Biologie Aujourd'hui, 204 (1), 51-54 (2010)
© Société de Biologie, 2010
DOI: 10.1051/jbio/2009041

L'immunothérapie passive aujourd'hui : bref historique

Max Goyffon

Muséum National d'Histoire Naturelle, FRE 3206, USM 505, 57 rue Cuvier, 75005 Paris, France

Auteur correspondant : Max Goyffon, mgoyffon@mnhn.fr

Reçu le 23 septembre 2009

Résumé – Bref rappel de l'histoire de l'immunothérapie passive et de son importance actuelle.

Mots clés : Immunothérapie passive / historique / toxi-infections / envenimations

Abstract – Passive immunotherapy today: brief history.

Brief recall of the history of passive immunotherapy and its current importance.

Key words: Passive immunotherapy / history

On peut considérer que la première vaccination antirabique, conduite et pratiquée sous la direction de Pasteur en 1885, marque le point de départ de l'immunologie contemporaine. Dès lors, les découvertes vont se succéder à un rythme accéléré au cours de la quinzaine d'années qui va suivre, jusqu'aux découvertes majeures, en 1901, des groupes sanguins ABO par Landsteiner (*in* Bensa, 2007) et de l'anaphylaxie en 1902 par Portier et Richet.

En 1888, Héricourt et Richet mettent déjà en évidence l'existence d'un transfert d'immunité par voie péritonéale. Mais c'est en 1890 que Behring et Kitasato découvrent la présence d'antitoxines antitétaniques et antidiphtériques sériques chez les animaux vaccinés par de faibles quantités de toxines. Ils en soulignent aussitôt l'intérêt médical. Un an plus tard, la première sérothérapie antidiphtérique humaine est pratiquée avec succès par Geissler, chez une enfant, à Berlin (Brygoo, 1982). Ces résultats sont confirmés pour le tétanos par Roux et Vaillard en 1893, puis la sérothérapie antidiphtérique est introduite en France à grande échelle par Roux en 1894. Très tôt, en 1892, Ehrlich établit la distinction entre immunité active et immunité de transfert ou passive. La rage fut la première infection virale à être médicalement prise en charge, compte tenu de la durée d'incubation, à la fois par vaccination et sérothérapie (séro-vaccination). Rappelons que la rage est incurable dès lors que les premiers symptômes de la maladie sont apparus, que son traitement ne peut être que préventif, mettant précisément à profit sa longue période d'incubation. Il faudra toutefois attendre Pfeiffer en 1898 pour voir apparaître le mot d'anticorps (*antikörper*) avec le sens qu'il a conservé aujourd'hui (*in* Bensa, 2002).

C'est en 1888 que Chauveau engage Césaire Phisalix comme aide-naturaliste dans son laboratoire de Pathologie Comparée du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. Il lui demande de tenter de préparer des sérums antivenimeux selon les procédés d'atténuation et de vaccination utilisés par les biologistes. Chauveau pensait en effet, d'après Phisalix (1897), qu'il existait une analogie entre les « *poisons solubles des microbes* » et les venins, en particulier les venins de serpents. La collaboration avec G. Bertrand commence en 1893, et c'est le 10 février 1894 qu'il présente à la Société de Biologie leurs premiers résultats originaux sous le titre explicite : « Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère » (Phisalix et Bertrand, 1894b). Les auteurs concluent : « *Comme on peut le prévoir d'après ces expériences, la puissance antitoxique du sang est susceptible d'être augmentée dans des proportions considérables... Ce pouvoir antitoxique varie aussi suivant le mode d'immunisation..., nous espérons obtenir des modifications du sang suffisamment intenses pour qu'il puisse être utilisé comme agent curatif* ». Très peu de temps auparavant, Phisalix & Bertrand (1894a) avaient décrit leur technique d'atténuation de la toxicité du venin de vipère par la chaleur, et vérifié que ce venin

atténué « *était doué* » de propriétés vaccinantes. La sérothérapie antivenimeuse était née. Très rapidement, Phisalix notera la nécessité d'hyper-vacciner l'animal pour disposer d'un sérum antivenimeux à haut pouvoir protecteur (Phisalix, 1896, 1899).

