

Élie Metchnikoff, un zoologiste devenu « pathologiste »

Par Michel SIMONET¹

RÉSUMÉ :

Professeur de zoologie et d'anatomie comparée à l'Université d'Odessa, spécialiste de l'embryologie des invertébrés, Élie Metchnikoff découvre chez ces êtres inférieurs et nomme « phagocytes » des cellules amiboïdes « dévorantes » leur permettant de combattre des intrus. Ses recherches escomptées ne pouvant être poursuivies sereinement en Russie, Louis Pasteur l'accueille dès l'ouverture de son institut parisien, en 1888, et lui propose la direction du service de microbiologie morphologique. Il y exercera pendant 27 ans et deviendra, en 1904, directeur adjoint de l'institution, responsable des études scientifiques. Ses principales recherches vont porter sur la théorie cellulaire de l'immunité chez les vertébrés, sur la physiopathologie d'infections humaines répandues (choléra, typhoïde et syphilis) et leur prévention, ainsi que sur l'étude de la flore intestinale de l'Homme dont l'équilibre conditionne son bien-être et sa longévité. Père de l'immunologie, Metchnikoff sera le premier pasteurien honoré par le prestigieux prix Nobel de physiologie/médecine, qui lui sera décerné en 1908.

MOTS-CLÉS :

Embryologie, phagocytose, immunité, maladies infectieuses, vieillissement, flore intestinale, prix Nobel.

INTRODUCTION

Louis Pasteur rapporte, lors de la séance du 26 octobre 1885 de l'Académie des Sciences, la survie du jeune Alsacien Joseph Meister après l'administration de moelle épinière desséchée de lapin rabique pendant dix jours consécutifs suivant sa morsure par un chien enragé. L'éminente assemblée est alors enthousiaste devant ce succès thérapeutique (1). Un an plus tard, 2490 personnes ont bénéficié, dans le laboratoire de Pasteur à l'École normale supérieure, d'inoculations préventives de la rage, dont 1726 Français de France et d'Algérie, mais aussi 764 étrangers, venant de pays proches ou parfois lointains. Parmi ces derniers, 19 Russes mordus par un loup enragé et originaires de la ville de Smolensk (près de l'actuelle Biélorussie) ont été

adressés par le tsar Alexandre III à Pasteur pour l'application de sa méthode de prophylaxie de la rage : un meurt en plein traitement et deux après la fin de celui-ci, mais les seize autres guérissent (2). Au retour de ses sujets en Russie, le tsar fait alors un don de trois cent mille francs pour la construction, dans le XV^e arrondissement de Paris, de l'établissement de vaccination antirabique et d'études scientifiques qui prendra le nom d'Institut Pasteur (3). Cette subvention conséquente marque le début d'une alliance franco-russe qui sera féconde en microbiologie. Un exemple emblématique de cette coopération scientifique est celui du savant Élie Metchnikoff, dont les premiers rapports avec Pasteur s'établissent lors de la création, en 1886, d'un institut de prophylaxie de la rage à Odessa.

¹ Professeur honoraire de bactériologie, Faculté de médecine de Lille.
michellouis.simonet@gmail.com

UN NATURALISTE, PIONNIER DE L'EMBRYOLOGIE COMPARÉE

Dernier-né d'une fratrie de cinq enfants, Ilya Ilyich Metchnikov (Élie Metchnikoff) naît le 15 mai 1845 dans un petit village situé dans les steppes de la province de Kharkoff en Petite-Russie (aujourd'hui Kharkiv en Ukraine). Son père, ancien officier dans la garde impériale, est un propriétaire terrien plutôt aisé, sa mère est femme au foyer. Élie est instruit dans la maison familiale de Panassovka jusqu'à l'âge de 10 ans par des précepteurs choisis par sa mère, notamment un Français et un Allemand qui lui apprennent leur langue. L'enfant, vif d'esprit, manifeste précocement un attrait prononcé pour l'histoire naturelle, tout particulièrement la botanique et, à 8 ans, il connaît déjà la flore locale. Admis au lycée de Kharkoff en 1856, il va suivre brillamment sa scolarité et affirmer ses aspirations scientifiques. C'est à l'âge de 15 ans qu'il prend connaissance, dans un ouvrage de sciences naturelles consacré au règne animal, du monde fascinant des êtres vivants microscopiques qui influencera ses futures études. Encore lycéen, il assiste à des cours à l'université, notamment d'anatomie comparée et de physiologie, et il devient bachelier (obtenant la médaille d'or) au printemps 1862. L'enseignement universitaire dispensé localement est trop théorique et ne répond pas aux attentes d'Élie qui, parlant allemand, décide d'entreprendre des études de zoologie à l'Université de Wurtzbourg ; en se rendant en Bavière, il se trouve esseulé et son désarroi le conduit à retourner en Russie. Ainsi, ayant renoncé à son inscription à l'université bavaroise, il se résigne à intégrer l'université de Kharkoff pour y suivre des études de sciences, sa mère l'ayant dissuadé de se lancer dans des études médicales en raison de sa trop grande sensibilité aux souffrances humaines. Empressé de démarrer des recherches, il travaille d'arrache-pied et obtient, après deux ans (au lieu de quatre) la licence ès sciences naturelles, couronnée d'une médaille d'or ! (4)

En 1859 est publié l'ouvrage de Charles Darwin, *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*, traduit en allemand l'année suivante. Élie l'acquiert en 1862 lors de son voyage en Allemagne et, marqué par la théorie évolutionniste, ses recherches seront dorénavant orientées dans cette voie. Après sa licence obtenue en 1864, Metchnikoff envisage de préparer sa thèse en zoologie et, bénéficiant d'une bourse de deux ans du ministère de l'Instruction publique russe, il part à l'étranger pour mener ses recherches. Il se rend à Heligoland, un archipel dans le sud-est de la mer du Nord, dont la faune et la flore attirent un grand nombre de naturalistes allemands.

