

**A propos d'un double centenaire :**

**Adelchi NEGRI**  
**(1876 - 1912)**

**et**

**Hideyo NOGUCHI**  
**(1876 - 1928)**

**par Pascu ATANASIU et Jean THÉODORIDÈS \***

L'année 1976 marque le centenaire de la naissance de deux savants éminents prématurément disparus, ayant fait de très importantes découvertes en Microbiologie et en Parasitologie : l'Italien Adelchi Negri et le Japonais Hideyo Noguchi, devenu par la suite citoyen américain. Nous rappellerons ici l'essentiel de leur vie et de leur œuvre scientifique, et particulièrement leur contribution à l'étude de la rage.

**1. ADELCHI NEGRI (1876-1912) (fig. 1)**

Il naquit à Perugia, en Italie, le 2 août 1876, fit ses études médicales à l'Université de Pavie où il devint, en 1901, l'assistant de Camille Golgi, y enseignant ensuite la Pathologie générale (1905) puis la Bactériologie (1909) Atteint de tuberculose, il mourut prématurément à Pavie, dans sa 36<sup>e</sup> année, le 19 février 1912. Il avait épousé, en 1906, sa collègue Lina Luzzani.

Son œuvre, très variée, concerne aussi bien l'histologie, la cytologie, l'hématologie et la protozoologie, que la microbiologie, l'immunologie et l'hygiène.

---

(\*) Communication présentée à la séance du 26 juin 1976 de la Société Française d'Histoire de la Médecine.



Fig. 1 - Adelchi NEGRI (1876-1912)

En histologie, cytologie et hématologie, Negri a étudié l'origine des plaquettes sanguines chez les Vertébrés ovipares (Reptiles, Oiseaux), a précisé la nature des corps de Petroni, a coloré les hématies par le rouge neutre, montré la modification des éléments du sang pendant la coagulation et étudié la structure fine des cellules glandulaires (pancréas, glandes salivaires) ainsi que le pouvoir de régénération de la glande parathyroïde.

En Protozoologie, Negri s'est surtout intéressé à divers Sporozoaires : Sarcosporides (*Sarcocystis muris*, *S. bertrami*) et sarcosporidiose du cobaye, également aux Hémosporidies (*Plasmodium*, agent du paludisme humain, et *Haemoproteus*, parasite aviaire). Nous verrons plus loin comment ces recherches ont influencé son interprétation des corpuscules portant son nom, découverts par lui dans les cellules nerveuses d'animaux atteints de rage.

En Immunologie, il a étudié la filtrabilité du virus vaccinal, reproduisant avec les filtrats des lésions caractéristiques sur la cornée du lapin. Il a critiqué la méthode de préparation de Sbriscia qui donne un vaccin insuffisamment immunisant.

En Hygiène, il a étudié (avec D. Pane) une épidémie de dysenterie bacillaire aux environs de Pavie (1906).

Mais si le nom de Negri est aujourd'hui célèbre, c'est en raison de sa découverte, en 1903, des corpuscules portant son nom dans le cerveau d'animaux enrégés. Il a consacré une dizaine d'articles à ce sujet, tous publiés entre 1903 et 1909 (1).

La communication princeps eut lieu le 27 mars 1903, à la Société médico-chirurgicale de Pavie. Negri y exposa qu'au cours de recherches histologiques entreprises sur les conseils de Golgi, pour préciser l'étiologie de la rage, il avait observé dans certaines cellules nerveuses (particulièrement les cellules pyramidales de la corne d'Ammon) de chiens atteints de la maladie, des corpuscules intracellulaires d'une nature très particulière. Ces corps sont toujours endo-cytoplasmiques (jamais endonucléaires), ont une forme sphérique, ovoïde ou piriforme, sont éosinophiles et mesurent de 2 à plus de 20 microns.

Il s'avéra rapidement que ces corpuscules se rencontraient constamment chez des chiens atteints par le virus de la rage des rues, alors qu'ils étaient plus rares et plus disséminés dans le cerveau d'animaux inoculés avec du virus fixe.

Negri les mit en évidence aussi bien chez des animaux (lapin et chien) infectés expérimentalement par le virus des rues, que dans un cas humain (femme de 64 ans morte de rage, après morsure canine).

