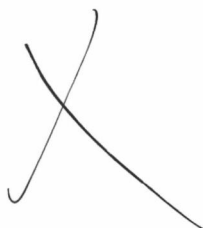


La découverte du bacille de la tuberculose

par Robert Koch *



par Henri BOISVERT **

Le 24 mars 1882, Robert Koch présentait à la Société de physiologie de Berlin l'*Etiologie de la tuberculose*, publiée le 10 avril dans « Berliner klinische Wochenschrift ».

Ce travail, avec le *Traité d'auscultation médiate* de René Laënnec (1819) et les *Etudes sur la tuberculose* de Jean-Antoine Villemin (1865), constitue la base de nos connaissances sur cette redoutable maladie.

Robert Koch est né en 1843 à Clausthal dans le Harz, d'un père fonctionnaire des Mines, le 3^e de 13 enfants.

De 1862 à 1866, il fit ses études médicales à Göttingen où il eut, entre autres, pour maîtres : Jakob Henle, Ferdinand Cohn et... Rudolf Virchow. Nommé tout d'abord médecin adjoint à Hambourg, il fit la guerre franco-prussienne de 1870 à 1871, se maria à Emmy Fraatz qui ne fut pas sans influence sur sa technologie. Il exerça pendant 16 ans, notamment à Wolstein en Silésie, les fonctions de médecin généraliste. Directeur de l'Office impérial de santé en 1880, puis du nouvel Institut pour les maladies infectieuses en 1883, il est, à 42 ans, professeur d'hygiène et de bactériologie à l'Université de Berlin. Il reçoit le prix Nobel en 1905.

Il s'est très tôt passionné pour les micro-organismes et, à l'instar de Pasteur et de sa soupente de la rue d'Ulm, il s'est arrangé, pour ses recherches, un coin de son cabinet de consultation.

C'est sa note sur l'*Etiologie et la pathogenèse du charbon*, en 1876, qui le fait connaître. Il vient à Breslau dans le laboratoire de Cohn, botaniste qui s'intéresse à la bactériologie. Il rencontre Cohnheim, Weigert, un histologiste, et Paul Ehrlich qui se préoccupe des colorants d'aniline.

En 1880, Robert Koch dispose d'un grand laboratoire avec deux assistants : Löffler et Gaffky qui deviendront célèbres par leurs découvertes sur

* Communication présentée à la séance du 24 avril 1982 de la Société française d'histoire de la médecine.

** 57, boulevard de Vaugirard, 75015 Paris.

la diphtérie et la fièvre typhoïde. Pendant un an, il met au point la méthodologie bactériologique, l'obtention de cultures pures à l'aide de milieux solides.

En 1881, jusqu'à sa mort en 1910, il s'attaque à la tuberculose, maladie la plus meurtrière en Europe. En Prusse, à cette époque, la mortalité est de 3 pour 1 000 habitants.

Devenu une autorité, il est fait appel à lui de toutes parts et il peut satisfaire enfin son goût des voyages. Il parcourt l'Afrique et l'Asie afin d'étudier et d'organiser la lutte contre les grandes épidémies : choléra, peste, malaria, fièvres typhoïdes, lèpre, trypanosomiasis, pestes du bétail, etc... En Egypte, en 1883, il porte le cercueil de Thuillier, collaborateur de Pasteur, qui a succombé au choléra. Aux Indes, en 1884, il découvre le vibron de ce fléau.

Lorsque Robert Koch entreprend ses recherches sur la tuberculose, les bactériologistes allemands disposaient sur leurs homologues français d'une nette avance technologique : usage de milieux solides permettant l'obtention facile de cultures pures, utilisation de colorants, meilleur appareillage microscopique avec l'objectif à immersion et le condensateur d'Abbe.

Pourtant, dès l'abord, les difficultés commencent. Le bacille que l'on perçoit cependant à l'état frais, ne se colore pas par le bleu de méthylène de Weigert. Il faut laisser les lames de frottis 24 heures dans le bleu de méthylène alcalinisé par la potasse pour le colorer. Après un traitement par la vésuvine, les bacilles sont bleus sur un fond d'éléments cellulaires et de microbes bruns. Seul le bacille de la lèpre qui se colore plus facilement, ainsi que l'a montré Neisser dès 1879, réagit de la même manière.

Le bacille de Koch (le BK), en amas ou isolé, se présente sous la forme d'un bâtonnet légèrement incurvé de 3-5 microns de long sur 0,3 de large, avec parfois des granules réfringents que l'auteur prend pour des spores qui expliquent pour lui la vitalité prolongée du germe. Ehrlich avait déjà observé ces bâtonnets mais crut à des cristaux.

