jours du sérum sous la peau de ses lapins. Dès la 3e injection survenait un œdème local, résolutif d'abord puis persistant, aboutissant parfois à une gangrène aseptique. Pour éviter cet inconvénient il passa à la voie IV et il provoqua des chocs anaphylactiques. Il découvrit ainsi l'extension au lapin de l'anaphylaxie du chien, le pouvoir anaphylactisant de substances non toxiques, les protéines du sérum de cheval en l'occurrence, et les lésions locales, vasculaires, de l'anaphylaxie (1). Le même effet fut noté avec d'autres protéines. Dès sa première note, Arthus prédit le risque d'anaphylaxie de la sérothérapie. Dans des souvenirs inédits, C. Richet précise que l'anaphylaxie

serait passée inaperçue sans les travaux d'Arthus qui intéressèrent vivement les médecins car Pirquet et Schick (9) venait de décrire la "Maladie du Sérum". Roseneau et Anderson aux Etats-Unis notèrent alors la susceptibilité anaphylactique du cobaye sensibilisé par 0,1 mg de sérum de cheval seulement, pour sa vie durant (18).

L'anaphylaxie est *cliniquement identique à elle-même* dans une *même* espèce mais différente chez le chien, le lapin ou le cobaye. Le phénomène est *qualitatif et non quantitatif*, indépendant des doses administrées lors des injections préparante ou déchaînante et non aggravé par une injection supplémentaire. La *spécificité de l'anaphylaxie*, initialement soupçonnée fut bientôt prouvée, les ovalbumines ou les sérums des deux injections devant être de la même espèce.

Charles Richet poursuivait ses travaux, un peu isolé, en un laboratoire distant de la Faculté. Il décrit l'inconstante *anaphylaxie in vitro* et, en même temps que M. Nicolle, *l'anaphylaxie passive*, une première injection d'antigène déclenchant le choc anaphylactique chez le chien neuf ayant reçu dans les heures précédentes une abondante injection de sérum provenant d'un animal "préparé" par la même substance depuis plus de quinze jours. Cette série d'expériences avec divers produits, animaux ou végétaux, portaient sur leur toxicité et leur pouvoir anaphylactisant. Il nota que l'injection préparante créait aussi une *immunité*. Le choc passé en effet, les animaux n'avaient aucun signe d'intoxication, retardée et souvent mortelle chez les sujets neufs recevant une dose identique.

Sa théorie était que se formait une apotoxine, née de la combinaison entre deux substances individuellement inoffensives, la protéine exogène, qu'il appelle souvent *antigène*, et une "*toxogénine*" élaborée après la première injection. Dans *L'Anaphylaxie* parue en 1911 (16), C. Richet cite des travaux liant anaphylaxie et immunité mais hésite à les unir car pour lui l'immunité implique une défense de l'organisme et exclut une réponse létale, opinion alors largement partagée. En 1911 dans son article *Immunité* du tome IX du *Dictionnaire*, l'anaphylaxie est qualifiée de "*contre immunité*" et il est spécifié que *l'injection de l'antigène développe une substance toxogénique tout aussi régulièrement qu'il développe une antitoxine* (17).

Le débat était chaud sur le rôle de facteurs autres que les anticorps précipitants ou agglutinants, antibactériens ou antitoxiques. B. Shaw dans "The Doctor's Dilemma" fait dire à A. Wright (1861-1947) : *The Doctor of the Future will be an Immunizator*, stimulant la phagocytose de Metchnikoff (1845-1916) par les opsonines que lui, Wright, avait décrites et qui se révélèrent plus tard provenir du complément.

L'anaphylaxie venait donc tout troubler.

### III - Anaphylaxie et immunité

Entre 1907 et 1913 fut démontré que l'anaphylaxie n'était qu'un aspect du processus immunitaire ce qui ouvrait le champ aux *diverses hypersensibilités immunologiques* dont l'irruption a renouvelé la pathologie. Une révolution complétant celle de Pasteur.