Il y étudie un annelé marin, *Fabricia*. L'un des savants présents sur l'île, le botaniste Ferdinand Cohn (1828-1898), lui conseille de travailler sous la direction du célèbre zoologiste de l'Université de Giessen, Rudolf Leuckart (1822-1898). Spécialiste des helminthes, ce dernier l'accueille dans son laboratoire pour poursuivre ses recherches sur les vers. Metchnikoff y observe chez une planaire terrestre que l'intestin primitif se présente sous la forme, non pas d'un tube, mais d'une masse parenchymateuse de cellules pleines d'aliments à demi digérés ; ce constat d'une digestion intracellulaire, processus physiologique connu chez les protozoaires, mais jusqu'alors inédit chez un métazoaire, sera à l'origine de sa découverte de la phagocytose quelques années plus tard. Metchnikoff trouve également que des nématodes hermaphrodites et parasites donnent naissance à une génération libre et bisexuée. Leuckart s'empare de cette dernière observation, originale, et la publie en son nom seul, ce qui indigné Metchnikoff qui quitte Giessen en 1865 (4).

À la suite d'un courrier que lui a adressé un jeune zoologiste russe devenu embryologiste, Alexandre Kovalevsky (1840-1901) (5), Metchnikoff entreprend un voyage sur les bords de la Méditerranée pour des recherches sur la faune marine qui est très riche. À Naples, avec Kovalevsky, il va étudier et comparer les stades embryonnaires d'organismes invertébrés, clé selon les deux zoologistes de l'évolution animale. Contrairement à l'embryologie des mammifères et des oiseaux, celle des animaux inférieurs est encore inconnue ; est-elle similaire ? Chez tous les invertébrés qui seront étudiés, il est constaté que la segmentation de l'œuf est suivie de la formation de trois couches superposées, chacun des feuilletts embryonnaires donnant naissance à des cellules ou des tissus déterminés. Mais la survenue d'une épidémie de choléra conduit Metchnikoff à quitter temporairement l'Italie. Il revient à Naples pour y poursuivre ses recherches quelques mois plus tard, après un séjour d'étude consacré à l'embryologie d'insectes dans le laboratoire munichois de Karl von Siebold (1804-1885), écourté en raison de l'éclatement de la guerre austro-prussienne pendant l'été 1866.

Après avoir étudié l'embryologie d'annélides et d'insectes, dont il publie ses observations dans des journaux allemands d'histoire naturelle et de zoologie, Metchnikoff présente à l'université de Saint-Pétersbourg, en 1867, un mémoire sur le développement embryologique de mollusques céphalopodes (*Sepiolo*) pour l'obtention du magister. Ayant posé sa candidature de *privat-docent* (~ maître de confé-

rences) dans la nouvelle université d'Odessa, devenu «magistre», il y est de suite nommé. Un an plus tard, il soutient sa thèse sur l'histoire du développement d'arthropodes crustacés (*Nebalia*) (Figure 1) pour l'octroi du doctorat, qui est couronnée par le prestigieux prix von Baer (partagé avec Kovalevsky) que lui décerne l'Académie des sciences de Russie. À la suite de ses communications remarquées lors d'un congrès de naturalistes russes à Saint-Pétersbourg, une place d'agrégé en zoologie à l'université de Saint-Pétersbourg lui est alors proposée, mais avant de prendre cette fonction, il obtient une mission scientifique de quelques mois en Italie où il va étudier le développement d'échinodermes.

À son retour en Russie, Metchnikoff fait la connaissance de la nièce du recteur de l'université de Saint-Pétersbourg, Ludmilla Fédorovitch, du même âge que lui, à laquelle il s'attache et qu'il épouse en 1869. Après des démarches pour obtenir une chaire de professeur à Saint-Pétersbourg, Metchnikoff est finalement recruté par l'université d'Odessa comme professeur titulaire de la chaire de zoologie et d'anatomie comparée. Son épouse étant atteinte de tuberculose et afin de lui trouver un climat favorable à sa santé, Metchnikoff effectue plusieurs séjours au bord de la mer Méditerranée et de

l'océan Atlantique. Il en profite pour étudier la faune marine, notamment les méduses et les siphonophores. Malheureusement, Ludmilla s'éteint prématurément à Madère au printemps 1873. Désespéré et dans une précarité financière, Metchnikoff, dont la vue s'épuise durant ses observations au microscope, tente de mettre fin à sa vie en absorbant une forte dose de morphine, celle-là même qu'utilisait son épouse pour calmer ses douleurs ; mais il échappe à la mort... et heureusement pour la Science ! C'est alors dans le travail que Metchnikoff voit son unique salut : il demande une mission anthropologique à la société de géographie de Saint-Pétersbourg, moins éprouvante pour sa vue, et mène des recherches chez les Kalmouks, descendants des Mongols qui vivent dans les steppes du Caucase.

LE DÉCOUVREUR DE LA PHAGOCYTOSE ET DE SON RÔLE PHYSIOLOGIQUE

Sa mission terminée, Metchnikoff revient à Odessa. Âgé de 28 ans, il s'éprend d'une jeune fille de 16 ans, encore lycéenne, qui vit avec sa famille dans un appartement situé au-dessus du sien, Olga Belokopytova, à laquelle il donne des cours de sciences : il l'épouse en secondes noces en février

