

Selman Waksman et Robert Debré : de la pédologie à la pédiatrie, la streptomycine, premier traitement antituberculeux

Selman Waksman and Robert Debré : from pedology to pediatrics, streptomycin, the first anti-tuberculosis drug

par Jacques GONZALES*

Dans un précédent article (1), le déroulement de la découverte de la streptomycine et ses premières applications cliniques ont été rapportés en détails. Le but du présent article est de mettre en avant la remarquable personnalité de Selman Waksman, le codécouvreur de ce premier antituberculeux. Il convient aussi de souligner le rôle éminent joué par Robert Debré dans la mise au point du traitement de la méningite tuberculeuse chez l'enfant avec ce médicament.

Le 24 mars 1882, Robert Koch avait annoncé la découverte du bacille de la tuberculose qui a désormais porté son nom. Il démontrait ainsi qu'il s'agissait d'une maladie contagieuse. Ce fut un événement considérable car ce fléau ancestral semblait pour beaucoup de nature héréditaire. À la suite de ce constat, des moyens ont été mis en œuvre pour éviter la propagation de la maladie, notamment l'isolement des phtisiques.

Séance du 17 mai 2024

* jacques.gonzales@gmail.com

Entre 1921 et 1924, Calmette et Guérin ont mené des expériences qui ont abouti à la mise au point d'un vaccin qui porte leurs noms, le BCG. Il s'agit d'un bacille de Koch dont la virulence a été atténuée par de nombreux repiquages de culture. Cette prophylaxie a permis de rendre beaucoup plus rares les cas de tuberculose en particulier dans les pays scandinaves. Mais un drame est survenu à Lübeck en 1930. Alors que 251 nouveau-nés avaient été vaccinés, 72 sont morts dans l'année qui a suivi et il y a eu, de surcroît, plus de 131 nourrissons atteints de tuberculose. Le BCG utilisé avait conservé une part de sa virulence en raison d'un défaut de fabrication. Cette réalité a été reconnue tardivement. Ce malheureux événement mit un frein brutal à l'essor de la vaccination ; une réticence vaccinale s'empara de très nombreux médecins et l'utilisation du BCG devint même interdite par le régime nazi.

Quant au traitement de la tuberculose, il n'y en avait alors aucun, même si Koch avait inventé une « tuberculine » censée être thérapeutique. C'est en 1943 qu'a été découvert le premier antituberculeux par Waksman et Albert Schatz, un de ses étudiants, resté pendant trois mois seulement dans son laboratoire.

Qui était Selman Waksman ? (2)

Né le 8 juillet 1888 dans un petit village, Nova Pryluka, situé à une centaine de kilomètres au sud-ouest de Kiev, il a connu dans sa jeunesse deux épisodes dramatiques. Il a perdu sa petite sœur d'une diphtérie alors qu'il avait neuf ans. Sa mère a porté alors toute son attention sur lui, devenu son enfant unique ; elle a consacré tous ses revenus à lui payer des cours privés donnés par des professeurs choisis. Alors que Selman venait d'être admis par concours à entrer au lycée Richelieu d'Odessa pour devenir bachelier, sa mère est brutalement décédée, en plein été.

Un an plus tard, finalement reçu, Selman décide d'émigrer. Il se sent seul, son père remarié le délaisse. Son avenir est obscur. Sa famille, juive – son grand-père était rabbin –, est persécutée par le régime tsariste. Il souhaite poursuivre par ailleurs des études à l'étranger de biologie : ayant surtout vécu à la campagne, il a toujours été profondément intrigué par la décomposition des déchets animaux et végétaux lorsqu'ils sont enterrés. Il veut comprendre ce phénomène.

Il émigre aux États-Unis et arrive à Philadelphie le 2 novembre 1910. Il y retrouve des cousins qui, eux, y sont installés depuis bien des années : ils sont devenus propriétaires d'une petite ferme à Metuchen, dans le New Jersey. Waksman est très heureux de vivre en milieu rural, d'aider aux travaux de la

ferme mais il est décidé aussi à poursuivre ses études. Il se rend à l'automne, à New Brunswick, au College d'agriculture de Rutgers. Il y est reçu par Jacob Lipman, le doyen de cet établissement d'enseignement supérieur. Celui-ci, lui-même un émigré de Lettonie, lui conseille d'entreprendre des études de biologie plutôt que de médecine pour résoudre ses interrogations. Waksman avait reçu pourtant une lettre l'autorisant à s'inscrire dans l'université de médecine de Columbia mais Lipman, si instruit et chaleureux à son égard, l'a convaincu d'entrer à l'université de Rutgers. Il recherche parallèlement la présence de micro-organismes dans les sols. Pour ce faire, il fait des prélèvements de terre à des profondeurs étagées jusqu'à 50 cm. Il veut non seulement y identifier des micro-organismes, mais aussi comparer leur répartition selon le niveau de profondeur des échantillons et même trouver des liens entre ces compositions et la fertilité des sols. Tout un programme ! En 1916, alors qu'il vient tout juste d'être diplômé, il soumet à Lipman ses observations de micro-organismes aux aspects très particuliers, car filamenteux. Lipman lui confie de n'avoir jamais prêté attention à ce type de corpuscule ; il conseille à son étudiant d'effectuer un stage chez Charles Thom, un mycologue, particulièrement féru sur les moisissures dans la fabrication du roquefort. Ce séjour s'avère très instructif pour Waksman mais ses mentors lui conseillent de compléter sa formation en s'intéressant à la chimie, en s'instruisant en particulier sur les enzymes. Waksman choisit de partir en Californie pour un stage de longue durée. Il souhaite y séjourner avec la femme qu'il aime. Il s'agit de la sœur de son meilleur camarade de classe qui a émigré avec lui d'Ukraine et qui, lui, a entrepris des études de pharmacie. Waksman épouse donc presque dans l'urgence Déborah, en ayant obtenu aussi la naturalisation américaine.

