

# Destructions de documents dans les grandes bibliothèques scientifiques Rectification historique sur la découverte de la forme X des parasites du paludisme \*



Philippe DECOURT \*\*

Quand fut créé l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, le professeur Noël Fiessinger, directeur du volume sur le foie, me demanda d'en rédiger une partie intitulée *Foie et paludisme*. Cette rédaction, faite en 1931, nécessita un long travail car le sujet avait été l'objet de nombreuses études, surtout depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, études qui provoquèrent beaucoup de controverses. La question est en effet très complexe car le paludisme existe essentiellement dans des régions chaudes où des maladies parasitaires et infectieuses combinent plus ou moins leurs effets avec des conditions climatiques et diététiques favorisant une importante pathologie hépatique. Le volume parut, je crois, en 1935. En fait, comme c'est presque toujours le cas dans les articles de grands traités, on ne pouvait dissocier la discussion scientifique de l'histoire des recherches.

Or, à une époque récente, désirant revoir ce travail à la bibliothèque de la Faculté de médecine de Paris, je fus étonné d'apprendre que, sous le prétexte de « mises à jour », les articles du traité étaient souvent remplacés et que les anciens étaient détruits sans même que les auteurs en soient informés. Je fus encore plus étonné en constatant que la plus récente « mise à jour » (il y en aurait eu plusieurs, toutes détruites) se bornait à une rudimentaire rédaction de deux pages, sans aucune référence et, plus grave encore,

---

\* Communication présentée à la séance du 15 mai 1982 de la Société française d'histoire de la médecine.

\*\* 84 ter, chaussée de l'Etang, 94160 Saint-Mandé.

énonçant d'abord comme nouveauté principale une publication anglaise historiquement et scientifiquement fautive sur laquelle je vais revenir. Sur le conseil de la bibliothécaire, je m'adressai à la maison d'édition qui me dit ne pas posséder les anciens textes car elles les détruisait aussi.

Le nouvel article du traité commence ainsi : « Il est connu depuis les travaux de Shortt et Garnham (1948) que les parasites inoculés lors de la piqûre infestante de l'anophèle sous forme de sporozoïtes, disparaissent de la circulation sanguine en moins d'une demi-heure et gagnent le foie où s'effectue le cycle exo-érythrocytaire primaire... Ils pénètrent dans les *hépatocytes* où ils se « cachent » sous le nom de cryptozoïtes. Ceux-ci grossissent et leur noyau se divise un très grand nombre de fois. » Les auteurs expliquent ensuite que se constitue ainsi « un schizonte ou corps bleu » volumineux, déformant la cellule hépatique et contenant de 10 000 à 40 000 mérozoïtes. Puis ce « corps bleu » libère ces mérozoïtes qui pénètrent dans les globules rouges (érythrocytes). Quelques-uns d'entre eux restent dans les cellules hépatiques où ils continueront à se répandre et donneront plus tard les rechutes du paludisme.

D'après les auteurs anglais, jusqu'à leur publication de 1948 il existait un fossé (« gap ») dans notre connaissance du cycle parasitaire, on était resté dans « une complète ignorance » (sic) de ce qui arrive aux sporozoïtes inoculés par le moustique à l'hôte vertébré du paludisme. Un bref historique va montrer que :

- 1°) les auteurs anglais ignoraient que dix ans plus tôt (en 1938), avec mon collaborateur Jean Schneider, nous avons découvert et décrit la fameuse forme X, si longtemps mystérieuse, des parasites du paludisme ;
- 2°) ils se sont complètement trompés sur la nature des formations qu'ils crurent découvrir et que l'on connaissait d'ailleurs depuis longtemps.

L'histoire véritable est d'ailleurs pleine d'intérêt car elle déborde le simple cadre du paludisme. Il suffit de dire dès maintenant que ce furent les travaux de Reilly et son école, bien que portant sur d'autres sujets, qui nous permirent de découvrir ce que l'on avait vainement cherché depuis si longtemps.