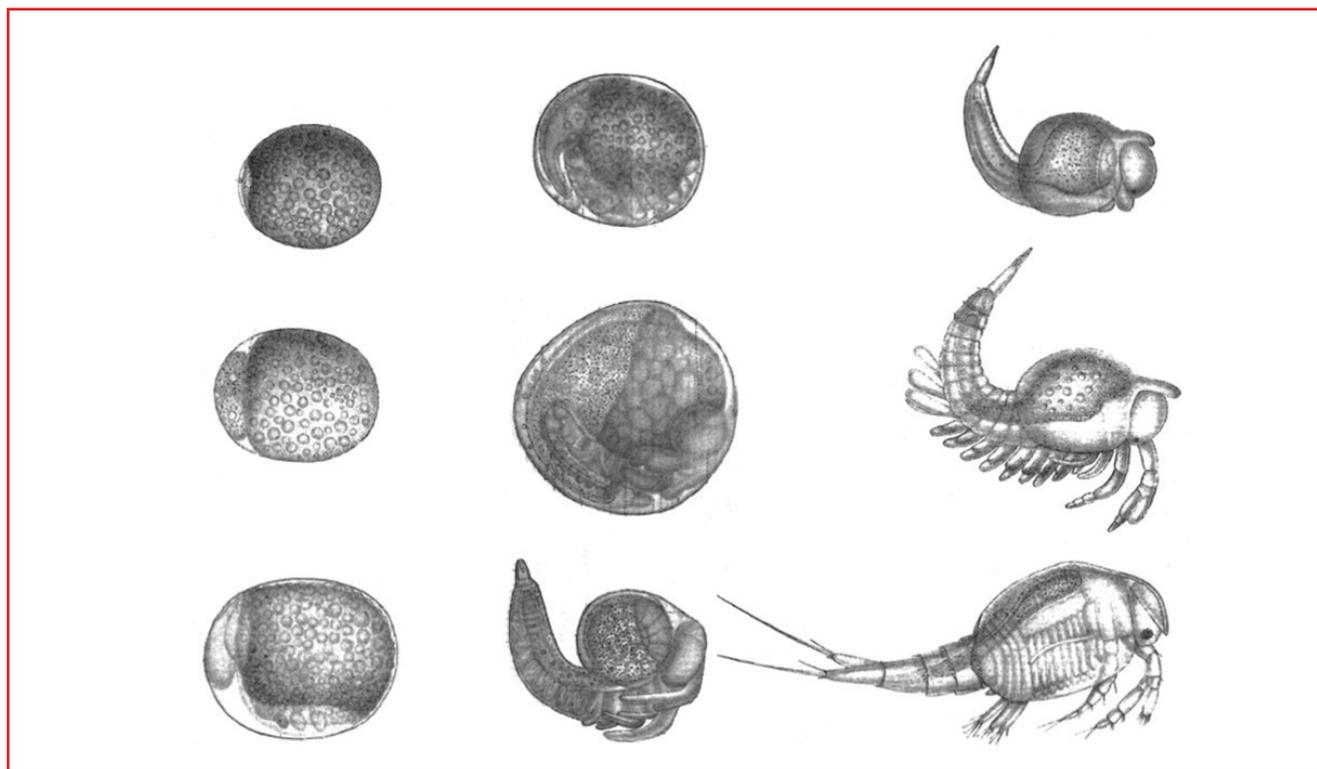


Fig. 1 - Histoire du développement de *Nebalia geoffroy* (d'après [6]). Stades de développement depuis l'œuf fécondé (en haut, à gauche) jusqu'au crustacé adulte (en bas, à droite).

1874. De 1873 à 1882, Metchnikoff est très impliqué dans l'enseignement des sciences naturelles à l'université d'Odessa et son charisme enthousiasme les étudiants. Il est également engagé dans la vie intérieure de l'établissement, luttant en particulier pour son autonomie. Une activité scientifique, qu'il considère indispensable pour un enseignant, y est malheureusement impossible, car les missions d'études sont refusées par le ministère et Metchnikoff ne peut s'adonner à des recherches que pendant ses congés. Ces désagréments et les querelles politiques au sein de l'université, puis la répression réactionnaire du pouvoir après l'assassinat du tsar Alexandre II au printemps 1881, conduisent Metchnikoff à démissionner de son poste en 1882. Ces événements ainsi que la survenue d'une fièvre typhoïde chez son épouse ont causé un état dépressif chez Metchnikoff qui tente à nouveau de se suicider et, pour que sa mort ne soit pas vaine pour la Science, il s'inocule le sang d'un malade atteint de fièvre récurrente pour démontrer le mode de transmission de cette pathologie. Il s'ensuit une infection grave, mais Metchnikoff en guérit après une longue convalescence.

Sa part d'héritage familial (ses parents étant décédés en 1878 et 1879) assure à Metchnikoff une indépendance financière après sa démission de l'université et, à l'automne 1882, il s'installe à Messine avec son épouse et ses frères et sœurs pour poursuivre ses recherches sur la faune marine de la Méditerranée. Il les réalise dans un laboratoire improvisé dans le salon de son appartement du bord de mer. Lors de l'étude de l'origine des organes digestifs chez les invertébrés inférieurs, Metchnikoff avait été étonné que des éléments, qui n'avaient aucun rôle dans la digestion de la nourriture, soient capables de conserver des corps étrangers : ainsi, en ajoutant à l'eau dans laquelle vivent des éponges (des métazoaires les plus inférieurs) une substance colorante comme le carmin, beaucoup de grains colorés sont englobés par des cellules amiboïdes mésodermiques. L'idée que ces cellules puissent servir à la défense d'un organisme contre un intrus traverse alors l'esprit de Metchnikoff. Pour confirmer sa supposition de l'existence de «forces curatives dans l'organisme», il introduit des épines de rosier sous la peau de larves d'étoiles de mer, dont la minceur et la transparence permettent une observation microscopique *in vivo* : quelques heures après cette effraction, des cellules mobiles se sont accumulées autour de l'écharde. Metchnikoff fait part de son observation et de son concept à Rudolf Virchow (1821-1902) de passage à Messine. Ce fondateur de l'anatomie pathologie considère que ces expé-

riences sur ces organismes inférieurs dépourvus de système vasculaire et nerveux sont démonstratives et l'encourage à poursuivre ses recherches dans le domaine. C'est le zoologiste Karl Claus (1835-1899), auquel Metchnikoff présente ensuite ses travaux à Vienne lors de son voyage de retour en Russie, qui lui proposera le nom de phagocytes (tiré du grec *phagos* pour glouton, et *kutos* pour cellule) pour ces «cellules dévorantes». Son étude sur la digestion intracellulaire chez les invertébrés est publiée dans les Travaux de l'Institut de Zoologie de Vienne (7). Ultérieurement, voulant explorer l'existence de ces «cellules dévorantes» chez les vertébrés, Metchnikoff étudie la queue de larves de batraciens et observe, dès les tout premiers stades de son atrophie, la présence d'un grand nombre de cellules amiboïdes qui contiennent des fragments de nerfs et de fibres musculaires ; il fait le même constat lors de l'atrophie des branchies du têtard (8). Ainsi, les phagocytes jouent aussi un rôle important et actif dans la métamorphose des batraciens.

