LA PROVENANCE DES ANTIBIOTIQUES

PAR

EUGÈNE BECK

La liste des antibiotiques connus s'allonge de jour en jour et le nombre des publications qui s'y rapportent augmente à la même cadence. La production de ces précieux auxiliaires dans la lutte contre les agents pathogènes est-elle l'apanage de quelques groupes de plantes inférieures (bactéries, moisissures) ou sommes-nous en présence d'un phénomène beaucoup plus général ? Pour répondre à cette question, nous allons parcourir le règne végétal et relever, dans ses différentes subdivisions, les fournisseurs d'antibiotiques. Quoique fort incomplet, ce tour d'horizon sommaire pourra nous fournir quelques renseignements intéressants.

Eubactériales.

On cite souvent, dans l'histoire de l'antibiose, une observation faite par Louis Pasteur et Joubert. En 1877 ces deux savants constatèrent que certains microbes, d'espèces non précisées, retardent par leur développement la croissance du Bacillus anthracis (bactéridie charbonneuse). Pasteur, parlant de ces cas de concurrence vitale entre microbes ou *antagonismes microbiens,* a conclu «qu'ils autorisaient peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique». Mais, d'après Gabriel Bertrand, il ne s'agit pas, dans le cas observé par Pasteur et Joubert, d'une antibiose dans le sens plus strict qu'on attribue souvent à ce terme. Il n'y a nullement production d'une substance antibiotique ou antibactérielle, mais simplement concurrence, entre deux microorganismes, quant à la quantité d'oxygène dissoute dans le milieu de culture. (Nature, 1er mars 1946)

Le Russe Elie Metchnikoff (1845-1916), élève de Pasteur, qui travaillait à l'Institut Pasteur de Paris, était à la recherche de quelque microbe bienfaisant capable de protéger l'organisme humain en s'attaquant aux bactéries pathogènes. Il orienta les travaux de son assistant Serge Metalnikoff dans cette voie et si Metchnikoff a recommandé l'usage du yogourth ou yaourth, c'est qu'il était convaincu que le Lactobacillus acidophilus modifie d'une façon favorable la flore microbienne du gros intestin par élimination des espèces nocives au profit des espèces utiles.

En 1899 R. Emmerich, O. Löw et Korschun firent une constatation importante au sujet du Bacterium pyocyaneum, microbe pathogène qui provoque la formation d'un pus bleu-verdâtre. Ils trouvèrent que la substance sécrétée par cette bactérie est capable de détruire le vibrion du choléra et la bactéridie charbonneuse. Une publication de Fordineau (Comptes rendus 150, 1910, p. 1454) a pour objet la destruction de la bactéridie charbonneuse à l'aide du Bacille pyocyanique ou de sa toxine. Aujourd'hui la substance active de cette bactérie a été analysée de près et a fourni les 3 composants suivants :

1) La pyocyanine (1921), de couleur bleue qui détermine la multiplication des cellules du corps, mais empêche le développement des bactéries.

2) La pyocyanase, active contre les agents de la diphtérie.

3) Une substance incolore active contre le vibrion du choléra.

Conclusion : Une même espèce de bactérie peut produire plusieurs substances antibactérielles différentes.

Le Bacillus brevis, bactérie sporogène du sol, fournit la tyrothricine qu'on a pu décomposer en gramicidine et tyrocidine. Le Bacillus subtilis (bacille du foin), espèce très commune, donne la subtiline (1944) qui est un mélange de plusieurs antibiotiques dont on a pu extraire la bacitracine (1945) et la subténoline (1948). Cette dernière est active in vivo contre le bacille de Koch (statique) et ne montre qu'une très faible toxicité pour les lapins et les cobayes. En outre le Bacille subtil a fourni la subtilisine, la bacilline (1945), l'eumycine, la colistatine (1946) et la bacillomycine (1948). Du Bacillus polymyxa (bacille sporo-

gène du sol) on a pu extraire la polymyxine (1947) et, 2 mois après, on a isolé du Bacillus aerospora l'aérosporine qui a été identifiée avec la polymyxine.

Conclusion : Des espèces différentes peuvent fournir le même antibiotique.

