

L'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries : caractère variable

Autor(en): **Hauduroy, Paul**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen
Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences
Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze
Mediche**

Band (Jahr): **1 (1944-1945)**

Heft 4

PDF erstellt am: **01.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-306736>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

L'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries: caractère variable

Par Paul Hauduroy

L'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries, le fait que, colorées par la liqueur phéniquée de Ziehl, elles étaient capables de résister à l'action décolorante des acides et de l'alcool a été considéré jusqu'à ces dernières années comme un de leurs caractères fondamentaux.

Il était important à ce point, ce caractère, que, pratiquement, tout bacille que l'observateur voyait coloré en rouge dans l'objectif de son microscope était fatalement et ne pouvait être qu'un bacille tuberculeux, tout ce qui était coloré en bleu n'était pas et ne pouvait pas être un bacille tuberculeux.

Penser autrement, tirer de l'observation une autre conclusion que celle que je viens d'indiquer était considéré comme une erreur fondamentale.

A juste titre d'ailleurs, car nos connaissances ne nous permettaient pas alors de raisonner autrement.

Mais cette règle absolue et rigide d'il y a quelques années est-elle encore vraie à l'heure actuelle? L'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries est-elle si absolue qu'on l'a cru? N'est-elle pas un caractère variable, tantôt positif, tantôt négatif?

Des constatations expérimentales faites par un certain nombre de chercheurs et par moi-même depuis plusieurs années ne nous permettent-elles pas de réviser totalement nos connaissances?

Ce sont des constatations et les conclusions que l'on peut en tirer que je désirerais exposer devant vous.

Afin de rendre plus clair mon exposé, je grouperai les recherches entreprises d'après les techniques expérimentales qui ont servi aux travailleurs, ne respectant pas toujours par conséquent l'ordre chronologique.

Observation des cultures de bacille de Koch

Il semble que ce soit *Copen-Jones* qui en 1895 ait le premier émis un doute sur le caractère absolu de l'acido-alcoolo-résistance du bacille

tuberculeux. Etudiant avec des techniques histologiques des colonies de B. de Koch, il constate la présence de formes non alcool-résistantes et n'hésite pas à écrire «La forme bacillaire acido-résistante n'est qu'un aspect transitoire et éphémère du parasite, un épiphénomène au cours de son évolution».

En 1914, *Bezançon* et *Philibert* reprennent la même étude. Ils arrivent à cette conclusion que dans les voiles de bacille tuberculeux, il existe à côté des bacilles acido-alcool-résistants une substance qu'ils dénomment «cyanophile», n'osant pas en réalité parler à cette époque de bacille tuberculeux non acido-alcool-résistants.

Les mêmes recherches sont reprises en 1924 par *Bezançon*, *Philibert* et moi-même (1), en 1929 par *Arloing* et *Malartre*, dans les années suivantes par *Morton-Kahn* et *Nonidez*, *Janik*, *Weisfeiler*, *Thurniger* et *Butler*, *Ravith-Birger* et *Svinkina*, *Scheider*, *Feijin*, *Durand* et *Gaspar*, par d'autres encore.

Les constatations expérimentales de tous ces chercheurs aboutissent dans l'ensemble aux mêmes résultats : les colonies de bacilles tuberculeux incluses comme des pièces anatomiques, coupées au microtome et colorées par la méthode de Ziehl, ne sont pas composées uniquement de bacilles acido-alcool-résistants. Il existe à côté de cette variété de germes d'autres bacilles colorés en bleu.

Toutes les recherches auxquelles j'ai fait allusion jusqu'à maintenant ont été poursuivies en utilisant les techniques histologiques. Aucune d'elles ne permettait en réalité de suivre d'une façon régulière l'évolution et les éventuelles variations de colorabilité d'une culture de Bacille de Koch sur un milieu liquide par exemple.

J'ai mis au point un procédé permettant de le faire (2-3-4-5-6). Le principe en est le suivant : dans un vase cylindrique on place d'abord une tige de verre dont on a plié l'extrémité inférieure à angle droit. On donne à la partie pliée une forme triangulaire. Sur le support ainsi constitué, lequel repose sur le fond du vase, on place une lame ronde d'un diamètre légèrement inférieur à celui du vase. On remplit le vase de milieu de culture (Sauton), on bouche, on stérilise, onensemence.