Dès le début de ses recherches, Negri, influencé par ses travaux sur les protozoaires parasites, pensa que ces corpuscules représentaient des stades évolutifs d'un de ceux-ci. A cette interprétation se rallièrent divers auteurs italiens tels que Volpino, d'Amato, Daddi, Luzzani et Macchi, ou d'autres pays (Abba et Bormans, Poor, Bohne, etc.) (2).

Jusqu'à la fin de sa courte existence, Negri soutint cette façon de voir alors que, dès 1903, c'est-à-dire quelques mois après sa première publication, d'autres auteurs tels que Di Vestea et Remlinger, montraient que la rage était due à un virus filtrant.

Cependant, l'hypothèse selon laquelle la rage serait due à un protozoaire fut couramment admise jusqu'à il y a encore 50 ans environ.

---

(1) On en trouvera la liste dans la notice biographique d'E. Veratti (cf. Bibliographie).

(2) On trouvera les références détaillées des travaux de ces auteurs dans : A. MARIE, *L'Etude expérimentale de la rage*, Paris, Doin, 1909.

Le « parasite » fut d'abord classé parmi les Rhizopodes (amibes) et nommé *Neuroryctes hydrophobiae* par Anna Williams (1906) (3).

Plus tard, le « protozoaire de la rage » fut classé dans les Microsporidies (Cnidosporidies) et décrit, la même année 1924, par Levaditi, Nicolau et Schoen (4) sous le nom de *Glugea lysxae*, et par Manouélian et Viala (5) sous celui d'*Encephalitozoon rabiae*. Levaditi et ses collaborateurs avaient, par ailleurs, cru trouver une analogie entre *Encephalitozoon cuniculi*, authentique Microsporidie, causant une encéphalite chez le lapin et le soi-disant parasite de la rage.

En fait, on sait aujourd'hui que la rage est due à un ultravirus que l'on a vu au microscope électronique.

Les corps de Negri représentent l'antigène rabique spécifique, qu'on rencontre aussi bien dans les tissus nerveux contaminés que dans les cultures de tissus infectées avec le virus rabique. Morphologiquement, il s'agit d'une masse de nucléocapsides rabiques et de membranes virales et rarement de virions complets à l'intérieur de cette formation. Par contre, dans la rage fixe et dans le cerveau, la partie centrale des corps de Negri ne contient que des nucléocapsides et la partie périphérique des virions complets.

Cette importante notion n'a été acquise qu'après une longue période de recherches entreprises depuis le début du siècle, dans laquelle on peut distinguer trois étapes.

Au départ, on étudiait l'histologie du névraxe des animaux et des humains morts de rage et on a décrit des lésions spécifiques telles que les « nodules de Babes » (1892). Van Gehuchten (1900) décrivit les lésions de prolifération et d'infiltration avec localisation spécifique dans les ganglions neuro-spinaux. Ces deux types de lésions se montrèrent moins spécifiques, car on pouvait les rencontrer dans d'autres maladies à virus ou toxiques.

La deuxième période commence par la description, dans la rage des rues, des inclusions intracytoplasmiques de certaines cellules nerveuses avec A. Negri (1903).

Enfin, la troisième période est caractérisée par l'identification spécifique de l'antigène rabique, dans les corps de Negri, par des techniques immuno-chimiques spécifiques : l'immuno-fluorescence (Goldwasser et coll., 1958) et l'immunoperoxydase (Atanasiu et coll., 1971) et, enfin, l'identification immunologique du virion par la ferritine (Atanasiu et coll., 1963) et de la nucléocapside (Hummeler et coll., 1968) au microscope électronique.

(3) *Proc. N.Y. Pathol. Soc.*, 1906, p. 77. Cette hypothèse et ce nom furent adoptés par le célèbre protozoologiste américain G.N. Calkins (1869-1943) qui décrivit également sous le nom de *Cytoryctes variolae* le protozoaire responsable de la variole (*J. Cutan. Diseases*, 1907).

(4) C. LEVADITI, S. NICOLAU et R. SCHOEN, *La microsporidiose du lapin ; ses relations avec la rage*. « C.R. Acad. sci. », 178, 1924, 256-258.

(5) Y. MANOUELIAN et J. VIALA, « *Encephalitozoon rabiei* », parasite de la rage. « C.R. Acad. sci. », 178, 1924, 344-345.

Mais c'est la culture de tissus appliqué au virus rabique qui a permis des recherches morphologiques très favorables à la visualisation des corps de Negri et du virus rabique, à partir de 1957.

En effet, Martos et Atanasiu (1961) ont montré, dans les cultures de cellules infectées, la présence d'inclusions identiques aux corps de Negri.