Deux ans plus tard, revenu à New Brunswick, il constate les dégâts liés à la guerre mondiale. Les cultures qu'il avait laissées dans le laboratoire sont perdues. Il poursuit cependant ses recherches avec un surcroît d'ardeur et, en 1924, il a la satisfaction d'être invité à exposer ses travaux à la 4^e conférence internationale de pédologie organisée à Rome. C'est l'occasion pour le couple de faire un périple en Europe, pour Selman de se rendre dans des laboratoires pour rencontrer les rares spécialistes qui s'intéressent aux germes telluriques. Il se réjouit aussi de pouvoir retourner dans le pays natal. Ce sera la stupeur ! Plusieurs membres de la famille du couple sont morts ou en péril, tous les Ukrainiens souffrent de la faim. Les champs fertiles ne sont plus cultivés. Le nouveau régime est encore plus horrible que le précédent. Le couple s'en retourne aux États-Unis, convaincu d'avoir fait le bon choix, vivre dans un pays libre, sans persécution.

Waksman publie en 1927 un livre qui assied son renom (3). De nombreux étudiants viennent à lui, titulaire maintenant de l'université Rutgers. Par ailleurs, il compte étudier la composition en micro-organismes aussi des fonds marins. Il a installé un laboratoire de biologie dans la station marine de Woods Hole, réputée comme un haut lieu de la recherche. Il consacre désormais un mois chaque été à venir travailler dans ce laboratoire, tandis que sa femme et leur fils passent d'agréables vacances au bord de la mer, dans cette presqu'île de cap Cod. Ce fils unique, Byron, deviendra un des grands immunologistes des États-Unis.

Au fil des ans, Waksman établit que dans le sol, coexistent en proportions variées des cocci, des bacilles, des levures et des actinomycètes, bien reconnaissables par leur aspect filamenteux. Ses avis scientifiques sont très reconnus. En 1939, il approche de la soixantaine. Sa carrière de professeur universitaire a été bien remplie, l'heure des honneurs est maintenant venue. Pourtant une publication va changer le cours de sa vie, elle a pour auteur, René Dubos. Waksman l'avait rencontré au congrès de Rome en 1924. Il avait invité ce Français à venir travailler dans son équipe, à l'université Rutgers, car il se consacrait aussi à la pédologie. Il y avait obtenu finalement un doctorat en 1927 pour son travail sur la décomposition de la cellulose par une enzyme. Naturalisé américain, il était parti travailler ensuite au Rockefeller Institute. Il y avait poursuivi ses expériences ; dans cette publication, il annonce que des micro-organismes telluriques peuvent produire un agent antibactérien. Il a extrait de cultures de *bacillus brevis*, un bacille sporulant, une substance mixte qui contient de la gramicidine et de la tyrocidine (4) (5). Elle lyse la coque du pneumocoque. Elle est active contre de nombreux germes quoique toxique. Elle est malheureusement inactive contre la tuberculose – l'épouse de Dubos en mourra en 1942.

Waksman, qui utilise le mot antibiotique pour désigner ce type de substance, compte démontrer que les actinomycètes, eux aussi, sont capables d'en produire. Son équipe s'emploie à en rechercher de façon méthodique à partir des 100 000 cultures qu'héberge le laboratoire. Au tout début de l'année 1944, Waksman publie avec Albert Schatz la découverte d'une telle substance active contre les bactéries gram + et -, à partir d'un actinomycète, le *streptomyces griseus* (Fig. 1) – en 1943, Waksman a décidé de dénommer streptomyces l'ensemble des actinomycètes aérobies (6). Elizabeth Bugie a prélevé ce *streptomyces* dans le gosier d'un poulet. De sa mise en culture, Schatz est parvenu à isoler et à purifier un extrait en quantité suffisante pour permettre à un clinicien, Corwin Hinshaw, de l'administrer à un homme atteint d'une infection urinaire. Alors que la pénicilline n'était pas efficace,



Fig. 1 - *Waksman (1888-1973) et Albert Schatz (1920-2005), codécouvreurs de la streptomycine.*

la streptomycine le guérit de son infection et de surcroît, elle améliore considérablement les lésions tuberculeuses rénales dont il souffrait aussi. La preuve de l'efficacité *in vitro* de la streptomycine sur *Mycobacterium tuberculosis* est établie par Waksman et Schatz comme ils l'écrivent en novembre 1944 (7).

Cette belle surprise doit être confirmée *in vivo*. Corwin Hinshaw, un pneumologue, et William Feldman, un

vétérinaire, entreprennent alors des expériences sur des cobayes tuberculeux. Sur 25 animaux infectés par le BK, tous sont quasiment guéris en 49 jours de traitement tandis que dans le groupe contrôle, non traité, la plupart des animaux sont déjà morts (8).

Ces succès particulièrement spectaculaires sont immédiatement suivis d'un essai en clinique humaine. Le 20 novembre 1944, une jeune femme de 21 ans, souffrant d'une tuberculose pulmonaire très évoluée, est volontaire pour recevoir, pour la première fois, de la streptomycine à la dose journalière de 0,1 g, répartie en huit injections intra-musculaires, espacées de trois heures (9). Elle va beaucoup mieux après quelques semaines de traitement. En décembre 1946, un an plus tard, après avoir traité soixante-trois patients du sanatorium de Cannon Falls avec Karl Pfuetze, Hinshaw conclut à l'efficacité de la streptomycine dans cette indication (10).

Des études cliniques, randomisées pour la première fois, sont entreprises aux États-Unis et au Royaume-Uni pour des malades atteints de tuberculose pulmonaire : après tirage au sort, un groupe reçoit de la streptomycine, l'autre non. Chester Keefer tire un bilan positif à partir de mille cas d'infections tuberculeuses et autres infections traitées par la streptomycine, le 7 septembre 1946. Traiter la tuberculose devenant une réalité, il faut parvenir à une production vraiment industrielle de streptomycine ; les laboratoires Merck s'en chargent ainsi que Chas Pfizer. Il est décidé que

dix-neuf hôpitaux de la Veterans Administration en recevront. Des malades seront aussi traités à l'étranger.

Les succès même inespérés sont si nombreux que Waksman devient une célébrité mondiale, honoré dans des pays de toute la planète, récipiendaire de décorations prestigieuses. En 1948, il est lauréat du Prix Lasker avec René Dubos pour leurs mises à jour d'antibiotiques. Il reçoit le Prix Nobel en 1952, pour avoir découvert la streptomycine – René Dubos, lui, ne recevra jamais cette récompense qu'il aurait pourtant méritée.