Avant 1910, des *signes indirects* suggéraient déjà que l'anaphylaxie était un conflit antigène anticorps. Citons *l'antianaphylaxie* de Besredka (2) c'est-à-dire sa prévention par l'injection d'antigène pendant l'incubation et la disparition des *précipitines* et du *complément* et l'apparition d'*anaphylatoxine*, le C3a et le C5a d'aujourd'hui, lors du choc anaphylactique.

La *preuve du conflit antigène anticorps*, donc de la nature immunologique de l'anaphylaxie, fut apportée séparément par W.H. Schultze (19) et par H.H. Dale, comme celui-ci l'a relaté (5). Frappés par l'identité du syndrome dans une espèce donnée, quelle que fut la protéine en cause, ils étudièrent non pas le choc mais l'état de l'animal après l'injection préparante. L'un et l'autre observèrent *in vitro* une réponse des fibres lisses de l'utérus de cobayes préparés pour l'anaphylaxie, débarrassées de toute trace de sang et présentées à l'antigène. Il existait donc des anticorps fixés sur les cellules musculaires. Dans les mêmes conditions les bronches se contractent d'où l'asphyxie mortelle du cobaye. Chez le chien c'est le foie qui entre en jeu. Chez le lapin, les plaquettes sont les cellules en cause. La conclusion est que l'anaphylaxie survient par suite d'une *répartition particulière d'anticorps fixés sur des cellules singulières*, qui répondent dès que l'antigène de l'injection déchaînant vient au contact de l'anticorps.

Dale a aussi élucidé le mécanisme du choc anaphylactique, proche de celui dû à la peptone de Witte, ce qu'avaient suggéré Biedl et Krauss (3). Les signes cutanés, respiratoires, digestifs et surtout la constante hypotension artérielle sont ceux de l'hyperhistaminémie, ultérieurement démontrée. Chez le chien s'ajoute l'incoagulabilité du sang due à un afflux d'héparine hépatique. Ainsi Dale inaugura la physio-pharmacologie dont on connaît le destin.

#### IV - L'anaphylaxie annonce-t-elle un "humorisme" moderne ?

En septembre 1910, Charles Richet ouvrit le Congrès de Physiologie de Vienne par un discours sur *L'humorisme ancien et l'humorisme moderne*, publié dans la semaine à la fois par la *Presse Médicale*, le *British Medical Journal* et le *Wiener medizinische Wochenschrift*. Rare honneur international.

Depuis Pasteur, dit-il, la chimie triomphe et se substitue à l'anatomie pathologique. Aussi lance-t-il un manifeste en faveur d'un *humorisme moderne* où des *quantités impondérables... entrent en jeu dans les réactions physiologiques*, révélées par leurs *effets biologiques*. L'exemple donné est l'action inhibitrice sur la croissance microbienne de doses, chimiquement non décelables, de sels métalliques et d'émanations de radium. Il en rapproche le chimiotactisme cellulaire. Bien entendu l'anaphylaxie a sa place avec la sensibilisation obtenue par Rosenau et Anderson (18) pour un cent millième de ml de sérum de cheval et par Vaughan pour un milliardième de gramme d'ovalbumine cristallisée (21). S'ajoute la spécificité exquise de la réaction : par l'anaphylaxie, Uhlenhuth n'a-t-il pas identifié l'espèce animale d'où provenait un sérum injecté un mois plus tôt ? (20).

Sa conclusion est que *la chimie des impondérables est la chimie des fonctions et qu'il faudra se résigner à étudier par des méthodes biologiques et non plus chimiques cette goutte de sang qui est tout un monde...*

Un nouveau temps biomédical est donc annoncé, s'ajoutant à celui de Pasteur...

Par son propos C. Richet préfigurait ce qui se passera pour des dosages d'hormones circulantes, d'autacoïdes décelés dans les tissus ou dans les effluents de perfusions d'organes ainsi que d'antigènes tissulaires étrangers, néoplasiques, microbiens ou viraux. Il ébauche aussi une mise en place du moi et de l'autre, physiologiquement inopportun, le tout introduit avec une pensée très téléologique, un peu trop peut être.

