

Chapitre 4. Les chemins de la découverte

Dans l'Antiquité, les Grecs furent les premiers à rechercher les causes des phénomènes naturels qu'ils observaient, y compris les maladies. Ils établirent une première « nosologie » des maladies en les regroupant et en les classant selon les symptômes observés, l'évolution aiguë ou chronique, les organes atteints, leur caractère épidémique, leur répartition géographique et leur fréquence. Ces premières descriptions précises étaient essentielles pour établir le diagnostic et découvrir les causes des maladies. À la Renaissance, on redécouvrit le corps en disséquant des cadavres en dépit des interdits religieux. À partir du XVII^e siècle, on chercha à relier les symptômes aux lésions observées à l'autopsie. Puis on examina au microscope les tissus des organes lésés des cadavres. À Padoue, Jean-Baptiste Morgagni (1682-1771) révolutionna la médecine en introduisant une conception anatomique de la maladie qu'il formalisa dans un ouvrage majeur intitulé *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (1741) : les maladies ne viennent pas d'un déséquilibre brumeux mais d'altérations spécifiques de certains organes. Les quatre humeurs étaient des substances (le sang, la bile, le flegme et la mélancolie) que l'on croyait présentes dans chaque être vivant. Il était alors admis que leur équilibre ou déséquilibre au sein d'une personne se répercutait sur son caractère et sa santé. Selon Morgagni, les symptômes sont « le cri des organes souffrants ». Son travail, poursuivi par de nombreux médecins, notamment John Hunter (1728-1793), Claude Bernard (1813-1878) et Rudolf Virchow (1821-1902), aboutit à une classification anatomo-clinique des maladies. Au XIX^e siècle, apparut la nécessité d'un recueil rigoureux des observations cliniques chez l'homme sain (physiologie) et chez les malades (pathologie), aboutissant à la formulation d'hypothèses testables expérimentalement chez l'animal pour expliquer les causes, les symptômes et le déroulement des maladies. C'est cette approche nosologique décrivant de façon précise de nombreuses maladies transmissibles qui permit l'identification des microbes responsables de ces affections.

À cette époque, deux figures dominèrent l'histoire des maladies infectieuses, Louis Pasteur et Robert Koch. Ces deux scientifiques concurrents et parfois ennemis démontrèrent sans ambiguïté le rôle des agents infectieux, en particulier des bactéries dans les maladies infectieuses jetant les bases de leur prévention par l'hygiène et les vaccinations. Louis Pasteur, le normalien, l'aîné sans qui rien n'eut été possible, étudia de nombreuses maladies infectieuses (rage, charbon, choléra des poules...) en s'intéressant surtout à des concepts fondamentaux en immunologie et à la mise au point de vaccins. Robert Koch, le modeste praticien de village, qui consacra ses maigres économies à l'achat d'un microscope et de quelques souris d'expériences, imaginant et fabriquant de nombreux outils de la microbiologie encore utilisés aujourd'hui, contribua de façon majeure à la découverte de microbes responsables de grands fléaux comme le charbon, la tuberculose ou le choléra. Tous deux partagent la stature de scientifiques exceptionnels, curieux de tout et expérimentateurs hors pair et rigoureux.

D'autres personnages vont apparaître dans notre histoire, Armauer Hansen le découvreur du bacille de la lèpre et Alexandre Yersin de celui de la peste. Il faut imaginer l'état d'esprit de ces pionniers, chercheurs infatigables, partagés entre la crainte de mourir en touchant les germes de mort des maladies qu'ils cherchaient dans les cadavres ou chez les patients et l'émerveillement, la fierté de dévoiler un secret, un mystère caché depuis l'aube de l'humanité. En très peu d'années, les principaux germes des grands fléaux de l'humanité furent découverts. Voici l'histoire de la découverte de certains de ces germes qui décimèrent l'humanité.

Créer les outils pour déceler les bactéries

Les premiers agents infectieux identifiés furent les vers et les insectes parasites, comme le sarcopte de la gale, puis les champignons chez l'homme, les animaux et les végétaux. Suivront les bactéries et les virus. La découverte des agents infectieux fut donc très dépendante des innovations techniques, mais aussi des propriétés propres de ces agents pathogènes (taille, multiplication en culture). La première grande vague de découvertes de 1880 à 1900 concerne presque exclusivement des bactéries, surtout celles des grands fléaux comme le charbon, la peste, le choléra, la lèpre, la tuberculose et la syphilis. Les virus viendront ensuite à partir du début du XX^e siècle. L'identification des bactéries (et des champignons) nécessitait donc la mise au point de technologies nouvelles allant d'une bonne observation microscopique à l'obtention de « souches » bactériennes en culture pure (c'est-à-dire l'isolation d'une population homogène de la bactérie causale de la maladie à partir de tissu ou de sécrétions purulentes des patients). Grâce aux découvertes de l'industrie naissante des colorants chimiques, des techniques de coloration furent mises au point pour visualiser les bactéries au microscope. Robert Koch commença à colorer les bactéries en culture par le bleu de méthylène. Paul Ehrlich améliora les colorations par le bleu de méthylène et permit notamment la coloration du bacille de la tuberculose¹.

Une des premières préoccupations des chercheurs dans les années 1870, quand on comprit le rôle des germes, fut la mise au point de milieux nutritifs liquides et solides dans lesquels on pouvait faire se multiplier de grandes quantités de bactéries pour les étudier. À l'époque de Pasteur, on utilisait d'abord des milieux liquides d'origine humaine souvent contaminés, comme l'urine, l'humeur vitrée ou l'ascite. Il était très difficile d'obtenir des cultures pures notamment du fait de contaminations aériennes. Les premiers travaux sur le charbon ont certainement été réalisés avec des cultures contaminées qui entraînaient des variations importantes des résultats. Il fallait donc isoler les bactéries en culture pure. La seule possibilité à l'époque était de diluer les bouillons de cultures jusqu'à ce que l'on obtienne « une et une seule bactérie » par tube. Dès lors on devrait obtenir après sa multiplication une population homogène provenant d'un ancêtre unique. La bactérie prépondérante dans l'échantillon initial devrait être retrouvée dans la majorité des tubes. Les contaminants, en nombre bien inférieur ne pousseront que dans quelques tubes. Joseph Lister en 1878 fut un des tout premiers à utiliser cette méthode de dilution pour isoler en culture la bactérie du « ferment lactique » de Pasteur (*Bacillus lactis*). Cette technique était fastidieuse, aléatoire et difficile à mettre en œuvre. Il fallait innover. On a vu que la première observation de colonies bactériennes propagées date du début du XIX^e siècle quand Bizio observa les colonies « sanglantes » à la surface de la polenta (1819). Ce sont les mycologues qui furent pionniers dans ce domaine. En 1872, le botaniste allemand Oscar Brefeld (1839-1925) pensa solidifier les milieux de culture avec de la gélatine, ce qui lui permit l'obtention de cultures pures de spores fongiques sous forme de colonies. La même année, l'allemand Joseph Schroeter (1835-1894) réussit le tout premier isolement de colonies de bactéries pigmentées sur des milieux solides, des tranches de pomme de terre, pâte d'amidon, pain, albumine d'œuf. En 1881, Robert Koch utilisa à son tour des milieux solides pour isoler les colonies de bactéries. Il publia ses méthodes de culture en milieu solide sur tranche de pomme de terre et sur gélatine. Son collaborateur, Walter Hesse aidé de sa femme Fannie Eilshemius, utilisa en

¹ Le bacille de la tuberculose est singulièrement résistant à décoloration par l'alcool et à l'acide, alors que la majorité des bactéries perdent le colorant si elles sont exposées à l'alcool ou à l'acide. Cette caractéristique propre à cette famille de bactéries (les mycobactéries) a longtemps été utilisée pour leur identification. En 1884, Hans Christian Gram (1853-1918) développa une méthode de coloration avec du violet de gentiane permettant de distinguer les bactéries gardant cette coloration après lavage (Gram positif) de celles qui étaient décolorées par l'alcool (Gram négatif). Cette technique est encore utilisée quotidiennement dans les laboratoires de microbiologie.

1882 pour solidifier les milieux d'isolement des bactéries, l'agar, un extrait d'algues marines utilisé pour solidifier les confitures. Ce support résistant aux hautes températures et à la dégradation par les bactéries est encore largement utilisé aujourd'hui. C'est l'année où Koch isola le bacille de la tuberculose en culture solide. En 1887, un autre collaborateur de Koch, Julius Richard Petri (1852-1921) améliora encore les techniques de culture par l'usage de boîte d'un nouveau type, la « boîte de Petri », encore utilisée aujourd'hui². L'isolement en culture pure des bactéries fut une étape essentielle qui permit leur identification précise et leur caractérisation, notamment par leurs propriétés tinctoriales et métaboliques, et qui ouvrit la voie à la préparation de vaccins.

La lèpre et Armauer Hansen



Figure 1. Gerhard Armauer Hansen (1841-1912), le découvreur du bacille de la lèpre.
©Bergen Offentlige Bibliotek, Bergen.

² Dans ces boîtes de Petri rondes, souvent de 10 cm de diamètre, les microbiologistes coulent leurs milieux nutritifs à base d'agar sur lesquels ils étalent les suspensions bactériennes.

La lèpre est une maladie très ancienne apparue au néolithique et décrite mille ans avant notre ère en Chine et en Inde dans les védas, livres sacrés les plus anciens de l'hindouisme, écrits entre 1300 et 1800 avant J.-C. On la retrouve également dans les écrits assyro-babyloniens datant d'avant le premier millénaire avant J.-C. L'Europe fut probablement contaminée à partir de l'Égypte, et la maladie se répandit à partir de l'Italie. La lèpre fut ravivée entre 1095-1170 au retour des croisades qui favorisèrent certainement sa propagation en Occident. Au XIV^e siècle, Guy de Chauliac (1300-1367) en fit une description très précise. Il pressentit très tôt que le contact avec les lépreux entraînait la maladie, et que celle-ci n'apparaissait qu'après une longue incubation de 5 à 10 ans. Les premières léproseries apparurent dans les environs de Rome au IV^e siècle de notre ère sous l'empereur Constantin et ne disparaîtront d'Europe qu'au XVII^e siècle avec la forte régression de la maladie. À la fin du XIX^e siècle, la maladie avait presque totalement disparu d'Europe, à l'exception de quelques foyers persistants en Scandinavie, au Portugal, en Espagne et en Italie.

Peu de maladies plus que la lèpre a inspiré autant l'horreur, la haine et l'exécration (*Figure 2*).



Figure 2. Patient atteint de lèpre lépromateuse.

On retrouve dans un poème hindou très ancien, daté de 2 500 ans avant notre ère, les imprécations agressives contre le lépreux : « Il outrage la lumière. Qu'on le chasse des villages à coups de pierre et qu'on le couvre d'ordures, lui, ordure vivante. Que les fleuves vivants rejettent son cadavre ». La maladie commence par un rhume de cerveau avec un écoulement nasal persistant et souvent une perte de la sensibilité cutanée, puis apparaissent des nodules ou des taches cutanées étendues à tout le corps et des mutilations horribles comme des nécroses cutanées, ou des effondrements du nez... L'aspect des patients devient presque insoutenable au fur et à mesure de la lente et inexorable évolution de la maladie³. Cette maladie mutilante et dégradante fut associée dans l'Occident chrétien aux péchés ou aux fautes cachées commis par les patients punis par la justice divine. « Cette corruption du corps » a frappé les esprits par un sentiment de répugnance que la

³ La lèpre peut revêtir deux aspects cliniques, une forme tuberculoïde des sujets « résistants », et une forme lépromateuse des sujets « sensibles » d'évolution plus grave. Dans cette forme, on retrouve à l'examen microscopique des lésions cutanées de très nombreux bacilles. Certaines formes « frontières » existent, évoluant vers l'une ou l'autre forme.

vue des lésions inspirait aux gens, surtout quand il s'agissait des personnes de leur propre famille. Au Moyen Âge, les lépreux étaient obligatoirement séparés de la communauté, mis « hors du siècle » avant de rejoindre des hospices spéciaux, les léproseries, où ils étaient reclus le reste de leur vie. Une fosse symbolique était creusée au cimetière dans lequel descendait le malheureux lépreux et le prêtre prononçait les paroles suivantes : « Sois mort au monde et revis en Dieu ». Puis ceux qu'on appelait ladres ou cagots, qui avaient perdu dignité humaine, étaient proscrits et contraints sous peine de mort de quitter leur famille et leurs amis pour aller vivre dans l'horreur au milieu d'autres lépreux jusqu'à ce que mort s'ensuive.