Au cours de la même séance, un peu plus tard que Phisalix, Calmette présente ses résultats, obtenus avec le venin d'un cobra courant au Viet Nam, *Naja naja* (à l'époque : *N. tripudians*). Sa note est intitulée : « *L'immunisation artificielle des animaux contre le venin de serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses* » (1894). Le venin des cobras asiatiques étant thermostable, Calmette dut recourir à un traitement par l'hypochlorite de calcium pour pouvoir l'atténuer convenablement. Son protocole d'immunisation se rapprochait davantage que celui de Phisalix des protocoles actuels, mais on a vu que Phisalix s'était rapidement rallié à la nécessité de multiplier les injections vaccinantes pour avoir un « *sérum antitoxique* » efficace. En revanche, Calmette attribuait autant d'importance à l'hypochlorite qu'au sérum dans les effets bénéfiques de la « *sérum-thérapie* », et recommandait même des injections locales d'hypochlorite après une morsure de serpent pour mieux neutraliser le venin. Par la suite, Calmette fut le premier à préparer à l'Institut Pasteur de Lille un sérum antivenimeux à usage thérapeutique, qu'il expédia en Inde, à Bombay (1896). C'est encore Calmette qui se fit le promoteur de la sérothérapie antivenimeuse : son ouvrage publié en français en 1907 fut traduit en anglais l'année suivante (Hawgood, 1999).

À bref délai, les travaux de Phisalix et Bertrand, et de Calmette, eurent un retentissement mondial. Des instituts de préparation de sérum antivenimeux fleurirent dans le monde entier. Cependant, ni Phisalix ni Calmette ne s'étaient préoccupés de la spécificité des sérums antivenimeux. Phisalix & Bertrand (1895) n'avaient cependant pas manqué d'étudier et d'observer la spécificité des venins : « *le venin des serpents diffère non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi chez la même espèce* ». Par analogie avec les toxines bactériennes, Phisalix avait admis la spécificité des « *antitoxines venimeuses* », sans réellement la démontrer (1897, 1899). À l'opposé, Calmette était convaincu que le sérum antivenimeux qu'il préparait avait un pouvoir curatif universel vis-à-vis de toutes les envenimations ophidiennes (Hawgood, 1999).

Il appartint à Vital Brazil (Sao Paulo, Brésil) de démontrer les erreurs conceptuelles de Calmette (Bochner, 2009). Vital Brazil fut l'un des tout premiers à s'intéresser aux résultats des équipes françaises. En 1901, la ferme Butantan dans laquelle il avait créé ses premiers laboratoires et installé ses premiers lits de malades était transformée en un Institut de Sérothérapie de l'État de Sao Paulo qu'il dirigea, et qui devint en 1925 l'Institut Butantan, dont il eut également la direction. Et dès cette époque, de nombreux établissements de production de sérums antivenimeux virent le jour, en Australie, en Inde, au Japon, aux États-Unis, en Grande-Bretagne notamment. Dès 1898, Brazil qui préparait mais aussi utilisait et testait expérimentalement les sérums antivenimeux qu'il préparait, qui en outre conduisait des enquêtes épidémiologiques, était convaincu de la spécificité des sérums antivenimeux (Hawgood, 1993) et des contraintes thérapeutiques qui en découlaient (1904, 1906, 1909) : nécessité de multiplier les sérums antivenimeux en fonction des espèces et utilisation de sérums antivenimeux polyvalents (1901, *in* Hawgood, 1993). Il entama une discussion avec Calmette auquel il fallut une quinzaine d'années pour reconnaître la spécificité des sérums antivenimeux.

Dès après sa naissance en 1890 avec Behring et Kitasato, la sérothérapie connut un grand développement. Le tétanos, la diphtérie, les envenimations ophidiennes furent rapidement traités par immunothérapie passive avec de brillants résultats : c'est ainsi qu'en France la première utilisation à large échelle du sérum antidiphtérique, sous l'action d'Émile Roux, au début de l'année 1894, réduisit de 90 % la létalité due à cette maladie épidémique. Le sérum antitétanique sauva certainement la vie de milliers de combattants de la première guerre mondiale. Il est difficile d'en évaluer le nombre, car les nouvelles techniques de nettoyage et désinfection des plaies mises au point par Carrel et Dakin en 1915 (Debue-Barazer, 2006) et promues par Pozzi (Vanderpooten, 1992) pour combattre l'apparition de la gangrène gazeuse contribuèrent à diminuer la survenue de cas de tétanos.