C. Richet espère que les impondérables chimiques éclaireront la *physiologie individuelle des êtres vivants*. Chacun de nous, dit-il, est différent des autres hommes, non pas seulement par sa mentalité, mais encore par sa constitution chimique, ajoutant le souvenir humoral de toutes les injections et de toutes les infections antécédentes. L'évocation des gènes y aurait bien trouvé sa place.

La fresque brossée à Vienne n'a pas intéressé. Charles Richet se savait souvent isolé mais peu lui importait, comme en témoigne toute sa vie. S'il a souvent vu juste et bien en avance, il s'est aussi parfois grossièrement mépris. Dans le cas présent, sa vision était prophétique, comme l'avenir l'a montré. Ceux qui l'ont jugé utopique pouvaient être décontenancés par le foisonnement des idées qui l'emportait sur les preuves expérimentales. Lui-même a peut être été débordé par l'extension des conséquences biologiques et cliniques de l'anaphylaxie dont il ne s'est pratiquement plus occupé dès avant le prix Nobel qui lui a été attribué en 1913.

#### **V - Recherche médicale en milieu universitaire parisien en 1913.**

En 1913 la recherche médicale parisienne était avant tout hospitalière. Les modestes laboratoires de l'Ecole Pratique satisfaisaient les fundamentalistes. Dans ses mémoires (6) C. Richet raconte qu'en 1903 la Faculté hérita d'un terrain libéré par le déclassement des fortifications, Bd Brune. Y construire un ensemble de laboratoires n'intéressa pas le Conseil. Le Doyen Brouardel confia le projet à C. Richet. A lui de préparer les plans. Pour arracher les crédits au Recteur il contribua, avec quatre amis dont deux collègues, à hauteur de 12 % du devis. C. Richet fut le seul occupant et n'y vit jamais l'ombre d'un Collègue s'enquérant de locaux vacants !

Le début du discours de Vienne qui donnait toute son ampleur biologique à son propos, n'apparaît pas dans le texte en français alors qu'il figure dans ceux en anglais et en allemand. Désintéret pour la biologie ?

L'honneur délivré à Stockholm n'est pas mentionné dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, dont il était membre depuis 1898. Celui de C. Nicolle en 1928 ne le sera pas non plus. Tous deux trop biologiques pour les cliniciens ? En effet le Prix Nobel de A. Laveran en 1907 récompensant la découverte du cycle de l'hématozoaire avait été largement commenté. Quant aux félicitations reçues en 1913 par C. Richet, elles ont plus de chaleur venant des milieux pacifiste et métapsychique que de ses collègues de la Faculté (6). Méfiance vis-à-vis de l'investigation autre que clinique ou désarroi devant une personnalité hors de la norme ?

Deux satisfactions. L'une fut le soutien de Svante Arrhenius (1859-1927), physico-chimiste passionné de biologie, au jury du Nobel. L'autre fut son élection à l'Académie des Sciences après le Nobel, mettant fin à une série noire de cinq échecs contre des concurrents, parfois de qualité. Lui fut donc évité le sort de Villemin, rejeté bien qu'il ait montré le premier que la tuberculose était inoculable.