C'est un médecin norvégien, Gerhard Armauer Hansen (1841-1912) qui découvrit en 1873 la cause naturelle de la lèpre. Contrairement aux autres pays européens, les pays scandinaves virent un regain de la lèpre au XIX^e siècle. Cette persistance serait liée au fait que, contrairement au reste de l'Europe, les lépreux ne furent jamais exclus de la communauté, du fait du caractère tolérant des populations scandinaves. En cette fin du XIX^e siècle, la Norvège était un pays très pauvre. Hansen s'installa comme médecin en 1868 à Bergen, sa ville natale où existait un foyer de lépreux parmi des marins vivants dans le plus grand dénuement. On comptait non moins de 3 000 lépreux répartis dans les trois hôpitaux de cette ville. À cette époque, on tentait d'expliquer l'origine de la lèpre par trois hypothèses : la transmission héréditaire, la génération spontanée favorisée par un certain nombre de causes comme la promiscuité, la malnutrition, la saleté, et enfin une cause infectieuse transmise par les malades. À partir de constatations épidémiologiques sur le terrain, ce jeune praticien fut rapidement convaincu que la lèpre était d'origine infectieuse, une hypothèse alors hérétique. Il alla apprendre en Allemagne les techniques d'histopathologie pour étudier au microscope avec des colorations simples les tissus des lépreux. Il chercha des bactéries dans le sang et dans les nodules cutanés. En 1873, il distingua dans des tissus provenant de patients gravement atteints de la lèpre un fourmillement de bâtonnets à l'intérieur des cellules. En revanche, il ne trouva que peu ou pas de ces bâtonnets dans des prélèvements provenant de patients atteints d'une forme modérée de la maladie. On sait aujourd'hui qu'il y a deux formes de lèpre : une forme agressive, la lèpre lépromateuse et une forme plus bénigne, la lèpre tuberculoïde. Il tenta de mettre en culture et d'inoculer à des lapins les tissus de biopsies, sans succès⁴. Sans être tout à fait certain du rôle de ces bâtonnets dans la maladie, il publia ses observations en 1874 dans un mémoire de 88 pages, qui ne lui valut que des sarcasmes. Cela se passa environ 10 ans avant la découverte majeure du bacille de la tuberculose par Robert Koch. Il réussit par la suite à colorer ces bacilles en 1879, l'année où le jeune Albert Neisser (1855-1916) tenta de lui voler sa découverte en se l'attribuant.

Devant l'impossibilité d'inoculer la maladie à l'animal, Hansen réalisa en 1879 pour établir le lien de causalité une expérience humaine éthiquement inacceptable. Avec une aiguille imprégnée de sérosités provenant d'une lésion cutanée (un léprome), il inocula les bacilles dans l'œil d'une patiente déjà atteinte d'une lèpre et put observer l'apparition de nodules caractéristiques dans l'œil ainsi infecté. Cette expérimentation scandaleuse et réalisée sans le consentement de la patiente lui valut un procès retentissant. Poursuivi devant les tribunaux de Bergen, Hansen se défendit en alléguant que ces expériences avaient apporté la preuve de la contagion et qu'il pouvait guérir les lésions cornéennes par l'ablation des nodules. Il fut démis de son poste en mai 1880 du fait de l'absence de

⁴ Aujourd'hui, on ne sait toujours pas cultiver le bacille de la lèpre. Un siècle après la découverte de Hansen, Eleanor Storrs aux États-Unis découvrit en 1968 que le tatou (*Armadillo*) était le seul animal sensible à la lèpre et qu'il pouvait être naturellement contaminé.

consentement mais fut maintenu dans ses responsabilités d'inspecteur général de la lèpre du fait de l'intérêt scientifique de son approche. Pendant ce temps, le nombre des lépreux recensés chutait à 1752 cas en 1875 et à 577 en 1900. Une seule recrudescence eut lieu en Norvège dans les années 1950.

Nombre des misérables marins de Bergen émigrèrent aux États-Unis pour chercher au Nouveau Monde de meilleures conditions de vie, de logement, de nourriture et un avenir pour leur famille. Pour conforter son hypothèse infectieuse, Hansen décida d'aller enquêter sur place pour voir si la lèpre persistait dans ces familles norvégiennes installées aux États-Unis. Si l'hygiène était réellement importante, la lèpre aurait dû disparaître des populations émigrées vivant dans de bonnes conditions de vie. Au contraire, si l'hérédité était en cause, on s'attendrait à sa persistance et, si la théorie de contagion était vraie, à sa propagation dans la population américaine. Parti aux États-Unis en 1887, il retrouva les populations norvégiennes immigrées dans l'Indiana, le Minnesota et le Dakota. Il observa une importante diminution du nombre de lépreux chez les immigrés vivant dans de bonnes conditions d'hygiène. Il constata l'absence de nouveaux cas de lèpre dans les familles norvégiennes en se basant sur les registres hospitaliers et observa jusqu'à trois générations indemnes dans la descendance d'un lépreux. L'hypothèse héréditaire des cagots était éliminée. De retour en Norvège, il étudia les registres dénombrant les cas de lèpre, et s'aperçut que des nouveaux cas de lèpre apparaissaient dans les villages où les lépreux s'étaient installés sans être séparés du reste de la population. Comme au Moyen âge, il vit que le recul de nouveaux cas coïncidait avec un isolement efficace des patients. Ces études confortèrent fortement le rôle du bacille qu'il voyait dans les lésions cutanées des lépreux.

Ce bacille de Hansen est une mycobactérie appelée *Mycobacterium leprae*⁵. La transmission de la maladie est encore mal connue et se ferait par contact direct (cutanée et muqueuse) à partir des malades lépromateux qui élimineraient jusqu'à 100 millions de bacilles par millilitre de mucus nasal. La maladie a une incubation de 3 à 5 ans minimum. Aujourd'hui, la lèpre est en régression, notamment du fait des traitements antibiotiques très efficaces⁶, passant de 11 millions de patients dans le monde en 1975 à environ 5 millions aujourd'hui localisés au Sud-est Asie, en Afrique, en Amérique du Sud et en Inde. En 2000, on comptait près de 670 000 nouveaux cas par an.

⁵ *Mycobacterium leprae* est une bactérie non cultivable. Les données de séquençage du génome de ce pathogène portent témoignage de son origine récente et d'une longue phase de parasitisme pour l'espèce humaine. En effet on a trouvé de nombreux « pseudo-gènes », c'est-à-dire de gènes incomplets ayant perdu leur fonction devenue inutile du fait du parasitisme étroit pour l'homme.

⁶ On utilise des antibiotiques pour traiter la lèpre, les sulfones (dapsone), la clofazimine et la rifampicine, l'antibiotique majeur contre cette maladie. Habituellement, trois antibiotiques sont administrés par voie orale pendant deux ans. On a vu apparaître des bactéries résistantes sous antibiothérapie. La maladie n'est plus contagieuse après 3-4 semaines de traitement.

Robert Koch

Robert Koch (1843-1910) est né à Clausthal, une petite ville luthérienne du Harz. Issu d'une famille cultivée de 11 enfants, vivant dans des conditions modestes, il fit ses études de médecine à Göttingen où il eut comme enseignant Jacob Henle qui avait soutenu en 1840 que les maladies infectieuses étaient dues à des parasites vivants. À la fin de sa formation, Koch pensait émigrer aux États-Unis mais finit, après divers aléas, par s'installer comme médecin généraliste en 1869 dans la petite ville de Rakwitz, dans la province de Posen. Après la guerre de 1870 où il fut engagé volontaire, il s'installa dans le village de Wollstein en Silésie où il resta de 1872 à 1880. Rien ne laissait pressentir le destin extraordinaire de ce jeune médecin. Koch était un naturaliste de cœur qui avait choisi de façon pragmatique la médecine à cause de son penchant pour l'observation de la nature. Il va fonder avec Pasteur un pan entier de la biologie et identifier les microbes du charbon, de la tuberculose et du choléra.

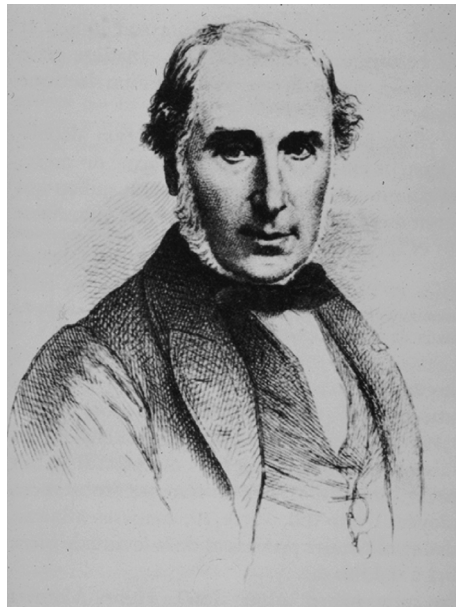
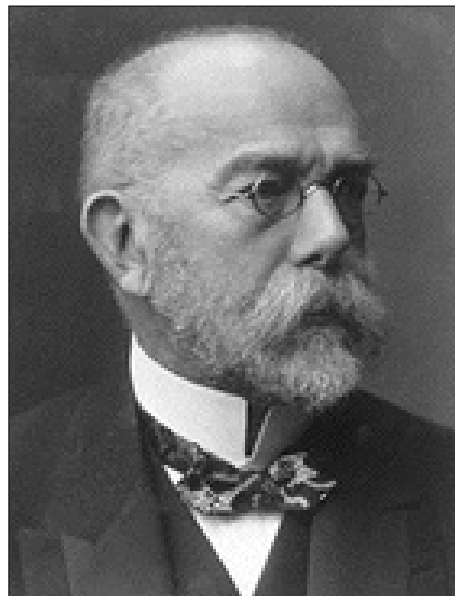


Figure 3. Casimir Davaine (1861-1868)
fit des travaux précurseurs sur le charbon.

Le charbon

À Wollstein, Koch fut confronté à une maladie répandue dans le bétail de la région, le charbon. Cette infection redoutable est transmissible occasionnellement à l'homme. On savait depuis 1845 que le sang des animaux atteints de charbon contenait des bâtonnets vus au microscope par les Français Casimir-Joseph Davaine (1812-1882) et Pierre-François Rayer (1793-1867), puis en 1849 par l'allemand Franz Aloys Pollender (1800-1879). En 1861, Davaine réussit à transmettre expérimentalement la maladie par inoculation de petites quantités de sang d'animaux infectés à des contrôles sains. Puis, de 1863 à 1868, il montra que la présence de « bactériodites charbonneuses » dans le sang était requise pour transmettre expérimentalement la maladie. Cependant, cela ne résolvait pas les problèmes du charbon. On savait que la maladie ne s'acquerrait qu'exceptionnellement par le sang et qu'en revanche, elle

pouvait être contractée par contact avec le sol. Koch démarra son travail sur le charbon en 1873. Il commença à étudier cette maladie sans aucun moyen. Son laboratoire était sa maison de quatre pièces, équipée d'un microscope offert par sa femme. Il confirma par examen microscopique la présence de gros bacilles dans le sang des animaux malades. Il observa le 12 avril 1874 la présence dans les filaments bactériens de petits points transparents, ce qui fut une des toutes premières observations de spores bactériennes (forme « dormante » de la bactérie qui lui permet de survivre longtemps dans le milieu extérieur). Il acheta un nouveau microscope et commença à inoculer des lapins et des souris grises qu'il faisait attraper dans les écuries. Il examina le sang, les ganglions lymphatiques et les tissus des animaux morts de l'inoculation, en particulier la rate. Il vit des bâtonnets partout, y compris dans l'œil où l'humeur aqueuse normalement limpide devenait trouble et pullulant de bacilles. Personne n'avait alors cultivé cette bactérie. Il essaya donc de la cultiver sur l'humeur aqueuse obtenue par recueil de globes oculaires de bétail aux abattoirs. Cela s'avéra un excellent milieu de culture. Koch s'aperçut qu'une température de 30 °C à 35 °C favorisait fortement la culture, de même que l'air, puisque les cultures en boîtes de verre scellées à la paraffine, donc étanche à l'air, étaient moins productives. Comment faire pour incuber ses cultures quand on n'a même pas l'électricité dans sa maison en 1876 ? Il utilisa un brûleur fonctionnant au kérosène qui délivrait une petite flamme chauffant du sable humide disposé dans un plat recouvert de papier-filtre, sur lequel il disposait ses boîtes de culture d'humeur aqueuseensemencée de bactéries. On voit ici toute l'ingéniosité expérimentale de Koch, remarquable qualité qu'il partageait avec Pasteur. En examinant ses cultures vieilles, Koch observa l'allongement progressif des bacilles épais et la formation de spores qui gardaient la propriété de redonner en culture des bacilles épais comme ceux observés dans le sang. Ces « endospores » dormantes expliquaient tout le cycle de transmission de la maladie, notamment la persistance des bactéries dans l'environnement pendant des années dans les « champs maudits » où la maladie resurgissait régulièrement chez les animaux en pâture. Il appela cette bactérie *Bacillus anthracis*.