Peut-être était-ce le premier signe avant-coureur d'une diminution prévisible des indications de la sérothérapie : ne pourrait-on pas vacciner directement l'homme plutôt que le cheval, au lieu d'utiliser les anticorps de l'animal ? Gaston Ramon apporta la solution en 1923. Par formolisation de la toxine diphtérique, il obtenait une anatoxine (terme qu'il créa), molécule ayant perdu la toxicité de la molécule originelle mais ayant conservé intactes ses propriétés immunogènes. La voie était ouverte aux vaccinations antidiphtérique et antitétanique. Les indications de la sérothérapie se voyaient restreintes aux sujets mal immunisés, ou déclarant l'affection mais, dans ce dernier cas, l'immunothérapie passive est restée un geste d'urgence. Comme pour la rage, il devenait possible de pratiquer une séro-vaccination. La place de la sérothérapie déjà sensiblement réduite se réduisit davantage encore à l'avènement des antibiotiques, en 1940 (Demirdjian & Camus, 2007). Cependant, dans une toxi-infection déclarée telle que la diphtérie, l'urgence de la sérothérapie reste prioritaire sur l'antibiothérapie. Et dans certaines indications, des

Tableau 1. Termes actuellement recommandés à propos de l'immunothérapie passive anti-venimeuse. Outre l'effet d'usage, il ne faut pas sous-estimer la facilité d'emploi de certains termes anciens, notamment ceux de « sérum anti-venimeux » (SAV), « sérum anti-ophidien » (SAO), « sérum anti-scorpionique » (SAS) (d'après Chippaux).

Ancien terme	Termes de substitution
Sérothérapie	Immunothérapie passive (général)
	Immunothérapie anti-venimeuse
	Fabothérapie (adapté de l'anglais)
Sérum antivenimeux	Anti-venin (général)
	Immunoglobulines (IgG) antivenimeuses
	Fragments d'IgG antivenimeuses
	[F (ab'_2), Fab, antivenimeux]
Sérum anti-ophidien	Anti-ophidien
	IgG anti-ophidiennes
	Fragments d'IgG anti-ophidiennes
	[F (ab'_2), Fab, anti-ophidiens]
Sérum anti-scorpionique	Anti-scorpionique
	IgG anti-scorpioniques
	Fragments d'IgG anti-scorpioniques
	[F (ab'_2), Fab, anti-scorpioniques]

immunoglobulines humaines spécifiques sont maintenant disponibles, mieux tolérées que les immunoglobulines équines.

Comparée à l'évolution de l'immunothérapie passive en infectiologie, celle des envenimations n'a rien perdu de ses indications. En dépit des progrès accomplis dans le traitement symptomatique des morsures de serpents ou des piqûres de scorpions, les sérums antivenimeux gardent toute leur importance dans les envenimations graves. Seule la sérothérapie peut traiter efficacement ou prévenir les hémorragies en nappes mortelles, consécutives à des coagulopathies de consommation, et qui concluent l'évolution des morsures de certains vipéridés. Des tentatives de vaccination humaine destinées à des populations exposées à un risque élevé de morsures du serpent habu (*Trimeresurus flavoviridis*, Ohsaka, 1979) ou de serpents variés (Sawai, 1979), ont été tentées mais n'ont pas eu de suite (WHO, 1981). Les problèmes liés à la sérothérapie antivenimeuse des envenimations ophidiennes et dont l'intérêt n'est plus contesté sont aujourd'hui d'une autre nature : comme on le verra plus loin dans un des articles suivants (Chippaux), la production en sérums antivenimeux est insuffisante en quantité et en diversité.

L'immunothérapie anti-infectieuse et antivenimeuse a plus d'un siècle d'existence. Si les principes n'ont pas ou guère changé, les applications, et avec les applications la nature des produits, ont sensiblement évolué. Nombreux sont ceux qui estiment que le vocabulaire doit subir un aggiornamento. Les termes retenus par chacun des auteurs de la journée du 17 juin 2009, harmonisés sur une base consensuelle, figurent dans le tableau 1.

