Edmond Nocard (1850-1903) et le centenaire de la découverte du premier mycoplasme (1898) *

par Claude CHASTEL **



Edmond Nocard (1850-1903) (Archives départementales - Val de Marne)

1898 fut une année particulièrement riche en découvertes microbiologiques de premier plan : la mise en évidence expérimentale, par P.L. Simond, du rôle de la puce du rat dans la transmission de la peste (1), la confirmation par M. Beijerinck (2) du caractère filtrant du virus de la mosaïque du tabac et l'énoncé, par le même auteur, du concept de *Contagium vivum fluidum*, d'ailleurs très mal accepté par les autres bactériologistes, enfin, la découverte du virus de la myxomatose du lapin par G. Sanarelli (3).

Mais, surtout, c'est l'isolement du "virus" de la péripneumonie des bovidés (PPB), par E. Nocard, E. Roux, A. Borrel, A.T. Salimbeni et L. Dujardin-Baumetz, à Paris (4), qui retiendra notre attention, car cet événement eut un très large retentissement immédiat et des conséquences durables pour la Microbiologie Générale et la Virologie. Ce fut en effet le premier mycoplasme à être isolé, mais on était

encore loin de le savoir. Ses découvreurs pensèrent qu'il s'agissait d'un autre virus filtrant (5). Ce travail fut publié dans les toutes nouvelles *Annales de l'Institut Pasteur* fondées par Emile Duclaux (1886).

^{*} Comité de lecture du 19 décembre 1998 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

^{**} Laboratoire de Virologie, Faculté de Médecine, 29285 Brest cedex.

La découverte de l'agent de la péripneumonie des bovidés

Au début de leur article, E. Nocard, professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, et ses collaborateurs de l'Institut Pasteur, définissent la *péripneumonie* de la façon suivante :

"La lésion essentielle de la péripneumonie contagieuse des bêtes bovines consiste dans la distension des mailles du tissu conjonctif intralobulaire, par une grande quantité de sérosité albumineuse, jaunâtre et limpide. Cette sérosité est très virulente".

En effet, il suffit d'injecter une goutte de cette sérosité sous la peau d'une vache "neuve" pour provoquer, en une à trois semaines, un "engorgement inflammatoire" local considérable, suivi de la mort de l'animal par "intoxication" (4).

Pour isoler l'agent responsable de la PPB, l'équipe va s'inspirer d'une technique mise au point, en 1896, par Elie Metchnikoff, afin de cultiver chez l'animal (*in vivo*), le vibrion cholérique, en le mettant à l'abri de la *phagocytose*, un phénomène immunologique fondamental qu'il avait découvert en 1883.

Cette technique, adoptée par E. Nocard, est la culture de bactéries en sac de collodion à paroi fine, inséré dans le péritoine d'un animal de laboratoire, cobaye, lapin ou autre, et renfermant un bouillon nutritif. Le principal avantage est que les microbes s'y multiplient mais ne peuvent pas s'échapper du sac : ils sont de plus à l'abri des cellules phagocytaires de l'animal, tout en recevant de lui, par diffusion à travers la paroi du sac, les facteurs de croissance indispensables à leur culture.

Le succès fut immédiat avec l'agent de la PPB, alors que toutes les tentatives de culture en milieux artificiels avaient jusque là échoué (4). Dans les sacs de collodion, l'agent de la PPB se multipliait en 15 à 20 jours en quantité importante, sous forme de très "petits points réfringents et mobiles", à la limite de résolution du microscope. Cette culture rendait à peine opalescent le bouillon inclus dans le sac.

On pouvait réaliser, chez le lapin, des passages successifs, par la technique des sacs, mais aussi inoculer des vaches (bretonnes) avec la culture et reproduire chez elles la même maladie expérimentale que celle provoquée par la sérosité virulente naturelle (4). Les "postulats" de R. Kock étaient respectés. Enfin, les mêmes auteurs réussirent à cultiver le "virus de la PPB" directement dans du bouillon Martin additionné d'un vingtième de sérum de lapin ou de vache. Nous savons aujourd'hui que de nombreux mycoplames, et en particulier celui de la PPB, exigent pour leur multiplication in vitro des stérols qui leur sont apportés, dans les milieux artificiels convenables, par du sérum animal

Plus tard, en ajoutant de la gélose au bouillon Martin-sérum, E. Roux obtint des colonies de la taille d'une tête d'épingle, formées des mêmes "petits grains réfringents" donc de l'agent de la PPB, et filtrant à travers les bougies F. Chamberland (6).

Conséquences immédiates et plus lointaines

L'article de E. Nocard et de ses collaborateurs se termine par une courte discussion (p. 248), capitale pour l'avenir de la Microbiologie en général et pour la Virologie en particulier. En effet, pour ses auteurs, cette découverte : "donne l'espoir de réussite également dans l'étude de tels autres virus dont le microbe est resté jusqu'à présent inconnu".