**Figure 4. Robert Koch (1843-1910),
découvreur du bacille de la tuberculose
et du bacille du choléra, Prix Nobel 1905.**
©Nobel Foundation

Koch, alors âgé de 32 ans, décida de présenter ses données à Ferdinand Cohn (1828-1898), un éminent professeur de botanique de l'Université de Breslau, spécialiste des bactéries classées alors dans le monde végétal. Prenant le train pour Breslau avec toutes ses cultures, ses préparations microscopiques et même ses souris, Koch lui présenta ses résultats qui déclenchèrent l'enthousiasme. Cohn venait lui-même de découvrir qu'une bactérie non pathogène présente dans les infusions de foin, nommée *Bacillus subtilis*, pouvait résister dans l'eau bouillante. Koch utilisa cette bactérie comme témoin, montrant ainsi que le charbon était dû à une seule et unique bactérie. Il montra aussi que la transmission n'était pas liée à un poison libéré dans le sang des animaux car la bactérie restait très virulente même après avoir été inoculée successivement 8 fois sur des boîtes contenant de l'humeur aqueuse du lapin. Ainsi Koch réalisait la toute première démonstration expérimentale du rôle d'une bactérie comme agent d'une maladie infectieuse. Conjointement avec l'article de Cohn sur les spores de *Bacillus anthracis*, celui de Koch intitulé « L'étiologie du charbon, basée sur le cycle de vie de *Bacillus anthracis* »⁷ fut publié en 1876 dans le journal de botanique fondé par Cohn, le *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*. Ces résultats arrivaient en même temps que ceux de John Tyndall (1820-1893) qui publiera l'année suivante un travail sur des bactéries de l'air résistantes à l'ébullition. Enfin, Pasteur qui s'intéressait au charbon à cette époque réalisa une expérience qui confortait le rôle des bâtonnets dans le charbon. Il inocula avec une goutte de sang d'un animal atteint de charbon 50 ml d'urine stérilisée utilisée comme milieu de culture, puis réitéra ce procédé d'ensemencement jusqu'à 100 cultures successives dans des tubes d'urine. La virulence du bacille restait intacte au fur et à mesure des passages. Il montra également que la filtration des cultures ne permettait pas de transmettre le charbon. Pasteur poursuivra son travail en atténuant la virulence de cette bactérie pour préparer un vaccin.

La tuberculose

Robert Koch resta encore quatre années dans son village de Silésie pendant lesquelles il améliora ses méthodes de coloration et de culture sur supports solides, comme la pomme de terre et l'agar. Il se tourna alors vers des germes à l'origine d'infections humaines, d'abord les bactéries des plaies infectées puis de la tuberculose. Il fut alors nommé en 1880 membre du « *Reichs-Gesundheitsamt* » (Bureau Impérial de Santé) de Berlin où il s'installa pour poursuivre sa recherche avec de nombreux élèves. Deux ans après son installation à Berlin, Koch découvrit en 1882 le bacille responsable de la tuberculose.

La tuberculose, phtisie ou « consommation » était un mal mystérieux, fléau millénaire connu depuis l'Antiquité. Hippocrate qui en fit la première description en 460 av. J.-C., la considérait comme une des maladies les plus fréquentes de son époque, alors presque toujours mortelle. Le malade apparaissait consumé par la maladie, émacié, essoufflé, couvert de sueur, livide, toussant. La tuberculose est avant tout une maladie pulmonaire, formant des abcès (des tubercules) dans les poumons, mais peut en fait atteindre n'importe quel organe (rein, testicule, utérus, cerveau...) et même les os (on l'appelle alors mal de Pott). Cette maladie semble être apparue au néolithique, comme en témoigne la présence de lésions osseuses typiques, notamment sur les squelettes de certaines momies égyptiennes datées de 2400 av. J.-C. Largement répandue dans l'Antiquité, la maladie a ensuite suivi les migrations humaines, atteignant les populations de l'Amérique précolombienne, comme l'atteste la découverte récente de l'ADN des bacilles dans les tissus de momies péruviennes du XI^e siècle de notre ère. La tuberculose fit de tels ravages au cours de l'Histoire qu'elle fut appelée la « peste blanche ». La maladie connut une recrudescence importante du XVI^e siècle jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Les taux de mortalité, par exemple au XVIII^e siècle,

⁷ « *Die Ätiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus anthracis* », Robert Koch 1876.

en Amérique du Nord atteignaient 300 pour 100 000 habitants avec un pic à 1 600 pour 100 000 habitants en 1800. Ces « fièvres de l'âme », comme on appela la phtisie au XIX^e siècle, emportèrent de nombreux personnages célèbres : Anton Tchekhov, Frédéric Chopin, René Laennec, Franz Kafka, Robert Stevenson, les sœurs Brontë, le poète John Keats, pour n'en citer que quelques-uns.

Depuis l'Antiquité, deux hypothèses se sont opposées sur l'origine de la tuberculose, maladie héréditaire ou maladie transmissible. Les auteurs de l'Antiquité avaient perçu le danger de demeurer au contact des patients tuberculeux. Aristote croyait à la transmissibilité par l'haleine. L'Athénien Isocrate (436-338) faisait dire à un jeune homme dont le père venait de mourir de tuberculose : « Mes amis m'engageaient à me garantir moi-même en me disant que la plupart de ceux qui avaient soigné cette maladie en étaient devenus les victimes ». Cependant contrairement aux lépreux, les patients tuberculeux ne furent pas isolés, notamment au Moyen Âge. En 1546 Fracastor avait parfaitement décrit la contagiosité de la tuberculose. Cette idée du caractère contagieux de la tuberculose réapparut d'abord à Padoue en Italie dès 1621 dans un arrêté municipal interdisant la vente d'objet ou de linge ayant appartenu à des tuberculeux. En 1699, un édit de la République de Lucques exigeait la déclaration obligatoire des malades ou des suspects de tuberculose, préconisant d'incinérer les objets, vêtements et linges ayant appartenu à des malades tuberculeux pour prévenir la contagion. Dans cette même ville, la municipalité imposa en 1737 de regrouper les tuberculeux dans un local spécial en leur interdisant l'accès à l'hôpital général. De telles mesures seront suivies au cours du XVIII^e siècle à Florence, Venise, Rome, Naples et dans certaines villes d'Espagne comme Valence, mais resteront confinées aux pays de l'Europe du sud. En 1720, le médecin anglais Benjamin Marten (1690-1751), dans une publication intitulée « *New theory of consumptions* » (« Nouvelle théorie de la consommation ») a posé pour la première fois l'hypothèse que la tuberculose puisse être due à « d'étonnantes créatures vivantes minuscules » qui pourraient « survivre dans nos sucs et nos vaisseaux ». Marten proposa que la consommation puisse être contractée par une personne saine à partir de l'air rejeté des poumons de patients tuberculeux, surtout en vivant dans une certaine promiscuité avec lui, par exemple en dormant dans le même lit. Cette hypothèse basée sur des observations épidémiologiques était remarquable en ce début de XVIII^e siècle. De façon paradoxale malgré l'extension de la maladie à l'époque Romantique, l'hypothèse de la transmission héréditaire allait progresser au cours du XIX^e siècle au détriment de la théorie de la contagion jusqu'aux découvertes de Villemin et de Koch.

Malgré cela, les patients commencèrent à être isolés vers le milieu du XIX^e siècle, avant la découverte de la cause bactérienne de la tuberculose. La création des sanatoriums en Europe vint des idées de Hermann Brehmer (1826-1889), un botaniste allemand originaire de Silésie. Souffrant de tuberculose, il était parti sur les conseils de son médecin dans l'Himalaya pour trouver un climat plus sain pour sa maladie. Il guérit et de retour en Europe écrivit une thèse de doctorat intitulée *La tuberculose est un mal curable* parue en 1854. Cette même année, il construisit à Gorbardsdorf le premier sanatorium pourvoyant une nourriture saine à des patients constamment exposés à un air pur et frais. Des sanatoriums se mirent progressivement en place à partir de cette date dans toute l'Europe et aux États-Unis. Ils eurent une double fonction, isoler les patients, source d'infection, et favoriser la guérison par une vie au repos et un régime approprié. Parallèlement à l'amélioration des conditions sociales et sanitaires des populations à partir de la fin du XIX^e siècle, ces institutions devinrent un outil puissant de lutte contre la tuberculose qui décimait alors les populations. Ainsi, la prévalence de la maladie chuta au cours du XIX^e siècle, bien avant la vaccination par le BCG et les antibiotiques antituberculeux pour atteindre des taux de 1 à 10 pour 100 000 habitants après 1950 dans les pays industrialisés.

L'histoire de la découverte de l'agent de la tuberculose prend ses racines dans les travaux des anatomistes et des physiologistes. C'est au XVII^e siècle que le physiologiste François de la Boe, dit Sylvius (1614-1672), observa des lésions caractéristiques de la maladie, les tubercules visibles dans des poumons et dans d'autres organes de patients décédés. Il relata ses découvertes dans un ouvrage intitulé *Opera medica* et publié après sa mort en 1679. À cette époque, l'anatomiste Anglais Thomas Willis (1621-1675), puis en 1702 Jean-Jacques Manget (1652-1742) décrivent des lésions pulmonaires chez les patients morts de tuberculose : la tuberculose « miliaire » avec ses innombrables « grains de mil » disséminés dans les deux poumons et la fibrose chronique infiltrant les poumons à l'origine d'insuffisance respiratoire. Il fallut attendre 1865 pour qu'un médecin militaire français Jean-Antoine Villemin (1827-1892) démontre pour la première fois que la « consommation » pouvait être transmise expérimentalement de l'homme au bétail et du bétail au lapin. Devant l'Académie de Médecine, ce jeune professeur de l'École du Val de Grâce, présenta le 5 décembre 1865 une communication sur « *La nature et la cause de la tuberculose* ». Il écrivait : « La tuberculose est l'effet d'un agent causal spécifique, d'un virus. Cet agent morbide doit se trouver, comme ses congénères, dans les éléments morbides qu'il a déterminé par son action directe, sur les éléments normaux des tissus affectés. ». Bien sûr, cette communication laissa totalement incrédule cette noble assemblée qui, comme tout le monde à l'époque, pensait que la tuberculose était une maladie héréditaire. Villemin poursuivit ses travaux qu'il publia en 1869 dans un mémoire intitulé *De la propagation de la phtisie*. Il y montrait que l'inoculation d'un tubercule, nodule inflammatoire qui se forme dans les poumons des tuberculeux, pouvait transmettre la maladie à l'animal de laboratoire. La prétendue hérédité n'est que le résultat d'une contamination précoce d'origine familiale. Villemin avait donc réussi à transmettre la tuberculose aux animaux de laboratoire, mais pourquoi n'avait-il pas pu mettre en évidence l'agent causal à l'examen microscopique ?

La réponse fut apportée par Robert Koch qui commença ses premières expériences sur la tuberculose le 18 août 1881. Huit mois plus tard, le 24 mars 1882, il fit devant la Société de Physiologie de Berlin une conférence restée célèbre, publiée trois semaines plus tard. Il mettait en évidence le bacille de la tuberculose, appelé aujourd'hui *Mycobacterium tuberculosis*. Koch connaissait les travaux de Villemin et avait accès à des prélèvements provenant des patients d'un service de tuberculeux de l'hôpital de la Charité de Berlin. Sa découverte est en tout point remarquable. Koch utilisa toutes les techniques qu'il avait mises en œuvre les 6 années précédentes, la microscopie, la coloration des tissus, l'isolement des cultures pures, l'inoculation à l'animal. Il inocula d'abord des cobayes avec des tissus de patients morts de tuberculose, et réussit à transmettre la maladie, comme l'avait démontré avant lui Villemin. Il travailla sur des tubercules fraîchement développés dans les tissus de cobayes, et utilisa de multiples procédures de coloration pour essayer de voir les bactéries dans les tissus. Cela constituait une difficulté majeure car le bacille de la tuberculose est difficile à visualiser par coloration du fait de la nature « cireuse » de sa paroi riche en acides gras qui empêche les colorants de pénétrer la bactérie. En utilisant le bleu méthylène, il vit de très fins bacilles seulement dans les préparations provenant de matériels tuberculeux. En utilisant un second colorant brun, la vésuvine, il visualisa les bacilles bien plus efficacement et put les photographier. Il démontra la présence de ces bacilles dans les tissus pulmonaires de tous les patients tuberculeux et ne les retrouva jamais chez des patients présentant d'autres affections. Surtout il réussit à cultiver cette bactérie à partir des tubercules. Ces premiers essais furent des échecs en utilisant des milieux nutritifs comparables à ceux utilisés pour le bacille du charbon. Utilisant du sérum sanguin coagulé en tube, incubé à 37 °C, il put alors voir avec émerveillement que des colonies minuscules apparaissaient après deux semaines d'incubation. Il inocula ensuite

directement des cobayes avec les bactéries en culture, reproduisant facilement la maladie. Au cours de son exposé, Koch avait amené avec lui toutes ses préparations microscopiques, ses tubes en culture, comme il avait fait pour présenter ses résultats devant Cohn. C'est donc une technique « triviale » de coloration des bacilles qui permit de dévoiler le mystère de l'origine de cette maladie demeuré caché depuis des millénaires. Il put déclarer : « Désormais nous n'avons plus affaire dans la lutte contre le terrible fléau de la tuberculose à quelque chose de vague et d'indéterminé, nous sommes en présence d'un parasite visible et tangible. Nous savons que ce parasite ne trouve des conditions d'existence que dans le corps de l'homme et des animaux [...]. Il en résulte qu'il faut s'attacher à tarir les sources d'où dérive l'infection ». Cette conférence fut suivie d'un lourd silence sans applaudissement, sans débat, sans question. Cette nouvelle sensationnelle fit le tour du monde. Par la suite, Koch prépara la tuberculine, un extrait filtré de cultures du bacille de la tuberculose, qu'il tenta d'utiliser pour traiter la tuberculose, sans succès. La tuberculine devint un précieux test diagnostique de tuberculose ⁸.

