

Zeitschrift: Bulletin de la Société Neuchâteloise des Sciences Naturelles
Herausgeber: Société Neuchâteloise des Sciences Naturelles
Band: 67 (1942)

Artikel: Le paludisme : extension et régression
Autor: Joyeux, Ch.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-88760>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 18.02.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

LE PALUDISME

EXTENSION ET RÉGRESSION

par

CH. JOYEUX

Directeur de l'Institut de Médecine et de Pharmacie coloniales de Marseille¹

AVEC 7 FIGURES DANS LE TEXTE

Introduction.

Les maladies infectieuses qui ont sévi, au cours des siècles, aussi bien sur l'Homme que sur les animaux, ne se sont pas manifestées d'une façon constante et régulière. Lorsque nous en étudions l'histoire, nous les voyons apparaître pour des causes extrêmement difficiles à préciser : peut-être mutations, modifications dans les propriétés biologiques d'un microorganisme, adaptation à de nouveaux hôtes, à de nouvelles conditions de vie. Leur début peut être marqué par de foudroyantes épidémies, relatées avec effroi dans les chroniques de l'époque, puis leur évolution se continue suivant un rythme plus assagi, marqué par de nouvelles poussées apparaissant à intervalles plus ou moins réguliers. D'autres fois, leur extension se fait d'une manière plus insidieuse : elles s'étendent peu à peu, formant, pour ainsi dire, tache d'huile et finissent par envahir de vastes territoires. La maladie peut être commune à l'Homme et à certains animaux. C'est le contact direct entre l'un et l'autre, ou par l'intermédiaire d'Invertébrés, qui nous contamine. Souvent aussi, avec le temps, l'allure clinique de la maladie se modifie et les symptômes observés par les anciens auteurs ne concordent plus avec des descriptions ultérieures.

Les maladies infectieuses sont signalées dès la plus haute antiquité. Il est probable qu'elles ont existé avant l'apparition de l'Homme sur la terre et l'on a pu, avec quelque vraisemblance, émettre l'hypothèse que les épizooties avaient été l'une des causes de l'extinction d'espèces qui ne sont connues aujourd'hui qu'à l'état de fossiles.

L'extension des maladies infectieuses s'est faite, la plupart du temps, grâce à des migrations, invasions, déplacements d'hommes ou d'animaux qui les ont véhiculées à travers les continents et les

¹ Conférences faites à la Société vaudoise de médecine (Lausanne), le 23 janvier 1941, et à la Société neuchâteloise des sciences naturelles, le 24 janvier 1941.

mers. Le développement des voies de communication, des échanges commerciaux, ont grandement contribué à cette dissémination qui a été aussi favorisée lorsque les transports ont eu lieu dans des pays jouissant à peu près des mêmes conditions climatériques que ceux dont la maladie était originaire, et présentant, par conséquent, des facteurs épidémiologiques analogues. Ainsi la traite des esclaves a eu comme effet l'acclimatation de plusieurs affections d'Afrique tropicale en Amérique tropicale.

Mais ces maladies ne sont pas toujours en période d'extension, elles finissent par reculer, plusieurs sont en voie de disparition. CH. NICOLLE, dans un livre célèbre, les a comparées à de véritables êtres animés et a décrit la « Naissance, vie et mort des maladies infectieuses ». Ce recul peut être spontané, dû à des influences biologiques mal élucidées; la plupart du temps, il est sous la dépendance des progrès de l'Hygiène: suppression ou au moins atténuation des facteurs nécessaires à la contamination, renforcement de la résistance des sujets par soins préventifs ou simplement par amélioration des conditions générales de vie. D'une façon générale, on observe plutôt à notre époque un mouvement de recul, dû principalement à l'évolution de la civilisation, malheureusement contrariée par l'influence néfaste des guerres. Nous espérons fermement qu'un jour le cours des événements reprendra sa marche normale et que les maladies infectieuses accentueront leur régression.

Le paludisme, que je vous propose d'envisager aujourd'hui, représente justement un bel exemple de maladie infectieuse d'origine extrêmement ancienne, ayant évolué dans le temps et dans l'espace, s'étant répandue dans la majeure partie du globe, puis ayant diminué d'intensité sous l'influence de multiples causes. Son étude épidémiologique, que l'on croyait terminée après avoir découvert la transmission par le moustique, nous révèle chaque jour des faits nouveaux. De très nombreux travaux, des revues spécialisées, sont consacrés à son étude. Malgré son mouvement de recul, c'est encore une affection redoutable, puisqu'une statistique de la S.d.N., faite en 1933, évaluait approximativement à 693 millions le nombre de cas de paludisme dans tout l'univers.

Nous allons étudier successivement l'origine du paludisme humain, son histoire dans l'antiquité, son extension au moyen âge et au début des temps modernes. A ce moment, commencent les mesures d'assainissement, mais la lutte ne débute vraiment qu'avec l'introduction du quinquina en Europe et surtout ultérieurement avec la découverte de la quinine. Le mouvement de régression s'accentue nettement vers le début du XIX^{me} siècle. La connaissance des parasites et du mode de propagation conduit à une prophylaxie rationnelle. Enfin les travaux récents sur l'épidémiologie et la thérapeutique précisent la plupart des points mal élucidés jusqu'à ce jour.

Origine du paludisme humain.

Les parasites occasionnant le paludisme appartiennent au genre *Plasmodium* Marchiafava et Celli, 1885. Nous aurons plus loin l'occasion de dire qu'on en connaît trois espèces principales : *P. vivax*, *P. malaïæ* et *P. falciparum*. Mais il existe de nombreux autres représentants du genre *Plasmodium*, vivant chez divers animaux; l'origine du paludisme doit évidemment être cherchée en étudiant les affinités de nos parasites avec ceux de ces derniers. De nombreux observateurs ont tenté de résoudre le problème par la méthode expérimentale, soit en inoculant à l'Homme des *Plasmodium* d'animaux, soit en pratiquant l'opération contraire. Ces multiples essais ont généralement eu un résultat négatif; tout au plus les parasites inoculés peuvent-ils survivre quelques heures dans le sang étranger.

Cependant l'attention a été particulièrement attirée par les *Plasmodium* des grands singes anthropoïdes, eux-mêmes rapprochés de l'espèce humaine. MESNIL et ROUBAUD² inoculant *Plasmodium vivax* au Chimpanzé ont observé quatre générations d'hématozoaires, sans cependant avoir vu nettement les rosaces schizogoniques. REICHENOW³, chez les Chimpanzés et Gorilles du Cameroun, décrit trois espèces qu'il considère comme absolument identiques à celles de notre paludisme. Il en conclut que les grands singes africains forment un réservoir de virus pour la maladie humaine. Un grand nombre d'auteurs reprennent ces études comparatives : DUKE en Ouganda (1921), BLACKLOCK et ADLER au Sierra Leone (1922), SCHWETZ au Congo belge (1924). Plus récemment, J. RODHAIN en une série de travaux, partiellement effectués avec L. VAN HOOF et G. MUYLLE, a fait une série d'inoculations aux singes et à l'Homme, il est arrivé aux résultats suivants⁴: *P. falciparum* est une espèce strictement humaine. Le parasite correspondant du Chimpanzé en est distinct, malgré d'étroites relations morphologiques. L'Homme ne peut être infesté avec le parasite du Singe et réciproquement. De plus, le moustique *Anopheles maculipennis*, bien connu comme vecteur du paludisme humain, est incapable d'assurer la transmission du paludisme simiesque.

Même conclusion pour *P. vivax* et l'espèce correspondante du Singe. RODHAIN estime que l'infestation expérimentale du Chimpanzé réalisée par MESNIL et ROUBAUD et citée ci-dessus, ne relève probablement pas de *P. vivax* humain. Cependant RODHAIN lui-même a obtenu, partant du parasite humain, une affection inapparente chez le singe, le *Plasmodium* ayant pu être mis ultérieurement en évidence par inoculation de son sang à un dément précoce.

² C. R. Ac. Sc. CLXV, 2 juillet 1917, p. 39.

³ Zentralbl. Bakter. Abt. Orig., 85, p. 207-215, 1919.

⁴ Ann. Soc. belge de Méd. tropic. XIX, p. 563-572, 1939.

C. R. Soc. Biol. CXXXIII, p. 276, 1940.

Quant à *P. malaïæ*, le type simiesque a été inoculé à l'Homme et a provoqué chez lui des accès fébriles. L'épreuve contraire n'a pu être réalisée dans de bonnes conditions jusqu'à présent.

Nous dirons plus loin qu'on décrit chez l'Homme un quatrième *Plasmodium*: *P. ovale*, que certains auteurs considèrent comme un parasite des singes s'égarant occasionnellement chez l'Homme. Il est surtout connu en Afrique tropicale, bien que signalé également en d'autres points.

De ces travaux nous pouvons conclure que les parasites du paludisme des grands singes africains présentent d'étroites affinités avec ceux de l'affection humaine correspondante. Leur morphologie est extrêmement voisine, sinon identique. Mais ils sont adaptés à des hôtes différents et le passage expérimental de l'un à l'autre est impossible, ou au moins exceptionnel. Au point de vue phylogénétique, il est probable qu'ils dérivent de souches communes. On connaît de nombreux exemples analogues en parasitologie.

A la lumière de ces faits, pouvons-nous considérer le paludisme comme ayant une origine africaine? On trouve les parasites chez les Pygmées d'Afrique équatoriale (SCHWETZ et ses collaborateurs⁵), que les ethnographes considèrent comme une population primitive ayant occupé autrefois de vastes territoires dont ils ont été dépossédés par les conquérants. Leur infection est plus faible que celle des autres indigènes de la même région et de la même agglomération. Cette différence pourrait tenir à une plus longue adaptation. Toutefois nous nous garderons de formuler des hypothèses hasardeuses. Le problème de l'origine du paludisme est lié à celui de l'origine même de l'Homme; c'est assez dire combien il est ardu et compliqué. En somme, nous ne savons rien de cette maladie jusqu'à la période historique et c'est dans les premiers documents écrits qu'il faut chercher quelques allusions à des fièvres supposées paludéennes.

Le paludisme dans l'antiquité.

Les médecins de l'Inde védique et brahmanique (1800-800 av. J.-C.) distinguaient déjà diverses sortes de fièvres, dont celle qui revient le lendemain, celle qui dure deux jours de suite, celle qui revient le troisième jour. Sans doute avaient-ils observé des formes intermittentes. Le paludisme était connu des anciens peuples méditerranéens. Le Deutéronome des Hébreux (621 av. J.-C.) y fait allusion et voit, suivant les idées des peuples primitifs qui associent la médecine avec la religion et la magie, un signe de la colère divine. La cause en est l'air vicié, explication qui durera très longtemps et survit encore dans le nom italien de la maladie «malaria».

⁵ Bull. Soc. de Path. exotique, 1934, p. 199.

Les phénomènes prodromiques de l'accès, le frisson, la fièvre sont mentionnés⁶.

L'Egypte ancienne a probablement souffert du paludisme. Ce fut autrefois, notamment à l'époque de MINOS (2100 av. J.-C.), un vaste marécage, propre au développement des moustiques. Les inscriptions des pyramides et les hiéroglyphes des manuscrits semblent désigner, sous le mot de « at » ou « aat », des calamités publiques pouvant être interprétées comme des épidémies⁷. Elles apparaissaient à certaines époques de l'année, après des pluies et des inondations, frappant surtout les sujets jeunes; ces deux caractères cadrent bien avec le paludisme. Il était recommandé de ne pas sortir après le coucher du soleil, c'est-à-dire à l'heure où les moustiques entrent en activité. Ceux-ci étaient extrêmement fréquents, dit HÉRODOTE: « Contre les moustiques qui abondent, voici ce qu'ont imaginé les Egyptiens. Ceux qui habitent le pays au-dessus des marais tirent parti des tours, où ils montent pour dormir. Les moustiques, en effet, contrariés par les vents, ne peuvent voler haut. Ceux qui habitent la région marécageuse ont imaginé, au lieu des tours, ces autres moyens de défense: chacun d'eux possède un filet, dans le jour il s'en sert pour pêcher des poissons et, durant la nuit, il en fait cet usage: il le dresse tout autour de son lit, où il prend son repos, se glisse ensuite dessous pour dormir. Les moustiques, si vous dormez enveloppé dans un manteau ou dans un drap, vous piquent à travers. A travers le filet, ils ne s'y essaient même pas le moins du monde⁸. » Ce texte français est dû à M. le professeur CAHEN, de la Faculté des lettres d'Aix-en-Provence, spécialisé dans les études helléniques, qui a bien voulu, à mon intention, relire le paragraphe d'HÉRODOTE et le traduire littéralement. Je lui en exprime mes respectueux remerciements. M. CAHEN m'indique, en outre, que les filets dont il s'agit (*ἀμφίβληστρα*) sont du type épervier, en forme d'entonnoir, qu'on lance en les étalant sur l'eau.

Ce passage est assez difficile à comprendre. On s'explique mal que les mailles d'un filet de pêche, tressées en cordage, puissent être assez fines pour arrêter les moustiques. Rappelons que celles des moustiquaires ne doivent guère dépasser deux millimètres dans leur plus grande dimension. Il est également peu probable, et d'ailleurs contraire au texte d'HÉRODOTE, que le filet ait été enroulé un grand nombre de fois autour du corps. L'homme ainsi garrotté serait dans l'impossibilité de faire le moindre mouvement. L'odeur de vase dont devaient être imprégnés les filets éloignerait-elle les moustiques? Ce serait plutôt le contraire, l'insecte étant attiré par les mares où il va déposer sa ponte.

WIEDEMANN, dans ses Commentaires sur le deuxième livre d'HÉRODOTE, a émis des doutes sur la possibilité de faire servir

⁶ J.-P. CARDAMATIS. *Rivista di Malariaologia*, 10 p., 1931.

⁷ W. GROFF. *Etude archéologique sur la malaria*. Le Caire, 1892.

⁸ HÉRODOTE, II, XCV.

des filets comme moustiquaires. Cependant R. BLANCHARD⁹ admet qu'ils ont pu être utilisés de cette façon.

Si HÉRODOTE n'a pas été victime d'une erreur, la seule explication possible est que les filets des anciens Egyptiens étaient confectionnés autrement que ceux dont nos pêcheurs se servent habituellement. Dans certaines contrées africaines, on utilise des nasses faites en vannerie, sortes de paniers que l'on pousse devant soi, les pêcheurs entrant dans l'eau et marchant en rangs serrés cernent le poisson. CH. ALLUAUD, en Afrique orientale, précisément dans le bassin du Nil, baie de Kavirondo et île de Lusinga, a décrit et figuré ces instruments, de forme vaguement conique. Ils servent, le cas échéant, de vastes chapeaux, mais sont beaucoup trop petits pour couvrir le corps entier¹⁰.

L'Homme a d'ailleurs toujours cherché à se protéger contre les attaques des insectes piqueurs, qui ont dû jadis constituer un véritable fléau dans nos pays, lorsque les marécages y étaient abondants et qui, actuellement, sont encore une plaie des régions tropicales. PAUSANIAS cite le cas des habitants de Pergame (Asie Mineure) qui durent abandonner leur ville à cause des moustiques qui en rendaient le séjour intenable. Pour la même raison, ceux de Mionté (Ionie) furent contraints de se réfugier à Mileto. Dans la Grèce antique, le *κωνωπεῖον* (racine: *κώνωψ*, moustique) était une sorte de moustiquaire adaptée au lit; elle passa chez les Romains en conservant son nom latinisé: *conopeum*. R. BLANCHARD (*loc. cit.*) a même émis l'hypothèse que la voilette, avant de devenir un objet de coquetterie féminine, a dû représenter un moyen de défense contre les piqûres d'insectes. Chez les peuples africains, depuis un temps immémorial, on utilise la fumée comme préservatif. Le foyer se trouve au milieu de la case arrondie, il n'y a pas de cheminée. L'Européen qui pénètre le soir dans une paillette est pris à la gorge par une âcre odeur de fumée qui n'incombe nullement l'indigène.

Le paludisme fut peut-être introduit en Grèce par les invasions asiatiques. En tout cas, il y était bien connu à l'époque classique. On le trouve probablement déjà mentionné dans les poèmes orphiques. Dans l'Iliade (22^{me} chant), HOMÈRE compare ACHILLE en courroux à l'astre qui se lève en automne, le plus resplendissant, mais envoyant aux malheureux mortels une flamme dévorante. Faut-il voir dans ce passage une allusion aux épidémies des mois chauds ou d'automne ? HÉSIODE également, décrivant des maladies pestilentielles, ferait d'après certains commentateurs, mention du paludisme. Mais des descriptions beaucoup plus précises se trouvent dans la collection hippocratique, et LITTRÉ a pu écrire que toute la pathologie d'HIPPOCRATE était palustre. On y nomme les fièvres quotidiennes, tierce, quarte, hémitritée, cette dernière étant

⁹ R. BLANCHARD. *Les Moustiques. Histoire naturelle et médicale.* 1 vol., 673 p., 316 fig. De Rudeval, Paris, 1905.

¹⁰ *Mém. Soc. Zool. France*, XVII, p. 167-174, 1904.

probablement une forme rémittente, dans laquelle la température ne revient pas à la normale entre deux accès. La cachexie est signalée chez les sujets habitant les marécages¹¹. D'ailleurs cette influence néfaste des marécages semble connue depuis très long-temps. Les commentateurs s'accordent généralement à penser que la légende de la destruction de l'hydre de Lerne, l'un des douze travaux d'HERCULE, a dû avoir comme origine une tentative de desséchement des marais d'Argolide.

A Rome¹², le paludisme a été inexistant ou au moins très rare pendant la période préromaine et les quatre premiers siècles. Vers le troisième siècle av. J.-C., la maladie fait son apparition sous forme épidémique. C'était l'époque des guerres puniques et il est possible que des esclaves, prisonniers de guerre carthaginois, ou des soldats romains revenant d'Afrique aient importé le virus. L'exode des campagnes vers les villes avait eu comme conséquence la négligence dans l'entretien des canaux d'irrigation, d'où création de gîtes à larves d'Anophèles. Les auteurs classiques font à chaque instant mention du paludisme : CICÉRON, TACITE, HORACE, PLINE. SÉNÈQUE se demande si les Phocéens n'ont pas abandonné Aleria (Corse) à cause de l'insalubrité de l'air; faut-il en conclure que le paludisme existait déjà dans l'île à cette époque ? Déjà on soupçonnait les marécages d'avoir une influence sur sa propagation. VARRON, VITRUVE, COLUMELLE, qui vivaient au début de l'ère chrétienne, constatent la coïncidence des fièvres et des régions humides. La fièvre serait due à des animalcules trop petits pour être vus à l'œil nu. COLUMELLE pense même que le marais donne naissance à des moustiques armés d'aiguillons, qui nous survolent en innombrables essaims et causent souvent des maladies dont les médecins n'arrivent pas à trouver l'origine : « *Infestis aculeis armata gingit animalia, quæ in nos densissimis examinibus involant... ex quibus sæpe contrahantur cæci morbi, quorum causas ne medici quidem perspicere queunt*¹³. »

Les travaux de drainage et de desséchement ont été entrepris d'ailleurs dès l'aube des civilisations antiques. Nous en avons parlé ci-dessus. CATON recommande d'établir les fermes en terrain salubre et de drainer les eaux de surface. EMPÉDOCLE d'Agrigente (500 ans av. J.-C.), pour assainir la ville de Sélinonte (Sicile), fit déverser des marais dans un fleuve. Le célèbre canal de MARIUS (*fossæ mariæ*), creusé par les troupes de ce général en Camargue pendant l'hiver 103-102 av. J.-C., avait pour but de parer aux ensablements du Rhône et aux irrégularités de son cours. Il servait ainsi, non seulement au ravitaillement des soldats, mais également à l'assainissement de la région. Il partait de l'anse

¹¹ *Traité des Airs, des Eaux et des Lieux.*

¹² A. CELLI. *History of malaria in the Roman campagna*. London, John Bale, Sons and Danielsson Ltd., 1935. *Bull. Acad. Méd. Paris*, XCIV, p. 997, 1925.

A. LUTRARIO. *Bull. Office intern. Hyg. Publ.*, XXVII, p. 1141, 1935.

¹³ *De re rustica*.

Saint-Gervais, au sud de Fos, et atteignait le Rhône au lieu dit Grand-Passon. On en trouve encore aujourd'hui des traces, dans ce que l'on appelle le Bras-Mort. Certains auteurs reconnaissent même le nom de MARIUS dans celui de Camargue (*Caii Marii ager*). Le vainqueur des Cimbres et des Teutons, quittant la Provence, laissa le canal aux Marseillais, qui imposèrent un droit de péage dont ils tirèrent des revenus considérables.

Au point de vue clinique, le paludisme fut étudié par les médecins romains. CELSE, GALIEN complètent les descriptions hippocratiques, tout en respectant la classification des médecins grecs. Les divers types de fièvre intermittente étaient parfaitement connus; GALIEN va même jusqu'à dire que tout médecin digne de ce nom doit savoir distinguer une tierce d'une quarte dès le premier accès: « *Tertianam quidem a quartana qui, primo statim die, nescit distinguere, neque omnino medicus est.* » Il avait aussi observé le rôle de la rate qui est, disait-il, le foyer des fièvres intermittentes. QUINTUS SERENUS parle de la gravité des formes hémitritées :

*Mortiferum magis est quod Græcis Hemitritæum
Vulgatur verbis*

La quarte était non moins redoutée; on connaît l'injure populaire « *Quartana te teneat* », reflet de l'effroi qu'elle inspirait et qui devait durer longtemps encore, comme nous le dirons plus loin.

Avec l'Empire, le paludisme diminua d'intensité; mais il réapparut lors de la décadence et avec l'écroulement du monde romain sous les coups des barbares. Nous aurons l'occasion de mentionner dans la suite les vicissitudes de son épidémiologie, liée à l'histoire même de l'Italie.

Ainsi donc, au moment où expire la civilisation antique, on connaît les aspects cliniques les plus caractéristiques du paludisme : différentes variétés d'accès intermittents, rémittents, formes chroniques, cachexie. La cause en est généralement attribuée à un air vicié, cependant l'influence des collections d'eau stagnante: mares, marécages, a déjà été observée. Le rôle des moustiques est mal compris; on cherche surtout à se préserver de leurs désagréables piqûres.

Le paludisme au moyen âge et jusqu'au XVII^{me} siècle. Période d'extension.

Le moyen âge et même les temps modernes, au moins jusqu'à la fin du XVII^{me} siècle, représentent la période d'extension du paludisme. Sans parler des pays tropicaux, peu explorés à cette époque, nous trouvons la maladie mentionnée dans tout le monde connu. En pays méditerranéen, les auteurs arabes, héritiers des

écoles antiques, continuent à distinguer les types cliniques vus par leurs prédecesseurs. AVICENNE, AVENZOAR, pour ne citer que les plus connus, les décrivent. Le vocabulaire arabe possède des termes spéciaux pour désigner la quotidienne, la tierce, la quarte, l'hypertrophie splénique paludéenne. On savait aussi quelle influence néfaste exercent les marécages sur le développement des épidémies et même le rôle des moustiques était déjà soupçonné avec une certaine précision. Nous empruntons à A. GEMAYEL¹⁴ quelques citations intéressantes à ce point de vue.

Le médecin HARÈS IBN KHALDA, proche du prophète de l'Islam lui-même, écrit : « Une terre malsaine est une terre buissonnante et infestée de moustiques qui sont le nid du mal. » Les poètes arabes commentent cette action pathogène. AKHTAL, à propos des marais de Douma, dit que ces insectes sont odieux, sitôt qu'ils se soulèvent, les fossoyeurs se mettent à l'œuvre. MOHAMED ABBAS KHAOUAREZMI déclare : « Le moustique n'a-t-il pas exterminé la tribu de Chanaan ? » AL BELARZI, à propos d'une épidémie survenue dans l'Irak après la conquête musulmane, relate : « Ils furent infestés et contaminés par des moustiques. » IBN MIADA répond au calife AL WALIDE : « Nous ne possédons pas de sources dont les moustiques nous dévorent et dont les fièvres s'emparent de nous. »

Tous ces auteurs vivaient au début de l'Islam; on voit donc que, dès cette époque, les intellectuels arabes avaient des notions avancées sur la transmission et l'étiologie des fièvres palustres.

L'extension mondiale du paludisme qui suivit l'écroulement du monde romain antique tient à plusieurs causes. Les travaux de drainage et d'assainissement entrepris au temps de l'apogée impérial périclitèrent. Cette décadence fut surtout marquée en Italie, où les luxueuses et confortables villas des patriciens, aux eaux correctement canalisées, furent saccagées par les Barbares et devinrent des repaires malsains où pullulaient les moustiques durant les V^{me} et VI^{me} siècles. Le pape ZACHARIE (741-753) tenta d'enrayer les épidémies par la mise en culture du terrain, il y eut un mouvement de recul jusqu'au X^{me} siècle. Mais à ce moment, le paludisme réapparut tandis que l'agriculture périclitait. Ce furent alors des religieux français qui furent appelés à reprendre l'œuvre d'assainissement (CELLI, *loc. cit.*). ODON, qui avait fondé l'abbaye de Cluny (910), vint en Italie (936), à l'instigation d'ALBÉRIC II, sénateur de Rome, et créa, avec ses disciples, plusieurs monastères dans les endroits réputés insalubres, notamment ceux de San Lorenzo hors des murs, Sainte-Agnès sur la Nomentana, Sant'Andrea au Cellio, Saint-Paul. C'étaient surtout de vastes exploitations agricoles, avec mise en culture des terrains incultes et marécageux. Les habitants du pays collaboraient à ce

¹⁴ *Presse médicale*, XXXIV, p. 219, 1926.

travail; installés aux environs des couvents, ils devenaient, au bout de cinq ans, propriétaires des terrains qu'ils avaient cultivés. Malheureusement, les religieux, ODON lui-même, contractèrent le paludisme et leur tentative resta infructueuse. Au XI^{me} siècle, l'ordre des Cisterciens, fondé à Citeaux (Cistercium) près de Dijon, par SAINT ROBERT, puis SAINT BERNARD, s'adonna également à l'agriculture. C'est par leurs soins que fut défrichée la vallée d'Absinthe, dans la région de l'Aube, qui devint « Clairvaux » lorsque son aspect fut heureusement modifié par le travail monastique. Les Cisterciens étendirent leur influence en Italie et y fondèrent de nombreuses abbayes. Les papes ALEXANDRE III (1159-1181), INNOCENT III (1198-1216), encouragèrent les religieux français et leur offrirent plusieurs monastères, notamment celui de *Fossa nuova*, consacré en juin 1208. INNOCENT III créa également à Rome un hôpital destiné à recevoir les paludéens et, pour soigner les malades, fit encore appel à des Français, les Chevaliers du Saint-Esprit, disciples de GUY DE MONTPELLIER. Cependant, malgré tous les efforts, le paludisme ne disparut point et l'œuvre française tomba dans l'oubli. Une amélioration se manifesta à l'époque de la Renaissance, du XIV^{me} au XVII^{me} siècle, puis ce fut une nouvelle poussée épidémique qui prit fin au XIX^{me} siècle. CELLI a établi, sur cette marche des épidémies en Italie, une double courbe, indiquant les progressions et régressions de la maladie, et celles de l'exploitation agricole. Elles sont très nettement opposées l'une à l'autre et montrent bien que la mise en culture d'un pays est le meilleur moyen de lutte contre le paludisme.

En Corse, le paludisme aurait peut-être existé dès l'antiquité, d'après le passage de SÉNÈQUE cité plus haut; mais il ne semble avoir pris un caractère de gravité qu'à partir du XV^{me} siècle. C'est à ce moment que disparaissent les grandes villes: Aleria, Mariana, qui tombent en décadence. L'extension de l'épidémie a peut-être eu une cause analogue à celle que nous allons invoquer pour le littoral sud-est de la France: fermeture des lagunes qui communiquaient avec la mer, d'où leur transformation en marécages d'eau douce, gîtes à larves de moustiques. On peut aussi prendre en considération l'abandon des cultures par les habitants qui se défendaient contre les invasions gênoises et se réfugiaient dans les montagnes. La Corse demeura fortement impaludée; malgré les très nombreux décrets promulgués depuis l'occupation française (1768), l'assainissement n'a donné que tout récemment des résultats tangibles.

Le paludisme s'étendit à toute l'Europe qui semble en avoir été préservée jusque là. C'est d'abord le sud de la France qui fut particulièrement touché et qui devait demeurer impaludé jusqu'à l'époque actuelle. A partir du V^{me} et du VI^{me} siècles, la navigation devient de plus en plus difficile dans les petits ports. Le canal de MARIUS s'ensable, par défaut d'entretien. La Camargue, ruinée par les invasions des Sarrasins est transformée en

un vaste marécage. Le paludisme s'intensifie par suite de la fermeture des graus (*gradus*, passage) qui faisaient communiquer les étangs littoraux avec la mer. Cette obturation, due au colmatage des alluvions, les transformait en marécages d'eau stagnante. « Sur le littoral de la Méditerranée, disent GARIBAL et ESMIEU¹⁵, entre Port-Vendres et Marseille, on aperçoit de l'ouest à l'est une nappe presque continue, séparée de la mer par quelques collines et par un long cordon de sables incultes; à divers intervalles, cette nappe se rétrécit et forme ainsi une série d'étangs salés.

» Autrefois ces étangs étaient profonds; faciles étaient leurs communications avec la mer. Aujourd'hui, leur fond s'est exhaussé; leurs eaux croupissent; ils sont devenus des marais. Aussi les villes qui les environnent, riches et puissantes jadis, sont-elles désertes aujourd'hui. »

Dès le XIII^{me} siècle, dit LENTHÉRIC¹⁶, toutes les villes littorales étaient frappées à mort. « Dans la ville d'Arles, jadis si prospère, l'influence des marais entretenait des maladies qui dévoraient périodiquement les habitants, pendant le tiers de l'année. » Les cités voisines voient fondre leur population dans d'effrayantes proportions. Aigues-Mortes, de 15 000 habitants, n'en compte plus que 1500, soit un dixième; à Frontignan, les décès sont si nombreux qu'on laisse les morts sans les inhumer. « Depuis les Bouches-du-Rhône jusqu'à Narbonne, le littoral, sous l'influence endémique des maladies les plus pernicieuses, devint de plus en plus inhabitable et inhabité. »

En dehors de la région méditerranéenne, l'infection palustre se répandit dans le reste de l'Europe. Il semble que la création de marécages y ait été favorisée par un intense déboisement, qui aurait débuté dès la fin de l'âge du bronze et se serait prolongé pendant toute la période protohistorique, d'où tendance au régime torrentiel des cours d'eau. Au moment de la conquête de la Gaule, il y existait de nombreux étangs, dit CÉSAR¹⁷. Dans le nord du pays, une forte morbidité fut observée parmi les troupes romaines. Reste à savoir s'il s'agissait de paludisme et si ce ne sont pas, au contraire, les armées de CÉSAR qui amenèrent la maladie en Gaule. Nous avons dit qu'elle semble avoir été introduite en Italie vers le troisième siècle avant J.-C., elle y existait donc déjà à cette époque. On se représente mal, en parcourant la France actuelle, ce qu'elle était au moyen âge. Même au XVII^{me} siècle, malgré les travaux d'assainissement déjà entrepris, « il n'en restait pas moins au Poitou, en Provence, dans les Dombes, en Sologne, des terrains immenses, couverts par les eaux, perdus pour l'agriculture. Des populations misérables, rebut de l'humanité, objet

¹⁵ Sur quelques problèmes relatifs à l'impaludisme (extrait des leçons du professeur FABRE). *Marseille médical*, 12^{me} année, p. 321-331 ; 383-393, 1875.

¹⁶ *Les villes mortes du golfe du Lion*.

¹⁷ *Commentaires*, lib. VI.

d'horreur encore plus que de pitié, colliberts, cagots, crétins, goitreux, croupissaient dans leurs miasmes »¹⁸.

Ce lamentable tableau devait être encore plus horrible au début du moyen âge, pendant la sombre période qui marque le début de l'histoire de nos pays. Les guerres continues, la sous-alimentation habituelle entrecoupée de périodes de famine, l'état misérable des individus végétant sans aucun souci de la plus élémentaire hygiène, représentaient autant de facteurs propres à affaiblir la résistance des organismes et à les rendre moins aptes à lutter contre les maladies.

A partir de ce moment, il est à chaque instant question de fièvres paludéennes. Les chroniques, les lettres, le folklore même en font de multiples mentions. La célèbre chanson lorraine :

Margot, labourez les vignes.
En passant par la Lorraine,
Rencontrai trois capitaines.
Ils m'ont appelé vilaine.
Je suis leur fièvre quartaine.

a été étudiée par JULIEN TIERSOT¹⁹. Elle est d'ARCADET et date du XVI^{me} siècle. Mais elle est empruntée, paroles et même mélodie, à une autre chanson, déjà populaire à cette époque, et dont l'ancienneté est ainsi attestée. Ce procédé d'imitation était fréquent chez les anciens maîtres du contrepoint vocal. On remarquera l'expression « fièvre quartaine »; la quarte jouissait toujours de son antique réputation.