Mycobactériales (Actinomycétales)

En 1924 Gratia et Dath (Institut Pasteur de Bruxelles) signalèrent l'effet bactéricide d'un Actinomyces (et d'un Penicillium!) sur Staphylococcus aureus. En 1934 la bactériologiste russe Dr. Nakimovskaja (Institut de Médecine expérimentale de Moscou) constata l'action bactéricide d'un Actinomycète. En collaboration avec un collègue, elle examina 80 représentants de ce groupe dont 47 se révélèrent plus ou moins bactéricides. Ces résultats, publiés en 1939, passèrent à peu près inaperçus. Pourtant d'autres savants avaient déjà remarqué le pouvoir antibiotique de certains Actinomycètes.

Le Dr. Chain et le Dr. Gardner isolèrent la proactinomycine, extrait d'Actinomycète plus stable que la pénicilline et très active, mais aussi très toxique.

En 1943 Selman A. Waksman né en Russie en 1886, grand spécialiste des «antagonismes entre microorganismes» réussit à isoler du Streptomyces (Actinomyces) griseus la streptomycine C_{21} H_{39} O_{12} N_7. Le même savant et ses collaborateurs isolèrent bien d'autres antibiotiques :

Actinomyces lavandulae fournit la streptothricine, Actinomyces antibioticus contient l'actinomycine à côté d'autres substances, un Streptomyces fournit l'actidione active contre les maladies cryptogamiques des plantes. (Sciences et Avenir, mars 1950). Streptomyces rimosus produit la terramycine active au laboratoire contre les agents des pneumonies, de la fièvre typhoïde, des fièvres ondulantes (brucelloses). Comme la terramycine semble également efficace contre certains virus qui résistent à l'action des antibiotiques, on étudie son action sur les virus de la scarlatine et de la coqueluche. Waksman a encore obtenu du Streptomyces fradii la néomycine qui pourrait un jour

remplacer avantageusement la streptomycine. (Sc. et Av., févr. 1950). D'une nouvelle espèce de Streptomyces, le Streptomyces Venezuelae, isolé d'abord d'un sol près de Caracas, une équipe de chercheurs américains a extrait la chloromycétine annoncée en 1947 par Ehrlich, Bartz, Smith, Joslyn et Burkholder. Ce produit d'une stabilité remarquable est, dans beaucoup de cas, plus actif que la pénicilline et la streptomycine et agit aussi sur le virus de la psittacose et du granulome vénérien. Sa synthèse a été réalisée en mars 1949. Streptomyces aureofaciens a donné l'auréomycine décrite par Duggar en juillet 1948 ; les laboratoires Lederlé de Pearl River (N.-Y.) la préparent sous le nom de «Duomycin». Le savant hindou Dr. Yellapragada Subba-Row a stabilisé le champignon et entrepris la production de l'antibiotique en collaboration avec une équipe de plus de cent savants.

Algues.

Robertson Pratt de l'Université de Californie a examiné (1940 et 1942) une algue unicellulaire d'eau douce, Chlorella vulgaris. C'est une Chlorophycée de l'ordre des Protococcales. Les solutions nutritives dans lesquelles on avait cultivé Chlorella ralentissent la multiplication d'autres algues unicellulaires. Le principe actif, la chlorelline, est bactériostatique pour les streptocoques et les staphylocoques, la substance active pure semble être bactéricide. Le savant suédois Harald Kylin a constaté l'action antibiotique qu'une espèce de Chlorella exerce sur les Bactéries et Diatomées (1949). Il avait déjà constaté auparavant (depuis 1935) un effet antibiotique analogue chez Platymonas suecica, espèce voisine de Chlorella. Platymonas empêche ou ralentit le développement des Bactéries, des Diatomées, de même que celui des moisissures. Kylin fit encore des constatations semblables pour Enteromorpha prolifera et Prasiola stipitata (Ulotrichales), par contre ses cultures de Phéophycées et de Rhodophycées ne montraient pas la même action.

Myxomycètes.

Nous n'avons trouvé aucune indication d'un Myxomycète fournisseur d'antibiotiques dans la littérature que nous avons pu consulter.

Phycomycètes.

Même remarque. Ce fait est assez surprenant, on s'attendrait à rencontrer des producteurs d'antibiotiques notamment dans l'ordre des Zygomycétales, avec la famille des Mucoracées qui renferme plusieurs moisissures très communes. Il est probable que des recherches ultérieures (ou déjà en cours?) donneront des résultats positifs.

Protoascomycètes.