Jusqu'à l'apparition des antibiotiques antituberculeux, il existait très peu de moyens pour traiter la tuberculose. L'Italien Carlo Forlanini (1847-1918) montra en 1892 que la création d'un pneumothorax artificiel (par injection d'air dans la cavité thoracique créant une rétraction du poumon infecté) entraînait une amélioration de l'évolution de la maladie. Cette technique agressive qui « détruisait » le poumon malade se répandit en Europe. Parallèlement, l'apparition de la radiologie en 1895 à partir de la découverte de Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) permit des progrès dans le dépistage et le suivi de la tuberculose pulmonaire. La découverte du bacille de Calmette et Guérin (BCG), une souche atténuée d'un bacille de tuberculose bovine utilisé comme vaccin encore aujourd'hui contribua fortement à renforcer l'immunisation de la population. Puis à partir des années 1940, la découverte de plusieurs antibiotiques antituberculeux, tels que la streptomycine utilisée en novembre 1944 chez l'homme, puis le p-aminosalicylique acide (PAS) (1949), l'isoniazide (1952), la pyrazinamide (1954), la cyclosérine (1955), l'éthambutol (1962), et la rifampicine (1963) permit enfin de traiter de façon efficace la tuberculose. On estime aujourd'hui que 3 millions de personnes meurent de tuberculose chaque année. Dans les pays industrialisés, après une décroissance régulière de la tuberculose depuis la fin du XIX^e siècle, on assista à partir des années 1985 à une stabilisation de l'incidence de la tuberculose. Ceci est probablement dû à l'augmentation du nombre des patients atteints de sida, très sensibles aux infections, dont la tuberculose. La fin du XX^e siècle a aussi vu l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à plusieurs antibiotiques du fait de l'interruption trop précoce des traitements, notamment par les patients toxicomanes, ce qui pourrait rendre très difficile le traitement de la tuberculose.

Le choléra

Le choléra est une maladie de la misère, de la malnutrition et de la surpopulation qui entraîne une diarrhée gravissime. On retrouve sa trace dans des textes sanscrits datant de 2 500 ans avant J.-C. Jusqu'au XIX^e siècle, la maladie sembla confinée aux deltas du Gange et du Bangladesh dans le sous-continent indien. Un officier de Vasco de Gama en fit une première relation en 1503, décrivant une épidémie de diarrhées cataclysmiques rapidement mortelles en quelques heures, entraînant 20 000 morts à Calicut. À partir de 1817, avec l'es-

⁸ La tuberculine est injectée en faible quantité dans la peau d'un sujet (voie intradermique). En cas d'exposition préalable aux bacilles, une forte réaction inflammatoire cutanée apparaît en 2 ou 3 jours au point d'inoculation, avec une induration plus ou moins rouge. En revanche si le sujet n'a jamais été exposé, on n'observe pas de réaction. Ce test est toujours utilisé aujourd'hui lorsque l'on suspecte une tuberculose.

sort de la marine à vapeur, le choléra se mit à vagabonder à travers le monde du fait de l'accélération des moyens de communication par voie maritime, évoluant en sept pandémies⁹. Faisant irruption en Europe, le choléra entraîna une mortalité qui souvent dépassait 50 % des patients. Il faut imaginer le chaos qu'entraînaient ces épidémies, des malades souffrant brutalement de crampes horribles, avec des vomissements en fusée, agonisant dans des flots de diarrhée aqueuse, les yeux exorbités par la déshydratation comme terrifiés par la mort qui allait couper le fil de leur vie. On les trouvait morts dans la rue, abandonnés à leur domicile, parfois des familles entières étaient décimées en quelques heures. Les cimetières étaient tellement pleins que les inhumations étaient interdites par voie d'affiche. Où mettre les morts ? Les autorités parfois fuyaient les épidémies, mais on trouvait aussi quelques héros.

Bien qu'on ne sache rien de l'origine de la maladie ni de son caractère contagieux, on avait la conviction que les malades étaient dangereux et le choléra suscita très tôt un grand mouvement d'hygiène publique. On prit alors dans toute l'Europe des mesures d'isolement qui nous paraissent aujourd'hui évidentes et logiques. Cependant, les barrières sanitaires n'ont jamais pu empêcher la diffusion du choléra¹⁰, du fait de la présence silencieuse du germe de mort chez de nombreux porteurs sains. Un médecin anglais, John Snow (1813-1858) allait faire considérablement progresser la connaissance sur l'épidémiologie du choléra par des observations de simple bon sens. Très jeune étudiant en médecine, il avait connu l'épidémie dévastatrice de 1831-1832 à Londres. Il avait acquis la conviction que le choléra n'était pas communiqué par l'air ou les miasmes émis par les patients, selon la théorie admise à l'époque. En effet, il avait soigné de nombreux patients sans contracter la maladie et sa localisation à l'intestin lui suggérait une contamination par ingestion. Il publia en 1849 un bref article intitulé « *On the mode of communication of cholera* » où il suggérait que le choléra est une maladie contagieuse due à un poison qui se reproduit dans le corps humain et est trouvé dans les vomissements et les selles des patients. Pour lui, l'eau contaminée par le poison était le principal, sinon le seul vecteur de la maladie. Ce mémoire prémonitoire reçut un prix de l'Institut de France.

Snow put prouver la réalité de sa théorie au cours d'une épidémie de choléra qui éclata à Londres en août et septembre 1854. Travaillant sur le terrain, Snow suivit de près l'évolution de l'épidémie. En colligeant le domicile des patients cholériques et le registre des décès, il s'aperçut que la plupart des patients morts habitaient au voisinage de pompes à eau. L'épicentre de l'épidémie fut ainsi localisé dans le quartier au coin de *Broad Street* et de *Cambridge Street*. Il répertoria près de 500 morts en 10 jours à cet endroit où était sise une pompe devenue fameuse. Sur intervention de Snow, les autorités interdirent l'usage de la pompe, ce qui stoppa l'épidémie dans le quartier. Par ailleurs, Snow fut frappé par le fait que les 535 ouvriers d'une usine localisée à *Poland Street* au cœur d'un quartier fortement touché par le choléra furent largement épargnés par la maladie. L'usine n'était pas alimentée par l'eau contaminée de la Tamise mais avait son propre puits et les ouvriers ne buvaient que de la bière ! Snow étudia alors les conditions de distribution de l'eau potable à Londres. La ville était approvisionnée par deux compagnies de distribution des eaux, la *Lambeth Waterworks Company* et la *Southwark and Vauxhall Company*. Toutes les deux fournissaient la ville à partir de l'eau de la Tamise pompée au sein même de la cité et donc polluée par les égouts de la

⁹ Depuis le début du XIX^e siècle, on a dénombré sept pandémies de choléra. La première dura de 1817 à 1824, atteignant surtout l'Est de l'Europe. La 2^e pandémie atteignit l'Europe de l'Ouest de 1829 à 1837, la 3^e de 1840 à 1860 est celle de la découverte de Snow, la 4^e dura de 1863 à 1875, la 5^e de 1881 à 1896 est celle de la découverte de *Vibrio cholerae* par Robert Koch, la 6^e s'étalant de 1899 à 1923. La 7^e pandémie qui sévit encore aujourd'hui débuta en 1960, touchant l'Afrique en 1970 et l'Amérique latine en 1991, deux continents où le choléra était inconnu et où il s'est implanté à l'état endémique. En 1992, une nouvelle souche de *Vibrio cholerae* dite O139 est apparue en Inde et au Bangladesh et menace de déclencher une 8^e pandémie.

¹⁰ Casimir Perrier, premier ministre du roi Louis-Philippe, avait édicté des mesures d'hygiène strictes et érigé des barrières sanitaires très contrôlées à Paris, au cours d'une célèbre épidémie de choléra qui frappa la capitale en 1832. Il mourut du choléra cette même année à Paris. En effet, ces barrières n'empêchent pas la propagation de la maladie par les porteurs sains.

ville. Lors de la réapparition du choléra en 1854, Snow montra que la mortalité du choléra était de 315 pour 10 000 foyers (40 046 habitants) desservis par la *Southwark and Vauxhall Company* contre 37 pour 10 000 foyers (26 107 habitants) desservis par la *Lambeth Waterworks Company*. Faisant une étude rétrospective, Snow constata qu'en 1849 la mortalité par choléra avait été similaire entre les zones alimentées par ces compagnies des eaux. Les germes dans les deux zones étaient donc de virulence similaire. Cependant, la *Lambeth Waterworks Company* consciente des problèmes de pollution par les égouts avait décidé en 1852 de porter sa zone de pompage à 22 miles en amont de la ville, évitant ainsi la contamination de l'eau potable par les égouts. Ainsi, John Snow avait montré dès 1855 que l'eau de boisson polluée par les égouts transmettait le choléra, à une époque où l'on ne savait rien des causes des infections. Après avoir été l'un des premiers à travailler sur l'anesthésie à l'éther, Snow mourut prématurément à 45 ans en 1858, inconnu.

Le premier à avoir observé l'agent du choléra fut un professeur d'anatomie à Florence, Filippo Pacini (1812-1883), un italien fils d'un humble cordonnier, ancien ecclésiastique et médecin expert en microscopie. Au cours d'une épidémie de choléra qui éclata à Florence en 1854, Pacini examina au microscope les tissus intestinaux de patients morts du choléra en pratiquant des autopsies immédiatement après leur mort. Il découvrit un bacille en virgule qu'il appela *Vibrio* dans une publication intitulée *Observations microscopiques et déductions pathologiques sur le choléra*, mettant en exergue sa relation avec la maladie sans toutefois en apporter la preuve. Ce travail resta complètement ignoré de la communauté scientifique jusqu'à la découverte de Robert Koch. Pacini continua ses études sur le choléra jusqu'en 1880 en décrivant la fuite aqueuse massive au moment des diarrhées et le traitement par réhydratation apportant l'eau et le sel par voie veineuse pour compenser les pertes diarrhéiques.

Pour être définitivement au Panthéon des Sciences, Robert Koch identifia le bacille du choléra. À l'occasion d'une épidémie de choléra qui éclata à Damiette en Égypte en juin 1883, Koch se rendit à Alexandrie avec un groupe de collègues allemands au mois d'août 1883 dans le but de découvrir le germe de cette maladie. Examinant des prélèvements de muqueuse intestinale à l'autopsie de patients morts de choléra, il observa, comme Pacini, un bacille en virgule, un vibron tapissant cette muqueuse sans envahir les parois intestinales. N'ayant pas le matériel pour l'isoler en culture pure, il essaya d'infecter des animaux avec le matériel contaminé, sans succès. C'est alors que survint la mort tragique de Louis Thuillier (1856-1883), un jeune médecin de 27 ans, membre d'une mission française concurrente envoyée à Alexandrie pour étudier le choléra. Cet épisode rappelle les risques importants que prenaient à cette époque ces chercheurs. Tandis que l'épidémie déclinait en Égypte mais restait très active en Inde, Koch décida de se rendre à Calcutta dès la fin 1883 pour y poursuivre sa recherche. Le 7 janvier 1884, il annonça par dépêche qu'il avait isolé le bacille du choléra en culture pure. On l'appellera *Vibrio cholerae*. Il le décrivait comme un bâtonnet droit ou incurvé en virgule, se multipliant rapidement dans l'eau stagnante et contaminée de matières organiques. Il trouva que le bacille n'était pas retrouvé dans des diarrhées en dehors du choléra mais était massivement présent dans les « grains de riz » trouvés dans les selles de malades cholériques. Il ne put cependant reproduire chez l'animal la maladie que l'on sait très spécifique de l'espèce humaine. À son retour en mai 1884, il fut accueilli à Berlin en héros. En 1885, Koch fut nommé professeur d'Hygiène à l'Université de Berlin, puis directeur du nouvel Institut d'Hygiène. Il continua à travailler et à voyager à travers le monde pour lutter contre les maladies infectieuses humaines ou animales. Koch fut couvert d'honneur et reçut en 1905 le prix Nobel de Médecine.

Après la gloire de Koch, il est juste aussi de rappeler les efforts d'inconnus qui ont permis de traiter efficacement le choléra. Au XIX^e siècle, on ne comprenait pas pourquoi les malades mouraient. Certes, quelques rares médecins, comme le Dr William B. O'Shaughnessy

(1809-1889) en 1831, puis l'année suivante, le Dr Thomas Latta, un chirurgien de Leith, avaient pressenti que la vraie cause de la mort rapide des patients était la déshydratation induite par la diarrhée, et tentèrent de traiter les patients avec des perfusions intraveineuses d'eau salée non stérile, pratiquées avec des plumes d'oie, ce qui améliorait l'état des patients mais entraînait de graves thromboses et phlébites suppurées (infections des veines perfusées). D'autres praticiens essayèrent à l'époque de faire boire les patients tous les quarts d'heures, avec quelques succès. Mais dans l'ensemble, la déshydratation fut totalement méconnue et les traitements les plus farfelus furent proposés, sans succès autres que ceux d'une évolution naturelle parfois favorable de la maladie. Au milieu du XX^e siècle, Daniel Darrow en 1940 travaillant au *John Hopkins Hospital* montra l'intérêt thérapeutique des solutions de chlorure de sodium administrées par voie orale, mais la réabsorption du sel restait faible chez les patients diarrhéiques. Un physiologiste américain, P.F. Curran, fit une observation qui allait sauver des centaines de milliers de vie. En travaillant sur des intestins isolés de rat, il montra en 1960 que le glucose additionné aux solutions salées stimulait fortement la réabsorption du sodium¹¹. Le Dr N. Hirschborn confirma en 1966 l'efficacité des solutions salées additionnées de sucre administrées par voie orale chez des cholériques au Bangladesh. Dès 1970, l'emploi des solutés de réhydratation de l'UNICEF basés sur ce principe s'était généralisé, sauvant des centaines de milliers d'enfants diarrhéiques tous les ans. Ces solutés permettaient la réhydratation orale de ces enfants, même ceux atteints de choléra grave, sans recours à la perfusion veineuse. Les antibiotiques n'étant qu'un appoint à la réhydratation dont dépend la survie des patients.

