

# Paul-Louis SIMOND et la mission MARCHOUX au Brésil.

D. Tran, C. Chastel & A. Cenac

UFR de médecine, Université de Bretagne occidentale, 22 avenue Camille Desmoulins, BP 815,29285 Brest Cedex, France.

Manuscrit n° 1963/PLS 4.Journée SPEen hommage à Paul-Louis SIMOND.

*Summary:* Paul-Louis SIMOND and the MARCHOUX Mission in Brazil.

*In 1900 the role of a particular mosquito called Stegomyia fasciata in the transmission of yellow fever was proved by a board of American medical officers. This discovery was the beginning of several scientific missions in South America, mostly in Brazil.*

*As yellow fever was increasing in its West African colonies, the French government decided to send a scientific mission to Rio de Janeiro, to find new ways of prevention against the disease. Under the authority of the Institut Pasteur, Paul-Louis SIMOND, who had just discovered the role of the flea in the transmission of plague, was designated to carry through this mission together with Emile MARCHOUX and Alexandre SALIMBENI, eminent Pasteurians like him.*

*From November 1901 to May 1905, the three men studied the epidemiological and clinical aspects of the disease in Rio. They worked on the intermediate host's entomology, the Stegomyia female mosquito, improving the knowledge of yellow fever and its means of transmission. They also realized experiments on 25 healthy volunteers, submitting them to the bite of infected mosquitoes. They were among the first to proceed to yellow fever vaccinations by means of virulent serum heated to 55°C or filtered. Their work led to the establishment of new sanitary rules to prevent the spread of the disease. This contributed to the success of the "yellow fever campaign" initiated by Oswaldo Cruz in the town of Rio. One of the most original contribution of their studies was to show that the yellow fever agent (which was still unknown) could be transmitted from an infected female Stegomyia to its eggs and larvae.*

*After this mission, the French authorities were able to fight yellow fever efficiently in their African colonies as well as in the West Indies and French Guyana.*

*Résumé :*

*En avril 1900, devant la recrudescence de la fièvre jaune dans ses colonies d'Afrique occidentale, le gouvernement français décidait l'envoi d'une mission scientifique à Rio de Janeiro, afin de trouver de nouveaux moyens pour prévenir la maladie. Cette mission allait être placée sous la direction de l'Institut Pasteur et de son directeur Emile ROUX. Paul-Louis SIMOND, auréolé de ses récents travaux sur la transmission de la peste, fut désigné par Roux pour mener à bien cette mission, aux côtés d'Emile MARCHOUX et Alexandre SALIMBENI.*

*Les trois hommes arrivent à Rio en novembre 1901. Ils y resteront trois ans et demi au cours des quels ils étudient les aspects cliniques, microbiologiques et épidémiologiques de la maladie. Ils réalisent les premières tentatives de vaccination sur des volontaires sains, à l'aide de sérum virulent chauffé à 55° C ou filtré sur bougies de porcelaine. En mars 1905, ils démontrent que le microbe de la fièvre jaune peut se transmettre de la femelle Stegomyia à ses œufs puis aux larves issues de ces œufs, donnant ainsi naissance à des moustiques infectants. Ce concept de transmission verticale, totalement nouveau à l'époque, ne sera véritablement admis que 75 années plus tard.*

*À l'issue de cette mission, SIMOND et MARCHOUX énonceront de nouvelles mesures sanitaires qui ne tarderont pas à donner des résultats spectaculaires dans la ville de Rio. Ces mêmes mesures seront également appliquées avec succès dans toutes les colonies françaises touchées par le fléau.*

*yellow fever*  
*SIMOND Paul-Louis (1858-1947)*  
*MARCHOUX mission*  
*Aedes aegypti*  
*(Stegomyia fasciata)*  
*Brazil*  
*South America*

*fièvre jaune*  
*SIMOND Paul-Louis (1858-1947)*  
*mission MARCHOUX*  
*Aedes aegypti*  
*(Stegomyia fasciata)*  
*Brésil*  
*Amérique latine*