En 1956, l'équipe de Waksman a finalement trouvé dix-huit antibiotiques efficaces à partir de cultures d'actinomycètes, depuis l'actinomycine en 1940 et la streptothricine en 1942, jusqu'à la mycothricine, le dernier en date. Parmi eux, la néomycine reste encore célèbre même si elle ne peut être administrée qu'en pommade en raison de sa toxicité.

Waksman, à la retraite, a voulu vivre dans la discrétion, être très disponible pour sa famille – il est devenu grand père - et n'a pas recherché les honneurs. Il a encouragé financièrement la recherche scientifique et a mené des actions philanthropiques avec sa femme. Il a employé aussi son temps à écrire des livres comme celui, traduit en français, *Ma vie avec les microbes* (11).

Il meurt le 16 avril 1973 dans un quasi-anonymat ; le *New York Times* du lendemain n'a réservé à l'annonce de son décès qu'un tout petit coin en bas de première page, dans la partie du journal réservée au New Jersey. Il est gravé sur sa tombe « La terre s'ouvrira et apportera le salut » faisant référence à un verset de la Bible. Waksman fasciné aussi par le nombre d'antibiotiques issus de microbes telluriques s'était exclamé : « Le sol est rempli de diamants ». Sa femme, décédée le 20 décembre 1974, sera inhumée à ses côtés.

L'image de Waksman a sans doute été ternie par la contestation virulente d'Albert Schatz, son étudiant, sur la découverte de la streptomycine qu'il a revendiquée toute sa vie. Finalement, en 1994, l'université Rutgers a reconnu officiellement Albert Schatz comme codécouvreur de la streptomycine ; son nom figure sur la plaque placée à côté de la porte d'entrée du Martin Hall dans lequel a été faite cette découverte, – le bâtiment abrite le musée Waksman.

Il est plus juste de reconnaître le parcours exceptionnel de Waksman, un gros travailleur, pugnace, timide, complexé peut-être par ses diplômes d'un Collège agricole : il n'était pas médecin alors que ses découvertes révolutionnaient l'histoire de la thérapeutique. C'était un homme sensible et fidèle qui a créé en 1951 avec son épouse une Fondation de microbiologie. Il a tenu à ce que René Dubos en fût cofondateur. Leur apport mutuel à la pédologie est considérable et leur confère une place majeure comme pionniers de l'écologie.

Robert Debré et la méningite tuberculeuse

Patrick Debré a publié une biographie de son célèbre grand père en 2018 (12). À propos du traitement de la méningite tuberculeuse, il a écrit en pages 263-264, « Un de mes collègue de la Pitié-Salpêtrière s'en souvenait... ». Une seule fois en trente ans de vie professionnelle commune avec Patrick Debré, j'ai évoqué mes souvenirs à ce sujet, et du reste si brièvement qu'il a mal retenu mes propos. Par exemple, il a écrit : « En 1949, il (Robert Debré) est l'un des premiers cliniciens à effectuer des essais thérapeutiques pour évaluer l'usage de la streptomycine... » ou encore « Il (Robert Debré) a publié en 1951 avec Jean Bernard un des premiers cas de guérison d'une méningite tuberculeuse. » Comme la suite va le montrer, les premiers essais de Robert Debré datent du début de 1947 et non de 1949 et c'est Étienne Bernard et non Jean Bernard qui en a été le vrai contributeur.

Une autre publication mérite aussi une retouche, celle de Christian Nézelof, sur la vie quotidienne à l'hôpital Necker-Enfants Malades des années 1950 aux années 1970. Il y est écrit « Contrairement à beaucoup de pédiatres, Robert Debré n'avait pas avec les malades un contact chaleureux. Il lui arrivait, disait-on, de vouvoyer les jeunes enfants ».

La vérité m'impose de vouloir corriger les contenus de ces deux écrits. J'ai bénéficié en effet d'une hospitalisation de quatorze mois dans le service de Robert Debré, à partir de février 1948, devenant ainsi un des premiers survivants dans le monde d'une méningite tuberculeuse, comme me l'ont affirmé des acteurs de l'époque.

Revenons sur le déroulé de cette histoire. Le 22 février 1946, dans le *Journal de médecine de Yale*, paraît un article sur l'usage de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse. Il y est rapporté que le cours inéluctable de cette méningite chez un enfant d'un an a été stoppé grâce à ce nouvel antituberculeux (13). Le traitement débuté le 19 mai 1945 avait été arrêté au bout de trente jours faute de médicament, puis repris une semaine plus tard à faible dose, en raison toujours des difficultés d'approvisionnement, pendant vingt-neuf jours. Malheureusement cet enfant souffrait de séquelles neurologiques.

Le *Lancet* du 3 août 1946 fait état de deux observations de méningites traitées par des injections intra-rachidiennes de streptomycine : elles ont été inefficaces et elles ont entraîné des réactions cliniques immédiates et très graves, attribuées aux impuretés de la streptomycine (14). Selon une publication parue en octobre, Louis Krafchik, un praticien de New Brunswick, qui s'était adressé directement à Waksman en janvier pour traiter un enfant de quinze mois atteint de méningite, a obtenu une évolution

favorable, après un traitement de 32 jours (15).

Cependant Rustin McIntosh, le fameux pédiatre du Presbyterian Hospital à New York, considère en 1946-48 que la streptomycine est inefficace dans le traitement des méningites de l'enfant. Pourtant, en 1948, Robert Debré, Stéphane Thieffry et Henri Édouard Brissaud publieront un livre favorable à la streptomycine dans cette indication (16). D'où vient cette différence de position ?