On sait que des Italiens, dans des travaux mémorables, ont décrit à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle tout le cycle des parasites du paludisme (les *Plasmodium*) tant chez l'hôte vertébré que chez les invertébrés qui les transmettent, sauf pendant la période d'incubation, c'est-à-dire pendant la période qui sépare l'inoculation des parasites par les moustiques jusqu'au début de la maladie chez l'hôte vertébré qui correspond à la multiplication des parasites dans les globules rouges du sang. Pendant cette période, non seulement le microscope ne révèle aucun parasite dans le sang, mais l'inoculation du sang ne transmet pas la maladie. Les parasites inoculés par les moustiques sont appelés *sporozoïtes*. Ceux que l'on trouve (le plus souvent 6 à 8 jours plus tard, parfois beaucoup plus) dans les globules rouges, alors appelés *schizontes*, sont différents. En 1901, l'Italien Grassi a supposé que le parasite passe par un stade spécial différent à la fois du sporozoïte et du schizonte, et, dans son traité sur le paludisme, il représente cette forme spéciale par

un point d'interrogation. C'est cette forme inconnue que l'on a appelée aussi « forme X ».

En ce qui concerne plus particulièrement le foie, dans l'article de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale* que l'on a détruit, rédigé en 1931 (soit 17 ans avant Shortt et Garnham), je rappelais que les cellules réticulo-endothéliales du foie chez l'homme captent au passage des schizontes du sang circulant. Nous en verrons plus loin l'importance. Dans divers articles publiés en 1936-1937 je revenais sur la question en écrivant que chez l'homme, après la période aiguë : « Les parasites se sont réfugiés dans les capillaires viscéraux profonds et ne passent plus que rarement dans le sang périphérique : le paludisme doit alors être considéré comme une maladie en foyer profond à poussées parasitiques, le foyer n'étant pas réduit à un territoire anatomique localisé, mais l'étant à un système particulier, le système réticulo-endothélial : c'est électivement dans les cellules de ce système que sur les coupes de foie ou de rate par exemple on trouvera ces parasites. » (1)

Parmi les nombreuses recherches faites pour trouver la forme X, il faut citer celles de l'Italien Missiroli commencées en 1933. Par des coupes en série au lieu d'inoculation, il put constater que le noyau des sporozoïtes se divise rapidement en plusieurs fragments, qui disparaissent en un quart d'heure environ. Un autre Italien, Raffaele, tout à la fin de l'incubation, observa dans des cellules endothéliales des formes parasitaires non pigmentées qu'il crut être la forme X. Elles étaient rarissimes, car en 10 ans il n'en trouva qu'une douzaine d'exemplaires. En réalité il s'agissait de schizontes comme le montrait leur forme et le nombre de leurs noyaux. L'absence de pigment s'expliquait par le fait que celui-ci provient de l'hémoglobine et que l'on ne peut donc pas en trouver dans les premiers schizontes qui n'ont pas encore pénétré dans les globules rouges.

Un fait supplémentaire montre bien que la forme X correspond à un stade parasitaire spécial : les antipaludiques actifs sur les parasites situés dans les globules rouges, ou schizontes, n'agissent pas pendant la période d'incubation, donc sur la forme X.

En 1937, l'Anglais James décrit d'énormes amas parasitaires dans les cellules endothéliales du cerveau de poules infestées par le *Plasmodium gallinaceum*. Désignés sous le nom de « corps bleus », ces amas contiennent 50, 100 noyaux et plus : j'en ai compté jusqu'à 400. Mais ces amas apparaissent seulement après les schizontes, et n'apportent donc pas de renseignements sur le premier stade parasitaire chez l'hôte vertébré. La forme X n'était toujours pas découverte.