Les effets bienfaisants de la Levure de bière (Saccharomyces cerevisiae) dans le cas de furonculose, acne vulgaris et quelques autres maladies furent surtout signalés par Hawk (1917), le biologiste français Fernbach attribuait à ce champignon une action antibiotique contre le staphylocoque doré. Le savant portugais Manuel Ferreira étudia l'antibiose entre levures et teignes en collaboration avec A. Lima Carneiro, spécialiste des mycoses humaines, qui disposait de cultures pures des teignes Trichophyton crateriforme Sab. et Trichophyton violaceum Bod. L'antibiose exercée par Saccharomyces cerevisae et par un Saccharomyces X (non encore classé) fut remarquable. Celle d'une levure sauvage, Rhodotorula glutinis var. lusitanica, quoique moindre fut toujours considérable, alors que le Saccharomyces granulatus Vuil. était sans action sur les dermatophytes. On peut espérer que les Levures fourniront une nouvelle arme dans la lutte pénible contre les trichophyties.[1]) Des antibiotiques interviennent probablement aussi dans la concurrence vitale entre levures sauvages et levures cultivées.

Euascomycètes.

Dans l'ordre des Plectascales, et surtout dans la famille des Aspergillacées, nous trouvons toute une série de producteurs d'antibiotiques. Avant tout le célèbre Penicillium notatum, premier fournisseur de la pénicilline (Alexandre Fleming, 1929).

---

[1]) Fenomenos de Antibiose entre Fungos, par M. Ferreira et A. Lima Carneiro dans Boletim da Sociedade Broteriana, 1946, p. 161, ss.

Penicillium chrysogenum, commun dans les sols cultivés, renferme également la précieuse substance. Penicillium patulum fournit la patuline (Dr. Harold Raistrick) qui est une substance incolore formant de beaux cristaux de la formule empirique $C_7 H_6 O_4$. Moins efficace que la pénicilline, elle sert à combattre la grippe. (Dr. Gye) Penicillium claviforme élabore la claviformine (Dr. Florey et Dr. Chain) qui semble être identique avec la patuline. Du Penicillium citrinum on a isolé la citrinine, du Penicillium spinulosum la spinulosine faiblement antibactérielle.

Aspergillus fumigatus contient aussi de la spinulosine, à côté de 3 autres substances antibactérielles, la fumigatine $C_2 H_8 O_5$), la fumigacine et la gliotoxine. Aspergillus clavatus a donné la clavacine préparée par S. A. Waksman. C'est un bactéricide stable et d'une action énergique, mais toxique. De l'Aspergillus flavus on retire la flavacidine ou flavicine dont les propriétés rappellent celle de la pénicilline ; Aspergillus giganteus renferme la pénicilline dihydro F ou acide gigantique. Le professeur Krasilnikov de Moscou a obtenu l'aspergilline qui serait efficace contre la tuberculose, la dysenterie, la typhoïde et le choléra.

Les Pyrénomycétales renferment, dans la famille des Hypocréacées, le genre Hypocrea dont la forme conidienne avait reçu le nom de Trichoderma viride. Elle donne la gliotoxine dont la formule empirique est $C_{13} H_{14} N_2 S_2 O_4$ et la viridine, de formule $C_{20} H_{16} O_6$, qui n'est pas antibactérielle mais agit contre certains champignons.

Basidiomycètes.

Alors que les Phragmobasidiomycètes (Urédinales, Ustilaginales etc.) ne semblent guère avoir fourni d'antibiotiques jusqu'à ce jour, nous en rencontrons plusieurs parmi les Hyménomycétales. En 1945 l'attention du professeur Hollande, de l'Université de Montpellier fut attirée sur un champignon à lamelles d'assez grande taille et formant des ronds de sorcière, le Clitocybe gigantea var. candida. Il y découvrit un puissant principe antibiotique agissant sur différentes espèces de bactéries et principalement sur le bacille de la tuberculose. Plusieurs équipes de

savants se partagèrent les travaux en vue de la culture artificielle du champignon, de l'isolement de la clitocybine et de l'étude de cette nouvelle substance antibactérielle. D'après le rapport présenté à l'Académie des Sciences par MM. Rivière, Thély et Gautron, la clitocybine est très active contre tous les germes qu'on a essayés, mais comme sa toxicité va de pair avec l'effet bactériostatique «les espoirs donnés par les premières expériences in vitro ont été détruits par les essais in vivo». (v. Nature, 1er mars 1948) Le Dr. William J. Robbins et ses collaborateurs du Jardin botanique de New-York et de l'Université Columbia ont extrait deux nouveaux antibiotiques d'Hyménomycètes : Du Pleurotus griseus ils ont isolé la pleurotine qui arrête in vitro le développement des staphylocoques et du bacille de Köch ; du Polyporus biformis ils ont extrait la biformine et l'acide biformique qui montrent les mêmes propriétés. D'après le même Dr. Robbins, sur 332 espèces de champignons soumis à l'étude, 213 ont donné des produits bactéricides ou antibiotiques !