La peste et Alexandre Yersin



Figure 5. Alexandre Yersin (1863-1943), découvreur du bacille de la peste.
© Institut Pasteur.

¹¹ P.F. Curran, « Na, Cl, and water transport by rat ileum in vitro ». *The Journal of General Physiology*, 1960, 43, 1137-1148.

Alexandre Yersin (1863-1943) est vraiment un personnage extraordinaire, bactériologiste, explorateur, géographe et agronome français d'origine suisse. Né près de Morges en 1863, il débuta ses études de médecine à Marburg en Allemagne pour les finir à Paris en 1885, dans le laboratoire du professeur Cornil à l'Hôtel-Dieu. Au cours de ses études, il se blessa en disséquant un patient mort de rage. Envoyé en consultation à l'institut Pasteur, il y resta à partir de 1886 comme assistant d'Émile Roux¹² (1853-1933). C'est avec lui qu'il fit sa première découverte fondamentale, celle de la toxine diphtérique en 1888, et soutint cette même année une remarquable thèse de médecine sur la tuberculose. Il décida de tout abandonner et de partir comme médecin des Messageries Maritimes (1890) sur la ligne Indochine-Philippines, puis en 1892 comme médecin du Service de santé colonial. C'est alors qu'une épidémie de peste éclata dans le Yunnan en Chine. À la fin du XIX^e siècle, la peste existait à l'état endémique en Chine du Sud. En 1892, un réveil de foyers en dans cette région inquiéta les autorités françaises d'Indochine. La peste atteignit Canton en 1894, puis Hong-Kong et Amoy, un autre port de la côte de la Chine du Sud, faisant de terribles ravages avec plus de 100 000 morts à Canton. Yersin fut chargé d'une mission officielle par le gouverneur général d'Indochine : « Étudier la peste du Yunnan, en trouver la cause, étudier la marche épidémique et dicter les conditions de protection les plus efficaces ». Vaste mission s'il en fut pour un seul homme, à une époque où rien n'était connu sur les origines de cette maladie !

La peste était connue depuis l'époque de l'empereur Justinien au VI^e siècle. Une terrible pandémie avait ravagé tout le pourtour méditerranéen, sans pénétrer l'Europe continentale du fait du faible développement des voies de communication. Cette première vague aurait entraîné plus de 100 millions de morts en 50 ans¹³. Le fléau réapparut au Moyen Âge pour ouvrir une époque d'épouvante dans une Europe en gestation. Dans la fresque intitulée « Le triomphe de la mort » au *Campo Santo* de Pise, on peut admirer de brillants seigneurs caracolant à cheval, jeunes et beaux, enivrés par la vie, qui voient soudainement s'ouvrir sous leur pas des cercueils pleins de corps en décomposition. Ainsi frappait la « peste noire », sans distinction, imprévisible, comme une malédiction. Elle revint en ce soir d'octobre 1347 où douze galères génoises entrèrent dans le port de Messine. Fuyant le port de Kaffa en Crimée, alors assiégé par les Tartares, ces galères avaient vu en deux semaines de navigation plus de la moitié de leurs occupants périr de pestilence. Elles amenaient la peste de l'Orient. À Messine, on ne voulut pas d'eux mais il était trop tard. Quelques heures après leur passage, les premières victimes tombèrent. Les populations prises de panique se dispersèrent en propageant le mal dans toute l'Italie. Dès le printemps 1348, la peste diffusait dans toute l'Italie et gagnait l'Autriche, les rives de l'Adriatique, les Balkans, la Suisse, l'Allemagne, puis le pays d'Oc, l'Espagne, les Baléares et la France, transformant en charniers Marseille, Montpellier, Narbonne, Toulouse et Avignon, la ville du Pape. En 1349, elle gagna les

¹² Émile Roux était aussi un chercheur extraordinaire. D'origine modeste, il fit ses études médicales à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, mais esprit frondeur peu enclin à la discipline, il fut chassé de l'armée et devint l'aide-préparateur d'Émile Duclaux, professeur à l'Institut d'Agronomie, collaborateur de Pasteur. C'est ainsi que Roux travailla avec Pasteur et passa sa thèse de médecine sur « L'étiologie du charbon ». Il fit de nombreuses contributions scientifiques sur le vaccin contre le charbon et la toxine diphtérique. Il sera par la suite Directeur de l'institut Pasteur jusqu'à sa mort en 1933.

¹³ Depuis le début de l'ère chrétienne, trois pandémies de peste se sont succédées. La 1^{re} pandémie, dite peste de Justinien, eut lieu de 541 à 767 sur tout le pourtour bassin méditerranéen, touchant les pays musulmans. La 2^e pandémie, la célèbre « peste noire » partit d'Inde et atteignit l'Europe en 1348, où elle fut responsable de 25 millions de morts en moins de deux ans (25-30 % de la population). Cette pandémie continua à sévir de façon importante en Europe par multiples résurgences dont la dernière fut la terrible peste de Marseille en 1720. Elle semble s'être éteinte vers 1850. La 3^e pandémie partit de Chine en 1891 et se répandit dans le monde entier, y compris en Amérique et en Australie. La peste existe aujourd'hui à l'état endémique dans divers pays, dont les États-Unis d'Amérique, avec quelques résurgences épidémiques notamment en Inde récemment. En 1999, sur les 2 603 cas humains rapportés dans le monde, on compte 212 morts (mortalité de 10 % environ).

Flandres, l'Angleterre, les ports de la Hanse et les pays scandinaves, ainsi que l'Islande qui perdit la presque totalité de ses habitants (Figure 6).

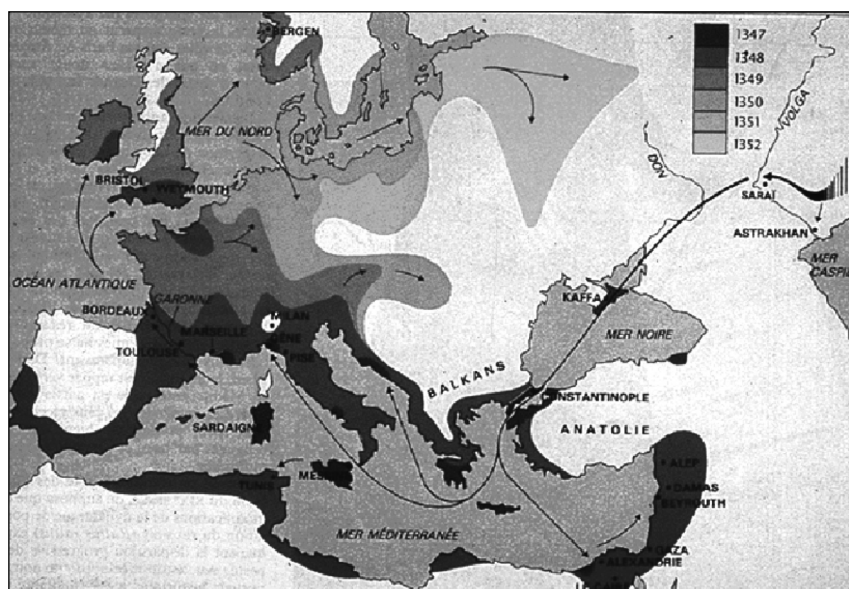


Figure 6. Carte indiquant la propagation de la peste noire entre 1347 et 1352.

La peste aurait fait en Europe près de 25 millions de morts, soit un tiers de la population, ainsi que de nombreuses victimes dans tout le monde musulman. Les formes pulmonaires et buboniques de la peste furent bien décrites par les médecins de cette époque, comme Guy de Chauliac, médecin à Avignon, et Gabatius de Sainte-Sophie, médecin à Padoue. La peste peut revêtir trois formes : la peste bubonique qui suit la piqûre par une puce infectée. La bactérie gagne et se multiplie dans le ganglion le plus proche qui devient très inflammatoire et douloureux. La peste pneumonique est une forme plus rare de la maladie, de loin la plus mortelle. Elle se propage par des gouttelettes en suspension dans l'air lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue ou par contact avec des liquides organiques infectés (urines, larmes, etc.). Elle peut se propager par contact avec des vêtements ou de la literie contaminés par des liquides organiques infectés. La peste septicémique (dissémination dans tout l'organisme) succède à une peste bubonique ou pneumonique. Elle est presque quasiment mortelle sans traitement. L'Empereur byzantin, Jean Cantacuzène (1293-1383) rapporte à Constantinople : « L'invasion s'est lancée par une fièvre très aiguë. Les malades perdaient l'usage de la parole et paraissaient insensibles à ce qui se passait autour d'eux [...]. Les poumons ne tardaient pas à s'enflammer. De vives douleurs se faisaient sentir dans la poitrine ; des crachats sanglants étaient émis et l'haleine d'une horrible fétidité. La gorge et la langue brûlées par la chaleur excessive étaient noires et ensanglantées ». Apparaissaient aussi des tuméfactions aux aisselles et aux aines donnant des phlegmons entraînant la mort rapide ». Jean Boccace (1313-1375) pouvait écrire dans le *Décameron* vers 1350 : « En ce temps-là on déjeunait le matin avec ses parents et ses amis ; on dînait le soir avec ses ancêtres dans l'autre monde ».

Si la peste avait épargné l'Europe avant la peste noire de 1347, c'était notamment à cause de la faible densité de rats. Depuis l'Antiquité, l'Europe était infestée par le rat noir (*Rattus rat-*

tus) très sensible à la peste. Originaire d'Asie du Sud-est et d'Inde, ce rat aurait atteint la Palestine vers le VII^e siècle avant notre ère, puis allant du delta du Nil à la côte syrienne, il colonisa progressivement toute l'Europe méditerranéenne entre le IV^e et le II^e siècle avant notre ère. Il fit son apparition en Europe continentale dès le I^{er} siècle de notre ère, et colonisa progressivement toutes les provinces européennes de l'empire romain. Du fait de sa sensibilité au froid, le rat noir est condamné sous ces latitudes à vivre à l'intérieur des maisons la plus grande partie de l'année et sa dissémination en Europe fut intimement liée aux mouvements des hommes. Il est établi que la population de rats augmenta en Occident de façon très importante entre le XII^e et le XIV^e siècle, du fait de la croissance économique, démographique et urbaine qui survint à cette époque. Il est aussi possible que les vaisseaux venant d'Orient aient contribué à importer massivement le rat noir à partir de la fin du XII^e siècle. Ces rats colonisèrent les greniers, s'infiltrèrent partout dans les villes, s'appêtant à propager la peste noire avec leurs puces. Les gens les plus fréquemment frappés par la peste furent ceux qui vivaient au contact de rats, les bouchers, les équarisseurs ou les boulangers. Lors des veillées funèbres, les puces quittaient les cadavres pour infester les familles en prière. C'est probablement cette densité de rats au contact proche des populations urbaines qui explique l'explosion de l'épidémie. L'émergence de la peste au XIV^e siècle pourrait être la conséquence lointaine de changements climatiques touchant la région des hauts plateaux de l'Asie Centrale. Une longue période de sécheresse au cours des XII^e et XIII^e siècles pourrait avoir provoqué des migrations de rongeurs sauvages en quête de nourriture vers les villages (tels que le tarbagane et la marmotte d'Asie). Ces rongeurs souvent infectés de façon endémique par la peste auraient contaminé les rats. La peste se propagea ainsi de proche en proche pendant des décennies vers l'Ukraine où elle partit pour l'Europe en 1347.

Les ravages de la peste noire entraînent un dépeuplement des campagnes, une raréfaction de la main-d'œuvre, brigandages, jacqueries, remaniements sociaux profonds du fait de la disparition de familles aristocratiques toutes entières. La peste était une inexplicable malédiction, imprévisible, disparaissant pendant des décennies et pouvant émerger de façon inattendue, sans raison apparente. En 1947, Albert Camus écrivait dans l'épilogue de son roman « *La peste* » : « Il savait ce que cette foule en joie ignorait, et qu'on peut lire dans les livres, que le bacille de la peste ne meurt ni ne disparaît jamais, qu'il peut rester pendant des dizaines d'années endormi dans les meubles et le linge, qu'il attend patiemment dans les chambres, les caves, les malles, les mouchoirs et les paperasses, et que, peut-être, le jour viendrait où, pour le malheur et l'enseignement des hommes, la peste réveillerait ses rats et les enverrait mourir dans une cité heureuse. » L'absurdité et l'injustice du fléau engendrèrent une remise en cause profonde de l'ordre établi d'où sortira une nouvelle société.

