

CONFÉRENCE HISTORIQUE

Le centenaire de la découverte du virus de la fièvre jaune et de sa transmission par un moustique (Cuba 1900-1901).

C. Chastel

Laboratoire de virologie, Faculté de Médecine, 29285 Brest Cedex.

Manuscrit n°DK/0. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en Afrique" (Dakar, octobre 2001). Accepté 15 octobre 2002.

Summary: Centenary of the discovery of yellow fever virus and its transmission by a mosquito (Cuba 1900-1901).

During the 17th, 18th and 19th centuries, yellow fever has been an ordinary scourge in American cities. In the early part of the 20th century, a main discovery has been achieved in Havana city, Cuba, leading to direct consequences for tropical medicine, public health and virology. There, the U.S. Army yellow fever commission headed by Walter REED proved that yellow fever was a viral disease transmitted by a specific mosquito, Stegomyia fasciata, in fact Aedes aegypti L. The idea that vomito negro would be spread by mosquito bites was not a new one. It has already been postulated, since 1881, by Carlos FINLAY, a Cuban physician, who has attempted to prove experimentally his hypothesis in human beings, but without real success. The U.S. Army commission quickly demonstrated two essential facts ignored by C. FINLAY, which explained his failure. To be able to transmit yellow fever, Ae. aegypti had to bite a patient during the first three days of the disease (viraemia), and then, a delay of about 12 days was necessary before the mosquito would be ready to transmit the disease to a non immune human (the virus replication time inside the insect). Since the role of mosquito in spreading yellow fever was established, an efficient means to fight the scourge was available, i.e., the mosquito extermination. This concept was quickly applied leading to the complete clean up of Cuba (1901) and the Panama isthmus (1907).

Résumé :

Tout au long des XVII^e, XVIII^e et XIX^e siècles, la fièvre jaune a constitué un fléau habituel des villes américaines. Au tout début du XX^e siècle, une découverte capitale a été réalisée à La Havane, Cuba, avec des conséquences immédiates en médecine tropicale, en santé publique et en virologie. Une mission médicale de l'armée américaine, dirigée par le major Walter REED, a établi expérimentalement que la fièvre jaune était une maladie virale transmise par un moustique spécifique, Stegomyia fasciata, notre Aedes aegypti L. L'idée que le vomito negro puisse être transmis par la piqûre d'un moustique n'était pas entièrement nouvelle. Elle avait été déjà formulée, en 1881, par le médecin cubain Carlos FINLAY qui avait tenté d'en apporter la preuve expérimentale chez l'homme, mais sans grand succès. La mission américaine établit rapidement deux faits essentiels, ignorés de C. FINLAY et qui expliquent ses échecs. Pour être capable de transmettre la fièvre jaune, Ae. aegypti : 1- devait piquer un malade dans les trois premiers jours de la maladie (la période de virémie); 2- ne devenait ensuite capable de transmettre l'infection à un sujet réceptif qu'après un délai d'environ 12 jours (le temps nécessaire pour que le virus se multiplie chez le moustique). Le rôle vecteur du moustique étant établi, on disposait enfin d'un moyen de lutte efficace contre la fièvre jaune: la destruction d'Ae. aegypti. Appliquée immédiatement sur le terrain, cette méthode permit d'assainir rapidement Cuba (1901) et l'isthme de Panama (1907).

**urban yellow fever
Aedes aegypti
history of medicine
Carlos FINLAY
Walter REED
Cuba, 1900-1901
Caribbean middle America**

**fièvre jaune urbaine
Aedes aegypti
histoire de la médecine
Carlos FINLAY
Walter REED
Cuba, 1900-1901
Caraïbes**

Introduction

*"This disease is, par excellence, a disease of towns"
(J. C. NOTT, 1871).*

Les relations entre les États-Unis d'Amérique et Cuba ont toujours été plus ou moins conflictuelles et, ceci, dès la fin de la guerre hispano-américaine (1898). Toutefois, il y a un peu plus d'un siècle, elles ont eu au moins une conséquence heureuse pour le progrès de la médecine: la découverte, à La Havane, par une mission médicale américaine, du virus de la fièvre jaune, le premier virus pathogène identifié chez

l'homme. La même équipe démontra que la maladie était transmise par la piqûre d'un moustique (29, 33), une idée déjà avancée en 1881 par Carlos FINLAY (9). Ces acquis ont eu des conséquences immédiates pour la santé humaine car, en détruisant systématiquement le moustique vecteur, il fut possible d'assainir rapidement les foyers de peste amarile aussi avérés que Cuba et l'isthme de Panama.

Ce fut aussi une formidable avancée dans l'histoire de la Microbiologie, car les conclusions de la mission américaine conféraient aux "virus filtrants", en tant qu'agents pathogènes, une légitimité qui était loin de leur être reconnue (6). En fait, c'est

à La Havane, au tournant du XX^e siècle, que la virologie est née et que l'entomologie médicale a également trouvé une légitime consécration.

La fièvre jaune urbaine, avant 1900

Bien que la fièvre jaune soit très probablement d'origine africaine (7), c'est d'abord aux Amériques qu'elle a émergé, sous forme d'épidémies dévastatrices, peu de temps après la découverte du Nouveau Monde. Dès que des immigrants, d'origine européenne, ont constitué des communautés humaines assez nombreuses, éminemment réceptives et en voie d'urbanisation rapide, on a vu apparaître le *vomito negro* (nom donné à la fièvre jaune d'après l'un de ses symptômes les plus alarmants). Celui-ci a décimé les villes des Antilles, d'Amérique centrale, des États-Unis et du Brésil. Les immigrants blancs et les Amérindiens étaient les plus gravement atteints, alors que les esclaves noirs résistaient mieux (7).