L'objectif d'Emile Roux, inspirateur manifeste de la discussion, était la culture des autres virus filtrants déjà découverts, les "microbes dits invisibles" (6), car le deuxième successeur (*) de Louis Pasteur à la direction de l'Institut Pasteur, était un adversaire déclaré du concept de *Contagium vivum fluidum*". Il en trouvait l'idée, tout au plus, "très originale" mais, dans son esprit, sans valeur (6). C'était pourtant M. Beijerinck qui avait raison de penser que les virus filtrants étaient d'une nature fondamentalement différente de celle des bactéries. Pour E. Roux, il ne pouvait s'agir que de très petites bactéries, sans doute munies de spores également très petites et capables de passer à travers les filtres bactériologiques. Leur culture devait pouvoir être réalisée un jour ou l'autre. Par ailleurs, on peut lire, toujours dans la discussion de la page 248 : "Or, il est bien permis de concevoir l'existence de microbes plus petits encore (que celui de la PPB), lesquels au lieu de rester en deçà des limites de la visibilité, comme c'est le cas pour celui-ci, seraient au-delà de ces limites ; en d'autres termes, on peut admettre qu'il existe des microbes invisibles pour les yeux de l'homme".

Ainsi, du fait des idées de E. Roux, on voit s'ébaucher un glissement sémantique, qui fait des "virus filtrants" essentiellement des "ultravirus", une dénomination chère à l'Ecole pasteurienne des années 1920-1930.

Le fait que le débat fondamental sur la nature réelle des virus ait été à peine ébauché au début de notre siècle, en France, aura de sérieuses conséquences scientifiques. Le concept de virus, au sens moderne du terme, s'en trouvera longtemps étouffé et retardé. La virologie française, avec, à sa tête, Constantin Levaditi, n'aura pas exemple, en 1928 (7), qu'une vue très approximative sur la nature des virus, alors qu'en Angleterre, à la même date, Boycott (8) faisait progresser le concept, selon une idée déjà très moderne des virus filtrants.

Pourquoi ce retard en France ? Parce que les pasteuriens pensaient que, de toute façon, on finirait bien par les cultiver, ces "virus filtrants" (4) : "Et bien ! même pour ces microbes, l'étude reste possible, à la condition de trouver un milieu qui soit favorable à leur culture".

Malheureusement, pour les vrais virus, c'est-à-dire tous ceux (mis à part celui de la PPB) que E. Roux cite dans ses articles de 1903 (6), c'est impossible. Les virus de la fièvre aphteuse, de la myxomatose, de la mosaïque du tabac, de la peste équine africaine (Horse sickness), de la clavelée ou du *molluscum* des oiseaux, ne peuvent être cultivés sur les milieux artificiels de la Bactériologie : ils sont incultivables, en même temps qu'invisibles au microscope. Que de retards entraînés par le mythe de la "culture sûrement possible" ; que de temps perdu...

En fait, il faudra attendre les progrès apportés par la biochimie, la cristallographie, les cultures cellulaires et la microscopie électronique pour comprendre enfin que les virus sont différents des bactéries et des autres microorganismes (5). Ce n'est qu'en 1957 (9), qu'André Lwoff, de l'Institut Pasteur, pourra donner une définition moderne, structurale et fonctionnelle, des virus. Il s'agit, comme l'avait deviné M. Beijerinck d'entités biologiques à part ("viruses are viruses"). Ce ne sont pas des organismes, encore moins des microorganismes, à la différence des mycoplasmes qui sont des bactéries un peu particulières, car dépourvues de paroi. C'est bien le cas de l'agent de la PPB, actuellement désigné comme *Mycoplasma mycoïdes*.

L'œuvre scientifique d'Edmond Isidore Etienne Nocard (1850-1903)

Le professeur E. Nocard, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, dont il deviendra le directeur en 1889, a eu une vie scientifique très féconde, malgré sa relative brièveté.

Ses travaux ont porté principalement sur la "Tuberculose des animaux domestiques" (titre de l'un de ses ouvrages), à propos de laquelle il était en désaccord avec Robert Koch (10), sur l'actinomycose, sur le charbon et sur le farcin du bœuf. Il a travaillé aussi sur les infections à virus des animaux domestiques, la rage, la clavelée et la fièvre aphteuse. Avec E. Roux (6), il a réussi la culture in vivo du virus aphteux, par inoculation directe dans la mamelle de la vache. Par ailleurs, il a étudié les propriétés de résistance et de filtrabilité du virus de la peste équine africaine, un arbovirus qui venait juste d'être isolé par M'Fadyean, en Afrique du Sud (11). Il a ainsi largement contribué à asseoir les bases de la virologie vétérinaire. La culture de *M. Mycoïdes*, en 1898, représente évidemment la plus connue de ses réussites scientifiques.

Il était membre de l'Académie de Médecine et, en 1903, lors de ses obsèques, le deuil fut conduit par le Président de cette Académie, et les honneurs militaires lui furent rendus. Un monument commémoratif a été élevé à sa mémoire, le 24 juin 1906.

Les bactériologistes l'ont honoré en lui dédiant le genre bactérien *Nocordia* qui regroupe des bactéries à gram positif, responsables des différentes formes des nocardioses, des infections particulièrement redoutées actuellement chez les grands immunodéprimés.