Après la première hécatombe de 1347-1348, le mal devint endémique avec des résurgences régulières pendant plusieurs siècles. De 1600 à 1786, on a compté en France près de 76 épidémies de peste. Au cours de ces épisodes, on invoquait souvent la colère divine. On s'en prenait aux lépreux, aux bohémiens, aux juifs, qui furent massacrés comme responsables de ces épidémies la plupart du temps sans jugement. On pria pour l'intercession de saint Roch, de saint Sébastien ou d'autres saints. La peste ravagea Venise en 1630, Rotterdam et Londres en 1664, Marseille en 1720. Elle frappa l'armée de Bonaparte en Égypte en 1799, entraînant près de 100 000 morts au Caire cette année-là. Les réactions des individus devant le fléau ont été racontées par Daniel Defoe (1660-1736) dans son livre *A journal of plague year* (1665) où il relate la grande peste de Londres de 1664. Bien sûr, le gouvernement avait fui la ville. Certains se barricadèrent chez eux, d'autres s'enfuirent, d'autres cherchèrent des talismans ou tentèrent de s'embarquer ou de quitter la ville à pied ou à cheval. Survinrent des scènes horribles : les gardes-malades tuant les patients qu'ils devaient soigner, les habitations pillées, les femmes enceintes accouchant seules. Les « corbeaux » devaient ensevelir

les corps de 4 000 personnes par semaine sans cercueil. Des chariots de cadavres étaient déversés dans de grandes fosses pouvant contenir jusqu'à 60 cadavres. Le taux de mortalité était de 70 à 80 %. On vit les actes les plus lâches comme les plus sublimes.

Au fil des épidémies, la notion de contagion fit son chemin, avec l'apparition progressive de mesures de prévention collective imposant la fermeture des portes de la ville, la création de bureaux de santé et la mise en place d'une série de règles très strictes. On barricadait les maisons des malades. Les vêtements et le linge des pestiférés étaient brûlés, les planchers lavés au vinaigre, les ordures et les déchets profondément enterrés. On traquait les animaux domestiques, on isolait les mendiants, on interdisait les réunions. Parfois on construisait des hôpitaux pour les pestiférés, comme l'Hôpital Saint-Louis à Paris en 1607. On imaginait des costumes spéciaux pour protéger les médecins qui s'occupaient de peste, car les victimes dans le corps médical étaient très nombreuses. De telles mesures édictées par exemple en 1628 à Lyon ont été répandues ensuite durant les XVII^e et XVIII^e siècles. De même que se généralisèrent, sur le plan international, des mesures de quarantaine pour contrôler les bateaux venant de zones dangereuses. Conjointement à ces mesures prophylactiques, on chercha les causes de la peste. Un des premiers à étudier cette question fut le jésuite allemand Athanasius Kircher (1602-1680). Au cours d'une épidémie de peste à Rome en 1656, il rechercha au microscope chez les malades et les cadavres les *morbi pestiferi seminaria*. Il rapporta les avoir vus dans le sang et les organes des pestiférés, comme des éléments ressemblant à de minuscules vers. Kircher incriminait donc dès cette époque les germes comme l'origine de la peste et de la contagion, pouvant même contaminer les mouches. Au cours de la peste de Marseille en 1720, le Dr Jean-Baptiste Goiffon (1668-1730) lui aussi crut en l'existence de petits « insectes » invisibles responsables de la maladie : « La cause de la peste est animée »¹⁴. Voilà donc le fléau dont Alexandre Yersin devait trouver la cause. Le Gouverneur Général de l'Indochine, un certain Laurent Chevassieux, envoya Yersin en Chine pour étudier la peste. Qui aurait pu imaginer le résultat incroyable de cette mission ? À l'arrivée de Yersin à Hong-Kong le 15 juin 1894, la moitié de la population de la ville, soit 60 000 Chinois, avait fui vers Canton dès le début de l'épidémie. Tous les jours, on trouvait des cadavres dans la campagne et sur les sampans. La mort survenait en quelques jours parfois en moins de 24 heures, et la mortalité atteignit 96 % des patients. La peste s'était déclarée le 5 mai dans un quartier misérable. Trois jours avant Yersin, le professeur Kitasato, était arrivé pour étudier la peste avec un assistant et une petite équipe japonaise. Yersin était seul et fut retardé pour faire des autopsies par l'hostilité sourde des Japonais et des autorités britanniques. Son idée était d'examiner en priorité les bubons, ces gros ganglions très douloureux qui se forment à l'aine ou aux aisselles des pestiférés, alors que Kitasato mettait en culture le sang. Yersin dut acheter clandestinement pour quelques piastres les marins anglais chargés d'enterrer les pestiférés. Le soir même, il eut accès à la cave de l'hôpital de Kennedy Town, dans laquelle les morts étaient déposés pour quelques heures avant d'être conduits au cimetière.

Le récit que fit Yersin de ses premières autopsies dans sa correspondance permet d'entrevoir les énormes risques encourus, dont il était parfaitement conscient, à une époque où il n'existait aucun traitement pour une maladie mortelle souvent en quelques heures. Yersin écrivait : « Ils [les cadavres des pestiférés] sont déjà dans leurs cercueils et recouverts de chaux. On ouvre l'un des cercueils, j'enlève un peu de chaux pour découvrir la région crurale [l'aine]. Le bubon est bien net, je l'enlève en moins d'une minute et je monte à mon laboratoire. Je fais rapidement une préparation et la mets sous le microscope. Au premier coup d'œil je reconnais une véritable purée de microbes, tous semblables. Ce sont de petits bâtonnets trapus, à extrémités arrondies et assez mal colorés (bleu de Loeffler). Je fais avec mon bubon des ense-

¹⁴ « Relations et dissertation sur la peste du Gévaudan dédiées à Monseigneur le Maréchal de Villeroy », Jean-Baptiste Goiffon, 1721.

mencements sur agar, des inoculations à des souris et à des cobayes, je recueille un peu de pulpe dans une effilure de tube pour l'envoyer à Paris, puis je retourne au charnier pour tâcher d'avoir de nouveaux cas. J'extirpe encore deux bubons qui me donnent toujours les mêmes résultats. Il y a beaucoup de chances pour que mon microbe soit celui de la peste, mais je n'ai pas encore le droit de l'affirmer ». Tous les animaux inoculés moururent avec le même bacille dans leurs organes. Yersin écrivit à Émile Duclaux¹⁵ le 28 juin 1894 : « Les bubons contiennent en abondance et à l'état de pureté un bacille très petit, court à bouts arrondis, ne se teignant pas la méthode de Gram, se colorant par le violet de gentiane. Sur huit malades, j'ai trouvé le bacille sur le bubon ». Ici, la rigueur scientifique s'allia à la chance. Yersin s'était installé dans une petite paillote où il logeait et faisait sa recherche. Il ne possédait qu'un microscope et un petit autoclave prêté. Il ne possédait pas d'étuves, incubateurs qui maintiennent les cultures à température constante. Yersin garda donc ses cultures sur la paille de son laboratoire improvisé à la température ambiante qui était de 27 °C en cette saison à Hong-Kong, une température qui, par chance, convenait parfaitement à la multiplication du bacille de la peste. Kitasato, lui, possédait des étuves et incubait ses cultures à 37 °C, comme tout le monde à cette époque de la naissance de la bactériologie. Il chercha à isoler le germe de la peste à partir du sang de pestiférés, et ne put isoler en culture que des colonies contaminantes de pneumocoques croissant à 37 °C. Le bacille de la peste ne croît pas à 37 °C, même en quelques jours. Yersin sema le pus de bubons de cadavres et observa l'apparition de très petites colonies visibles après 24 h à 48 h d'incubation à 27 °C. Cette bactérie est appelée aujourd'hui *Yersinia pestis*. Yersin remarqua aussi le grand nombre de rats morts gisant dans les rues où les pestiférés mourraient, et d'emblée pensa que les rats pouvaient être à l'origine de l'épidémie. Examinant les cadavres des rongeurs, il montra que beaucoup d'entre eux présentaient des bubons. Yersin continua son travail sur les pestiférés jusqu'au 8 août 1894. Deux ans plus tard, Yersin commença à traiter des patients avec un sérum dirigé contre le bacille de la peste, avec très peu de succès, et prépara un vaccin à partir de bactéries tuées. Le rôle de la puce dans la transmission de la peste fut par la suite découvert en 1897 par Paul-Louis Simond qui travaillait à Bombay (voir chapitre 5).

Yersin qui aimait la liberté et les voyages avait fini par se fixer à Nha Trang sur la côte d'Annam en Indochine où il créa pour fabriquer avec Calmette et Borel le sérum anti-pesteux un laboratoire qui deviendra en 1903 le premier institut Pasteur d'Indochine. Cet insatiable curieux s'intéressait à tout, aux orchidées, à la météorologie, à la géographie explorant l'Annam. Il introduisit en Indochine la culture de l'arbre à caoutchouc (*Hevea brasiliensis*) dont la première récolte fut achetée dès 1904 par l'entreprise Michelin. Il essaya d'acclimater dans ce pays l'arbre à quinquina (*Cinchona ledgeriana*), dont l'écorce contient la quinine, un médicament très efficace contre le paludisme. Devenu en 1902 inspecteur général des quatre instituts Pasteur d'Indochine (Dalat, Hanoï, Nha Trang et Saïgon), le découvreur du bacille de la peste mourut à Nha Trang le 1^{er} mars 1943, reconnu et admiré pour ses travaux et vénéré par les Annamites, ce peuple de montagnards du Vietnam.

La syphilis

Probablement apparue au néolithique, la syphilis aurait sévi à l'état endémique dans les populations d'Amérique et peut-être d'Afrique. La « grosse vérole » semble être apparue en Europe à la Renaissance après 1492, probablement ramenée par Christophe Colomb après la découverte de l'Amérique, à moins que ce ne soit par les voyageurs portugais explorant l'Afrique.

¹⁵ Émile Duclaux (1840-1904), professeur à l'Institut d'Agronomie et à la Sorbonne, proche collaborateur de Pasteur, fut le 2^e directeur de l'institut Pasteur à la mort de Louis Pasteur en 1895.

Peut-être cette maladie a-t-elle une origine commune avec des maladies cutanées endémiques des régions explorées, à transmission non-vénérienne, comme le bégel et le pian retrouvés en Afrique ou le mal de *Pinto* (ou *carate*) sévissant en Amérique latine, se propageant sur des populations européennes très sensibles. Toujours est-il que les premiers cas de syphilis en Europe semblent remonter à 1493 à la suite du premier retour de Christophe Colomb à Palos dans le royaume d'Espagne. Décrite dès 1498 par l'espagnol Francisco Lopez de Villalobos (1474-1549), cette nouvelle maladie cutanée, contagieuse, débutait toujours par une petite plaie indolore, noirâtre (chancre d'inoculation), localisée sur l'organe avec lequel on commet le péché de luxure et s'accompagnant presque toujours de volumineux ganglions à l'aîne. Dans un 2^e temps, apparaissait une éruption cutanée, la roséole, avec des douleurs articulaires, puis des lésions osseuses et des nodosités cutanées (gommes). Cette maladie nouvelle, généralisée, rebelle à toute médication, fut appelée, selon les pays, le mal de Naples par les Français, le mal français par les Napolitains, *lo male de le tavelle* par les Gênois, *lo male de le bulle* par les Toscans, *lo male de le brosure* par les lombards, *las buas* par les Espagnols. L'examen clinique des patients suggérait fortement que la transmission de la maladie était liée aux rapports sexuels. Dès 1514, Jean de Vigo (1460-1525), le chirurgien du pape Jules II, écrivait : « La contagion dont elle [la syphilis] dérive s'exerce surtout par le coït, c'est-à-dire par le commerce sexuel d'un homme sain avec une femme malade, ou inversement d'un homme malade avec une femme saine. Les premiers symptômes de cette maladie se portaient presque invariablement sur les organes génitaux, c'est-à-dire sur la verge et la vulve. Ils consistaient en de petits boutons ulcérés, d'une coloration tantôt brunâtre et livide, quelquefois même noire, tantôt légèrement blanchâtre. Ces boutons étaient circonscrits par un bourrelet d'une dureté calleuse ». La syphilis décrite par les médecins au début du XVI^e siècle était une maladie aiguë beaucoup plus grave et débilitante que celle que l'on connaît aujourd'hui. L'ulcération génitale était perforante et nécrosée, dégageant une odeur fétide intolérable. Les malades souffraient le martyr avec de vives douleurs articulaires et musculaires et se couvraient très rapidement de petites taches rougeâtres (roséole) et de pustules, puis de tumeurs cutanées (gommes) évoluant vers la mort. Il semble que très vite, en 5 à 7 ans, la maladie ait évolué de cette forme aiguë vers une maladie chronique telle qu'on la connaît actuellement¹⁶. Cette perte de virulence fut notée par Fracastor qui écrivait en 1546 : « La maladie [syphilis] est sur le déclin, et ne sera bientôt plus transmissible même par contagion, car le « virus » devient plus faible de jour en jour ». On pense aujourd'hui que ceci pourrait être dû à la sélection rapide d'un mutant de virulence atténuée, car les bactéries très virulentes sont difficilement maintenues dans la population infectée du fait de la gravité des symptômes¹⁷ et de la mort rapide qu'elles induisent. La maladie est longtemps restée un fléau, notamment au XIX^e siècle. Entre 1880 et 1887, la *British Medical Association* a rapporté que le nombre de patients syphilitiques invalides avait triplé. En 1900, on estimait que la syphilis atteignait près de 16 % de la population de Paris. Les statistiques de mortalité des assurances révèlent que 11 % des morts étaient dus à cette maladie. C'est dire l'importance de ce fléau à cette époque. Au cours du XX^e siècle, la maladie connut des phases épidémiques, notamment en 1947 aux États-Unis avec 106 000 cas rapportés, des phases de régressions à partir des années 1960, puis une nouvelle recrudescence à partir des années 1990.