Koch trouve ces bacilles dans 33 affections humaines : miliaires tuberculeuses, pneumonies caséuses, tubercule du cerveau, tuberculoses intestinales, ganglions scrofuleux, arthrites fungoïdes. Dans 13 cas de « maladie perlée » notre « pommelière », c'est-à-dire de tuberculose bovine. A Dresde, en 1888, 24,4 % des bovidés abattus sont tuberculeux. Il les découvre dans un ganglion de porc, chez une poule, 3 singes, 9 cobayes et 7 lapins spontanément tuberculeux. Ainsi que chez 172 cobayes, 32 lapins et 3 chats infectés expérimentalement.

La même année, Ehrlich perfectionne la méthode en substituant la fuchsine aniliné au bleu de méthylène alcalin, et en décolorant ensuite par l'acide nitrique. Ziehl remplace l'aniline par le phénol et différencie par l'acide sulfurique. Koch conseille de parfaire l'action de l'acide par l'alcool. Ce procédé codifié par Nielsen en 1885, est avec de nombreuses variantes, toujours utilisé. Cependant Hageman a proposé l'emploi de colorants fluorescents, telle l'auramine qui permet une détection plus rapide des BK dans les produits pathologiques.

L'acido-alcool-résistance (AAR) est le caractère distinctif du genre *Mycobacterium* (Lehmann et Neumann 1896) qui compte une cinquantaine d'espèces et variétés. Elle est due aux lipides et particulièrement aux acides mycoliques, mais cesse avec l'intégrité physique de la cellule. Ainsi le broyage au mortier d'agate (J. Bretey) fait perdre aux bacilles la plus grande part de leur coloration. Il en est de même de l'action des UV et de certains antibiotiques (Isoniazide, Ethionamide).

Robert Koch, à partir d'organes riches en bacilles entreprend la culture. Là aussi, il rencontre des difficultés. Le germe ne pousse pas sur la gélatine mais seulement sur serum de mouton gélatinisé selon Tyndall. De plus, les colonies petites et sèches n'apparaissent pas avant 10 jours. En effet, si le colibacille, par exemple, se divise toutes les 20 minutes, le BK demande 20 heures et le bacille de Hansen 12 jours. A l'isolement, les colonies sont rares et il faut 5 à 6 repiquages pour qu'elles deviennent nombreuses.

Ces cultures se développent entre 28 et 41° avec un optimum à 37-38°. Le bacille ne peut donc croître que chez des mammifères et non dans le milieu extérieur comme *Bacillus anthracis*, ce qui limite les sources de contamination. Il est aérobie stricte. Les colonies sont constituées par des bacilles AAR disposés en « cordes » du fait du « Cord factor », glycolipide toxique.

Koch a tout d'abord ensemencé des tubercules pulmonaires de cobayes infectés expérimentalement, puis du matériel humain dans 8 cas, 2 bovins et de 3 cobayes faisant une tuberculose spontanée. Il essaye d'autres milieux avec des résultats décevants : le bouillon gélosé et aussi l'œuf coagulé mais le blanc seulement.

Il passe ainsi à côté des milieux à l'œuf complet préconisés par Copalchi dès 1896, qui par Dorset (1902), Lubenau, ont abouti au milieu de Lœwenstein-Jensen (1931) utilisé aujourd'hui. La lignée sérique s'est perpétuée par la gélose au sang de Bezançon (1905) jusqu'aux milieux semi-synthétiques actuels de Dubos-Middlebrook.

Si ces milieux sont beaucoup plus sensibles que le milieu primitif et donnent des cultures luxuriantes, les délais demeurent les mêmes. 30 % des tuberculeux bactériologiques étant découverts par la microscopie. Le cobaye, bien qu'il puisse être infecté avec seulement quelques unités bacillaires (J. Bretey) est à présent délaissé ; outre son coût, il ne peut mettre en évidence certains BK résistants à l'Isoniazide ni d'autres mycobactéries potentiellement pathogènes pour l'homme.

Après avoir vu et cultivé le bacille de la tuberculose, il fallait maintenant pour Koch faire la preuve que les bacilles des cultures pouvaient reproduire la maladie chez l'animal.

Il inocule avec une seringue une suspension dans du sérum sanguin de cultures âgées de 2 à 3 mois, voire 4 mois, obtenues à partir de 5 à 8 repiquages : à 25 cobayes, par voie sous-cutanée et intrapéritonéale à 24 lapins dans la chambre antérieure de l'œil selon Cohnheim, et dans la veine.