Avec Schneider, avant de décrire et montrer les formes X à la Société de pathologie exotique en 1938, nous avons fait un exposé des recherches antérieures sur le sujet (2). De nombreux auteurs avaient exploré de façon systématique : foie, reins, rate, cerveau, moëlle osseuse, surrénales, poumons, pendant la période d'incubation sans obtenir la preuve que ces organes sont le siège constant et, si l'on peut dire, normal des plasmodies pendant cette période. Je suis alors parti de travaux faits dans le laboratoire de J. Reilly

sur les « microbes de sortie ». Cette expression est due à Maurice Nicolle qui l'utilisa pour la première fois dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1906. Il avait observé qu'en inoculant le virus pestique, qui est un inframicrobe des bovidés, il favorisait la multiplication d'un protozoaire, en l'espèce *Piroplasma bigeminum* qui jusque là parasitait l'organisme d'une manière latente. Des faits du même type avaient déjà été et furent depuis souvent observés. Ils expliquent ce que l'on appelle les « maladies de sortie ». En partant des travaux de Reilly sur le rôle du système nerveux végétatif dans les maladies infectieuses, dans son laboratoire, avec mes amis Rivalier et Pham, nous avons étudié le mécanisme de ces phénomènes qui touchent directement à l'immunité en dehors de ses explications classiques (3). Sans entrer ici dans le détail de notre publication parue en 1937 dans la *Revue d'immunologie*, nous constatons que les germes pouvaient exister dans les ganglions lymphatiques sans provoquer de maladie, mais qu'une simple faradisation du nerf splanchnique pouvait les faire surgir brusquement dans le sang. A titre d'exemple, voici l'une de nos expérimentations prise au hasard : 15 janvier, inoculation de 1/200.000.000<sup>e</sup> de ml de bacille paratyphique B. dans le ganglion mésentérique d'un lapin. Le 17, faradisation du splanchnique gauche. Une hémoculture faite aussitôt avant l'intervention demeure, comme il est de règle, négative, mais, pratiquée trois heures plus tard, montre que le milieu plasmatique renferme plus de 100 germes par ml. Mort de l'animal le lendemain 18.

Or, les causes des « maladies de sortie » et des rechutes de paludisme sont les mêmes (tels que refroidissement, traumatisme important, fatigue, maladie intercurrente, etc...) Je me posai alors cette question : pendant le stade exo-érythrocytaire (c'est-à-dire hors du sang), de la période d'incubation, les parasites du paludisme ne pouvaient-ils se trouver et se multiplier dans les cellules et ganglions lymphatiques ? On avait cherché vainement dans de très nombreux organes mais, fait curieux, jamais dans ces ganglions. Il est vrai que chez les Oiseaux qui servaient de matériel d'étude, il n'existe pas un système lymphatique analogue à celui des Mammifères, mais des amas lymphoïdes qui en tiennent lieu. Nous avons alors découvert des formes parasitaires spéciales *avant l'apparition des premiers schizontes* dans des cellules lymphoïdes fixes ou mobiles. Elles apparaissaient sous forme d'un noyau entouré d'un protoplasme toujours très petit, lui-même entouré d'un petit halo clair inclus dans le protoplasme de la cellule hôte. Ces « inclusions » se trouvaient isolées, groupées ou dispersées, en nombre variable, mais que nous avons toujours trouvé inférieur à 10 (2).

Avant de les présenter à la Société de pathologie exotique, pour plus de sûreté, nous les avons soumises à l'examen de M. Joly, professeur au Collège de France, particulièrement compétent en hématologie, notamment chez les Oiseaux, et à M. Lesbouyriès, professeur de pathologie aviaire à l'Ecole vétérinaire d'Alfort, et qui venait de consacrer un traité à ce sujet. L'un et l'autre nous dirent n'avoir jamais vu ces éléments dont l'origine parasitaire ne leur paraissait pas contestable. A la Société de pathologie exotique, nous avons apporté plusieurs microscopes pour que l'on puisse voir ces « inclusions » que nous avons ensuite appelé *protozoïtes* (de « protos », ancien, primitif,