À la fin de l'année 1946, des praticiens américains sont convenus de confier un quart de la production du nouveau médicament, 75 kg, à trois équipes européennes pour conforter ou infirmer leurs conclusions sur l'usage de la streptomycine dans le traitement de la méningite tuberculeuse. Les destinataires : en Belgique, à Liège, Robert Dubois, en Italie, à Florence, Cesare Cocchi, et la France. De la streptomycine est attribuée en septembre 1946 à l'hôpital Claude Bernard, pour la Clinique des maladies infectieuses dont Pierre Mollaret est le responsable. Celui-ci demande au ministère de la santé publique que trois centres parisiens et un algérien soient invités à participer à cette expérimentation (17). Parmi eux, sont retenus le service d'Étienne Bernard, pneumologue à Laennec, et celui de pédiatrie de Robert Debré, ce dernier étant chargé d'effectuer des essais de ce médicament pour traiter la méningite tuberculeuse des enfants.

L'utilisation de cet antibiotique si rare est contingentée ; son attribution est soumise à des règles strictes, consignées dans la *Revue des établissements et des œuvres de bienfaisance* paru en janvier 1947. Il y est stipulé notamment qu'elle est réservée aux centres agréés par le ministre de la santé publique. Le pharmacien de l'hôpital doit adresser à la fin de chaque mois à la pharmacie centrale la quantité exacte consommée par le service agréé. À la fin de chaque matinée, les bocal d'urines de chaque malade sont remis à la pharmacie de l'hôpital pour récupérer le médicament si précieux, grâce une technique mise au point à l'Institut Pasteur. L'observation de chaque malade traité, établie par le service, est à adresser à la pharmacie centrale le premier jour de chaque mois.

Les raisons de ce strict encadrement de l'utilisation de la streptomycine se justifient aussi par son coût très élevé. Elle est achetée « en vrac » aux États-Unis par l'Assistance publique de Paris (AP). Le prix d'achat par gramme est en 1947 de 575 F puis 518 F et, à la fin de l'année 1948, 374 F en comptant la taxe. En 1948, les dépenses consacrées aux médicaments par l'AP sont égales au double de la masse salariale, presque dix milliards de francs (350 M d'€ environ de nos jours) – en 2022, le coût des médicaments et dispositifs médicaux a été sept fois inférieur à la masse salariale pour l'AP-HP. Même

à la fin de l'année 1948, la France ne dispose pas de streptomycine, l'usine pilote de Rhône Poulenc, à Vitry-sur-Seine, n'en produit pas encore.

À partir de janvier 1947, Robert Debré (Fig. 2) dispose donc d'un kg de streptomycine chaque mois. Il considère que l'amélioration du pronostic des méningites tuberculeuses nécessite d'entreprendre avant tout trouble de la conscience de l'enfant des doses très fortes d'antibiotique. Il instaure un protocole thérapeutique qui comprend une injection intramusculaire toutes les 4 heures, jour et nuit, et surtout une injection intrathécale de streptomycine après ponction lombaire, une à deux fois par jour, en début de traitement. Par ailleurs, selon lui, la durée de ce traitement doit être longue.

« Le Professeur Debré a une allocation de 10 kilogrammes pour l'année. Il soigne des septicémies à colibacille, des méningites de Friedlander (klebsielle) » (en plus des tuberculoses), ce qu'indique le rapport fait au Conseil municipal de Paris.

Un des premiers enfants soignés s'appelle Noël Dieu et le journal *France-Soir* du 23 avril 1947 a fait une annonce triomphante. Interviewé, le professeur Debré est resté cependant réservé : « l'état de l'enfant est stationnaire ». C'est déjà un succès car tout enfant atteint de méningite tuberculeuse mourrait rapidement, inéluctablement. Du reste, la toute première malade, traitée dès le 6 janvier, une petite fille âgée de quatre ans, est décédée au bout de 220 jours de streptomycine, en août. Le 6 décembre 1947, paraît un article dans le *British Medical Journal*, une « Note sur le traitement des méningites tuberculeuses chez l'enfant par la streptomycine ». Il est signé de Robert Debré, de Stéphane Thieffry, un neuropédiatre, adjoint de Robert Debré, Henri Édouard Brissaud, son assistant, et Henriette Noufflard, une interne de son service, anglophone (18). Informé de cette publication, le journal *France-Soir* titre à la fin du mois de décembre : « 46 petits français ont été arrachés à la mort par la streptomycine ». « La méningite tuberculeuse est-elle vaincue ? », renchérit le journal. Les pédiatres restent toujours très réservés : il peut s'agir d'une simple rémission.



Fig. 2 - Portrait de Robert Debré (1882-1978) dans les années quarante.

Je suis, quant à moi, hospitalisé au tout début du mois de février 1948, âgé de six ans. L'unique traitement est la streptomycine, selon les modalités précédemment décrites.

En 1950, lors des journées pédiatriques qu'il organise à l'hôpital des Enfants malades, Robert Debré a acquis assez de recul pour faire état de l'expérience de son équipe. Henri Édouard Brissaud (Fig. 3) en fait de même lors d'un cours de puériculture qu'il donne en mai. Les Anglo-saxons demeurent très sceptiques sur ce traitement comme en témoigne un article du *JAMA* (19) : les effets secondaires néfastes liés à l'injection de streptomycine dans le liquide rachidien y sont soulignés.



Fig. 3 - Portrait de Henri Édouard Brissaud (1913-1981) dans les années cinquante.

Un an plus tard, en février 1951, Robert Debré publie le bilan de son équipe depuis 1947. Sur 262 enfants traités, 133 survivent à cette date, soit la moitié d'entre eux. Il précise que 27 enfants ont été admis avant le premier septembre 1947, que 70 ont été admis dans l'année qui a suivi et que 40 enfants ont été hospitalisés entre septembre 1948 et le 1^{er} novembre 1949. Il y a eu de simples rémissions, des récurrences chez certains d'entre eux. Il a été constaté plusieurs cas de résistance du BK à la streptomycine, ce que les Américains avaient déjà signalé dès 1946. Comme l'ont observé aussi les Anglo-saxons, la toxicité du médicament est avérée, particulièrement forte pour l'oreille interne. Il semble exister une forte corrélation entre l'utilisation des injections intrarachidiennes de streptomycine et la survenue d'une surdité irréversible. Les enfants sourds hospitalisés apprennent à lire sur les lèvres, les infirmières font attention à leur parler lentement et à bien articuler. L'antibiotique provoque aussi des destructions de l'appareil vestibulaire rendant la démarche de certains petits malades tout à fait chancelante, des handicapés à vie. Quoi qu'il en soit, Robert Debré qui ne manque pas d'évoquer des considérations éthiques s'exclame : « le dilemme était implacable : être sourd ou mourir. »

Le rôle essentiel joué par Robert Debré dans la mise au point du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine a été internationalement reconnu avec la parution d'un opuscule *Streptomycin 1944-1964* (20) ; il en

est un des quatre coauteurs avec Waksman, Corwin Inshaw, Chester Keefer qui a colligé l'ensemble des résultats des essais thérapeutiques menés aux États-Unis contre la tuberculose. Debré a intitulé son chapitre « *Tuberculosis meningitis cured for the first time* » c'est-à-dire guérie (cured) pour la première fois et non simplement soignée (cared).