Le nom de Paul-Louis SIMOND est communément rattaché à la découverte, en juin 1898, de la transmission de la peste par la puce du rat. Bien que reconnue et admise tardivement par le monde médical, cette découverte fut un point capital et déterminant, en cette fin de XIX<sup>ème</sup> siècle, dans la lutte contre ce fléau. Pourtant, il serait injuste de cantonner ce grand scientifique dans ses recherches sur la peste. Ses qualités de médecin, son intuition et son sens de l'observation ont pu s'exprimer

dans bien des domaines de l'infectiologie. La fièvre jaune représente un de ces divers pôles d'intérêt où il s'est investi largement aux côtés d'autres scientifiques. L'exposé qui va suivre a pour prétention de faire la lumière sur près de cinq années d'études réalisées par P. L. SIMOND, sur la fièvre jaune. Ces travaux, effectués à Rio de Janeiro entre 1901 et 1905, en compagnie de Emile MARCHOUX et Alexandre SALIMBENI, ont été à l'origine de l'assainissement de cette ville par Oswaldo

CRUZ, et ont contribué à combattre cette maladie qui faisait alors des ravages en Amérique latine, aux Antilles, mais également dans les colonies françaises d'Afrique Occidentale. Notre récit repose principalement sur les divers documents conservés par P. L. SIMOND lui-même, et légués récemment au service des archives de l'Institut Pasteur à Paris.

Afin de mieux situer l'œuvre de SIMOND, il faut rappeler que la fièvre jaune est, en ce début de XX<sup>ème</sup> siècle, une affection déjà ancienne. Bien connue aux Amériques, puisque la première épidémie identifiable remonte à 1648 au Yucatan, elle a ensuite été retrouvée sur toute la côte est du continent américain allant des États-Unis jusqu'au Brésil, en passant par les Antilles et la Guyane. Bien connue également en Afrique occidentale française où elle revient périodiquement de 1830 à 1901 (épidémies à Gorée, à St-Louis, à Grand Bassam). Bien connue enfin en Europe puisqu'elle est décrite pour la première fois de manière épidémique à Cadix en Espagne dès 1700, à Lisbonne au Portugal en 1723 et à Livourne en Italie en 1804. En France, on retrouve dès 1802 des cas de fièvre jaune importés par des navires en provenance des pays d'endémie, notamment dans les ports de Brest et de Marseille. C'est en 1861, à St-Nazaire, que fut recensé le plus grand nombre de malades puisqu'environ 20 cas furent dénombrés parmi des ouvriers et des matelots ayant été en contact avec un navire en provenance des pays infectés, sans qu'on puisse pour autant parler d'épidémie (3). Rappelons enfin que la fièvre jaune constitua longtemps un obstacle à l'expansion coloniale tant en Amérique latine qu'en Afrique, faisant des ravages au sein des garnisons et des navires de commerce et qu'elle fut l'un des facteurs qui contribua à l'échec du percement du canal de Panama par les Français pour aboutir, en 1889, au scandale financier de la Compagnie universelle du canal interocéanique dirigée par Ferdinand de LESSEPS.

Mais que savait-on sur cette maladie et son mode de propagation en ce début de XX<sup>ème</sup> siècle? Au cours du siècle précédant, plusieurs théories furent avancées pour expliquer le fléau. Certains attribuaient la maladie à l'imprégnation par l'organisme d'agents mystérieux, émanés du sol : "les miasmes". Ils justifiaient ainsi les mesures d'hygiène en vogue à l'époque: désinfection des vêtements et literie des malades. D'autres voyaient l'origine de la maladie dans les émanations dégagées par les matières organiques en décomposition dans les pays chauds (4). À la suite des travaux de PASTEUR sur le charbon et l'avènement de la microbiologie, un nouveau champ de recherche s'ouvrait enfin, encouragé par une série impressionnante de découvertes. Nombreux furent alors les chercheurs à affirmer avoir isolé l'agent de la maladie sous la forme d'une moisissure, d'une bactérie ou d'un protozoaire. Mais, à chaque fois, force était de constater que le microbe restait introuvable. Quant à son mode de transmission, c'est à partir de 1881 que Carlos FINLAY, médecin cubain travaillant à La Havane, évoqua le rôle d'un moustique particulier, le "*Culex mosquito*" (futur *Stegomyia fasciata* et actuel *Aedes aegypti*), comme agent de transmission de la maladie (5).