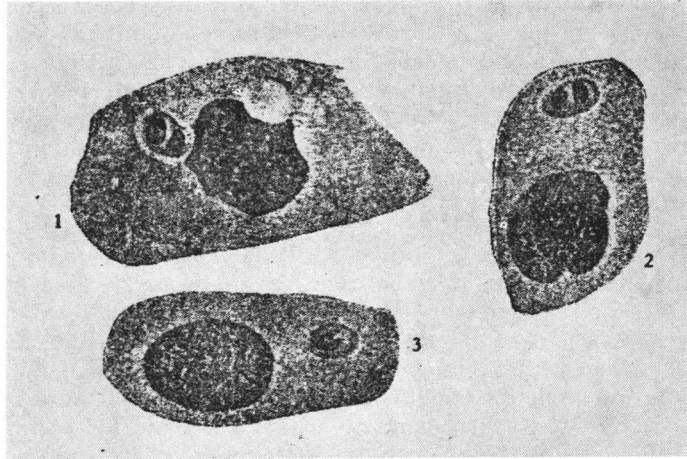
parce qu'ils constituent le premier stade parasitaire chez l'hôte vertébré). Nous avons constaté que ces formes peuvent se rencontrer dans les cellules mésenchymateuses mononucléaires de l'organisme en général, jamais dans les cellules de la série myéloïde, et qu'elles se divisent par scissiparité en deux éléments, parfois quatre. Ce dernier caractère les différencie nettement des schizontes qui, chez *P. gallinaceum*, se divisent normalement en une trentaine de cellules filles. Depuis notre première description, les expériences de divers auteurs ont confirmé nos conclusions (4).

Dans la dernière « mise à jour » de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, tout ce qui précède est considéré comme n'ayant jamais existé. On n'y trouve que les conclusions longuement développées de Shortt et Garnham faites dix ans après les nôtres. Or leur expérimentation est le type de ce qu'il ne faut pas faire si l'on veut savoir ce qui se passe normalement dans la nature ; leur interprétation et leurs conclusions sont erronées. Il faut d'abord savoir que les sporozoïtes sont extrêmement nombreux dans les glandes salivaires des moustiques infestés. Ainsi Shute (1945) estime leur nombre à 135 000. Mais à chaque inoculation de leur salive il n'en injecte dans la peau de leurs victimes qu'une petite partie. Après 20 repas, un Anophèle peut encore en avoir beaucoup.

Shortt et Garnham ont pris plus de 1 000 Anophèles nourris sur des singes infestés, à trois reprises, à un intervalle total de 11 jours. Dix jours après le dernier repas infestant, ils disséquèrent 20 moustiques et constatèrent qu'ils étaient tous infestés avec de très nombreux sporozoïtes. Le même jour ils firent piquer un singe neuf (non parasité) par 576 moustiques infestés, puis ils firent un tas de tous ces moustiques qui furent broyés dans un mortier avec 10 ml de plasma de singe hépariné. La suspension fut inoculée au même singe, moitié dans le péritoine, moitié dans les deux cuisses. Ils sacrifièrent le singe sept jours plus tard, examinèrent le foie et y trouvèrent de nombreux parasites. Ils en conclurent que les sporozoïtes, dans le paludisme normal, se « cachent » dans le foie où ils se multiplient, que c'est là le lieu de développement normal de la forme X.

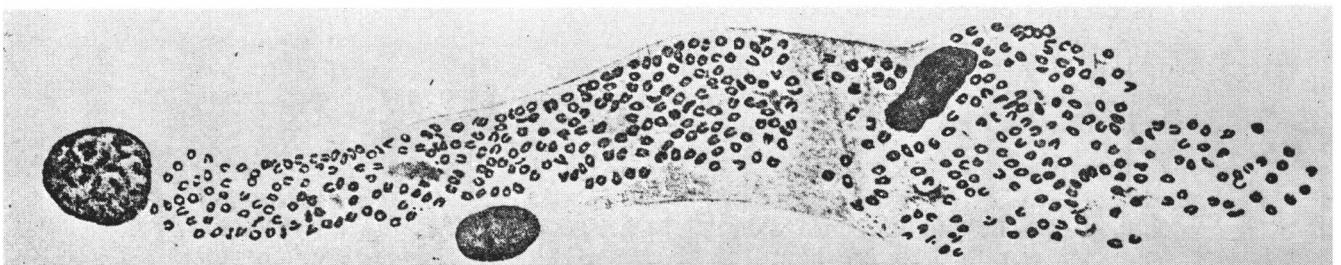
Même en ne comptant que l'inoculation intrapéritonéale, au moins 30 millions de sporozoïtes sont passés directement du péritoine au foie. On ne peut s'étonner que le foie soit plein de parasites. Mais cela ne correspond nullement au paludisme normal. On ne voit jamais des milliers de moustiques infestés (il en faudrait beaucoup plus de 10 000 pour inoculer autant de sporozoïtes) piquer simultanément et directement dans le péritoine ! Comme nous l'avions dit longtemps avant les auteurs anglais, on peut trouver des parasites dans le foie dont le système réticulo-endothélial (les cellules de Küppfer) est l'un des premiers à capter les parasites étrangers, mais aussi dans d'autres organes (notamment rate, moelle osseuse, cerveau, etc...).