Revenu en Russie, Metchnikoff est persuadé qu'un même phénomène de phagocytose peut être impliqué pour contrer les microbes pathogènes (9) et, pour vérifier son hypothèse, il recourt à des animaux inférieurs dont la structure simple facilite l'observation. Il avait fortuitement noté que des daphnies, petits crustacés d'eau douce, sont souvent infectées par un champignon levuriforme : ses spores effilées s'introduisent avec les aliments dans le tube digestif, traversent la paroi et pénètrent ainsi dans la cavité générale du corps. Ces crustacés étant transparents, le devenir des parasites ingérés peut ainsi être suivi aisément par microscopie ; ils sont alors attaqués par ces cellules mobiles qui les englobent et les digèrent. La guérison ou la mort de ces puces d'eau dépend ainsi de l'issue du combat entre les deux protagonistes. Metchnikoff publie en 1884 cette étude princeps qu'il intitule *À propos d'une maladie fongique de Daphnia ; contribution à l'enseignement sur la lutte des phagocytes contre les pathogènes* (9).

Le succès du traitement de la rage selon la méthode mise au point par Pasteur en 1885 va inciter la municipalité d'Odessa à charger un jeune médecin, Nicolai Gamaleïa (1859-1949), d'aller s'initier à Paris. À son retour en 1886, la station de bactériologie d'Odessa ouvre ses portes : la direction est confiée à Metchnikoff, tandis que Gamaleïa est en charge de la préparation vaccinale et de son administration aux victimes de morsures d'animaux enragés. Metchnikoff y entreprend des recherches sur la fièvre récurrente expérimentale chez le macaque et

chez sept patients atteints d'érysipèle (10-12) pour renforcer sa théorie phagocytaire, mais face à l'hostilité de l'administration et des médecins locaux à tout travail d'investigation en bactériologie au sein de l'institution, ce désaccord le conduit à quitter son pays et à trouver à l'étranger une institution satisfaisant ses attentes.

L'ACCUEIL BIENVEILLANT DE LOUIS PASTEUR DANS SON INSTITUT DE RECHERCHE

Après avoir envisagé de trouver refuge dans un laboratoire en Allemagne où il pourrait s'adonner à la science sans obstacle, Metchnikoff décide finalement de se fixer à Paris à l'issue de son entretien avec Pasteur, plus chaleureux et acquis à sa théorie phagocytaire que Robert Koch (1843-1910) rencontré à Berlin. À son arrivée dans la capitale, en octobre 1888, la construction de l'Institut de la rue Didot est en voie d'achèvement et il est inauguré un mois plus tard. Lors de son discours d'inauguration,

Pasteur distribue les tâches à ses collaborateurs et offre à Metchnikoff le service d'étude des microorganismes inférieurs et de la microbie composée (13), et celui-ci refuse tout traitement pendant les premières années (14). Dès lors, Metchnikoff publiera la plupart de ses travaux dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, dont il devient membre du comité de rédaction à partir de 1890, à côté d'Émile Duclaux et d'Émile Roux qui deviendront ses plus proches amis.

Du fait de sa renommée, Metchnikoff va rapidement attirer dans son laboratoire de jeunes savants (15) (Figure 2), et d'abord consolider sa «théorie cellulaire» dans le combat contre les microbes pathogènes et la défendre contre ses nombreux détracteurs : des anatomopathologistes de renom, notamment Paul Clemens von Baumgarten (1848-1928) et Karl Weigert (1845-1904), ainsi que des bactériologistes tels que, au premier chef, Robert Koch et son assistant Richard Pfeiffer (1858-1945), mais aussi Rudolf Emmerich (1856-1914), selon lesquels le mécanisme de l'immunité fonctionne sans



Fig. 2 - Photographie des membres du laboratoire de Metchnikoff à l'Institut Pasteur en 1890.

Assis de gauche à droite : Madame Metchnikoff, Messieurs Zamchine (Zamshin), Metchnikoff et Wagner.
Debout de gauche à droite : Messieurs Haffkine, Trapeznikoff, Gabritschevsky (Gabritchewsky), Blagoweschensky, Protopopoff et Polowtsoff (Polowzeff).

Scientifique ayant travaillé occasionnellement dans le laboratoire de son époux, Olga Metchnikoff (1858-1943) était une talentueuse artiste s'adonnant à la peinture et à la sculpture.

le concours des phagocytes. En prenant comme modèles d'étude les microbes pathogènes les mieux connus dans le laboratoire de Pasteur, les agents du rouget du porc, du charbon et du hog-choléra (pasteurellose) (16-19), ses expérimentations sur des animaux sensibles ou réfractaires démontrent irréfutablement que la guérison et l'immunité dépendent de l'englobement et la digestion de microbes vivants et virulents par les phagocytes (Figure 3) grâce à leurs ferments digestifs (diastases) que Metchnikoff nomme cytases. Ces phagocytes comprennent, d'une part, des cellules à noyau lobé présentes dans les systèmes sanguin et lymphatique d'où elles

émigrent en cas de nécessité vers un foyer infectieux et, d'autre part, des cellules à grand noyau et fixes dans les tissus, soit respectivement les microphages et les macrophages selon les appellations proposées par Metchnikoff (12). Mais, bien que ces cellules jouent un rôle crucial dans le contrôle d'une infection, Metchnikoff n'exclut pas qu'une autre influence puisse aider leur action, car il constate que le sérum d'un animal vacciné contre un microbe virulent transféré à un animal naïf le protège contre le microbe virulent et qu'il stimule ses phagocytes (19). Cette stimulation sera appelée plus tard l'opsonisation par le Britannique Almroth Wright (1861-1947) (20).