Témoignages

Mon témoignage sur ce qui s'est passé dans le service du professeur Debré en 1948 est étayé par ce que j'y ai vécu pendant quatorze mois, jusqu'en mars 1949, des documents personnels, les témoignages de mes parents, les dires et les archives de ceux qui m'ont soigné (21).

Mon père qui était aviateur possédait une caméra ; il a réalisé, comme cinéaste amateur, avec l'accord du professeur Debré, quelques petites séquences filmées dans le pavillon Grancher, les « actualités » sur la vie quotidienne. Elles étaient présentées aux petits malades chaque semaine en introduction d'un film de Walt Disney ou de Charlie Chaplin que mon père louait. Il s'agissait de distraire un peu les mieux portants. Ces courts reportages filmés reflètent bien l'ambiance qui régnait dans ce service, la forte solidarité du personnel soignant et des quelques parents qui venaient voir leur enfant malade. Il existait en effet une grande pénurie de moyens – la fin de la Seconde guerre mondiale était récente –, en dehors même des rationnements alimentaires. Au manque de personnels s'ajoutait aussi la pauvreté de la formation de certains. La bonne volonté primait. Infirmières et aides-soignantes jouaient les manutentionnaires pour transporter les bidons de lait, par exemple, ou pour brancarder les enfants. La surveillante en faisait manger certains personnellement car l'alimentation constituait une composante essentielle du traitement : combattre la tuberculose consistait à ingérer du bœuf haché, à absorber le maximum de nourriture – la pesée hebdomadaire était un paramètre aussi suivi parallèlement que la mesure de la température centrale biquotidienne pour juger de l'état des malades. Tout petit tuberculeux est en effet complètement anorexique et vomit très souvent le contenu de son repas après l'avoir pris, même lentement.

Des images prises en fin de semaine témoignent aussi du petit nombre de visites que recevaient ces enfants hospitalisés – leurs familles habitaient généralement loin de Paris. De surcroît, comme ils étaient généralement considérés comme perdus ou dangereux par les risques de contagiosité qu'ils représentaient, beaucoup étaient abandonnés à leur sort. Ils étaient hospitalisés pour un an au moins – « Quand le malade est guéri, c'est le moment de continuer le traitement » disait Debré. Durant ces longues hospitalisations,

la majorité d'entre eux était donc privée de toute manifestation affective... une situation analogue aux personnes âgées, confinées dans les EHPADs lors de la récente pandémie de la Covid.

J'étais bien plus gâté que la moyenne car je bénéficiais d'un atout : en plus de la méningite, j'étais atteint d'un mal de Pott, une spondylodiscite tuberculeuse, traitée classiquement par un décubitus dorsal strict, le corps pris dans une coquille plâtrée. Il y avait déjà un an que j'étais allongé sur une planche à mon arrivée à Grancher (Fig. 4) et je suis resté ainsi jusqu'en 1951, soit pendant presque quatre ans et demi.



Fig. 4 - L'auteur hospitalisé aux Enfants-malades avec une infirmière et un autre petit malade soigné pour une méningite tuberculeuse(1948).

Cette singularité a facilité la mémoire de ceux qui m'ont connu ou soigné à cette époque. J'ai ainsi recueilli au cours des dernières décennies des témoignages instructifs sur les dessous de la révolution médicale qui s'est produite alors dans le pavillon Grancher.

Maurice Tubiana m'a écrit : « En 1948, j'ai été interne chez Robert Debré et ai, comme tous les internes de ce service, passé quelques semaines dans la salle des méningites tuberculeuses. Cette salle était redoutée car notre rôle comme interne était essentiellement d'injecter la streptomycine dans le liquide céphalo-rachidien. Le tout au milieu des hurlements des enfants terrorisés et martyrisés. »

Il n'existait pas à cette époque d'antalgique – la prise d'aspirine étant dangereuse pour l'enfant –, et la prescription de somnifère était proscrite, puisque l'état de la vigilance constituait un paramètre de surveillance clinique majeur.

Injecter la streptomycine pouvait nécessiter le recours à la neurochirurgie : Judith Lepintre, une neurochirurgienne de l'école de Clovis Vincent (22), venait parfois réaliser des injections sous-occipitales de streptomycine, ou

voir certains enfants qu'elle avait trépanés elle-même pour permettre des injections de l'antibiotique directement dans leurs ventricules cérébraux – généralement dilatés en raison d'une hydrocéphalie. Une des complications majeures de la méningite de l'enfant est en effet le blocage de la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Une interne du service de Robert Debré, Maud Cousin, très réticente à effectuer ces gestes médicaux trop invasifs à ses yeux, préférait prétendre auprès de parents qu'il existait des « traitements miracles », un certain « sérum » provenant de Roumanie.

Claude Polonovski et son frère qui faisaient des expériences sur la tuberculose chez des lapins apportaient régulièrement des friandises aux personnels infirmiers pour leur remonter le moral. Ils avaient en effet à endurer la lourde tâche de tenir fermement les enfants pendant les ponctions lombaires.

Thérèse Planiol a publié, en 2008, *Une femme, un destin* (23). Elle y évoque une anecdote dont elle n'a jamais connu la suite. Le 14 août 1948, elle était invitée à déjeuner avec son futur mari chez Robert Debré dans sa propriété d'Indre-et-Loire, aux Madères. Alors que le repas était suivi d'une promenade dans le jardin, « le maître » reçut un appel téléphonique d'un médecin de Sheffield ; il quitta aussitôt ses deux hôtes. Le récit du livre s'arrête là.