Il faudra pourtant attendre encore 20 ans pour qu'en 1901 une commission américaine, envoyée à Cuba pour élucider l'étiologie de la maladie, donne définitivement au *Stegomyia fasciata* le rôle d'hôte intermédiaire et de vecteur de la fièvre jaune. La doctrine de la transmission de la fièvre jaune était présentée pour la première fois par Walter REED en octobre 1900 à Indianapolis dans une note préliminaire (11) :

*"Le moustique sert d'hôte intermédiaire pour le parasite de la fièvre jaune et il est très probable que cette maladie se propage seulement par la piqûre de cet insecte."*

Une note additionnelle venait compléter la conclusion des travaux de la commission en février 1901 :

1) *Le moustique Stegomyia fasciata sert d'hôte intermédiaire au parasite de la fièvre jaune.*

2) *La fièvre jaune se transmet à l'individu non immunisé au moyen de la piqûre du moustique qui auparavant s'est nourri du sang d'un malade de cette infection.*

3) *Un intervalle de 12 jours ou plus semble nécessaire depuis l'infection pour que le moustique soit capable de transmettre le germe infectieux.*

Enfin la commission concluait que la propagation de la fièvre jaune peut être efficacement restreinte par les moyens destinés à la destruction des moustiques et à la protection des malades contre la piqûre de cet insecte. Les deux grands principes de la lutte contre la maladie étaient ainsi énoncés. Si, aujourd'hui, ces conclusions nous semblent évidentes, elles furent pourtant accueillies avec scepticisme par une partie du monde scientifique de l'époque, tant étaient forts les préjugés sur cette maladie. D'où la nécessité d'en apporter confirmation. Ce fut le rôle de plusieurs missions qui se déroulèrent notamment au Brésil, à São-Paulo et à Rio.

Devant la recrudescence de la maladie au Sénégal en avril 1900, où l'on dénombre 416 cas dont 225 décès en moins d'un an (7), et afin de ne pas compromettre le développement du commerce avec les colonies, le gouvernement décide l'envoi d'une mission scientifique à Rio de Janeiro, placée sous la direction de l'Institut Pasteur. Paul-Louis SIMOND, auréolé de ses travaux sur la transmission de la peste trois ans plus tôt, est chargé par Emile ROUX, directeur de l'Institut Pasteur, de mener à bien cette mission aux côtés d'Emile MARCHOUX et d'Alexandre SALIMBENI. Les trois hommes arrivent à Rio en novembre 1901 et se mettent au travail dès le début de l'épidémie en janvier 1902. Les cas de fièvre jaune ne manquent pas puisque l'on compte une dizaine d'entrées par jour à l'hôpital de São-Sebastian. Durant les quatre années que va durer la mission, les chercheurs français vont traverser quatre épidémies de fièvre jaune au cours desquelles ils vont accumuler observations, statistiques, analyses et expériences. Leurs études porteront tour à tour sur les malades admis à l'hôpital de São-Sebastian, sur le *Stegomyia fasciata* et sur d'autres moustiques rencontrés à Rio. Enfin, ils réaliseront un certain nombre d'expérimentations sur des volontaires sains.

Dans leur premier mémoire paru en novembre 1903 (9), les auteurs s'attacheront à définir des critères objectifs afin de reconnaître les cas de fièvre jaune. Il faut savoir qu'à cette époque il n'existait pas d'autre moyen diagnostique que le déroulement clinique de la maladie associé à son contexte épidémiologique. Bien souvent, les signes hémorragiques, l'ictère et l'albuminurie manquaient au tableau complet, et la maladie, limitée à une simple poussée fébrile, était alors facilement confondue à un accès palustre. À la suite de leurs observations, SIMOND et MARCHOUX montrèrent que les cas bénins de fièvre jaune étaient bien plus nombreux qu'on ne l'avait imaginé. Le 28 mars 1902, Emile ROUX écrit à SIMOND :