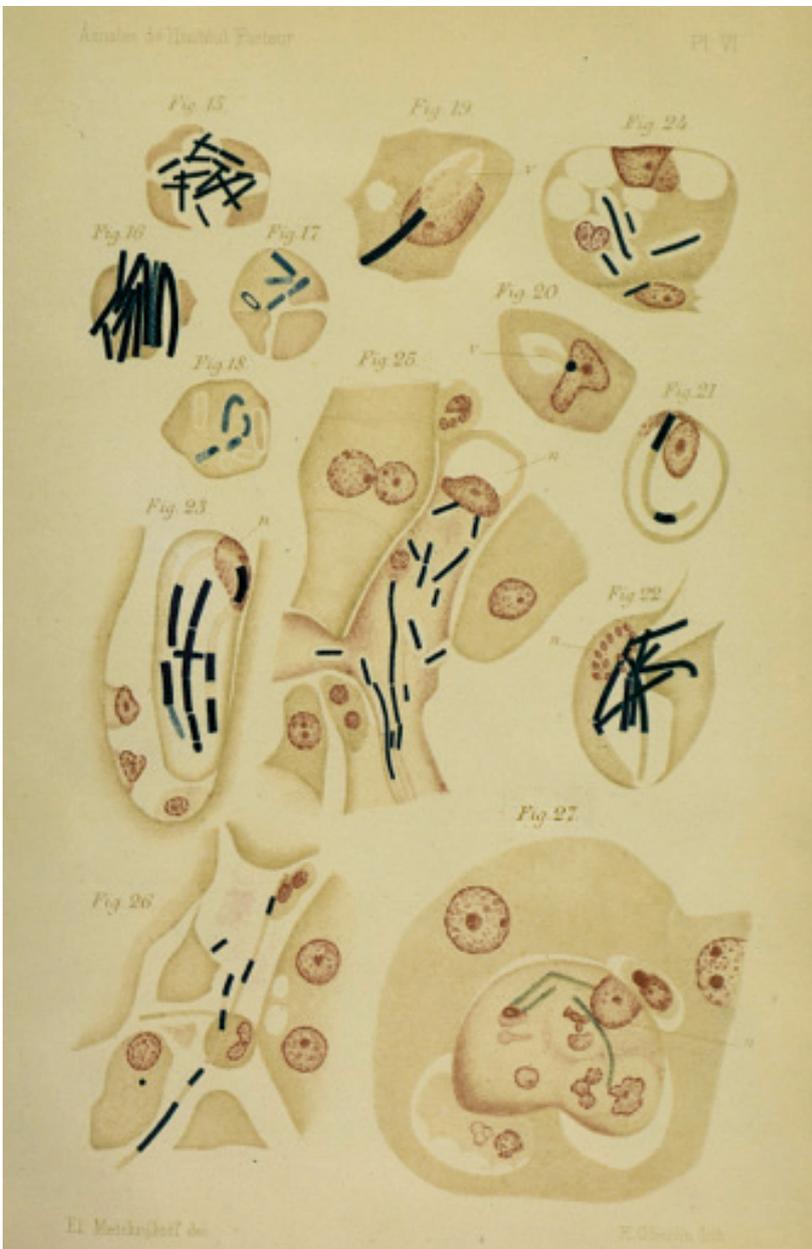


Fig.3 - Phagocytes dans des organes de rats morts du charbon (d'après [18]).

La bactérie charbonneuse (*Bacillus anthracis*) a été inoculée à des rats dans la chambre antérieure de l'œil ou dans le tissu sous-cutané. Les figures présentées ont été dessinées d'après des préparations (exsudat, apposition de coupe d'organe) colorées avec le picocarmin et le violet de gentiane d'après la méthode de Gram.

Fig 15-18, microphages, provenant d'un exsudat de l'œil retiré 46 heures après l'inoculation, remplis de bactéries et renfermant, pour certains des microbes en dégradation se traduisant par un changement de coloration ; Fig 19-22,25, macrophages de la rate et du foie d'un rat mort du charbon, comprenant des microbes dans leur cytoplasme, certains dans une vacuole ; Fig 23-25, macrophages dans un capillaire du foie ; Fig 26, capillaire du foie d'un rat charbonneux, limité par des cellules hépatiques et renfermant des bactéries dégradées, des cellules entières et des débris du macrophage.

À la même époque émerge la « théorie humorale » de l'immunité à la lumière des travaux pionniers du bactériologiste munichois Hans Buchner (1850-1902) qui découvre l'existence d'une substance bactéricide dans le sang qu'il nomme alexine (21), puis de ceux de Emil von Behring (1854-1917) et de Shibasaburō Kitasato (1853-1931) dans le laboratoire de Koch. Ces derniers montrent que le sérum d'animaux immunisés après inoculation d'un microbe toxigène (bacille diphtérique ou tétanique) contient une substance, l'antitoxine, capable de neutraliser la toxine responsable des symptômes de la diphtérie ou du tétanos (22). Étudiant cette antitoxine, Paul Ehrlich (1854-1915) développe une théorie selon laquelle certaines cellules exposent à leur surface « des chaînes latérales » (anticorps) associées à des reconnaissances spécifiques (23). Mais le rôle des phagocytes, dans l'élimination microbienne, est remis une fois de plus en question en 1894 par Pfeiffer qui, analysant l'immunité envers la péritonite cholérique chez le cobaye vacciné, constate la destruction extracellulaire des vibrions dans le liquide péritonéal indépendamment des leucocytes (24). Metchnikoff est ébranlé par cette observation et c'est Jules Bordet, jeune médecin belge entré récemment dans son laboratoire, qui expliquera le phénomène de Pfeiffer et mettra au jour un constituant fondamental de l'immunité innée, le complément (25). À l'issue du congrès international d'hygiène et de démographie se déroulant en 1894 à Budapest, trois ans après celui de Londres au cours duquel une session avait été consacrée à la question de l'immunité, les derniers adversaires de la théorie phagocytaire admettront finalement le rôle majeur et essentiel exercé par les phagocytes dans la défense contre une infection (26, 27). Un cours de microbiologie technique ayant été créé en 1889 par Émile Roux à l'Institut Pasteur, Metchnikoff, enseignant hors pair, y dispense à partir de 1891 des leçons sur la phagocytose dans le règne animal, en débutant par les êtres les plus primitifs (28). Père de l'immunité cellulaire, Metchnikoff est le premier pasteurien honoré par un prix Nobel de médecine/physiologie, décerné en 1908 (29), l'autre lauréat de cette même année étant Ehrlich pour sa contribution à l'étude de la composante humorale de l'immunité.