Les médecins anglais ne voulaient pas soigner la fille du Dr Evans, âgée de deux ans, atteinte d'une méningite, considérant qu'elle était perdue. Mais ayant lu l'article de Debré dans le *British Medical Journal*, celui-ci espérait pour sa petite un traitement par la streptomycine. Robert Debré à la suite de ce contact téléphonique avait décidé sur-le-champ de partir en avion examiner son enfant à Sheffield.

La petite Cherone a été hospitalisée le lendemain, le 15 août, dans le box voisin du mien. Ses parents arrivés brutalement à Paris, totalement démunis et désemparés, ont été hébergés dans le petit appartement des miens, jusqu'à la sortie de l'hôpital de leur fille, treize mois plus tard, en septembre 1949. Elle a guéri sans séquelles.

Lors de l'inauguration d'un pavillon Brissaud (en hommage à Henri Édouard et non à Édouard, son grand-père, neurologue), à l'hôpital Trousseau, j'ai rencontré Henriette Noufflard, très attachée à celui qui était honoré. Il avait été son directeur de thèse alors qu'elle était interne en 1948 chez Robert Debré. Elle se souvenait très bien de moi. Elle était partie en septembre pour effectuer un stage de recherche à New York, envoyée par Robert Debré. Elle avait étonné McIntosh par ses connaissances en matière

de méningite – elle effectuait chaque jour des examens à l’ophtalmoscope à la recherche de tubercules de Bouchut chez les enfants hospitalisés dans son service. La suite de son séjour américain s’était déroulée dans le laboratoire de recherche de Dubos.

Elle m’a raconté combien les Anglo-Saxons ne parvenaient pas à croire aux succès de l’équipe de Debré. Elle m’a rappelé aussi la venue au pavillon Grancher d’une pédiatre d’Oxford, Honor Vivian Smith, qui avait demandé à une petite malade « How are you ? ». Celle-ci ne lui ayant pas répondu, – elle ignorait l’anglais –, la pédiatre anglaise en avait conclu à l’oreille d’Henriette : « Elle va bien mais elle est débile. Elle ne comprend pas ce que je lui demande ».

Henriette Noufflard m’a aussi appris que Robert Debré et ses collaborateurs avaient l’obligation de vouvoyer les enfants, quel que soit leur âge, même en consultation. Ce devoir était sans doute ignoré de Nézelof, qui croyait à un manque d’empathie de Robert Debré pour les enfants, comme il l’a écrit.

Les malades atteints de méningite étaient privés durablement de toute scolarisation – un manque aussi d’empathie de Robert Debré ? Ces enfants n’avaient en effet pas le droit de travailler intellectuellement, faire travailler les méninges entretenait une méningite, croyait-on. Mes parents ont reçu une lettre manuscrite de Henri Édouard Brissaud leur annonçant qu’ils pouvaient envisager de m’inscrire à l’école car j’étais considéré comme guéri à l’occasion des vœux pour l’année 1951. En raison de mon mal de Pott, je n’ai pas pu entrer à l’école en 1951 ; j’ai dû attendre l’automne 1952, j’allais avoir onze ans... un souvenir inoubliable !

Le pavillon Grancher

Le 17 janvier 2013, Damien Bonnet, chef du service de cardiopédiatrie des Enfants malades, m’a invité à raconter l’histoire du pavillon Grancher comme ancien patient devenu médecin. Toute son équipe devait en effet bientôt quitter les lieux.

Dans les années 1920, la longue allée centrale de l’hôpital, bordée de chaque côté par une rangée de tilleuls, donnait alors sur le porche d’un pavillon orné d’une horloge. Devant la façade de ce pavillon, à sa gauche, a été érigé le pavillon Grancher, mis en service en 1921. Louis Ombredanne, un chirurgien animé des travaux de Pasteur, voulait que chaque enfant opéré disposât d’un box individuel pour éviter tout risque d’infection par contagion. Il a donc été très satisfait en disposant du pavillon Grancher, le seul à être doté de boxes individuels. Dans les années 1930, en regard de ce pavillon, de l’autre côté de l’allée centrale, a débuté la construction du bâtiment



Fig. 5 - Le pavillon Grancher (1921) au premier plan, le bâtiment Robert Debré (1955) au fond, le pavillon Nouaille (1954) bâti entre les deux.

de la Clinique chirurgicale infantile, voulue par Ombredanne. En 1941, son successeur, puisqu'il a pris sa retraite, Jacques Leveuf, l'a inauguré. C'était un bâtiment en briques rouge comprenant au 4^e étage un secteur de neurochirurgie, au rez-de-chaussée des salles de radiologie, en sous-sol des salles de consultations spécialisées. Des ascenseurs permettaient

de conduire les malades dans ces différentes structures. Ce modèle architectural, tout en hauteur, offrait une fonctionnalité comparable à celle d'un hôpital contemporain de cette construction, Beaujon, une structure bien différente d'un hôpital pavillonnaire. Avec cet acquis, la vocation chirurgicale du pavillon Grancher devint médicale. Robert Debré, redevenu chef de Service après la guerre mondiale, y a soigné les méningites tuberculeuses au rez-de-chaussée en disposant des 20 boxes ; le premier étage était réservé aux enfants contagieux, atteints de rougeole ou de coqueluche.

En 1954, un pavillon a été construit en parallèle à celui de Grancher, sensiblement de la même taille que lui tandis qu'était inauguré l'année suivante le bâtiment de la Clinique médicale Robert Debré, le pavillon de l'horloge ayant été démoli.

Devenu « Externe des Hôpitaux », en 1963, j'ai assuré quelques gardes dans le pavillon jumeau relié à Grancher, baptisé Duchenne de Boulogne. Quelques enfants atteints de polio y vivaient en poumon d'acier mais il s'agissait surtout de prendre en charge des enfants victimes de tétanos, maintenus dans l'obscurité totale et dans le silence pour éviter la survenue de crises de contractures. Michel Arthuis dirigeait ce qui était la première équipe de réanimation infantile, créée pour les poliomyélitiques par son patron Stéphane Thieffry. Dans ce pavillon étaient donc nées la neuropédiatrie et la réanimation infantile, deux spécialités qui, très vite, ont muté ailleurs.