Quelques régions de notre pays étaient particulièrement touchées. La côte atlantique, du sud au nord, se trouvait fortement impaludée. Les Landes représentèrent longtemps un pays extrêmement marécageux. L'embouchure de l'Adour à Cap-Breton, ensablée par une tempête au XIV^{me} siècle, se déplaça de 16 kilomètres au nord, jusqu'au Vieux-Boucau. Son cours, ramené à 35 kilomètres vers le sud par les habitants, sous les ordres de LOUIS DE FOIX, le 28 octobre 1569, il s'ensuivit, sur les anciens lits, la formation d'étangs malsains, qui ne furent asséchés qu'au XIX^{me} siècle. Un déboisement mal compris contribua à l'ensablement du pays en permettant aux dunes mouvantes de s'y répandre. Elles ne devaient être fixées qu'à la fin du XVIII^{me} siècle par BRÉMONTIER et CHAMBRELENT. La ville de Bordeaux, Burdigala de STRABON, fut bâtie en pleins marais sur lesquels elle gagna peu à peu; d'abord à l'époque mérovingienne, grâce aux travaux entrepris par les moines, repris au XIV^{me} siècle par les Chartreux, après les invasions, d'où le nom du quartier des Chartrons, assaini par eux. En 1590, violente épidémie qui motive une tentative de

¹⁸ G. HANOTAUX. *La France en 1614*.

¹⁹ *Chants de la vieille France, Vingt mélodies et chansons du XIII^{me} au XVIII^{me} siècle*.

suppression des marais entourant la ville. Interrrompu à la suite de dissensions et de querelles, le desséchement se poursuit à partir du milieu du XVII^{me} siècle, mais le paludisme y sévit encore jusqu'à une époque récente²⁰.

En remontant vers le nord, nous évoquerons le souvenir du marais Poitevin, émanation de la Sèvre niortaise, dont le cours est peu rapide en raison de son faible niveau au-dessus de la mer (8 mètres). Toute cette bande de terrain a été gagnée, par déplacement des lignes de rivage, sur l'océan qui occupait jadis l'emplacement où est construit Niort. Le paludisme n'est disparu qu'au début du XX^{me} siècle. Nous en dirons autant du reste de la côte : Charente, Vendée, Bretagne, Normandie, Flandre étaient profondément impaludées. Nous parlerons plus loin du paludisme contracté par LOUIS XIV durant la campagne de Belgique, l'épidémie s'étendant sur tout le nord de l'Europe.

A l'intérieur de la France, un important foyer se trouvait représenté par la vallée de la Loire et ses affluents de rive gauche ; il y avait avant tout la Sologne, entre le Cher et la Loire, dont l'insalubrité date surtout de la fin du XV^{me} siècle. Après la guerre de Cent ans, les paysans, ruinés, créèrent des étangs pour se livrer à la pisciculture. Naturellement le paludisme s'installa solidement dans la région qui fut, pendant plusieurs siècles, célèbre par son lamentable état sanitaire et la misère de ses populations. L'assainissement ne devait être couronné de succès qu'au XIX^{me} siècle. Un autre foyer, non moins connu, se trouvait dans le cours inférieur de l'Ain et de la Saône, entre ces deux cours d'eau, bordé au sud par le Rhône. Ce sont les Dombes. Le paludisme y fut introduit pour les mêmes causes qu'en Sologne : pauvreté de la population, ruinée par les guerres féodales, et création d'étangs destinés à l'élevage du poisson, qui devint une source importante de revenus. Nous dirons plus loin toutes les difficultés auxquelles on se heurta lorsqu'il fut question d'asséchement de la contrée. Enfin, l'est de la France était également impaludé. La Lorraine présentait de multiples foyers, dont l'un, dans la vallée de la Seille, était connu encore en 1907 ; mais très diminué et pratiquement à peu près inexistant à cette époque. En Alsace, les marais avoisinant le Rhin et l'Ill furent aussi des centres de paludisme persistant jusqu'au milieu du XIX^{me} siècle.

En dehors de la France, le paludisme était également très répandu. Il nous est impossible de passer tous les pays en revue. Bornons-nous à dire que, pour la Suisse, il sévissait un peu partout, notamment dans la région de Genève. Au moment de la Réforme, on remuait beaucoup de terre pour construire et entretenir les fortifications de cette ville. Il s'ensuivait, comme toujours en pareil cas, création de nouveaux gîtes de larves. CALVIN lui-même eut, en 1558-1559, dit THÉODORE DE BÈZE, une « fièvre tierce fort

²⁰ G. GALLAIS. *Thèse médecine*. Paris, 1925.

aspre » qui se mua en quarte, laquelle dura près de sept mois avec complications anémiques et phlébite goutteuse.

Dans le nord de l'Europe, le paludisme se répandit également. En Hollande, il avait envahi tout le pays et y provoqua des épidémies meurtrières; citons celle de Leyde (1669) qui causa 7000 décès, notamment dans la population aisée, qui représentait un terrain neuf. La maladie a persisté, comme nous le dirons, jusqu'à la période actuelle, où elle existe encore dans la région côtière des polders, et a représenté pendant longtemps un pays presque aussi impaludé que l'Italie. En Angleterre, les épidémies furent également nombreuses. Décrivées par WILLIS, SYDENHAM, MORTON au XVII^{me} siècle. On retrouve les formes intermittentes (quotidienne, tierce, quarte) et rémittentes. MORTON remarque leur réapparition à l'automne, notamment au bord de la mer, à l'estuaire des fleuves, dans les endroits marécageux. OLIVER CROMWELL et son père moururent des fièvres pendant l'automne 1658.

Cependant, en face du fléau, les initiatives publiques et privées se déployaient. On savait depuis longtemps que les marécages contribuent à donner la fièvre et la conclusion toute naturelle était la nécessité de leur suppression. Nous avons déjà parlé de l'œuvre des Cisterciens à partir du XI^{me} siècle, dans le défrichement des terres et le desséchement des marais. Ils y furent aidés par des immigrants, appelés hôtes, par opposition aux serfs des domaines, qui étaient de véritables colons, fondant des villes nouvelles dont certaines ont conservé leur nom d'origine : Lunéville, Villeneuve, etc.²¹ C'est aussi de cette époque que datent les premiers travaux d'endiguement aux Pays-Bas. Les polders existaient dès le XIII^{me} siècle. L'idée de la lutte contre les marais fut associée à celle de progrès, de civilisation. Dans le second *Faust* de GÖETHE, traité symphoniquement par SCHUMANN, nous entendons le héros mourant former encore de grandioses projets d'assainissement. Les habitants de beaucoup de pays marécageux luttaient courageusement contre le fléau. Dans la Charente, le marais poitevin, les congrégations religieuses entreprenaient des travaux, d'où le nom de canal des Abbés. Dès 1559 et 1604, HENRI IV avait appelé de Hollande un ingénieur nommé BREDLEY et l'avait chargé de former une société ayant pour but le desséchement des marais du pays. Mais, ne pouvant recruter d'ouvriers français, qui sans doute redoutaient la maladie, BREDLEY fut obligé de faire venir tout son personnel de Hollande. Cette société dura jusque sous COLBERT et assécha des marais en diverses provinces : Poitou, Amiénois, Aveyron, Gironde. Dans le Midi de la France, les travaux commencèrent au XV^{me} siècle et se poursuivirent avec plus d'envergure au XVI^{me}. Ce fut encore un ingénieur

²¹ H. PIRENNE, G. COHEN et H. FOCILLON. *Histoire du moyen âge*. Presses universitaires, 1933.

hollandais, VAN ENS, d'Amsterdam, qui entreprit les travaux de drainage; mais il fut obligé de quitter le pays lors de la révocation de l'Edit de Nantes (1685) et son œuvre périclita.

En 1674, pendant la guerre de Hollande, la flotte hollandaise mit le siège devant Noirmoutiers et prit la ville. Un soldat hollandais, nommé JACOBSEN, déserta son armée et vécut en Vendée. Il assécha le marais septentrional. L'île de Bouin a été enclavée dans nos terres grâce à ses travaux, ainsi que tous les marais et les prés salants qui sont autour, depuis le sud de Noirmoutiers jusqu'à Bourgneuf de Retz, au nord. Il existe encore des JACOBSEN, ses descendants, dans le marais vendéen, en Touraine, à Nantes²².

A cette époque, le paludisme a atteint, pour ainsi dire, son apogée. Il est connu à peu près dans le monde entier et se manifeste sous forme endémique, avec exacerbations épidémiques sous l'influence de diverses causes, par exemple: création de gîtes larvaires d'Anophèles par travaux de terrassement, abandon des cultures, pluviosité abondante, etc. D'autre part, la diminution de résistance des sujets par suite de misère physiologique due aux guerres, aux famines, et causes analogues, favorise également les poussées offensives du fléau. On ne connaît aucun remède efficace contre lui; les travaux d'assainissement n'ont amené que des reculs partiels et temporaires.

Introduction du quinquina en Europe.

On conçoit facilement qu'une maladie de pareille envergure ait suscité, au cours des siècles, d'innombrables remèdes destinés à la guérir. Il nous semble inutile d'énumérer ici les médications fantaisistes qu'on trouve dans les vieux auteurs. PLINE²³ prétend que le cœur d'un lièvre attaché aux mains préserve de la quarte; on peut aussi employer contre elle les cœurs d'autres animaux: lion, crocodile, caméléon. L'araignée passait, en Angleterre, pour posséder des vertus curatives. L'ingestion d'un verre d'urine a guéri la fièvre intermittente. Les petits livres qui circulèrent long-temps dans nos provinces, affirmant contenir les secrets légués par le GRAND ALBERT (il s'agit du philosophe et alchimiste ALBERT-LE-GRAND, né en 1193, mort en 1280, qui enseigna à Paris de 1245 à 1248), nous donnent une formule pour guérir la quarte: se suspendre au cou un os humain, pendant la messe, au moment de l'élévation. Nous citons ces exemples pour montrer combien la fièvre quarte était redoutée. Les traitements empiriques continuèrent par tradition, bien après la découverte de la médication rationnelle. Dans le département de la Meuse, vers 1840, les jeunes gens se rassemblaient encore «le lendemain de la Pente-

²² A. MARTIAL. *In La Géographie*, LV, p. 232 et suiv. 1931.

Comte DE DIONNE. *Histoire du desséchement des bois et marais en France avant 1789*. Paris, 1891.

²³ L. 28, ch. XIX.

côte, autour d'une source située sur le territoire de Cousanges-aux-Forges. Là, ils mangeaient des œufs durs et chacun d'eux, pour être préservé de la fièvre, s'évertuait à boire, autant de fois qu'il le pouvait, de l'eau de la source plein la coque de l'œuf qu'il avait mangé »²⁴. C'est là évidemment une cérémonie rituelle, d'origine probablement très ancienne, qui a dû se modifier avec le temps.

A notre connaissance, le premier médicament rationnel fut l'arsenic. Il aurait été employé par ALEXANDRE DE TRALLES (550 ap. J.-C.) à la fois contre la peste et contre les fièvres; également par RHAZÈS (932 ap. J.-C.) en Arabie. Son usage ne paraît pas s'être très répandu. Cependant, même après l'introduction du quinquina, nous voyons FOWLER s'en servir en Angleterre, vers 1760. La célèbre liqueur qui porte son nom (soluté d'arsénite de potasse) figure toujours dans les formulaires modernes. Au début du XIX^{me} siècle, l'arséniate de soude fut encore utilisé avec succès par FODERÉ²⁵ à Martigues (Bouches-du-Rhône), où manquait le quinquina. Rappelons que ce médecin séjourna pendant plusieurs années (1805-1809) dans le Midi de la France, avant d'aller fonder à Strasbourg une chaire que l'on considère généralement comme marquant le début de l'enseignement de la Médecine légale. Un moment éclipsé par la quinine, l'arsenic a été réhabilité par BOUDIN²⁶ dont la solution aqueuse à 1 p. 1000 d'anhydride arsenieux est encore employée. On sait que les préparations arsenicales constituent actuellement un précieux adjuvant de la médication quinique.

Vers 1640, se produit un événement capital dans l'histoire du paludisme: l'introduction en Europe du quinquina, qui devait constituer la base thérapeutique de cette maladie. Cet arbre est originaire du Pérou; or le paludisme semble bien avoir sévi en Amérique dès l'époque précolombienne et la spirituelle boutade de VOLTAIRE n'est donc que partiellement exacte: « Le quinquina, seul spécifique contre les fièvres intermittentes, placé par la nature dans les montagnes du Pérou, tandis qu'elle a mis la fièvre dans le reste du monde²⁷. »

Quelle était l'origine du paludisme dans le nouveau monde avant l'arrivée de CHRISTOPHE COLOMB? On sait que les ethnographes admettent que certaines tribus américaines étaient d'origine asiatique, venues par étapes à travers les îles océaniennes. Ce sont d'ailleurs là des questions extrêmement complexes que nous n'avons pas à discuter ici. En supposant cette hypothèse

²⁴ RÉGNIER. In H. LABOURASSE. *Mém. Soc. Lett., Sc. et Arts de Bar-le-Duc.* IV^{me} série, I, p. 142, 1902.

²⁵ *Recherches expérimentales faites à l'hôpital civil et militaire de Martigues-Marseille.* 1 vol., 144 p., 1810.

²⁶ *Traité des fièvres intermittentes, rémittentes et continues de pays chauds et des contrées marécageuses, et de leur traitement par les préparations arsenicales.* Paris, 1842.

²⁷ *Essai sur les mœurs.* Ch. CXLV.

démontrée, on pourrait penser que le virus a été transporté par ces tribus, de l'Asie à l'Amérique.

Le Pérou fut découvert en 1513 et subit la domination espagnole dès le milieu du XVI^{me} siècle. Avant cette époque, les propriétés fébrifuges du quinquina auraient été connues des indigènes. L'histoire de cette découverte et sa communication aux Européens sont entourées de légendes dont il est difficile de dégager la vérité²⁸. C'est par hasard que fut trouvée l'action anti-paludéenne de l'écorce de quinquina. Des arbres abattus étaient tombés dans une mare et avaient communiqué à l'eau une saveur tellement amère que des indigènes passant par là ne purent se désaltérer à cet endroit. L'un d'eux cependant, atteint de fièvre et, de ce fait, souffrant de la soif, surmonta sa répugnance et but l'eau en question; il fut guéri. D'après d'autres récits, c'est en observant des animaux qui léchaient la précieuse écorce que l'on songea à ses propriétés thérapeutiques possibles. LA CONDAMINE (1738) précise même qu'il s'agissait de lions (bien entendu lions d'Amérique, c'est-à-dire Pumas). Dans beaucoup de légendes, on raconte que les Indiens gardaient jalousement le secret de cette découverte et ne voulaient pas le révéler à leurs conquérants. Cependant, ceux-ci finirent pas le connaître; ici encore plusieurs anecdotes ont cours à ce sujet. Les missionnaires jésuites de la province de Loxa, vivant au milieu des indigènes, auraient été les premiers à recevoir leurs confidences. En 1600, un de ces religieux, se trouvant à Malacotas, au sud de Loxa, fut guéri par la poudre d'écorce que lui donna un chef indien²⁹. Un quart de siècle après, le corregidor espagnol de Loxa, Don LOPEZ DE CANIZARES, fut traité de la même façon et avec le même succès. Le médicament s'appelait alors : quina-quina, c'est-à-dire l'écorce des écorces, l'écorce par excellence. Il semble qu'elle commençait à être bien connue dans la région de Loxa, mais ignorée ailleurs. C'est ici que se place la célèbre histoire de la comtesse espagnole EL CINCHON. Elle avait accompagné son mari, lorsqu'il fut nommé, en 1628, vice-roi du Pérou et vint occuper son poste à Lima, capitale du pays. Après un an de séjour, elle contracta la fièvre et fut traitée par le médecin de la Cour : JUAN DE VEGA. D'après certains récits, la médication de celui-ci n'ayant aucun succès et l'état de la malade empirant, le R. P. jésuite P. DIEGO DE TORRES VASQUEZ, confesseur du comte, la rétablit en lui faisant absorber de la poudre de quinquina. Dans une autre version, c'est le corregidor de Loxa, dont nous venons de parler, qui envoya au médecin JUAN DE VEGA le précieux remède et guérit ainsi la femme de son supérieur hiérarchique. L'histoire ne dit pas s'il y gagna quelques places au tableau d'avancement. A la suite de cette cure sensationnelle, l'usage de la poudre de quinquina se répandit dans la

²⁸ J. W. W. STEPHENS. *Blackwater fever*. 1 vol., 727 p., University Press, Liverpool, 1937.

²⁹ H. H. SCOTT. *History of tropical Medicine*. Vol. I, London, Arnold and C°, 1939.

colonie espagnole. Lorsque le comte et la comtesse revinrent en Espagne (1639), leur séjour au Pérou terminé, ils rapportèrent une grande quantité de la précieuse drogue.

D'après F.-J.-B. JUSTE (*in SCOTT, loc. cit.*), cette histoire, généralement citée dans les livres classiques, se heurte à des invraisemblances chronologiques. Le comte EL CINCHON se serait marié deux fois. Sa première épouse serait morte en Espagne le 8 décembre 1625 et la seconde à Carthagène de Colombie le 14 janvier 1641. On ne trouve pas trace de son retour en Espagne entre 1629 et 1641; elle aurait cependant dû revenir avec son mari en 1639. Peut-être s'agirait-il de Carthagène d'Espagne ? Quant au médecin JUAN DE VEGA, il retourna également au pays, muni d'une provision de poudre de quinquina, qu'il vendit à un prix exorbitant (100 réals la livre).

Ajoutons que les circonstances quelque peu mystérieuses de la découverte de l'écorce péruvienne et de sa communication aux conquérants espagnols inspirèrent un certain nombre d'écrivains qui en firent le sujet de romans, pièces de théâtre, etc., en les agrémentant d'épisodes inventés de toutes pièces. Citons, parmi les œuvres françaises, une nouvelle de M^{me} DE GENLIS : « Zuma ou la découverte du quinquina » (1827); un drame de LEMOINE-MONTIGNY et H. MEYER : « Amazampo, ou la découverte du quinquina » (Ambigu-Comique, 21 juin 1836), qui attira, paraît-il, un nombreux public d'apothicaires.

Quoi qu'il en soit de l'authenticité de toutes ces anecdotes, un fait historique est certain. Vers 1640, le quinquina fut amené du Pérou en Europe et s'y répandit. Toutefois ce ne fut pas sans peine, et son usage se heurta à une vive opposition. Il paraît également hors de doute que les jésuites contribuèrent beaucoup à sa diffusion, d'où les noms : écorce du Pérou, poudre des jésuites, qui lui furent donnés. Mais le mot « jésuites » sonnait mal en pays réformé; les guerres de religion se terminaient à peine, les passions restaient encore vives et cette appellation n'était pas faite pour populariser le remède. VOLTAIRE prétend même qu'une vieille duchesse anglaise aimait mieux mourir de la fièvre que de guérir avec le quinquina, à cause de sa malencontreuse dénomination.

Le quinquina se répandit en Italie, par les soins du cardinal JEAN DE LUGO, procureur de l'ordre des jésuites, qui le distribuait à Rome, sous forme de poudre, donnée gratuitement aux indigents. Cependant, dans ce pays, le remède eut ses détracteurs, dont le principal fut BAGLIVI (1669-1708), qui n'obtint pas de succès dans son emploi. Il faudra attendre TORTI (1658-1741) et l'apparition de son ouvrage magistral : *Therapeutica specialis ad Febres periodicas perniciosas*, pour voir poser les indications thérapeutiques des fièvres à quinquina. Sous cette rubrique, il rangeait, non seulement les accès typiques avec leurs stades caractéristiques, mais jusqu'à huit variétés cliniques. Il montra

qu'une fièvre intermittente tierce peut prendre un type rémittent. Les huit variétés : cholérique ou dysentérique, hématique avec ictère, atrabilaire accompagnée de vomissements, cardialgique, sudorale, syncopale, algide, comateuse, sont toutes justiciables du traitement spécifique au quinquina. Il le donnait à la dose de 8 grammes au début de l'accès, soit en poudre, soit dans du vin.

Il semble que les échecs éprouvés soient imputables, au moins en partie, à des falsifications. Il était facile de mêler à la poudre d'écorce d'autres substances pulvérisées, plus ou moins amères; ainsi s'expliquerait en partie le discrédit jeté sur la médication en certains endroits.

Ce furent également les jésuites qui introduisirent le quinquina dans les Flandres, en le distribuant gratuitement aux pauvres. Un négociant d'Anvers, JAMES THOMSON, l'apporta en Angleterre où il se répandit assez rapidement. SYDENHAM (1624-1689) en fut un des principaux propagateurs. Contrairement à TORTI qui l'administrait au début de l'accès à forte dose et en une seule fois, SYDENHAM, ainsi que MORTON, le prescrivaient à doses fractionnées et après l'accès, en vue de prévenir le suivant aussi longtemps que possible d'avance. BRADY, professeur de médecine au collège royal de Cambridge, l'utilisa contre les fièvres intermittentes; il ajoute même (lettre à SYDENHAM) que certains médecins pensent qu'il a une action dans les formes continues. On le préparait en infusions, juleps, émulsions; cependant la formule de SYDENHAM est un mélange de poudre dans le vin ou dans le sirop de rose et d'œillet. Cet auteur écrit (1680) que, depuis vingt-cinq ans environ, l'écorce du Pérou lui a donné de brillants résultats dans le traitement des fièvres intermittentes.

Une formule lancée avec adresse par un ancien garçon apothicaire, ROBERT TALBOT (1642-1681), qui se fit plus tard appeler en France le chevalier TALBOT, contribua grandement à lancer le nouveau produit. Cet empirique le présentait sous forme d'un remède secret. C'était une macération d'écorce, à la dose d'une once à peu près (30 grammes) pour une pinte de vin de trente-deux onces (environ 960 grammes). On laissait en contact pendant quatre à cinq jours. TALBOT y mêlait aussi des fleurs de petite centaurée et de la graine de genièvre, peut-être pour augmenter l'effet curatif, ou pour compliquer à plaisir la formule, de façon à la rendre plus difficile à imiter. Il commença par expérimenter son remède dans le comté d'Essex, où le paludisme sévissait avec intensité. Ayant réussi un certain nombre de cures, il n'hésita pas à venir tenter fortune à Londres. Son ouvrage principal, *Pyretologia* (1672) mettait en garde le public contre l'usage de la poudre des jésuites maladroitement administrée, tout en vantant les bienfaits d'une préparation correcte qui, est-il besoin de le dire, se trouvait précisément représentée par la sienne. Le succès de TALBOT alla en croissant; mais, n'étant pas diplômé officiellement, il se heurta à l'opposition du Collège des médecins qui

voyaient d'un mauvais œil la réussite de ses cures. Sur ces entrefaites, le roi CHARLES II ayant été atteint d'accès de fièvre, TALBOT, protégé par de hauts personnages qu'il avait guéris, parvint à couper la fièvre de l'illustre malade qui lui accorda sa protection, et, par une lettre du 3 mai 1678, pria le Collège des médecins de ne plus gêner l'ancien garçon apothicaire dans l'exercice de ses fonctions. Il fut d'ailleurs nommé médecin du roi.

En 1679, TALBOT vint en France. En réalité l'écorce de quinquina y avait déjà été employée. Le cardinal DE LUGO, dont nous avons parlé, l'avait fait connaître dans notre pays vers 1650; CHARLES DE BARBEYRAC, de Montpellier, l'utilisait dès 1664. Mais son usage s'était peu répandu, on avait même cessé de le prescrire. Toute la médecine officielle lui était opposée, et la venue de TALBOT, empirique sans diplôme, n'était pas faite pour calmer les esprits. Cependant contre les médecins se dressait l'opinion publique et le bon sens, représentés par nos grands auteurs classiques, qui n'hésitèrent pas à défendre la nouvelle médication dans leurs écrits. Le paludisme battait alors son plein. La guerre de Hollande, pays insalubre par excellence, contribuait à accroître le nombre des porteurs de virus, parmi lesquels le Dauphin, qui avait participé à cette campagne. LOUIS XIV lui-même, visitant son armée, contracta la maladie et dut être évacué d'urgence dans un état grave. « Le Roi est tombé malade à Mardyck d'où il a été mené à Calais », raconte GUY PATIN, qui explique cet accident par un excès de chaleur, le mauvais air et la puanteur des quartiers maritimes où est cantonnée l'armée. Finalement il porte le diagnostic de « fièvre continue putride qui avait seulement besoin de la saignée ». Les travaux de terrassement du château de Versailles devaient aussi faire de nombreuses victimes parmi les ouvriers.

On se représente mal, à notre époque, la gravité de ces épidémies et la crainte qu'elles inspiraient. Il en est à chaque instant question dans la littérature classique. « Convertissez-vous de bonne heure, s'écriait BOSSUET du haut de sa chaire, n'attendez pas que la maladie vous donne ce conseil salutaire, que la pensée en vienne de Dieu et non de la fièvre³⁰. » On connaît le sonnet de COTIN « A Mademoiselle de Longueville, à présent duchesse de Nemours, sur la fièvre quarte », malicieusement intercalé par MOLIÈRE dans « Les Femmes savantes ».

L'opposition au quinquina était représentée par de nombreuses personnalités. CHIFFLET, à Louvain, avait composé un pamphlet, dont le titre seul est significatif : « *Pulvis febrifugus orbis americani ventilatus*³¹. » Poudre fébrifuge américaine éventée... GUY PATIN disait : « *Pene solos habuit præcones loyolitas*³². » Citons aussi DAQUIN, premier médecin du Roi, FAGON, BLONDEL, ce

³⁰ IV^{me} sermon pour le premier dimanche de carême.

³¹ Anvers, 1653.

³² II, p. 107-112.

dernier accusant les Américains d'avoir conclu un pacte avec le diable, ce qui expliquait le succès des cures.

Mais l'autre parti ripostait, et avec quel talent... BOILEAU (1671) avait composé un « Arrêt burlesque, donné en la grande Chambre du Parnasse en faveur des maîtres ès arts, médecine et professeurs de l'Université de Stagyre, au pays des Chimères, pour le maintien de la doctrine d'Aristote ». Il oppose à celle-ci la raison, c'est-à-dire le bon sens qui « par un attentat et voie de fait énorme contre la Faculté de médecine, se serait ingérée de guérir et aurait de fait guéri quantité de fièvres intermittentes, come tierces, double-tierces, quartes, triple-quartes et même continues avec vin pur, poudre, écorce de quinquina et autres drogues inconnues audit Aristote et à Hippocrate, son devancier, et ce sans saignée, purgation, ni évacuation précédentes, ce qui est non seulement irrégulier, mais tortionnaire et abusif, ladite Raison n'ayant jamais été admise ni agrégée au corps de ladite Faculté »... Mais la Cour, c'est-à-dire la médecine officielle, défend à la Raison de guérir par les préparations de quinquina et, « en cas de guérison par icelles drogues, permet aux médecins de ladite Faculté de rendre, suivant leur méthode ordinaire, la fièvre aux malades avec casse, sené, sirops, juleps, et autres remèdes propres à ce... ». Il était difficile de pousser plus loin l'ironie.

On se fait une idée assez exacte de l'état d'esprit à cette époque dans les lettres de M^{me} DE SÉVIGNÉ³³, qui ne tarit pas d'éloges sur le remède de l'Anglais (TALBOT) tandis qu'elle accable de mépris les médecins officiels. On y trouve racontées les guérisons de l'abbé DE COULANGES, du maréchal DE BELLEFONDS, de M. DE LA ROCHEFOUCAULD, dont le fils dut déjouer une véritable cabale pour lui faire prendre la fameuse médication, de M. D'EVREUX, de M. DE LESDIGUIÈRES. Quant aux médecins, ils sont « fort méprisables avec leurs saignées et leurs médecines »... « fort décriés et fort méprisés ici; hormis les trois ou quatre que vous connoissez, et qui conseillent le remède de l'Anglois, les autres sont en horreur »³⁴.

Cependant TALBOT continuait ses cures. M^{me} DE SÉVIGNÉ le qualifiait d'« homme divin ». LOUIS XIV lui confiait les membres de sa propre famille : le Dauphin, la Dauphine. Cette fois, la spirituelle marquise écrit (8 novembre 1680) que si l'Anglais réussit sa cure, ainsi qu'il l'a promis au roi, sur sa tête, « il lui faut un temple comme à Esculape. C'est dommage que Molière soit mort; il ferait une scène merveilleuse de Daquin, qui est enragé de n'avoir pas le bon remède, et de tous les autres médecins qui sont accablés par les expériences, par les prophéties comme divines de ce petit homme ». Le comte DE GRAMMONT avait composé une parodie d'Alceste qui semble avoir eu du succès à

³³ Voir aussi *Mercure galant*, octobre 1679, p. 169. — *Ibid.*, octobre 1680, p. 272.

³⁴ Lettres à M^{me} de Grignan, 1^{er} novembre et 8 novembre 1679.

la Cour. M^{me} DE SÉVIGNÉ la mentionne dans la lettre ci-dessus. Nous la retrouvons également citée dans une lettre de M^{lle} DE SCUDÉRY (14 novembre 1680): « Toute la maison royale est guérie par le médecin anglois; les autres médecins sont enragés contre lui... Le comte de Grammont a retourné la chanson de l'opéra d'Alceste :

Talbot est vainqueur du trépas,
Daquin ne lui résiste pas,
La Dauphine est convalescente³⁵... »

TALBOT guérit la Dauphine et le Dauphin, ainsi qu'un grand nombre d'autres personnes. Cette fois, LOUIS XIV, convaincu de l'efficacité du quinquina, acheta la formule de TALBOT et la rendit publique. L'Anglais obtint, pour son remède, 2000 louis d'or en une pension annuelle de 2000 francs. Le roi fit acheter à Cadix et à Lisbonne une grande quantité d'écorce.

Dès lors le quinquina était définitivement lancé, les écrivains accablèrent alors de louanges le Grand Roi qui avait vulgarisé le précieux remède. La duchesse DE BOUILLON, guérie de la fièvre, avait demandé à LA FONTAINE de célébrer en vers cet heureux événement. Le poète s'exécuta, mais son poème du quinquina (1682), comprenant 328 vers, n'est pas, à vrai dire, la meilleure de ses œuvres. Suivant l'usage du temps, il débute par des fables mythologiques : les humains, auxquels Prométhée a donné le feu, sont accablés de maux par Jupiter en courroux; heureusement Phœbus-Apollon intervient et fait pousser :

L'écorce du Kin, seconde panacée.

C'est toujours la quarte qui est particulièrement à craindre :

Que si le venin dominant
Se puise en la mélancolie,
J'ai deux jours de repos, puis le mal survenant
Jeté un long ennui sur ma vie.

Puis viennent des explications aussi poétiques que fantaisistes sur la physiologie, la pathogénie de la fièvre, sa symptomatologie, et enfin l'éloge de LOUIS XIV. Le poème se termine par une description du quinquina :

Le quina s'offre à vous, usez de ses trésors.

³⁵ Il s'agit de l'opéra : *Alceste ou le triomphe d'Alcide*, paroles de QUINAULT, musique de LULLI, représenté pour la première fois au Palais-Royal le 19 janvier 1674. Les paroles en question se trouvent au cinquième acte, scène première, lorsque Alcide ou Hercule ramène Alceste vivante, arrachée aux enfers :

Alcide est vainqueur du trépas,
L'enfer ne lui résiste pas;
Il ramène Alceste vivante,
Que chacun chante.
Alcide est vainqueur du trépas,
L'enfer ne lui résiste pas.

C'est bien ce que l'on faisait et l'usage s'en répandait de plus en plus, en même temps que des écrits médicaux précisaien la façon de l'administrer. FRANÇOIS DE LA SALLE, dit MONGINOT, dont le père avait été médecin d'HENRI IV, publiait un volume anonyme « De la guérison des fièvres par le quinquina » (Lyon, 1679), traduit en latin par THÉOPHILE BONNET (Genève, 1682). NICOLAS DE BLÉGNY était l'auteur d'une « Connaissance certaine et prompte et facile guérison des fièvres, avec des particularités curieuses et utiles sur le remède anglois » (Paris, 1680). Quelques exemplaires de cet ouvrage portaient comme préface un sonnet de CLAUDE MALLEMANS DE MESSANGES qui, s'adressant au Grand Roi et faisant allusion à la divulgation de la formule de TALBOT, disait :

Tu viens pour nous encore anéantir la Parque
Et tu veux qu'avec toi nous soyons immortels.

Ce que le divin RACINE exprimait d'une façon plus crue : à la Cour, écrivait-il, on ne voit que des gens ayant « le ventre plein de quinquina »³⁶.

En somme le mérite de TALBOT a été de rendre le quinquina facile à prendre, alors que les premiers essais avaient donné des déboires. Comme l'écrivait PECHLINUS, il fit « remonter dans son premier lustre... cette écorce du Pérou rapportée il y a trente-quatre ans, puis oubliée pendant quinze ans »³⁷.

TALBOT alla également introduire son remède en Espagne où il guérit la reine (1680), puis revint en Angleterre et mourut l'année suivante (1681).