LE « PATHOLOGISTE » EN QUÊTE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES

En avril 1892, le choléra fait son retour en France, débutant dans la banlieue parisienne pour s'étendre ensuite dans le quart nord-ouest de l'Hexagone ; fin

décembre, on dénombre 4 550 victimes (30). C'est l'occasion pour Metchnikoff de prendre une nouvelle orientation dans ses recherches, car le champ d'investigation dans cette maladie est ouvert depuis que Koch a isolé, à Calcutta en 1884, une culture pure de bacilles en virgule à partir des déjections de cholériques. Metchnikoff va démontrer, en réalisant des expériences sur lui-même et des volontaires de son laboratoire, qu'après absorption de bicarbonate de soude alcalinisant le suc gastrique, l'ingestion d'une culture de vibrion de Koch déclenche un authentique choléra, mais parfois une diarrhée modérée, et ce même avec une quantité importante de microbes (31). Pour provoquer la maladie, le bacille-virgule doit donc rencontrer des conditions favorables et, selon Metchnikoff, la flore intestinale de l'hôte pourrait intervenir. En ensemençant le vibrion cholérique avec divers microbes, il constate en effet que certains facilitent sa culture alors que d'autres l'empêchent, et le fait que des commensaux du microbiote intestinal humain puissent impacter la sensibilité à l'infection par *Vibrio cholerae*, via des molécules de signalisation ou d'autres mécanismes, est aujourd'hui reconnu (33). Afin d'appréhender la physiopathologie de la maladie, Metchnikoff, après avoir observé que le chien, le chat, le lapin, le cobaye et la souris sont réfractaires au choléra intestinal, met au point un modèle d'étude chez le lapin de quelques jours, nourri par lactation et encore dépourvu de flore intestinale susceptible d'interférer avec le bacille-virgule : il lui fait avaler le vibrion de Koch, sans alcalinisation préalable du suc gastrique, et constate que l'infection présente une grande analogie avec le choléra humain. L'examen anatomopathologique de lapereaux sacrifiés durant le processus infectieux révèle « une affection de l'intestin grêle, caractérisée par l'empoisonnement au moyen des toxines vibrioniennes élaborées dans le contenu intestinal » (32). Pour Behring, le vibrion cholérique sécrète un poison soluble et diffusible et Metchnikoff entreprend d'élaborer un antidote à des fins de prophylaxie du choléra. Ainsi, il prépare un immunsérum chez un cheval hyperimmunisé avec un filtrat stérilisé d'une culture du vibrion et montre, en recourant à son modèle expérimental chez le lapin nouveau-né, que l'antitoxine injectée par voie sous-cutanée prévient le choléra intestinal (34). Malheureusement, ses tentatives de vaccination par des bactéries tuées (par chauffage) ou vivantes administrées par voie sous-cutanée échoueront (32). En effet, il est aujourd'hui établi que la prévention de cette toxi-infection n'est obtenue qu'en induisant une immunité mucoale. Le vaccin actuel contre le choléra, administré *per os*, contient des

vibrions cholériques inactivés et la sous-unité B de la toxine cholérique assurant la fixation de celle-ci aux entérocytes via le ganglioside GM1 (35).

Par la suite, Metchnikoff va étudier l'action d'une autre toxine, la toxine tétanique découverte en 1890 dans le filtrat de culture de *Plectridium* (*Clostridium*) *tetani* par le Danois Knud Faber qui a démontré expérimentalement sa responsabilité dans les symptômes du tétanos. Ses expériences chez différentes espèces animales, sensibles ou réfractaires à la toxine tétanique, ont pour objet de comprendre l'immunité antitoxique et Metchnikoff est persuadé que les macrophages y contribuent en phagocytant le poison microbien. Cependant, si la digestion des microbes après leur internalisation peut y parvenir indirectement, la phagocytose de la toxine soluble est difficile à prouver directement (36).

Dans les toutes premières années du XX^e siècle, Metchnikoff entreprend avec Émile Roux une étude expérimentale de la syphilis, dont l'agent en cause et sa pathogénie sont alors inconnus. Les deux pasteuriens tentent de reproduire chez l'animal la maladie telle qu'elle se présente chez l'homme afin de permettre d'évaluer un traitement préventif de ce fléau. Chats, chiens, cobayes étant réfractaires à l'infection syphilitique, Metchnikoff et Roux pensent alors à s'adresser à divers primates (macaques, babouins, chimpanzés, orangs-outans, gibbons) auxquels ils inoculent la sérosité d'un chancre ou d'une plaque muqueuse, par scarification superficielle, aux arcades sourcilières ou organes génitaux. La maladie humaine est reproduite constamment chez les singes anthropoïdes (chimpanzés) : après une incubation moyenne de trente jours, un chancre apparaît, accompagné d'une adénopathie dans la région voisine, suivi environ un mois plus tard de lésions caractéristiques de syphilis secondaire (plaques muqueuses et syphilides), avec des lésions histologiques analogues à celles observées chez l'homme. Après la découverte de Frantz Schaudinn en 1905, des spirochètes y seront observés après coloration par la méthode de Giemsa. Inversement, Metchnikoff et Roux démontrent que les gommages cutanées ne contiennent pas de matériel infectant. Ce modèle simien de syphilis leur permet de montrer que l'application d'une pommade au calomel (chlorure mercureux), sur l'arcade sourcilière d'un chimpanzé inoculée avec le produit de grattage d'un chancre une à deux heures plus tôt, empêche l'éclatement de la maladie. L'arsanilate de sodium (Atoxyl) administré par voie sous-cutanée est également efficace et même pendant la période d'incubation

alors que la pommade au calomel n'a plus d'effet à ce stade. En revanche, la préparation d'un sérum antisyphilitique efficace comme celle d'un vaccin reste vaine (37-41).

C'est encore chez le chimpanzé que Metchnikoff évalue avec son assistant et compatriote originaire d'Odessa, Alexandre Besredka (1870-1940), l'efficacité de vaccins contre la fièvre typhoïde. Ce singe anthropoïde développe, après absorption de déjections d'un typhique ou d'une culture du bacille d'Eberth, une maladie analogue à la typhoïde humaine : la température du corps de l'animal commence à s'élever sept jours plus tard pour atteindre le maximum de 40,5 °C au neuvième jour et, à l'acmé, du bacille typhique est décelé dans le sang. L'infection est parfois mortelle et le bacille d'Eberth est trouvé dans le foie ainsi que dans la rate, les ganglions mésentériques et les plaques de Peyer de l'iléon sont hypertrophiés (42). Grâce à ce modèle animal, une immunité protectrice solide est démontrée après injection sous-cutanée de bacilles typhiques vivants et « sensibilisés », c'est-à-dire imprégnés d'un antiserum spécifique (43), avec une réaction locale faible et une réaction générale et thermique à peu près nulle. Appliqué à l'homme, ce même vaccin induit une réaction locale et générale également peu marquée (44).