Au XVII^e, XVIII^e et XIX^e siècles, et jusqu'au début du XX^e siècle, la fièvre jaune a constitué l'un des principaux obstacles à la mise en valeur du Nouveau Monde, provoquant la mort de dizaines de milliers de personnes, perturbant le commerce et stoppant la réalisation de grands travaux, comme le percement du canal de Panama, abandonné en 1885. Véhiculée par des bateaux infectés (malades, moustiques), la fièvre jaune a remonté dans le passé tout le bassin du Mississippi et s'est propagée le long de la côte Est des États-Unis, jusqu'à Boston au nord. De la même façon elle a diffusé vers les ports d'Europe (Lisbonne, Cadix, Gibraltar, St Nazaire, Barcelone, etc.), jusqu'à Swansea, dans le sud du Pays de Galles (12). Cette fièvre jaune était une maladie urbaine, liée au développement péri-domestique du moustique *Aedes aegypti*, mais on ne le savait pas encore.

Nous connaissons bien l'étendue de ses ravages grâce aux relations de deux épidémies de triste mémoire, bien étudiées sur le plan médical et épidémiologique: Philadelphie, en 1793, et la Nouvelle Orléans, en 1853.

L'épidémie de Philadelphie (juillet-novembre 1793)

C'était une fière cité, Philadelphie, en ce début d'été 1793; un été chaud et sec, faisant suite à un printemps précoce. La ville avait été fondée en 1682 par William PENN et d'autres quakers anglais. Elle était plutôt insalubre, mais son port, sur la Delaware, accueillait des navires venant de tous les ports du monde, en particulier des Antilles. Ses docks regorgeaient de coton, de produits manufacturés et de charbon. Rien ne laissait présager la catastrophe qui allait s'abattre sur ses 40000 habitants.

En juillet 1793, plusieurs bateaux, en provenance des Antilles et ayant à bord des malades, y firent escale. Ainsi, le sloop "Amélia", en provenance de Saint-Domingue, y débarqua sa cargaison de café. Son capitaine et cinq matelots étaient gravement malades... Plusieurs observateurs notèrent l'abondance des moustiques, mais personne n'en avait cure.

Les premiers cas survinrent à proximité du port, mais la nature exacte du mal fut discutée jusqu'au début de septembre, alors que 300 cas avaient déjà été recensés dont plusieurs formes foudroyantes, tuant les malades en seulement 12 heures. On parlait de grippe, d'un "catarrhe contagieux", d'une "fièvre d'automne"... Les médecins passaient plus de temps à se disputer à propos de la nature de la maladie qu'à s'occuper réellement du sort de leurs patients. Ceux-ci étaient souvent

abandonnés aux seuls soins de leurs serviteurs noirs, d'ailleurs d'un remarquable dévouement (21).

La personnalité médicale dominante de la ville était Benjamin RUSH (1745-1813) qui professait des théories pathogéniques en accord avec les idées de l'époque. Pour lui, la fièvre (tout type de fièvre) résultait d'un "spasme" du système circulatoire qu'il fallait lever par des traitements déplétifs énergiques: des saignées répétées et abondantes, jusqu'à 2 kg de sang par malade, et des purgations nombreuses, de 4 à 6 par patient! Il appliqua à la lettre ce programme aux malheureux jaunes de Philadelphie.

De plus, il était persuadé que la fièvre jaune naissait localement de la décomposition des végétaux et, tout naturellement il attribua l'épidémie à l'altération du café de l'Amélia qui avait pourri sur les quais. Il niait farouchement que le mal ait pu être importé par des navires venus d'ailleurs (3, 21).

Bientôt les rues et les marchés furent désertés. La moitié de la population avait fui dans la campagne environnante et, cependant, l'épidémie ne s'étendit pas hors de Philadelphie. Le gouvernement fédéral s'était réfugié à Germantown. En ville, il y avait des morts partout. On brûlait les marchandises suspectes; on faisait des fumigations de soufre et de poudre à canon dans les rues. On enduisait les murs des habitations au lait de chaux. Le courrier était immergé dans le vinaigre. Tout était désorganisé, mais il y eut très peu de pillages. On enterrait les morts à la sauvette. Plus aucun navire ne touchait le port et le commerce était complètement paralysé.

L'acmé de l'épidémie fut atteint au cours de la deuxième semaine d'octobre, avec une centaine de morts par jour. On ouvrit alors aux malades l'ancienne résidence du Vice-Président John ADAMS, "Bush Hill", pour en faire un hôpital d'appoint. La mortalité y dépassa bientôt 55 % des entrants...

Pendant l'épidémie, plusieurs médecins moururent et Benjamin RUSH fit lui-même la maladie (et même deux fois!), mais il en réchappa.

À partir de novembre, les cas se raréfièrent, les premiers froids étant apparus. Le 14 novembre, le gouverneur de Pennsylvanie, Thomas MIFFLIN, put annoncer que la ville était enfin débarrassée du fléau. Celui-ci avait provoqué 4044 décès, soit le dixième de la population initiale de la ville, et complètement désorganisé le commerce local (21).

L'épidémie à peine terminée, les médecins reprurent leurs futiles querelles, notamment au sein du "Collège of Physicians" de la ville; en cause, toujours, le problème de l'origine locale ou importée de la maladie. RUSH démissionna avec fracas de cette société savante parce que certains de ses confrères contestaient le bien fondé de ses traitements. Il faut dire que saigner jusqu'à la syncope et purger à répétition des malades graves, en état de choc, n'était sûrement pas la meilleure idée (3, 21).