*"Une chose me frappe beaucoup, les Américains ont montré que le sang est virulent, et l'examen microscopique n'y montre rien que l'on puisse rapporter à une forme parasitaire. Dans ces conditions, il faudrait chercher du côté des virus invisibles..."*

Et de fait, toutes leurs tentatives de mise en évidence du microbe dans le sang des malades ou dans le corps des moustiques infectés restèrent vaines. Dans les carnets d'expériences de SIMOND, on retrouve dès le mois de mars 1902 (cinq mois après leur arrivée), une série de tentatives de transmission de la fièvre jaune à divers animaux de laboratoire (dont des singes

d'Afrique et d'Amérique) qui resteront là aussi infructueuses. En septembre, SIMOND écrit à un de ses amis :

“Pour le travail, je puis sans indiscrétion vous dire que les résultats sont jusqu'ici plutôt modestes et très disproportionnés (dans le sens d'infériorité) avec l'effort que nous avons fourni durant l'importante épidémie qui se termine à peine”.

Dans ces conditions, l'expérimentation sur l'homme allait donc pouvoir commencer. Ce n'était pas la première fois que des volontaires sains étaient exposés aux risques du virus amaril. Dès 1884, FINLAY lui-même avait tenté de reproduire expérimentalement la maladie, il est vrai dans un but de vaccination. Puis ce fut au tour de la commission américaine à La Havane de soumettre l'homme à la piqûre de moustiques infectés, avec les résultats que l'on sait. En cette année 1902, le monde scientifique est en ébullition devant les récentes découvertes de REED et ses collaborateurs. Nombreux sont alors les chercheurs qui vont s'attacher à les vérifier. Citons John GUITERAS à La Havane (6), Emilio RIBAS et Adolpho LUTZ à São-Paulo (2), ou encore PARKER, BEYER et POTHIER à Vera-Cruz (10). On ne saura sans doute jamais le tribut payé à la science par ces hommes “de bonne volonté”. Les publications officielles de la mission Pasteur ne font état d'aucun décès. Pourtant, les carnets d'expérimentation de SIMOND sont formels, au moins deux morts furent à déplorer. Il est sans doute facile, près de 100 ans après, de porter un jugement sur de telles pratiques. Sans vouloir minimiser leur responsabilité, disons simplement que ces chercheurs étaient souvent les premiers à s'exposer aux risques de la maladie et que certains d'entre eux, comme LAZEAR à Cuba ou MYERS à Parà, le payèrent de leur vie.

Les premières expériences se borneront à vérifier que la fièvre jaune se transmet bien par piqûre de moustiques infectés sur un malade aux trois premiers jours de la maladie. Mais très vite, ils réalisent les premières tentatives de vaccination, d'abord à l'aide de sérum virulent chauffé à 55° C, puis par du sérum virulent filtré sur bougie de porcelaine. Mais c'est avec des injections de sérum de convalescents qu'ils obtiennent les meilleurs résultats. L'expérience consiste à injecter, à un individu non immunisé, le sérum d'un malade ayant récemment développé la maladie, et de le soumettre ensuite à la piqûre d'un moustique infecté. Aucun des sujets ainsi préparés ne développera la maladie. Cette technique fut également testée sur des cas aigus de fièvre jaune avec un certain succès.

Pourtant, SIMOND et MARCHOUX resteront prudents quant à l'interprétation de ces résultats, reconnaissant les limites de leurs expériences (absence de cas témoins; faible nombre de cas). Il n'en demeure pas moins que ces essais de sérothérapie préventive et curative furent sans doute les premiers du genre en matière de lutte contre la fièvre jaune, à une époque où d'autres en sont encore à vérifier la théorie du moustique.