De nombreux scientifiques ont recherché le microbe de la syphilis et pensé l'avoir observé dans les lésions syphilitiques. Le premier fut Alfred Donné (1801-1867), qui avait découvert

¹⁶ La syphilis évolue en trois phases, une phase initiale avec un chancre d'inoculation, puis après plusieurs mois de latence une 2^e phase avec fièvre et éruption cutanée, la « roséole », enfin une phase tertiaire après plusieurs années silencieuses avec de multiples localisations, cutanées (gommes), cardiaques, osseuses ou encore neurologiques.

¹⁷ Robert J. Knell, « *Syphilis in Renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease?* » *Proceedings of the Royal Society of London. B* (suppl) 271, S174-S176.

en 1836 un protozoaire (*Trichomonas vaginalis*) très répandu dans les infections vaginales. Dès 1837, il fut peut-être le premier à observer l'agent de la syphilis, un microbe en forme de spirille. D'autres se fourvoyèrent, comme Klebs en 1878, qui décrivit un court bâtonnet animé d'un mouvement lent, ou Aufrecht en 1881 qui incrimina un champignon. En 1905, à la suite d'une nouvelle observation erronée du zoologue Siegel qui prétendait avoir vu des protozoaires dans le sang et dans les lésions de patients syphilitiques, l'office sanitaire de Berlin demanda au zoologiste Fritz Schaudinn (1871-1906) et au « syphiligraph » Erich Hoffmann (1868-1959) de vérifier ces allégations. Ils trouvèrent le 3 mars 1905 « un très petit spirochète mobile et extrêmement difficile à étudier » dans une lésion cutanée (syphilide) puis dans des ganglions, des chancres (ulcère génital), des papules cutanées (petites indurations rougeâtres) et même dans le sang de la rate au cours d'une roséole. Le doute n'était plus permis, c'était l'agent responsable de la syphilis, qu'ils appelèrent tréponème pâle (*Treponema pallidum*). Les difficultés de sa mise en évidence étaient liées au fait qu'il s'agit d'une bactérie très fine non colorable par les techniques usuelles, et donc difficile à visualiser au microscope. Par la suite, personne n'a réussi à la cultiver *in vitro*¹⁸. En 1901, Jules Bordet (1870-1961) et Octave Gengou (1875-1957) mirent au point une réaction sérologique très ingénieuse dite de « fixation du complément » permettant la détection d'anticorps spécifiques contre divers extraits de bactéries, réaction en fait promise à un grand avenir pour le dépistage de la syphilis¹⁹.

En 1906, l'allemand August von Wassermann (1865-1925) mit au point ce test sérologique avec des antigènes du tréponème pâle, permettant ainsi de dépister l'infection après la phase initiale de la maladie. Ce test appelé sérodiagnostic de Bordet-Wassermann (BW) fut rapidement utilisé dans le monde entier. En 1903, le russe Elie Metchnikoff (1845-1916) travaillant avec Émile Roux à l'institut Pasteur avait réussi à transmettre la syphilis à des chimpanzés. Les chancres génitaux d'inoculation pouvaient être prévenus par l'application de calomel, un onguent mercurique. Un jeune étudiant en médecine, Paul Maisonneuve, eut connaissance de ces travaux et demanda à Metchnikoff et Roux de tester sur lui-même ce procédé. Après des hésitations, il fut inoculé le 23 janvier 1906 par une exsudation de chancre et traité une heure après avec le calomel pendant 5 minutes. Aucune lésion n'apparut après plusieurs mois de suivi. Le 8 mai 1906, Metchnikoff fit une communication sur cette expérience à l'Académie de Médecine qui fit sensation. Cette méthode dangereuse et bien sûr sans efficacité préventive n'eut heureusement pas de suite car les premiers traitements efficaces apparurent en 1910 avec le salvarsan de Paul Ehrlich. Suivra l'arme absolue, la pénicilline d'Alexander Fleming, qui détruit très rapidement les tréponèmes.

L'histoire de la syphilis connu un épilogue tragique et honteux. Cela se passa aux États-Unis, le pays qui élaborera en 1949 le code d'éthique médicale de Nuremberg, dont l'article 1 indique qu'au cours d'expérimentations humaines, le consentement du malade est absolument essentiel. Dans ce pays eut lieu une des plus longues expérimentations humaines de l'histoire de la médecine, de 1932 à 1972. Dans les années 1930 à Tuskegee, une petite ville du comté de Mâcon, l'un des plus pauvres de l'Alabama, le taux de syphilis avoisinait 36 % de la population. Aux pauvres journaliers, ouvriers agricoles ou métayers noirs illettrés, le gouvernement des États-Unis, en l'occurrence le *United States Public Health Service*, proposa

¹⁸ On peut propager et produire des bactéries en quantité par inoculation dans les testicules de lapins. Le génome de *Treponema pallidum* a été séquencé en 1998 par Claire Fraser et Steven Norris.

¹⁹ Le sérum de patients syphilitiques contient des anticorps dirigés contre les bactéries de la syphilis. Le complément est un système de multiples protéines du plasma détruisant dans certaines conditions bactéries, virus ou cellules (tels que les globules rouges). Ces protéines du complément se fixent facilement sur les complexes anticorps-antigènes (extraits de tréponèmes par exemple). La réaction de « déviation » ou de fixation du complément consiste à mélanger le sérum du patient avec des antigènes tréponémiques, en présence de complément et de globules rouges. Les hématies sont détruites par le complément en l'absence d'anticorps. En présence d'anticorps, le complément est piégé par les complexes anticorps-antigènes et il n'y a pas d'hémolyse.

par convention des soins médicaux gratuits, des repas chauds gratuits et en cas de décès 50 dollars pour frais d'obsèques et un certificat du *Surgeon General* ! Signez ici. Près de 412 personnes, toutes noires, signèrent. Il s'agissait d'une étude officielle du Ministère de la Santé pour suivre l'histoire naturelle de la syphilis en dehors de tout traitement, testant l'hypothèse que la maladie évoluait différemment chez les noirs. Sans les prévenir, ils étaient destinés à ne recevoir aucun traitement en cas de syphilis. Des soins gratuits, tel était le contrat ! En cas de problème, aspirine et en prime une ponction lombaire présentée comme faisant parti du traitement. Durant et après la Deuxième Guerre mondiale, 250 personnes de ce groupe furent engagées dans l'armée, mais toutes furent « exemptées » du bénéfice de la pénicilline, en dépit de l'*Henderson Act* (1943), une loi de Santé Publique qui imposait de traiter les maladies vénériennes, et en dépit de la Déclaration d'Helsinki de l'Organisation mondiale de la Santé (1964) qui précisait l'obligation d'un consentement éclairé pour toute expérimentation humaine. L'expérience ne fut arrêtée qu'en 1972 lorsque Peter Buxtun, un ancien interviewer travaillant sur ce groupe pour l'*U.S. Public Health Service*, se confia à Jean Heller, journaliste de l'*Associated Press*, qui publia l'histoire dans le *Washington Star* du 25 juillet 1972. À la fin de l'expérience en 1972, 28 patients étaient morts directement de syphilis et 100 de complications liées à cette maladie. Au moins 40 femmes furent infectées par leurs conjoints et 19 enfants avaient contacté une syphilis congénitale transmise au cours de la grossesse. Comment des médecins ont-ils pu concevoir une telle expérimentation ? Des procès suivirent. En décembre 1974, le gouvernement accepta de payer 10 millions de dollars de dédommagements, soit 37 500 dollars par patient. Le 16 mai 1997, le président William J. Clinton demanda officiellement pardon aux patients et aux membres de leurs familles au nom du gouvernement des États-Unis d'Amérique. *Requiem in pace.*

La première chasse aux bactéries pathogènes

Les principales techniques de la bactériologie encore couramment utilisées aujourd'hui furent donc décrites dans les années 1880-1890. Suivra une première vague de découvertes de nombreuses bactéries pathogènes²⁰. Un âge d'or. Comment toutes les citer ? Albert Neisser (1855-1916) et le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) de la gonorrhée (la « chaude-pisse ») en 1879, Karl Joseph Eberth (1835-1926) découvrit le bacille de la typhoïde en 1880, cultivé par la suite par Georg Gaffky (1850-1918), Alexander Ogston (1844-1929) le staphylocoque dans les plaies infectées, Théodor Escherich (1857-1911) le colibacille (*Escherichia coli*) responsable de diarrhées en 1885, Albert Fraenkel (1848-1916) le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) des pneumonies aiguës en 1886, Anton Weichselbaum (1845-1920) le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) des méningites purulentes, David Bruce le bacille de la fièvre de Malte (*Brucella melitensis*) en 1887, Shibasaburo Kitasato (1852-1931) celui du tétanos, (*Clostridium tetani*) en 1889, William Welch (1850-1934) et George Nuttall (1862-1937), le bacille des gangrènes gazeuses (*Clostridium perfringens*) en 1889, Richard Pfeiffer (1858-1945) les bactéries « hémophiles » (*Haemophilus influenzae*) isolées au cours de la grippe en 1892, Alexandre Yersin le bacille de la peste (*Yersinia pestis*) en 1894, E. Van Ermangen le bacille du botulisme en 1897 (*Clostridium botulinum*), Kiyoshi Shiga (1870-1959) la bactérie de la dysenterie (*Shigella dysenteriae*) en 1898, Jules Bordet (1870-1961) et Octave Gengou (1875-1966)

²⁰ La même chasse se fera pour les maladies parasitaires. On peut citer notamment au tout début de l'ère pastorienne Fedor Lösch (1840-1903) qui décrit en 1875 à St Petersburg l'agent responsable de la dysenterie amibienne et de l'abcès amibien du foie, chez les patients russes vivant à quelques centaines de kilomètres au sud du cercle arctique. En 1878, Patrick Manson (1844-1922) incrimina les microfilaires à l'origine de l'éléphantiasis. En 1880, Alphonse Laveran (1845-1922), médecin-major de l'armée française, en poste en Algérie, observa le parasite du paludisme dans les globules rouges d'un artilleur fébrile de 24 ans.

en 1902 le bacille de la coqueluche (*Bordetella pertussis*), Howard Ricketts (1871-1910) les rickettsies des fièvres pourprées des Montagnes Rocheuses et du typhus exanthématique en 1910, bactéries qui ne peuvent croître sur les milieux nutritifs utilisés couramment pour cultiver les bactéries mais nécessitent des cultures cellulaires comme les virus. Et de bien d'autres.

Une quête continue

L'histoire des premières découvertes des microbes pathogènes a été une aventure de pionniers s'engageant dans des terres totalement inconnues, donnant lieu à des récits souvent dramatiques, romanesques ou parfois tragiques. Aujourd'hui, on découvre encore des bactéries nouvelles pathogènes pour l'homme ou les animaux, du fait de l'exposition des populations à des environnements nouveaux ou d'infections opportunistes chez des patients fragiles. Leur découverte est toujours précédée d'enquêtes épidémiologiques approfondies et leur histoire tient parfois du roman policier. En voici deux exemples avec les bactéries de la maladie de légionnaires et de l'ulcère duodénal.

La maladie des légionnaires

L'année du bicentenaire de la déclaration d'Indépendance et de la Constitution des États-Unis d'Amérique en 1776, eut lieu à Philadelphie, le berceau de la jeune démocratie, un congrès de l'*American Legion*, une association d'anciens combattants de la Deuxième Guerre mondiale. Pendant quatre jours, du 21 au 24 juillet, plusieurs centaines de congressistes se rassemblèrent dans quatre hôtels de cette ville, dont le luxueux hôtel Bellevue-Stratford. Dès la 2^e nuit du congrès, deux légionnaires tombent malades, avec des signes de pneumonie, accompagnés de fièvre et courbatures. En une semaine, les cas de pneumonies se multiplient dans les hôtels de Philadelphie. Le 2 août, on compte 150 cas et 20 morts. Au total, l'épidémie fera en tout 221 victimes et 34 morts. Cette mystérieuse affection fut surnommée par les médias « la maladie des légionnaires ». David Sencer, le directeur des CDC (*Centers for Disease Control*) d'Atlanta, fut immédiatement saisi de l'enquête épidémiologique, confié à un microbiologiste Joe McDade et à un médecin épidémiologiste Charles Shepard. Très rapidement, ils éliminèrent la grippe et réalisèrent des milliers de tests sur des prélèvements de tissus et de sang contre tous les agents pathogènes connus, bactéries, virus, parasites. Rien. Ils recherchèrent à partir des tissus prélevés à l'autopsie des signes d'intoxications par des pesticides, des produits chimiques toxiques, des métaux lourds, mercure, arsenic, thallium, nickel, cobalt... Tout cela fut fait pour le 31 août 1976. Rien. Déchaînement médiatique : on parle « d'épidémie explosive », de « mal mystérieux et terrifiant », de « pneumonie tueuse ». Des accusations d'incompétence des CDC furent proférées le 27 octobre par des représentants du Congrès. La presse parla de « farce, fiasco, débâcle... » des CDC. Difficile de travailler dans la sérénité dans ces conditions, surtout quand on ne trouve rien.

