

APPLICATIONS DES DÉCOUVERTES DE BESREDKA EN CLINIQUE ALLERGOLOGIQUE (*)

R. WOLFROMM

RÉSUMÉ

Les découvertes de Besredka ont pour application la mieux connue du médecin praticien, sa méthode d'accoutumance en sérothérapie. Elles sont à l'origine de nombreuses autres acquisitions devenues fondamentales en allergologie.

Cet auteur établit notamment la notion de rigoureuse spécificité de l'allergène, la hiérarchie d'agressivité, fonction de sa nature physique et chimique, l'importance de la voie d'apport de l'allergène de gravité croissante (orale, sous-cutanée, musculaire, veineuse). La communauté de réaction des espèces animales à un facteur commun est démontrée : le choc anaphylactique, mais aussi le moyen de s'en protéger par établissement d'une anti-anaphylaxie, le rendant réfractaire par injection unique à dose subléthale ou mieux par doses subintrantes qui établissent une immunité où la cellule bronchique, cutanée est la citadelle de défense anti-anaphylactique

MOTS CLES MEDLARS : Anaphylaxie. - Désensibilisation * histoire. - Sérothérapie.

KEYWORDS : Anaphylaxis. - Desensitization * history. - Serotherapy.

Le nom de BESREDKA, donné à la seule méthode d'accoutumance à un allergène thérapeutique, fait méconnaître aux médecins de ce temps le rigoureux chemin expérimental par lequel il y est parvenu.

Le choc anaphylactique est une appellation par lui définie et universellement adoptée : on la croit souvent, à tort, due à RICHET. BESREDKA reconnaît les caractères voisins du choc anaphylactique chez l'animal (chien, cobaye, lapin) et chez l'homme. Il établit la relation avec les constatations cliniques

(*) Allocution prononcée au Grand Amphithéâtre de l'Institut Pasteur de Paris le 10 juin 1970, à l'occasion de la séance solennelle tenue en l'honneur de BESREDKA à l'occasion du centième anniversaire de sa naissance.

N.D.L.R. — Manuscrit publié sans les retouches que son auteur n'eût pas manquer d'y apporter. Le dernier feuillet de conclusions a été reconstitué par J.-G. BERNARD selon ses propres notes.

de Von PIRQUET et SCHICK. Il précise en outre bien d'autres points devenus fondamentaux en allergologie : mais le nom de l'auteur, ou du promoteur de méthodes tombées dans le domaine public, a été oublié.

La brève évocation historique, ici modestement tentée, inciterait le présentateur à ne parler que des traits de génie et de lumière du découvreur. Ce relevé hagiographique aurait la platitude d'une image pieuse ou d'un portrait pré-raphaélite ; les ombres donnent aux couleurs leur vraie lumière. Certaines de ses constatations ont été infirmées. Mais aucun Prix Nobel n'aurait pu avoir de valeur comparable à la récompense d'un homme qui voit la gloire de son nom appliquée à des méthodes qui perdurent depuis qu'il les a imaginées, établies, décrites et appliquées.

A. BESREDKA, dans son exposé de titres de 1934, insiste sur l'importance philosophique de la réaction d'immunité en s'appuyant sur un historique curieux où il évoque l'instinct de conservation par cette phrase : « lorsque l'homme s'aperçut qu'il était menacé, lui et ses bêtes, son instinct de conservation l'incite à chercher les moyens d'y échapper... Les Vatuas sauvages de la côte orientale d'Afrique se défendaient contre les morsures de serpents au moyen d'incisions cutanées dans lesquelles ils introduisaient une pâte renfermant le poison spécifique ».

Que retenir de cette constatation ? La « pâte » véhicule (peut-être véhicule-retard comparable à ceux qui sont étudiés ici par Marcel RAYNAUD, RELYVELD, GUIBERT) comprenait un agent spécifique pénétrant à petites doses dans l'organisme. Spécificité et petites doses sont les deux règles de sa méthodologie expérimentale.