1 chien et 2 chats, 1 chèvre sont aussi inoculés ainsi que divers animaux : rats blancs, souris, hamster, hérisson, pigeons, grenouilles. Parmi ces derniers, seuls 3 souris des champs et 1 hamster deviennent tuberculeux. Tous les autres animaux sacrifiés ou morts au bout d'un mois et plus présentent des lésions tuberculeuses généralisées.

Ce travail considérable fut réalisé en 6 à 8 mois. C'est curieusement à une Société de physiologie qu'il fut présenté. Ceci du fait de l'hostilité de Virchow qui cependant le favorisa en faisant mettre à la disposition du chercheur le matériel humain disponible.

A l'encontre de Bayle, Laënnec, Cruveilhier, Virchow qui régentaient depuis 30 ans la médecine mondiale, avait enraciné l'idée de la dualité de la phtisie et de la non-spécificité de la consommation et de la tuberculose qui devaient, selon lui, être considérées comme des processus morbides différents quoique habituellement associés. Il n'était pas homme à écouter la preuve que phtisie, tuberculose, écrouelles, « maladie perlée » fussent produits par un seul et même agent spécifique.

Ce fut une séance mémorable. Après que Robert Koch eut démontré que son bacille se retrouvait dans toutes les manifestations tuberculeuses, qu'il pouvait être cultivé et que les cultures inoculées reproduisaient la maladie, il se fit un grand silence. On oublia même d'applaudir. On chuchotait : « Merveilleux si c'est vrai, mais cela peut-il être vrai ? » Tous les regards se portaient sur Virchow. Le champion du dualisme défunt ne dit mot, il prit son chapeau et s'en alla.

Forts des résultats acquis depuis 1882, nous pouvons aujourd'hui faire quelques remarques sur ce travail.

Tout d'abord, il s'avéra rapidement que les corpuscules réfringents observés par Koch à l'intérieur des bacilles n'étaient pas des spores mais des corpuscules métachromatiques étudiées entre autres par Babes, von Betegh, Much, mitochondries ou appareils nucléaires.

D'autre part, on est surpris de la rapidité d'évolution de la maladie, généralisée au 35^e jour déjà. Ceci sans doute avec un inoculat massif mais avec des cultures âgées de 2-3 mois.

De même, Koch, ainsi que Villemin d'ailleurs, n'a pas distingué le bacille de la tuberculose humaine (*Mycobacterium tuberculosis*. Zopf 1896) de celui de la tuberculose bovine (*M. bovis*. Karlson et Lessel 1970) dont l'identification repose notamment sur la différence de virulence pour le lapin selon Park et Krumwide. Avec le bacille bovin, le lapin meurt, il guérit avec l'humain. Après Théobald Smith en 1896, Koch finit par admettre en 1901 l'individualité des deux espèces. Le bacille de la tuberculose aviaire (*M. avium*. Chester 1901) fut signalé par Rivolta en 1889.

Ces deux dernières remarques font penser à une atténuation de la virulence du bacille de la tuberculose humaine depuis la fin du XIX^e siècle. Aussi bien, actuellement, en Inde du Sud ce bacille est-il d'une virulence très irrégulière pour le cobaye.

Cependant à la même époque, si Pasteur n'avait pu ni voir, ni cultiver

le virus de la rage, il avait reproduit la maladie expérimentalement et, surtout, réalisé le traitement.

En 1890, Robert Koch pensait bien, d'après ses constatations sur le phénomène qui porte son nom, où l'on voit le cobaye tuberculeux éliminer rapidement les bacilles d'un nouvel inoculat, tenir le traitement de la tuberculose avec la tuberculine. Mais après un grand enthousiasme il fallut se rendre à l'évidence. Non seulement la tuberculine ne guérissait pas, mais elle pouvait être dangereuse. Néanmoins, depuis 1907, avec von Pirquet, elle rend de grands services pour détecter l'infection tuberculeuse.

Il a fallu attendre 1921 avec le BCG pour réaliser la prophylaxie de la tuberculose, et l'ère des antibiotiques pour assurer le traitement.

En 1939, N. Rist et F. Grumbach constatèrent l'action de la sulfone mère sur le cobaye tuberculeux. Ce produit constitue à présent la thérapeutique de base de la lèpre. C'est seulement la streptomycine de Waksman en 1944 qui permit d'obtenir des guérisons de tuberculeux. De nos jours, avec l'Isoniazide, la Rifampicine et le Pyrazinamide on peut espérer la guérison en 6 mois. En un siècle la mortalité est passée de 3 pour 1 000 à 3 pour 100 000.