Le voile naissant se développe et au bout d'un certain temps recouvre toute la surface du milieu. Lorsqu'on veut examiner le voile, on siphonne le liquide. Le voile descend peu à peu et vient se placer de lui-même sur la lame ronde. Il suffit alors de sortir celle-ci à l'aide de la tige de verre sur la partie inférieure de laquelle elle repose.

Il est possible, grâce à cet artifice, de suivre de jour en jour si on le désire, la croissance d'un voile qui, à aucun moment n'est abimé et se présente toujours à l'observateur tel qu'il était flottant sur le milieu de

culture. Mes essais ont porté sur des bacilles tuberculeux ou sur des Mycobactéries non pathogènes (type Mycob. Phlei). Dans tous les cas il m'a été possible de constater les faits suivants, dont l'importance me paraît grande: *les cultures jeunes des Mycobactéries étudiées ne sont pas acido-alcoolo-résistantes. Elles le deviennent au fur et à mesure de leur vieillissement.*

Voici donc un ensemble de faits vus par de nombreux chercheurs qui permet d'affirmer que l'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries n'est pas un caractère absolu, définitif mais un caractère *variable*, variable avec l'âge des cultures. D'incontestables bacilles tuberculeux, isolés de produits pathologiques capables de tuberculiser les animaux, se révèlent colorées en bleu par la méthode de Ziehl à un moment donné de leur évolution. Les mêmes germes, un peu plus âgés, se montreront colorés en rouge après usage de la même technique.

Mutations spontanées de certaines souches de Mycobactéries

Un matériel d'étude extrêmement pratique et dont je me suis beaucoup servi dans mes recherches est constitué par les Mycobactéries non pathogènes (7-8). Les bactériologistes désignent ainsi des microbes qui sont habituellement acido-alcoolo-résistants comme le bacille tuberculeux mais qui ne sont pas pathogènes ou plus exactement qui sont incapables de produire une tuberculose expérimentale. Ces germes se développent rapidement, plus rapidement que le bacille de Koch et sont moins exigeants que lui quant à leur nutrition, ce qui rend leur manipulation aisée. On les découvre très fréquemment dans la nature, dans l'eau, dans certains produits pathologiques sans que l'on sache d'ailleurs exactement leur rôle dans les lésions observées. Leur parenté est certaine avec le bacille de Koch. Mais quelle est son degré? Nous ne le savons pas encore exactement.

Encore une fois leur facilité de manipulation, leur ressemblance avec le bacille tuberculeux sont susceptibles de nous éclairer grandement sur la biologie de ce germe.

Certains de ces microbes sont capables d'être tantôt acido-alcoolo-résistants, tantôt de ne pas l'être. Voici d'ailleurs les observations que j'ai pu faire à ce sujet.

En mai 1942 une souche de ces Mycobactéries (souche *Graßberger*) présentait une acido-alcoolo-résistance parfaite. En décembre 1942, par une mutation spontanée dont je ne sais pas la raison, le même germe avait perdu son acido-alcoolo-résistance. Inoculé alors dans la cavité péritonéale d'un cobaye avec de l'huile de paraffine (ces Mycobactéries

tuent en quelques jours les animaux dans ces conditions) on retrouve le microbe se colorant en rouge par la méthode de Ziehl, ayant en d'autres termes récupéré son acido-alcoolo-résistance.

Second fait. Un pus d'otite chronique, d'origine apparemment non tuberculeuse est adressé au Service des Analyses de l'Institut d'hygiène de Lausanne. Coloré par la méthode de Ziehl on y découvre de rares bacilles acido-alcoolo-résistants. On inocule un cobaye sous la peau. Il survit. Il ne s'agissait donc pas de bacille tuberculeux. On inocule un second cobaye dans le péritoine avec de l'huile de paraffine. Il meurt et présente dans ses lésions des bacilles *acido-alcoolo-résistants*. On ensemence sur milieu de Löwenstein et on voit apparaître des colonies de bacilles *non acido-alcoolo-résistants*. Surpris de cette découverte, et pensant évidemment à une faute technique, j'inocule un second cobaye dans le péritoine et avec de l'huile avec les germes des colonies. Le cobaye meurt et présente à nouveau dans ses lésions des bacilles acido-alcoolo-résistants. Les nouvelles cultures, à leur tour, se montrent non acido-alcoolo-résistantes. Une série de passages sont alors effectués: milieu de culture, cobaye, milieu de culture. Le résultat est toujours le même: acido-résistance chez l'animal, non acido-résistance in vitro.