Lorsque les « Maures de Sénégal plongent la pointe de leurs poignards dans le poulmon des animaux atteints de péripneumonie et piquent la peau des bœufs sains » ne s'agit-il pas d'injections de désensibilisation microbienne, du principe de la cuti réaction appliqué, plusieurs siècles plus tard, pour le charbon, et par BLACKLEY, avec le pollen (1876) pour le diagnostic et le traitement des maladies allergiques.

*
**

L'immunité anti-allergique est-elle humorale ou cellulaire ? Il ne pouvait en décider avec sécurité, demeurerait fidèle à la notion d'immunité cellulaire : METCHNIKOFF défendait la salvatrice phagocytose contre VIRCHOW qui comptait les leucocytes pour agents de transport et d'essaimage des microbes dans l'organisme. N'avaient-ils pas raison tous les deux ? Encore ignoraient-ils le rôle de messenger de certains d'entre eux ?

Cette défense du rôle de l'immunité cellulaire, du rôle des cellules qu'il appelle « réceptives », lui fait concevoir que *toute immunité active serait tissulaire et non humorale*. Il a raison (reconnaît le rôle des anticorps dans les « maladies toxiques » telles que la diphtérie, le tétanos, le botulisme) mais le méconnaît ailleurs.



FIG. 1. — A. BESREDKA

Néanmoins, en allergologie, il faut bien admettre que la connaissance d'*agglutinines*, de *précipitines*, de notions quantitatives de réagines, par tests, de neutralisation de réactions de Prausnitz-Küstner par anticorps bloquants, *n'apporte aucune précision valable à la direction d'un traitement*, dans l'état présent de nos connaissances. Au contraire, la transformation lymphoblastique, test cellulaire par excellence, apporte un regain d'intérêt aux tentatives de diagnostic *in vitro*.

DÉSSENSIBILISATION ANAPHYLACTIQUE

Les études sur l'anaphylaxie sont commencées en 1906. On sait « peu de chose sur la nature de ce phénomène et à peu près rien sur les moyens de s'en préserver ».

Or, *actuellement*, qui effectue sérothérapie sans « Besredka » est passible des tribunaux bien que cette méthode (reconnaissons-le) ne mette pas toujours à l'abri d'un accident mortel.

Tout d'abord, BESREDKA cherche à provoquer expérimentalement, chez l'animal, par injection intracérébrale déchaînante, la mort dans 100 p. cent des cas chez le cobaye sensibilisé ; la voie péritonéale était beaucoup plus infidèle : il utilise, par voie cérébrale, une dose de sérum 20 fois plus faible pour aboutir à un résultat toujours mortel. Il décrit à ce moment, se référant

aux travaux de RICHEL et PORTIER, les citant, les commentant, « *le choc anaphylactique* » *dénomination par tous acceptée et dont il est le parrain incontesté.*

« Le tableau clinique » de l'anaphylaxie est celui que nous montre le cobaye et que l'on désigne aujourd'hui communément, sur notre proposition, sous le nom de « choc anaphylactique ». Il en décrit les analogies avec le choc du chien (RICHEL), du lapin, du bœuf, du cheval et de l'homme, (se référant au mémoire de Von PIRQUET et de SCHICK).

Le souci de la préservation contre ces accidents apparaît immédiatement (1907). Il explique pourquoi les sérums de l'époque sont notablement moins toxiques en France qu'à l'étranger (quatre chauffages à 56 °C, animaux mieux sélectionnés). BESREDKA établit ainsi une notion précieuse aux cliniciens et aux expérimentateurs, celle de la hiérarchie d'agressivité d'un allergène. Les moyens chimiques et même physiques ne sont qu'un « pis-aller » palliatif... bien insuffisant en certains cas.

Expérimentalement, il démontre qu'un cobaye anaphylactisé au sérum de cheval après avoir reçu une certaine dose, non mortelle de ce sérum sous la peau, se trouve en état de supporter, déjà quelques heures après, une ou même deux doses mortelles de sérum, « l'expérimentation est alors poursuivie sur l'animal avec des doses minimales de sérum et sur un cobaye passivement anaphylactisé ».