En 1948, faisant une conférence sur ce sujet au Brésil, à l'Instituto Oswaldo Cruz, ma conférence fut illustrée par des microphotographies publiées par Lobato Paraense dans les Mémoires de cet institut en 1946 (6). Les voici. Sur la première figure on voit bien la division *binnaire* des proto-



zoïtes (la forme X) qui s'oppose aux schizontes (ils se divisent en 16 cellules filles pour *P. Vivax*, en une trentaine pour *P. Gallinaceum* qui servit à nos expériences comme à celle de Lobato Paraense).

Dans l'E.M.C. on écrit : « les schizontes ou corps bleus » comme s'ils représentaient le même stade parasitaire. On peut voir sur la seconde figure un « corps bleu » : par son aspect, ses innombrables noyaux et sa taille, il n'a aucun rapport avec un schizonte. Les auteurs anglais ont cru que ces grands amas de noyaux représentent des éléments parasitaires en voie de reproduction rapide. Or *c'est exactement le contraire*. L'examen des noyaux montre qu'aucun n'est en voie de multiplication. Leur petite taille indique d'ailleurs qu'ils ne se développent pas. On ne doit pas oublier que l'une des fonctions essentielles des cellules endothéliales du foie comme de beaucoup



d'autres organes (chez l'Oiseau infesté par *P. gallinaceum*, c'est le cerveau qui contient de beaucoup le plus de « corps bleus »), est de capter les éléments étrangers circulant dans le sang. C'est pourquoi on y trouve les petits éléments parasitaires que nous avons signalés depuis très longtemps. Mais ces petits parasites sont en quelque sorte « piégés », réduits à une totale inactivité dans les cellules de l'hôte, comme les germes infectieux du lapin cité précédemment, tant qu'une stimulation neuro-végétative ne les libère pas, provoquant alors une « rechute ». Ces grands amas parasitaires n'apparaissent toujours qu'après l'apparition des schizontes, d'où le nom de « métazoïte » que je leur ai donné par opposition avec le « protozoïte » qui vient avant. En outre, leur pullulation se produit avec une rapidité déconcertante. Voici des exemples tirés des expériences de Lobato Paraense. Il a inoculé de nombreux poussins avec *P. gallinaceum* par injections intraveineuses de sang parasité. Par cette voie veineuse, la multiplication parasitaire se continue directement sans période d'incubation. Or jamais il n'a pu trouver de parasites dans les endothélias vasculaires avant le 8<sup>e</sup> jour suivant l'inoculation. Puis, brusquement, en 24 ou 48 heures, les capillaires cérébraux en sont encombrés. Suivant quotidiennement par des ponctions cérébrales le pourcentage des capillaires cérébraux parasités, il voit que les poussins, dont aucun ne contient de parasites dans les endothélias vasculaires cérébraux au 7<sup>e</sup> jour suivant l'inoculation, en contiennent tous soit le 9<sup>e</sup>, soit le 10<sup>e</sup> jour. Et l'on voit passer le pourcentage des capillaires parasités, par exemple, de 9 à 78 en 24 heures, de 6 à 87, de 8 à 91, de 5 à 83 en 48 heures. Comment se fait-il, pour ne prendre que l'exemple du premier cas, que 69 pour 100 des capillaires cérébraux soient restés sans aucun parasite visible pendant 9 jours et qu'ils se montrent brusquement, le 10<sup>e</sup> jour, encombrés par d'énormes amas parasitaires à 50, 100 noyaux et plus ?