UN PIONNIER DE LA GÉRONTOLOGIE, ADEPTE DU BIENFAIT DES PROBIOTIQUES

À 56 ans, alors que ni sa formation initiale ni ses recherches menées à l'Institut Pasteur depuis 1888 ne le laissent augurer, Metchnikoff entreprend l'étude biologique du vieillissement. Le blanchiment des cheveux et des polis étant le plus souvent la première manifestation visible de la dégénérescence sénile, non seulement chez l'homme, mais aussi chez d'autres mammifères, il va s'enquérir de son mécanisme chez le chien puis chez l'homme. Convaincu que la phagocytose joue un rôle prépondérant dans les atrophies en général, il se demande si elle ne pourrait pas être impliquée dans la disparition du pigment responsable de la coloration de ces phanères. À un moment donné, des cellules de la couche médullaire du cheveu, jusqu'alors immobiles, entrent dans un état de suractivité sous l'influence d'un stimulus restant à identifier et migrent dans la couche corticale où elles englobent des grains de pigment : ces cellules amiboïdes, que Metchnikoff appelle pigmentophages (ou chromophages), les transportent dans le bulbe puis le derme, et ainsi le cheveu blanchit (45). Mais la dégénérescence sénile

en général est difficile à étudier chez l'homme, et les animaux domestiques pouvant servir de modèle ne parviennent pas à un âge aussi avancé, hormis les perroquets dont certaines espèces atteignent en captivité 100 ans, voire plus. Ainsi chez un perroquet de plus de 80 ans, l'examen microscopique du foie, de la rate, des reins, des muscles et du cœur réalisé après sa mort naturelle ne révèle à Metchnikoff aucune anomalie particulière ni signe d'une maladie aiguë ; en revanche, dans le cortex cérébral, un grand nombre de cellules nerveuses sont entourées de neuronophages, avec des stigmates de phagocytose, alors qu'un tel degré de neuronophagie n'est pas observé chez le jeune perroquet de la même espèce (46).

Cet état de suractivité destructrice des phagocytes au cours du vieillissement intrigue Metchnikoff ; il suppose alors qu'il résulte de l'action de poisons élaborés au sein du corps, et l'intestin, qui est peuplé d'une flore microbienne abondante, complexe et inconnue en grande partie à l'époque, lui semble le lieu de prédilection pour la genèse d'un empoisonnement chronique des tissus. En effet, il y trouve des bactéries putréfactives qui sécrètent des produits aromatiques (phénols, indol) toxiques et diffusibles, sources d'auto-intoxication chronique contre laquelle l'organisme doit lutter par tous ses moyens (47, 48). L'hypothèse qu'il émet, selon laquelle la sénescence dépendrait de l'action indirecte des microbes intestinaux, est soutenue par le constat d'une plus grande longévité des oiseaux comparée à celle des mammifères, associée à une flore intestinale pauvre chez les premiers (quasi dépourvus d'un gros intestin) et riche en microbes chez les seconds (49). Pour contrer cette flore de putréfaction nuisible, dont la pullulation nécessite un environnement plutôt alcalin, Metchnikoff propose d'implanter des bactéries lactiques aux propriétés acidifiantes, se

fondant sur une espérance de vie particulièrement longue de populations de Bulgarie qui consomment quotidiennement du lait caillé contenant ces microbes (49). S'astreignant pendant des années à un régime alimentaire comprenant du lait caillé préparé à partir de cultures pures de certains bacilles lactiques, et à l'absence de toute nourriture crue, sa santé s'en est ressenti favorablement. Ainsi, avant l'heure, Metchnikoff était un précurseur de la «probiotique» dont on connaît aujourd'hui les effets bénéfiques sur la santé, notamment anti-oxydants et immunomodulateurs (50). Grâce à cette hygiène de vie et, en dépit d'une maladie cardiaque s'étant manifestée précocement par des crises de tachycardie, Metchnikoff atteint 70 ans. Cependant, à partir de 1916, sa santé se dégrade progressivement et, atteint d'insuffisance cardiaque et d'œdème pulmonaire, il meurt le 15 juillet à l'Institut Pasteur (4).

CONCLUSION

Metchnikoff a été l'un des grands scientifiques de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle et ce chercheur visionnaire a contribué à la gloire de l'Institut Pasteur. Après des années d'errance en Russie et en Europe, la quarantaine venue, il avait trouvé au sein de la famille pasteurienne un havre de paix pour mener ses travaux scientifiques, refusant toute autre position académique financièrement plus attrayante. Ayant attiré de nombreux compatriotes dans son laboratoire, il avait établi avec l'Institut Pasteur une alliance franco-russe, bien avant l'accord de coopération entre la France et l'Empire russe conclu en 1892 ! Attaché à cette «Maison» qui lui avait offert l'hospitalité vingt-sept ans plus tôt, Metchnikoff avait souhaité que ses cendres y soient conservées : son vœu fut exaucé et une urne funéraire les contenant est exposée dans la bibliothèque de l'Institut Pasteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La plupart des articles cités sont accessibles dans les bibliothèques numériques Gallica et de l'Institut Pasteur