Ainsi se trouvent précisés d'emblée :

- 1) les conditions d'agressivité de l'antigène en fonction de sa provenance, de ses conditions physiques ;
- 2) le danger des différentes voies d'introduction : rachidienne, veineuse, cutanée ;
- 3) la nécessité des petites doses, par exemple par voie veineuse « sérum dilué au 1/10 - 1ml, puis 3 ml, puis 10 ml puis 25 ml ». Mais surtout la nécessité de doses qu'il qualifie de « subintrantes », établies sur le cobaye avec des espacements d'abord gradués en heures, ou en demi-heures, puis plus rapprochés surtout pour la voie veineuse : 10 minutes, puis 5 minutes, puis 2 minutes.

La méthode, actuellement préconisée, consiste à injecter 0,1 ml de sérum, puis 15 minutes après 0,25 ml ; si rien ne se produit, on injecte dans le quart d'heure suivant la totalité de la dose.

Ainsi, agissant en médecin préoccupé de soigner autant qu'en biologiste, BESREDKA a apporté dès 1907 une méthode de prévention efficace des accidents anaphylactiques, méthode à laquelle reste attaché son nom. Il en codifia la technique sous le nom de « méthode des injections subintrantes », la considéra comme une « vaccination anti-anaphylactique » génératrice d'immunité anti-anaphylactique mais en précisant de la façon la plus nette ce qui opposait l'immunité anti-anaphylactique à l'immunité ordinaire, antitoxique ou anti-infectieuse. En effet l'immunité ordinaire, antitoxique ou antimicrobienne ne

s'établit qu'au bout de 8 jours au maximum. Elle est d'autant plus solide que le nombre d'injections est plus élevé et que la durée de l'immunisation a été plus longue. Elle s'accompagne d'apparition d'anticorps dans le sérum...

Par contre, l'immunité anti-anaphylactique s'établit déjà après une seule injection. Elle est pour ainsi dire instantanée. Elle ne s'accompagne pas d'apparition d'anticorps mais tout au contraire de disparition d'anticorps.

Le seul point commun entre les deux immunités si diamétralement opposées est leur spécificité.

C'est précisément pour synthétiser en un mot l'ensemble de ces caractères si curieux et si opposés aux idées courantes sur l'immunité que nous avons créé le terme d'anti-anaphylaxie. Pour ne pas le faire dévier de son sens exact, il y a lieu de le réserver uniquement aux cas de vaccination rapide réalisée par une série d'injections subintrantes très rapprochées les unes des autres.

L'interprétation de l'état anti-anaphylactique par BESREDKA est son assimilation à une désensibilisation. « La vaccination anti-anaphylactique se réduirait à une désensibilisation et aurait pour effet de faire revenir le cobaye à son état primitif » (ROUX : « l'animal redevient comme un animal neuf. Il est désensibilisé »).

En ce qui concerne la durée de l'immunité anti-anaphylactique de la désensibilisation, BESREDKA l'estime durable. « On peut obtenir une véritable immunité pendant un temps très long. On arrive très rapidement à créer un état d'immunité d'une solidité remarquable ». Ce dernier point, la durée de la désensibilisation, n'a pas été vérifié. PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC et M^{me} HOLTZER ont montré que le lapin sensibilisé ne perd pas son état anaphylactique après l'injection déchaînante, mais est temporairement protégé et de même GERNEZ a montré que la protection, chez le cobaye sensibilisé comme chez le lapin sensibilisé, était temporaire.

En dépit de ces réserves, il n'en demeure pas moins que BESREDKA a été le premier à tenter de préciser le *concept de désensibilisation* et d'en faire une méthode thérapeutique (dont il revendique aussi la paternité, alors qu'il est le plus souvent attribué à COCA). C'est en ce point que réside pour nous sa contribution essentielle au développement de l'allergie, développement conditionné par *l'indiscutable efficacité de la désensibilisation spécifique*.