Je dois ajouter que Shortt et Garnham n'ont observé des parasites que 7 jours après l'inoculation, à la fin de la période d'incubation, et que s'ils en ont vu beaucoup, c'est qu'ils avaient fait des inoculations massives tout à fait anormales.

J'ai été obligé d'être très court pour un problème aussi compliqué. J'espère néanmoins avoir suffisamment montré que cette question avait été très étudiée avant 1948, et que l'E.M.C. n'aurait pas dû supprimer tous les travaux antérieurs, d'autant moins que leur valeur scientifique était incontestablement supérieure à celle due au travail de Shortt et Garnham qui a, seul, attiré l'attention des auteurs de la « mise à jour » : leur expérience anormale, étrange, de 1948 n'a apporté aucun fait nouveau ; elle s'est bornée à tirer une fausse interprétation de faits connus depuis longtemps.

La destruction des articles précédents de l'*Encyclopédie* soulève un problème juridique. Elle détruit et fait détruire des travaux qui lui ont été fournis gratuitement tandis qu'elle en tirait bénéfice. Leurs auteurs avaient seulement le bénéfice moral de leur œuvre. Les éditeurs de l'*Encyclopédie* n'avaient juridiquement pas le droit de les anéantir, sans en prévenir leurs auteurs, et pour les « mises à jour » qu'ils désiraient ils devraient consulter au moins ceux qui avaient pris la peine de faire les premières rédactions.

## BIBLIOGRAPHIE

(1) Ph. DECOURT. — « La thérapeutique curative du paludisme » (*in* : *Bull. Soc. Thérapeutique*, 9 décembre 1936). « La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique » (*in* : *Presse Médicale*, n° 21, 13 mars 1937). « La chimiothérapie du paludisme » (*in* : *Paris Médical*, 11 décembre 1937).

(2) Ph. DECOURT et J. SCHNEIDER : « Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré » (*in* : *Bull. Soc. Path. exotique*, t. XXXI, p. 603-608, juin 1938). « Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente » (*in* : *Bull. Soc. Path. exotique*, t. XXXI, p. 609-614, juin 1938).

(3) E. RIVALIER, H.C. PHAM et Ph. DECOURT. — « Les infections de sortie — Essai d'interprétation pathogénique » (*in* : *Revue d'immunologie*, t. III, n° 3, mai 1937 ; p. 219-241).

(4) Par exemple : en 1939-1945, les Allemands Kikuth et Mudrow (à qui j'avais envoyé nos publications) observèrent, 16 à 72 heures après l'inoculation intramusculaire de sporozoïtes, des éléments parasitaires non pigmentés, libres ou inclus dans des monocytes (grands mononucléaires), ce qui confirmait entièrement nos conclusions. En 1939, Boyd et Kitchen trouvèrent des éléments parasitaires dans un ganglion inguinal 24 heures après avoir fait piquer un sujet par des Anophèles infestés. On peut voir dans la présente communication deux figures extraites des travaux de Lobato Paraense (référence in note suivante), etc...

(5) Ph. DECOURT. — Conférence à l'Instituto Oswaldo Cruz (Brésil) le 23 juillet 1948 : « Sur la nature des formes exo-érythrocytaires » (*publié in Bibliothèque Claude Bernard*).

(6) W. LOBATO PARAENSE. — « Aço pathogénica das formas exoerythrocytarias de Plasmodium gallinaceum. » (*in* : *Memorias de Instituto Oswaldo Cruz*, tomo 44, fasc. I, año 1946, p. 147-191, plus planches supplémentaires). Les figures originales sont en couleur.