Voici donc encore des faits qui montrent d'une façon irréfutable que normalement des Mycobactéries sont capables de présenter des variations de ce caractère que l'on croyait invariable: l'acido-alcoolo-résistance.

Obtention artificielle de souches non acido-alcoolo-résistantes

J'ai résumé jusqu'à maintenant les observations faites dans l'évolution normale des Mycobactéries.

Certains expérimentateurs se sont demandés s'il n'était pas possible d'obtenir artificiellement des souches non acido-alcoolo-résistantes. Certains ont utilisé des procédés chimiques. Je n'en parlerai pas car s'ils permettent d'aboutir au résultat désiré, ils tuent les microbes.

Par contre, certains procédés biologiques se sont révélés du plus haut intérêt. *Vaudremer* a été l'initiateur incontestable dans cette voie et a obtenu des résultats étonnants.

Je ne rapporterai ici que l'idée directrice de ses recherches, sans entrer dans les détails qui m'entraîneraient beaucoup trop loin.

Il a eu l'idée de soumettre le bacille tuberculeux à l'action de filtrats de culture d'un «*Aspergillus*».

Les bacilles tuberculeux se mutent alors en des germes ayant perdu toute acido-alcoolo-résistance et poussant fort bien sur des milieux ordinaires. Ces bacilles nouveaux ne paraissent plus être des bacilles

tuberculeux par aucun de leurs caractères mais ils prouvent leur parenté avec lui en ce sens qu'ils possèdent un pouvoir antigène remarquable et sont capables d'intervenir utilement dans la thérapeutique et la prévention de certaines formes d'infection tuberculeuse.

* * *

Me voici parvenu au terme de mon exposé. Il ne me paraît pas avoir été imprudent en affirmant que l'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries était un caractère variable. L'âge, des mutations, certains procédés expérimentaux le prouvent tour à tour.

Je voudrais maintenant en matière de conclusions vous informer d'un phénomène que j'ai découvert avec le Dr. Rosset il y a quelques temps et qui vient éclairer d'un jour nouveau les raisons profondes de cette acido-alcoolo-résistance au caractère mystérieux.

Il est possible de rendre acido-alcoolo-résistantes à volonté les bactéries vivantes ou mortes des genres Corynebacterium (type: Bacille diphtérique), Actinomycétaceae (Types Actinomyces Bovis) et Mycobactérium (pour celles d'entr'elles qui ne le sont plus), c'est-à-dire toutes les bactéries qui dans la classification bactériologique sont groupées les unes à côté des autres et appartiennent à l'ordre des Actinomycetales (Buchanan). On peut obtenir ce résultat en mélangeant in vitro les microbes étudiés et des substances telles que l'huile d'olive, de cèdre, l'huile de paraffine, du beurre. Le phénomène ne s'obtient pas avec la glycérine, des extraits d'organe, le blanc d'œuf, le savon. Un contact de quelques instants sur lame ou dans un tube suffit. L'acido-alcoolo-résistance ainsi acquise est parfaitement nette mais ne persiste pas au cours des repiquages. Fait encore plus curieux: le phénomène s'obtient parfaitement (c'est même l'une des façons de le mieux observer) si on mélange in vitro l'une des bactéries appartenant aux familles énumérées tout à l'heure avec les substances sébacées contenues dans les kystes dermoïdes de l'ovaire et probablement, bien que nous n'avons pas pu l'essayer, avec toutes les matières sébacées.

Si on inocule sous la peau du cobaye un peu de ces matières sébacées et dans ce «kyste artificiel» une bactérie (Corynebactérie, Actinomyces, mycobactérie non acido-résistante) elle devient ici encore acido-alcoolo-résistante.

Le phénomène ne se produit pas avec les germes des genres Bacillus, Eberthella, Escherichia, Salmonella.

L'avenir de ce phénomène – dont j'ai donné seulement ici les aspects essentiels – me paraît riche. Il confirme encore une fois la variabilité de

l'acido-alcoolo-résistance. Ce ne sont plus ici seulement des Mycobactéries qui acquièrent et perdent transitoirement ou définitivement ce caractère mais des germes qui n'ont avec elles que des rapports somme toute assez lointains.

