

# Cinquante ans de protistologie médicale à l'Institut Pasteur (1888-1938) \*

par Jean THÉODORIDÈS \*\*

Créé en 1888 comme établissement dispensant la vaccination antirabique, l'Institut Pasteur étendit par la suite ses activités à la lutte contre d'autres maladies infectieuses et parasitaires (1).

Parmi ces dernières figurent celles dues à des protistes (ou protozoaires) telles que l'amibiase, le paludisme, la toxoplasmose, les trypanosomiasés et les leishmaniosés.

L'étiologie de ces parasitoses, leur thérapeutique et l'étude des protistes responsables firent l'objet de très importants travaux réalisés à l'Institut Pasteur.

Nous nous limiterons ici à la période qui va de 1888 à 1938 et laisserons de côté les spirochètoses (bactériennes).

Deux noms dominent ceux des chercheurs ayant oeuvré dans ce domaine : Alphonse Laveran (1845-1922) et Félix Mesnil (1868-1938).

## 1. Contributions de A. Laveran et Mesnil

C'est en 1897 après avoir demandé et obtenu sa mise à la retraite au Service de Santé des Armées que Laveran entra à l'Institut Pasteur comme chef de service honoraire et chercheur bénévole. Il n'avait alors que 52 ans et était déjà célèbre par la découverte en 1880 de l'hématozoaire du paludisme (2).

En 1898 il publia son *Traité du Paludisme* (qui aura une seconde édition en 1907) et consacra par la suite plus d'une centaine de publications à cette maladie et à ses agents les *Plasmodium*.

Laveran confirma l'action efficace des sels de quinine (chlorhydrate et sulfate) contre les parasites et étudia leurs modes d'administration aux paludéens (voie gastrique, sous-cutanée, intra-veineuse). Il précisa également les modalités de leur emploi (doses utilisées, fréquence de leur administration).

---

\* Communication présentée à la séance du 17 décembre 1988 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

\*\* 16 square Port-Royal, 75013 Paris.

Il essaya en outre plusieurs autres médicaments qui ont été qualifiés de succédanés de la quinine : bleu de méthylène, cacodylate de soude, arrhénal, arsénobenzol. Il prouva qu'ils ne se montrent actifs qu'à la condition d'être associés à la quinine et que notamment, l'acide arsénieux administré à petite dose est un adjuvant très utile de la quinine dans l'anémie et la cachexie palustres.

Laveran travailla tout d'abord dans le service d'E. Metchnikoff puis, après l'attribution en 1907 du Prix Nobel de Médecine, il fit un don de cent mille francs à l'Institut Pasteur qui servit à l'aménagement d'un laboratoire dans un immeuble situé 96 rue Falguière qui prit le nom de Laboratoire des maladies tropicales. Il y travailla jusqu'à sa mort survenue en 1922. C'est aujourd'hui le pavillon Laveran.

L'oeuvre protistologique de Laveran est considérable et l'on ne peut ici qu'en donner un résumé succinct.

Auteur d'environ 600 publications, il n'en rédigea pas moins de 116 sur le paludisme et les *Plasmodium*, 74 sur les autres hématozoaires de Vertébrés, 16 sur d'autres Sporozoaires, 41 sur les *Leishmania* et les leishmanioses, 150 sur les trypanosomes et les trypanosomiasés, la plupart rédigées avec son principal collaborateur Félix Mesnil dont nous allons maintenant parler.

Né à Omonville-la-Petite (Manche) en 1868, Félix Mesnil fit une agrégation de sciences naturelles et entra à l'Institut Pasteur en 1892 où il fut le secrétaire de Pasteur tout en travaillant dans le laboratoire de Metchnikoff à sa thèse de doctorat ès sciences consacrée à la résistance des Vertébrés inférieurs aux infections microbiennes artificielles et qu'il soutint en 1895 (3).

En 1898, il fut nommé chef de laboratoire et, en 1910, professeur.

Bien que non médecin, il fut avec Laveran un des fondateurs de la Société de Pathologie exotique (1908) dont il sera successivement le secrétaire général (1908-20), le vice-président (1921-23), et enfin le président (1924-28).