La désensibilisation spécifique est une méthode thérapeutique éprouvée qui a subi l'épreuve du temps. Son efficacité est un fait d'expérience mais il n'est nullement démontré que l'action enregistrée repose sur une désensibilisation vraie. On peut dire, avec LOWELL H. HENDERSON, que les explications variées et souvent contradictoires avancées sont un témoignage de notre ignorance sur un point véritablement essentiel.

Bien des éléments indéterminés subsistent à côté de faits bien établis ; les plus solides sont très précisément ceux établis par BESREDKA par sa méthode des injections subintrantes, appliquées à l'anaphylaxie expérimentale. Le fait majeur est en effet le suivant : chez l'animal déjà sensibilisé, on peut obtenir

un état réfractaire — anti-anaphylaxie de Besredka — c'est-à-dire pendant lequel il est à l'abri du choc provoqué par l'injection déclenchante en injectant l'antigène selon l'une des deux modalités suivantes :

- dose forte unique provoquant un choc non léthal,
- doses faibles répétées — fondement de la méthode de Besredka qui est, elle même, à la base de la désensibilisation spécifique.

La désensibilisation spécifique s'applique avec des résultats variables aux allergies humaines spontanées et aux allergies acquises. Dans le cadre des allergies humaines spontanées, nous savons parfaitement bien que nos résultats sont inégaux selon la manifestation clinique et l'allergène en cause : avec un pourcentage de succès de 80 p. cent, la pollinose est le triomphe de la désensibilisation. La poussière est déjà moins satisfaisante et le pourcentage de succès s'effondre lorsque l'on aborde des manifestations comme l'eczéma atopique, sans que nous ayons une explication satisfaisante pour cette diversité d'actions thérapeutiques. Par contre, nous croyons mieux comprendre nos résultats dans les allergies médicamenteuses acquises dont le type est l'allergie à la pénicilline.

En effet, l'application directe des conceptions de Besredka est actuellement principalement représentée par les traitements d'accoutumance à une drogue allergisante. Leur mécanisme de protection diffère de celui des traitements dits de désensibilisation spécifique.

L'accoutumance aux drogues s'apparente à la réaction d'épuisement des anticorps produits par injections répétées, à intervalles rapprochés, de doses rapidement croissantes d'un médicament ayant une action allergénique. Il s'agit de l'application de la technique dénommée « technique de Besredka » aux allergènes médicamenteux.

Certains antibiotiques sont de puissants allergènes et la sensibilisation à un ou plusieurs d'entre eux est rencontrée avec une fréquence croissante. Les difficultés qui en résultent sur le plan thérapeutique, ne sauraient être minimisées car il n'est pas exceptionnel que l'utilisation d'un antibiotique soit condition indispensable d'une thérapeutique efficace : endocardite d'Osler, septicémie à staphylocoque, maladie de Bouillaud, tuberculose.

Actuellement l'accoutumance à un antibiotique allergisant est facilement réalisable en suivant une technique simple, permettant d'atteindre sans risque, en 24 à 48 heures, la dose thérapeutique efficace.

L'allergie à la pénicilline est un bon exemple en raison de la fréquence et de la gravité des sensibilisations à cet antibiotique ; des chocs allergiques mortels ne sont pas exceptionnels : enquête de l'Office Mondial de la Santé portant sur 626 000 malades traités par la pénicilline : 9 décès (T. GUTHE, D. IDSOE, R. R. WILLCOX. — Réactions secondaires provoquées par la pénicilline. *Bull. Org. mond. Santé*, 1958, 19, 424) ; mille décès par choc anaphylactique recensés en 1957 aux USA : (In : BONNAND Ph. H. — Les réactions mortelles provoquées par la pénicilline, Thèse de Médecine, Paris, 1957).

Elle demeure parfois irremplaçable dans le traitement de nombreuses infections sensibles à ce seul antibiotique.