À partir de 1966, ce pavillon relié par une passerelle au pavillon Grancher a été occupé par un service de pédiatrie générale tenu par Jacques Vialatte,

orienté vers l'allergologie. Au premier étage du pavillon Grancher, Pierre Royer approfondissait les bases de la néphrologie pédiatrique avec des collaborateurs comme Henri Mathieu, Raphaël Rappaport, son premier interne.

En 1978, cette double structure pavillonnaire a accueilli la cardiopédiatrie, transférée de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, un service dirigé par Michel Ribierre, puis Jean Kachaner. Je découvre une dizaine d'années plus tard que le nom du pavillon Grancher a disparu du plan officiel du groupe hospitalier : les deux pavillons ont pris le nom unique de Nouaille.

J'adresse une lettre au directeur de Necker-Enfants malades, le 17 novembre 1989, en insistant sur la place historique qu'a représenté le pavillon Grancher dans l'histoire de la pédiatrie. J'avais été pourtant un des tout derniers internes du service dirigé officiellement par Jean Nouaille...

Revenons-en à ce 17 janvier 2013 : Damien Bonnet avait organisé une soirée d'adieu aux pavillons Nouaille-Grancher – l'identité de ce dernier avait été rétablie – avant leurs démolitions prochaines pour faire la place à un hélicoptère. Il avait réuni tout son groupe de cardiopédiatres ; Marthe Gautier dont j'avais été l'interne chez Nouaille, Jean Kachaner étaient notamment présents. L'hôpital des Enfants malades faisait peau neuve : son entrée, au 149 de la rue de Sèvres, n'était plus marquée par la beauté de son porche sculpté par Servandoni (1695-1766), démoli en 2009. Un bâtiment Laennec grandiose, à la façade tapissée d'éléments en verre transparent, était en construction sur la rue de Sèvres. La clinique chirurgicale infantile était aussi vouée à être démolie bientôt.

La tuberculose, un fléau persistant

Le pavillon Grancher a disparu mais la tuberculose demeure.

Déjà en 2014, dans un reportage télévisé sorti le 4 octobre, intitulé *Tuberculose, une inquiétante résistance*, de grands spécialistes de l'infectiologie comme François Bricaire, le bactériologiste Vincent Jarlier ou encore Nicolas Veziris, pneumologue et expert en microbiologie, lançaient une alerte vigoureuse sur la persistance de la tuberculose dans le monde. Le message n'a pas été retenu.

Dix ans plus tard, en 2024, l'éradication de la tuberculose est loin d'être obtenue alors que Waksman, mort il y a cinquante ans, l'annonçait prochaine.

Les Français comme beaucoup d'autres croient qu'il s'agit d'une maladie du passé – toute famille garde en mémoire des deuils cruels d'ascendants, liés au BK.

Du reste, la vaccination par le BCG n'est plus obligatoire en France depuis 2007. Robert Debré a su en effet faire disparaître cette peste blanche de notre territoire par des mesures prophylactiques. En 1946, il avait participé à la création du Fonds international de secours à l'enfance (FISE), devenu l'UNICEF en 1953 (qui a reçu le prix Nobel de la paix en 1965 et dont Robert Debré a été un des deux récipiendaires). En 1949, il avait créé le Centre International de l'Enfance pour former à la pédiatrie sociale les cadres de santé des pays pauvres et en guerre, et pour diffuser des notions d'hygiène et de puériculture. Le Centre avait travaillé aussi sur le BCG en collaboration avec René Dubos. Cet organisme installé au Château de Longchamp a été fermé en 1997 (24). Son rôle a été oublié et pourtant combien cet organisme si riche en documentations pourrait être utile dans la lutte actuelle contre la tuberculose. Les pays pauvres sont trop délaissés par les pays « riches ».

En 2024, l'OMS, à l'occasion notamment de la Journée internationale de la tuberculose célébrée comme chaque année le 14 mars en mémoire de la découverte de Koch, a encore souligné la gravité de la situation. La tuberculose reste la première cause de mortalité par une maladie infectieuse : 1,4 million morts chaque année ! Plus d'un million d'enfants deviennent tuberculeux dans le même temps et 15 % d'entre eux meurent de cette maladie alors que le BCG a plus de cent ans d'existence.

En 2023, il y a eu en France 4728 cas déclarés de tuberculose, des malades immunodéprimés – des patients en aplasie médullaire, des séropositifs au VIH – et des réfugiés.

Deux préoccupations sont majeures. En France, le nombre de cas est si faible – 250 cas nouveaux en pédiatrie en 2020 –, qu'il y a un risque de méconnaître des signes évocateurs de la maladie et de négliger des examens utiles au diagnostic. Il y a surtout des cas de tuberculose résistants aux traitements existants qui constituent une vraie menace, leur proportion est grandissante. Aujourd'hui des méthodes de diagnostic rapide y compris génétique existent, de nouveaux médicaments ont été mis récemment sur le marché. Ces moyens nouveaux peuvent s'avérer efficaces mais à condition de pouvoir être mis en œuvre ; ce n'est pas le cas partout. La prévalence de ces tuberculoses multirésistantes est particulièrement forte en Russie et en Ukraine, c'est-à-dire aux portes de l'Europe, et plus généralement chez les réfugiés.

Les conflits armés actuels, les carences alimentaires touchant des populations nombreuses, l'insuffisance de moyens pour vacciner les enfants et pour soigner tous les malades tuberculeux constituent autant de motifs de crainte.

Ces raisons conduisent l'OMS à réclamer depuis plusieurs années un engagement mondial pour éradiquer la tuberculose en 2030. Éveiller les consciences sur la gravité de la tuberculose dans le monde est une nécessité (25).