Il fut également membre des Académies des Sciences (1921), des Sciences coloniales (1922) et de Médecine (1931). Il était le beau-frère du Professeur Maurice Caullery (1868-1958) dont il avait épousé la soeur et avec qui il publia de nombreux travaux de zoologie.

Son oeuvre scientifique concerne essentiellement cette discipline avec une prédilection pour les protistes parasites de l'homme et des animaux (Sporozoaires et Flagellés).

Pour ce qui est des Sporozoaires, Mesnil montra dès 1899 que les *Plasmodium* appartenaient au groupe des Coccidies et supposa que c'est le moustique qui serait leur hôte normal, l'homme ou les autres Vertébrés n'étant que des hôtes occasionnels.

De 1912 à 1920, Mesnil publia seul ou en collaboration divers travaux concernant les hématozoaires (encore classés aujourd'hui dans les Hematozoa) : sensibilité du chimpanzé aux *Plasmodium* humains (avec E. Roubaud 1917-1920), piroplasmose bovine africaine (1912), position systématique des Hémosporidies (1915), toxoplasmose de la souris (avec Sarrailhé 1913), toxicité des extraits de sarcosporidies (avec Chatton et Pérard 1913).

Les recherches de Mesnil sur les trypanosomes faites en collaboration avec Laveran furent entreprises à partir de 1900 et concernent divers aspects de l'étude de ces Flagellés :

*A. Morphologie et biologie*

Etude cytologique des diverses espèces, coloration à l'éosine et au bleu de méthylène, mode de division, agglutination par divers sérums.

*B. Pouvoir infectieux et virulence*

Etude de *Trypanosoma lewisi* parasite des rats, recherches sur *T. brucei*, agent de la "nagana" et d'autres trypanosomes de chevaux (*T. dimorphon*, *T. equiperdum*), transmission de *T. gambiense* et *T. rhodesiense* parasites humains à la poule, à la souris et aux singes. Observation de l'immunité active et passive chez *T. lewisi*, action trypanocide du sérum.

*C. Identification des trypanosomes pathogènes*

Utilisation de l'épreuve d'immunité croisée entre deux trypanosomes A et B. Si un animal immunisé pour A l'est aussi pour B, on peut affirmer que A et B appartiennent à la même espèce (épreuve de Laveran et Mesnil).

Grâce à ce procédé, trois trypanosomiasis de chevaux ont pu être distinguées : la "nagana" (Afrique), la "surra" (îles de l'Océan Indien) et le "mal de Caderas" (Amérique du Sud).

Il convient également de rappeler qu'en 1906 l'Institut Pasteur avait organisé une mission conjointe avec la Société de Géographie au Congo pour y étudier la maladie du sommeil (trypanosomiasis africaine). Y participaient G. Martin, E. Roubaud et A. Leboeuf qui fondèrent ainsi à Brazzaville une filiale de la maison mère. Son futur directeur sera Eugène Jamot, le vainqueur des trypanosomes au Cameroun.

*D. Chimiothérapie*

Mesnil a très bien résumé la question en 1926 dans son chapitre d'un livre collectif (4) dont parmi les treize auteurs, huit étaient des pasteuriens (5).

Il y rappelle notamment que dès 1901 il avait entrepris avec Laveran des essais de traitement de la "nagana" (due à *T. brucei*) par l'acide arsénieux et le sérum humain, puis qu'en 1904 Ehrlich et Shiga avaient montré l'action efficace du *trypanrot* (couleur de benzidine).

Cette thérapeutique fut reprise par M. Nicolle et Mesnil (1906) avec le *trypanobleu* (tolidine + amidonaphthol disulfonique) expérimenté sur des souris infectées expérimentalement.

D'autres substances chimiques s'avérèrent avoir une action trypanocide (afridol bleu et violet, série du triphénylméthane, série des arsenicaux : atoxyl découvert par Béchamp dès 1863, tryparsamide, phénylarsinates, arsénobenzènes, série des antimoniaux, ruthénium, trypaflavine, etc...).

En ce qui concerne ces recherches sur la chimiothérapie des maladies à protistes, il convient de rappeler l'importante contribution d'Ernest Fourneau (1872-1949) (6), chi-

miste et pharmacien nommé en 1911 chef du service de chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur.