De France, le quinquina rayonna jusqu'en Chine. Des missionnaires l'avaient apporté et le conseillèrent à l'empereur qui souffrait de fièvre intermittente. Mais, là encore, le nouveau médicament se heurta à la médecine officielle chinoise : « Le prince, par confiance dans les missionnaires, et après en avoir fait faire l'expérience sur d'autres malades, s'obstina à en prendre malgré ses médecins, et s'en trouva bien; pour en récompenser les missionnaires françois, il leur donna une maison dans son palais l'année 1693 »³⁸.

Le quinquina avait été également importé dans l'Inde par les missionnaires vers le milieu du XVII^{me} siècle.

A partir du XVIII^{me} siècle, le quinquina est répandu dans tout le monde civilisé. On s'en sert jusque dans les campagnes; les gens de la petite bourgeoisie et du peuple l'apprécient. Dans nos archives de famille se trouve la lettre d'un religieux de l'abbaye d'Evaux, dont la signature est malheureusement illisible.

³⁶ Lettre à Boileau du 17 août 1687.

³⁷ Nouvelles de la république des lettres, février 1685, art. XI. Voir aussi avril 1685, art. VIII.

³⁸ Lettres édifiantes et curieuses écrits des Missions étrangères. Paris, 1781.

Il écrit à son évêque, en date du 23 janvier 1734: « J'ay été obligé de revenir à la saignée et au quinquina dont j'use présentement, je n'ay plus la fièvre depuis quelques jours. » Il attribue sa maladie à un refroidissement, mais a déjà éprouvé plusieurs rechutes. L'abbaye d'Evaux se trouvait en Lorraine, dans l'actuel département de la Meuse, sur l'Ornain, entre Gondrecourt et Ligny-en-Barrois.

L'étude botanique du quinquina ne devait être commencée que beaucoup plus tard. Elle fut principalement l'œuvre de LA CONDAMINE (1701-1774) et de JOSEPH DE JUSSIEU (1704-1779). Ces deux savants faisaient partie d'une mission envoyée par l'Académie royale en Amérique, pour effectuer des travaux de mesure du méridien terrestre (1735). Le mémoire de LA CONDAMINE, accompagné de dessins faits sur place dans la région de Loxa, fut lu à une séance de l'Académie royale des Sciences (1738) par DUFAY. Sa description était beaucoup plus complète que ce qui avait été dit précédemment par SÉBASTIEN BADUS et quelques autres auteurs³⁹. Ce travail est conservé au Museum d'histoire naturelle de Paris. LA CONDAMINE, au retour de l'expédition (1743), tenta même de rapporter en France le précieux végétal; il lui fut volé par ses domestiques, lesquels voyant les soins dont il entourait ses caisses, pensèrent qu'elles devaient contenir des trésors. DE JUSSIEU ne revint en France que beaucoup plus tard (1771), épuisé par les fatigues et très affaibli au point de vue intellectuel. Il avait préparé un extrait destiné à remplacer l'écorce. Ses notes et ses collections ont été perdues en grande partie. Le nom latin du quinquina: *Cinchona*, est un souvenir de la comtesse EL CINCHON.

Citons aussi les études du botaniste DOMBEY (1776), qui était chargé d'étudier la flore péruvienne, mais dont les efforts furent entravés par le gouvernement espagnol, qui lui suscita deux rivaux: RUIZ et PAVON, lesquels publièrent une « quinologie », tandis que les travaux du savant français étaient détruits. Vers la même époque, MUTIS, médecin du vice-roi d'Espagne, HUMBOLDT et le Français BOMPLAND contribuaient à faire connaître plusieurs espèces de quinquina dont l'écorce pouvait être utilisée et de nombreux travaux de botanique leur ont été consacrés dans la suite. Citons, comme étude de fond, le mémoire de WEDDELL⁴⁰. De nombreuses tentatives d'acclimatation des quinquinas furent faites en divers pays. La seule ayant donné des résultats intéressants est celle des Indes néerlandaises. Le quinquina apporté à Java vers 1850, s'y fixa et y prospéra; c'est encore actuellement de cette région qu'il nous vient.

³⁹ *Dictionnaire de VALMONT-BOMARE.*

⁴⁰ Note sur les quinquinas. *Ann. Sc. natur.*, 1870.

Fin de la période d'extension du paludisme.

Malgré l'importation et la diffusion du quinquina, le paludisme avait peu rétrocédé dans les régions tempérées et, à la fin du XVIII^{me} siècle, nous en trouvons encore de très nombreux foyers dans toutes nos régions.

En ce qui concerne la France, sur laquelle nous sommes naturellement le mieux documenté, il n'y avait guère d'amélioration sanitaire dans les territoires dont nous avons parlé précédemment. Le sud-est continuait à être très impaludé. Pendant tout le XIX^{me} siècle, la mortalité fut très marquée, surtout chez les enfants où elle atteignait 30 et 40 p. 1000, alors qu'elle n'était que de 25 p. 1000 dans le reste de la France. Dans l'Hérault, exposé à l'influence des étangs, la vie moyenne est de 30 ans et, dans quelques localités, de 20 ans seulement, alors qu'elle est de 35 ans dans le reste de la France. Cependant les localités soustraites à l'influence palustre fournissent une mortalité inférieure à la moyenne de la mortalité en France, ce qui indique bien que c'est le paludisme qui est cause de cet état sanitaire infectieux. Ces documents étaient fournis vers 1875.

Cependant, dès le début du siècle, NAPOLÉON s'était inquiété de la situation. Il avait acheté 150 quintaux kilogrammiques de quinquina à répartir entre quarante-deux de ses bonnes villes. Marseille recevait dans cette distribution 550 kilogrammes (1100 livres ancien poids). Le ministre de l'Intérieur, comte de l'Empire, CRETET, en informait le maire de la ville par lettre du 3 janvier 1809. La volonté de Sa Majesté était que les maires et adjoints des villes ainsi favorisées « voient dans ce souvenir un témoignage de l'affection et de l'amour que leur porte leur souverain... Chacun reconnaîtra la sollicitude d'un père pour son heureuse famille ». A son tour, le maire ANTOINE ANTHOINE, en date du 16 janvier 1809, annonçait l'heureuse nouvelle à ses administrés, la considérant « comme un nouveau gage de l'affection touchante et de l'attention paternelle de notre auguste souverain pour ses bien-aimés sujets », qui devront exciter dans les cœurs « la plus juste et la plus vive reconnaissance ». Cet arrêté est conservé à la mairie de Marseille.

Les épidémies du littoral méditerranéen furent encore favorisées par le percement du canal d'Arles à Port-de-Bouc, qui se poursuivit depuis le début du XIX^{me} siècle jusqu'en 1843, avec interruption de 1813 à 1825. Comme toujours en pareil cas, les travaux de terrassement amenèrent la création de nouveaux gîtes larvaires, la venue de porteurs de virus; d'où recrudescence du nombre des malades. Les archives départementales de Marseille⁴¹ contiennent d'intéressants dossiers concernant les épidémies palus-

⁴¹ Archives des Bouches-du-Rhône, M 7, n° 371.

tres de cette époque. Il n'est peut-être pas inutile de consacrer quelques lignes à ces documents inédits. On y relate des poussées aiguës alternant avec des périodes d'accalmie. Nous avons déjà mentionné le séjour de FODERÉ à Martigues et ses cures arsenicales en l'absence de quinquina. Dans une lettre datée de Montpellier (15 novembre 1826), le secrétaire général délégué du préfet de l'Hérault signale au préfet des Bouches-du-Rhône une épidémie de fièvres intermittentes sévissant dans quelques communes et quelques hameaux. Les docteurs VILLENEUVE et BOURRELY, envoyés en mission, adressent au Conseil de salubrité des rapports sur la maladie épidémique qui s'est propagée à Port-de-Bouc, la Couronne, Fos, c'est-à-dire dans les lieux marécageux, aux environs de l'endroit où devait déboucher le canal en construction. Il est noté que la plupart des malades étaient des ouvriers employés à ses chantiers, lesquels répandent une odeur infecte; on rencontre des mares remplies de plantes pourries. La ville de Fos comprend 600 habitants; de juillet à août 1826, 80 ont été atteints de fièvres intermittentes à types variés. Précédemment on avait noté, en 1820, de fortes inondations et, en 1821, une grande épidémie de fièvres meurtrières que les habitants ont assimilées à la peste. En 1823, année sèche, peu de malades. Le rapport du 31 mars 1827 indique que l'épidémie est à peu près terminée dans les communes de Carry et La Couronne. Comme mesures préventives: usage d'une boisson légèrement amère, comblement des cloaques, blanchiment de l'intérieur des habitations, fumigations au chlorure de chaux, asséchement des marais désignés au cours du rapport, alimentation saine. Cependant le maire de Martigues, transmettant ce document, réitère sa demande de quinine, comme nous le dirons plus loin. Un autre rapport, du Dr CHASTAN, du 16 janvier 1827, a dû être rédigé au moment où l'épidémie de Carry battait son plein; il y avait 119 malades et 64 convalescents. Ce chiffre était tombé à 98 au départ de CHASTAN. Ces rapports, au moins quelques-uns, furent présentés à l'Académie de médecine par DALMAS. Actuellement on n'en trouve plus trace dans les archives de cette académie. Le premier tome du *Bulletin* date de 1836, auparavant existaient les *Mémoires* qui ne publiaient que les travaux importants. Nous trouvons également mention d'une épidémie au village de Saint-Mitre (entre Martigues et Istres), relatée par MONIER, adjoint au maire (12 avril 1828). Le village comprend 1120 habitants, dont 326 malades et 185 convalescents. Fièvres quotidiennes et tierces. Cependant l'administration tentait de prendre des mesures. La Commission administrative des hôpitaux et hospices civils et militaires de Marseille prescrit à l'agent JUGARDY de mener une enquête épidémiologique sur les malades provenant du canal d'Arles ou du canal d'Aren (1828). On s'inquiète aussi de l'état sanitaire du malheureux village de Saint-Mitre. L'étang du Fourra, auquel on attribue le paludisme, est enfin asséché, mais beau-

coup plus tard et *Le Sémaphore* des 23-24 juin 1833 consacre un article dithyrambique à dépeindre les effets salutaires de cette mesure et les heureuses conséquences qui vont en résulter. Les habitants « s'y livrent à la joie, aux fêtes et aux danses qui en étaient bannies depuis longtemps ». Toutefois, les mesures d'assainissement ne se réaliseront que bien lentement. Le 8 janvier 1874, paraîtra un décret déclarant d'utilité publique le desséchement des marais pestilentiels de Fos et le colmatage de la Crau. Peu à peu le paludisme reculera au cours du siècle; actuellement encore, on en rencontre quelques cas en Camargue, comme nous le dirons ultérieurement.

Dans le sud-ouest, le paludisme persistait. Notons cependant l'œuvre considérable de BRÉMONTIER et CHAMBRELENT dans les Landes, qui parvinrent à fixer les dunes par des palissades d'abord, puis par des plantations de pins. Les travaux durèrent de 1787 à 1865. Ces arbres pratiquèrent un drainage intense de la contrée, surtout dans les terres de l'intérieur. La superficie des Landes diminua des neuf dixièmes de 1857 à 1877, en même temps que la moyenne de la vie montait de 34 à 39 ans. La région de Bordeaux était encore le siège d'épidémies. Citons quelques-unes parmi les plus récentes : en 1730, à la suite d'une inondation provenant de la construction d'un moulin sur la Jalle; en 1805, 12 000 cas avec 3000 décès provoqués par un curage de la Peugue commencé pendant l'été; en 1854, nouvelle poussée due aux étangs de Bordeaux et de Bruges où l'on pratiquait l'élevage des sangsues; en 1895, plusieurs cas au moment de l'aménagement des docks. De 1839 à 1852, la clinique médicale de l'hôpital Saint-André reçoit 3195 cas de fièvres périodiques, sur 16 000 malades, soit le cinquième⁴².

La Charente était non moins éprouvée. La ville de Rochefort, fondée par COLBERT, était insalubre au point d'avoir donné son nom à une « fièvre de Rochefort ». Les épidémies s'y succédèrent depuis sa fondation, avec très forte mortalité jusqu'au dernier quart du XIX^{me} siècle. Dans les territoires du sud-ouest de cette agglomération : Marennes, Saint-Jean-d'Angle, Saint-Juste, Saint-Aignan, Brouage, le paludisme persista jusqu'à ces dernières années. Là encore, ce fut l'introduction d'eau douce dans les lagunes, par suite de l'abandon des marais salants, qui créa des gîtes larvaires de moustiques. Un grand nombre des religieux non assermentés qui y furent déportés pendant la Révolution succombèrent aux fièvres.

La Vendée et la Bretagne représentent aussi des centres où le paludisme existera pendant très longtemps. Dans le département du Morbihan, en 1873, la maladie sévissait dans le tiers des communes; dans l'Ille-et-Vilaine, on comptait, à la même époque, 1696 cas sur 10 089 habitants. En Normandie, le palu-

⁴² DESPUJOLS. *Revue du Service de Santé militaire*, CIV, p. 419, 1936.

disme existait encore pendant tout le XIX^{me} siècle, dans la région du Cotentin, au Havre même, où quelques cas ont réapparu récemment.

Sur le littoral nordique, l'affection n'est pas moins intense. Les troupes du camp de Ghavelde subissent une atteinte de paludisme en 1793, pour laquelle LAZARE CARNOT demande du secours à la Convention. Dans les Pays-Bas, les fièvres meurtrières n'ont pas diminué. Nous en avons un exemple historique avec l'échec de l'expédition anglaise envoyée à l'embouchure de l'Escaut (1809) pour s'emparer d'Anvers et de la flotte française. Elle ne comprenait pas moins de 470 voiles et 44 000 hommes. On lira dans THIERS⁴³ le récit des événements et le calme qu'opposa NAPOLÉON à cette nouvelle : « S'il n'en fut pas surpris, il en fut encore moins troublé, car dès le premier moment il jugea la portée de cette expédition et fut convaincu que, sauf quelques dépenses pour lui, tout le mal serait pour les Anglais, qui périraient inutilement de la fièvre, sans prendre Anvers ni la flotte. » Il ordonna à ses généraux, notamment à MONNET, de retenir l'ennemi le plus long-temps possible dans la région des fièvres en défendant Flessingue à outrance. Son pronostic se réalisa et 27 000 soldats anglais furent immobilisés ou moururent par le paludisme.

Dans l'intérieur des terres, existait toujours l'important foyer de la Sologne. En 1832, au moment de l'établissement du cadastre, on constate que le quart du territoire n'est pas cultivé et qu'un trentième est encore occupé par des étangs. Les habitants sont atteints d'arrêt de développement, et présentent de nombreuses tares qui les font éliminer au recrutement. La mortalité est naturellement très marquée. Les demeures sont de misérables paillotes. L'asséchement des marais commença en 1832, en même temps que la médication par la quinine et, pour la fin du XIX^{me} siècle, le paludisme était pratiquement disparu.

Nous avons vu que la région des Dombes, située entre le Rhône et ses deux affluents : Ain et Saône, représentait aussi un foyer palustre important. Mais le bénéfice procuré par la pisciculture s'opposait à l'asséchement des étangs, qui avait déjà été demandé en 1683 par le syndic du Tiers-Etat BROSSARD-MONTANY. La question fut reprise à la Révolution. « Les hommes n'aiment plus les hommes, disait une pétition adressée le 11 mars 1790 par les habitants de la région, ils préfèrent les poissons...; où il y a des étangs, le nombre des sépultures dépasse celui des naissances...; il est triste de ne pouvoir compter parmi les individus d'une paroisse aucun sexagénaire. » En réponse, une loi (11 septembre 1792) et un décret (4 décembre 1793) ordonnèrent la suppression des étangs, mais le cours des événements ne permit pas l'exécution immédiate de cette mesure radicale et, « au commencement du XIX^{me} siècle, il y avait 20 000 hectares d'étangs sur 80 000

⁴³ *Histoire du Consulat et de l'Empire*. Livre XXXVI. Talavera et Walcheren.

environ que comptait la région insalubre des Dombes »⁴⁴. Le desséchement ne fut sérieusement entrepris qu'en 1836, après vote de la loi sur la vicinalité et surtout au moment de la construction du chemin de fer de Bourg à Lyon, où l'Etat exigea le desséchement de 6000 hectares d'étangs (18 avril 1863 et 25 juillet 1864). Ultérieurement ces étangs furent remis en eau (loi BÉRARD du 21 novembre 1901), mais dans des conditions salubres, et le paludisme est pratiquement disparu de cette contrée.

En Alsace, le paludisme alla en augmentant depuis le début jusqu'au milieu du XIX^{me} siècle. Les nombreux canaux de la vallée du Rhin représentaient des gîtes à larves extrêmement abondants, Strasbourg s'intitulait: Venise alsacienne. Les statistiques des hôpitaux de cette ville donnent:

1821 :	887 malades, soit 46 p. 100 de la morbidité totale.
1828 :	2469 » » 68 » » »
1862 :	293 » » 29 » » »

La maladie a disparu vers 1885⁴⁵.

A Paris, nous rencontrons encore le paludisme au début du XIX^{me} siècle. Tout en reconnaissant que cette maladie y est extrêmement rare, TROUSSEAU mentionne⁴⁶ qu'on en a observé, lorsqu'on creusa le canal Saint-Martin (1811), une véritable épidémie qui s'étendit sur les quartiers du Temple, de la Villette et de Pantin. En 1840, autre poussée au moment où furent élevées les fortifications. Enfin les fouilles pratiquées pour le percement des rues et des boulevards, l'établissement des égouts et conduites de gaz, ont aussi « ramené ces fièvres en grand nombre, et plus d'un médecin a été surpris par des cas de fièvres pernicieuses qu'il était peu habitué à rencontrer dans sa pratique ». Remarquons, en passant, que dès 1754, JOBLOT avait découvert une larve d'Anophèle en plein Paris, sans d'ailleurs en reconnaître la nature. Il la décrit comme « un nouveau poisson que j'ai trouvé dans l'eau du bassin Saint-Magloire du Fauxbourg Saint-Jacques à Paris, qu'on peut nommer chenille aquatique »⁴⁷. Le dessin est suffisamment caractéristique pour permettre d'identifier une larve d'Anophèle.

Ces quelques exemples, dont il serait facile d'allonger la liste indéfiniment, et que nous avons limités à l'histoire de notre pays, montrent que, pendant le premier tiers environ du XIX^{me} siècle, le paludisme était encore répandu, même dans les contrées tempérées. A partir de cette époque, son histoire devient assez

⁴⁴ MARCHOUX. *Bull. Acad. Méd.*, tome XCVII, p. 67-89, 1927.

⁴⁵ TRENSZ. *Archives de l'Inst. Pasteur d'Algérie*, XV, p. 440, 1937.

⁴⁶ *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Ed. posthume de 1885, t. III, p. 418.

⁴⁷ *Observations d'Histoire naturelle faites avec le microscope sur un grand nombre d'insectes*. Paris, 1754.

complexe; nous assistons à un double mouvement de progression et de régression, chevauchant l'un sur l'autre, l'ordre chronologique est difficile à suivre. Pour plus de clarté, nous exposerons d'abord la progression du paludisme dans le monde, nous étudierons ensuite les causes de sa régression, principalement en pays tempéré et civilisé.

La progression se limite pratiquement à quelques îles où la maladie n'avait pas encore été importée jusque là.

Dans les Antilles, d'après M. LEGER⁴⁸, le paludisme a été importé à Saint-Christophe, à la Guadeloupe et à la Martinique par des Noirs venus d'Afrique, le premier convoi étant arrivé en 1669. L'île Saint-Barthélemy, dépendance de la Guadeloupe, où il n'y avait pas d'esclaves, n'était pas encore impaludée au début du XX^{me} siècle, malgré la présence d'Anophèles. Les Normands et leurs descendants travaillaient la terre eux-mêmes, avec le minimum de relations entre eux et les îles voisines. Le paludisme est signalé pour la première fois à la Guadeloupe par le Père LABAT (1722), qui y décrit la double tierce. CHAMPET (1802) y observe la quarte. STÉVENEL (1912) et CLÉMENT (1927-1930) ont montré que les trois *Plasmodium* parasites de l'Homme existent à la Guadeloupe.

Pour ce qui est de la Barbade, le paludisme n'y aurait été introduit que tout dernièrement, le 8 octobre 1927⁴⁹.

Dans les îles de l'océan Indien, la maladie est aussi d'introduction récente. Elle fut amenée à la Réunion vers 1782, recrudescence en 1867, d'après ARLO⁵⁰. A Maurice, l'importation est due à des esclaves de la côte occidentale d'Afrique qui introduisirent en même temps le moustique vecteur: *Anopheles gambiae*. On trouve quelques cas de fièvre mentionnés de 1864 à 1867, parmi ces travailleurs, mais sans atteinte de la population autochtone. A cette époque éclate une très grave épidémie qui atteint son maximum en 1867-1868, et dont les habitants gardent encore un souvenir épouvanté: 25 000 personnes, le tiers de Port-Louis, moururent et la population totale de l'île fut diminuée d'un neuvième. Depuis cette époque, le paludisme est endémique à Maurice⁵¹. Dans la Grande Comore, il fut importé en 1919-1920. Aux Seychelles, il a été introduit pour la première fois en 1908, dans les îles Aldabra. Après une période d'accalmie, il est réapparu en 1930⁵².

Enfin, à notre connaissance, il ne semble pas avoir pénétré jusqu'à présent en Nouvelle-Calédonie.

⁴⁸ Bull. Soc. de Pathol. exotique, p. 211, 1932.

⁴⁹ The Lancet. In Bull. Off. intern. Hyg. Publ., p. 304, 1928.

⁵⁰ Bull. Off. intern. Hyg. Publ., p. 111, 1928.

⁵¹ PITAMBAR TEELUCKDHARRY. Thèse, Paris, 1930.

⁵² HERMITTE. In Bull. Inst. Pasteur, Paris, p. 317, 1932.

Début de la régression du paludisme. Découverte de la quinine.

A partir du premier tiers du XIX^{me} siècle, malgré les quelques exemples de progression que nous venons de citer et qui sont localisés à des points particuliers du globe, on assiste plutôt à un recul du paludisme, au moins dans les pays qui s'ouvrent à la civilisation moderne. Cette régression est due à de multiples causes, dont les effets, s'ajoutant les uns aux autres, finissent par faire disparaître la maladie.

En 1820, PELLETIER (1788-1842) et CAVENTOU (1795-1877), professeurs à la Faculté de pharmacie de Paris, isolant les principes actifs des quinquinas, découvraient la quinine⁵³. Leur mémoire s'exprime ainsi en ce qui concerne les propriétés thérapeutiques fébrifuges des substances extraites :

« Nous sommes convaincus que le principe est la base salifiable, la cinchonine dans le quinquina gris, la quinine dans le quinquina jaune et ces deux substances dans le quinquina rouge.

» Du reste, nous espérons que quelque praticien habile, joignant la prudence à la sagacité, fera des recherches thérapeutiques sur les alcalis du quinquina et donnera ainsi à notre travail une utilité médicale. »

Le nouveau médicament fut employé immédiatement avec le succès que l'on sait et se répandit. Toutefois sa diffusion dans le peuple se fit de façon inégale, suivant les ressources, l'initiative des pouvoirs publics, etc. Par exemple, nous avons vu que le maire de Martigues (Bouches-du-Rhône) réclamait énergiquement des pilules de sulfate de quinine dans chacun de ses rapports, dès décembre 1826 et janvier 1827. Il est probable que ce médicament lui était fourni gratuitement, car il ajoute : « La provision est entièrement achevée et j'ai été obligé de prendre du sulfate de quinine chez un de nos pharmaciens pour le faire passer au Frère. » Ce religieux avait été envoyé pour combattre l'épidémie. Au contraire, en Corse, la quinine n'a été employée qu'en 1835 approximativement⁵⁴. Son usage devint populaire et, dans beaucoup de familles, on prit l'habitude de l'administrer dans tous les cas supposés fébriles. Cette médication, bien que très empirique, contribua certainement à amender le réservoir de virus et à rendre le parasitisme plus rare. Nous verrons plus loin qu'elle fut utilisée, non seulement pour guérir, mais aussi comme préventif.

Pendant le cours du XIX^{me} siècle, la médecine sortait de l'empirisme et faisait des progrès. Voyons où en étaient nos connaissances sur le paludisme à la veille de l'ère pastoriennne.

⁵³ *Annales de Chimie et de Physique*, 15, 1820.

⁵⁴ PITTI-FERRANDI. *Thèse*, Paris, 1901.

Nous avons dit que l'influence néfaste des marais était connue dès l'antiquité et qu'on avait entrepris des travaux de drainage et de desséchement en de nombreux pays. Le cycle saisonnier des épidémies de paludisme avait été aussi observé. Quant au rôle des moustiques, on ne pouvait évidemment en avoir une notion bien précise; et tout au plus cherchait-on à se préserver de leurs désagréables attaques. Cependant quelques auteurs attribuaient déjà à ces insectes une action pathogène plus importante que la minime lésion causée par leurs piqûres. Cette croyance antique avait sans doute persisté, puisque, d'après LANCISI, en certaines régions d'Italie, les paysans pensaient qu'elles étaient la cause de la fièvre. D'après CH. NICOLLE⁵⁵, l'abbé DE FORTIS, littérateur italien (1741-1803), à propos de son voyage en Dalmatie (1774), dans une lettre à Mylord FRÉDÉRIC HARVEY, évêque de Londonderry et pair d'Irlande, parle de la transmission possible du paludisme par les moustiques. D'ANFREVILLE⁵⁶ cite un rapport signé par le capitaine de frégate DE FLEURUS (1818) chargé de préparer une expédition dans le Haut-Sénégal. Cet officier de marine a fait distribuer des moustiquaires, soupçonnant les piqûres de moustiques d'être une cause de mortalité. KOCH mentionne aussi que les indigènes d'Afrique orientale sont piqués, dans les régions malsaines, par un moustique qui donne la fièvre. Nous avons dit que les auteurs arabes, dès l'avènement de l'islam, avaient incriminé ces insectes dans l'étiologie du paludisme. D'après GEMAYEL (*loc. cit.*), ABDALLAH JABOUR, dans la revue arabe *Al Mokattam*, écrivait en 1884: « Dans mon district de Rahaïa (Asie Mineure), il est parfaitement établi que c'est le moustique qui porte le virus du mal des marécages; que ceux qui se précautionnent contre lui échappent à la malaria, contrairement à ceux qu'il pique. » A cette époque, la découverte des parasites par LAVERAN n'était pas encore admise par tous et le rôle des moustiques n'avait pas été établi.

D'autre part, depuis RÉAUMUR (1683-1757), on connaissait la relation exacte entre moustiques et marécages, l'illustre naturaliste ayant décrit d'une façon très précise les métamorphoses de ces insectes et leurs larves aquatiques⁵⁷.

En ce qui concerne la maladie proprement dite, les anciens avaient déjà observé les formes les plus typiques de l'affection palustre. Elle commençait à être dégagée d'affections fébriles plus ou moins analogues, grâce aux travaux de TORTI, MORTON, SYDENHAM, PRINGLE et autres. En vertu du fameux adage « *naturam morborum curationes ostendunt* », la médication au quinquina avait aidé à identifier un certain nombre de formes cliniques qui cédaient à son influence et à les ranger sous la rubrique paludisme,

⁵⁵ *Bull. Soc. de Path. exotique*, VIII, p. 279, 1915.

⁵⁶ *Ibid.*, p. 594, 1915.

⁵⁷ *Mémoires pour servir à l'histoire des Insectes*. Paris, 1738. IV, *Histoire des Cousins*, p. 573-636, p. xxxix-xliv, 1738.

tandis qu'on en éliminait d'autres sur lesquelles ce traitement spécifique restait sans effet. Les formes continues du paludisme notamment furent difficiles à distinguer des affections typhiques. Cependant, sous l'influence néfaste des doctrines physiologiques de BROUSSAIS (1772-1838), pour lequel tout était inflammation et irritation, ces notions étiologiques subirent une éclipse. Les sanguines et la saignée remplacèrent momentanément le quinquina et la quinine. Un grand progrès clinique fut accompli grâce à F.-C. MAILLOT (1804-1894), médecin militaire qui, en Corse, puis en Algérie (1832-1834), montra que beaucoup de fièvres continues, à exacerbations pourtant périodiques, traitées comme des typhoides, des affections gastriques ou intestinales banales, étaient en réalité de nature paludéenne. Il fit le point de départ entre les affections vraiment typhiques, dans lesquelles BRETONNEAU et LOUIS avaient reconnu les ulcérations intestinales et le paludisme authentique lié à une coloration noire des organes (cerveau, foie, rate), montrée par BAILLY. La quinine était donnée à doses infimes et insuffisantes; MAILLOT indiqua sa posologie et son mode d'administration. La plupart de ses travaux furent faits d'abord en Corse, puis surtout à Bône (Algérie).

D'autre part, l'étude thérapeutique de la quinine se précisait. Nous avons dit qu'elle s'était répandue après sa découverte, plus ou moins rapidement selon les pays. L'idée d'absorber du quinquina et, plus tard, de la quinine, à titre, non seulement curatif, mais aussi préventif, est ancienne. Dès la fin du XVIII^{me} siècle, on prenait le quinquina à dose de quatre grammes par jour dans la région impaludée de Rochefort, pour se préserver des fièvres. La quinine prophylactique était déjà utilisée par les médecins de la marine française: RAOUL en Afrique occidentale (1851); FONSSAGRIVES, NIELLY, SÉSARY en Algérie. DU CHAILLU, voyageant en Afrique équatoriale, avait eu à se louer de cette pratique (1861). Les doses en étaient d'ailleurs discutées et ne devaient être définitivement fixées qu'à une période toute récente. Mais l'usage de la quinine ne se répandit pas sans critiques et récriminations. En 1859, un médecin grec, VERETTAS, décrivait l'hémoglobinurie quinique; cette découverte coïncidait fâcheusement avec l'identification de la fièvre bilieuse hémoglobinique par les médecins de la marine: DUCHASSAING, LEBEAU, DOLLÉ et LE ROY DE MÉRICOURT (1850-1853), DUTROULAU (1858). Il s'ensuivit une confusion qui n'est pas encore dissipée entre les deux manifestations hémoglobiniques et l'on accusa la quinine de provoquer la grave affection bilieuse. Son action excitatrice sur la musculature utérine fut aussi exagérée et, pendant très longtemps, on l'interdit strictement aux femmes enceintes, sous peine d'avortement. Enfin elle fut incriminée d'occasionner des douleurs gastriques, de la surdité, etc. Tous ces préjugés contre la quinine persistèrent pendant longtemps. Lors de la guerre 1914-1918, un certain nombre de médecins affectés à l'armée d'Orient, qui cependant exerçaient leur profes-

sion en Algérie avant la mobilisation, s'obstinaient à ne pas en prescrire, malgré l'épidémie intense de paludisme qui sévissait dans nos troupes. Maintenant encore on redoute ce médicament, au moins dans certaines classes de la société. Il y a trois ans, j'ai été appelé en consultation près d'une jeune femme débarquant à Marseille après un voyage en Côte d'Ivoire. Sous le prétexte d'un début de grossesse, elle s'était abstenue soigneusement de quinine pendant tout son séjour en Afrique. Le résultat fut un paludisme grave, compliqué d'une attaque de fièvre bilieuse hémoglobinurique dès l'arrivée en France.

Revenons à l'histoire du paludisme dans la période qui a précédé la découverte des parasites. Dans ses cliniques (*loc. cit.*), publiées en 1861-1864, TROUSSEAU donne une description détaillée et très exacte des différentes formes de la maladie. Quant à l'étiologie, il est curieux de remarquer avec quelle prudence scientifique et quelle circonspection il s'engage sur ce terrain encore inconnu de son temps. Le paludisme, dit-il, est une maladie diathésique, la diathèse étant « un état spécial, une disposition particulière de l'économie, héréditaire ou acquise, mais essentiellement, invariablement chronique, en vertu de laquelle se produisent, sous des expressions identiques au fond, variables et mobiles quant à la forme, des troubles morbides en général assez franchement caractérisés ». Cette diathèse est due non à l'humidité seule, mais au « séjour dans des lieux infectés par le miasme palustre ». La cause de l'intermittence réside dans le système nerveux, mais elle est inconnue. Le type fébrile tient plus à la nature du miasme qu'à celle de l'individu. C'est ainsi qu'à Tours, on n'observe guère que des fièvres tierces, à Saumur des quartes. Cette dernière est toujours, comme dans l'antiquité, la plus opiniâtre, la plus difficile à guérir. Le traitement par le quinquina ne doit pas être abandonné, malgré la découverte de la quinine. « Il n'est pas démontré que la quinine, et à plus forte raison que les sels comme le sulfate de quinine, résument absolument toutes les vertus de l'écorce de quinquina; l'expérience m'a appris au contraire que si celle-ci agit plus lentement que celui-là, elle agit plus sûrement, plus profondément, si je puis dire, en ce sens que ses effets salutaires se continuent pendant plus longtemps. »

Les idées de TROUSSEAU sur l'étiologie du paludisme étaient le reflet des théories nébuleuses qui avaient cours à cette époque. Nous avons vu que, dès l'antiquité, VARRON, VITRUVE, COLUMELLE avaient accusé des microorganismes d'être la cause de cette maladie. Au cours des âges, on avait successivement incriminé les algues, les infusoires, les spores végétales, etc., à mesure que les moyens d'investigation se poursuivaient. Cependant la doctrine tellurique était en faveur au moment où débuta l'ère pastoriennne. Le fait qu'on observait des épidémies à la suite de travaux de terrassement, lorsqu'on remuait de la terre, avait contribué à affirmer la croyance que la cause des fièvres se trouvait dans

le sol. De là, conceptions géologiques, minéralogiques, météorologiques destinées à en expliquer l'étiologie. On trouvera dans les traités de médecine de l'époque les exposés de ces théories qui nous semblent aujourd'hui bien désuètes. On invoque des conditions telluriques, la présence d'humus, une certaine température (20 à 25°), etc.