Par la suite, Almeida et coll. (1962), Matsumoto (1962) ont nettement vu au microscope électronique des structures virales, soit dans des cultures de tissus, soit dans des tissus d'animaux infectés (cerveaux de souris, Matsumoto, 1962).

Deux cellules de lignée ont montré une sensibilité élective pour la croissance du virus rabique sur culture cellulaire : la cellule épendymoma de la souris (Atanasiu et Laurent, 1957) et la cellule BHK 21 C 13 (Atanasiu et coll., 1963).

Sur cette dernière cellule, on a étudié la cinétique et la purification du virion rabique (Atanasiu et coll., 1963) et identifié en microscopie électronique, par une technique immunologique de marquage à la ferritine, la souche de virus rabique fixe Pasteur extra-cellulaire ou les corps de Negri intra-cellulaires pour la rage des rues. On a pu démontrer que les corps de Negri contenaient des particules virales et des nucléocapsides (Hummeler et coll., 1968).

Ces mêmes inclusions ont été identifiées comme étant composées d'un seul acide nucléique, l'acide ribonucléique (Lépine et Atanasiu, 1963) et on a pu le vérifier sur d'autres cellules (Hamparian et coll., 1963).

On voit donc que, malgré son erreur d'interprétation (protozoaire parasite), la découverte de Negri garde toute son importance et constitue le critère permettant un diagnostic certain de la rage.

Il convenait, nous semble-t-il, de le rappeler ici, l'année de son centenaire.

## 2. HIDEYO NOGUCHI (1876-1928) (fig. 2 et 3)

La vie de Noguchi, plus longue de quelques années que celle de Negri, fut beaucoup plus mouvementée et mobile et a fait l'objet de plusieurs études (cf. bibliographie). Originaire du Japon, il travailla surtout aux Etats-Unis, en Europe, en Amérique latine et mourut en Afrique.

Il naquit le 24 novembre 1876, près de Fukushima (île de Honshu), dans une famille de paysans très pauvres. A force de sacrifices de la part des siens, il réussit à faire des études secondaires, puis sa médecine, terminée en 1897. Il entra ensuite à l'Institut Kitasato de Tokyo où il rencontra le bactériologiste américain Simon Flexner (1863-1946) qui visitait le Japon avec une commission médicale, auquel il exprima son désir de venir travailler aux Etats-Unis, ce qui se réalisa peu de temps après (1900).



Fig. 2 - Hideyo NOGUCHI (1876-1928)  
'Portrait exécuté par C.L. Baldrige dix jours avant la mort de Noguchi).

Noguchi séjourna tout d'abord à Philadelphie où il travailla sur les venins de serpents, avec Flexner et Weir Mitchell. Il passa ensuite un an au Danemark, chez Madsen (1903-1904) puis, à partir de 1904, fut attaché à l'Institut Rockefeller (New York) où il entreprit une série de recherches les plus diverses en microbiologie et en pathologie infectieuse. Il confirma avec Flexner la découverte de *Treponema pallidum*, l'agent de la syphilis, par Schaudinn (1905) qu'il isola du cerveau humain, une de ses plus importantes découvertes. Il s'occupa aussi du sérodiagnostic de la syphilis auquel il consacra deux ouvrages (1910, 1923).

Il essaya de cultiver le tréponème *in vitro* et chercha de la même façon à obtenir des cultures des « parasites » de la poliomyélite, de la rage et du trachome.

Sa principale publication sur la culture de l'agent de la rage date de 1913.

Il s'agit d'un arcticle publié en anglais et en français (6).

(6) H. NOGUCHI, *Contribution to the cultivation of the parasite of rabies*. « J. Exp. med. », 18, 1913, 314-316, pl. 19. *Etudes culturales sur le virus de la rage*, « Presse méd. », 1913, n° 73 (6 sept.), p. 729, 3 fig.