Fourneau et ses collaborateurs Jacques et Thérèse Tréfouel (7), Daniel Bovet (futur Prix Nobel) et Federico Nitti mirent au point divers remèdes chimiques tels que le stovarsol actif contre le tréponème de la syphilis, les amibes et les *Plasmodium* et son isomère l'orsanine supérieur à la tryparsamide et à l'atoxyl dans le traitement des trypanosomiasés.

Plus tard, Tréfouel devait montrer l'activité du moranyl (309 F) contre les trypanosomes et celle de la rhodoquine (710 F) une quinoléine agissant sur les *Plasmodium*.

E. Races résistantes aux médicaments et aux sérums.

Des races du trypanosome *T. gambiense* résistent à la benzidine et d'autres de *T. evansi* à l'atoxyl (Mesnil et Brimont 1908) tandis que des souches de trypanosomes humains (*T. gambiense*, *T. rhodesiense*) peuvent devenir résistantes au sérum humain (Mesnil et Brimont 1909, Mesnil et Blanchard 1916).

Toutes ces recherches de Laveran et Mesnil furent récapitulées dans un volume intitulé : *Trypanosomes et trypanosomiasés* (1<sup>re</sup> édit. 1904, 417 p. ; 2<sup>e</sup> édit. 1912, 1.008 p.).

Pour ce qui est des *Leishmania*, ils avaient décrit en 1903-04 l'agent du kala-azar (leishmaniose viscérale) sous le nom de *Piroplasma donovani* transféré par Ross (1903) dans le genre *Leishmania*, en hommage à Leishman qui l'avait découvert, le genre *Piroplasma* désignant de nos jours des hématozoaires de la classe des Sporozoaires (aujourd'hui Apicomplexa).

Puis Mesnil, M. Nicolle et Remlinger (1904) précisaient la morphologie du parasite du "bouton d'Orient" que Borowsky (1898) avait reconnu être un protiste décrit par Wright (1903) sous le nom de *Leishmania tropica*.

En 1914, Laveran publiait, seul, le fascicule "Paludisme et Trypanosomiase" (150 pages) dans le *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique* de Brouardel et Gilbert et, en 1917, sa monographie intitulée : *Leishmanioses (kala-azar, bouton d'Orient, leishmaniose américaine)* qui ne compte pas moins de 520 pages.

## 2. Autres contributions

Le temps qui nous est imparti nous empêche de nous étendre en détail sur l'oeuvre d'autres éminents protistologues pasteurien.

Il faut cependant rappeler les travaux de protistologie médicale de Charles Nicolle, Prix Nobel (1928) qui portent principalement sur les leishmanioses et sur la toxoplasme (8).

Il montra avec Comte (1907-08) qu'en Tunisie le chien constituait un "réservoir" de *L. donovani* qu'avec Sicre il réussit à cultiver sur la gélose au sang (milieu dit N-N-N=Novy-Neal-Nicolle). A propos de la leishmaniose canine, ce dernier écrivait spirituellement à Mesnil "on ne dit plus kala-azar mais kala-Azor".

Nicolle et Manceaux (1908) découvrirent le toxoplasme (*Toxoplasma gondii*) chez un rongeur du Sud tunisien, le gondi (*Ctenodactylus gundi*) et comme l'a récemment rappelé le Professeur L. Brumpt (8), la souche fut transmise à Laveran qui, de son côté, avait vu dès 1900 un indiscutable toxoplasme (*T. avium*) chez un oiseau (*Padda*) de Sumatra.

Les contributions d'Edouard Chatton (1883-1947) (qui fut un des plus grands protistologues de ce siècle) aux protistes d'importance médicale furent réalisées aux Instituts Pasteur de Paris et de Tunis de 1907 à 1919 et concernent des amibes, Flagellés et Sporozoaires.

Pour ce qui est des amibes, il fut un des premiers à montrer en 1912 que des genres libres, tel *Vahlkampfia*, pouvaient à l'occasion devenir pathogènes pour l'homme. Il étudia également le développement de l'amibe dysentérique (*Entamoeba dysenteriae*) chez le cobaye et le chat et préconisa l'emploi du biodure de bismuth beaucoup plus efficace comme amoebicide que l'émétine.