De leur côté, les autorités municipales firent nettoyer la ville, assécher les marécages, planter des arbres et des massifs de fleurs. Courageusement, Philadelphie, où avait été proclamée, en 1776, l'indépendance des U.S.A. et où le gouvernement fédéral s'était réinstallé, reprenait vie. On dressa un nouveau plan de la zone portuaire et l'on édifia un lazaret.

L'épidémie de la Nouvelle Orléans (juin-novembre 1853)

Entre 1793 et 1853, le nombre des épidémies de fièvre jaune aux États-Unis a constamment augmenté, en rapport direct avec l'accroissement de la population urbaine (8). Mais l'épisode le plus dévastateur jamais observé dans une ville

américaine a touché la Nouvelle Orléans, au cours de l'été et de l'automne 1853.

À l'époque, la ville comptait plus de 150000 habitants. Son port, très actif, situé à 170 km du delta du Mississippi, était relié par des lignes régulières à de nombreux ports des Antilles, d'Amérique du nord et d'Europe. Il drainait toute la production de coton des bassins du Mississippi et du Missouri. Ses entrepôts regorgeaient aussi de sucre et de riz.

La ville avait été édifée entre le lac Pontchartrain, au nord, et le lac Borgne, au sud, au milieu de marécages et de bayous. C'était une mosaïque de quartiers d'habitations, de vergers et de terrains vagues, facilement inondables à marée haute, car se trouvant nettement en dessous des eaux du Mississippi. Les maisons, typiques d'une ancienne ville coloniale française, étaient pourvues de citernes, destinées à recueillir les eaux de pluie; les moustiques y trouvaient des conditions idéales de développement. Les rues grouillaient de planteurs, négociants, courtiers, bateliers et marins.

Au cours des étés précédents, il y avait toujours eu quelques cas de fièvre jaune, au plus quelques centaines, mais les habitants en avaient l'habitude. En juin 1853, les premiers cas apparurent très progressivement, dans les quartiers pauvres proches du port. Ils furent plus nombreux en juillet, mais les autorités municipales et la presse minimisèrent les faits, dans l'espoir que le commerce n'en pâtît pas trop. L'inquiétude ne commença à se manifester qu'en août, lorsque le nombre des décès dépassa la centaine par jour et que les cadavres sans sépulture s'accumulèrent à l'entrée des cimetières. Puis, il fallut bien reconnaître officiellement qu'il s'agissait de la fièvre jaune et qu'elle tuait plus de 250 personnes chaque jour. Les affaires s'en ressentirent nettement, bien qu'il n'y eut aucune panique.

L'acmé de l'épidémie fut atteint le 20 août. À ce moment, les responsables municipaux et des groupes de volontaires s'organiserent pour tenter de soigner les malades et enterrer les morts.

Fin août, le nombre des cas diminua, mais pendant la première semaine de septembre, il y eut encore 740 décès. Finalement, le commerce ne fut pas trop affecté et, courant septembre, tout le monde pensait à nouveau au "business". Novembre amena une petite poussée de choléra asiatique, mais, à ce moment-là, la fièvre jaune avait disparu.

Le bilan total était très sévère; en cinq mois, environ 40000 habitants avaient été atteints de fièvre jaune et 11000 en étaient morts, soit 27.5 % (8).

On avait appliqué aux patients les mêmes remèdes de cheval que, soixante ans plus tôt, à Philadelphie: saignées jusqu'à la syncope, purges, émétiques et vésicatoires, les pratiques médicales dans le "Deep South" ayant peu évolué. Comme en Pennsylvanie, les médecins furent violemment critiqués. De plus, l'état d'esprit général de la population fut profondément modifié, à la suite de cette catastrophe sanitaire (8). La ville était restée nettement marquée par la colonisation espagnole et française. Des la fin de l'épidémie, elle commença à s'américaniser. La municipalité en profita pour déclarer la guerre à la saleté et à l'insalubrité. La voirie fut améliorée et le réseau d'eau potable étendu. La population augmenta de nouveau pour atteindre 220000 habitants en 1881. Une ville nouvelle s'édifia et, lorsqu'en 1905, la fièvre jaune réapparut, on dénombra seulement 423 morts (5).

Parmi les enseignements que l'on peut tirer de ces deux épidémies, une évidence apparaît (3, 8, 21). Dans le Nouveau Monde des XVIII^e et XIX^e siècles, l'homme croisait journalièrement la mort. La variole, le choléra, la fièvre typhoïde et la fièvre jaune étaient omniprésents et redoutés. Mais ce que

l'on craignait surtout, c'était le déclin du commerce et des affaires. Beaucoup d'Américains avaient quitté l'Europe pour fuir la faim et la misère; ils voulaient changer de vie et s'enrichir. "Yellow Jack" pouvait briser net tous leurs espoirs. En 1878, plus de cent villes nord-américaines furent à nouveau frappées par la fièvre jaune et, là encore, le commerce en souffrit (38).

Une pléthore de micro-organismes pour expliquer le fléau

Au cours de la deuxième moitié du XIX^e siècle, on ignorait encore tout de l'étiologie de la fièvre jaune, mais les travaux de Louis PASTEUR, de Robert KOCH et de Joseph LISTER étaient porteurs d'immenses espoirs. La microbiologie allait permettre de résoudre le problème...

Mais, deux idées, alors très répandues, vont en retarder les effets. On était persuadé que la maladie: 1- apparaissait dans les régions tropicales humides du fait de la décomposition des matières organiques, en particulier végétales; 2- ne pouvait être provoquée que par un microbe capable de se multiplier dans ces conditions climatiques, donc plutôt un champignon microscopique.