D'autre part, l'étude anatomo-pathologique de la maladie était entreprise. Les lésions macroscopiques commençaient à être observées. En 1847, MECKEL découvrait le pigment mélânique dans le sang et les organes d'un malade mort de paludisme. Il le décrivait comme un amas de granules de tailles irrégulières, unis par une substance incolore à un corps globulaire, oviforme ou fusiforme. VIRCHOW (1848) confirma cette observation, DELAFIELD également (1872), en précisant que les grains étaient contenus dans de petits corps irréguliers, transparents, finement granuleux. Ces auteurs avaient peut-être déjà vu le parasite à l'état frais, mais sans en reconnaître la nature. Mentionnons aussi dès maintenant les travaux de KELSCH et KIENER, contemporains de ceux de LAVERAN dont nous allons parler; nous en retiendrons leurs observations sur la localisation du pigment dans l'organisme. KELSCH et KIENER avaient remarqué qu'on le trouve seulement dans certains organes : foie, rate, moelle osseuse, et même dans certaines parties de ces organes que nous savons maintenant représenter le système réticulo-endothelial⁵⁸. Or, nous verrons plus loin qu'il existe une phase évolutive dans ce système pour certains hématozoaires d'oiseaux et, peut-être aussi, pour le paludisme humain.

Découverte des parasites du paludisme et de leur cycle évolutif.

A cette époque, PASTEUR commençait à rénover la médecine et la notion de maladie microbienne se répandait. Il était tout naturel de penser que le paludisme était dû à un microbe se trouvant dans l'eau, l'air, la vase des marais, et c'est dans ce sens que furent dirigées les recherches. LANZI et TERRIGI décrivaient le *Bacterium brunneum* (1876), KLEBS et CRUDELI le *Bacillus maliæ* (1879); de nombreux autres microorganismes furent également incriminés, sans que leur pouvoir pathogène pût être vérifié expérimentalement.

A. LAVERAN (1845-1922), médecin militaire affecté en 1878 aux hôpitaux algériens de Bône, Biskra, Constantine, désirant étudier les altérations histologiques des organes paludéens, spécialement le pigment mélânique caractéristique dont nous venons de parler,

⁵⁸ *Traité des maladies des pays chauds. Région tropicale.* Paris, 1889.

eut l'idée de l'examiner, non seulement dans les pièces récoltées aux autopsies, mais également dans le sang frais. A côté des globules blancs qui le contenaient (leucocytes mélanifères), il découvrit d'autres éléments qui en étaient également chargés. « Je soupçonnais depuis quelque temps, écrit-il, que ces éléments étaient d'origine parasitaire lorsque, le 6 novembre 1880, en examinant un des corps arrondis et pigmentés dans une préparation de sang frais, je constatai avec étonnement qu'il existait à la périphérie de cet élément une série de filaments grêles et très transparents qui se mouvaient avec une grande agilité et dont la nature animée n'était pas contestable. Je retrouvai bientôt ces éléments dans le sang d'autres malades atteints également de fièvre palustre, et je ne conservai plus de doutes sur leur nature parasitaire. » C'est à l'hôpital militaire de Constantine que fut faite cette découverte; une plaque commémorative est placée dans la salle qui servait alors de laboratoire, et l'hôpital porte le nom de LAVERAN. Cette découverte fut communiquée par deux notes à l'Académie de médecine⁵⁹, puis, l'année suivante, par un mémoire à l'Académie des sciences⁶⁰. Dans ce dernier, il décrivait quatre éléments différents :

« 1^o Eléments cylindriques, effilés à leurs extrémités, presque toujours incurvés en croissant. »

« 2^o Eléments sphériques, transparents, du diamètre des hématies en moyenne, renfermant des grains pigmentés qui, à l'état de repos, dessinent souvent un cercle assez régulier. A l'état de mouvement, ces grains pigmentés s'agitent très vivement, et leur disposition devient par suite irrégulière. De plus, on aperçoit souvent, sur les bords des sphères transparentes, des filaments très fins qui semblent s'y insérer et qui sont animés, dans tous les sens, de mouvements très rapides... Les filaments mobiles finissent par se détacher des corps sphériques pigmentés. »

« 3^o Eléments sphériques ou de forme irrégulière transparents ou finement granuleux... immobiles ainsi que les grains pigmentés qu'ils renferment... Ces éléments ne représentent, pour ainsi dire, que la forme cadavérique des précédents. »

« 4^o Eléments sphériques, transparents, renfermant comme les éléments décrits plus haut (2^o), des grains pigmentés, immobiles ou mobiles, mais d'un diamètre bien moindre que celui de ces corps... Tantôt isolés, tantôt réunis au nombre de quatre, tantôt libres dans le sang, tantôt accolés à des hématies ou à des leucocytes, ils ne paraissent représenter qu'une des phases du développement des éléments parasites décrits plus haut. »

La nature de ces corps était difficile à interpréter. Au début, LAVERAN avait pensé qu'il s'agissait d'une algue microscopique du groupe des Oscillariées et l'avait nommé *Oscillaria maliæ*. Dans

⁵⁹ 23 novembre et 28 décembre 1880.

⁶⁰ 24 octobre 1881.

son mémoire de 1881, il dit : « Je suppose qu'il s'agit d'un animalcule qui vit d'abord à l'état d'agglomération, d'enkystement et qui, à l'état parfait, devient libre sous forme de filaments mobiles. Il y a chez les protistes de nombreux exemples de ces différents états d'un même être. » LAVERAN indique aussi que les parasites se voient dans le sang surtout avant les accès et à leur début. Dans les intervalles d'apyréxie, ils séjournent probablement dans les organes internes, notamment dans la rate et dans le foie. La médication quinique les fait disparaître. LAVERAN repoussa bientôt l'idée que ce parasite pût être une algue, et le rangea dans les animaux inférieurs, les Protozoaires. Il le nomma *Hæmatozoon maliaræ*, puis *Hæmamæba maliaræ* et maintint cette appellation dans la suite.

Mais cette découverte ne fut pas acceptée immédiatement. LAVERAN fut contredit par les auteurs italiens, notamment MARCHIAFAVA et ses collaborateurs. Cependant RICHARD retrouvait le parasite à Philippeville (Algérie) et d'autres auteurs signalaient sa présence dans divers pays où sévissait le paludisme. Malgré ces constatations, certains auteurs ne voulurent jamais admettre les parasites du paludisme; il existera même une école algérienne qui, jusqu'à une époque relativement récente, en nia obstinément l'existence. Toutefois les esprits impartiaux et exempts de préjugés se rendirent compte de l'exactitude des observations du savant français et admireront la nature parasitaire du paludisme.

On comprendra sans peine qu'une découverte aussi capitale ait été le point de départ de multiples recherches. L'école italienne, notamment, reprit les observations de LAVERAN et s'appliqua à élucider la filiation des différentes formes observées dans le sang. GOLGI (1885) suivit la multiplication schizogonique asexuée et commença à séparer la tierce de la quarte. A partir de là, des travaux contradictoires se succédèrent, et les auteurs se divisèrent en deux catégories : unicistes et pluralistes. Les unicistes affirmaient qu'un seul parasite est en cause : *Hæmamæba maliaræ*. Cette opinion, soutenue par la haute autorité de LAVERAN, qui y demeura fidèle jusqu'à sa mort (18 mai 1922) fut cependant battue en brèche et perdit peu à peu du terrain. Depuis la disparition de son plus illustre partisan, elle est abandonnée et n'a actuellement qu'un intérêt historique. Les pluralistes, se basant sur la morphologie et l'expérimentation, admettaient que le paludisme pouvait être causé par plusieurs parasites. Ce sont eux qui triomphèrent après des polémiques parfois assez violentes; actuellement l'opinion classique admet trois parasites principaux, plus d'autres accidentels, dont quelques-uns mal définis. Ils sont inclus dans le genre *Plasmodium* Marchiafava et Celli, 1885, lequel comprend des hématozoaires produisant du pigment et vivant dans les hématies des Vertébrés où ils accomplissent un cycle schizogonique asexué. La dénomination exacte de ces parasites a fait l'objet de discussions dans le détail desquelles nous n'entrerons

pas ici, ce sont des questions de priorité et de nomenclature qui ne peuvent intéresser que le spécialiste. Voici ces noms⁶¹:

Plasmodium malariae (Laveran, 1881). Parasite de la quarte.

Plasmodium vivax (Grassi et Feletti, 1890). Tierce bénigne; *beginin tertian parasite* des auteurs anglais.

Plasmodium falciparum Welch, 1897. Synonyme: *P. præcox* Grassi et Feletti, 1890. *P. immaculatum* Grassi et Feletti, 1892. Tierce maligne, quotidienne, estivo-automnale; *sub tertian parasite* des auteurs anglais.

Nous savons aujourd'hui que les types d'accès intermittents ne correspondent pas exactement à tel parasite donné, comme on le pensait auparavant.

A ces trois parasites classiquement décrits, ajoutons:

Plasmodium ovale Stephens, 1922. Ainsi que nous l'avons dit, c'est un parasite localisé à l'Afrique tropicale. D'après MANSON-BAHR⁶², ce serait peut-être un parasite d'anthropoïdes s'égarant occasionnellement chez l'Homme. D'autres parasites ont été également décrits et discutés; nous ne jugeons pas utile de les énumérer ici, leur histoire n'ayant rien à voir dans le sujet que nous traitons.

En même temps que la morphologie pure, l'action pathogène des parasites était envisagée. MARCHIAFAVA et CELLI reproduisaient la maladie chez l'Homme par inoculation de sang parasité (1885). BIGNAMI et BASTIANELLI montraient que l'inoculation de croissants seuls ne peut reproduire la maladie (1893). MAC CALLUM (1897) observait l'union des gamètes, c'est-à-dire la fécondation, à l'Université de John Hopkins, d'abord chez un hématozoaire d'oiseau, puis chez le parasite humain.

Nous avons vu que, dès l'antiquité, on soupçonnait les moustiques de donner la fièvre et que cette notion s'était peu à peu précisée à mesure que les observations étaient mieux suivies. KING (1883), ignorant la découverte de LAVERAN, avait avancé cette hypothèse sous une forme plus scientifique en disant que le virus paludéen était transmis du marais à l'Homme par l'intermédiaire du moustique⁶³. D'autre part, le fait que le paludisme était dû à un hématozoaire ne réduisait pas à néant la vieille théorie de l'origine tellurique de cette maladie. Les auteurs italiens: CALANDRUCCIO, MARINO, AGENORE, CELLI, tentèrent l'inoculation de sujets neufs avec l'eau des marécages, où le parasite devait, pensaient-ils, vivre en liberté. GRASSI et FELETTI crurent reconnaître dans une amibe: *Amœba guttula*, cette forme libre. Naturellement les essais

⁶¹ Voir une mise au point de cette question. Rapport sur la terminologie employée en paludologie. Société des Nations. Bulletin de l'organisation d'Hygiène, IX (2), 1940.

⁶² Lancet, 1934.

⁶³ RONALD ROSS. Une grande page de l'Histoire de la Médecine. La découverte de la transmission du paludisme par les moustiques. Traduction française par CH. BROQUET. Maloine. 1929.

expérimentaux furent suivis d'échecs. Ces faits se passaient entre 1885 et 1890. Cependant, dès 1884, LAVERAN, ayant vainement essayé de cultiver son parasite dans divers milieux et après l'avoir recherché sans succès dans l'eau et l'air des marais, formula l'hypothèse qu'il devait se trouver à l'état parasitaire dans la nature, probablement dans les corps des moustiques⁶⁴. Il la renouvela à plusieurs reprises, mais sans succès, près des auteurs italiens et même français qui n'y ajoutèrent pas foi. En 1892, GRASSI et FELETTI la déclaraient sans fondement, interprétant les flagelles comme des formes de dégénérescence, agoniques, du parasite.

Cependant l'hypothèse de LAVERAN était reprise par DANIELWSKY et MANNABERG qui considéraient les flagelles en question comme ayant un rôle dans le cycle évolutif du paludisme. MANNABERG pensait même qu'ils servaient dans la propagation de la maladie.

Mais les idées de LAVERAN furent surtout précisées par le grand médecin anglais PATRICK MANSON (1844-1922), l'un des créateurs de la médecine tropicale moderne, qui, à cette époque, habitait Londres, après avoir accompli une carrière scientifique des plus fructueuses en Extrême-Orient. Remarquant que les parasites se trouvaient en circuit fermé dans le système circulatoire, il pensait qu'un agent devait les y puiser pour qu'ils pussent en sortir et se propager. Or P. MANSON avait découvert le cycle d'une filaire : *Wuchereria bancrofti* (Cobb., 1877), bien connue déjà pour occasionner des accidents du système lymphatique, dont les embryons se trouvent dans le sang. Il avait montré qu'ils se développent chez le moustique (1883). Dans un autre domaine, SMITH et KILBORNE (1893) avaient découvert que la piroplasmose bovine à *Piroplasma bigeminum* se transmet par les tiques; elle est occasionnée par un parasite ayant des affinités zoologiques avec ceux du paludisme. Se basant sur ces faits, P. MANSON admettait donc le moustique comme hôte transmetteur; toutefois il croyait que le parasite du paludisme passait par un stade aquatique libre, s'échappant du moustique au moment où celui-ci mourait en déposant sa ponte dans l'eau. Il avait d'ailleurs la même opinion en ce qui concerne le cycle de *W. bancrofti*.

Comme nous l'avons dit, cette théorie du rôle des moustiques était fort discutée. R. KOCH y croyait, mais l'école italienne ne voulait pas l'admettre, BIGNAMI la réfutait (1896). La seule façon de sortir de cette impasse était de tenter l'expérimentation. L'honneur en revient à RONALD Ross (1857-1932), à cette époque médecin de l'armée des Indes. Esprit curieux et surtout observateur, au cours de son séjour dans ce pays, il avait vu un grand nombre de paludéens. Il n'avait pu lire sur place les travaux de LAVERAN et n'était pas convaincu de la nature parasitaire de

⁶⁴ *Traité des fièvres palustres*. Paris, 1884.

l'affection. Un congé en Angleterre fut pour lui l'occasion de rencontrer PATRICK MANSON qui le mit au courant de cette question, lui expliqua son hypothèse et les moyens de la vérifier (novembre 1894). Le plan de recherches consistait à faire piquer par des moustiques un malade dont le sang était riche en gametocytes, puis à suivre la destinée de ceux-ci dans le corps de l'insecte.

R. Ross retourna aux Indes en 1895 et, pendant toute la durée de sa longue et souvent pénible expérimentation, resta en relations avec PATRICK MANSON qui, de Londres, le soutenait de ses encouragements et de ses conseils. Il fut affecté à un régiment indigène cantonné à Secunderabad, où le paludisme était fréquent. Commençant immédiatement ses recherches suivant le plan convenu, il eut, dès le début, la satisfaction de constater que les corps en croissant émettaient des flagelles dans 60 p. 100 des cas à l'intérieur de l'estomac des moustiques, tandis qu'en opérant *in vitro*, on obtenait seulement 5 p. 100 de succès. Mais, ce premier résultat acquis, la suite de l'évolution devenait difficile à suivre. La seule méthode possible consistait à disséquer systématiquement tous les moustiques nourris sur les malades hébergeant dans leur sang des corps en croissant et de voir ce qui pourrait se présenter d'anormal. Etant donné que seuls les Anophèles peuvent servir d'hôtes pour cette évolution et qu'à cette époque la systématique des moustiques n'était pas connue, on conçoit qu'en opérant ainsi au hasard, il fallait compter sur pas mal de chance pour réussir. En effet, Ross commença par rencontrer un autre protozoaire du groupe des grégaries, parasites banaux des insectes, qui n'avait rien à voir avec ce qu'il cherchait. Poursuivant l'idée de MANSON, que le parasite du paludisme devait avoir un stade libre aquatique, il fit absorber à des sujets volontaires de l'eau dans laquelle étaient morts des moustiques après avoir piqué des malades porteurs de corps en croissant. Précisément l'un de ces sujets eut un accès de fièvre au bout de onze jours, d'où fausse piste à laquelle il fallut renoncer après de multiples expériences.

Au moment où ces essais commençaient à donner quelque espoir, R. Ross fut désigné (9 septembre 1895) pour assurer un service médical dans la ville de Bangalore, où sévissait une épidémie de choléra. Il y continua ses recherches, et observa encore de la fièvre chez des indigènes ayant absorbé de l'eau où étaient morts des moustiques supposés infestés. Il avait, dit-il lui-même, commis l'imprudence de leur promettre une récompense au cas où un accès fébrile se déclarerait, ainsi s'explique facilement l'étiologie de celui-ci. Heureusement Ross parvint à établir la vérité et se demanda alors si la transmission au sujet neuf ne se faisait pas par piqûre du moustique parasité plutôt que par absorption d'eau. Mais il ignorait le temps nécessaire pour que le cycle s'accomplît chez l'insecte et l'espèce favorable comme

hôte, d'où nouveaux échecs, qui se répétèrent pendant plusieurs mois, malgré un travail acharné: piqûre de sujets sains, tentative d'infestation de moustiques sur des malades porteurs de gamètes, dissection de nombreux moustiques récoltés dans des endroits impaludés. Mais les nécessités du service arrachèrent R. Ross à ce pays et il fut envoyé dans le Sigur Ghat où il put continuer ses recherches dans une localité particulièrement fiévreuse; lui-même y contracta un paludisme assez grave. Les recherches se compliquaient du fait que les moustiques étaient d'une race dite sauvage, c'est-à-dire ne restaient pas dans l'habitation après avoir piqué pendant la nuit, mais s'enfuyaient dans la campagne. De plus, ils hébergaient d'autres parasites probablement encore grégarines. Cependant Ross observa un jour un moustique se tenant sur le mur dans la position caractéristique de l'Anophèle; bien que l'ayant noté, il n'y prêta pas attention. Ce furent donc les mœurs des anophèles locaux qui, pendant si longtemps, mirent en défaut la sagacité de l'illustre savant anglais.

Revenu à Secunderabad en 1897 pour des raisons administratives, Ross commença par tenter l'étude systématique des moustiques de cette localité. Mais dans l'impossibilité de les déterminer zoologiquement faute de documentation bibliographique, il s'efforça de les différencier par des caractères apparents: taches des ailes, mœurs, etc., et reprit, avec une inlassable persévérance, ses dissections en série. Les échecs furent nombreux et l'on ne saurait trop admirer l'incroyable ténacité dont il fit preuve, malgré la fatigue, l'accablante chaleur et les multiples causes de découragement. Enfin, le 15 août de cette même année, il eut la chance d'expérimenter avec quelques anophèles et chez deux d'entre eux, sacrifiés quatre et cinq jours après la piqûre, il aperçut des kystes pigmentés à la surface de l'estomac. Il reconnut immédiatement avoir affaire au parasite et, du même coup, sut à quel moustique il fallait désormais s'adresser. Plusieurs fois dans la suite, ces mêmes kystes furent observés. Enfin Ross finit par découvrir un important gîte à larves d'anophèles qui allait lui permettre de se procurer de grandes quantités de ce moustique et de pratiquer ainsi l'expérimentation sur une vaste échelle. Ce fut justement le lendemain de cette découverte qu'un ordre gouvernemental l'envoya à mille milles de là, au poste de Kherwara, où il apprit que pas un cas de paludisme ne s'était produit depuis plusieurs mois. Essayant de se justifier de cette disgrâce auprès de ses chefs, il en reçut un blâme officiel. A défaut de malades humains, il s'adressa alors aux pigeons hébergeant des hématozoaires dans leur sang, mais ne réussit pas à les faire piquer par des moustiques. Heureusement, l'exil de Kherwara prit fin et, le 17 février 1898, Ross était envoyé à Calcutta. Là les malades récalcitrants refusaient de se prêter à l'expérimentation; il fallut encore avoir recours au paludisme des oiseaux. Cette fois, les

recherches furent plus aisées. En faisant piquer des oiseaux parasités par des moustiques, Ross constata la présence des kystes pigmentés de l'estomac, déjà vus à propos du paludisme humain. Un grand nombre d'examens de moustiques gorgés de sang parasite et d'autres neufs, témoins, permit d'affirmer que les éléments en question correspondaient bien aux hématozoaires des oiseaux.

Cependant la suite de l'évolution restait inconnue. Ross dut tout d'abord se convaincre que, contrairement à ce qu'il pensait, sous l'influence de P. MANSON, les moustiques ne mouraient pas quelques jours après avoir piqué, mais pouvaient parfaitement être conservés, pendant un mois, à condition de leur offrir de nouveaux repas sanguins. Ses travaux commençaient à attirer l'attention des savants européens : LAVERAN, METCHNIKOW, NUTTALL ; cependant l'aide officielle lui était toujours refusée et la population ne se prêtait aucunement aux recherches scientifiques. C'était donc toujours au paludisme des oiseaux qu'il fallait s'adresser. En disséquant les kystes stomacaux en solution saline concentrée, Ross aperçut une quantité d'éléments filiformes qui s'en échappaient et il comprit immédiatement qu'il s'agissait des spores disséminant le parasite. Nous savons maintenant que c'étaient les sporozoïtes. Le 2 et le 4 juillet 1898, il vit ces corps se diriger vers le thorax de l'insecte et s'entasser dans un organe glandulaire. Il ne restait plus qu'à savoir ce qu'était celui-ci. Des dissections minutieuses montrèrent qu'il s'agissait des glandes salivaires, déjà décrites, en 1888, par MACLOSKIE dans une publication qu'ignorait Ross (*American Naturalist*). Enfin la preuve décisive fut fournie en faisant piquer des oiseaux neufs par des moustiques infectés ; la dissection de quelques-uns d'entre eux avait montré la présence de filaments dans leurs glandes salivaires. Les oiseaux neufs prirent le parasitisme, comme le prouva ensuite l'examen de leur sang.

Ainsi l'histoire du paludisme des oiseaux était entièrement connue. Il ne restait qu'à appliquer cette méthode expérimentale à l'étude du paludisme humain, d'ailleurs déjà commencée et dont le moustique transmetteur était décrit, au moins empiriquement. Dès ce moment, Ross pouvait indiquer la prophylaxie rationnelle de l'affection qui avait fait tant de victimes : destruction des gîtes à larves d'anophèles.

Cependant cette découverte sensationnelle suscitait de tous côtés un grand nombre de recherches. La voie étant tracée, le reste devenait relativement facile. KOCH (1843-1910) avait eu depuis longtemps (1883-1884) l'intuition que les moustiques transmettaient le paludisme. Répétant les expériences ci-dessus, il découvrit le passage du vermicule à travers la paroi de l'estomac. De plus, son attention, à Java, fut attirée par l'importance de l'infection chez les jeunes sujets, d'où indication de la quinine préventive donnée aux enfants et notion d'une protection conférée dès le jeune âge.

R. Ross, après un séjour en Angleterre, était envoyé au Sierra-Leone (1899) et retrouvait, chez les anophèles africains, les cellules pigmentées déjà vues dans l'Inde. De leur côté, les auteurs italiens, abandonnant les fausses hypothèses dont nous avons parlé précédemment, appliquaient les méthodes de Ross aux moustiques de leur pays. FICALBI avait mis au point la systématique des culicidés européens (1896), ce qui facilitait les recherches. BIGNAMI, BASTIANELLI et GRASSI (1898-1899), faisant piquer des malades porteurs de croissants par des moustiques appartenant à plusieurs espèces, retrouvaient les cellules pigmentées chez *Anopheles claviger*. Une série de travaux complétait ces premiers résultats et élucidait définitivement le cycle des parasites du paludisme. Nous ne croyons pas utile de les citer tous; ils ne firent, en somme, que confirmer ceux que nous venons d'indiquer ou préciser certains points de détail. L'expérience cruciale fut entreprise par MANSON (1900) qui, faisant piquer à Londres son propre fils par des anophèles infestés provenant d'Italie, observa chez lui un accès typique de paludisme avec parasites dans le sang. Ce jeune homme représentait un sujet absolument neuf, n'ayant jamais été en pays impaludé. Cet essai fut également fait sur une vaste échelle en Italie par GRASSI (1900). Tout le long de la ligne de chemin de fer de Battipaglia à Pæstum, traversant des contrées insalubres, des maisons d'employés furent protégées des moustiques par des grillages métalliques, d'autres furent laissées sans aucune mesure prophylactique, comme témoins. Dans la zone protégée, les sujets obligés de sortir pour leur service pendant les heures d'activité des moustiques devaient porter des voilettes, gants, etc. Les résultats furent démonstratifs et prouvèrent que les personnes garanties des piqûres d'anophèles ne contractent pas la fièvre. Dans un autre ordre d'idées, l'Ecole de médecine tropicale de Londres envoyait, en juillet 1900, deux de ses collaborateurs, les professeurs Low et SAMBON, avec le dessinateur TERZI et un domestique, qui campèrent dans une maison de bois protégée contre les moustiques, au milieu des marécages de Fumaroli, près d'Ostie, pendant trois mois. En prenant les précautions prophylactiques nécessaires, ils restèrent indemnes dans ce milieu extrêmement impaludé. Des recherches analogues furent entreprises en divers pays et confirmèrent les résultats précédents.

En résumé, à l'aube du XX^{me} siècle, on connaissait les diverses espèces de parasites du paludisme, leur évolution dans l'organisme de l'Homme et de l'Anophage, ce dernier étant l'hôte définitif puisque la reproduction sexuée s'accomplit chez lui. De ces notions découlait la prophylaxie rationnelle de la maladie. Enfin on avait découvert, avec la quinine, un précieux médicament, curatif et préventif. Telles étaient les remarquables acquisitions du XIX^{me} siècle.

Le corollaire pratique de toutes ces découvertes fut une inten-

sification de la lutte contre le paludisme, appuyée cette fois sur des bases solides. En Italie, la protection mécanique fut imposée aux lignes de chemins de fer traversant des zones impaludées. Celle de Prenestrina - Cervara et Magliana - Ponte-Galera fut la première protégée : grillages métalliques aux habitations, port de voiles sur les parties découvertes du corps en cas de sortie pendant les heures d'activité des moustiques. Grâce à l'initiative de CELLI (1899), la lutte antipaludique sous forme de campagnes annuelles prit une forme organisée et pratique. En même temps, GRASSI obtenait du parlement italien plusieurs lois : citons celle du 22 mars 1900 sur l'amendement des marécages et terrains palustres, celle du 23 décembre 1900 sur la vente de la quinine par l'Etat.

Dans notre pays, le paludisme était à peu près disparu à cette époque. Le seul département où il exerçait encore de sérieux ravages était la Corse. Dès 1902, était fondée une ligue corse contre le paludisme, sous l'initiative du Dr BATTESTI. Malheureusement la négligence, l'incurie des pouvoirs publics, empêchèrent de prendre les mesures énergiques qui s'imposaient et les fièvres demeurèrent encore longtemps dans l'île, d'où elles ne sont pas encore disparues complètement. Dans nos possessions, la lutte était menée plus ou moins vigoureusement suivant le degré de civilisation. C'est en Algérie que les mesures furent surtout appliquées à partir de 1902 par EDMOND SERGENT⁶⁵ qui devint dans la suite directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie. Aidé de son frère, ETIENNE SERGENT, et de nombreux collaborateurs, il créa et fit fonctionner le service antipaludique d'Algérie qui peut être considéré comme un modèle d'organisation. De nombreux travaux d'assainissement furent entrepris. Citons, par exemple, l'assèchement des marécages de la Mitidja, par drainage et ouverture de canaux ; une vaste contrée insalubre a été ainsi transformée en pays riche et prospère.

Dans nos colonies d'Afrique tropicale et d'Amérique tropicale, d'Indochine, encore mal organisées, dont quelques-unes sortaient à peine de la période de conquête, la lutte antipaludéenne ne devait être entreprise que beaucoup plus tard. Cependant nos troupes avaient eu à payer un lourd tribut au fléau. Nous avons déjà parlé de la conquête algérienne. L'expédition de Madagascar (1895) nous coûta 14 tués, 97 blessés et au moins 8000 morts de maladies, dont 72 p. 100 ayant succombé au paludisme⁶⁶. La quinine semble avoir été mal distribuée, son emploi était pourtant déjà connu à cette époque. De plus, VINCENT et BUROT⁶⁷ remar-

⁶⁵ *Thèse*, Paris, 1903.

Il est impossible de citer ici les très nombreuses publications de cet auteur et de ses collaborateurs relatives au paludisme. Voir notamment les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*.

⁶⁶ DARRICARRÈRE. *Au pays de la fièvre. Impressions de la campagne de Madagascar*. Paris, 1904.

⁶⁷ *Bull. Acad. Méd.* Paris, avril 1896.

quaient que les soldats contractaient le paludisme à terre, tandis que les marins, sur les bateaux amarrés au large, donc à l'abri des moustiques, restaient indemnes.

Les mesures prophylactiques préconisées étaient la quinine préventive, la défense mécanique des habitations et de l'individu par grillages, moustiquaires, voilettes, gants, etc., la lutte anti-larvaire. Celle-ci pouvait se pratiquer par travaux de drainage et d'asséchement ou, d'une façon plus modeste, par régularisation des berges des cours d'eau. On savait dès cette époque détruire les larves sur place par plusieurs procédés. Le pétrole avait été préconisé dès 1847 et employé pour la première fois par AARON en 1890. En le répandant en mince couche à la surface des eaux, on avait constaté qu'il asphyxie les larves⁶⁸. CELLI avait conseillé de faire communiquer les mares du littoral avec la mer; l'eau de mer se mêlant à l'eau douce faisait périr les larves.

D'autre part, l'épidémiologie du paludisme était entreprise. Nous savons que l'hypertrophie splénique était depuis longtemps connue comme un symptôme de cette affection. Dès 1846, DEMPSTER avait eu l'idée de la prendre comme base pour apprécier l'intensité de l'endémie dans un pays⁶⁹. Cette méthode de palpation des rates fut reprise par de nombreux auteurs (SERGENT, Ross, etc.) Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Telles étaient les notions fondamentales acquises dans les premières années du XX^{me} siècle. A dater de cette époque, l'étude du paludisme reste assez longtemps stationnaire. Plusieurs observations montrent que l'infection peut passer de la mère à l'enfant par voie placentaire. BASS et JOHNSTON (1912) cultivent les parasites en partant de sang défibriné et additionné de dextrose. Cette méthode a subi de nombreux perfectionnements dans la suite.

Cependant de nombreux points restaient encore à élucider, comme le montra la suite des événements.

Récentes acquisitions scientifiques sur le paludisme.

Après les brillantes découvertes que nous venons d'exposer, les études sur le paludisme marquent un temps d'arrêt, qui va depuis le début du XX^{me} siècle jusqu'à la fin de la guerre 1914-1918. A ce moment, sous l'influence des événements mondiaux, ces recherches prennent un regain d'activité et il en résulte un grand nombre de travaux permettant d'expliquer des faits demeurés assez problématiques dans l'épidémiologie de la maladie. En

⁶⁸ *Magasin pittoresque*, 1847. AARON, prix proposé par LAMBORN pour le meilleur ouvrage traitant de la lutte contre les moustiques, 1890. In ED. SERGENT, loc. cit.

⁶⁹ *Bull. organisation Hyg. S. D. N.*, loc. cit.

même temps, la prophylaxie, la pathogénie, la thérapeutique réalisent de remarquables progrès. Nous groupons sous diverses rubriques toutes ces nouvelles acquisitions.

Transmission du paludisme par les anophèles.

Les travaux de Ross et de ses émules n'avaient pas convaincu tout le monde. Peut-être avaient-ils été présentés d'une façon trop simpliste au public médical, qui ne se rendait pas suffisamment compte de la difficulté de pratiquer ces observations et concluait à leur inexactitude sur des remarques superficielles. La transmission par les moustiques n'était admise qu'avec un certain scepticisme. Les uns la rejetaient simplement; d'autres pensaient qu'à la rigueur on pouvait y croire puisqu'elle avait été démontrée, mais d'une façon générale, on pensait qu'à côté du moustique, il y avait une autre cause de contamination, au moins aussi importante. L'un des derniers savants français à nier le rôle des anophèles fut le professeur KELSCH, de l'Académie de médecine, dont nous avons cité les travaux anatomo-pathologiques sur le paludisme, faits en collaboration avec KIENER. Je me souviens qu'à cette époque déjà lointaine, il me donna connaissance d'une lettre qu'il avait reçue du gouverneur général de Madagascar, AUGAGNEUR, ancien professeur à la Faculté de médecine de Lyon. On y lisait que les moustiques ont, dans la transmission du paludisme, une action comparable à celle des tuyaux de pipe dans la dissémination de la syphilis.

