

Pathogénie moléculaire et cellulaire des infections bactériennes

Leçon 1

Maladies infectieuses et micro-organismes : de la préhistoire aux postulats de Koch - grande et petite histoire

Professeur Jacques Mainil, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Bactériologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège

Correspondance. JG.Mainil@ulg.ac.be

Molecular and cellular pathogenesis of bacterial infections

Lecture 1

Infectious diseases and microorganisms : from prehistory to Koch's postulates - history and anecdotes

Leçon donnée le 3 février 2005 à la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Gand (Belgique), dans le cadre de la Chaire Francqui au titre belge 2004-2005. Cinq conférences ont été données à cette occasion. Le thème général de ces leçons était : « Pathogénie moléculaire et cellulaire des infections bactériennes ».

Le texte intégral en néerlandais de cette conférence est publié dans la revue *Vlaams Diergeneeskunde Tijdschrift* en 2005, vol. 74, 169-181, sous le titre : « *Grote en kleine geschiedenis van de infectieziekten en micro-organismen* ».

La planète Terre est âgée de 4,5 milliards d'années. Les plus anciens fossiles de cellules procaryotes datent de 3,235 milliards d'années. De ces cellules procaryotes primitives trois lignées d'évolution se dégagent : la lignée des archaebactéries ou Archae, la lignée des eubactéries ou bactéries (ces deux lignées représentent des cellules procaryotes), et la lignée des cellules eucaryotes. Les plus anciens fossiles eucaryotes datent de 2 milliards d'années. Quant aux êtres eucaryotes multicellulaires, leur apparition remonte à au moins 500 millions d'années. Pendant les étapes suivantes de l'évolution, certaines cellules procaryotes ont développés des relations extrêmement intimes avec les cellules eucaryotes et ont fini comme organelles intracellulaires (mitochondries, chloroplastes), pendant que d'autres cellules procaryotes apprenaient à vivre à la surface des êtres multicellulaires, avec des conséquences tantôt positives (digestion, rumen), tantôt négatives (maladies infectieuses).

Le plus vieux document, reprenant les notions de « microbes, infec-

tion et contagion » telles que nous les connaissons aujourd'hui, est le livre *Rerum rustarum de agricocultura* du romain Marcus Terentius Varro (116-27 AC) dans lequel une description théorique de « petits animalcules invisibles à l'œil nu » est donnée « qui peuvent se transmettre via l'air, pénétrer dans le corps par la bouche et le nez, et développer des maladies graves ». Plus de 1500 ans plus tard, Girolamo Fracastoro (1483-1553) de Vérone en Italie écrit dans son livre *De Contagione* ce qui suit : « les maladies contagieuses sont provoquées par des êtres vivants invisibles qui contaminent l'homme, s'y implantent et s'y multiplient. Chacun de ces êtres vivants est la cause d'une maladie particulière. Les différences observées lors d'épidémies d'une même maladie sont causées par des différences dans l'être vivant qui en est la cause ».

Des preuves matérielles de l'existence de maladies infectieuses et d'épidémies par le passé peuvent être trouvées dans des restes humains, comme des squelettes et des momies (lésions de

tuberculose et ADN de *Mycobacterium tuberculosis* par exemple), dans des livres historiques (la « peste » d'Athènes en 431-429 AC probablement causée par *Rickettsia prowazekii* et la « vraie » peste de Justinien au 6^e siècle causée par *Yersinia pestis* en sont deux exemples), ainsi que dans des portraits de personnes (lésions de syphilis à *Treponema pallidum* par exemple).

Bien que ces animalcules procaryotes et eucaryotes aient été observés à la fin du 17^e siècle par Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), leur rôle exact dans le développement de maladies infectieuses ne fut pas pleinement reconnu avant la fin du 19^e siècle. Au 18^e siècle par exemple, Jean Astruc (1684-1766), alors médecin de Louis XV, écrivait à propos de la syphilis : « certaines personnes (...) croient que le poison vénérien ne serait que des cohortes de petites choses vivantes, rapides, invisibles et de nature prolifique, lesquelles, une fois introduites, croissent et se multiplient en abondance. (...) Si cette théorie devait un jour s'avérer correcte, on pourrait (...)

dire la même chose non seulement en ce qui concerne la peste (...), mais aussi de la petite vérole, de la rage, de la gale, de l'impétigo, du psoriasis et d'autres maladies contagieuses, en fait, de toutes. Ainsi toute la théorie de la médecine s'écroulerait (...); rien ne peut être plus absurde ». Il était difficile d'être plus près de la vérité et de la refuser, parce qu'elle remettait en question toutes les certitudes d'une époque.