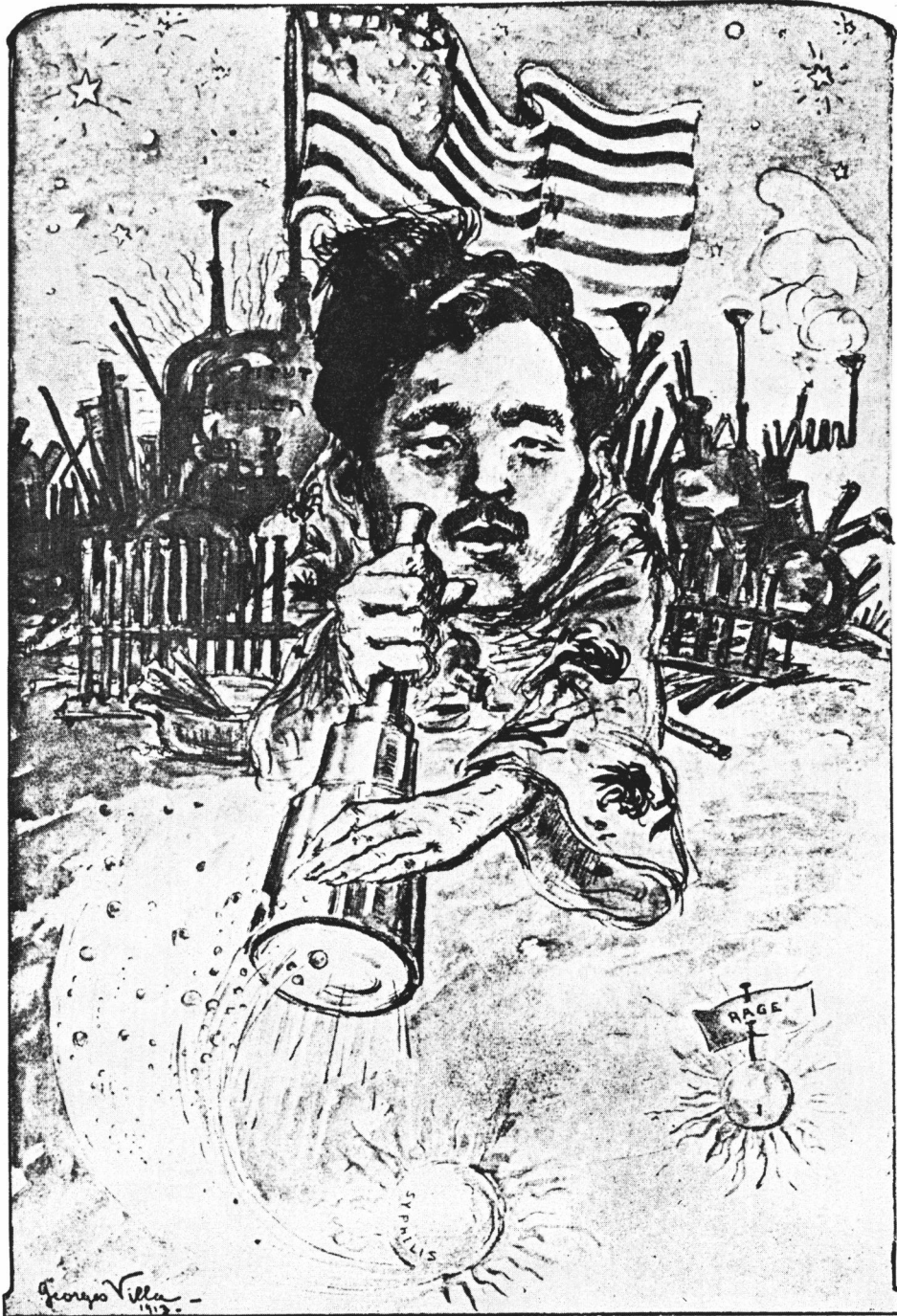


Fig. 3 - Hideyo NOGUCHI (caricature publiée dans **Chanteclair**, 9<sup>e</sup> année, n° 149, août 1914)

Employant les mêmes milieux de culture (gélose avec fragments d'organes) que pour les spirochètes de la fièvre récurrente, Noguchi a pu obtenir une cinquantaine de cultures de tissu cérébral ou médullaire de lapins, cobayes et chiens infectés avec des souches de virus rabique des rues ou fixe.

Au bout d'un certain temps, il y observa l'apparition de corpuscules de deux sortes : les uns granulaires et minuscules, les autres plus grands, ronds ou ovales, entourés d'une membrane. Ces derniers mesuraient de 1 à 12  $\mu$  et Noguchi les différenciait de corps de Negri typiques provenant du cerveau de chiens ayant succombé à la rage des rues.

Selon lui, il se serait agi de stades (qu'il croyait nucléés) d'un Protozoaire représentant l'agent de la rage.