Avec Ch. Nicolle et G. Blanc, Chatton étudia le "bouton d'Orient" et s'inocula en 1913-14 *L. tropica* pour observer l'évolution de la lésion cutanée.

Dans le domaine des Sporozoaires, Chatton étudia avec Mesnil et Pérard (1913) la toxicité des extraits de sarcosporidies (sarcocystine que l'on sait aujourd'hui être une toxine protéique). En 1917, Chatton et Blanc consacrèrent une importante étude au toxoplasme dont ils montrèrent la faible spécificité parasitaire et les affinités avec les Coccidies qui ont été confirmées par les études ultrastructurales récentes.

Il faut également évoquer l'importante oeuvre des frères Sergent (Etienne, 1878-1948) et Edmond (1876-1969) et de leurs collaborateurs H. Foley, L. Parrot, G. Senevet, A. Donatien, F. Lestoquard, A. Catanei, etc... à l'Institut Pasteur d'Algérie fondé dès 1894.

Parmi les parasitoses humaines qui y furent étudiées figurent le paludisme, le bouton d'Orient, le kala-azar et en ce qui concerne celles des animaux domestiques le "debab" et la dourine (trypanosomiasis à *T. berberum* et *T. equiperdum*), les piroplasmoses bovines, ovines et équines.

La liste des publications de cet Institut n'en comprend pas moins de 1.214 parues entre 1900 et 1934, dont plus de 450 concernent ces diverses maladies et leurs agents (9).

Les frères Sergent publièrent en outre deux ouvrages destinés au grand public : *L'Armée d'Orient délivrée du paludisme* (Paris 1932) et *Histoire d'un marais algérien* (Alger 1947) relatant l'assainissement du marais des Ouled Mendil près d'Alger.

Edmond Sergent et L. Parrot sont également les auteurs d'un important volume intitulé : *Contribution de l'Institut Pasteur d'Algérie à la connaissance du Sahara, 1900-1960* (Alger 1961) où sont rappelées les recherches effectuées dans le Sud algérien depuis le début du siècle sur le paludisme, les leishmanioses et leurs insectes vecteurs (anophèles et phlébotomes).

Parmi les disciples et collaborateurs de F. Mesnil, il faut citer Pierre Nicolle (1898-1984), le fils de Ch. Nicolle (10) dont nous avons évoqué la vie et l'oeuvre ici-même et qui, au début de sa carrière à l'Institut Pasteur de Paris (1932) étudia dans le laboratoire de la rue Falguière divers Flagellés parasites (*Leptomonas*, *Trypanosoma*) et précisa avec Marguerite Lwoff et Maurice Mathias la biologie des *Triatoma*, punaises d'Amérique du Sud qui transmettent l'agent de la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzi*).

Nous devons également rappeler les travaux de Marguerite Lwoff sur la physiologie des amibes et des Flagellés parasites (*Trypanosoma*, *Trichomonas*) réalisés dans le service de Mesnil.

Dans un important mémoire : *Recherches sur la nutrition des Flagellés Trypanosomides* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1933) et dans son ouvrage ultérieur : *Recherches sur le pouvoir de synthèse des Flagellés Trypanosomides* (1940), M. Lwoff a étudié les facteurs de croissance utilisés par ces protistes (hématine, aneurine, acide ascorbique, cholestérol).

André Lwoff (né en 1902), Prix Nobel de médecine en 1965 est l'auteur de nombreux et importants travaux de protistologie qui précédèrent ses recherches de physiologie bactérienne puis de virologie et de biologie moléculaire.

Il fut chef de laboratoire dans le service de Mesnil à l'Institut Pasteur et lui dédia sa monographie sur les Ciliés Apostomes réalisée en collaboration avec Chatton (1935). Il avait précédemment publié un ouvrage intitulé : *Recherches biochimiques sur la nutrition des protozoaires* (1932) et avait étudié (avec J. Colas-Belcour) (10 bis), le rôle des bactéries et des champignons dans les cultures de trypanosomes (1934) et la synthèse de l'aneurine chez *Acanthamoeba* (1938). A. Lwoff est le dernier survivant des élèves de Mesnil.