Louis Pasteur et Robert Koch, dont il faut regretter l'antagonisme, chacun selon son caractère et ses qualités propres, sont les modèles des chercheurs. Outre l'intuition géniale, l'utilisation judicieuse du hasard, la patience, ils firent preuve d'une extraordinaire puissance de travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. STRAUS I. — « La tuberculose et son bacille ». Rueff Edit. 1895.
2. CALMETTE A. — « L'infection bacillaire et la tuberculose. Masson et Cie Edit. Paris 1936.
3. CANETTI G. — « Le bacille de Koch dans la lésion tuberculeuse du poumon. » Ed. Méd. Flammarion. Paris 1946.
4. De KRUIFF P. — « La guerre contre les microbes ». Marabout Université 1953.
5. RIST N. — « Famille des Mycobactériacées. Bactériologie médicale J. Dumas ». Mise à jour 1959 p. 567-615. Ed. Méd. Flammarion.
6. BOISVERT H. — « Mycobactéries (M. bovis et « atypiques ») identifiées à l'Institut Pasteur de Paris de 1960 à 1972 ». *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 1973, 53, 4, 233-245.
7. MEYER L. et DAVID H. — « Mycobactériologie en santé publique. Centre national de référence pour la tuberculose et les mycobactéries ». Institut Pasteur. Paris. 1980.
8. GROSSET J. et MEYER L. — « L'étiologie de la tuberculose par Robert Koch ». *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 1981, 56, 95-109.
9. KRAUSE A.K. — « Introduction à l'étiologie de la tuberculose ». *id.* p. 110-114.
10. STEINBRUCK P. — « Hommage à Robert Koch. Sa vie et son œuvre contre la tuberculose ». *Id.* p. 115-119.
11. BULLA A. — « Revue de la mortalité et de la morbidité par tuberculose d'après les données officiellement rapportées dans le monde (1967 ; 71.77) ». *Id.* p. 122-128.
12. FOX W. — « Où va la chimiothérapie de courte durée ? » *Id.* p. 147-169.
13. BIGNALL J.R. — « A century of treating tuberculosis ». *Tubercule* 1982, 63, 19-22.
14. GRANGE J.M. and BISHOP P.J. — « Uber Tuberkulose. A tribute to Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus. 1982 ». *Id.* p. 3-17.

**Intervention de Patrick Vjeuville
à propos de la communication de M. H. Boivert**

Une prémonition d'Elie Faure

Le 3 mai 1899, Elie Faure vient d'avoir 26 ans lorsqu'il soutient sa thèse de médecine, sous la présidence du professeur Landouzy. Intitulée *Essai sur le traitement du lupus par la nouvelle tuberculine (tuberculine T.R.) de Koch*, cette thèse est le reflet d'une étude exclusivement clinique réalisée à partir de 14 observations personnelles de tuberculose cutanée (lupus) (Hôpital St-Louis, service du Pr Balzer).

Elie Faure, écrivain célèbre, mais encore trop peu connu (exception faite de son *Histoire de l'Art*), commence sa thèse par un historique de la tuberculine. Il rappelle l'annonce magistrale faite par Robert Koch, le 13 novembre 1890, de la découverte de la lymphé, remède de la tuberculose, et de l'immense déception qui a suivi, quand son absence d'efficacité s'est confirmée. Elie Faure décrit ensuite les différentes étapes des recherches, par Koch et d'autres, avant d'aboutir à la nouvelle tuberculine T.R. que Koch présente le 1^{er} avril 1898 comme *le* remède définitif.

La description de nombreux travaux précède l'étude d'Elie Faure lui-même, qui rappelle les premières communications françaises faites par Balzer et son interne Mercier le 3 novembre 1898. Elie Faure fait état du scepticisme de la majorité des auteurs, et des conclusions prudentes, qui tout au plus admettent une amélioration de la tuberculose dans sa forme cutanée. Ses propres résultats ne font que confirmer les études précédentes : sur 14 malades traités, 2 guérisons apparentes, 3 améliorations considérables, 4 améliorations légères et 5 résultats négatifs. Il n'omet pas de signaler 5 récurrences, et de rappeler qu'il existe des rémissions spontanées.

En conclusion de sa thèse, si Elie Faure écrit que la nouvelle tuberculine T.R. n'est pas encore le traitement de la tuberculose, il se demande s'il ne conviendrait pas de l'utiliser comme « moyen diagnostique précoce des lésions tuberculeuses de l'appareil respiratoire ».

Prémonition, pour laquelle il faudra encore attendre huit ans, l'année 1907, pour que Von Pirquet la conseille comme moyen de détection de la tuberculose. Cette interrogation d'Elie Faure est-elle demeurée inaperçue à son époque ? La question demeure posée.