Références

Bensa J.C., Étapes historiques de l'immunologie, 1880-1980, 2002, www.medatice-grenoble.fr

Bensa J.C., Histoire de la transfusion sanguine, 2007, www.medatice-grenoble.fr

Bochner R., Premier dialogue scientifique entre le Brésil et la France : Vital Brazil et la naissance de l'Institut Butantan. *Biofutur*, 2009, 300, 72-73.

Brazil V., Da serumtherapia no envenenamento ophidico. *Brasil Med*, 1904, 18, 21-30.

Brazil V., Tratamento de mordeduras de cobrapelos con serums especificos preparados no Instituto Serumtherapico do Estado. *Rev Med Sao Paulo*, 1906, 9, 408.

Brazil V., As cobras venenosas e o tratamento especifico do ofidismo. *Impr Med Sao Paulo*, 1909, 17, 17-87.

Brygoo E.R., La découverte de la sérothérapie antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette ? *Mém Inst Butantan*, 1982, 46, 59-77.

Calmette A., L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *C R Soc Biol*, 1894, 46, 120-124.

Calmette A. Les venins de serpents. Physiologie de l'envenimation. Traitement des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés, Soc. Édit. Scientif., 1896, Paris, 1 volume.

Calmette A., Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie anti-venimeuse, Masson, 1907, Paris, 1 volume, 396 p.

Debue-Barazer C., L'armée combattante face à la maladie infectieuse. L'exemple de la gangrène gazeuse pendant la Grande Guerre (1914-1918). *Bull Assoc Anc Élèves Inst Pasteur*, 2006, 48, 30-34.

Demirdjian H., Camus G., La pénicilline. Découverte d'un antibiotique, 2007, www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers

Ehrlich P., Ueber Immunität durch Verebrung und Säugung. *Ztschr Hyg Infectionkr*, 1892, 12, 183-203.

Hawgood B., Dr Vital Brazil and the advent of antivenomous serotherapy. *Toxicon*, 1993, 31, 137-138.

Hawgood B., Doctor Albert Calmette 1863-1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon*, 1999, 37, 1241-1258.

Héricourt J., Richet C., De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère. *C R Acad Sci*, 1888, 107, 748-750.

Ohsaka A., Hemorrhagic, necrotizing and edema-forming effects of snake venoms. *In* C.Y. Lee (Ed.), *Snake venoms*, 1979, Springer Verlag, Berlin, pp. 480-546.

Phisalix C., État actuel de nos connaissances sur les venins. Production de l'immunité contre les venins inoculés par morsure. *Rev Gén Sci Pures Appl*, 1896, 7, 185-191.

Phisalix C., Venins et animaux dans la série animale. *La Revue scientifique*, Paris, 1897, 68 p.

Phisalix C., Essai sur le mécanisme des phénomènes en sérothérapie. *Rev Gén Sci Pures Appl*, 1899, 10, 806-818.

Phisalix C., Bertrand G., Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre ce venin. *C R Acad Sci*, 1894a, 118, 288-291.

Phisalix C., Bertrand G., Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *C R Soc Biol*, 1894b, 46, 111-113.

Phisalix C., Bertrand G., Sur quelques particularités relatives aux venins de vipère et de cobra. *Bull Mus Hist Nat*, 1895, 1, 129-131.

Portier P., Richet C., De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol*, 1902, 54, 170-171.

Ramon G., Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). *C R Acad Sc*, 1923, 178, 1338-1340.

Roux É., Vaillard L., Contribution à l'étude du tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitoxique. *Ann Inst Pasteur*, 1893, 7, 65-140.

Sawai Y., Vaccination against snake bite poisoning. *In* C.Y. Lee (Ed.), *Snake venoms*, 1979, Springer Verlag, Berlin, pp. 880-897.

Vanderpooten C., Samuel Pozzi, chirurgien et ami des femmes. V&D (Éd.), Ozoir-la-Ferrière, 1992, 1 volume, 580 p.

von Behring E., Kitasato S., Über das Zustandekommen der Diphterie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wsch*, 1890, 16, 1113-1114.

WHO, Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. WHO Offset Publ., Genève, 1981, Suisse, 58, 44 p.