De fait, entre 1883 et 1885, au moins trois moisissures différentes furent incriminées (tableau I). Puis, l'on pensa qu'une bactérie serait un meilleur candidat; mais on la rechercha surtout dans le tube digestif des malades. En 1897, encore, HAVELBURG écrivait (15): "*L'idée de rechercher le germe spécifique de la fièvre jaune dans le contenu de l'estomac et des intestins s'impose naturellement; la fièvre jaune commence par des symptômes gastriques; cet état de l'estomac et des intestins persiste pendant toute la maladie*".

Tableau I.

Micro-organismes supposés responsables de la fièvre jaune, avant 1900.
Presumed microorganisms responsible for yellow fever before 1900.

auteur	année	pays	dénomination	nature réelle
DE LACERDA J.B.	1883	Brésil	Cogunello	moisissure
FREIRE D.	1885	Brésil	Cryptococcus xanthogenicus	moisissure
CARMONA Y VALLE M.	1885	Mexique	Peronospora lutea	moisissure
FINLAY C.	1888	Cuba	Micrococcus tetragenus febris flavae	tétragène
STERNBERG G.	1890	Cuba	Bacille x	colliforme
SANARELLI G.	1897	Uruguay	Bacillus icteroides	S. cholerae suis
HAVELBURG W	1897	Brésil	Micrococcus "spécifique"	colliforme

D'ailleurs on pensait couramment, à l'époque, que le choléra et la fièvre jaune étaient de nature très proche. Les bactériologistes du Nouveau Monde se sont surpassés pour la description de bactéries fantaisistes, en réalité de simples contaminants (17, 38). Pourtant, certains n'étaient pas des débutants, comme George STERNBERG, de l'U. S Army, ou Giuseppe SANARELLI, directeur de l'Institut d'Hygiène expérimentale de Montevideo, en Uruguay.

Seul, le bacille décrit par ce dernier mérite quelque attention, car il fit l'objet d'un engouement considérable et son découvreur était un bactériologiste averti, formé à Rome, à Berlin et à l'Institut Pasteur de Paris. De plus, il avait découvert, à peu près au même moment le virus de la myxomatose du lapin. En 1897, il décrivit son *Bacillus icteroides* (35) dans le même numéro des "*Annales de l'Institut Pasteur*" qu'avait choisi Wolf HAVELBURG pour décrire son Micrococcus "spécifique" (15). Mais, tandis que le bacille d'HAVELBURG disparaissait rapidement de la littérature scientifique, celui de SANARELLI commençait une carrière remarquable. C'est qu'il répondait assez bien aux critères attendus d'un agent étiologique de la fièvre jaune et qu'il pouvait être inoculé au cobaye chez lequel

il provoquait une maladie assez voisine de celle de l'homme. Dès 1898, SANARELLI prépara un sérum thérapeutique et préventif qui semblait avoir une certaine efficacité (36). La même année, Adolfo LUTZ, de l'Institut bactériologique de São Paulo, confirma les observations de SANARELLI, au cours d'une épidémie brésilienne (17).

Toutefois, *B. icteroides* n'était pas constamment isolé chez les jaunes et la sérothérapie soi-disant spécifique était souvent en défaut. Mais SANARELLI supportait mal les critiques ; il faut dire qu'il avait aussi beaucoup de supporters. João BATISTA DE LACERDA renonça à son champignon Cogunello au profit du seul *B. icteroides*. Des isolements furent rapportés d'Argentine, du Mexique, de la Nouvelle Orléans et de Cuba (36). De plus, aux États-Unis, *B. icteroides* fut au centre d'une controverse très virulente opposant le Service de Santé de l'Armée de terre qui déniait à *B. icteroides* tout rôle étiologique dans la fièvre jaune, et celui de la Marine qui, avec WADDIN et GEDDINGS (39), était d'un avis contraire.

Finalement, la nature réelle du bacille de SANARELLI fut établie, en 1898, par NOVY (26) qui démontra qu'il n'était rien d'autre que l'agent déjà bien connu du choléra des porcs, *Bacillus* (= *Salmonella*) *cholerae suis*. Ceci fut confirmé, un an plus tard, par deux médecins militaires américains, W. REED et J. CARROLL (31) que nous retrouverons bientôt, à Cuba...

Un précurseur de génie, Carlos FINLAY (1833-1915)

Carlos Juan FINLAY Y DE BARRÉS est né à Cuba, en 1833, d'une mère française et d'un père écossais. Formé à la fois en France et aux États-Unis, diplômé du "Jefferson College of Philadelphia", il s'était installé comme médecin praticien, à La Havane, en 1875. Là, régnaient "partout la saleté, la boue, sous un climat tropical" (16). Il fut immédiatement confronté à "Yellow Jack", quasiment endémique dans la capitale de Cuba. Rapidement, il acquit une solide expérience, clinique et épidémiologique de la maladie. Comme c'était aussi un fin naturaliste, il s'intéressa aux moustiques qui infestaient la ville. En effet, une théorie encore assez vague, "the insect hypothesis" attribuait aux moustiques un rôle dans la propagation du fléau (24). C'est ainsi qu'il devint un précurseur indiscutable en médecine tropicale et en entomologie médicale.

Mais, comme à tout promoteur d'une idée-force, l'histoire des Sciences se devait de trouver à C. FINLAY des "prédécesseurs" (27). Ceux qui lui sont attribués classiquement ne semblent pas avoir eu des idées très claires et ne sont jamais sortis du domaine de la pure spéculation.