L'accoutumance ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier en raison de l'étroite surveillance nécessaire. Après un test épicutané, qui permet d'apprécier grossièrement la sensibilité du sujet, nous précisons cette étude par des tests intradermiques à 1/10, 1/100, 1/1 000 d'unité de pénicilline. Des dilutions encore plus fortes sont utilisées lorsque les manifestations allergiques antérieures (grand choc) font craindre des réactions importantes. La première dose injectée est très faible : c'est celle qui correspond au premier test intradermique négatif (habituellement, 0,1 ou 0,01 unité). Les injections d'abord sous-cutanées, puis rapidement intramusculaires, sont faites toutes les heures et toutes les demi-heures.

La progression des doses varie selon les cas. Elle dépend de l'importance des manifestations allergiques provoquées par l'antibiotique (elle sera d'autant plus lente que ces réactions étaient plus violentes). Une progression géométrique aboutirait trop rapidement à une dose importante. La progression arithmétique serait trop lente. Nous préconisons la progression intermédiaire suivante : 1, 1,5, 2, 3, 5, 8, 10... fractions et multiples d'unité. En cas de réaction cutanée ou générale, la progression est arrêtée et la même dose est répétée jusqu'à disparition des manifestations anormales. En l'absence d'incidents, on arrive, au bout de 24 à 36 heures, à la dose thérapeutique. Lorsqu'il s'agit de pénicilline, on peut installer une perfusion intraveineuse qui n'est pas plus dangereuse à ce stade que la voie intramusculaire. Lorsque l'antibiotique est donné par voie intramusculaire, la dose quotidienne est d'abord administrée en plusieurs injections. Leur fréquence est progressivement réduite en même temps qu'est augmentée la dose de chaque injection.

Un certain nombre d'accoutumances ont ainsi pu être réalisées avec pénicilline, streptomycine, colistine, isoniazide chez des sujets sensibilisés, chez lesquels le traitement, pourtant indispensable, n'aurait pu être poursuivi sans risque en raison de la survenue de manifestations allergiques graves (fièvre, baisse de la pression artérielle, érythrodermies, choc sévère).

Il est important de répéter qu'il ne s'agit pas d'une désensibilisation. L'accoutumance n'est obtenue que pour la durée du traitement : lorsqu'il a été interrompu, sa reprise doit se faire selon les mêmes modalités que le traitement initial.

En dehors de cette découverte capitale, partant de la notion d'anti-anaphylaxie cellulaire, BESREDKA envisage la protection contre l'allergie au blanc d'œuf par voie orale (se rapportant à la protection d'un chien, par voie orale, contre des doses mortelles de crêpitine injectées chez le même animal par Ch. RICHER). Il signale que la voie orale est la plus difficile, la plus longue, la plus décevante. Par contre l'injection sensibilise facilement au blanc d'œuf cru et cuit et la seconde injection déchaînante provoque dans les deux cas un choc anaphylactique. Mais si la première injection préparante est effectuée avec du blanc d'œuf cru et la deuxième déchaînante avec du blanc d'œuf cuit,

ou vice versa) le choc anaphylactique ne se produit pas. Il y a donc changement par la cuisson, de la nature allergénique d'un aliment ; cette constatation est fondamentale en ce qui concerne les travaux et recherches actuels sur l'allergie alimentaire. En effet, on est mal renseigné sur la dégradation des protéines au cours de la traversée du tube digestif étant donné les variations des digestions enzymatiques chez un même individu, d'un moment à l'autre. On peut donc s'expliquer ainsi qu'un jour de digestion favorable, une protéine se trouvera bien dégradée et non allergisante alors que dans d'autres circonstances variées : absorption d'un aliment cru, irritation du tractus digestif, déficit enzymatique transitoire, atteinte gastrique, vésiculaire, colitique, etc., ce même aliment devient allergisant.

Il semble donc que, selon les conceptions de BESREDKA, l'allergie alimentaire et digestive puisse être considérée comme une allergie cellulaire ; les travaux de RINKEL ont permis de comprendre et de déterminer qu'une manifestation allergique survenait de quelques secondes à quelques jours après l'absorption d'un aliment. Ce paradoxe apparent est compréhensible : les réactions précoces sont liées à un mécanisme de réagines ainsi qu'en témoignent l'observation privilégiée de Prausnitz réalisant sur Küstner l'épreuve de transfert passif qui porte le nom de ces deux auteurs ; les tests de provocation alimentaire réalisés par ROWE et RINKEL qui déterminent le choc anaphylactique en miniature après l'absorption d'un aliment allergisant.