Il faut encore mentionner Robert Deschiens (1893-1978) qui fut successivement assistant (1926) puis chef de laboratoire (1936) dans celui de Mesnil qu'il dirigea de 1941 à 1963.

Il se consacra essentiellement à l'étude des amibes et de l'amibiase dont il fut un grand spécialiste et fut également Secrétaire Général de la Société de Pathologie exotique (11).

Son collaborateur, Louis Lamy (12), a rappelé ses travaux et notamment les recherches entreprises de 1934 à 1936 sur la présence d'*Entamoeba dysenteriae* dans les eaux d'égout et la différenciation entre ses formes pathogènes et celles inoffensives (*E. moshowskii*, souche Lando, etc...) s'apparentant à celle décrite sous le nom d'*E. dispar* par notre maître Emile Brumpt (1877-1951) qui fut souvent en rivalité avec Mesnil et ses élèves.

Mais il est maintenant temps de conclure.

La protistologie médicale fit preuve d'une remarquable et féconde continuité pendant les cinquante premières années d'existence de l'Institut Pasteur de Paris prolongé par ceux établis sur le continent africain (Alger, Tunis, Brazzaville, etc...).

Les fondateurs et initiateurs de cette discipline furent Laveran et Mesnil dont l'oeuvre considérable fut poursuivie par toute une pléiade de disciples.

On connaît bien, même dans le grand public, l'importance de l'oeuvre malariologique de Laveran couronnée par le Prix Nobel mais moins le rôle fondamental que joua Mesnil à l'Institut Pasteur.

Le Dr A. Delaunay (1) a opportunément rappelé sa "douce et implacable énergie" et le fait qu'il devint "le guide respecté et aimé d'un grand nombre de médecins coloniaux" qui, lors de leurs séjours parisiens, venaient travailler dans son laboratoire (13).

"Si Mesnil n'avait pas existé, ajoute encore A. Delaunay, l'oeuvre des Instituts Pasteur d'Outremer n'eût pas été si grande".

En définitive, l'apport de l'Institut Pasteur à l'étude de la protistologie médicale de 1888 à 1938 (date de la mort de Mesnil) a été considérable, qu'il s'agisse de l'étude morphologique des parasites, de leurs cycles, de leurs insectes vecteurs, de l'épidémiologie,

de la prévention et du traitement des maladies occasionnées. Tout ceci méritait, semble-t-il, d'être rappelé à l'occasion du centenaire de l'illustre établissement que nous célébrons aujourd'hui.