Reste que le rôle de Waksman dans la découverte d'antibiotiques, en particulier celle du premier antituberculeux, doit être retenu. Il faut aussi souligner l'importance de Robert Debré dans la mise au point de l'utilisation de la streptomycine dans les méningites tuberculeuses de l'enfant. Deux noms indissociables dans l'histoire du traitement de la tuberculose.

RÉSUMÉ

Waksman a étudié les microorganismes qui décomposent les déchets enterrés, la pédologie. Cet Ukrainien, devenu Américain, a montré que les actinomycètes produisent des antibiotiques comme la streptomycine, le premier antituberculeux. Debré, en l'utilisant en intrathécal, a guéri, le premier, les méningites de l'enfant. Waksman, Prix Nobel en 1952, avait prédit l'éradication de la tuberculose. Cinquante ans après sa mort, elle demeure la première cause mondiale de mortalité par infection, ce qui est trop ignoré. L'histoire de la streptomycine et l'actualité de ce fléau sont rapportées par un témoin, à la fois patient et médecin.

SUMMARY

Waksman studied microorganisms which decompose buried waste, pedology. This Ukrainian naturalized American demonstrated the ability of actinomycetes to produce antibiotics as streptomycin, the first anti-tuberculosis drug. Debré cured meningitis in children for the first time thanks to intrathecal injections streptomycin administration. Waksman, Nobel Price winner on 1952, predicted tuberculosis eradication. Fifty years after his death, that disease remains the first world cause of mortality due to infection, a fact too unknown. History of streptomycin and relevance of this scourge are reported by an observer both patient and physician.

RÉFÉRENCES

- 1) GONZALES J. Il y a cinquante ans naissait la streptomycine. *Hist Sci Med*, 1994 ; 28 (3) : 239-248.
- 2) GONZALES J., Selman Waksman et la streptomycine. Le premier médicament contre la tuberculose. Paris, Maisonneuve & Larose/ hémisphères, 2023, 148 pp.

- 3) WAKSMAN S.A., Principles of soil microbiology. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1927, 472 pp.
- 4) DUBOS R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice. J Exp Med, 1939 ; 70 :11-17.
- 5) DUBOS R.J., HOTCHKISS R.D. The production of bactericidal substances by aerobic sporulating bacilli. J Exp Med, 1941 ; 73 : 629-640.
- 6) SCHATZ A., BUGIE E., WAKSMAN S.A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Exp Biol Med, 1944 ; 55 : 66-69.
- 7) SCHATZ A., WAKSMAN S. Effect of Streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. Proc Soc Exptl Biol Med, 1944 ; 57 : 244-248.
- 8) FELDMAN W.H., HINSCHAW H.C. Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs : a preliminary report. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1944 ; 19 : 593-599.
- 9) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C. Streptomycin in treatment of clinical and experimental tuberculosis. Annals New York Acad. Sc., 1946, 48, 175-181.
- 10) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C., PFUETZE K. Treatment of tuberculosis with streptomycin : a summary of observations on one hundred cases. JAMA, 1946 ; 132 : 778-782.
- 11) WAKSMAN S.A., Ma vie avec les microbes. Paris, Albin Michel, 1964, 346 pp. Waksman a aussi publié, en 1966, The conquest of tuberculosis. Berkeley, Los Angeles, University of California press, 236 pp.
- 12) DEBRÉ P. Robert Debré, une vocation française. Paris, Odile Jacob, 2018, 358 pp.
- 13) COOK R.E., DUNPHY D.L., BLAKE F.G. Streptomycin in Tuberculous Meningitis Yale J. Biol, and Med., 1946 ; 18 : 221-226.
- 14) CAIRNS H., DUTHIE W.S., Honor V. Smith. Intrathecal streptomycin in meningitis : clinical trial in tuberculosis, coliform, and other infections. Lancet, 1946 ; 251 : 153-155.
- 15) KRAFCHIK L.L. Tuberculous meningitis treated with streptomycin. Jour Amer Med Assoc, 1946 ; 132 : 375-376.
- 16) DEBRÉ R., THIEFFRY S., BRISSAUD E.D. La streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant. Masson, 1948, 203 pp.

- 17) MORIN M., NEHLIL J., PICHON R. La streptomycine, Paris, Masson, 1949, 509 pp.
- 18) DEBRÉ R., THIEFFRY S., BRISSAUD E.D., NOUFFLARD H. Streptomycin and tuberculous meningitis in children Preliminary note. BMJ, 1947 ; 4535 (2) : 897-901.
- 19) VALERGAKIS F., HAYS D., SUTHERLAND A. Reactions following intracisternal use of streptomycin. JAMA, 1950 ; 142 (10) : 720-721.
- 20) DEBRÉ R., Tuberculosis meningitis cured for the first time : 27-36. In: Waksman S., Hinshaw C., Keefer C., Debré R., Streptomycin Two decades of progress in the antibiotic era. New Brunswick, New Jersey, Rutgers Research and Educational Foundation, 1964.
- 21) Je dois toutes ces révélations à des échanges oraux et écrits avec des soignants rencontrés au cours de ma vie professionnelle et aussi grâce à la lecture de multiples archives, en particulier celles de Henri-Édouard Brissaud, dont j'ai été l'externe et l'interne. J'ai pu les acquérir grâce au concours de ses successeurs et de collaborateurs, Guy Répessé, Jean Richardet, Pierre Beauvais, pour beaucoup disparus.
- 22) HARIZ M., ERÖSS L., HARIZ G-M., ERÖSS B., CIF L., BLOMSTEDT P., Agid Y. Judith Balkányi-Lepintre (1912–1982) : first woman neurosurgeon, first woman war neurosurgeon, and first woman pediatric neurosurgeon in France. J Neurosurg, 2021 ; 136 (5) : 1-5.
- 23) PLANIOL T. Une femme, un destin : douze ans de plus. Paris, Rive Droite, 2008, 330 pp.
- 24) DENÉCHÈRE Y., MARCILLOUX P. Le Centre international de l'enfance (1949-1997). Des archives à l'histoire. Presses universitaires de Rennes, 2016, 204 pp.
- 25) GONZALES J. Tuberculosis remains a public health crisis. Ethics, Medicine and Public Health, Elseviers, Masson, 2024 ; 32 : 100976.