Dans leur deuxième mémoire publié en janvier 1906 (8), SIMOND et MARCHOUX attirent l'attention sur une microsporidie, parasite du *Stegomyia*, qu'ils nomment *Nosemaste gomyae*. Ils remarquent que ce parasite peut se transmettre héréditairement de la femelle *Stegomyia* aux œufs qu'elle pond, puis aux larves issues de ces œufs. Forts de cette observation, ils vont tenter de démontrer que le microbe de la fièvre jaune peut également se transmettre de façon verticale d'un moustique à sa descendance. L'expérience réalisée dans ce but à partir du mois de février 1905 est tout à fait remarquable. Ils élèvent des larves issues de femelles *Stegomyia* infectées, qui ensuite donnent des insectes parfaits douze jours plus tard. Ils font alors piquer, par ces moustiques, un homme non immunisé. Quatre jours plus tard, ce dernier présente les premiers symptômes de la fièvre jaune. Confrontant cette nouvelle

donnée aux observations épidémiologiques de la fièvre jaune, ils conclurent que ce mode de transmission reste exceptionnel dans la nature et qu'il joue un rôle extrêmement réduit dans la propagation du virus. Cependant, en matière de prophylaxie, ce fait aura une grande importance car il soulignera la nécessité de détruire non seulement les moustiques adultes mais également les œufs et les larves.

Un autre volet de leurs travaux sera l'analyse épidémiologique de la fièvre jaune à Rio depuis 1890. Les conclusions qu'ils en tirent sont remarquables dans le sens où elles vont à l'encontre de certaines idées largement répandues chez la plupart de leurs contemporains. À cette époque, on considérait que les enfants avaient une immunité naturelle qui les protégeait contre la maladie et qu'ils perdaient au fur et à mesure de leur vie. Cette théorie était fondée sur le fait que la mortalité infantile était peu influencée par les épidémies de fièvre jaune. SIMOND et MARCHOUX démontrèrent que la réceptivité à la fièvre jaune était la même à tous les âges et que les enfants développaient souvent une forme bénigne de la maladie qui n'était donc pas reconnue comme telle, mais qui suffisait à les immuniser. Il faut se rappeler qu'à l'époque, le diagnostic de la fièvre jaune reposait uniquement sur des critères cliniques basés sur une conception très stéréotypée de la maladie. On décrivait une phase congestive marquée par une très forte poussée fébrile, suivie d'une amélioration transitoire avant l'apparition de l'ictère et des signes hémorragiques tels que les vomissements de sang noir (“*vomito negro*”). Ce déroulement typique des cas graves était absent dans les formes frustes. À cette époque également, beaucoup d'observateurs pensaient que les autochtones étaient naturellement protégés contre la fièvre jaune. Et de fait, dans les statistiques de mortalité d'une épidémie, il était bien établi que les adultes natifs figurent en nombre insignifiant par rapport aux adultes étrangers. SIMOND et MARCHOUX démontrèrent que nombre d'autochtones présentaient des épisodes fébriles anodins qui étaient en fait des réels cas de fièvre jaune passés inaperçus. À partir de ces deux constatations, ils établirent que les adultes natifs étaient immunisés par une première atteinte demeurée inaperçue au cours de la petite enfance, et que cette immunité relative, régulièrement entretenue par des récurrences, les mettait à l'abri des formes graves de la maladie.

À la fin de l'année 1903, les travaux de la mission étaient suffisamment avancés pour permettre de tirer les premières conclusions pratiques et d'énoncer les nouveaux principes de la prophylaxie :

- destruction des moustiques et des larves de manière systématique,
- protection des malades contre la piqûre du *Stegomyia* à l'aide de cage en toile métallique.

L'assainissement de la ville de Rio allait donc pouvoir commencer, et ce sera à un jeune bactériologiste brésilien, le docteur Oswaldo CRUZ, nommé directeur fédéral de la santé publique, que sera confiée cette lourde tâche. Réalisée de manière draconienne par les services de prophylaxie de la ville, la destruction des moustiques ne tardera pas à donner des résultats spectaculaires. Le nombre de décès par fièvre jaune, toujours supérieur à 300 pour chaque épidémie, tombera à 50 pour l'épidémie de 1904. À partir de 1906, CRUZ pourra enfin affirmer que la fièvre jaune n'existe plus sous sa forme épidémique à Rio.