Par ailleurs, ce phénomène est capable d'expliquer des faits jusqu'à maintenant inexplicables: par exemple la présence dans certains produits pathologiques de bacilles acido-alcoolo-résistants pris pour des bacilles tuberculeux après coloration par la méthode de Ziehl et qui cependant n'étaient pas capables de tuberculiser le cobaye et ne donnaient pas naissance sur les milieux spéciaux à des bacilles acido-alcoolo-résistants. N'a-t-on pas parfois commis ainsi des erreurs de diagnostic et affirmer à tort la nature tuberculeuse d'une lésion qui ne l'était pas en réalité?

Enfin, ce phénomène ne permettra-t-il pas de mettre en évidence dans des organismes les formes non acido-alcoolo-résistantes du Bacille de Koch qui y existent peut-être mais qu'il a été impossible de déceler jusqu'à maintenant?

De patientes et prudentes recherches permettront seules de dire ce qu'il en est. «La seule chose dont nous soyons certains, a dit *Claude Bernard*, est que toutes nos théories sont fausses, absolument parlant, que nos vérités ne sont que des vérités partielles et provisoires et qu'elles devront se modifier avec l'accroissement de la Science».

1. *Bezançon, Philibert et Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. 23 février 1924, **90**, 475. – 2. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **128**, 46 (1938). – 3. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **128**, 47 (1938). – 4. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **128**, 870, 2 juillet 1938. – 5. *Hauduroy*: Revue de la Tuberculose **5**, 2, fév. 1939. – 6. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **131**, 497 (1939). – 7. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **137**, 182 (1943). – 8. *Hauduroy*: C. R. Soc. Biol. **137**, 618 (1943).

Résumé

L'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries a été considérée jusqu'à ces dernières années comme un caractère fondamental, ne variant jamais, grâce auquel il était possible de faire un diagnostic du genre bactérien.

L'auteur rapporte dans son travail une série d'observations expérimentales faites par de nombreux chercheurs et par lui-même, observations qui montrent que l'acido-alcoolo-résistance des Mycobactéries n'est pas aussi absolue qu'on l'avait cru jusqu'alors. Il existe incontestablement des formes non acido-alcoolo-résistantes du bacille tuberculeux et des autres Mycobactéries. La découverte de ce fait permet de faire de nombreuses hypothèses et on est particulièrement en

droit de se demander si ces formes nouvelles ne jouent pas un rôle en pathologie humaine.

Zusammenfassung

Die Säure-Alkoholresistenz der Mykobakterien hat man noch bis in die letzten Jahre hinein als ein fundamentales Charakteristikum angesehen, welches sich nie ändere, so daß es dank dieser Eigenschaft möglich sei, die Bakterienart zu diagnostizieren.

Der Autor berichtet in seiner Arbeit von einer Reihe experimenteller, von zahlreichen Untersuchern und ihm selbst ausgeführten Beobachtungen, welche ergaben, daß die Säure-Alkoholresistenz der Mykobakterien keine absolute ist, so wie man es bisher angenommen hatte. Es existieren unzweifelhaft nichtsäurealkoholfeste Formen der Tuberkelbazillen und anderer Mykobakterien. Die Entdeckung dieser Tatsache läßt zahlreiche Hypothesen zu, und es ist speziell die Frage gerechtfertigt, ob diese neuen Formen nicht eine Rolle in der menschlichen Pathologie spielen.

Riassunto

L'acido-alcole-resistenza dei micobatteri venne considerata fino a quest'ultimi anni una caratteristica fondamentale invariabile, grazie la quale era possibile fare una diagnosi del genere batterico.

L'autore riferisce nel suo lavoro una serie di osservazioni sperimentali fatte da numerosi ricercatori e da lui stesso, le quali dimostrano che l'acido-alcole-resistenza dei micobatteri non è così assoluta come si aveva creduto finora. Esistono indubbiamente delle forme non-acido-alcole-resistenti del bacillo della tubercolosi e degli altri micobatteri. La scoperta di questo fatto permette di istituire numerose ipotesi e specialmente si è autorizzati a chiedersi se queste forme nuove non giuchino una parte nella patologia umana.

Summary

The acid-alcoholic-resistance of Mycobacteria had been considered until lately to be a fundamental character, never changing, and thanks to which it was possible to diagnose the bacterial kind.

The author reports in his paper a series of experimental observations carried out by numerous authors as well as by himself, observations which show that the acid-alcoholic-resistance of Mycobacteria is not as absolute as it was thought. Non-acid-alcoholic-resistant forms of the tuberculous bacillus and other Mycobacteria undoubtedly exist. The discovery of this fact allows for numerous hypotheses, and it would seem quite justifiable to consider whether these new forms do not play a part in human pathology.