En 1848, Josiah C. NOTT, de Mobile en Alabama, ville où les épidémies de fièvre jaune s'étaient succédées en 1837, 1839, 1842, 1843 et 1844, fit un intéressant rapprochement entre l'épidémiologie du vomito negro et celle d'une maladie vermineuse du coton qui ravageait périodiquement le sud des États-Unis (24). Les deux maladies s'étendaient progressivement, en "tache d'huile", à partir d'un foyer initial et, comme la maladie du coton était provoquée par la chenille d'un papillon de nuit, il postula que la fièvre jaune pouvait aussi être propagée par quelque insecte nocturne, moucheron, simule, ou moustique, mais sans indiquer comment (24). NOTT connaissait bien la fièvre jaune, elle avait emporté quatre de ses enfants, en 1854, à Mobile. En 1871, il revint donc sur le problème des moustiques (25), mais sans apporter beaucoup plus de précisions.

Les idées de Louis David BEAUPERTHUY, créole de la Guadeloupe exerçant la médecine au Venezuela, apparaissent égale-

ment assez floues. En 1856 (2), il écrivait : "les accidents de la fièvre jaune semblent tenir également à l'introduction dans l'économie (humaine) de sucs septiques pompés par les insectes sur le littoral". En fait, BEAUPERTHUY apparaît surtout, dans ses écrits, comme un tenant de la théorie des miasmes, nés de la décomposition organique et transportés jusqu'à l'homme par des "insectes tipulaires".

D'une tout autre dimension scientifique furent les travaux de Carlos FINLAY. Certes, il a sûrement bénéficié des travaux de Patrick MANSON qui, en 1878, en Chine, avait montré que les larves de la filaire de Bancroft étaient hébergées par *Culex fatigans* (aujourd'hui *Culex quinquefasciatus*) et probablement transmis à l'homme par ce moustique (18). Toutefois, la contribution de C. FINLAY reste majeure en matière de fièvre jaune. En 1881, il formula son hypothèse, à la fois devant la Conférence sanitaire internationale de Washington et dans une note à l'Académie des Sciences de La Havane: le moustique *Culex fasciatus* (notre *Aedes aegypti*) assurait la transmission (et pas seulement la propagation) de la fièvre jaune (9). En 1894, il a opportunément rappelé qu'il avait clairement distingué, dans la faune culicidienne de La Havane, deux moustiques distincts. L'un, *Culex cubensis*, le "zanendo", était nocturne, avait des téguments jaunâtres et pondait ses œufs à la surface de l'eau, en paquets. L'autre, *Culex fasciatus* (= *Stegomyia fasciata* = *Ae. aegypti* L.), était diurne et crépusculaire. Plus rare, il avait des téguments noirs cerclés de lignes blanchâtres, et pondait ses œufs un peu au-dessus de la surface de l'eau (10). C'est ce dernier moustique qu'il désigna comme le vecteur vraisemblable de la fièvre jaune et avec lequel il entreprit, dès 1881, ses premiers essais de transmission expérimentale à l'homme. Des "volontaires", recrutés parmi les soldats de la forteresse de La Havane, furent piqués par des moustiques préalablement nourris sur des jaunes. C. FINLAY fit d'abord cinq inoculations, à l'aide de moustiques, tandis que 15 autres soldats, non piqués, servaient de témoins négatifs. Il obtint quatre résultats "positifs", en fait des états pathologiques peu caractéristiques qu'il considéra cependant comme des fièvres jaunes légères, immunisantes: une sorte de "variolisation" amarile. Au total, de 1884 à 1900, il fit piquer 104 volontaires dont 24 religieux, des Carmes Déchaussés, avec peut-être 11 succès (16). Avec le recul du temps, on peut affirmer qu'il ne s'agissait probablement pas de fièvre jaune. D'ailleurs, beaucoup de ces cas considérés par C. FINLAY comme des succès, contractèrent ultérieurement la maladie (connue pour ne pas récidiver).

En 1899, il compléta sa théorie (11), ayant certainement eu connaissance des travaux de Ronald ROSS sur la transmission expérimentale du paludisme des oiseaux au moyen d'un moustique (34). Il pensa que l'agent étiologique amaril pouvait se développer (subir une maturation) à l'intérieur du moustique et que celui-ci pouvait le transmettre héréditairement à sa descendance, deux idées qui ne tardèrent pas à être vérifiées.

On peut se poser la question de savoir pourquoi, finalement, les essais de C. FINLAY ont échoué. En fait, il a commis deux erreurs (facilement excusables, mais fondamentales):

- il a cru que le moustique nourri sur le jaune pouvait très rapidement transmettre l'infection. À peine 2 à 3 jours après leur premier repas de sang, il utilisa des moustiques pour réaliser ses tentatives d'inoculation aux volontaires. C'était trop tôt. On sait maintenant qu'il faut que le virus ait le temps de se multiplier chez le moustique, puis de gagner les glandes salivaires, avant de pouvoir être inoculé à un sujet réceptif. Ceci prend environ 12 jours, c'est le temps de l'incubation extrinsèque ;

- il a choisi, pour nourrir ses moustiques, des jaunes en fin d'évolution, alors que l'on sait aujourd'hui que le virus n'est

présent dans le sang des malades, à titre élevé, que pendant les deux ou trois premiers jours de la maladie.

Avec ces deux conditions non remplies, l'échec était inévitable.

L'idée de C. FINLAY, d'un moustique agissant de façon purement mécanique, comme une "lancette ailée", était-elle absurde? Nullement. On sait maintenant que le virus de la myxomatose, le leporipoxvirus découvert par SANARELLI, est bien transmis par ce mécanisme, de lapin malade à lapin sain. La souillure, par le virus, des pièces buccales des vecteurs, moustiques et puces, assure efficacement sa transmission.