Il relate et s'intéresse aux travaux sur les allergies d'organe, tout particulièrement du cristallin, du liquide hydatique, des albumines végétales. Il rapproche « l'anaphylaxie microbienne » « du choc produit par l'albumine du sérum, du lait ou du blanc d'œuf ». Il envisage même l'anaphylaxie « dite médicamenteuse » : iodoforme, antipyrine, bromure de sodium, sulfate de quinine.

Les idées de BESREDKA ne semblaient pas avoir eu une grande portée en vaccinothérapie humaine puisque jusqu'à ces dernières années, les vaccinations étaient faites par voie sous-cutanée ; la certitude d'administration de cette voie et surtout le risque de dissémination des vaccins vivants atténués expliquent sans doute le peu d'intérêt porté aux vaccinations par voie locale spécifique.

Actuellement, ce mode de vaccination paraît le plus souvent intéressant ; il est largement appliqué avec la vaccination anti-poliomyélitique à virus vivant atténué par voie orale et est à l'étude dans les vaccinations anti-grippales et anti-rubéoleuse.

Dans la vaccination anti-poliomyélitique, où l'on dispose maintenant d'un recul de plusieurs années, l'immunité conféré par la voie sous-cutanée « est plus faible et moins durable que celle résultant de l'administration par voie orale du vaccin vivant ». Le risque de réapparition de la virulence du virus paraît très faible. En outre, ce mode de vaccination est le seul qui permette de limiter une épidémie par un phénomène de compétition entre le virus vaccinal et le virus sauvage.

Dans la vaccination anti-grippale par voie nasale, les premières études montrent que le taux d'anticorps sérique est faible, alors que les taux d'anti-

DÉCOUVERTES DE BESREDKA

corps du mucus nasal sont élevés ; l'immunité repose bien sur eux puisque les sujets ainsi vaccinés résistent à une infection grippale expérimentale.

La protection nasale par vaccination locale est souvent d'un haut intérêt chez un allergique, comme prévention d'apparition de foyer septique générateur d'asthme à ce niveau. Ainsi, l'immunité muqueuse locale, après une période d'éclipse, revient à l'ordre du jour et l'on ne saurait oublier qui en fut le promoteur.

*
**

L'œuvre de BESREDKA, si elle toucha tous les domaines de l'immunologie, revêt pour les allergologistes un intérêt particulier. C'est lui qui est le père des méthodes de désensibilisation, en particulier des accoutumances à une drogue allergisante. Et ses idées sur la protection vaccinale prennent une nouvelle vigueur dans la pratique, par l'apport local de l'antigène.

Expérimentateur précis, ses travaux le menèrent, par l'étude du choc anaphylactique, à l'orée de l'allergologie moderne. Mais ses idées étaient en avance sur les connaissances d'où leur faible résonance à l'époque et l'oubli de la plupart d'entre elles jusqu'à ce jour.. Il nous a paru bon, en cette année de son centenaire d'essayer de rappeler sa place, parmi les découvreurs et les penseurs de l'allergologie nouvelle.

APPLICATION OF THE DISCOVERIES OF BESREDKA IN ALLERGOLOGICAL CLINICAL PRACTICE

The discoveries of Besredka are best known to the practising doctor by their application acquisitions which have become fundamental tenets of allergology.

This author establishes notably the strict specificity of the allergen, the hierarchy of aggressivity depending on its physical and chemical nature, the importance in increasing order of gravity of the manner in which the allergen is communicated (oral, sub-cutaneous, muscular, venous). The common reaction of animal species to a common factor is demonstrated: anaphylactic shock, but also the means of protecting against it by building up anti-anaphylaxis making it refractory by a single injection of a sublethal dose or, better, by subintra doses which set up an immunity in which the bronchial, cutaneous cell is the anti-anaphylactic bulwark.