Elie Metchnikoff, qui consacra à Noguchi un article paru dans *Le Temps* (12 septembre 1913), écrivait à ce propos :

« C'est une découverte extrêmement intéressante et qui fera date dans l'histoire de la bactériologie. La culture du protozoaire de la rage permettra peut-être de fabriquer un sérum ou un vaccin beaucoup plus actif que les moelles employées actuellement dans la vaccination antirabique. Le traitement douloureux et long, qui consiste aujourd'hui en une vingtaine de piqûres, sera probablement de beaucoup abrégé. »

En fait, Noguchi avait observé dans ses cultures des corps de Negri à divers stades de formation et avait commis la même erreur que ce dernier en croyant y voir un Protozoaire parasite (les granulations contenues dans ces corps n'ont rien à voir avec un noyau).

Il faut néanmoins reconnaître à Noguchi le mérite d'être un des premiers expérimentateurs ayant réussi à cultiver *in vitro* le virus rabique, en appliquant la technique des cultures de tissus, alors toute récente, à la Microbiologie, et à obtenir des corps de Negri typiques.

Les autres travaux de Noguchi concernent d'autres maladies infectieuses : jaunisse hémorragique (maladie de Weil) due à *Leptospira icterohaemorrhagiae*, maladie de Carrion (fièvre d'Oroya ou « verruga peruana »), fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, etc.

Ses recherches sur la maladie de Carrion (7) (1926-1927) sont particulièrement remarquables. Ayant isolé le microorganisme responsable (*Bartonella bacilliformis*), il montra définitivement que cette affection est identique à celle appelée « fièvre d'Oroya » et que les symptômes diffèrent suivant le mode d'infection de l'organisme (voie cutanée ou sanguine), alors qu'une commission médicale, envoyée au Pérou par l'Université Harvard (1913) avait conclu qu'il s'agissait de deux maladies différentes.

Noguchi étudia également le trachome qu'il croyait dû à une bactérie (*Bacterium granulosis*), alors qu'il s'agit, en fait, d'une affection rickettsiale après que l'on ait pensé à un virus.

(7) Ainsi nommée en hommage au Péruvien Carrion qui, en s'inoculant (1885) la forme verruqueuse bénigne, succomba à la forme maligne, ce qui démontrait déjà qu'il devait s'agir d'une seule et même affection.

Un autre échec de Noguchi fut son hypothèse suivant laquelle la fièvre jaune, qu'il étudia à partir de 1918, serait due à un spirochète (*Leptospira icteroides*). Il ne consacra pas moins de 34 publications à l'étude de cette maladie à laquelle il succomba, le 21 mai 1928, à Accra (Gold Coast) où il était venu vérifier sa théorie. On sait aujourd'hui que cette affection est de nature virale.

Cette erreur grave dans laquelle il s'obstina fit beaucoup de tort à Noguchi à qui, par la suite, ses biographes ont reproché de travailler sur trop de sujets différents en même temps, avec des techniques souvent insuffisantes et une trop haute idée de lui-même. Il ne demeure pas moins que le petit paysan japonais s'était hissé, par sa seule volonté et sa grande ardeur au travail, au niveau des grands microbiologistes et immunologistes occidentaux de son temps. Qu'il suffise de rappeler ses travaux sur les venins de serpents, la syphilis, la maladie de Carrion, la maladie de Weil, etc. Il fut moins heureux avec les affections virales (rage, poliomyélite, fièvre jaune) ou rickettsiales (trachome).

Néanmoins, ses tentatives en vue d'obtenir l'agent de la rage, en culture de tissus méritaient, tout comme ses autres découvertes, d'être évoquées cent ans après sa naissance.

(Service de la Rage, Institut Pasteur, Paris, et Laboratoire d'Evolution, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.)

## BIBLIOGRAPHIE

### 1. Adelchi NEGRI

BIANCHI (Luigi). — *I corpi del Negri nello sviluppo della microbiologia all'Università di Pavia*, Pavia, 1967.

JOYEUX (Charles). — *Notices biographiques XXIII, Adelphi (sic) Negri, 1876-1912.* « Arch. Parasit. » (Paris), 16, 1913, 161-167, 1 portrait.

VERATTI (Emilio). — *Adelchi Negri. La vita e l'opera scientifica.* « Rivista di Biologia », 16, 1934, 577-601.

ZANOBIO (Bruno). — *Adelchi Negri.* « Dict. Sci. Biogr. », 10, 1974, 15-16.