Les Mycoplasmes cent ans après

Si Mycoplasma mycoïdes a réussi si longtemps à passer pour un virus, c'est que, comme beaucoup de mycoplasmes et contrairement aux bactéries, il est dépourvu de paroi de type bactérien. Ceci le rend très polymorphe, déformable et capable de se faufiler à travers les mailles de filtres bactériologiques. L'absence de peptido-glycane, le constituant essentiel des parois bactériennes, le rend, de plus, résistant aux pénicillines.

De nos jours, les mycoplasmes représentent une classe très importante de microorganismes, et par le nombre et par le pouvoir pathogène, que se soit pour l'homme (M. pneunomiæ notamment) ou pour les animaux domestiques : bovins, ovins, caprins et volailles. Les phoques et d'autres animaux sauvages ne sont pas épargnés. En fait, on en rencontre partout, parasitant l'ensemble du monde vivant : dans les plantes, chez les mammifères, les oiseaux, les poissons et les batraciens, ainsi que chez de nombreux arthropodes, y compris des insectes et des tiques d'importance médicale (12). On peut en isoler également du sol, des eaux de surface ou d'égout. Ils hébergent leurs propres virus et plasmides. Le fait que leur cytoplasme soit limité seulement par une membrane, en fait des instruments de premier plan pour l'étude moléculaire des membranes biologiques. Ce sont les plus petits des êtres vivants, mais loin d'être des êtres "primitifs", ils sont évolués : ils ont subi une longue évolution régressive qui les fait descendre de bactéries du genre Clostridium. Leur étude est donc pleine d'intérêt.

Contaminants courants des cultures cellulaires, ils ont été longtemps confondus avec les vrais virus (13). Encore récemment, des mycoplasmes infectant des malades atteints de Sida ont pu être pris pour des virus (14). Il se peut aussi qu'ils puissent expliquer, comme co-facteurs, certains aspects évolutifs de cette grave rétrovirose (15).

Cent ans après leur découverte, les mycoplasmes, comme les virus, se portent bien!

NOTES

(*) Le premier fut Emile Duclaux que Pasteur préférait nettement à E. Roux.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Simond P.L. "La propagation de la peste". Ann. Inst. Pasteur, 1898, 12, 626-686.
- (2) BEIJERINCK M. W. Over een contagium vivum fluidum als oorjaak van de vlekziekte der tabaksbladen - Versl. Gewone Vergad. wis en natuurk. Afd. K. Akad. Wet. Amst. 1898, 7, 229-235.
- (3) SANARELLI G. Das myxomatogene Virus ; Beitrag zum Studium der Krankheit serreger ausserhalb des Sichtbaren. Zentbl. Bakt. Parasitkde, 1898, Abt I, 23, 865-873.
- (4) NOCARD, ROUX, BORREL, SALIMBENI et DUJARDIN-BEAUMETZ. Le microbe de la péripneumonie. *Annales Inst. Paseur*, 1898, *12*, 240-262.
- (5) CHASTEL C. "Histoire des Virus". Edit. Boubée, Paris, 1992, 413 pages.
- (6) ROUX E. Sur les microbes dits "invisibles". Bull. Inst. Pasteur, 1903, 1, 7-12 et 49-56.
- (7) LEVADITI C. "Les ultravirus". Grand Cours de l'Institut Pasteur, 1928.
- (8) BOYCOT A.E. The transition from live to dead : the nature of filterable viruses. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1928, 22, 55-69.
- (9) LWOFF A. The concept of virus. J. Gen. Bact., 1957, 17, 239-253.
- (10) Anonyme. Edmond Isidore Etienne Nocard. Lancet, 1903, ii, 781.
- (11) M'FADYEAN J. African horse sickness. J. Comp. Path. Ther., 1900, 13, 1-20.
- (12) Maniloff J. "Mycoplasmas; molecular biology and pathogenesis. Am. Soc. Microbiology, Edit., Washington, 1992, 609 pages.
- (13) Chastel C. Links and interactions between mycoplasmas and viruses: past confusions and present realities. *Arch. Virol.*, 1995, *140*, 811-826.
- (14) LO S.C., SHIH J.W.K., YANG N.Y., ON C.Y. et WANG R.Y.H. A novel virus-like infectious agent in patients with AIDS. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989, 40, 213-226.
- (15) MONTAGNIER L. et BLANCHARD A. Mycoplasmas as co-factors in infections due to the immunodeficiency virus. *Clin., Infect., Dis.,* 1993, *17* (suppl. 1), 309-315.

SUMMARY

In 1898, E. Nocard from the Alfort National Veterinary School and his colleagues from the Pasteur Institute have succeeded in growing the bovine pleuro-pneumonia agent, using small bags of collodion inserted into the peritoneum of rabbits. Unfortunatly, the cultured micro-organism was considered by us as a filterable virus. The confusion between true viruses and mycoplasmas has persisted for a long time and delayed the development of the modern concept of virus until the 1940's years.