Un argument qui semblait de grande valeur était le suivant: GRASSI avait formulé sa fameuse loi « pas de paludisme sans anophèle », mais la proposition réciproque se révélait inexacte. Les anophèles persistaient dans les pays d'où la maladie était disparue et ce fait semblait inexplicable.

Cette apparente contradiction fut surtout mise en lumière lors de la guerre 1914-1918. L'étude du paludisme avait été assez délaissée depuis les grandes découvertes fondamentales; l'expédition d'Orient fut insuffisamment préparée au point de vue prophylactique et faillit échouer pour cette raison. Nos troupes, fatiguées par la campagne et le dur climat, se trouvant en pays fortement impaludé et pourvu de très nombreux anophèles, présentaient les conditions idéales pour contracter la maladie. C'est ce qui ne manqua pas de se produire. On put heureusement réagir à temps. Mais alors se posa la question de savoir si les soldats d'Orient, revenant en France, n'allait pas y introduire le paludisme. En outre, de nombreuses troupes coloniales avaient séjourné dans notre pays. Des prospections montrèrent la présence d'anophèles sur tout le territoire français. En d'autres pays, de semblables constatations furent faites. Cependant le paludisme, à part quelques cas isolés, ne se répandit ni en France, ni dans les autres régions, d'où il avait disparu. Comment expliquer cette

anomalie apparente ? De longues et patientes études sur les anophèles ont permis d'acquérir un certain nombre de notions, tant morphologiques que biologiques, ignorées des grands précurseurs.

La notion d'espèce semble avoir été observée la première. La systématique des moustiques a subi de nombreuses modifications et actuellement encore les entomologistes spécialisés dans ce groupe d'insectes ne sont pas entièrement d'accord sur un certain nombre de points, notamment en ce qui concerne les anophèles.



Fig. 1. Gite de larves d'*Anopheles gambiae* Giles et d'*Anopheles funestus* Giles. Haute-Guinée française. Mare formée par le débordement d'un affluent du Niger au moment de la saison pluvieuse.

Sous ce vocable, on est convenu de désigner un groupe de moustiques, constituant une tribu ou une sous-famille, suivant les classifications (Anophélinés), dont le genre principal est *Anopheles* Meigen, 1818. Un autre genre important est *Myzomyia* R. Blanchard, 1902. D'autres systématiciens ne reconnaissent que le genre *Anopheles*, qu'ils subdivisent en quatre sous-genres : *Anopheles*, *Myzomyia*, *Nyssorhynchus*, *Stethomyia*. Dans l'ancien continent, les deux premiers sont seuls représentés, le troisième existe en Amérique du Sud et en Amérique centrale; le quatrième ne comprend que quelques espèces. Au total, il existe environ 200 espèces d'anophèles.

Or, toutes ne sont pas également aptes à transmettre le paludisme. Les auteurs anglais STEPHENS et CHRISTOPHERS, bien connus par leurs travaux fondamentaux sur l'épidémiologie de la maladie, et dont l'excellent manuel⁷⁰ a été longtemps le vade-

⁷⁰ *The practical study of malaria and other blood parasites*. 3^{me} éd. Liverpool, Univers. Press, Williams and Norgate, 1908. La deuxième édition a été traduite en français par Ed. et Et. SERGENT : *Du paludisme et des parasites du sang*. Doin, Paris, 1906. La première édition date de 1903.

mecum de tous les médecins coloniaux, furent les premiers à remarquer, dans l'Inde, le manque de concordance entre les anophèles et le paludisme. La détermination des espèces et l'établissement de leur indice sporozoïtique respectif leur fournissent l'explication des phénomènes qui semblaient inexplicables à première vue. L'indice sporozoïtique s'établit de la façon suivante. On capture le plus grand nombre possible d'anophèles dans les habitations et leurs dépendances. Après en avoir déterminé l'espèce, on les dissèque en arrachant, sur une lame où est déposée une goutte d'eau physiologique, la tête du thorax. Les glandes salivaires sont entraînées avec la tête, il ne reste qu'à recouvrir d'une lamelle et à examiner au microscope. Lorsque le moustique est infesté, on voit de nombreux sporozoïtes s'échappant des glandes. Le pourcentage des anophèles infestés et pouvant transmettre l'affection est ainsi établi. Sans doute, il existe une cause de confusion : les sporozoïtes observés peuvent appartenir à une espèce de *Plasmodium* d'animaux n'ayant rien à voir avec le paludisme humain. L'examen du sang de ceux-ci montrera à quel point ce parasitisme peut induire en erreur.

En procédant de cette façon, STEPHENS et CHRISTOPHERS, au Bengale, arrivèrent à démontrer que l'*Anopheles rossii* n'est jamais parasité; ainsi l'on peut comprendre qu'il soit rencontré en abondance dans des contrées saines. Au contraire, l'*Anopheles listoni*, bien que plus rare, au point de passer inaperçu à un examen superficiel, est infesté dans une forte proportion; il entretient l'endémie dans les contrées qui représentent son habitat.

De semblables études furent faites dans tous les pays palustres et aboutirent à des conclusions confirmant les observations de STEPHENS et CHRISTOPHERS. Citons, par exemple, celles de SWELLENGREBEL à Sumatra : sur treize espèces d'anophèles existant dans la région, une seule est dangereuse: *Anopheles ludlowi*. A la suite de très nombreux travaux, on est arrivé à connaître approximativement les espèces jouant un rôle important dans la transmission du paludisme. COVELL admet 35 espèces ou variétés susceptibles de servir d'hôtes vecteurs⁷¹.

Ces constatations n'ont pas seulement eu pour but de montrer la réalité du rôle des anophèles et de le préciser; leur portée pratique au point de vue prophylactique et économique a été des plus considérable. La destruction des moustiques adultes se heurtant à d'énormes difficultés pratiques, il s'ensuit que la prophylaxie rationnelle consiste à attaquer leurs larves qui vivent dans l'eau et sont beaucoup plus faciles à atteindre. Rappelons que les anophèles évoluent de la façon suivante: La femelle, fécondée, pond ses œufs (il peut y avoir plusieurs pontes) en milieu aquatique. De l'œuf sort une petite larve qui est dite au premier stade.

⁷¹ Rev. Malar. Surv. India, 1931.

Cette larve mue et grandit, passe au second stade, et ainsi de suite jusqu'à la quatrième mue où elle se transforme en nymphe, laquelle ne vit que quelques jours sans prendre de nourriture. De cette nymphe, qui, au moment de l'éclosion, s'étalera horizontalement à la surface de l'eau. sortira, par fente longitudinale du tégument, le moustique adulte. Mais la ponte ne se fait pas

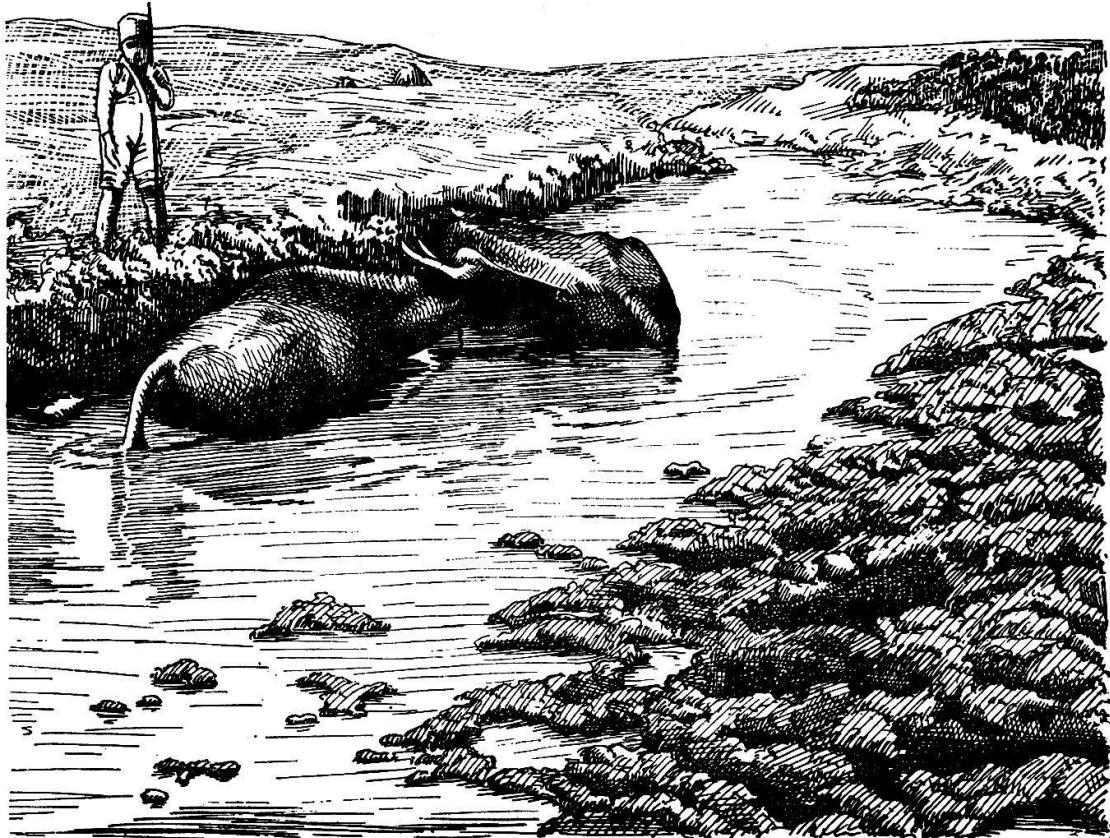


Fig. 2. Gîte de larves d'*Anopheles maculipennis* Meig., d'*Anopheles superpictus* Grassi. Yénidjé-Vardar (Macédoine). Remarquer l'action des buffles qui démolissent les berges et créent de nouveaux gîtes en se vautrant dans l'eau.

indifféremment dans n'importe quelle collection d'eau. Les femelles savent discerner le milieu qui conviendra à leur progéniture larvaire et y déposent leurs œufs. Il s'ensuit que l'épidémiologiste, ayant reconnu par l'établissement d'indices sporozoïtiques quelles sont les espèces dangereuses dans un pays, doit entreprendre des prospections de tous les gîtes larvaires possibles; la détermination de ces larves, au besoin confirmée par leur élevage au laboratoire avec identification des adultes qui écloront, indiquera les gîtes à détruire.

Mais la question se présente en réalité d'une façon plus complexe et le pouvoir de transmission des anophèles est conditionné par de multiples facteurs, tenant à la biologie des adultes et à celle des larves; quelques-uns nous sont connus.

Les anophèles adultes s'éloignent assez peu de leur lieu d'éclosion. On a pu s'en assurer expérimentalement en vaporisant sur

eux une matière colorante, qui permet de les repérer ensuite. Ils ne parcourent que quelques kilomètres au maximum, excepté lorsqu'ils sont transportés mécaniquement par chemin de fer, voiture, avion, etc. Certaines espèces, dites domestiques, vivent au voisinage de l'homme; citons *Pseudomyzomyia vaga* d'Indochine. D'autres sont sauvages et se trouvent loin des habitations, donc moins dangereuses. Mais les anophèles sauvages peuvent se rapprocher de l'homme, attirés par les travaux de défrichement. *Neocellia maculata* de Cochinchine, primitivement éloigné de l'homme, est dans ce cas, de même *Neomyzomyia kochi* qui se rapproche des habitations et a tendance à pondre dans les canaux mal entretenus ou abandonnés. Au Soudan français, SENEVET et ETHES, nous-même en collaboration avec A. SICÉ et J. SAUTET⁷² avons trouvé les deux espèces: *A. gambiae* et *A. funestus*, communes dans tout le pays. De plus, dans les territoires irrigués de l'Office du Niger, dont le régime des eaux a été modifié pour la mise en valeur du territoire, il a été récolté d'autres espèces, non rencontrées ailleurs: *A. coustani*, *A. nili*, *A. pharoensis*, *A. squamosus*; le paludisme est particulièrement marqué dans cette région.

Ces quelques exemples montrent que l'action de l'Homme peut influer sur les mœurs des anophèles. Ainsi s'explique l'exactitude des observations faites par les anciens, d'après lesquelles on provoque des épidémies de paludisme en remuant la terre. Ils avaient bien vu le fait, mais n'en connaissaient pas la cause.

Les conditions d'habitat des larves sont importantes à considérer. Par exemple, celles d'*Anopheles marteri* se trouvent, en Algérie, dans les points de retenue des eaux à pente rapide, formant cascade. Celles d'*Anopheles plumbeus* se voient, en Europe, dans le creux des troncs d'arbres emplis par les pluies, etc. Les mesures prophylactiques sont naturellement conditionnées par l'emplacement de ces gîtes et les mœurs des larves qui s'y développent. Voici quelques exemples empruntés à N.-H. SWELLEN-GREBEL⁷³. Dans la péninsule malaise, M. WATSON, chargé de la lutte antipaludique, constata la présence de plusieurs espèces d'anophèles, mais une seule se révéla dangereuse: *Anopheles umbrosus*, dont les larves se développent en des gîtes très ombragés par la forêt vierge du littoral. Or, cette lutte antipaludique avait été entreprise pour permettre la culture d'arbres à caoutchouc; mais la plantation de ceux-ci exigeait le défrichement de la forêt, c'est-à-dire l'abatage des arbres fournissant l'ombre nécessaire aux larves. La prophylaxie se réalisait donc spontanément, du fait des travaux agricoles, sans qu'il soit besoin de recourir à des mesures coûteuses. Il suffisait de protéger les ouvriers indigènes chargés d'abattre les arbres; on y arriva en les logeant à une distance de la forêt supérieure à celle que peut atteindre le vol des *A. umbrosus*, soit 800 mètres.

⁷² Bull. Soc. de Path. exotique, XXXII, p. 509, 1939. Ibid., p. 616.

⁷³ Le médecin et l'entomologie. Rivista di malariologia, 1935, suppl. 1.

Jusqu'à présent, nous n'avons parlé que des espèces d'anophèles, mais si nous voulons chercher à pénétrer plus avant dans l'étude de leur rôle pathogène, il faut faire intervenir la notion de races biologiques : anophèles appartenant à la même espèce, ne se différenciant que par de minuscules détails morphologiques, parfois impossibles à distinguer, mais dont le comportement n'est pas le même. Ces faits sont bien connus des biologistes qui possèdent toute une gamme de termes techniques pour désigner ce que l'on appelle communément espèces, variétés, races. Nous ne les employons pas ici afin de ne pas compliquer cet exposé élémentaire.

Nous avons dit que, d'après les recherches de SWELLENGREBEL, il résultait qu'*Anopheles ludlowi* est le principal vecteur du paludisme à Sumatra; là on trouve ses larves dans les bassins de pisciculture. C'est donc dans la suppression ou dans l'aménagement de ces derniers qu'a consisté la prophylaxie. A Java, les larves d'*A. ludlowi* se développent, non plus en eau douce, mais en eau saumâtre. Ce sont les mares salées qu'il a fallu détruire: on a ainsi rendu impossible la ponte de l'anophèle qui n'a pu prendre l'habitude de déposer ses œufs en eau douce, ainsi qu'il le fait à Sumatra. Il y a donc là un comportement biologique variant suivant la région. Le pouvoir transmetteur peut également se modifier avec le pays. *Anopheles hyrcanus* existe dans le bassin méditerranéen, en Asie, en Afrique; il y est considéré comme inoffensif. Cependant à Sumatra, cette espèce se multiplia avec la création des rizières et devint vectrice du paludisme. Les mœurs peuvent aussi varier avec la contrée. *Anopheles gambiae*, bien connu dans toute l'Afrique tropicale et qui vient d'être transporté en Amérique, pond dans de vastes marécages. Cependant en Afrique du Sud, on trouve ses larves dans de petites flaques d'eau ensoleillées.

Ces études biologiques ont été poussées surtout pour *Anopheles maculipennis* (Meigen), dont la répartition géographique est très vaste (30° à 65° de latitude nord), commun dans nos régions tempérées, qui y transmet encore le paludisme, le cas échéant, et qui est très probablement responsable des épidémies ayant sévi aux siècles passés. Pourquoi ne continue-t-il pas à jouer son rôle propagateur ?

Dès 1903, ED. SERGENT avait observé des différences dans la taille et la biologie des *A. maculipennis* de France et d'Algérie; mais à partir de 1919 un très grand nombre de recherches ont été effectuées, sous l'impulsion du professeur E. ROUBAUD, de l'Institut Pasteur de Paris⁷⁴, auquel nous empruntons les détails qui suivent. Des expériences préliminaires (GRASSI, ROUBAUD) avaient montré que l'*A. maculipennis* des régions actuellement

⁷⁴ Ces recherches sont résumées dans la conférence que fit le Pr. E. ROUBAUD, lorsqu'il reçut la médaille d'or de la Société de Pathologie exotique (*Bull. Soc. de Path. exotique*, XXVI, p. 1215-1233, 1933).

saines est encore parfaitement apte à transmettre expérimentalement aussi bien *Plasmodium vivax* que *P. falciparum*. Mais ROUBAUD remarqua que les anophèles ont un comportement différent suivant les régions. Dans les pays encore paludéens, ils vivent aux dépens de l'Homme et transmettent par conséquent le virus; dans ceux d'où la maladie a disparu, ils piquent le bétail: bovins, chevaux, porcs, lapins. Ce dernier représente donc un écran protecteur pour l'Homme, en attirant le moustique. Il y a eu modification dans les habitudes de l'insecte. D'une quinzaine de souches envoyées de divers pays, ROUBAUD a pu distinguer deux groupes; l'un originaire des Marais Pontins (Italie), du sud de l'Espagne, de l'Algérie, représente un type indifférencié, s'attaquant volontiers à l'Homme et formant, par conséquent, un vecteur du paludisme. L'autre groupe est formé par des *A. maculipennis* provenant des Pays-Bas, de l'Autriche, de l'Angleterre, de la France, de l'Espagne et de l'Italie du Nord, et qui ont des habitudes zoophiles. ROUBAUD constata des différences entre ces deux races: les moustiques piquant l'Homme ont les maxilles à denticulations moins nombreuses que ceux qui ont des habitudes zoophiles, s'attaquant à une peau plus épaisse, généralement protégée par des poils. Rappelons brièvement que le moustique possède des pièces buccales perforantes. Les unes uniques: labre-épipharynx, hypopharynx, ce dernier percé d'un canal par lequel s'écoule le liquide salivaire pouvant contenir les sporozoïtes; les autres symétriques: une paire de mandibules et une paire de maxilles, les denticulations, en forme de dents de scie, qui terminent celles-ci, présentent les variations dont nous venons de parler. Toutes ces pièces sont contenues, à l'état de repos, dans la lèvre inférieure, formant une gaine en forme de gouttière. Les œufs de la race transmettant le paludisme sont de couleur gris clair, mouchetés, munis sur leurs côtés de flotteurs étroits. Cette race possède en outre des caractères biologiques intéressants: elle est apte à se reproduire en toutes saisons, à condition que la température s'y prête. Son activité génitale n'est suspendue que par le froid. On sait qu'*Anopheles maculipennis* passe l'hiver sous forme de femelle fécondée, qui pond dès le printemps. D'autres espèces hibernent d'une façon différente, ainsi *A. claviger* (= *A. bifurcatus*) se trouve à l'état de larve aquatique pendant la mauvaise saison. Il s'ensuit qu'il apparaît le premier au printemps, n'ayant eu pour éclore que sa métamorphose nymphale à accomplir, tandis qu'*A. maculipennis* a dû parcourir le cycle entier. Enfin la fécondation de la race anthropophile d'*A. maculipennis* ne peut s'accomplir en milieu confiné, il lui faut de larges espaces. C'est le caractère eurygame, opposé à la sténogamie de la race zoophile qui apparaît ainsi comme adaptée à la sédentarité. Ces observations ont été faites aussi au Danemark par WESENBERG-LUND, en Italie par GRASSI, MISSIROLI, HACKETT. Il est bien entendu qu'il s'agit là de préférences et non de régimes alimentaires strictement déterminés. Le

cas échéant, en cas de nécessité, les races zoophiles peuvent parfaitement piquer l'Homme et transmettre ainsi le paludisme. On doit concevoir, d'après ROUBAUD, qu'*A. maculipennis*, primitivement anthropophile, eurygame, rural, s'est adapté aux animaux en stabulation, à mesure que les habitudes agricoles et pastorales se modifiaient et que le bétail était de plus en plus confiné à l'étable. En Hollande, l'épidémiologie du paludisme est curieuse à observer. Nous avons dit qu'autrefois tout le pays était impaludé, tandis qu'aujourd'hui, l'endémicité n'existe que dans la zone littorale, dite des polders. Les recherches de SWELLENGREBEL ont montré que jadis il y avait deux poussées annuelles : l'une assez faible au printemps, l'autre, beaucoup plus marquée, estivo-automnale. Cette dernière a disparu et il ne reste que la faible manifestation printanière dans la région côtière. C'est cependant à cette époque que les anophèles sont les moins nombreux ; on n'observe guère que ceux qui ont passé l'hiver, les éclosions de la nouvelle année n'étant pas terminées. En réalité, les anophèles transmetteurs sont ceux qui ont séjourné dans l'habitation humaine pendant la saison froide et ont maintenu partiellement leur activité, grâce au chauffage artificiel. Se nourrissant sur l'Homme, ils ont pu y puiser les gamétocytes de *P. vivax*, seule espèce vivant dans les pays nordiques, et ainsi propager l'affection. Mais, dès la saison chaude, ils s'échappent de la maison et reprennent leurs libres habitudes de plein air et de zoophilie.

Cette épidémiologie, spéciale à la Hollande, a été étudiée par KORTEWEG, VAN THIEL, SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER, qui ont décrit deux races : l'une de grande taille, dont les œufs présentent deux bandes sombres et dont les larves se développent dans l'eau douce. Elle passe l'hiver en dehors des habitations, à l'état d'engourdissement et a besoin de larges espaces pour se reproduire. On la trouve dans toute la Hollande. L'autre race, de plus petite taille, aux œufs mouchetés de taches sombres et dont les larves vivent en eau saumâtre, ne peut évidemment se rencontrer que dans la zone littorale. C'est un moustique sédentaire, se reproduisant dans des espaces confinés, hibernant dans les habitations en y conservant son activité. Il est responsable de l'entretien de l'endémie paludéenne, laquelle n'existe que dans la région côtière comme nous le savons déjà. Les femelles de cette race hibernante domestique peuvent prendre plusieurs repas sanguins pendant la saison froide, sans être obligées de pondre, c'est-à-dire de sortir en plein hiver pour déposer des œufs dans les marécages saumâtres, ce qui serait désastreux pour elles. Cette opération ne s'effectuera qu'au printemps. Tel n'est pas le cas pour l'autre race qui, en expérience, mûrit ses œufs et pond après des repas sanguins. Mais nous avons vu que, dans la nature, elle est dépourvue d'activité en hiver, donc ne dépose pas d'œufs en cette saison. Des réserves graisseuses lui permettent de subsister sans prendre de nourriture.

Cependant, en fait, les choses se présentent d'une façon un peu plus compliquée. C'est ainsi que la petite race, vectrice du paludisme en Hollande, se retrouve en certaines régions de France : Vendée, Charente, d'où le paludisme, très fréquent autrefois, est pratiquement disparu. De même, on trouve des races zoophiles en Italie du Sud. Pour comprendre ces faits, il faut tenir compte des habitudes de l'*A. maculipennis*, qui pique ses hôtes de préférence à la maison plutôt que dehors. Après son repas, il se réfugie dans un endroit obscur, à l'abri des vents. Il a donc besoin, pour exercer son activité, de locaux suffisamment confortables pour ne pas être exposé à tout vent, et ici intervient la notion de stabulation dans la prophylaxie du paludisme. Le bétail ne peut jouer un rôle protecteur en attirant sur lui les piqûres d'anophèles que s'il est logé dans des étables bien abritées des vents. C'est ce qui a lieu dans les pays du nord de l'Europe ainsi que dans les régions tempérées, tandis que dans les contrées méridionales, les habitudes de stabulation ne sont pas encore adoptées partout, les troupeaux sont toujours élevés suivant les méthodes primitives de nomadisme. C'est pourquoi le paludisme y persiste. Le manque d'hygiène de certaines populations où bêtes et gens vivent et couchent en promiscuité est évidemment favorable à l'entretien des races indifférenciées, non zoophiles. Naturellement aussi, un bétail nombreux est plus apte à détourner l'anophèle qu'un maigre et insuffisant cheptel. Cette conclusion confirme ce que nous avons déjà énoncé plus haut : utilité de la mise en valeur et de l'exploitation du pays comme mesure prophylactique contre le paludisme.

Telles sont les idées exposées par E. ROUBAUD pour expliquer la régression du paludisme dans les régions tempérées. De nombreux autres auteurs se sont également occupés de cette passionnante question.

Nous avons vu que VAN THIEL, en Hollande, puis SWELLEN-GREBEL et ses collaborateurs, ont distingué deux races d'*A. maculipennis*, l'une à ailes longues, l'autre à ailes courtes, celle-ci considérée comme une variété : *atroparvus*. En Italie, FALLERONI a également distingué des variétés : *labranchiae* et *messae* reconnaissables par leurs œufs. On a également cherché à connaître le régime alimentaire des anophèles pour les différencier biologiquement. MISSIROLI et HACKETT (1927) ont utilisé la réaction des précipitines, en partant du sang ingéré par le moustique et sont arrivés aux mêmes conclusions que ROUBAUD, c'est-à-dire à la distinction d'une race zoophile et d'une autre indifférente. Cette méthode a été appliquée en grand et a permis d'établir des indices d'anthropophilie dans les régions étudiées. On a aussi utilisé des dispositifs expérimentaux permettant de voir les préférences alimentaires de l'anophèle. Ils se composent essentiellement de compartiments contenant chacun un animal différent ou même un sujet humain ; ils communiquent entre eux et le moustique peut se diriger vers son hôte de prédilection.

A la suite de ces travaux, on a distingué un nombre assez grand de groupes parmi l'*Anopheles maculipennis*. Leur valeur taxinomique a été beaucoup discutée; provisoirement on les considère comme des variétés ou sous-espèces. Malheureusement les caractères invoqués pour leur diagnose ne sont pas toujours fixes, comme nous le dirons plus loin. C'est ainsi que les modifications



Fig. 3. Récolte de moustiques adultes dans les crevasses d'un tronc d'arbre.
On aspire les moustiques dans une petite nasse de verre.

dans l'armature maxillaire, servant, d'après ROUBAUD, à distinguer les zoophiles des indifférents, ne sont pas admises par tous les spécialistes.

L'étude de l'œuf est généralement considérée comme donnant des caractères fondamentaux pour cette diagnose, mais toujours avec les restrictions ci-dessus. On se base aussi sur les caractères de la première soie du deuxième segment de la larve. L'appareil génital mâle est également utilisé. Nous n'insistons pas ici sur ces différences qui ne peuvent être appréciées que par le spécialiste.

Outre la morphologie, la biologie a été aussi employée. Le comportement sexuel et l'hibernation représentent les principaux éléments permettant la distinction des variétés, mais toujours en les considérant comme pouvant varier, suivant la répartition géographique et d'autres facteurs. Nous avons dit que ROUBAUD distingue les types eurygames, ayant besoin de larges espaces pour s'accoupler, et les sténogames pouvant le faire au laboratoire,

dans une cage de dimensions restreintes. Nous savons également que l'*A. maculipennis* passe l'hiver sous forme de femelle fécondée, contrairement à d'autres espèces qui subsistent à cette période sous forme larvaire. Mais, suivant les variétés, cette femelle peut se comporter différemment. Certaines possèdent des réserves graisseuses, et restent pendant toute la mauvaise saison sans se nourrir et sans pondre : c'est une hibernation complète. D'autres, tout en s'abstenant de pondre, prennent de temps à autre un repas sanguin, c'est l'hibernation incomplète. ROUBAUD a appelé asthénobiose une « attente biologique temporaire qui ressemble à l'hibernation ou à l'estivation, mais qui ne dépend pas immédiatement de la température ou de l'humidité. Les insectes qui présentent cet état à un stade quelconque de leur développement sont dénommés hétérodynames, par opposition à homodyname qui exprime l'inverse ».

La commission du paludisme de la S.d.N. reconnaissait en 1934⁷⁵ les variétés européennes suivantes :

- A. maculipennis* Meigen *typicus* (type);
- A. maculipennis* var. *atroparvus* Van Thiel;
- A. maculipennis* var. *messæ* Falleroni;
- A. maculipennis* var. *labranchiæ* Falleroni;
- A. maculipennis* var. *melanoon* Hackett;
- A. maculipennis* var. *sacharovi* Fav.

Cette dernière est plus connue sous le nom d'*elutus*; cependant le terme *sacharovi* a la priorité au point de vue nomenclature. Certains auteurs la considèrent comme une véritable espèce.

Voici quelques caractères de ces variétés, établis par la commission du paludisme de la S.d.N., ainsi que par HACKETT et MISSIROLI⁷⁶.

***Maculipennis typicus*.** — L'œuf porte deux bandes distinctes; sa face supérieure est sombre. Il prédomine en Norvège; on l'observe aussi dans les montagnes de la Forêt-Noire, dans les Abruzzes italiennes, dans les collines de la Moldavie (Roumanie), dans les montagnes du Harz et de Neustadt (Silésie). On le rencontre à l'état pur dans la région de Naples. Il se trouve également sur la côte Dalmate, en Albanie et en Grèce. Il hiberne complètement sans réveils et se reproduit difficilement en captivité. On le considère comme peu dangereux, vu ses habitudes zoophiles. Cependant, le cas échéant il peut piquer l'Homme et servirait de vecteur en certains points de Roumanie et de Russie.

***Atroparvus*.** — Nous avons déjà eu occasion de mentionner cette variété, découverte dans la région côtière hollandaise. La surface de l'œuf est claire et porte des taches cunéiformes. L'*Atro-*

⁷⁵ Rapport des experts convoqués à Rome (20-22 août 1934) par la Commission du paludisme de la Société des Nations.

⁷⁶ *Medicina de los países calidos*, VIII, 60 p., 1935.

parvus existe sur tout le littoral septentrional de l'Europe : Danemark, Allemagne, sud de l'Angleterre. En Europe méridionale, nous le trouvons dans les deltas de l'Ebre, du Pô, dans la région de Constanza, d'Odessa. C'est, nous le savons déjà, une variété adaptée aux littoraux, dont les larves se développent dans l'eau légèrement ou moyennement salée. A l'intérieur des terres, on peut le trouver sur les bords des étangs salés. Cependant, en quelques points d'Allemagne, de France (Tours, Angoulême), et autres localités européennes, ses larves se développent en eau douce. Contrairement aux autres variétés qui sont eurygames, c'est-à-dire ont besoin de larges espaces pour s'accoupler, l'*Atroparvus* est sténogame et la fécondation peut s'opérer en captivité réduite à un faible espace. Son hibernation n'est pas complète et il est capable de prendre des repas sanguins au cours de la mauvaise saison. Nous avons dit qu'il transmet le paludisme en Europe septentrionale; il joue aussi ce rôle en Roumanie, en Espagne, au Portugal. Ailleurs on le connaît aussi comme zoophile.

Messæ. — Cette variété a un œuf de couleur sombre, formant des bandes distinctes, avec des parties claires ternes. Les larves se trouvent dans l'eau douce; son habitat cadre assez bien avec celui du *maculipennis* type. C'est la variété dominante dans les eaux continentales, surtout au nord de l'Europe. Il semble avoir une préférence pour l'eau stagnante. Son hibernation est complète, sans aucun repas, il vit sur ses réserves graisseuses pendant ce temps. Cette variété est plutôt zoophile et ne pique l'Homme qu'occasionnellement; elle ne semble jouer qu'un rôle peu important dans la transmission du paludisme.

Labranchiæ. — La surface de l'œuf est claire et sans bandes, portant quelques taches sombres. Les larves, comme celles de l'*Atroparvus*, se trouvent dans l'eau saumâtre, mais plus au sud, d'une façon générale. On les signale en Italie méridionale, en Sicile, en Sardaigne, en Afrique du Nord, en Espagne méridionale. La ponte peut se faire également en eau douce, mais d'autres variétés lui font une concurrence victorieuse. L'hibernation n'est pas complète et peut être interrompue pour prendre des repas sanguins. Cette variété est considérée comme un dangereux vecteur du paludisme. Elle est nettement anthropophile et manifeste une préférence bien marquée pour l'Homme.

Melanoon. — La surface de l'œuf est presque entièrement noire, avec des bandes transversales sombres. Cette variété se rattache au groupe *messæ*. Elle a été trouvée en Espagne, dans le nord de l'Italie, dans la région de Strasbourg. Elle semble affectionner les rizières. Elle ne joue qu'un faible rôle comme propagateur du paludisme.