### 2. Hideyo NOGUCHI

(ANONYME). — *Le Professeur Hidego (sic) Noguchi, de l'Institut Rockefeller, de New York.* *Chanteclair*, 9<sup>e</sup> année, n<sup>o</sup> 149, août 1914, p. 7.

(ANONYME). — *Hideyo Noguchi and the fight against infectious diseases.* M.D., 20, 1976, 143-150.

CLARK (Paul-F.). — *Hideyo Noguchi, 1876-1928.* « Bull. hist. med. », 33, 1959, 1-20, 1 portrait.

DOLMAN (Claude-E.). — *Noguchi (Seisaku) Hideyo.* « Dict. Sci. Biogr. », 10, 1974, 141-145.

ECKSTEIN (Gustav). — *Noguchi.* 1 vol., New York, Harper, 1931.

FLEXNER (Simon). — *Hideyo Noguchi. A biographical sketch.* « Science », 69, 1929, 653-660.

LE GOFF (J.). — *Le professeur H. Noguchi, de l'Institut Rockefeller de New York.* « Bull. Soc. franco-japonaise », Paris, XXXI-XXXII, 1913-14, 11 p., 1 portrait.

### 3. INTERPRETATION MODERNE DES CORPS DE NEGRI

ALMEIDA (J.-D.), HOWATSON (A.-F.), PINTERIC (L.) et FENJE (P.). — *Electron microscope observations on rabies virus by negative staining.* « Virology », 18, 1962, 147-151.

ATANASIU (P.). — *Animal inoculation and the Negri body*, in : G.-M. Baer (édit.). « The natural History of Rabies », vol. I, 1975, 373-400.

ATANASIU (P.), DRAGONAS (P.), TSIANG (H.) et HARBI (A.). — *Immuno-peroxydase. Nouvelle technique spécifique de mise en évidence de l'antigène rabique intra et extra-cellulaire en microscopie optique.* « Ann. Inst. Pasteur », 121, 1971, 247-250.

ATANASIU (P.) et LAURENT (C.). — *Multiplication du virus de la rage des rues sur une cellule gliale (ependymome de la souris) en culture de tissu : aspect histologique.* « C.R. Acad. », 245, 1957, 2562-2564.

ATANASIU (P.) et LEPINE (P.). — *Multiplication du virus rabique des rues sur la tumeur épendymaire de la souris en culture de tissus.* Ann. Inst. Pasteur, 96, 1959, 72-78.

ATANASIU (P.), ORTH (G.), SISMAN (J.) et BARREAU (C.). — *Identification immunologique du virion rabique en cultures cellulaires par les anticorps spécifiques conjugués à la ferritine.* « C.R. Acad. sci., Paris », 257, 1963, 2204-2207.

BABES (V.). — *Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage.* « Ann. Inst. Pasteur », 1892, 4, 209-223.

GOLDWASSER (R.A.), KISSLING (R.-E.). — *Fluorescent antibody staining of street and rabies virus antigen.* « Proc. Soc. exp. biol. med. », 98, 1958, 219-223.

HAMPARIAN (V.-V.), HILLEMANN (M.-R.) et KETLER (A.). — *Contributions to characterization and classification of animal viruses.* « Proc. Soc. exp. biol. med. », 112, 1963, 1040-1050.

HUMMELER (K.), TOMASSINI (N.), SOKOL (F.), KUWERT (E.) et KOPROWSKI (H.). — *Morphology of the nucleo-protein component of rabies virus.* « J. of Virol. », 1968, vol. 2, n° 10, 1191-1199.

LEPINE (P.) et ATANASIU (P.). — *Sur la nature du virus rabique.* « C.R. Acad. sci. Paris », 256, 1963, 4783-4785.

MARTOS (L.) et ATANASIU (P.). — *Présence d'inclusions spécifiques dans les cellules de rein de hamster en culture de tissu infectée par le virus de la rage fixe (souche Louis Pasteur). Etude cinétique du virus.* « Ann. Inst. Pasteur », 101, 1961, 448-452.

MATSUMOTO (S.). — *Electron microscopy of nerve cells infested with street rabies virus.* « Virol. », 17, 1962, 198-202.

*Electron microscopy studies of rabies virus in mouse brain.* « J. cell. biol. », 19, 1963, 565-591.

VAN GEHUCHTEN (A.) et NELIS (C.). — *Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme.* « Bull. Acad. Royale belg. » (27 janv. 1900), t. à p. 36 p., 2 pl. h.t.