Si les nouvelles conceptions de la maladie impliquèrent un changement radical dans la lutte contre ce fléau, ce fut probablement sur le commerce maritime international qu'elles

allaient avoir le plus de répercussions. À cette époque, la vieille théorie des miasmes continuait à avoir de nombreux adeptes, paralysant le trafic des ports par d'interminables mesures de quarantaine. Les travaux de SIMOND et MARCHOUX montrèrent une nouvelle fois que de telles mesures étaient inutiles et qu'il fallait revoir entièrement les mesures sanitaires dans les ports. SIMOND résume ainsi les nouvelles recommandations : "En toute circonstance où il s'agit de défendre un pays contre l'introduction de la fièvre jaune, le médecin hygiéniste doit se souvenir :

- 1) que l'existence dans leur pays de *Stegomyia fasciata* est la condition d'une épidémie amarile,
- 2) qu'un malade n'est dangereux que s'il existe dans la région des *Stegomyia fasciata*,
- 3) que si cette espèce est présente, ce n'est pas une quarantaine infligée aux arrivants (...) qui empêchera le développement de la fièvre jaune, mais l'observation journalière de chaque individu suspect pendant une durée égale à celle de l'incubation,
- 4) que les désinfections d'effets, de marchandises ou de tout autre objet n'ont aucune valeur."

Comme on vient de le voir, les travaux de SIMOND et MARCHOUX eurent des répercussions quasi-immédiates sur la prise en charge des malades atteints de fièvre jaune. Ils furent parmi les premiers à appliquer les principes de la sérothérapie à cette maladie. La découverte de la transmission verticale du virus d'un moustique à sa descendance, bien qu'ayant peu d'influence sur le cours de l'épidémie, était à l'époque un concept complètement nouveau qui ne sera réellement admis que 75 ans plus tard (1). Enfin, les études épidémiologiques et les expériences minutieuses qu'ils réalisèrent à Rio permirent non seulement de mieux comprendre la maladie, mais débouchèrent sur une nouvelle politique d'assainissement.

Dans un rapport présenté au congrès colonial de Marseille, le 6 septembre 1906, SIMOND terminait son exposé par ces mots : "...l'administration doit se pénétrer de cette vérité, que la prospérité économique de chacune de nos colonies est subordonnée à sa prospérité sanitaire."

À partir de ce moment, les autorités françaises allaient pouvoir lutter efficacement contre le fléau, tant en Afrique occidentale qu'aux Antilles et en Guyane.

## Références bibliographiques

1. AITKEN THG, BEATY BJ & TESH RB - Transovarial transmission of yellow fever virus in *Stegomyia fasciata* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*, 1980, **29**, 125-132.
2. BARRETO LP, BARROS A & RODRIGUES A - *Revista Med São Paulo*, 1903, **6**, 69-73.
3. CHANTEMESSE A & BOREL F - *Moustiques et fièvre jaune*. Paris, Ballière, 1905, p. 20.
4. CORRE A - *Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds*. Paris, Douin, 1883.
5. FINLAY C - *Ann Real Acad Sci Med Habana*, 1881, **18**, 147-169.
6. GUIERAS J - *Am Med*, 1901, **2**, 809-817.
7. KERMORGANT A - Epidémie de fièvre jaune du Sénégal en 1900. *Ann Hyg et Méd Coloniale*, juill-août-sept. 1901.
8. MARCHOUX E & SIMOND PL - Etudes sur la fièvre jaune, deuxième mémoire. *Ann Inst Pasteur*, janv. 1906, **25**, 16-40.
9. MARCHOUX E, SIMOND PL & SALIMBENI A - Etudes sur la fièvre jaune, premier mémoire. *Ann Inst Pasteur*, nov. 1903, **17**, 665-728.
10. PARKER HB, BEYER GE & POTHIER OL - A study of the etiology of yellow fever. *Yellow Fever Institute, Report of working party n°1*, 1903, **13**, 1-48
11. REED W, CARROLL J, AGRAMONTE A & LAZEAR J - The etiology of yellow fever, a preliminary note. *Philadelphia Med J*, 1901, **6**, 790-796.



(archives photographiques Musée Pasteur)

Carlos SEIDL et Paul-Louis SIMOND, Fazenda do Tyrol, Brésil.