Sacharovi. — Nous avons dit que cette variété, encore appelée *elutus*, représente une véritable espèce pour certains auteurs. Elle

se distingue par l'absence, d'ailleurs inconstante, de flotteurs latéraux de l'œuf. La face supérieure est d'un gris givré, sans taches noires nettes. Il y a aussi d'autres caractères distinctifs, tirés de la larve et de l'appareil adulte mâle. Sa distribution géographique est méridionale; toute la partie orientale du bassin méditerranéen représente son aire de prédilection. On le considère comme le plus important transmetteur du paludisme, au moins dans les régions où il prédomine et qui sont, en effet, celles où la maladie sévit intensément.

En résumé, *Sacharovi* et *Labranchiae* représentent les principaux vecteurs du paludisme; *Maculipennis* type, *Messæ* et *Melanoon* ne transmettent que d'une façon exceptionnelle; *Atroparvus* forme un type intermédiaire.

Mais des études ultérieures ont montré la variabilité de tous ces caractères, tant morphologiques que biologiques. C'est ainsi que, d'après J. SAUTET⁷⁷, l'indice maxillaire des *Labranchiae* et *Sacharovi* varie avec la saison. Les œufs de *Sacharovi* munis de flotteurs en hiver, en sont dépourvus en été. Ceux de *Labranchiae* sont, en hiver, de couleur plus sombre avec flotteurs plus grands, le nombre de côtes est plus élevé; ils se rapprochent de la variété *Atroparvus*. Ces travaux ont été confirmés par plusieurs auteurs, notamment par LEWIS, qui remarque qu'en Albanie les œufs de *Sacharovi* sont plus foncés à basse température⁷⁸. L'influence climatérique joue également un rôle dans la propagation du paludisme. Par exemple, en Corse, également d'après J. SAUTET (*loc. cit.*), l'anophèle est, en été, de mœurs domestiques; en hiver il a tendance à présenter un caractère sauvage, se tenant loin des habitations, donc moins dangereux. C'est le contraire de ce qui se passe en Hollande, sans doute à cause de la douceur de l'hiver méditerranéen, comparé au climat hollandais plus rude.

La notion de saison et de climatologie se complique de celle de microclimat. On appelle ainsi l'ensemble des conditions atmosphériques entourant immédiatement le moustique, qui peuvent différer de celles de l'air extérieur, ou même de la pièce dans laquelle il se trouve. Ce microclimat aurait varié, disent MARTINI et TEUBNER, au cours du temps, d'où modifications dans les habitudes de l'anophèle⁷⁹. C'est, en somme, une thèse se rapprochant de celle de ROUBAUD.

Au point de vue biologique, on a aussi signalé des différences dans le comportement sexuel, l'hibernation, etc., des variétés d'*A. maculipennis*. Nous avons dit qu'elles pouvaient toutes, même les zoophiles, se nourrir de sang humain lorsque les circonstances l'exigent; leur régime alimentaire est simplement guidé par des préférences, sans rien d'absolu. Ces préférences semblent d'ail-

⁷⁷ *Annales de Parasitologie*, XII, p. 8, 1934. *Thèse de Sciences*, Paris, 1936.

⁷⁸ *Rivista di malariol.*, 18, p. 237, 1939.

⁷⁹ *Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg.*, vol. 37, p. 1-80, 1933.

leurs varier sous des causes mal déterminées. C'est ainsi que GRASSI et NERI ont été piqués par des anophèles dans une ferme, malgré la présence de bétail abondant aux environs. Ultérieurement, dans ce même local, VAN THIEL et NERI lui-même n'ont plus subi les agressions de ce moustique. D'autres observations analogues paraissent bien démontrer que le comportement alimentaire des variétés d'*A. maculipennis* est susceptible de subir des modifications.

En résumé, toutes ces influences : saisonnière, climatique, aquatique, microclimat, habitation, présence ou absence d'hôtes de prédilection et autres facteurs mal déterminés, conditionnent d'une façon complexe le comportement de l'anophèle. Nous avons vu comment, d'après E. ROUBAUD, la zoophilie et la stabulation du bétail dans de bonnes conditions pouvaient expliquer la régression du paludisme dans nos pays. On voit aussi combien d'autres causes ont pu influencer le comportement de ces insectes au cours du développement de la civilisation et de la mise en valeur des territoires jadis impaludés et maintenant assainis.

La lutte antilarvaire.

La lutte antilarvaire a bénéficié de quelques progrès réalisés dans la façon de détruire les larves d'anophèles.

Tout d'abord, comme autrefois, c'est le desséchement total et la mise en culture des terrains récupérés qui constituent la méthode de choix. Le drainage doit être complet; il ne faut pas perdre de vue que la moindre flaue d'eau, les légères excavations formées par le piétinement du bétail en terrain humide, et qui se remplissent d'eau, constituent des gîtes à larves. Un marécage incomplètement asséché est encore plus dangereux que lorsqu'il était rempli, car alors les larves ne se trouvaient que sur ses bords et non dans les parties profondes centrales. Comme exemple de ces mesures antilarvaires de grande envergure exécutées récemment, citons l'asséchement des Marais Pontins, en Italie, dont l'insalubrité était connue de longue date, ainsi que nous l'avons mentionné dans l'historique. Remarquons que NAPOLÉON I^{er}, en 1810, avait déjà nommé une commission chargée d'étudier cette question⁸⁰, qui ne devait être résolue que tout récemment, avec les techniques modernes de l'ingénieur hydrographe.

Lorsque ces travaux, exigeant souvent de grosses dépenses, sont impossibles, on continue, comme par le passé, à utiliser les petites mesures antilarvaires, maintenant vulgarisées, au moins dans nos possessions, grâce aux patients efforts des frères SERGENT et de leurs collaborateurs de l'Institut Pasteur d'Algérie : régularisation des cours d'eau, suppression des méandres et sinuosités de la berge, taillage à pic des bords, fau cardage de la végé-

⁸⁰ A. ILVENTO. La Bonifica dell' Agro Pontino. *Croce rossa*, sett.-ottobre, p. 852, 1934.

tation aquatique où se réfugient les larves. Celle-ci est considérée sous deux aspects: végétation horizontale comprenant des plantes flottantes ou immergées (mousses, algues et quelques plantes supérieures) et végétation verticale (roseaux, joncs, etc.).

Le pétrole, employé depuis longtemps comme destructeur de larves, ainsi que nous l'avons dit ci-dessus, continue à être utilisé.



Fig. 4. Epandage du vert de Paris sur une collection d'eau contenant des larves d'Anophèles.

Il agit par asphyxie en s'introduisant dans les tubes respiratoires qu'il obstrue. On y a adjoint des produits similaires, notamment le mazout. Il faut s'assurer que le liquide répandu s'étale régulièrement à la surface de l'eau en une couche homogène, sans former de taches séparées les unes des autres et laissant entre elles des intervalles où les larves peuvent venir respirer. On peut également se servir d'un mélange de mazout et de pétrole; ici intervient la question de prix.

D'autres larvicides ont été préconisés depuis la guerre 1914-

1918. Le plus connu est le vert de Paris ou vert de SCHWEINFURT, introduit dans la prophylaxie antilarvaire par HAYNE et BARBER (1921). C'est un sel double: acéto-arsénite de cuivre, insoluble dans l'eau, qui doit contenir au moins 50 p. 100 d'anhydride arsénieux. Il agit, non pas par asphyxie comme le pétrole, mais par intoxication. On sait que la larve d'anophèle se tient horizontalement à la surface de l'eau; c'est dans cette position qu'elle prend sa nourriture, sa tête pouvant accomplir une rotation d'un demi-tour et ingérer les particules nutritives qui flottent immédiatement sous la surface aquatique. CHRISTOPHERS et PURI⁸¹ ont montré qu'elle crée, par le mouvement de ses brosses péri-buccales agissant comme des hélices, un courant rectiligne venant à sa bouche, qui se disperse ensuite sur les côtés. C'est grâce à lui que les particules alimentaires sont attirées et ingérées. Les grains de poudre de vert de Paris ainsi absorbés intoxiquent la larve. Ce produit doit être réduit en poudre très fine; on compte pratiquement 10 grammes pour 100 mètres carrés. On l'emploie très dilué, mélangé à la dose de 1 p. 100, à une poudre inerte qui doit s'enfoncer lentement dans l'eau, tandis que le vert de Paris reste à la surface. Cette poudre peut être soit la poussière des routes (si sa composition minéralogique le permet), soit la poudre de talc, etc. Les deux substances: vert de Paris et poudre inerte, sont mélangées dans une sorte de ventilateur qui les brasse intimement, puis projetées sur les collections d'eau, au moyen d'instruments de plusieurs types. Le simple appareil à souffler la vigne peut parfaitement convenir, au moins pour les mares de petite taille. Le nuage poussiéreux s'affaisse à la surface de l'eau. Pour les étangs de grande étendue, on s'est servi de l'avion survolant à faible altitude et déchargeant la poudre à son passage. Le vert de Paris a, sur le pétrole, l'avantage de ne pas communiquer de mauvais goût à l'eau. Il est donc indiqué dans les ruisseaux arrosant des cultures maraîchères. En revanche, le pétrole tue non seulement les larves, mais également les nymphes d'anophèles. Il détruit aussi les larves d'autres moustiques qui ne transmettent pas le paludisme, mais qui n'en sont pas moins les hôtes désagréables des habitations. La manipulation est plus aisée et demande moins de main-d'œuvre.

D'autres substances ont été aussi plus ou moins employées: citons le trioxyméthylène, utilisé par ROUBAUD, vendu dans le commerce sous le nom de stoxal; le chlorure de lithium, en solution à 0.3 - 0.6 p. 100 (MACFIE), l'hexachloréthane (MAY), l'huile de paraffine, etc. Comme ces produits sont généralement commandés en grandes quantités, la question économique doit toujours être envisagée dans leur achat.

On a eu également l'idée d'utiliser les ennemis naturels des larves. Il existe, dans la nature, un certain nombre d'animaux

⁸¹ Trans. Far East Ass. Trop. Med. 7^{me} Congrès, 1929.

qui les détruisent; les plus commodes à employer sont les poissons.

Les anciens n'élevaient les poissons que dans un but comestible. L'usage de les entretenir en aquarium comme animaux d'ornement semble avoir pris naissance en Chine, vers l'an 950, où l'on domestiqua le poisson rouge⁸², dont nous aurons à parler plus loin. Il fut transporté au Japon dès le début du XVI^{me} siècle, arriva en Angleterre au XVII^{me}, en France au XVIII^{me} (1737); la marquise de Pompadour le mit en vogue. Enfin il passa en Allemagne et en Italie. D'après R. BOYCE⁸³, ce sont probablement les Chinois qui, élevant le poisson rouge dans un but ornemental, observèrent qu'il pouvait détruire de petits animaux et l'utilisèrent à cette fin. Emigrant à la Barbade, ils employèrent des espèces locales et enseignèrent sans doute leur procédé aux autochtones, puisqu'en 1905, R. BOYCE faisant une tournée d'inspection dans l'île, remarqua la présence de petits poissons dans les récipients d'eau potable. Les indigènes lui apprirent que c'était une coutume ancestrale, à laquelle ils attachaient une grande importance, disant que si l'on faisait périr intentionnellement ces poissons, il en résultait des malheurs pour le chef de famille. Ils avaient d'ailleurs remarqué que leur présence empêchait les animalcules aquatiques de se développer. Semblable pratique était adoptée, dans le même but, par les nègres du sud des Etats-Unis, d'après HOWARD, DYAR et KNAB (*ibid.*); également chez les Indiens du Nicaragua. Après les travaux de Ross, C.-K. GIBBONS émit l'hypothèse que l'absence constatée d'anophèles à la Barbade était due à l'action larvicide des poissons; nous avons dit plus haut que le paludisme n'avait été introduit dans cette île qu'à une date toute récente (8 octobre 1927). Ce fut W.-P. SEAL qui préconisa leur élevage sur une vaste échelle comme moyen de lutte antilarvaire (1908).

Un grand nombre de poissons peuvent se nourrir de larves; il importe de les choisir judicieusement. Nous empruntons à la thèse de S. ROULE⁸⁴ les indications suivantes. Il y a lieu de les grouper en poissons de fond, de surface, de pleine eau. Les poissons de fond, peu nombreux et mal connus, ont été observés en Amérique tropicale; ils peuvent cependant vivre dans les eaux rapides et très oxygénées des montagnes des Andes. Notons l'espèce *Fundulus diaphanus* (Poeciliidés), un des premiers utilisés, parce que très abondant dans les lacs des environs de New-York. Les poissons de surface, « top-minnows » des auteurs américains, appartiennent aussi à la famille des Poeciliidés; généralement vivipares. Les mâles sont plus petits que les femelles. Au point de vue alimentaire, on les divise en limnophages, à mâchoire peu robuste, non employés dans la lutte antilarvaire, et en carni-

⁸² G. LOISEL. *Histoire des Ménageries de l'antiquité à nos jours*. Paris, Doin, 1912 T. III, p. 350.

⁸³ In D.-M. MOLLOY. *Americ. Journ. of trop. Med.*, IV, p. 175-194, 1924.

⁸⁴ SUZANNE ROULE. *Thèse Médecine*, Paris, 1934.

vores, dont les pièces maxillaires sont plus solides et qui représentent les espèces de choix; c'est dans ce groupe que se trouvent les genres *Lebistes* de Filippi et *Gambusia* Poey particulièrement recommandés. Enfin les poissons de pleine eau, surtout l'*Eupomotis gibbosa* L., perche-soleil (Centrarchidés), originaire d'Amérique, acclimaté en France depuis une soixantaine d'années; les *Gasterosteus* L. représentés en France par l'épinoche: *G. aculeatus* L., qui se nourrit facilement de larves de moustiques, et peut vivre dans les eaux froides ainsi que dans les saumures.

Les poissons larvivores doivent remplir certaines conditions. Tout d'abord, au point de vue pratique, il est utile qu'ils n'aient ni valeur comestible, ni valeur ornementale, de façon à ne pas exciter la convoitise, à moins qu'ils ne soient destinés à une propriété privée. C'est le cas pour le poisson rouge: *Carassius (C.) auratus* L. (Cyprinidés), qui, avec cette réserve, peut parfaitement être employé et l'a été probablement depuis longtemps dans son pays d'origine, la Chine, comme nous venons de le dire. Il faut aussi que les poissons larvivores soient robustes, résistants au froid, vivipares, c'est-à-dire se reproduisant rapidement, de petite taille pour se faufiler dans les espaces restreints et minuscules où se réfugient les larves de moustiques, voraces et actifs dans la chasse. Ils doivent demeurer larvivores durant toute leur vie; un grand nombre d'alevins se nourrissent de larves d'insectes, puis changent de régime alimentaire avec l'âge.

Les deux espèces les plus employées sont:

Lebistes reticulatus Peters, souvent désigné sous le nom de *Girardinus guppyi* Günther, poisson dit « million » parce qu'il est extrêmement prolifique. Originaire du Vénézuéla, il a été acclimaté en Indochine, en Afrique occidentale. D'après TOUMANOFF, plus la température est élevée, plus l'appétit est grand⁸⁵. RIMBAUT et MATHIS⁸⁶ ont obtenu des milliers de poissons à Dakar en partant de trois couples. Il serait préférable aux *Gambusia* dans les pays chauds. Sa taille très petite lui permet d'échapper à ses ennemis. Il peut vivre en eau stagnante, même peu limpide.

Gambusia affinis Baird et Girard, le plus utilisé, est divisé en sous-espèces. Le type se trouve depuis la frontière mexicaine jusqu'à l'embouchure du Rio Grande del Norte; c'est de là qu'il a été répandu dans le monde entier. Les mâles, reconnaissables à leur nageoire anale transformée en organe de copulation, mesurent 2 cm. à 2,5 cm. Les femelles montrent deux ovaires symétriques au-dessus de la partie postérieure de l'intestin, apparaissant sous forme de taches noires, un peu avant l'expulsion des jeunes poissons. Elles ont 4 à 7 cm. de long. Il éclôt environ 80 alevins pour une femelle. Lorsque le climat convient, la multiplication peut atteindre d'énormes proportions. Par exemple, aux

⁸⁵ Bull. Soc. de Path. exotique, p. 632, 1933.

⁸⁶ Ibid., p. 575, 1935.

Philippines, 24 poissons ont donné en quatre ans 7600 descendants. Il se plaît en eau douce; de nombreuses expériences ont été faites pour étudier son comportement dans la saumure. Il supporte l'eau salée et on peut même arriver progressivement à des concentrations de 33 p. 100⁸⁷; mais sa faculté de reproduction s'atténue et il est nécessaire de réapprovisionner avec des *Gambusia* neufs. D'ailleurs, même en eau douce, dans un espace restreint, il faut de temps à autre introduire de nouveaux individus pour éviter la consanguinité. *G. affinis* résiste au jeûne, même à de grands froids; il peut vivre, au moins pendant quelque temps, sous une couche de glace. Souvent, pendant les inondations d'hiver, il est entraîné dans les cours d'eau et disparaît; d'où indication d'avoir toujours des bassins de réserve où se pratique l'élevage.

Au début de son introduction en Europe, ce poisson a été l'objet d'un certain engouement et on lui a attribué un rôle qu'il ne saurait jouer. On aurait tort de se le représenter comme un animal dressé à la chasse des larves d'anophèles; en réalité il est extrêmement vorace et toute proie lui est bonne, y compris les larves de moustiques. Mais il détruit aussi les pontes de mollusques, les jeunes alevins, s'attaque même à des poissons plus gros que lui en leur mordant les nageoires et finit par les faire périr s'il n'est pas lui-même mangé par eux. PARENZAN, en Italie méridionale, SEURAT en Tunisie⁸⁸, constatent que l'introduction de Gambusies modifie la faune et, conséutivement, la flore aquatique, l'équilibre biologique est ainsi rompu. Ces auteurs mettent en garde contre l'introduction intempestive de ce petit carnassier, en raison des ravages qu'il occasionne.

Les *Gambusia* rendent surtout service dans les bassins à végétation peu dense, dans les récipients domestiques, de là leur utilisation dans la prophylaxie de la fièvre jaune, transmise surtout par des moustiques du groupe *Stegomyia*, dont les larves se trouvent aux alentours des habitations. Mais dans les vastes étangs, il est moins utile, car il trouve à se gaver de toutes sortes d'animaux aquatiques et ne consomme qu'occasionnellement des larves de moustiques. C'est ainsi qu'il fut introduit en Camargue il y a quelques années; mais son activité larvivore dans les vastes étendues d'eau du delta a été pratiquement nulle et il suffit d'un court séjour dans cette région pour apprendre à ses dépens et de façon fort désagréable que tous les moustiques sont loin d'avoir été exterminés par les *Gambusia*.

D'autres poissons ont été aussi préconisés; telle espèce convenant mieux à tel pays; ce sont là des questions d'épidémiologie locale qui ne peuvent être étudiées que sur place.

Beaucoup d'animaux pourraient aussi jouer un rôle dans cette

⁸⁷ SICAULT. *Bull. Soc. de Path. exotique*, p. 485, 1934.

⁸⁸ *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, XXX, p. 245-265, 1941.

prophylaxie : larves de tritons, d'après SERGENT et K. FOOT; planaire en Argentine, d'après LISCHETTI; insectes aquatiques, larves ou adultes, araignées; des vertébrés eux-mêmes consomment des larves de moustiques, les oiseaux aquatiques, non seulement les mangent, mais leur rendent le séjour intenable en barbotant et en troublant l'eau. Nous renvoyons à une revue d'ensemble de

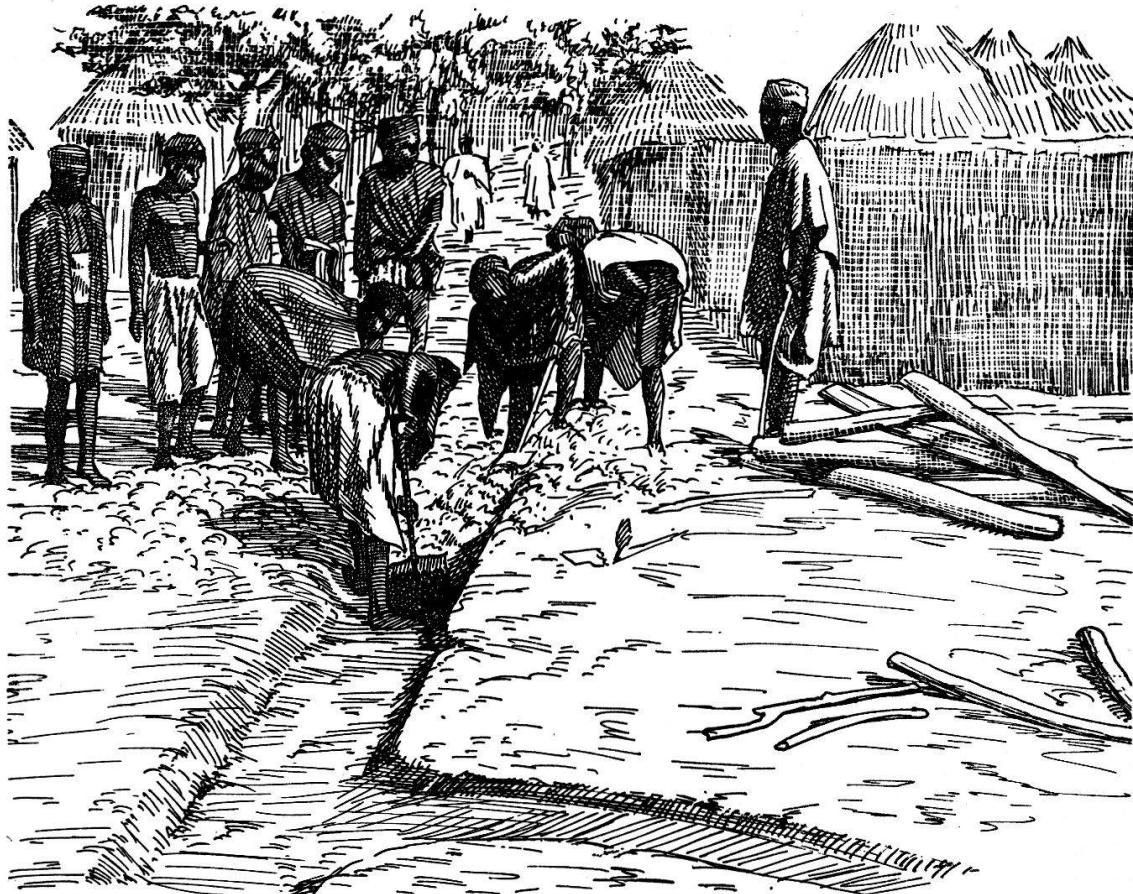


Fig. 5. Régularisation d'un ruisseau au Soudan français. Les bords sont taillés à pic de façon à empêcher la formation de méandres, gîtes à larves de moustiques.

E.-H. HINMAN, qui cite les prédateurs de larves et de nymphes de moustiques, à l'exclusion des poissons, et englobe ainsi un très grand nombre de groupes zoologiques⁸⁹. Mais, comme il le reconnaît lui-même, beaucoup sont inutilisables en pratique. Des végétaux: Utriculaires, Characées, ont été aussi préconisés dans cette prophylaxie antilarvaire, sans qu'il en soit résulté d'applications pratiques.

Les Hématozoaires du paludisme.

Après les découvertes fondamentales de la fin du XIX^{me} siècle, le cycle des parasites dans le sang était connu et classiquement enseigné. Les études récentes ont porté sur les conditions d'évo-

⁸⁹ *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1 et 15 mai 1934.

lution de ces parasites et, tout dernièrement, sur une phase réticulo-endothéliale dans leur développement. Ces travaux peuvent nous donner d'utiles renseignements sur l'évolution mondiale du paludisme.

Tout d'abord, l'identification des parasites et la pathogénie du paludisme ont été précisées par la paludothérapie ou malaria-thérapie, qu'on appelle encore pyrétothérapie. A la suite des expériences de WEICHBRODT et JOHNEL, montrant la guérison du chancre syphilitique chez le lapin maintenu à 42°, on a pensé que les affections de nature spécifique pouvaient être améliorées par déclenchement d'un accès fébrile et WAGNER VON JAUREGG, à Vienne (1917), a le premier inoculé le paludisme à des paralytiques généraux comme traitement de cette affection; sa méthode est aujourd'hui employée dans le monde entier. Au début, surtout en Angleterre, on se servait des anophèles et la transmission du paludisme s'effectuait comme dans la nature; maintenant on se contente d'inoculer le sang d'un sujet impaludé à un sujet neuf. Au point de vue qui nous occupe, ces multiples infections expérimentales ont montré définitivement la pluralité des parasites du paludisme; jamais on n'a vu une espèce se transformer en une autre. C'est généralement *P. vivax* qui est utilisé. On a observé également des modifications dans les types fébriles. Alors que les anciens auteurs pensaient qu'un même parasite donne toujours la même manifestation: *P. vivax* conférant la tierce bénigne, *P. falciparum* la tierce maligne parfois quotidienne, *P. malariæ* la quarte, l'inoculation a montré que, sans nouvelle infestation, le type des accès peut changer. Les sujets ayant reçu *P. vivax* présentent une fièvre d'invasion, puis des accès tierces devenant ensuite quotidiens, ou bien le rythme inverse. Parfois le type d'accès reste constant. On peut aussi observer deux séries de manifestations irrégulières. Ainsi disparaît la notion de fixité dans les manifestations cliniques provoquées par la même espèce.

Les trois parasites, principaux agents du paludisme, semblent avoir eu une destinée différente avec le développement de la civilisation. Dans l'hémisphère nord, d'après CHRISTOPHERS⁹⁰, la température favorable au développement de *P. vivax* chez le moustique est représentée par une ligne isothermique de 16° en juillet; elle est de 21° à la même époque pour *P. falciparum* et *P. malariæ*. Il s'ensuit que *P. vivax* est le seul persistant actuellement en pays tempéré. Nous avons dit qu'en Hollande, son cycle vital s'accomplit pendant l'hiver chez la petite race *atroparvus* d'*A. maculipennis*; c'est ainsi que le virus est entretenu. En pays méditerranéen, c'est aussi *P. vivax* qui apparaît dès le printemps; puis il cède la place à *P. falciparum* lorsque surviennent les

⁹⁰ Proc. Royal Soc. Med., XXVII, p. 991-1000, 1934.

chaleurs de l'été. Sous les tropiques, son apparition dans le sang est moins régulière et il se trouve à peu près dans les mêmes proportions que *P. falciparum*. Chez les coloniaux rapatriés en pays tempéré non palustre, il semble persister plus longtemps que *P. falciparum*.

P. falciparum n'évolue pas en hiver chez *A. maculipennis* comme *P. vivax*. D'après É. ROUBAUD, il semble à peu près disparu de notre territoire comme du reste de l'Europe septentrionale. Nous sommes d'ailleurs peu fixés sur sa fréquence au temps où le paludisme était répandu dans toute l'Europe. Nous venons de voir qu'en pays méditerranéen il apparaît en été, après *P. vivax* et persiste pendant l'automne. L'explication de cette alternance est assez peu claire. On sait que l'hiver suspend les manifestations fébriles chez les paludéens (ROUBAUD) et plusieurs auteurs pensent que les accès printaniers proviennent d'infestations de l'automne précédent (JAMES, SADI DE BUEN, SWELLENGREBEL⁹¹). Toutefois cette façon de voir se heurte à une objection de COULON et SAUTET, qui font remarquer que les infestations d'automne, en pays méditerranéen, sont à *P. falciparum* et non à *P. vivax*⁹². Sous les tropiques, *P. falciparum* est fréquent; on le rencontre généralement dans les formes graves de la maladie: rémittente, continue, accès pernicieux; mais ceci n'est pas une règle absolue. Il disparaît assez rapidement chez les coloniaux après retour en pays non impaludé.

P. malariae, parasite de la quarte, a une curieuse histoire. Nous avons dit que sa manifestation clinique typique, accès se reproduisant tous les trois jours, était bien connue dans l'antiquité et jusqu'à l'époque moderne; on la considérait comme particulièrement dangereuse et rebelle. Cependant elle a complètement disparu des pays tempérés où existe encore le paludisme et où l'on ne rencontre plus que *P. vivax*. On l'observe en Espagne, en Italie, en Europe orientale et elle est disséminée dans les pays chauds. Mais *P. malariae* est loin d'être aussi commun que les deux autres parasites. Il existe par place, généralement localisé à certaines régions, parfois à certaines agglomérations, et semble avoir une tendance à disparaître. Sa régression est plus accentuée que celle des *P. vivax* et *P. falciparum* en face du développement de la civilisation. On le voit surtout dans les régions où le paludisme sévit encore d'une façon intense. Dans le bassin méditerranéen, il est plus fréquent en hiver. Ses manifestations sont, en général, assez bénignes; néanmoins, d'après JAMES, on peut observer chez les paludéens mal soignés, des accès pernicieux dus à *P. malariae*. D'ailleurs, cet auteur a observé qu'à Panama, l'accès de quarte n'est pas toujours typique; on

⁹¹ JAMES. *Trans. Soc. trop. Med. and Hyg.*, 24, p. 477, 1931.

SADI DE BUEN. *Medic. de los Paises calidos*, IV, p. 19.

SWELLENGREBEL et collaborateurs. *Bull. Soc. de Path. exotique*, p. 642, 1929.

⁹² C. R. Soc. Biol., CIX, p. 1235, 1932.

peut avoir des manifestations doubles ou triples, c'est-à-dire des poussées thermiques quotidiennes avec un jour de repos sur trois, ou même sans apyrexie⁹³.

La raréfaction de *P. malariæ* et sa disparition en de nombreux pays ont suscité plusieurs explications. E. MARCHOUX⁹⁴ a émis l'hypothèse que d'autres hôtes que les moustiques peuvent servir de vecteurs; ces hôtes ne seraient pas ailés, ce qui expliquerait la localisation du virus. Ceci se passerait dans la nature, indépendamment des transmissions de laboratoire. VIALATTE et FLYE SAINTÉ-MARIE⁹⁵ pensent que *P. malariæ* est plus sensible que les deux autres parasites à l'action de la quinine, et que l'usage de ce médicament le fait disparaître. BROQUET (*ibid.*) fait remarquer que ce *Plasmodium* ne forme que 8 à 12 merozoïtes au cours de sa schizogonie, nombre généralement inférieur à celui de *P. vivax* et de *P. falciparum*; ses chances de multiplication sont moins grandes par conséquent. Enfin R. KNOWLES, R. SENIOR WHITE et B.-M. DAS GUPTA⁹⁶ formulent une théorie de plus vaste envergure. Ils pensent que *P. malariæ* représenterait, dans la phylogénèse des parasites paludéens, celui qui est apparu le premier. Il aurait été répandu dans tout le continent africain et dans d'autres pays également, à l'époque tertiaire (éocène supérieur et peut-être pliocène) et était hébergé par les Primates. Adapté à l'Homme lors de la venue de ce dernier, il serait maintenant en voie d'extinction, persistant principalement dans les foyers où l'Homme est supposé avoir fait son apparition: indo-chinois en y englobant la frontière entre la Birmanie et le Yunnan; sud de l'Inde; Caucase; ce qui correspond aux races *mongolicus*, *aethiopicus*, *caucasiensis* de l'*Homo sapiens*. C'est en raison de cette très ancienne adaptation parasitaire que les indigènes du continent africain seraient peu sensibles à son action. *P. vivax* aurait ensuite parasité l'Homme et enfin *P. falciparum*. Mais celui-ci ne serait pas encore parfaitement acclimaté à son nouvel hôte. Nous avons vu qu'il disparaît plus rapidement que *P. vivax* chez les coloniaux rapatriés en pays tempérés et que son évolution chez *Anopheles maculipennis* ne semble pas possible pendant la saison froide. Rappelons qu'un parasite parfaitement adapté à son hôte doit vivre dans son organisme sans provoquer de réactions pathologiques ou, au moins, en les réduisant au minimum, et s'y reproduire normalement. Nous avons expliqué plus haut que les grands singes anthropoïdes hébergeaient des parasites morphologiquement très semblables sinon identiques à ceux de l'Homme; mais leur différenciation biologique semble déjà faite pour *P. vivax* et *P. falciparum*; cependant le type simiesque de *P. malariæ* a pu provoquer chez l'Homme des accès

⁹³ Proc. of the Canal Zone med. Soc., III, 1910.

⁹⁴ Revue coloniale de Méd. et de Chirur., 15 novembre 1930.

⁹⁵ Bull. Soc. de Path. exotique, XXIV, p. 281, 1931.

⁹⁶ Indian Journ. of med. Research. Special Memoirs. N° 18, 1930.

fébriles. Ce fait ne cadrerait pas bien avec l'hypothèse des auteurs anglais; mais il s'agit d'expériences faites seulement sur quelques sujets et qui sont extrêmement difficiles à réaliser dans de bonnes conditions.