En 1879, une première mission scientifique américaine, dirigée par Stanford CHALLIÉ, de la Nouvelle Orléans, avait recueilli beaucoup de matériel autopsique provenant de jaunes. Carlos FINLAY réexaminant ces pièces, remarqua que les capillaires de la peau présentaient des lésions de l'endothélium, à l'origine des hémorragies de la maladie. Pour lui, la fièvre jaune était une "maladie éruptive de l'endothélium vasculaire" (16). C'est à ce niveau que le moustique, la "lancette ailée", devait puiser l'agent pathogène. Sa théorie se tenait mais n'était pas la bonne...

Les découvreurs : Walter REED et la deuxième mission américaine à Cuba, 1900-1901

Les autorités américaines étaient profondément agacées par la situation sanitaire qui prévalait à Cuba, à la fin du XIX^e siècle (figure 1). C'était un foyer permanent d'infection amarille, menaçant les ports et les villes des U.S.A.

En 1898, à la fin de la guerre hispano-américaine, Cuba accéda à une indépendance de façade, en fait un protectorat à peine déguisé. Ceci favorisa l'interventionnisme américain.

En 1900, le médecin-général G. STERNBERG, père du bacille x, était directeur du Service de Santé de l'Armée américaine. Il décida d'envoyer à Cuba une mission médicale dirigée par le major Walter REED, et composée de James CARROLL, Aristides AGRAMONTE (d'origine cubaine) et Jesse W. LAZEAR (33).

Walter REED (1851-1902) avait toute la confiance de STERNBERG. Il avait une solide expérience du terrain, celle d'un médecin militaire ayant exercé dans le Grand Ouest, parmi les Indiens et les trappeurs, mais aussi en Alabama, à Mobile, un foyer bien connu de fièvre jaune. Sur le plan scientifique, il

avait été formé à New York, Baltimore et Washington, D.C. Il alliait de solides connaissances cliniques à une bonne maîtrise de la bactériologie médicale. Avec J. CARROLL, il venait de confirmer que *Bacillus icteroides* n'était qu'une salmonelle porcine (31).

Les objectifs de la mission étaient d'établir le caractère contagieux ou non de la fièvre jaune, un débat très ancien, d'en identifier l'agent étiologique et de trouver un moyen de s'en protéger. En juin 1900, REED et CARROLL rejoignirent à Cuba, LAZEAR et AGRAMONTE. Le 25 juin, l'équipe était au travail. Par chance, une nouvelle épidémie venait d'éclater à Quemados, non loin de La Havane (33). REED, CARROLL et LAZEAR s'installèrent à proximité, dans une caserne américaine, "Columbia Barracks", tandis qu'AGRAMONTE restait à l'Hôpital militaire N° 1, à La Havane.

La mission démontra rapidement que la fièvre jaune n'était pas contagieuse, du moins au sens habituel du terme : ce n'était ni la variole, ni la rougeole. Des "volontaires", choisis parmi les chasseurs du 7^e Régiment de Cavalerie, non immuns, furent mis en contact avec des couvertures et du linge souillés par des déjections de jaunes. D'autres couchèrent dans des lits qui avaient accueilli des mourants. Aucun ne contacta la maladie (33). Sur le plan bactériologique, aucun *B. icteroides* ne fut isolé du sang des malades ou des organes prélevés sur des cadavres (33).

La fièvre jaune ne pouvait donc se transmettre que de façon indirecte. De plus, cette transmission nécessitait un intervalle de temps important, deux à trois semaines, entre l'apparition d'un premier cas et celle des cas suivants, en début d'épidémie ; un point très important que venait d'établir H. R. CARTER, dans le Mississippi (4).

Que se passait-il pendant cet intervalle? Comment le mal était-il véhiculé? Le cycle récemment élucidé de l'hématozoaire du paludisme chez le moustique (34) indiquait une piste. On en revenait à l'hypothèse du moustique vecteur et aux travaux de Carlos FINLAY, auxquels REED n'avait jusqu'à présent prêté aucune attention particulière.

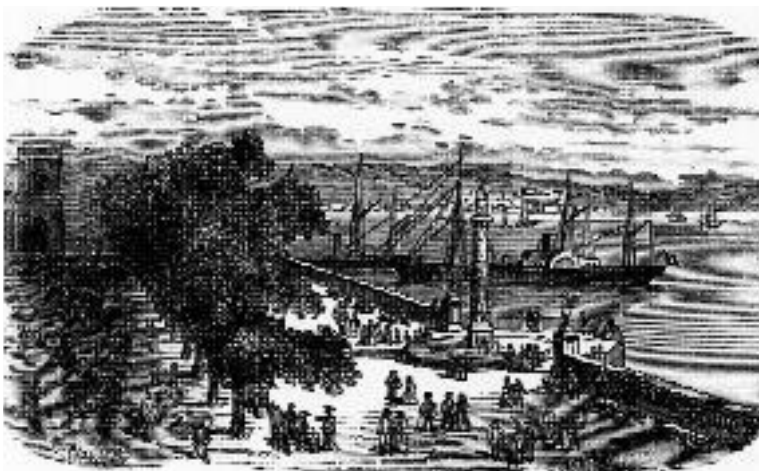
Il fut décidé de reprendre les essais de C. FINLAY, mais en tenant compte de l'intervalle décrit par CARTER (33). Avec beaucoup de fair play, C. FINLAY remit à la mission américaine une lignée de *C. fasciatus* qui servit aux premiers essais de REED. On fit à nouveau appel à des "volontaires" du contingent américain, auxquels se joignit James CARROLL lui-même. Les premières tentatives furent conduites avec assez peu de rigueur. Seul, LAZEAR avait une certaine expérience de la bio-

logie des moustiques. CARROLL fit une fièvre jaune typique, après avoir été piqué par plusieurs moustiques, nourris préalablement sur des jaunes, à différents temps de la maladie. Il en réchappa. Par contre, LAZEAR fut piqué par un moustique à l'hôpital "Las Animas" de La Havane, rempli de jaunes. Il fit une forme grave et mourut six jours après cet incident. Ce fut la consternation chez les membres de la mission. Toutefois, une note préliminaire, datée du 27 octobre 1900, pouvait déjà conclure (33) : "The mosquito serves as the intermediate host of the parasite of the yellow fever, and it is highly probable that the disease is only propagated through the bite of the insect".