Aux 18^e et 19^e siècles, de plus en plus de micro-organismes furent décrits. Et pendant la première moitié du 19^e siècle, de nombreux biologistes, obstétriciens et chirurgiens ont prouvés ou fortement soupçonnés que certaines maladies de plantes, d'animaux ou d'humains sont causées par ces micro-organismes : le biologiste italien Agostino Bassi (1773-1856) avec la maladie du vers à soie dénommée « muscardine » ; le médecin français Casimir Joseph Davaine (1812-1882) avec l'anthrax (ou maladie de sang de rate ou charbon bactérien) à *Bacillus anthracis* chez le mouton ; les obstétriciens hongrois Ignaz Semmelweis (1818-1865), américain Oliver Wendell Holmes (1809-1894) et français Stéphane Tarnier (1828-1897) avec la fièvre puerpérale à streptocoques chez la femme ; le chirurgien écossais Joseph Lister (1827-1912) avec les infections post-chirurgicales ; et plus que probablement bien d'autres dont les noms ont été oubliés aujourd'hui. Finalement pendant la seconde moitié du 19^e siècle, le chimiste français Louis Pasteur (1822-1895) et le médecin allemand Robert Koch (1843-1910) prouvent définitivement que les micro-organismes ou animalcules de van Leeuwenhoek sont bien la cause de maladies infectieuses et contagieuses.

L'apport le plus important de Louis Pasteur à la microbiologie médicale est certainement le principe de la vaccination avec des souches bactériennes dont le pouvoir de virulence est atténué (ou vaccins atténués ; 1878-1880). Mais Pasteur a apporté bien d'autres contributions à la microbiologie médicale et à la microbiologie tout court. Son premier apport fut la résolution d'un problème de mauvaise fermentation alcoolique de betteraves, provoquée par la présence de bactéries à la place des « bonnes » levures (1850-1855). Il a répété en 1858 des expériences pour prouver « définitivement » que la théorie de la génération

spontanée est erronée. Entre 1865 et 1869, il a identifié le protozoaire responsable d'une autre maladie du vers à soie (la pébrine) dans le sud de la France. Et il a aussi identifié, en 1878, le streptocoque responsable de la fièvre puerpérale chez la femme après accouchement.

A l'opposé de Pasteur, Robert Koch avait une formation médicale et il exerça d'ailleurs la profession de médecin généraliste pendant plusieurs années. Koch peut aussi être qualifié de « vrai » bactériologiste, intéressé avant tout par le développement de méthodes permettant d'identifier les micro-organismes pathogènes et d'évaluer leur pouvoir pathogène. Il est essentiellement connu pour ses travaux sur la tuberculose humaine, mais il a travaillé avec diverses autres bactéries. Pendant ses premiers travaux sur l'anthrax chez le mouton, il formula les postulats suivants, qui permettent d'évaluer le rôle pathogène d'une bactérie : i) la présence de la bactérie suspecte doit pouvoir être démontrée chez tous les individus atteints de la maladie ; ii) la bactérie suspecte doit être isolée en culture pure à partir des lésions présentes chez des individus, humains ou animaux, malades ; iii) les lésions et tableaux cliniques doivent être reproduits chez des animaux d'expérience en bonne santé par inoculation d'une culture pure de la bactérie suspecte ; iv) la bactérie suspecte doit être ré-isolée en culture pure à partir des lésions présentes chez les animaux expérimentalement infectés. En appliquant ces postulats, connus aujourd'hui sous le nom de « postulats de Koch », Koch a identifié deux parmi les bactéries les plus pathogènes chez l'homme : *Mycobacterium tuberculosis* (aujourd'hui encore dénommée « bacille de Koch ») responsable de la tuberculose (1881) et *Vibrio cholerae* responsable du choléra (1883).

Ces différentes avancées en microbiologie médicale ne permettent cependant pas de définir une bactérie pathogène (« qui provoque une maladie »), ni de comprendre les mécanismes qui président au développement d'une pathologie. Une réponse possible à la première question est qu'une bactérie pathogène a développé un dialogue particulier avec son hôte multicellulaire et que le résultat de ce dialogue est le développement de lésions cellulaires et tissulaires dans différents organes qui vont de pair avec l'apparition de signes cliniques et, donc,

d'une pathologie. La description des mécanismes et propriétés spécifiques des bactéries pathogènes, qui sont à la base du développement de ces lésions cellulaires et tissulaires, est le thème général de cette chaire Francqui. Les propriétés spécifiques d'adhésion et de toxicité sont les sujets des 2^e et 3^e leçons. Les gènes qui codent pour ces propriétés spécifiques et la régulation de leur expression sont le sujet de la 4^e leçon. Pendant la 5^e et dernière leçon, un mécanisme plus récemment décrit de régulation de l'expression de gènes bactériens sera présenté, le système de « quorum-sensing » par auto-induction.