Retenons de cette discussion que *P. vivax* est l'espèce qui persiste dans les pays tempérés où l'on observe encore du paludisme, il existe d'ailleurs dans le monde entier; que *P. falciparum* se voit plutôt en pays chaud et même méditerranéen au moins

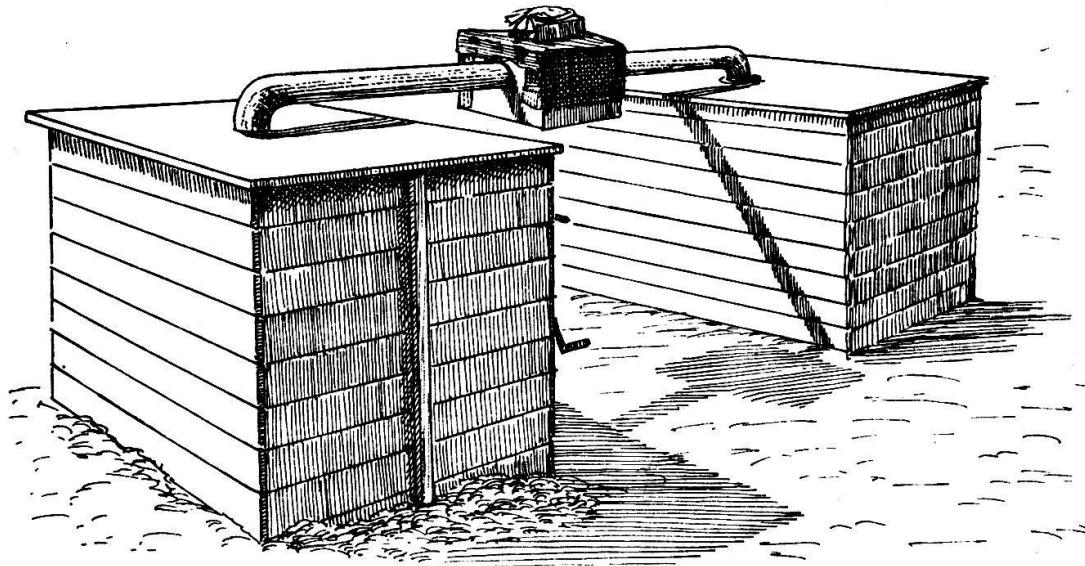


Fig. 6. Appareil de VAN THIEL pour l'étude des préférences alimentaires des moustiques. Les deux caisses renferment des animaux différents, ou un sujet humain et des animaux. Les Anophèles, placés dans le petit compartiment du milieu, se dirigent librement vers la caisse qui contient leur hôte de prédilection.

à partir de l'été et que *P. malariae* a une tendance à disparaître, s'observant souvent par places dans les régions très impaludées.

Un sujet infecté par une espèce de *Plasmodium* n'est pas protégé contre une autre; ainsi s'explique la coexistence de plusieurs parasites, surtout de *P. vivax* et de *P. falciparum*. De plus, l'immunité, au sens bactériologique du mot, n'existe pas dans le paludisme. ED. SERGENT et ses collaborateurs ont proposé, pour cet état spécial, le mot de prémunition: contemporaine de l'affection, elle cesse avec elle. Par exemple, disent ces auteurs, un malade atteint de scarlatine, ne contractera plus cette affection après sa guérison, c'est l'immunité vraie. Au contraire, un paludéen guéri pourra parfaitement se réinfester. Le cas est fréquent de personnes impaludées, se guérissant en pays salubre, puis contractant à nouveau la maladie en retournant aux colonies. Cette prémunition semble d'ailleurs être un fait général dans les maladies parasitaires, elle est loin d'avoir la constance et la fixité de l'immunité bactériologique. Il n'y a probablement pas d'anticorps dans le sang des paludéens.

Mais, en fait, les choses sont encore plus compliquées. Il semble

que les *Plasmodium* puissent se subdiviser en souches ou races géographiques probablement nombreuses. On sait depuis longtemps que les Européens et même les indigènes vivant en pays paludéen et changeant de contrée, soit des Sénégalaïs transportés au Soudan, présentent, peu après leur arrivée, de graves accidents, alors que dans leur région d'origine ils ne souffraient aucunement, leur infestation ayant été contractée dès l'enfance et continuellement entretenue par de nouvelles piqûres, d'où création d'un état de prémunition efficace. Ils ne seraient pas protégés contre la nouvelle race géographique à laquelle ils ont affaire à la suite de leur déplacement. Récemment, dans l'Inde, SINTON a reproduit les accès observés chez les indigènes changeant de contrée, en inoculant successivement à un sujet des races hétérologues d'une même espèce de *Plasmodium*; il n'a observé aucune protection par la première inoculation⁹⁷.

Une autre modification dans le cycle sanguin des *Plasmodium*, mise en lumière par J. SAUTET, est leur moins grande aptitude à préparer le cycle sporogonique, c'est-à-dire à produire des gamétocytes destinés à évoluer chez l'anophèle⁹⁸. Les observations de cet auteur ont été faites en Corse dans trois régions où le paludisme se manifeste de façon inégale. Dans la première (Galeria, Calvi, Ostriconi, Saint-Florent), sur 30 porteurs d'hématozoaires, pas un seul gamétocyte n'est découvert dans le sang, le paludisme y est très nettement en régression. Dans la seconde (Folelli-Barchetta, Casamozza-Borgo), sur 56 porteurs d'hématozoaires, on trouve 6 fois des gamétocytes, le paludisme y est peu intense. Dans la troisième (Travo, Ghisonaccia gare et ville, Casabianda, Alistro), sur 174 porteurs d'hématozoaires, on trouve des porteurs de gamétocytes dans chaque localité, leur proportion par rapport aux sujets parasités variant de 7 à 26,3 p. 100. Le paludisme continue à y sévir avec gravité. Il est évident que plus les gamétocytes sont nombreux, plus les anophèles ont des chances de s'infester et de transmettre la maladie. D'après J. SAUTET, cette moins grande aptitude du parasite à donner des gamétocytes serait en rapport avec une plus forte résistance des sujets, due soit à la quinisation, soit à de meilleures conditions de vie.

Jusqu'à une époque toute récente, on ne connaissait, de l'histoire des parasites paludéens dans notre organisme, que la phase sanguine de la circulation périphérique et le cycle s'accomplissant dans les hématies. Cependant P. MANSON avait dit depuis longtemps qu'elle ne constitue qu'un épisode du drame qui se joue dans nos tissus. D'autre part, les parasites ne sont pas toujours commodes à déceler dans le sang : en dehors du moment de choix

⁹⁷ *Malaria Institut of India*, juin 1939.

⁹⁸ Premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne. Marseille, p. 242-245, 1932.

pour la récolte, début de l'accès, ils peuvent être rares et même absents; des examens attentifs et prolongés sont incapables de les mettre en évidence. La plupart du temps, il est impossible de les voir pendant les périodes d'accalmie, parfois très longues, et même de guérison apparente qui séparent les poussées aiguës; cependant ils réapparaissent avec celles-ci. L'absorption de quinine les rend aussi introuvables, au moins momentanément. Ce sont ces difficultés de constatation des hématozoaires qui les ont fait nier pendant si longtemps. Les médecins, découragés par tant de résultats négatifs dans la recherche des *Plasmodium*, doutaient de leur existence et de leur rôle pathogène.

Où donc se trouvent les hématozoaires lorsqu'on ne les rencontre pas dans le sang et comment expliquer leur réapparition après une absence, au moins apparente, qui peut être fort longue ? A la suite de GRASSI, de SCHAUDINN, on avait admis la schizogonie régressive. Les parasites persistant dans le sang aux périodes latentes, principalement sous forme de gamétocytes femelles, ceux-ci, au moment de la réactivation, se divisaient en deux. Une partie dégénérait, l'autre se divisait suivant le mode schizogonique et les multiplications asexuées se poursuivaient. Cependant des observations précises ne permettaient pas de vérifier cette façon de voir et la théorie de la schizogonie régressive perdait chaque jour du terrain. On pensait plutôt que les parasites persistaient dans les organes profonds, avec une activité ralentie, mais prêts à se répandre dans le sang périphérique et à s'y multiplier à l'occasion d'une défaillance de l'organisme. On admettait aussi, également d'après SCHAUDINN, que les sporozoïtes inoculés avec le liquide salivaire de l'anophèle, pénétraient dans les hématies et y évoluaient.

L'étude des hématozoaires d'oiseaux, qui avait permis autrefois à R. Ross d'élucider le cycle sexué des *Plasmodium* humains, devait encore nous aider à acquérir de nouvelles notions dans l'histoire des parasites du paludisme. Dès 1898, H. ZIEMANN⁹⁹, ne trouvant pas de formes schizogoniques dans le sang d'un pinson infecté d'*Hæmoproteus* (forme voisine des *Plasmodium*), les découvrit dans les cellules de la rate et de la moelle des os. Un grand nombre d'observations analogues furent faites dans la suite, se rapportant à divers hématozoaires d'oiseaux ou même de mammifères; nous nous bornons ici à ce qui concerne le paludisme humain.

S.-P. JAMES (1931), chargé d'entretenir le virus paludéen en Angleterre pour le service de malarithérapie, remarqua que la quinine, administrée après la piqûre d'anophèle infecté, n'entraînait pas le développement du parasite; tandis qu'elle l'arrêtait lorsqu'il s'agissait du virus inoculé d'homme à homme. Il émit alors

⁹⁹ Historique de cette question. ED. SERGENT. Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, XVIII, p. 374-401, 1940.

l'hypothèse que les sporozoïtes ne pénétraient pas directement dans les hématies, mais se rendaient dans le système réticulo-endothélial. Dans le même ordre d'idées, plusieurs autres auteurs : SCHUTE, RAFFAELE, KIKUTH, etc., n'arrivèrent pas à infester les globules rouges avec des sporozoïtes. Le sang n'est pas infectieux après l'inoculation; au contraire, les extraits d'organes : foie, rate, le sont. Par analogie avec ce qui se passe chez l'oiseau, on crut pouvoir conclure qu'il existe une phase évolutive dans le système réticulo-endothélial. En 1937, RAFFAELE découvre quelques formes sans pigment, dans le système réticulo-endothélial de la moelle, obtenue par ponction sternale de sujets inoculés cinq jours auparavant avec des sporozoïtes de *P. vivax*. Par analogie avec des éléments semblables observés chez les oiseaux, et correspondant à des *Plasmodium*, il conclut à leur nature parasitaire. Ultérieurement (1938), ce même auteur fait la même observation avec *P. falciparum*, mais ne trouve qu'une seule forme schizogonique, six jours après l'inoculation.

Donc, on a pu observer des formes non pigmentées dans le système réticulo-endothélial, quelques jours après inoculation des sporozoïtes. Elles sont très rares, il est vrai, mais il est possible qu'elles existent en plus grand nombre dans d'autres organes non explorés, étant donné la vaste répartition du système réticulo-endothélial dans l'organisme; répartition sur les limites de laquelle les auteurs ne sont pas entièrement d'accord. Il semblerait que les sporozoïtes, après leur inoculation par l'anophèle, se rendent dans les cellules du système en question. D'après MISSIROLI, elles emprunteraient, pour cette migration, la voie lymphatique. Puis, après une phase schizogonique, elles feraient leur apparition dans le sang périphérique. Mais cette hypothèse ne cadre pas entièrement avec ce que l'on observe pour les hématozoaires d'oiseaux, car on peut voir les formes réticulo-endothéliales chez ceux-ci, aussi bien par inoculation de sporozoïtes que par injection directe des formes sanguines d'oiseau à oiseau. MISSIROLI, expérimentant sur *P. præcox (relictum)*, également parasite aviaire, estime que les corps désignés communément sous le nom de sporozoïtes, inoculés par le moustique, représentent « des sporocystes non encore mûrs, qui complètent leur développement dans les espaces lymphatiques de l'hôte vertébré, en donnant lieu à la formation d'un nombre de sporozoïtes pas supérieur à huit »¹⁰⁰. Ils constituaient donc une phase évolutive antérieure à celle qu'on leur attribue généralement.

En résumé, on a cru observer une phase évolutive de *P. vivax* et de *P. falciparum* dans le système réticulo-endothélial; elle était déjà connue pour des hématozoaires d'oiseaux. D'autre part, les études anatomo-pathologiques montrent, aussi bien chez l'animal que chez l'Homme, une réaction de ce système, le plus souvent

¹⁰⁰ *Rivista di Parassitologia*, II, p. 39-43, 1938.

d'ordre hyperplasique. On peut donc en conclure qu'il joue un rôle dans l'évolution des parasites. Il semblerait que ce soit d'abord au début, après inoculation des sporozoïtes par le moustique, ensuite, pendant les périodes d'apyrexie et de guérison apparente. A ce moment, les parasites seraient logés dans les cellules du système réticulo-endothélial; ils en sortiraient et se répandraient dans la circulation périphérique lors des rechutes, probablement sous l'effet d'une moindre résistance de l'organisme pouvant être due à de multiples causes. Ainsi s'expliquerait, au moins en partie, la difficulté que l'on éprouve à mettre les *Plasmodium* en évidence, en dehors du moment où ils sont abondants dans la circulation périphérique. Toutefois nous avons vu que la constatation des parasites dans le système réticulo-endothélial de l'Homme est entourée de difficultés techniques; il est probable que d'intéressantes découvertes sont encore à faire dans cette voie.

Sérofloculation palustre. Réaction d'Henry.

On sait que le paludisme s'accompagne de la production de pigments (MECKEL, 1847); l'un mélanique, l'autre ocre ferrugineux. Le sérum de sujets paludéens a la propriété de floculer en présence de certaines mélanines et de certains sels ferrugineux. C'est le principe de la réaction découverte par HENRY, directeur du Laboratoire départemental de Constantine, et exposée par lui, comme pouvant donner des indications dans le diagnostic et la marche de la maladie¹⁰¹.

Cette réaction a fait l'objet d'un très grand nombre de recherches; nous commençons à avoir des notions précises sur sa valeur et sur son mécanisme.

Elle a d'abord été pratiquée en utilisant la mélanine choroïdienne de l'œil du bœuf. Puis on a pu partir de cette substance extraite de la poche à encre des seiches, des cheveux, obtenue synthétiquement, de la tyrosine, des protéines du sang, etc. TRENSZ s'est servi d'une mélanine soluble dans l'eau distillée¹⁰². On peut même utiliser simplement l'eau distillée, mais cette réaction est moins spécifique. L'appréciation du degré de floculation est faite au photomètre.

TRENSZ considère que la sérofloculation est due à une augmentation du taux des euglobulines du sérum paludéen, lesquelles diffèrent qualitativement des euglobulines du sérum normal, par leur plus grande affinité pour la mélanine. Elles ont la propriété de floculer au contact de certains pigments mélaniques et ferrugineux. D'après cet auteur, cette affinité des euglobulines a comme origine certains territoires du système réticulo-endothélial. La

¹⁰¹ Congrès pour l'avancement des sciences. Constantine, 1927.

¹⁰² Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, XIII, p. 513-38; p. 513-565, 1935; XIV, p. 353-390, 1936.

Bull. Soc. de Path. exotique, XXVIII, p. 174-176, 1935.

réaction d'HENRY n'est pas spécifique du paludisme; elle s'observe surtout dans les affections infectieuses touchant ce système et s'accompagnant de modifications dans la production des euglobulines, notamment dans les maladies à protozoaires, non seulement paludisme, mais trypanosomiases, piroplasmoses, leishmanioses, spirochétose aviaire, etc. Dans les autres réticuloses non infectieuses, les euglobulines sont peu modifiées et la réaction d'HENRY est le plus souvent négative (cirrhoses, ictere hémolytique, leucémie).

Les recherches de CHORINE et GILLIER¹⁰³ aboutissent à la conclusion qu'il s'agit d'une « floculation du sérum dans l'eau distillée renforcée par la mélanine ou légèrement modifiée par l'addition de substances colloïdales. La partie active n'appartient pas à la mélanine, mais à l'eau distillée ». Les euglobulines agissent pour provoquer cette floculation. D'autres substances interviennent également, favorisantes ou empêchantes. Parmi les premières figurent des corps se rattachant à la série des lipoïdes ou aux cholestérols, solubles dans l'éther; un lavage avec celui-ci atténue la réaction. Les secondes sont surtout constituées par l'albumine, de telle sorte que le rapport des euglobulines d'une part, des sérides de l'autre, intervient et la réaction d'HENRY est « un déséquilibre lipo-protéique du sérum dont les facteurs sont d'abord l'augmentation des euglobulines et la diminution des sérides, et la présence des graisses et de la cholestérolé libre ou incluse dans les complexes insolubles dans l'eau distillée ». Il faut que les euglobulines représentent plus de 32 p. 100 des protéides totaux pour que la floculation s'accomplisse.

De ces différentes explications, il ressort que la réaction d'HENRY caractérise plutôt une lésion anatomo-pathologique, production d'euglobulines, qu'elle n'est spécifique d'un parasite. C'est en la comprenant de cette façon qu'on peut lui demander d'utiles renseignements. On s'accorde à lui trouver une valeur négative. Lorsque plusieurs examens n'ont pas montré de floculation, le sujet a de fortes chances de n'être pas atteint de paludisme. CHORINE conseille de rendre la réaction aussi sensible que possible aux dépens de sa spécificité lorsque ces cas se présentent. En pratique, la réaction d'HENRY a rendu de grands services pour l'examen médical de sujets se prétendant impaludés et touchant une pension de ce fait.

Lorsque la réaction est positive, on ne doit lui attribuer qu'une valeur de probabilité. Tout d'abord, le choix de la mélanine employée intervient, ainsi que la technique. Faite dans de bonnes conditions, la floculation peut aider au diagnostic pendant la période d'incubation; elle devient positive du troisième au cinquième jour chez les paralytiques généraux inoculés expérimen-

¹⁰³ *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, LII, p. 493, 1934.

CHORINE. *Archives de l'Institut prophylactique*, X (2), p. 200-216, 1938.

talement. Elle atteint son maximum vers le sixième ou le septième accès. Dans les périodes latentes de la maladie, lorsque les hématozoaires sont introuvables dans le sang, elle peut être aussi recherchée avec succès.

Au point de vue thérapeutique, la réaction d'HENRY peut servir pour suivre l'effet du traitement. Après la période des accès, elle donne d'utiles indications sur le processus de guérison; son intensité diminue à mesure que la cure agit. Dans le paludisme expérimental, elle devient négative au bout de 30 à 70 jours de traitement à la quinine. La médication à la quinacrine (dérivé de l'acridine dont nous parlerons plus loin) fait disparaître plus tôt la flocculation. Il est nécessaire de pratiquer des réactions successives pendant plusieurs mois. Sa persistance peut renseigner sur la probabilité de rechutes. Elle est positive chez les sujets prémunis, même s'ils ne montrent plus aucun signe de paludisme (splénomégalie, hématozoaires); dans ces cas, le traitement ne l'influence aucunement.

Il reste bien entendu que la constatation microscopique des parasites demeure la seule méthode permettant d'affirmer le diagnostic.

Les nouveaux traitements du paludisme.

Les progrès de la thérapeutique ont constitué un important facteur dans la régression du paludisme. Nous avons vu qu'elle avait commencé peu après la découverte de la quinine et lorsque ce médicament se fut répandu dans les pays civilisés. Elle fut employée à titre prophylactique; les recherches de R. KOCH à Java et à Sumatra montrèrent l'importance du réservoir de virus constitué par l'enfant indigène et la nécessité de le stériliser par la quinine donnée préventivement. Cette méthode fut appliquée en grand dans tous les pays où l'état de la civilisation le permettait; la quinine fut distribuée par des agents sanitaires, sous forme de comprimés, dragées, etc., contenant des doses variables de quinine. On en donnait quotidiennement 20 à 40 centigrammes pour un adulte. Mais, jusqu'à une époque récente, elle avait été administrée, préventivement et curativement, d'une façon un peu empirique, et sans que fût contrôlé exactement son pouvoir sur les parasites. Depuis, cette lacune a été comblée; de nombreux travaux ont paru, étudiant le mode d'action de ce produit. Nous les résumerons en disant que la quinine agit sur les formes schizogoniques des *Plasmodium*; mais son action est moindre sur les gamétocytes, notamment sur ceux de *P. falciparum* qui ne sont aucunement détruits par elle. Les porteurs de ces formes constituent donc de dangereux réservoirs de virus qu'il est impossible d'amender par la quinine seule. De plus, nous avons dit que certains sujets la supportent mal, présentent de l'hémoglobinurie même après absorption de faibles doses; on peut d'ailleurs pratiquer une cure de désensibilisation dans ce cas. Quelquefois aussi

on observe d'autres intolérances, assez rares il est vrai; troubles gastriques sensoriels, etc. Mais un autre inconvénient, plus grave, de la prophylaxie quinique réalisée sur une vaste échelle, est son prix de revient. Bien que les quinquinas soient originaires d'Amérique tropicale, ils ne donnent de rendement industriel intéressant en quinine que dans les Indes néerlandaises. On a tenté bien des fois de les cultiver ailleurs, notamment dans notre Indochine où des essais sont en cours depuis longtemps. A ma connaissance, les produits obtenus n'ont pas encore été commercialisés.

D'autres alcaloïdes du quinquina ont été aussi employés; ils donnent de bons résultats, mais souvent demandent à être employés à doses plus fortes; c'est le cas pour la cinchonine. On a aussi préparé, sous le nom de quinquina fébrifuge, de quinetum, un extrait total des alcaloïdes du quinquina. La S.d.N. a proposé de nouvelles formules sous le nom de totaquina type I et type II. Leur action est à peu près celle de la quinine.

Mais la thérapeutique du paludisme a été modifiée surtout par la découverte de produits synthétiques; on en connaît deux groupes: dérivés de l'acridine et dérivés quinoléiques.

Les dérivés de l'acridine les plus employés sont l'atébrine BAYER à laquelle correspond la quinacrine RHÔNE POULENC. C'est une poudre jaune clair, soluble dans l'eau, de saveur amère, de réaction neutre. On l'absorbe le plus souvent par voie buccale, en comprimés de 10 centigrammes. Il est présenté aussi sous forme injectable: dichlorhydrate d'atébrine, atébrine musonat, quinacrine injectable, etc. On le prescrit à la dose de 30 centigrammes par jour chez l'adulte et de 10 à 20 centigrammes chez les enfants au-dessous de 10 ans. On n'observe guère comme accidents qu'une coloration jaunâtre des téguments en cas de doses trop fortes. Des troubles gastriques, vomissements, parfois mentaux de courte durée ont été aussi signalés chez des sujets sensibles, mais c'est assez rare. Les dérivés de l'acridine coûtent moins cher que la quinine.

Les dérivés quinoléiques utilisés sont la plasmoquine BAYER, connue en France sous le nom de præquine RHÔNE POULENC, rhodoquine ou 710 FOURNEAU, rhodopréquine (association des deux précédents), etc. Ce sont également des comprimés de couleur jaune orange, de 1 centigramme ou 2,5 milligrammes. Ce produit est plus toxique que le précédent, on ne doit pas dépasser quatre centigrammes chez l'adulte; nous renvoyons aux ouvrages didactiques pour la posologie exacte.

Enfin, il existe des associations médicamenteuses: quinine et plasmoquine. Une autre spécialité, précieuse en prophylaxie, est la prémaline qui contient dix parties de quinacrine et une partie de rhodopréquine, c'est-à-dire le mélange des dérivés acridiniques et quinoléiques. Elle est également présentée en comprimés.

Ces produits synthétiques ont été essayés, comparativement avec

la quinine dans presque tous les pays paludéens. Les résultats obtenus n'ont pas toujours été concordants et l'on s'est parfois trouvé en face de rapports un peu tendancieux, dans un sens ou dans l'autre, ainsi qu'il arrive inévitablement lorsque des intérêts commerciaux sont en jeu. Des expériences ont été cependant instituées sous le contrôle de la Commission du paludisme par la S.d.N. Elles ont porté sur 12 288 sujets en Algérie (SERGENT), en Italie (BASTIANELLI), dans les Etats malais (NEAVE KINGBURY), en Roumanie (CIUCA), en U.R.S.S. (SERGUIEFF). En voici les conclusions :

Quinine. — Sur les schizontes, la quinine agit efficacement. Avec *P. vivax* et *P. malariae*, des doses variant de 50 centigr. à 1 gr. font disparaître les parasites, au moins temporairement en quelques jours, mais il peut y avoir des rechutes. Avec *P. falciparum*, il faut aller jusqu'à 1,30 gr. et même 2 gr. pour obtenir le même résultat. Donc, d'une façon générale, ils sont plus résistants que ceux des deux autres. Les doses, au moins en ce qui concerne ces derniers, semblent varier légèrement suivant les pays pour arriver à la disparition des parasites et à la cessation des phénomènes cliniques.

Sur les gamétocytes de *P. vivax* et de *P. malariae*, la quinine agit également, aux doses indiquées ci-dessus. Mais elle est sans action sur ceux de *P. falciparum*; c'est là un fait très important sur lequel porte principalement la discussion entre les partisans de la quinine et ceux des dérivés synthétiques. On conçoit facilement tout l'intérêt prophylactique de la destruction des gamétocytes circulant dans le sang du malade; ils représentent le réservoir de virus où viendra s'infecter l'anophèle. Il est à noter que l'inefficacité de la quinine ne se manifeste que sur les gamétocytes mûrs; ceux qui sont en formation: prégamétocytes, ne résistent pas à l'action médicamenteuse et sont détruits.

Sur les symptômes cliniques de la primo-infection, la quinine a une action marquée, toujours aux mêmes doses. Elle se manifeste à partir du troisième jour, c'est-à-dire du deuxième accès de fièvre, pour *P. vivax*. Il en est de même pour *P. malariae*. Quant à *P. falciparum*, il est plus résistant, et parfois ne cède qu'après le troisième ou le quatrième accès. Ici encore, l'action du médicament est subordonnée à la souche.

Sur les rechutes, la quinine aura une action d'autant plus efficace que le traitement sera plus énergique et plus prolongé. D'autre part, la résistance du sujet et la souche du parasite entrent en jeu. Pour *P. vivax* et *P. malariae*, les doses de 1 gr. peuvent donner lieu à des rechutes dans une proportion de 50 p. 100 des sujets traités. Ces rechutes s'observeront au bout d'un mois en cas de traitement insuffisant, sinon elles pourront ne se manifester qu'au bout de huit à neuf mois. Les rechutes se produisent de la même façon avec *P. falciparum*, après traitement par la quinine.

Sur la splénomégalie, surtout infantile, la quinine est efficace,

à condition d'être administrée à chaque accès. Cependant si l'enfant se trouve en milieu impaludé, son action n'est que passagère et n'empêche pas les rechutes.

Enfin le traitement par la quinine n'a aucune influence fâcheuse sur l'organisme, toxique ou dépressive, à condition d'être judicieusement prescrit. Il n'empêche pas la prémunition de se créer. Chez quelques sujets prédisposés et particulièrement sensibles, une cure de désensibilisation sera pratiquée. L'amertume de la quinine peut facilement être dissimulée par des artifices pharmaceutiques (dragées, enrobage dans diverses substances, etc.).

Dérivés de l'acridine. — Sur les schizontes de *P. vivax*, à la dose de 30 centigr., les dérivés de l'acridine ont une action un peu plus rapide que celle de la quinine. Les parasites disparaissent après la deuxième, plus souvent après la troisième dose. L'action semble aussi se prolonger plus longtemps. Même résultat avec les schizontes de *P. malariae*. Pour *P. falciparum*, nous avons dit que les résultats de la quinine étaient variables suivant les souches; il en est de même avec les dérivés acridiniques. Dans quelques cas, leur action serait plus rapide; les schizontes disparaissent après la quatrième dose dans 90 p. 100 des cas.

Sur les gamétoctyes, les résultats sont les mêmes que pour la quinine, peut-être même plus rapides: ceux de *P. vivax* et de *P. malariae*, mais non ceux de *P. falciparum*, sont détruits.

Sur les primo-infestations, au moment de l'accès aigu, l'action des dérivés acridiniques est très énergique, au moins dans les cas de *P. vivax* et *P. malariae*. Pour *P. falciparum*, les auteurs sont divisés; certains accordant la préférence à la quinine, d'autres étant de l'avis opposé.

Sur les rechutes, même action que la quinine, peut-être plus efficace pour la tierce bénigne à *P. vivax* et pour certaines souches de *P. falciparum*.

La splénomégalie paraît céder un peu moins rapidement que par le traitement à la quinine, mais l'action est plus durable et l'indice splénique (dont nous parlerons ci-dessous) est abaissé pendant plus longtemps.

Les doses quotidiennes vont de 10 centigr. pour un enfant de moins d'un an, à 1,20 gr. entre 10 et 15 ans. Chez l'adulte, on donne 30 à 40 centigr. par jour, pendant cinq jours, puis repos de deux jours et nouvelle cure; trois ou quatre cures successivement. A prendre par voie buccale. Les dérivés acridiniques sont peu toxiques; cependant on observe assez souvent, surtout en cas de traitement prolongé, une coloration jaune des téguments. Ils sont d'un goût aussi amer que la quinine.

Dérivés quinoléiques. — Sur les schizontes de *P. vivax* et de *P. malariae*, les dérivés quinoléiques ont une certaine action, sur ceux de *P. falciparum*, ils sont presque sans effet. Cependant, en

les associant à la quinine ou à des dérivés acridiniques, on renforce leur pouvoir.

Sur les gamétoцитes, l'action des dérivés quinoléiques est remarquable, surtout en ce qui concerne ceux de *P. falciparum* insensibles à la quinine et aux dérivés acridiniques; ce fait constitue un progrès thérapeutique intéressant. Ils stérilisent ces gamétoцитes qui, absorbés ultérieurement par un anophèle, ne pourront plus évoluer dans son organisme. Il suffit, pour obtenir ce résultat, d'une dose minimum de deux centigrammes.

Sur les primo-infestations, ils agissent peu et il n'y a aucune indication à les employer seuls.

Sur les rechutes, ils se comportent en diminuant leur fréquence; il y a intérêt à les utiliser avec l'un des deux autres médicaments, soit en association, soit après eux. Ils sont surtout actifs contre *P. vivax* et *P. malariae*, un peu moins contre *P. falciparum*.

Sur la splénomégalie, leur action est difficile à étudier, car ils sont généralement administrés avec les autres produits.

Les doses utilisées sont faibles. Chez le jeune enfant, jusqu'à 6 mois, 2,5 milligr. par jour; 5 milligr. jusqu'à 2 ans; 1 centigr. de 4 à 8 ans; 2 centigr. de 10 à 15 ans. Chez l'adulte, la dose théorique est de 3 centigr., souvent on ne l'atteint pas. L'administration se fait par voie buccale, trois fois par jour, donc un tiers de la dose chaque fois. Ces petites quantités sont bien supportées par l'organisme; elles sont prescrites pendant cinq jours, puis repos de quatre jours. A trop forte dose, on peut observer des accidents du tube digestif: gastralgies, vomissements, coliques, cyanose, etc. Il faut donc considérer les dérivés quinoléiques comme des médicaments actifs, à employer avec prudence et sous la surveillance médicale.

Tels sont, à l'heure actuelle, les trois groupes de médicaments dont nous disposons dans le traitement du paludisme. L'expérience a montré qu'il y avait souvent lieu de les employer associés suivant certaines combinaisons, en particulier celles qui unissent des produits n'ayant pas exactement la même action et qui ajoutent ainsi leur effet.

L'association de la quinine et des dérivés de l'acridine est peu utilisée, ces deux médicaments ayant à peu près les mêmes indications. Cependant quelques auteurs, notamment RODHAIN, se sont bien trouvés de cette formule. Elle pourrait agir dans les formes aiguës.

En revanche, l'association quinine et dérivés quinoléiques présente des avantages. On peut les administrer mélangés l'un à l'autre ou l'un après l'autre. Le pouvoir de la quinine se trouve renforcé et les rechutes sont moins à craindre. D'autre part, la durée du traitement est abrégée. C'est surtout dans la fièvre à *P. vivax* et à *P. malariae* que cette double médication trouve ses indications. On peut donner 1 gr. à 1,50 gr. de quinine avec 2 à

3 centigr. de dérivés quinoléiques deux fois par semaines. L'alternance est aussi recommandée: soit cinq jours de quinine, deux jours de dérivés quinoléiques, un jour de repos, puis recommencer la cure au moins trois fois. Le paludisme à *P. falciparum* est également sensible à ce traitement, mais à un degré moindre. Signalons aussi l'importance de la souche qui peut se comporter différemment sous l'action thérapeutique.

L'association des dérivés de l'acridine et de ceux de la quinoléine serait plus toxique que les précédentes. On conseille de les employer successivement et non simultanément, soit 30 centigr. par jour de dérivés acridiniques pendant cinq à sept jours, puis 2 centigr. quotidiens de dérivés quinoléiques pendant cinq jours. Cette cure a surtout comme effet la stérilisation des porteurs de gamétocytes et la prévention des rechutes. Cependant, nous avons dit qu'il existe une spécialité: la prémaline, constituée par l'association acridine-quinoléine.

A la suite de cet exposé, la Commission du paludisme croit pouvoir donner les indications générales suivantes pour le traitement et la prophylaxie, étant entendu que le médecin reste juge des applications aux cas particuliers.

Il faut d'abord avoir présentes à l'esprit les notions que nous venons d'indiquer: résistance variable aux médications d'une même espèce de *Plasmodium*, suivant les différentes souches; absorption par voie buccale représentant le mode d'administration électif; accidents possibles par l'emploi des produits synthétiques, c'est-à-dire toxicité des dérivés quinoléiques, coloration jaune des téguments par les dérivés acridiniques.