Le décès accidentel de LAZEAR fit prendre conscience des dangers courus par la mission américaine. Le Gouverneur Général de Cuba, Léonard WOOD, personnage pittoresque mais efficace, fournit un appui administratif et financier important, assurant la poursuite des travaux, mais à condition que ceux-ci soient réalisés dans de strictes conditions de sécurité (32).

Figure 1.

Le port de La Havane au XIX^e siècle.
The Havana harbour in 19th century.



Le Havane. — Almanach de Paris.

Des bâtiments nouveaux, bien isolés, protégés par des grillages aux fenêtres et aux portes, furent installés non loin de Columbia Barracks; c'était "le camp LAZEAR". Fin novembre 1900, il était en mesure d'accueillir les expérimentateurs et les résultats ne tardèrent pas à s'accumuler (1, 29, 30, 32).

Partant d'un nombre relativement limité d'inoculations, soit par l'intermédiaire des moustiques, soit par injection sous-cutanée de sang de malades, la mission démontra que pour infecter sûrement un moustique, il était indispensable de le faire nourrir sur un jauneux, au cours des trois premiers jours de maladie et qu'il fallait ensuite attendre au moins 12 jours, avant de lui faire piquer un sujet réceptif, pour assurer la transmission. Il est remarquable qu'aucun décès ne soit survenu au cours de ces expériences, *a priori* très dangereuses; beaucoup de ces "volontaires" firent des formes graves, sans toutefois présenter de vomito negro. La mission REED a eu beaucoup de chance (1, 32)!

Quoi qu'il en soit, le bilan scientifique était considérable et pouvait se résumer en six points:

- après la piqûre du moustique infectant, la fièvre jaune survient en trois à cinq jours;

- le moustique ne semble pas souffrir de son infection et peut survivre au-delà de deux mois, en saison chaude;

- les œufs de moustique ne contiennent pas de virus et ne peuvent pas infecter la génération suivante (ce qui s'avérait faux);

- une première atteinte de fièvre jaune protège les survivants d'une atteinte ultérieure (B. RUSH n'a pas pu faire deux fois la maladie. *cf. supra*);

- la maladie évolue en cinq à sept jours et se termine par la guérison (sans séquelle) ou la mort;

- l'injection sous-cutanée d'une petite quantité de sang, prélevée dans les trois premiers jours de la maladie, confère la maladie à un sujet sain non immun.

Peu après, la mission démontrait que cette propriété du sang persistait même lorsque celui-ci avait été préalablement filtré sur bougie Berkefeld (30); l'agent étiologique de la fièvre jaune était un virus filtrant.

D'un point de vue épistémologique, c'est la notion d'intervalle libre, établie depuis peu par H. R. CARTER (4) qui fut la clé des découvertes de la mission américaine. Sans en tenir compte, on aurait continué à patauger dans "l'insect hypothesis" et probablement perdu encore de précieuses années.

Un problème définitivement résolu ?

Un magnifique édifice scientifique avait été établi sur des bases expérimentales indiscutables. Les confirmations suivirent rapidement, à Cuba d'abord, par Juan GUIERAS (14), puis à Rio de Janeiro, par la mission de l'Institut Pasteur de Paris, composée de Paul-Louis SIMOND, Emile MARCHOUX et Alexandre SALIMBENI (17, 19, 37). Malheureusement, lors de ces nouvelles expériences réalisées à Cuba avec des moustiques, il y eut plusieurs décès, dont celui de Clara MAASS, une infirmière américaine de 25 ans (14); on pense que ce fut aussi le cas à Rio (37) où MARCHOUX et SIMOND démontrèrent que le moustique infecté transmettait le virus à sa descendance (20).

Une autre démonstration éclatante du rôle central d'*Ae. aegypti* dans la transmission de la fièvre jaune urbaine fut administrée par les succès immédiats des campagnes de démolition, réalisées par W.C. GORGAS, à La Havane, puis dans l'isthme de Panama (13). Les travaux de percement du canal transocéanique purent enfin reprendre et le "canal de Panama" fut ouvert au trafic international en 1914.

Tout paraissait parfaitement clair, mais fut tragiquement remis en cause par le grand bactériologiste japonais, de la Fondation Rockefeller, Ideyo NOGUCHI (1876-1928). Fort de sa réputation scientifique (il avait réussi à cultiver le tréponème de la syphilis), il décréta unilatéralement, en 1919, que la fièvre jaune n'était pas due à un virus, mais à un leptospire, *Leptospira icteroïdes* (22, 23). Il avait tout simplement confondu "Yellow Jack" et la leptospirose ictéro-hémorragique. Le pire c'est qu'on le crut! Un vrai désastre!