Fungi imperfecti.

Un Verticillium qui attaque la rouille du Caféier peut servir à combattre ce parasite. Les feuilles atteintes de rouille sont aspergées avec de l'eau qui contient les spores du Verticillium en question. Les spores, en germant sur la rouille, en annihilent les effets. Dans certaines plantations de café, en Afrique, ce nouveau procédé a déjà été mis en pratique. Divers Fusarium inhibent le développement de bactéries ou de champignons, comme Fusarium javanicum qui produit la javanicine $C_{15}H_{14}O_6$ et l'oxyjavanicine $C_{15}H_{14}O_7$. Fusarium orthoceras var. enniatinum (de l'Engadine) produit l'enniatine qui agit sur Mycobacterium tuberculosis et M. paratuberculosis (E. Gäumann).

Lichens.

A. Stoll, J. Renz et A. Brack ont examiné 58 espèces de lichens dont 38 ont montré in vitro un pouvoir antibactériel vis-à-vis de Staphylococcus aureus. Parmi les plus actifs se trouvent Alectoria ochroleuca, Cladonia deformis et C. mitis, Evernia prunastri, Letharia vulpina, Ramalina fraxinea, Usnea hirta, alors

que Peltigera canina et Xanthoria parietina sont sans effet. (v. Experientia du 15. III. 1947).

Pour les *Bryophytes* et les *Ptéridophytes* nous n'avons pas trouvé d'indications relatives à une action antibiotique.

Gymnospermes.

Gabriel Bertrand, de l'Institut, a observé que dans les pinèdes à Pinus maritima la flore est réduite quant aux individus et quant aux espèces ; il croit que ce fait est dû, en partie, aux produits volatils (carbures terpéniques) sécrétés par les pins et propose le terme de télétoxie pour désigner cet empoisonnement du milieu.

Angiospermes.

Cavallito, Bailey, Buck et Suter ont extrait de plusieurs espèces d'Allium (A. sativum, ursinum, triquetrum) une substance bactéricide dénommée allicine. C'est une huile incolore répondant à la formule $C_6 H_{10} OS_2$, cent fois moins active que la pénicilline vis-à-vis des staphylocoques, mais dont l'effet antibactériel semble s'étendre à beaucoup plus d'espèces de microbes, gram + et gram —. L'allicine (la substance pure s'appelle alliine), comme le plumbagol et la protoanémonine sont actifs vis-à-vis de la bactérie de la tuberculose, mais trop toxiques et trop inconstants dans leurs effets.

H. Bode (Allemand) et G. B. Funke (Belge) ont étudié des phénomènes d'antibiose chez Artemisia Absinthium capable d'inhiber la croissance d'autres plantes dans un rayon d'un mètre. Cet effet est dû à une substance appelée absinthine (Bode) produite par les poils des feuilles et enlevée par la pluie. Un cas analogue est présenté par Encelia farinosa qui croît dans les déserts, au Sud-ouest des Etats-Unis. D'après F. W. West on ne trouve pas d'autres végétaux sous cette plante buissonnante ; la substance antibiotique a pu être isolée de ses feuilles. Parthenium argentatum se développe dans les déserts de cette même région des Etats-Unis. Mais ici ce sont les racines qui sécrètent la substance active, laquelle inhibe la croissance des plantes de la

même espèce de sorte qu'une partie de sa propre descendance est intoxiquée.

A côté des quelques cas cités, il en existe naturellement d'autres et les phytosociologues nous paraissent particulièrement bien placés pour en découvrir de nouveaux parmi les plantes supérieures.

Règne animal.