Sencer déploya alors deux grandes équipes d'investigateurs, l'une travaillant sur les hôtels de Philadelphie, l'autre sur les survivants et leurs familles. Chaque personne fut systématiquement interrogée, ainsi que tous les membres du personnel des hôtels. Toutes les victimes étaient des légionnaires et leurs épouses, si celles-ci avaient assisté aux cocktails et banquets organisés. Quelques personnes du personnel des hôtels furent aussi malades, mais pas leurs familles. Le seul lien qui rapprochait toutes les victimes était d'avoir assisté au Congrès. On collecta des échantillons d'air, d'eau, de poussières, du sol de chaque chambre où avait séjourné un patient. Toujours rien jusqu'en janvier 1977. McDade et Shepard découvrirent alors l'agent de la

maladie des légionnaires, une bactérie que l'on appellera *Legionella pneumophila*²¹. McDade avait inoculé des broyats de tissus pulmonaires dans des œufs embryonnés, puis injectés le jaune de ces œufs à des cobayes qui développèrent des signes de pneumonie proches de ceux de la maladie. Conjointement, ils montrèrent que le sérum des patients réagissait contre une bactérie présente dans le jaune. La bactérie n'était pas colorée selon les procédés habituels et nécessitait des colorations argentiques pour être visualisée. Sa culture *in vitro* requérait des conditions particulières, notamment du fer et des acides aminés, expliquant l'impossibilité initiale de la faire croître en culture. On montra que la bactérie proliférait dans l'eau des systèmes d'air conditionné des hôtels et contaminait par aérosols des sujets fragiles, des légionnaires âgés.

Les résultats préliminaires furent publiés dans le *Morbidity and Mortality Weekly Report* de 18 janvier 1977. McDade et Shepard s'aperçurent par une étude rétrospective de prélèvements de tissus conservés au congélateur, que cette maladie n'était pas nouvelle. Une épidémie due à cette même bactérie avait éclaté en juillet 1965 atteignant 81 malades mentaux séjournant au *St Elizabeth Psychiatric Hospital* de Washington, dont 14 moururent. Malgré ce beau succès des CDC d'Atlanta obtenu en 6 mois, David Sencer fut licencié de son poste 15 jours plus tard par le ministre de la Santé, Joseph Califano, et l'hôtel Bellevue-Stratford fut fermé puis rasé. La maladie des légionnaires est donc due à une bactérie de l'environnement hydrique propagée le plus souvent par les systèmes de climatisation. La maladie est sévère chez les sujets fragilisés par une immunodépression ou une affection pulmonaire sous-jacente²², comme cela était le cas pour les vieux légionnaires de Philadelphie. Elle est en fait répandue dans le monde entier et relativement fréquente. Par exemple, on estime le nombre de cas aux États-Unis entre 10 000 et 15 000 par an.

Les ulcères et les gastrites

Dans les années 1970, un anatomopathologiste du *Royal Perth Hospital* en Australie, Robin Warren, avait entrepris un travail de classification des gastrites, lésions inflammatoires de la muqueuse de l'estomac entraînant des douleurs chroniques. Utilisant des colorations argentiques, il observa au microscope en 1979 de nombreuses bactéries spiralées collées au mucus gastrique dans les prélèvements biopsiques de l'estomac d'un patient atteint d'une gastrite sévère. De telles bactéries spiralées avaient été rarement observées dans le passé dans l'estomac d'animaux et parfois de patients, mais elles avaient été considérées comme des contaminants. Jusque dans les années 1980, on enseignait dans les Facultés de médecine qu'il n'y avait pas de flore bactérienne dans l'estomac du fait de l'acidité des sécrétions gastriques.

En 1981, un jeune clinicien Barry Marshall qui commençait sa spécialité de gastro-entérologie, cherchait un sujet de recherche. Il s'intéressa aux bactéries de Warren et préleva de nombreux patients souffrant de gastrites et d'ulcères gastriques et duodénaux. Warren et Marshall purent confirmer la présence de bactéries spiralées chez la plupart de ces patients. Ils acquirent la conviction que ces bactéries étaient à l'origine des gastrites, face à une communauté médicale totalement incrédule ! Marshall tenta vainement pendant des mois de cultiver cette bactérie qu'ils observaient, jusqu'au jour d'avril 1982 où, à la suite d'un week-end de Pâques prolongé, Marshall observa des petites colonies grises sur les cultures laissées depuis plusieurs jours dans l'étuve. Ces bactéries croissent lentement ! Il fut rapidement évident qu'il s'agissait d'une nouvelle bactérie qu'ils dénommèrent d'abord *Campylobacter pyloridis* (par la suite appelée *Helicobacter pylori* en 1989). Marshall mit en place une étude pour

²¹ On dénombre aujourd'hui près de 39 espèces de *Legionella*, incluant l'espèce *Legionella pneumophila* qui est principalement responsable des pneumopathies.

²² Une forme bénigne, la fièvre de Pontiac, serait assez fréquente chez des sujets sains exposés aux mêmes risques.

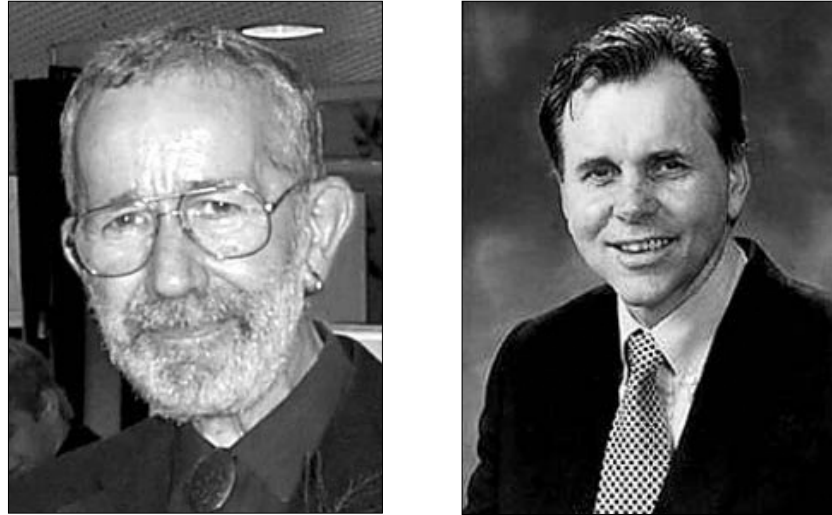


Figure 6. Robin Warren (né en 1937) et Barry Marshall (né en 1951), découvreur de *Helicobacter pylori*, agent des gastrites et ulcères duodénaux, prix Nobel 2004.
© Nobel Foundation.

examiner l'existence d'éventuelles corrélations entre la présence de bactéries et diverses pathologies de l'estomac et du duodénum (segment de l'intestin grêle situé en dessous de l'estomac). En octobre 1982, il montra que tous les patients atteints d'ulcères duodénaux portaient des bactéries spiralées. Marshall soumit en janvier 1983 un résumé de ses résultats au meeting de la Société de Gastro-Entérologie australienne. Sur 67 soumissions, 59 furent acceptées et le papier de Marshall fut refusé. Cependant Marshall et Warren réussirent à publier leurs résultats en 1983 dans un journal médical prestigieux, *The Lancet*.

On imagine les difficultés qu'il fallut vaincre pour faire admettre qu'une maladie considérée comme psychosomatique et récurrente, fond de commerce des gastro-entérologues du fait des inéluctables récurrences, soit en fait d'origine infectieuse et qu'une bactérie soit retrouvée sur la muqueuse de l'estomac considéré jusque-là comme stérile. Dès 1981, Marshall et Warren traitèrent par la tétracycline un homme atteint d'une gastrite sévère obtenant un résultat très favorable après 14 jours d'antibiotiques. Ils notèrent que le taux de récurrence était fortement réduit par le traitement au citrate de bismuth. En fait, ce sel de bismuth était un traitement ancien très efficace, utilisé dans les années 1960 contre les ulcères et censé être un pansement gastrique. Marshall et Warren montrèrent qu'il avait un puissant effet bactéricide sur la bactérie spiralée, de même que le métradinazole (Flagyl), un antibiotique qui s'avérera aussi particulièrement efficace. Ils échouèrent à inoculer la maladie à l'animal. Marshall décida alors d'expérimenter l'effet des bactéries sur lui-même. On lui fit une endoscopie montrant qu'il avait une muqueuse gastrique normale, et il avala un soir de juin 1984 une culture de 3 jours de *Helicobacter pylori*. Après une semaine, il se mit à vomir et développa une haleine putride. La biopsie montra qu'il était atteint d'une gastrite avec présence de bactéries spiralées colonisant la muqueuse gastrique. Il commença à prendre des antibiotiques au 14^e jour de la maladie et les symptômes disparurent en 24 heures. Le lien de causalité était établi, conformément au 3^e postulat de Koch. Par la suite, on put transmettre la gastrite en inoculant des porcs. Marshall réalisa par la suite des études sur l'efficacité du bismuth et des antibiotiques sur des patients atteints de ces pathologies. La découverte de

Helicobacter pylori entraîna un très grand nombre de travaux, et la réticence très forte des gastro-entérologues à ce nouveau concept fut progressivement levée. Il fallut quand même attendre près de 10 ans après la découverte de la bactérie pour que l'on admette son rôle dans les gastrites et les ulcères. Le consensus fut obtenu en 1992 par la publication de David Graham et ses collègues de Houston, montrant l'efficacité remarquable des antibiotiques de la tétracycline et le métrondazole sur l'ulcère récurrent par un essai contrôlé sur un nombre important de patients.

Ainsi, surmontant les préjugés, observant ce que de nombreuses personnes avaient vu avant eux sans s'y intéresser ou sans convaincre, Warren et Marshall ont transformé une maladie psychosomatique chronique persistant parfois des décennies et atteignant des patients considérés comme anxieux et névrosés, en une maladie infectieuse facile à guérir. Cela leur valut le Prix Nobel en 2005. Une découverte est souvent le fruit du hasard et d'un étonnement devant une observation insolite. Il fallait que Warren utilise la coloration argentique qui permet de visualiser des bactéries très fines, difficilement visibles avec les colorations classiques, qu'il s'étonne de leur présence dans l'estomac, et qu'il s'acharne avec Marshall pour démontrer le rôle de ces bactéries. Les conséquences de cette découverte dépassent le simple cadre des gastrites et leur traitement. On s'aperçut par la suite que les ulcères gastro-duodénaux dus à l'infection chronique par *Helicobacter pylori* étaient souvent à l'origine de très graves cancers gastriques (adénocarcinomes, lymphomes), dont la fréquence a fortement diminué grâce au traitement antibiotique qui guérit les ulcères gastriques. Les bactéries de Warren et Marshall provoquaient des cancers !

Nouvelles approches

Dans les années 1990, une nouvelle vague de découvertes de bactéries pathogènes résulta de l'utilisation des outils de la biologie moléculaire et notamment de la *polymerase chain reaction* (PCR). Cette technique permit à partir des tissus infectés d'identifier des bactéries inconnues, difficiles ou impossibles à cultiver *in vitro*, en séquençant les gènes codant l'ADN ribosomique (rARN). Ces gènes très conservés sont de véritables horloges moléculaires retrouvées chez tous les êtres vivants. En comparant les séquences obtenues à partir des tissus à celles de milliers d'autres espèces vivantes répertoriées dans des banques de données, on peut estimer le degré de parenté d'une bactérie inconnue envers d'autres bactéries connues et ainsi la « classer » dans le monde vivant. N'importe quel être vivant peut ainsi être identifié à partir des séquences de son ADN ribosomique. Ce procédé a été appliqué avec succès en 1990 par David Relman, Stanley Falkow, et Lucie Tomkins, pour identifier une bactérie responsable d'infections opportunistes au cours du SIDA, l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique²³. Puis en 1992, ces auteurs identifièrent une bactérie jusque-là non cultivable²⁴ responsable de la maladie de Whipple, une infection intestinale chronique rare décrite par Whipple en 1907. D'autres bactéries seront par la suite identifiées par cette approche. Si certaines bactéries refusent obstinément d'être cultivées, comme le tréponème de la syphilis et le bacille de la lèpre, il ne faut pas désespérer. En effet, très récemment le bacille responsable de la maladie de Whipple a pu après des décennies d'échecs être isolé en culture cellulaire en 2000 par le français Didier Raoult, ce qui a permis de séquencer son génome en 2003. Peut-être un jour cultivera-t-on le tréponème de la syphilis ou le bacille de la lèpre ?

²³ Cette bactérie inconnue est appelée *Bartonella henselae* et put être cultivée par la suite.

²⁴ Cette bactérie intracellulaire fut appelée *Tropheryma whippelii*.