La Recherche n'était donc pas la préoccupation majeure des universitaires médicaux parisiens. Raison de plus pour considérer comme il se doit la vie et les luttes de Charles Richet, ses échecs et ses réussites, l'anaphylaxie en particulier.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) ARTHUS M. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin ; *C.R. Soc. Biol.* 55, 1903, 817.
- 2) BESREDKA A. et STEINHARDT E. De l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval, *Ann. Inst. Pasteur XXI*, 1910, 117-128.
- 3) BIEDL A. u. KRAUSS R. Die Wirkung intravenös injectierten Peptons bei Meerschweichen. *Centralblatt f. Physiol. XXIV*, 1910, 258.
- 4) CANNON W. Physiological regulation of normal states : some tentative postulates concerning biological homeostatics. A *Charles Richet, ses amis, ses collègues...* 22 mai 1926 Jubilé à l'Académie de Médecine : Harvard : sn. 1926.
- 5) DALE H.H. Mécanisme de l'anaphylaxie ; *Presse Médicale*, 60, 1952, 680-82.
- 6) Documents personnels.
- 7) LAPICQUE L. Nécrologie de Paul Regnard, *Bull. Acad. Méd.* 1927, 553-555.
- 8) MASSE B. *Paul Jules Portier, 1866-1962, sa vie, son œuvre.* Thèse 1969. Faculté de Médecine Paris VI.
- 9) PIRQUET C. u. SCHICK B., *Die Serumkrankheit* ; 1 Vol. Deuticke, Wien, 1907.
- 10) PORTIER P. Naissance de l'anaphylaxie ; *Presse Médicale*, 60, 1952, 679.
- 11) PORTIER P. et RICHET C. Sur les effets physiologiques du poison des filaments pêcheurs et des tentacules des Coelentérés (hypnotoxine), *Cptes Rendus Ac. Sciences*, 134, 1902, 247-48.
- 12) PORTIER P. et RICHET C. De l'action anaphylactique de certains venins ; *C.R. Soc. Biol.*, 54, 1902, 170-172.
- 13) PORTIER P. et RICHET C. Nouveaux faits d'anaphylaxie ou sensibilisation aux venins par doses réitérées. *C.R. Soc. Biol.*, 54, 1902, 548.
- 14) RICHET C. *Leçon inaugurale*, Faculté de Médecine Paris, 1888.
- 15) RICHET C. - L'humorisme ancien et l'humorisme moderne. *Presse Médicale*, 18, 1910, 729-733. Paris ; *Wien. med. Wchnschr.*, 60, 1910, 2353-66, *Brit. Med. Jour.*, London 2, 1910, 921-26.
- 16) RICHET C. - *L'anaphylaxie*, 1 Vol. Félix Alcan, Paris, 1911 (Bibliographie).
- 17) RICHET C. Nouvelles expériences sur la crépitine et l'actinocongestine (Anaphylaxie et immunité) ; *Ann. Inst. Pasteur, XXIV*, 1910, 609-52, 650.
- 18) ROSENEAU M.J. et ANDERSON J.F. The specific nature of anaphylaxy ; *Journ. Infect. Dis.* IV, 1907, 552 et A review of Anaphylaxy, with special reference to immunity, *ibidem*, V, 1908, 85.
- 19) SCHULTZ W.H. Physiological studies on anaphylaxy. The reaction of smooth muscle of the guinea pig sensitized with horse serum. *Journ. Pharm. & exp. Therapie* ; 1, 1910, 549.
- 20) P. UHLENHUTH et HAENDEL ; Untersuchungen über die praktische Verwerthbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweissarten ; *Zeitsch. f. Immunit. u. exp. Therapie*, IV, 1909, 761.
- 21) VAUGHAN V.C. et WHEELER. The effects of eggwhite and its split products on animals, a study of suceptibility and immunity ; *Journ. inf. dis.* IV, 1907, 476-508.

#### OUVRAGES TRAITANT DE LA VIE DE CHARLES RICHEL

RICHEL C. Autobiographie, éditée par P. Busquet et M. Genty in *Biographies Médicales*, 5 : 145-76 ; Baillière, Paris, 1932.