Stentor polymorphus, Protozoaire cilié, et Prymnesium, Protozoaire flagellé, sécrètent des substances toxiques qui agissent sur les poissons et peuvent causer leur mort.[1]) Les Stentor sont verdâtres par suite de la présence d'algues vertes symbiotiques dans leur corps. Parmi ces algues Nils Andresen a obtenu Chlorella vulgaris et plusieurs autres espèces, p. ex. un Ankistrodesmus. On peut rapprocher de ces faits les constatations faites par H. Wundsch au sujet du Mollusque gastéropode Limnaea peregra. (O. F. M.)[2])

En 1851 P. Gratiolet et S. Cloëz constatèrent que d'un lot de grenouilles et de salamandres enfermées ensemble dans un même tonneau, toutes les grenouilles étaient mortes après 8 jours. Gabriel Bertrand relate une observation analogue qu'il a faite en 1893 : d'un compartiment d'aquarium où se trouvaient des crapauds, un mince filet d'eau coulait vers un compartiment à grenouilles (Rana temporaria). Quoiqu'il n'y eût pas de contact direct entre les deux espèces, toutes les grenouilles avaient succombé le lendemain.

Depuis quelques années le savant italien Mario Pavan de Pavie, en collaboration avec le Dr. Nascimbene, se livre à de nombreuses recherches sur les antibiotiques dans le règne animal. Une soixantaine d'espèces animales ont été examinées, dont plus de vingt ont fourni des extraits à pouvoir antibiotique. Parfois leur efficacité est due à des substances toxiques, comme l'acide

---

[1]) v. R. PH. DOLLFUSS dans Nature (1er mai 1947)

[2]) Zeitschrift für Fischerei u. deren Hilfswissenschaften, Bd. XXVIII, 1930.

formique dans le cas de certains Hyménoptères. Mais, à côté de ces produits, les savants italiens en ont trouvés d'autres dont l'étude reste à faire et qui sont peut-être appelés à jouer un rôle dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Les animaux fournisseurs d'antibiotiques appartiennent à des groupes divers: Némathelminthes (Ascaris megalocephala), Myriapodes, Scorpions, Coléoptères, Hyménoptères et Batraciens (Salamandra maculosa). En particulier M. Pavan a pu isoler de la Fourmi argentine Iridomyrmex pruinosus humilis Mayr. le premier antibiotique d'origine animale obtenu à l'état cristallisé, l'iridomyrmécine (iridomirmecina) dont l'action s'étend sur un grand nombre de bactéries pathogènes.

Pour terminer cette revue sommaire, rappelons qu'en 1922 Alexandre Fleming a attiré l'attention sur le pouvoir bactéricide des larmes et de la salive et qu'il a donné le nom de lysozyme au principe actif qui s'y trouve contenu.

* * *

De ce qui précède nous pouvons conclure que les substances antibiotiques actuellement connues sont déjà nombreuses et variées et qu'elles se rencontrent dans divers groupes du règne végétal aussi bien que chez les animaux et chez l'homme. Comme leur étude systématique est une science récente, l'avenir nous réservera certainement bien des découvertes dans ce vaste domaine. On constatera peut-être un jour qu'on se trouve en présence, non pas de quelques cas particuliers et exceptionnels, mais d'un phénomène général, d'une arme universellement employée dans l'éternelle lutte pour la vie. Et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas tout simplement d'une conséquence du métabolisme conformément à «l'équation chimique de la vie élémentaire manifestée» établie par Félix le Dantec, équation où nous voyons toujours figurer au second membre des substances accessoires ou excrémentitielles R. Ces substances sont nocives pour d'autres espèces, comme le montrent la plupart des cas cités, alors qu'à faible dose elles stimulent parfois leur développement, comme on a pu le constater récemment pour la pénicilline vis-à-vis

des bactéries. Mais ces substances actives peuvent aussi s'attaquer à d'autres individus de la même espèce et c'est là une des raisons qui nécessitent le renouvellement du milieu et le repiquage dans la culture des microorganismes. D'une façon analogue certains effets fâcheux de la monoculture s'expliqueraient par les sécrétions élaborées par les racines des plantes. Enfin, il peut y avoir action nocive sur l'individu même qui produit les substances en question. On peut penser ici aux autolysines de certaines bactéries, aux cas d'autointoxication de l'organisme, à la toxicité de la sueur, de l'urine et d'autres produits de déchet du métabolisme.

Nul doute que beaucoup de ces substances antibiotiques actuellement à l'étude ou encore complètement inconnues joueront un rôle de premier plan dans notre lutte contre les microbes et les virus pathogènes, contre les maladies cryptogamiques des plantes cultivées et des animaux domestiques et contre les teignes de l'homme et qu'elles trouveront, en agriculture et ailleurs, des applications pratiques dont on peut à peine aujourd'hui soupçonner l'importance et la multiplicité.