- (1) Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *C R Acad Sci* 1885 ; **101** : 765-72.
- (2) Pasteur L. Nouvelle communication sur la rage. *Bull Acad Med* 1886 ; **2^e série 16** : 370-9.
- (3) Efrémenko A. Histoire de la collaboration scientifique franco-russe. *Hist Sci Med* 1972 ; **6** : 173-82.
- (4) Metchnikoff O. Vie d'Élie Metchnikoff (1845-1916). Hachette, Paris ; 1920 : 272 pages.
- (5) Davydoff C. Alexandre Kovalevsky (1840-1901). Souvenirs d'un disciple. *Rev Hist Sci* 1960 ; **13** : 325-48.
- (6) Metchnikoff E. L'histoire du développement des *Nebalia*. Études comparatives embryologiques (en russe). Mémoires de l'Académie impériale des sciences de Saint-Petersbourg, 1868 : **13**(S1) : 1-48.
- (7) Metchnikoff E. Untersuchungen über die Intrazelluläre verdauung bei wirbellosen Tieren. *Arb Zool Instit Univ Wien* 1884 ; **5** : 141-68.
- (8) Metchnikoff E. Untersuchungen ueber die mesodermaalen Phagozyten einiger Wirbeltiere. *Biol Zentralbl* 1883 ; **3** : 560-5.
- (9) Metchnikoff E. Über eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien ; Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagozyten gegen Krankheitserreger. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1884 ; **96** : 177-95.
- (10) Metchnikoff E. Ueber den Phagozytenkampf beim Rückfalltyphus. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1887 ; **109** : 177-92.
- (11) Metchnikoff E. Über den Kampf der Zellen gegen Erysipelkokken, ein Beitrag zur Phagozytenlehre. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1887 ; **107** : 209-49.
- (12) Metchnikoff E. Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. *Ann Inst Pasteur* 1887 ; **1** : 321-36.
- (13) Anonyme. Inauguration de l'Institut Pasteur, compte rendu. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** ; S3-30.
- (14) Efrémenko A. Metchnikoff à Paris. *Hist Sci Med* 1968 ; **2** : 165-70.
- (15) Cavaillon JM, Legout S. Centenary of the death of Elie Metchnikoff : a visionary and outstanding team leader. *Microbes Infect* 2016 ; **18** : 577-94.
- (16) Metchnikoff E. Études sur l'immunité. I. Immunité des lapins contre le bacille du rouget du porc. *Ann Inst Pasteur* 1889 ; **3** : 289-303.
- (17) Metchnikoff E. Études sur l'immunité. II. Le charbon des pigeons. *Ann Inst Pasteur* 1890 ; **4** : 65-87.
- (18) Metchnikoff E. Études sur l'immunité. III. Le charbon des rats blancs. *Ann Inst Pasteur* 1890 ; **4** : 193-212.
- (19) Metchnikoff E. Études sur l'immunité. Immunité des lapins vaccinés contre le microbe du Hog-choléra. *Ann Inst Pasteur* 1892 ; **6** : 289-320.
- (20) Turk JL Almroth Wright--phagocytosis and opsonization. *J R Soc Med* 1994 ; **87** : 576-7.
- (21) Buchner H. Über die bakterientötende Wirkung des Zellfreien Blutserums. *Zentralbl Bakteriol* 1889 ; **5** : 817-23 & **6** : 1-11.
- (22) von Behring E. Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität and der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890 ; **50** : 1145-8.
- (23) Ehrlich P. On immunity with special reference to cell life. *Proc R Soc* 1900 ; **66** : 424-48.
- (24) Pfeiffer, R. Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch bakterizide Prozesse. *Z Hyg Infektionskr* 1894 ; **18** : 1-16.
- (25) Simonet M. Jules Bordet, l'un des fondateurs de l'immunologie. *Rev Biol Med* 2021 ; **360** : 53-60.
- (26) Metchnikoff E. La théorie des phagozytes au congrès hygiénique de Londres. *Ann Inst Pasteur* 1891 ; **5** : 534-42.
- (27) Metchnikoff E. L'état actuel de la question de l'immunité (rapport au congrès international de Budapest). *Ann Inst Pasteur* 1894 ; **8** : 706-21.
- (28) Metchnikoff E. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891. Masson, Paris : 239 pages.
- (29) Metchnikoff E. On the present state of the question of immunity in infectious diseases. Nobel lecture, December 11, 1908. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/mechnikov/lecture/>
- (30) République française, Ministère de l'Intérieur, recueil des travaux du comité consultatif d'hygiène publique de France et des actes officiels de l'administration sanitaire. Le choléra en 1892. *Imprimerie administrative*, Melun ; 1894 : 536 pages.
- (31) Metchnikoff E. Recherches sur le choléra et les vibrions : sur la propriété pathogène des vibrions. *Ann Inst Pasteur* 1893 ; **7** : 562-87.
- (32) Metchnikoff E. Recherches sur le choléra et les vibrions : sur l'immunité et la réceptivité vis-à-vis du choléra intestinal. *Ann Inst Pasteur* 1894 ; **8** : 529-89.
- (33) Ryan ET, Leung DT, Jensen O, Weil AA, Bhuiyan TR, Khan AI, et al. Systemic, mucosal, and immune responses following cholera. *Trop Med Infect Dis* 2021 ; **6** : 192.
- (34) Metchnikoff E, Roux E, Taurelli-Salimbeni A. Toxine et antitoxine cholérique. *Ann Inst Pasteur* 1896 ; **10** : 257-82.
- (35) Bi Q, Ferreras E, Pezzoli L, Legros D, Ivers LC, Date K, et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017 ; **17** : 1080-8.
- (36) Metchnikoff E. Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines : toxine tétanique et leucocytes. *Ann Inst Pasteur* 1898 ; **12** : 263-72.
- (37) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. 1^{er}

- mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1903 ; **17** : 809-21.
- (38) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. 2^e mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 1-6.
- (39) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. 3^e mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 657-71.
- (40) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. 4^e mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1905 ; **19** : 673-98.
- (41) Metchnikoff E. Sur la prophylaxie de la syphilis. *Ann Inst Pasteur* 1907 ; **21** : 753-9.
- (42) Metchnikoff E, Besredka A. Recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale. *Ann Inst Pasteur* 1911 ; **25** : 193-221.
- (43) Besredka A. De la vaccination par les virus sensibilisés. *Bull Inst Pasteur* 1910 ; **8** : 241-53.
- (44) Metchnikoff E, Besredka A. Des vaccinations antityphiques. *Ann Inst Pasteur* 1911 ; **25** : 865-81.
- (45) Metchnikoff E. Études biologiques sur la vieillesse. I. Sur le blanchiment des cheveux et des poils. *Ann Inst Pasteur* 1901 ; **15** : 865-79.
- (46) Metchnikoff E, Mesnil F, Weinberg M. Études biologiques sur la vieillesse. II. Recherches sur la vieillesse des perroquets. *Ann Inst Pasteur* 1902 ; **16** : 912-7.
- (47) Metchnikoff E. Études sur la flore intestinale : putréfaction intestinale. *Ann Inst Pasteur* 1908 ; **22** : 929-55.
- (48) Metchnikoff E. Études sur la flore intestinale : poisons intestinaux et scléroses. *Ann Inst Pasteur* 1910 ; **24** : 755-70.
- (49) Metchnikoff E. La vieillesse. *Rev Sci* 1904 ; **2** : 100-5.
- (50) Mathur H, Beresford TP, Cotter PD. Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) fermentates. *Nutrients* 2020 ; **12** : 1679.