Mais c'est une autre histoire... (28)

Références bibliographiques

1. AGRAMONTE A - The inside history of a great medical discovery. *The Scient Monthly*, 1915, **1**, 209-237.
2. BEAUPERTHUY. - Recherches sur la cause du choléra asiatique, sur celle du typhus icterode et des fièvres de marécages. *C R Acad Sciences Paris*, 1856, **42**, 692-693.
3. BLOCH H - Yellow fever epidemic in Philadelphia, 1793. Physicians in dispute. *NY State J Med*, 1973, **73**, 2606-2609.
4. CARTER HR - Note on intervals between infecting and secondary cases of yellow fever from records of yellow fever at Ortwood and Taylor, Miss., in 1898. *New Orleans Med Surg J*, 1900, **52**, 617-636.
5. CHASTEL C - Histoire des virus; de la variole au sida. Boubée Edit, Paris, 1992, 413 pages.
6. CHASTEL C - La naissance de la virologie. *Virologie*, 1997, **1**, 103-110.
7. CHASTEL C - Les origines de la fièvre jaune. *Méd Trop*, 1998, **58**, 59-66.
8. DUFFY J - *Sword of pestilence; the New Orleans yellow fever epidemic of 1853*. Louisiana State University Press, Baton Rouge, 1966, 191 pages.
9. FINLAY C - El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. *Anales de la Reale Acad Ciencias Medicas, Fisicas y Naturales de la Habana*, 1881, **18**, 147-169.
10. FINLAY C - Yellow fever; its transmission by means of the Culex mosquito. *Ann J Med Sci*, 1894, **92**, 395-409.
11. FINLAY C - Mosquitoes considered as transmitters of yellow fever and malaria. *Med Record*, 1899, **55**, 737-739.
12. GORDON SMITH CE, GIBSON ME - Yellow fever in South Wales, 1865. *Med Hist*, 1986, **30**, 322-340.
13. GORGAS WC - Sanitation of the tropics with special reference to malaria and yellow fever. *JAMA*, 1909, **52**, 1075-1077.
14. GUIERAS J - Experimental yellow fever at the inoculation station of the Sanitary Department of Havana with a view to producing immunization. *Ann Med*, 1901, **2**, 809-817.
15. HAVELBURG W - Recherches expérimentales et anatomiques sur la fièvre jaune. *Ann Inst Pasteur*, 1897, **11**, 512-522.
16. HUET M - Cuba et la fièvre jaune: qui a découvert quoi? *Ass Anc El Inst Pasteur*, 1989, **31**, 7-11.
17. LÖWY I - Yellow fever in Rio de Janeiro and the Pasteur Institute mission (1901-1905): the transfer of Science to the periphery. *Med Hist*, 1990, **34**, 144-163.
18. MANSON P - On the development of *Filaria sanguinis hominae* and the mosquito considered as a nurse. *Linn Soc Zool*, 1878, **14**, 304-311.
19. MARCHOUX, SALIMBENI & SIMOND PL - La fièvre jaune; rapport de la mission française. *Ann Inst Pasteur*, 1903, **17**, 665-731.
20. MARCHOUX E & SIMOND PL - La transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez le *Stegomyia fasciata*. *C R Soc Biol Paris*, 1905, **59**, 259-260.
21. MIDDLETON WS - The yellow fever epidemic of 1793 in Philadelphia. *Ann Med Hist*, 1928, **10**, 434-450.
22. NOGUCHI H - Etiology of yellow fever. II. Transmission experiments on yellow fever. *J Exp Med*, 1919, **29**, 565-585.
23. NOGUCHI H - Yellow fever research, 1918-1924: a summary. *J Trop Med Hyg*, 1925, **28**, 185-193.
24. NOTT JC - Yellow fever contrasted with bilious fever. Reasons for believing it is a disease sui generis. Its mode of propagation. Remote cause. Probable insect or animalcular origin, etc. *New Orleans Med Surg*, 1848, **4**, 563-601.
25. NOTT JC - Natural history of yellow fever. *Med Record*, 1871-72, **6**, 451-456.
26. NOVY FG - The etiology of yellow fever. *Med News*, 1898, **73**, 326-331.
27. PELLER S - Walter Reed, C. Finlay and their predecessors around 1800. *Bull Hist Med*, 1959, **36**, 195-211.

28. PORTERFIELD JS - Yellow fever in West Africa: a retrospective glance. *Br Med J*, 1989, **299**, 1555-1557.
29. REED W - The propagation of yellow fever; observations based on recent researches. *Med Record*, 1901, **60**, 201-209.
30. REED W - Recent researches concerning the etiology, propagation, and prevention of yellow fever, by the United States Army Commission. *J Hyg*, 1902, **2**, 101-119.
31. REED W & CARROLL J - Bacillus icteroides and Bacillus cholerae suis; preliminary note. *Med News*, 1899, **74**, 513-514.
32. REED W, CARROLL J & AGRAMONTE A - Experimental yellow fever. *Tr Assoc Ann Phys*, 1901, **16**, 45-70.
33. REED W, CARROLL J, AGRAMONTE A & LAZEAR JW - The etiology of yellow fever: a preliminary note. *Philadelphia Med J*, 1900, **6**, 790-796.
34. ROSS R - Preliminary reports on infection of birds with Proteosoma by the bites of mosquitoes. Gov. Print., Calcutta, 1898.
35. SANARELLI G - Étologie et pathogénèse de la fièvre jaune. *Ann Inst Pasteur*, 1897, **11**, 433-512.
36. SANARELLI G - Premières expériences sur l'emploi du sérum curatif et préventif de la fièvre jaune. *Ann Inst Pasteur*, 1898, **12**, 348-360.
37. TRAN D, CHASTEL C & CENAC A - Paul-Louis Simond et la mission Marchoux au Brésil. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 388-391.
38. WARNER M - Hunting the yellow fever germ: the principle and practice of etiological proof in late nineteenth-century America. *Bull Hist Med*, 1985, **59**, 361-382.
39. WASDIN E & GEDDINGS HD - Etiology of yellow fever. *New York Med J*, 1899, **70**, 299-302.