Pour les infestations à *P. vivax*, au moment de l'accès aigu, on peut utiliser soit la quinine, soit les dérivés acridiniques. Les dérivés quinoléiques sont moins indiqués, cependant ils diminuent la fréquence des rechutes. Les infestations à *P. falciparum* sont justifiables de la quinine associée aux dérivés quinoléiques ou les précédant. Comme corollaire, nécessité de préciser le diagnostic par examen microscopique du sang qui indiquera l'espèce en cause. Un grand nombre de formules de traitements types ont été données. Voici, par exemple, celle que nous avions conseillée pour la Corse, durant la guerre, sur l'avis du Dr COULON, directeur des services d'hygiène de l'île. Pendant six jours, 3 comprimés par jour de quinacrine (dérivé acridinique) à 10 centigr. avant les repas. Pendant les six jours suivants, 6 dragées de 20 centigr. de chlorhydrate de quinine par jour, 2 avant chaque repas, soit 1,20 gr. quotidiennement. Continuer le traitement qui se confond avec la prophylaxie pendant la saison dangereuse, par la prémaline (3 comprimés de 10 centigr., 1 avant chaque repas, une fois par semaine) ou avec la quinine (20 à 40 centigr. par jour). On peut également donner d'emblée le traitement à la quinine.

Dans les pays impaludés, il y aura souvent lieu d'entreprendre des traitements collectifs s'adressant à un grand nombre de sujets.

Ici intervient la question économique et le traitement se confond plus ou moins avec la prophylaxie et l'amendement du réservoir de virus constitué par l'autochtone. C'est naturellement la destruction des gamétocytes qui doit préoccuper le médecin. Les dérivés quinoléiques ne sont cependant pas à conseiller seuls et à l'exclusion de toute autre médication. Il faut également tenir compte de leur toxicité, surtout si l'on se trouve dans les pays chauds et que le service prophylactique ne soit assuré que par des auxiliaires peu compétents. Dans ces conditions, l'emploi de la quinine, qui a fait ses preuves depuis si longtemps, est encore à conseiller. On peut absorber 40 centigr. par jour pendant la saison d'activité des anophèles et même quelques semaines après. Les dérivés acridiniques ont aussi donné des résultats. Nous avons déjà parlé de la prémaline (10 parties acridine pour 1 quinoléique), prise hebdomadairement, à la dose de 3 comprimés de 10 centigr., 1 avant chaque repas. Les dérivés quinoléiques purs ne sont pas à conseiller à titre prophylactique, sinon dans les cas spéciaux, sous surveillance médicale, et à condition que l'on ait affaire à une population disciplinée et docile. Sans doute, ces dérivés sont les seuls à détruire les gamétocytes de *P. falciparum*; mais les autres médicaments les font aussi périr avant leur maturité, à l'état de prégamétocytes. La prémaline en contient d'ailleurs. Ne pas oublier que les enfants sont plus souvent porteurs de gamétocytes que les adultes, d'où indication de les soigner tout spécialement.

Enfin, la Commission admet qu'il est pratiquement impossible de supprimer entièrement le paludisme par les seuls médicaments; nous savons déjà que d'autres facteurs interviennent pour la disparition de cette maladie.

Mesure de l'intensité du paludisme.

La régression et la disparition du paludisme dans les régions tempérées ont été constatées d'une façon empirique. Les seuls renseignements sur la gravité qu'il a pu atteindre aux époques passées nous sont fournis par les témoignages écrits des contemporains; nous en avons cité quelques-uns précédemment. La nécessité d'une documentation plus exacte s'est fait sentir dès que le mode de transmission a été élucidé et que l'attention a été attirée sur le rôle de réservoir de virus joué par l'indigène, surtout par l'enfant. Avant de préconiser des mesures sanitaires souvent très onéreuses, il importe de voir si elles sont justifiées par le degré d'intensité du paludisme dans la région. Il est non moins nécessaire de suivre les résultats obtenus à la suite des dispositions prophylactiques mises en œuvre.

On peut tout d'abord apprécier approximativement le taux de morbidité dans un pays en consultant les registres des hôpitaux, des consultations et dispensaires. Trop souvent on se trouve en présence de diagnostics non vérifiés par manque de temps, parce que

les malades n'ont pu être suivis, surtout dans les pays primitifs, et on ne peut en tirer que de sommaires indications. Nous en dirons autant pour le taux de mortalité; les causes de la mort ne sont pas toujours élucidées très exactement.

Des méthodes plus précises consistent à mesurer l'indice d'infestation des autochtones, notamment des enfants, dans une région donnée. On peut le faire, soit par des examens de sang, soit par la palpation des rates.

Voici comment le *Bulletin de l'organisation d'hygiène de la S.d.N.* (*loc. cit.*) définit et précise la manière de pratiquer ces examens, de façon que des méthodes internationales soient adoptées, conduisant à des résultats comparables entre eux.

Mesure du paludisme par l'examen du sang. — L'examen du sang se fait chez les jeunes enfants. Deux techniques sont employées: le frottis consiste à déposer une goutte de sang à une extrémité de la lame et à l'étaler tout le long de celle-ci au moyen d'une autre lame ou d'une lamelle; on a ainsi les hématies séparées les unes des autres, présentant leurs réactions caractéristiques et pouvant contenir les parasites. Ainsi tous les caractères morphologiques sont réunis pour permettre la diagnose; mais ce procédé a l'inconvénient d'être lent. Si les parasites sont peu nombreux, il faut parcourir longuement la préparation avant d'en trouver un seul. L'autre procédé, déjà proposé par Ross (1903) a subi de nombreuses modifications (JAMES, TRIBONDEAU et DUBREUIL, etc.): c'est la goutte épaisse. La goutte de sang est déposée sur la lame sans être étalée; ainsi toutes les hématies se trouvent empilées les unes sur les autres. Pour arriver à voir clair dans une telle préparation, on déshémoglobinise le sang; il reste alors un fond qui, après coloration, doit rester bien transparent et représente le stroma des hématies, sur lequel les leucocytes et les parasites se détachent. Ainsi quelques instants suffisent pour examiner une lame, tous les parasites étant accumulés à l'endroit où le sang a été déposé. Mais la lecture d'une goutte épaisse exige une certaine habitude; c'est la méthode des spécialistes. La coloration du sang a fait aussi d'énormes progrès depuis le temps où les premiers observateurs étaient obligés de se contenter du bleu de méthylène. Actuellement on utilise des méthodes dérivées du procédé de ROMANOVSKY: mélange d'éosinate d'azur de méthylène, d'éosinate de violet de méthylène et de bleu de méthylène, on obtient ainsi une coloration métachromatique.

L'indice parasitaire ou plasmodique est défini comme « la proportion des enfants de 2 à 9 ans, dans le sang desquels un bref examen, effectué à une époque déterminée, permet de constater la présence de parasites ». On peut aussi établir l'indice des très jeunes enfants, des adultes. Cette période, 2 à 9 ans, représente celle où l'infestation atteint son maximum et où l'on a donc le maximum de chances de rencontrer des parasites dans le sang.

S'assurer que les enfants n'ont pas absorbé de quinine avant l'examen.

La notion de densité parasitaire serait également utile à établir, c'est-à-dire le nombre de parasites contenus dans une unité volumétrique donnée, soit un millimètre cube. Mais, en fait, on peut trouver des écarts très considérables d'un sujet à l'autre, ce qui diminue la valeur des moyennes, lesquelles ne devront être calculées que lorsqu'il n'existe qu'une faible différence entre les chiffres obtenus. On opère en comptant les parasites dans un certain nombre de champs microscopiques, on peut aussi employer d'autres techniques. Connaissant, d'autre part, le nombre de globules rouges (pour un frottis) ou de globules blancs (pour une goutte épaisse) par champ et sachant le nombre théorique de ces éléments par millimètre cube, on peut, par calcul, trouver combien il y a de parasites par millimètre cube. Il est à peine besoin de faire remarquer que ces opérations mathématiques peuvent donner des résultats fantaisistes. Il faudrait supposer que le sujet possède, par millimètre cube, un nombre de globules rouges et blancs conforme aux données théoriques; l'hyper et l'hypoglobulie faussent tous les calculs. De plus, le nombre de parasites est loin d'être toujours constant chez le même individu; il varie au contraire, d'un jour à l'autre, suivant son état de santé et de multiples autres facteurs. Ces mensurations doivent donc être considérées comme très approximatives.

On peut aussi établir un tableau de fréquence des parasites; plusieurs méthodes graphiques sont utilisées. La plus simple consiste à tracer une échelle graduée indiquant le nombre de champs microscopiques examinés et, d'autre part, le moment où l'on trouve le premier parasite. Il faut, bien entendu, recommencer plusieurs fois l'opération pour avoir une moyenne.

Il y a lieu également de déterminer l'espèce de *Plasmodium* en cause; on peut en observer plusieurs chez le même sujet. Ainsi sera établi l'indice d'infestation spécifique.

L'indice est total ou gamétien. Le premier consiste à compter tous les parasites, quel que soit leur stade d'évolution. Dans l'indice gamétien, on ne tient compte que des gamétocytes; autrement dit on dénombre les sujets qui seraient aptes à infecter un anophèle s'ils étaient piqués. Mais il n'est valable que pour le moment où est récolté le sang. Tel sujet non porteur de gamétocytes aujourd'hui, peut l'être dans quelque temps si ses parasites évoluent vers le cycle sexué. L'indice gamétien offre l'avantage d'être plus facile à faire en gouttes épaisses: les gamétocytes sont toujours aisément reconnaissables, tandis que le diagnostic spécifique d'une jeune forme est parfois délicat avec cette technique.

Mesure du paludisme par la palpation des rates. — Cette méthode consiste, en principe, à noter, dans une agglomération

donnée, le nombre d'enfants présentant une hypertrophie spléni-que et à en établir le pourcentage. Au début de ces recherches, on n'a pas manqué d'objecter que ces examens avaient peu de valeur, attendu que la splénomégalie pouvait être due à bien d'autres causes qu'au paludisme. Mais il importe de comprendre qu'il s'agit ici d'un diagnostic collectif, épidémiologique, et non individuel, clinique. Nous n'affirmons pas que tel enfant est sûrement paludéen, uniquement parce qu'il a une rate hypertrophiée; nous disons seulement que dans tel village où le pourcentage des hypersplénies est plus marqué que dans tel autre, l'indice endémique est plus élevé.

Les épidémiologistes modernes ne se contentent plus de noter simplement si la rate est hypertrophiée ou normale, on cherche à avoir des renseignements sur le degré d'hypertrophie. Ce sont surtout les enfants qui sont choisis, car dans la plupart des races indigènes, l'organe reprend son volume normal dans la suite. Habituellement on examine des enfants âgés de 3 à 10 ans; entre ces deux limites, l'hypertrophie varie peu; cependant les auteurs algériens admettent deux catégories : 2 à 4 ans; 5 à 9 ans. Remarquons qu'en de nombreux pays, les indigènes sont incapables de dire leur âge ou au moins ne fournissent que de vagues renseignements à ce sujet. On mesure rarement l'indice splénique des adultes; nous venons de dire que la rate est souvent normale chez eux. En outre, la palpation peut être plus difficile et, par conséquent, donner des résultats moins exacts, du fait d'adhérences, de lésions fibreuses ou simplement de variations dans la forme et la position de l'organe; la paroi abdominale est plus difficile à déprimer pour arriver à sentir l'organe.

La palpation des rates, au moins en pays français, se fait souvent d'après le procédé préconisé par les frères SERGENT. L'enfant est debout, légèrement penché en avant, de façon à obtenir le relâchement des muscles abdominaux. Le médecin, placé à sa gauche, glisse la main sous le gril costal. La rate est perceptible, « tombe dans la main » en débordant plus ou moins le rebord costal et peut atteindre d'énormes dimensions; elle arrive à dépasser l'ombilic et à remplir tout l'hypocondre gauche. Parfois les enfants, effrayés de l'opération, poussent des cris et se débattent; il est impossible de sentir l'organe à travers la paroi contractée. On doit alors poser doucement la main à l'endroit où la rate est présumée se trouver et attendre patiemment l'intervalle de deux cris pour profiter d'une inspiration qui permettra la palpation. Les auteurs américains examinent l'enfant en decubitus dorsal et font une catégorie spéciale pour les rates palpables à l'inspiration profonde, perceptibles seulement à cette condition. D'autres auteurs (SCHÜFFNER) préfèrent la station assise qui a pour conséquence le relâchement maximum des muscles. La station en decubitus permettrait de sentir des rates que la station debout laisse ignorées.

L'hypertrophie peut être exprimée de diverses façons. La plus simple et la plus rapide est l'appréciation en « travers de doigt ». On dit que la rate déborde de deux, trois, etc., travers de doigt le rebord costal. Chacun équivaut à peu près à 2 centimètres. Il existe des chiffres conventionnels pour désigner ces résultats. C'est



Fig. 7. Palpation de la rate chez les enfants (Macédoine).

la méthode des frères SERGENT utilisée généralement par les médecins français. D'autres techniques ont été aussi proposées : diviser la face antérieure gauche de l'abdomen en régions équidistantes et constater dans laquelle se trouve l'extrémité de la rate; le nombre de ces régions varie suivant les auteurs. On peut aussi mesurer la distance qui sépare la pointe de la rate, soit du rebord costal, soit de l'ombilic. Partant des résultats obtenus, on peut calculer divers indices. Retenons l'indice splénométrique,

qui est le rapport entre les rates hypertrophiées classées dans les différentes catégories (travers de doigt ou autres), pour une même agglomération. Les auteurs attachent aussi de l'importance à la notion de rate hypertrophiée moyenne, qui renseigne sur l'effet exercé par «une certaine intensité du paludisme sur le degré de splénomégalie des individus qui présentent ce phénomène».

Mais tous ces chiffres et calculs n'auront de valeur que si le médecin épidémiologiste procède avec discernement à ses examens et ne palpe pas au hasard la rate de tous les enfants qu'il pourra rencontrer sous prétexte d'enfler ses statistiques. C'est ainsi que, pour plus de commodité, on examine souvent des écoliers dociles présentés par leurs maîtres. Mais, comme le font justement remarquer les hygiénistes de la S.d.N., ces enfants sont souvent d'un niveau social plus élevé que les jeunes vagabonds qui errent dans la brousse, donc soumis à des préceptes hygiéniques plus stricts, notamment à l'absorption de quinine préventive, les paludéens malades peuvent être absents de l'école; il s'ensuit que l'indice ainsi obtenu semble plus faible qu'il ne l'est en réalité. Il faut aussi s'informer du mode d'habitation, des mœurs et coutumes de l'enfant. Par exemple, dans la ville macédonienne d'Yénidjé-Vardar, la partie haute, habitée par une population grecque, nous donnait 43,10 p. 100 comme proportion de grosses rates, tandis que la ville basse, dans les marécages, habitée par une population turque, fournissait 60,55 p. 100, ces indices étant mesurés simultanément en pleine saison paludéenne.

La notion ethnique est aussi intéressante à observer. Dans les races noires l'hypertrophie n'est pas toujours bien marquée, tandis que chez les races blanches : sémitiques, berbères, on rencontre d'énormes rates atteignant des proportions colossales. FOLEY et MESLIN¹⁰⁴, dans les oasis de Gourara et du Touat (Sud algérien) habitées par des races blanches et négroïdes, trouvent des indices différents d'hypertrophie splénique. Tandis que les jeunes Blancs donnent une proportion de 15,6 p. 100, les Noirs ne présentent que 2 p. 100. CLARK¹⁰⁵, en Amérique tropicale, constate que les nègres ont un indice splénique inférieur à l'indice plasmodique, tandis que c'est le contraire chez les Américains de race latine. Au Soudan, nous avons observé des enfants mulâtres, issus d'Européens et de nègresses, dont l'hypertrophie dure jusqu'à 7 et 8 ans chez les deux tiers d'entre eux, tandis que, pour les indigènes de race pure, l'organe est redevenu normal à cet âge dans 70 p. 100 des cas. McDONALD au Sierra-Leone¹⁰⁶, CARLEY à Panama¹⁰⁷ font des constatations analogues.

L'espèce de *Plasmodium* en cause et le milieu endémique

¹⁰⁴ Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, II, p. 263-302, 1924.

¹⁰⁵ United fruit Co, Report 1928.

¹⁰⁶ Ann. trop. Med. and Parasitology, XX, p. 239-261, 1926.

¹⁰⁷ Americ. Journ. trop. Med., XII, p. 467-471, 1932.

influencent aussi la réaction splénique. Au Maroc, SICAULT¹⁰⁸ remarque que les infections à *P. falciparum* donnent des splénomégalies moins marquées et moins fréquentes que les autres hématozoaires, bien que son action destructrice sur les hématies soit plus intense. Cet auteur classe les hypertrophies de la rate en deux catégories. L'organe, dans le premier cas, est d'une consistance molle, rentre facilement dans l'ordre sous l'influence du traitement; ceci s'observe surtout chez les enfants. Dans le second cas, la rate est dure et, malgré la médication, ne revient pas facilement au volume normal; ces hypersplénies étant plutôt visibles chez les adolescents et les adultes. Le premier type représente des congestions secondaires au parasitisme sanguin; le second correspond à une réaction réticulo-endothéliale et indique que les parasites sont localisés dans ce système; on ne les voit que très rarement dans le sang périphérique.

Les deux indices, plasmodique et splénique, étant ainsi définis, comment les employer pour mesurer l'intensité du paludisme dans une région donnée? La palpation des rates est évidemment plus rapide et plus facile à pratiquer, surtout dans les conditions précaires où opère souvent le médecin de brousse; c'est elle qui est indiquée comme procédé de début pour se faire une idée approximative de l'endémie. L'examen du sang donnera des renseignements plus exacts, en précisant les diagnostics, en montrant quelle espèce de *Plasmodium* est en cause. Mais ces deux indices, examinés parallèlement chez les mêmes sujets, ne sont pas toujours d'accord. Déjà STEPHENS et CHRISTOPHERS (*loc. cit.*) avaient remarqué que de 1 à 2 ans, l'indice plasmodique est supérieur à l'indice splénique; au-dessus de 2 ans, il y a un léger excès de l'indice splénique qui s'accentue considérablement après 10 ans. Ces auteurs préconisaient l'examen des enfants entre 2 et 10 ans. Suivant les pays, ces deux indices peuvent présenter des rapports assez contradictoires. Ross a conseillé de procéder ainsi. Il répartit les enfants en quatre groupes:

- Porteurs d'hématozoaires avec hypertrophie splénique;
- Porteurs d'hématozoaires sans hypertrophie splénique;
- Splénomégaliques n'hébergeant pas d'hématozoaires;
- Sujets ne présentant ni splénomégalie, ni hématozoaires.

Il suffit de faire le total des sujets compris dans les trois premiers groupes et de diviser par le nombre d'enfants examinés. On obtient ainsi l'indice endémique de Ross (1910).

Enfin il y a lieu de tenir le plus grand compte des variations saisonnières. Nous avons dit plus haut que dans beaucoup de pays méditerranéens, on observe *P. vivax* au printemps et *P. falciparum* au cours de l'été. De même, l'hypertrophie de la rate est, en

¹⁰⁸ *Bull. Inst. Hyg. du Maroc*, 4, p. 79-90, 1932.

principe, plus marquée pendant la saison à anophèles. Il importe donc de pratiquer plusieurs fois par année, à chaque changement de saison, des examens de rate et de sang, et de suivre, si possible, les modifications du paludisme régional au cours de son cycle annuel.

A l'étude du paludisme chez l'Homme devra s'ajouter celle de l'infection anophélienne. Nous en avons parlé précédemment et indiqué la distinction à faire entre les espèces et les races d'anophèles qui peuvent être vectrices ou non des hématozoaires.

Tous ces renseignements nous permettent de concevoir le paludisme sous diverses formes, que définissent ainsi les hygiénistes de la S.d.N.

Il est autochtone ou importé suivant qu'il est contracté sur place ou que l'infestation a eu lieu en dehors de la région.

Lorsqu'on constate seulement quelques cas n'ayant aucune influence sur la collectivité, on dit que le paludisme est sporadique. Il est endémique lorsque la morbidité et les hypertrophies de rates sont appréciables; hyperendémique si cette morbidité augmente au point que la plupart des sujets de la région sont atteints et que l'indice splénique dépasse 50 p. 100.

Le paludisme prend une allure épidémique quand la morbidité et la mortalité paludéennes s'accroissent brusquement, sous l'influence de la saison ou pour une autre cause, d'où le nom d'épidémies saisonnières dans le premier cas. Elles peuvent être localisées à un petit territoire ou régionales si elles sont plus étendues. Une mention spéciale doit être faite du paludisme des camps: introduction d'un grand nombre de sujets neufs au contact d'autochtones formant réservoir de virus, en pays paludéen, c'est-à-dire où se trouvent des anophèles transmetteurs. L'histoire de nos campagnes coloniales, notamment de l'armée d'Orient pendant la guerre 1914-1918, en montre de beaux exemples. On l'observe aussi dans les chantiers de travaux, dans les plantations où sont introduits des ouvriers étrangers. Nous avons insisté sur la notion de races ou souches locales de paludisme: tels sujets protégés contre l'affection de leur pays, contractent celle de la région où ils sont envoyés.

Le paludisme est dit statique dans un pays lorsqu'il s'y trouve en état d'équilibre, sans augmentation ni diminution; non statique dans le cas contraire.

Etat actuel du paludisme dans le monde. Considérations sur sa régression.

Quels sont les résultats obtenus par toutes ces acquisitions d'ordre épidémiologique, pathogénique, thérapeutique, prophylactique? Quelle est actuellement l'intensité du paludisme dans le monde?

CHRISTOPHERS et JAMES considèrent trois zones d'intensité palustre : tropicale, subtropicale, tempérée.

La zone tropicale se définit géographiquement d'elle-même; ce sont évidemment les contrées tropicales des différents continents. Il y a lieu de bien distinguer le paludisme autochtone de l'indigène de celui du colon européen. La plupart d'entre elles sont des colonies d'exploitation, c'est-à-dire que l'Européen y habite pour les besoins de sa carrière, mais ne s'y établit pas d'une façon stable et revient dans son pays définitivement. Elles s'opposent aux colonies de peuplement, dans lesquelles le colon s'installe et fonde une famille. L'indigène est solidement prévenu contre le paludisme de la région où il habite, mais nous avons vu que, lorsqu'il émigre, sans sortir de la zone tropicale, il peut, dans sa nouvelle résidence, être atteint d'accidents sérieux; ceci s'expliquant par des races ou souches locales de parasites. Au contraire, le colon européen présente des formes cliniques très graves de paludisme. Accès surtout rémittents, compliqués de phénomènes bilieux, accès pernicieux, fièvre bilieuse hémoglobinurique que nous considérons comme ayant une relation avec le paludisme, bien qu'elle ne soit pas démontrée. Dans le langage courant, on désigne sous le nom de fièvre estivo-automnale les manifestations à *P. falciparum*, ce qui est d'ailleurs inexact pour les tropiques où il n'y a ni été, ni automne, mais des saisons sèche et humide. Cette espèce : *P. falciparum* domine, mais on peut aussi y trouver les deux autres. En outre, nous avons dit que *P. ovale* existe en Afrique tropicale.

La transmission du paludisme, qui a lieu surtout pendant les périodes de pluie, au moment de l'évolution des moustiques, peut donc se faire pendant la majeure partie de l'année, et même pendant sa totalité lorsqu'on est sous l'équateur, où les saisons sèches sont pratiquement inexistantes ou au moins très réduites. L'activité des anophèles ne se ralentit que pendant un court intervalle de temps. C'est certainement dans la zone tropicale que le paludisme sévit encore avec le plus d'intensité. Les travaux de grande envergure que nécessiterait la lutte antilarvaire se heurtent à d'énormes difficultés; on est souvent obligé de les restreindre aux agglomérations européennes, du moins aux plus importantes. L'amendement du réservoir de virus indigène n'est guère possible que dans les centres civilisés, pourvus de formations sanitaires; il rencontre également bien des obstacles, notamment d'ordre financier, qui ne sont pas négligeables. Souvent la médication préventive se borne aux sujets européens ou assimilés. A cet égard, il est juste de noter que la gravité et la morbidité du paludisme chez le colon ont singulièrement diminué, depuis que les notions d'hygiène et de prophylaxie se sont répandues dans le public. Là où elles sont strictement appliquées, comme en milieu militaire, les résultats se sont fait sentir. S.-P. JAMES a publié récemment un graphique suggestif montrant la diminution

des entrées à l'hôpital pour paludisme dans les troupes de l'Inde. De 2178 en 1919, 3217 en 1921, la statistique tombe à 580 en 1936¹⁰⁹. Néanmoins il est probable que la zone tropicale, qui semble avoir été le berceau du paludisme humain, restera également son dernier refuge dans l'avenir.

La zone subtropicale a comme territoires approximatifs : dans l'hémisphère Nord, la région comprise entre la limite du tropique du Cancer et le 40^{me} degré Nord; dans l'hémisphère Sud, celle qui se trouve entre la limite du tropique du Capricorne et le 40^{me} degré Sud. C'est dans cette zone que sont situés le bassin méditerranéen, la Mésopotamie, la Perse, le nord de l'Inde. Le paludisme y a été très étudié et de nombreuses missions, commissions, etc., ont effectué des recherches sur son épidémiologie. Ici, la distinction entre réservoir de virus indigène et colons est moins nettement établie. Elle n'existe même pas en certains endroits. L'indigène, lorsqu'il est encore représenté, peut être sujet à de graves manifestations paludéennes, surtout pendant son enfance.

On observe les trois espèces de *Plasmodium*, mais l'épidémiologie suit un rythme saisonnier : la transmission ne se fait pas pendant l'hiver. Au printemps on trouve *P. vivax* et, à partir de l'été, *P. falciparum*. Le maximum de morbidité se voit pendant les mois les plus chauds. Cette alternance des deux parasites peut s'expliquer, d'après ROUBAUD et les auteurs italiens, par le fait que *P. vivax* évolue en hiver; c'est donc lui qu'on constate au printemps. Au contraire, les réactions humorales et physiologiques des porteurs de *P. falciparum* empêchent le développement de celui-ci pendant la saison froide. Il ne reprendra son activité qu'aux mois chauds de l'année et son cycle commencera à ce moment.

Les mesures de prophylaxie ont été très sérieusement entreprises dans la zone subtropicale. Grâce à des travaux d'assainissement de grande envergure, lorsque les finances publiques l'ont permis, le paludisme a très sérieusement rétrocédé. Dans les régions encore infectées, il importe de mener de front la lutte antilarvaire et le traitement des porteurs de germes, même pendant l'hiver où les parasites existent toujours. Dans notre département de la Corse, la maladie, déjà bien atténuée, disparaîtra sans doute, si les circonstances permettent de prolonger l'effort commencé depuis quelques années. Sans doute, d'autres pays seront encore impaludés pendant longtemps, mais on peut prévoir que la maladie disparaîtra de la zone subtropicale avant de quitter les régions tropicales.

La zone tempérée, qui peut être considérée comme comprise entre 40° et 60°, ne présente de paludisme que dans l'hémisphère Nord. Le paludisme n'y est pas répandu uniformément. Nous avons

¹⁰⁹ *Trans. Royal Soc. trop. Med. and Hyg.*, XXXI, p. 263-280, 1937.

vu, en étudiant son histoire, que toute cette zone avait été autrefois infestée et que la maladie avait régressé. Actuellement elle existe encore en certains endroits, mais seulement par places, par foyers, en dehors desquels on ne la trouve plus. C'est surtout dans le sud de l'Europe, à la limite de la zone subtropicale : Espagne, Italie, Méditerranée orientale, que le paludisme existe encore. On l'observe aussi dans les pays balkaniques, en Russie. Dans le reste de la zone tempérée il devient de plus en plus rare. Nous avons cité les intéressantes observations de SWELLENGREBEL et de ses collaborateurs faites dans la région littorale de la Hollande où l'endémie persiste encore. En Angleterre, il n'est pas entièrement disparu : P.-G. SHUTE écrit que plus de 500 cas autochtones se sont manifestés de 1917 à 1939¹¹⁰.

Pour la France, en dehors de la Corse et sur le continent proprement dit, le paludisme est pratiquement disparu. Les nombreux foyers qui existaient jadis sont éteints, ou à peu près. Le littoral méditerranéen en montre encore quelques cas, surtout en Camargue, qui vont d'ailleurs en diminuant. Parfois de petites poussées épidémiques se greffent sur ce fond de légère endémicité, surtout lorsque les conditions climatériques permettent la création de gîtes larvaires d'anophèles. C'est ainsi qu'une légère recrudescence a été observée en 1933 par RIMBAUD et ses collaborateurs, avec neuf cas autochtones soignés dans les hôpitaux de Montpellier, tous originaires de la partie du littoral située entre la mer et l'étang de Mauguio; les malades avaient été employés à des travaux de terrassement¹¹¹. Dans les Dombes, en Sologne, où existaient jadis de terribles épidémies, la maladie est à peu près disparue; ce n'est que par hasard qu'on peut encore en observer quelques cas. Nous en dirons autant de la région bordelaise, landaise, de la Gascogne, de la Vendée, de la Bretagne. Dans le Nord, on a cité quelques observations se rapportant aux Flandres et à la Somme. Enfin, dans le reste de notre pays, on signale parfois des paludéens. Toutefois, il importe de bien établir l'origine de la maladie. Souvent ce sont des sujets coloniaux ou impaludés ailleurs, qui se sont, par hasard, trouvés en contact avec des anophèles réalisant les conditions nécessaires pour assurer la transmission. Exceptionnellement, il s'agit d'une véritable infestation autochtone, ce qui semblerait indiquer que certains foyers paraissant complètement éteints hébergent encore le virus à l'état sporadique et passant inaperçu, mais pouvant se manifester de temps à autre sous forme apparente. Quoi qu'il en soit, le paludisme n'est plus un danger pour la France, il est devenu une rareté dans notre pays, c'est sans doute pourquoi l'on publie avec tant d'empressement les quelques cas que l'on a parfois la chance de rencontrer.

¹¹⁰ *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 42, p. 201, 15 juillet 1939.

¹¹¹ *Arch. Soc. Sc. méd. de Montpellier*, p. 129, 4 mai 1934.

Dans la zone tempérée, c'est à peu près uniquement *P. vivax* qui est signalé; nous avons expliqué que *P. falciparum* ne peut évoluer sous nos climats. Les manifestations cliniques en sont généralement peu graves, si ce n'est chez les enfants mal soignés et les sujets en état de moindre résistance; la quinine en vient facilement à bout.

Telle est, dans ses grandes lignes, l'histoire du paludisme au cours des siècles. Si l'on veut bien prendre en considération ce qui vient d'être rapidement exposé, sa régression nous apparaît comme liée au développement de la civilisation. Le professeur E. MARCHOUX de l'Institut Pasteur de Paris a insisté sur l'heureuse action du bien-être, du confort, qui se sont développés dans nos contrées et qui ont permis à nos organismes de lutter victorieusement contre le virus paludéen. D'autre part, la lutte antilarvaire par assainissement des pays insalubres a été également réalisée ou essayée avec plus ou moins de succès depuis très longtemps. Nous avons exposé les idées de E. ROUBAUD sur l'écran protecteur formé par les animaux en bonne stabulation, l'influence de la quinine largement répandue.

En réalité toutes ces causes de régression sont étroitement solidaires. La prophylaxie du paludisme, comme celle de toutes les maladies infectieuses, est proportionnée aux ressources des pays. La création de dispensaires médicaux, la distribution de quinine et autres médicaments, la construction d'étables correctement aménagées, l'entreprise de travaux de drainage et d'assèchement, l'augmentation du confort, l'amélioration de la nourriture, sont subordonnées à la mise en valeur de la région qui procurera la richesse permettant de les réaliser. Mais cette mise en valeur exige elle-même des moyens que ne possèdent pas les pays pauvres. D'où cercle vicieux qui sera rompu, nous l'espérons, en des temps meilleurs, lorsque les peuples civilisés, au lieu de se détruire entre eux, se pencheront sur l'infortune de leurs frères déshérités.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	5
Origine du paludisme humain	7
Le paludisme dans l'antiquité	8
Le paludisme au moyen âge et jusqu'au XVII ^{me} siècle.	
Période d'extension.	12
Introduction du quinquina en Europe	19
Fin de la période d'extension du paludisme	29
Début de la régression du paludisme.	
Découverte de la quinine	35
Découverte des parasites du paludisme et de leur cycle évolutif.	39
Récentes acquisitions scientifiques sur le paludisme	49
Transmission du paludisme par les anophèles	50
La lutte antilarvaire	63
Les Hématozoaires du paludisme	69
Sérofloculation palustre. Réaction d'Henry	77
Les nouveaux traitements du paludisme	79
Quinine	81
Dérivés de l'acridine	82
Dérivés quinoléiques	82
Mesure de l'intensité du paludisme.	85
Mesure du paludisme par l'examen du sang	86
Mesure du paludisme par la palpation des rates.	87
Etat actuel du paludisme dans le monde.	
Considérations sur sa régression	92

Manuscrit reçu le 15 septembre 1942.