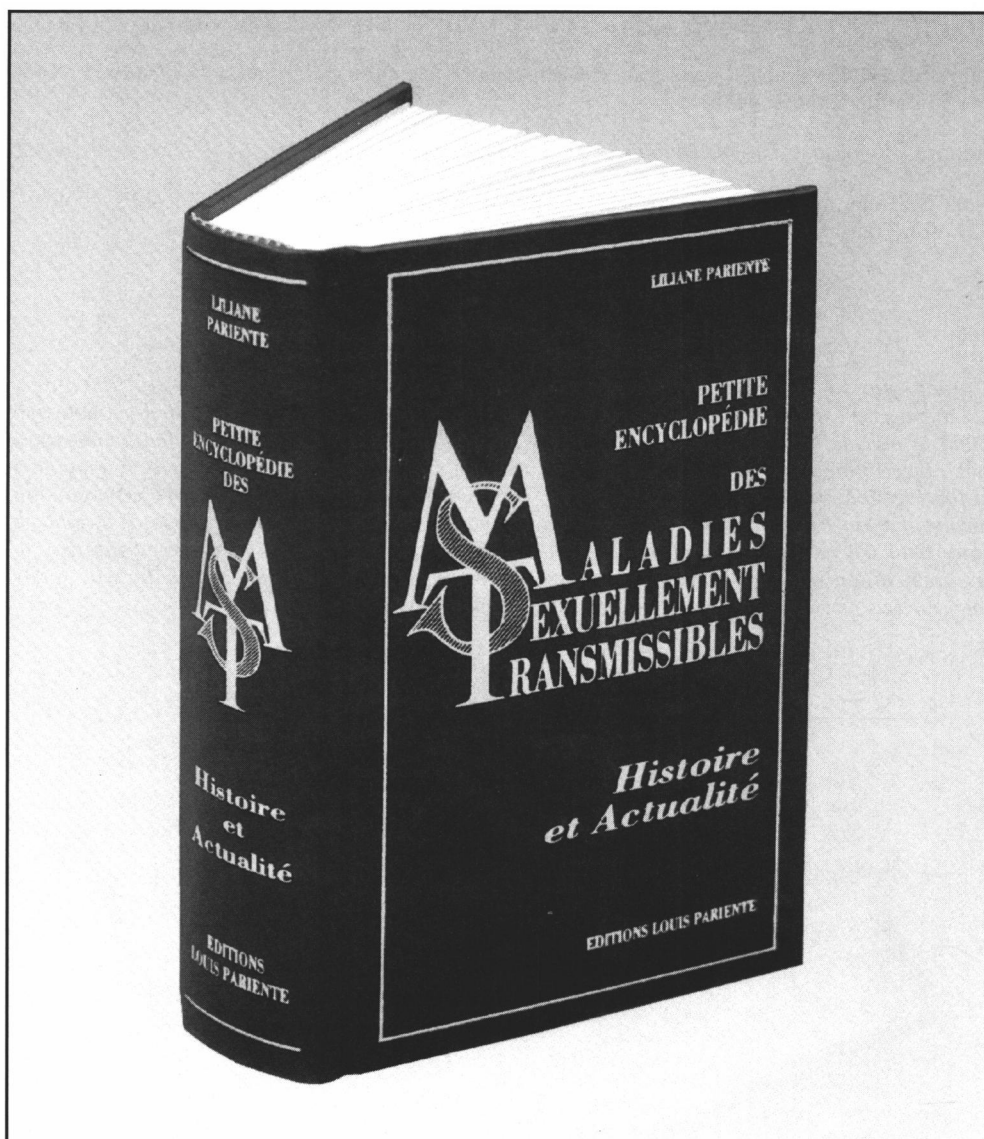
RICHEL C. *Souvenirs d'un physiologiste*, 1 vol. J. Peyronnet, Paris, 1934.

WOLF S. Brain, mind and medicine. Charles Richet and the origins of Physiological Psychology, 1 Vol. Transaction Publishers-Rutger Univ. New Brunswick. New-Jersey. 1992.

#### SUMMARY

*Anaphylaxis occupies a logical place in Charles Richet's scientific works. If it was first observed during an experiment realized in order to study the toxicity of a poison called hypnotoxine found in marine coelenterates. The discovery of an hypersensitivity at once called anaphylaxis took place in the general pathophysiological work of Charles Richet then focused on immunity. At the Physiology Conference in Vienna, in 1910, in his lecture which had more repercussion abroad than in France, Charles Richet showed that anaphylaxis is the first stage of a **modern humorism** where the **imponderable** play the first part. Anaphylaxis thus showed the way to diseases caused by unfavorable immunity reactions where as at that time immunity was solely conceived as allowing a protection of the organism against microbial diseases.*





384 pages au format 9,5 X 15 cm

**PRIX : 135 F**

EDITIONS LOUIS PARIENTE

44, RUE DU COLISÉE, 75008 PARIS - TÉLÉPHONE : (1) 45.62.39.62 - TÉLÉCOPIE : (1) 45.63.88.81