## NOTES ET RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Pour un rappel sommaire des contributions pasteurienne à la protistologie médicale et vétérinaire, cf A. DELAUNAY, *L'Institut Pasteur des origines à aujourd'hui*, Paris France-Empire, 1962 (p. 130-134).
- (2) Sur A. Laveran, cf M. PHISALIX, *Alphonse Laveran, sa vie, son oeuvre*, Paris, 1923 ; J. THÉODORIDÈS, Alphonse Laveran (1845-1922). A propos du cinquantenaire de sa mort, *Hist. Sci. méd.*, 7, 1973, 225-31 ; La contribution d'A. Laveran à l'étude des Sporozoaires (Hémosporidies exceptées) et des Myxosporidies, *Hist. et Nat.*, 17-18, 1981, 77-84. G. PERCEBOIS, Il y a un siècle Laveran découvrait l'hématozoaire du paludisme, *Ann. Méd. Nancy*, 20, 1981, 549-58. P. MOLLARET (cf. note 6 de notre Eloge, *supra*).  
Voir également : N. BERNARD, Alphonse Laveran et l'Institut Pasteur in : *Allocutions prononcées au Grand Amphithéâtre de la Sorbonne au cours de la cérémonie du 12 juillet 1945 (Centenaire A. Laveran)*, 37-42.  
Les papiers de Laveran (manuscrits, dessins, correspondance) sont conservés au Laboratoire d'Herpétologie du Muséum national d'Histoire naturelle : cf E.-R. BRYGOO, Les manuscrits autographes de Laveran et Ross du laboratoire d'Herpétologie du Muséum national d'Histoire naturelle de Paris, *Cahiers ORSTOM, Sér. Entom. méd. Parasit.* 18, 1980, 88-91 (Symposium Laveran).
- (3) Sur F. Mesnil, cf *Titres et Travaux scientifiques (1893-1920) de Félix Mesnil*, Laval 1921. M. CAULLERY, Félix Mesnil (1868-1938), *Presse méd.*, 12 mars 1938, 401-2 ; C. PÉRARD, Félix Mesnil (1868-1938), *Rev. Pathol. comp. Hyg. gén.*, 37, 1938, 561-66 ; G. RAMON, Notice nécrologique sur Félix Mesnil (1868-1938), *Bull. Acad. Méd.*, 119, 1938, 241-47 ; E. ROUBAUD, Nécrologie : F. Mesnil (1868-1938), *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 31, 1938, 173-77.  
J. THÉODORIDÈS, La contribution de Félix Mesnil (1868-1938) à l'étude des Sporozoaires, *Colloque Centenaire Institut Pasteur*, Paris, juin 1988.
- (4) F. MESNIL, L'évolution de la chimiothérapie dans les maladies à parasites animaux, in : *Les progrès récents de la thérapie anti-infectieuse*, Paris, 1926 (ouvrage collectif), 80-111.
- (5) Ce sont : F. d'Hérelle, F. Mesnil, A.-T. Salimbeni, L. Martin, A. Pettit, A. Calmette, A. Besredka, C. Levaditi.
- (6) Cf J.-P. FOURNEAU, Ernest Fourneau, fondateur de la chimie thérapeutique française : feuillets d'album, *Rev. Hist. Pharm.*, 34, n° 275, 1987, 335-55.
- (7) P. LÉPINE, Notice nécrologique sur Jacques Tréfouel (1897-1977), Académie des Sciences, Paris, 1977, 6p.
- (8) L. BRUMPT, L'oeuvre de Ch. Nicolle en Protozoologie, *Bull. Acad. Méd.*, 170, 1986, 293-99.
- (9) *Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie, 1900-1934*, Alger, 1934.
- (10) J. THÉODORIDÈS, Pierre Nicolle (1898-1984), *Hist. Sci. méd.*, 19, 1985, 21-27.
- (10 bis) Le docteur Jacques Colas-Belcour (1894-1974) que j'ai bien connu dans les années 1950-60 avait travaillé avec E. Roubaud dans le service de Mesnil après un séjour à l'Institut Pasteur de Tunis. Sa thèse de médecine soutenue en 1928, consacrée aux phlébotomes vecteurs des

leishmanioses avait été réalisée dans le laboratoire d'E. Brumpt à la Faculté de Médecine de Paris. Par la suite, il poursuivit ses recherches sur les trypanosomes, les leishmanies et leurs insectes vecteurs.

- (11) R. DESCHIENS résuma son oeuvre dans un important ouvrage (avec C. Coste) : *L'Amibiase et l'amibe dysentérique*, Paris, 1965.
- (12) L.-H. LAMY, Sur un point particulier de la contribution de Robert Deschiens à la connaissance des amibes, *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 71, 1978, 502-08.
- (13) L. LAPEYSSONIE, *La Médecine coloniale, Mythes et Réalités*, Paris, 1988 (cite Mesnil à plusieurs reprises mais lui donne le prénom de "Ferdinand", p. 159).

#### SUMMARY

*The contribution of the Institut Pasteur to medical protozoology during its first fifty years (1888-1938) is very important.*

*It concerns chiefly malaria, trypanosomiasis, leishmaniasis and various other diseases induced by pathogenic protozoa (amoebiasis, toxoplasmosis, etc...).*

*Its initiator was A. Laveran, the discoverer of the parasite of malaria to whom succeeded his collaborator F. Mesnil who had also several pupils and collaborators of which the most important are quoted here.*

*An important part of the research on protozoa undertaken in the Institut Pasteur deals with the chemotherapy of the diseases they induce in man which benefited much of the work of E. Fourneau and the Tréfouels.*

*Medical protozoology was also dealt with in the Instituts Pasteur of Tunis and Algiers under the impulse of Ch. Nicolle and the Sergent brothers.*