

Alphonse Laveran, le premier lauréat français du Prix Nobel de physiologie/médecine

M. SIMONET*

RÉSUMÉ

En 1880, alors qu'il est affecté en Algérie en qualité de médecin militaire, Alphonse Laveran observe, lors de l'examen microscopique du sang de paludéens, un hématozoaire endoglobulaire. Contestée par la communauté médicale durant quelques années, la nature parasitaire du paludisme est finalement admise par celle-ci et Laveran suggère, sans pouvoir en apporter la preuve, une transmission de l'agent infectieux par des moustiques. La découverte de l'origine de cette maladie, connue depuis l'Antiquité et qui frappe une grande partie de la planète, vaut à Laveran une très grande notoriété internationale et le prix Nobel de physiologie/médecine lui sera attribué en 1907 pour ses travaux en parasitologie. Démissionnaire de l'armée, Laveran intègrera l'Institut Pasteur et créera le laboratoire des maladies tropicales. Il y étudiera, avec Félix Mesnil, les trypanosomes et la maladie du sommeil ainsi que les leishmanioses, et son œuvre en protozoologie sera considérable.

MOTS-CLÉS : hématozoaires, paludisme, anophèles, maladie du sommeil, trypanosomes.

I. - INTRODUCTION

Le paludisme (étymologiquement le mal des marais, palud en vieux français signifiant marais), nom préconisé dans la seconde moitié du XIX^e siècle par le Professeur Aristide Verneuil pour remplacer les termes de fièvre intermittente, fièvre palustre ou impaludisme (1), est probablement l'une des plus vieilles maladies de l'Homme. Selon des écrits anciens, elle sévit depuis plusieurs millénaires (2) et son existence durant l'Antiquité a été prouvée irréfutablement par la détection de l'ADN spécifique du parasite dans des momies égyptiennes et dans des restes de Romains exhumés de plusieurs nécropoles (3, 4). Le médecin grec Hippocrate de Cos est le premier ayant décrit la fièvre palustre et établi la relation entre sa survenue et la proximité de zones marécageuses dont les vapeurs nauséabondes donnaient « un mauvais air » (*mal aria*) (5). Toutefois, la pre-

mière individualisation réelle du paludisme résulte de la découverte au Pérou, dans la première moitié du XVII^e siècle, d'un remède guérissant spécifiquement la maladie : la poudre d'écorce du quinquina dont le principe actif, la quinine, est extrait en 1820 par deux pharmaciens, Joseph Pelletier et Joseph Caventou (6).

Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, le paludisme reste endémique en France, persistant dans les régions où les étangs et marécages sont nombreux : le Pays Nantais, la Saintonge, la Sologne, la Brenne, la Camargue et la Corse orientale (1). À cette même époque, la France conquiert des territoires en Afrique et en Extrême-Orient et l'adversaire le plus

* Professeur honoraire de bactériologie, Faculté de Médecine de Lille.

redoutable des troupes coloniales est...le paludisme. C'est en Algérie, où il a fait de grands ravages dans l'armée française et parmi les colons au début de la conquête du pays, dans les années 1830, que son agent responsable est découvert en 1880 par un jeune médecin militaire, Alphonse Laveran.

II. - DE METZ À L'ALGÉRIE

Charles-Louis Alphonse Laveran naît le 18 juin 1845. Son père, Louis Théodore Laveran, médecin et enseignant à l'hôpital militaire d'instruction de Metz, est à cette époque détaché temporairement à l'hôpital de perfectionnement du Val-de-Grâce. Sa mère, originaire du pays messin, est la fille d'un commandant d'artillerie et a donné naissance auparavant à une fille. Alphonse fait ses premiers pas dans le jardin parisien du Luxembourg puis découvre, à deux ans, Metz où son père est nommé Professeur à l'hôpital d'instruction militaire. Les hôpitaux d'instruction militaire de province étant supprimés en 1850, le père d'Alphonse est affecté en 1851 à Blida, une ville d'Algérie d'un peu plus de 8 000 habitants, située à une quarantaine de kilomètres d'Alger et au pied de l'Atlas. Il y séjourne avec sa famille jusqu'en 1856 car Louis Laveran est alors rappelé à Paris pour occuper la chaire des Maladies et des Épidémies des Armées à l'École impériale d'application de médecine et de pharmacie militaires nouvellement créée au Val-de-Grâce. De retour à Paris, Alphonse est scolarisé sur la Montagne Sainte-Genève, d'abord au collège Sainte-Barbe (aujourd'hui réhabilité en bibliothèque universitaire), puis au lycée Louis-le-Grand où il devient bachelier. Il décide alors de suivre les traces de son père et devient, en octobre 1863, élève à l'École impériale du Service de santé militaire de Strasbourg. Trois ans plus tard, Alphonse est nommé au concours interne de l'hôpital civil de Strasbourg et, le 29 novembre 1867, il présente à la Faculté de médecine ses recherches expérimentales sur la régénération des nerfs pour obtenir le doctorat en médecine. Sa thèse établit, selon une démarche rigoureuse soulignée par le jury, qu'une section du nerf sciatique ou du nerf médian est suivie, examen histologique à l'appui, d'une régénération des fibres nerveuses et cette reconstitution est prouvée par la récupération fonctionnelle. À partir de janvier 1868, Alphonse Laveran effectue un stage à l'École d'application du Val-de-Grâce et sort second de la promotion. En raison de son rang de classement, il est nommé médecin aide-major de 2^e classe dans un hôpital parisien, l'Hôpital militaire Saint-Martin (qui deviendra l'Hôpital Villemin en 1913) situé rue des Récollets dans le X^e arrondissement, et y exerce à partir d'octobre 1868 (7, 8).

Le 19 juillet 1870, l'empereur Napoléon III déclare, maladroitement et précipitamment, la guerre à la Prusse. Le projet prussien de placer sur le trône du royaume d'Espagne un cousin du roi Guil-

laume 1^{er} de Prusse, soumettant ainsi la France à un encerclement allemand, est à l'origine du conflit attisé par le ministre-président Otto von Bismarck (9). Constituée dès la déclaration de guerre, l'armée du Rhin comprend sept corps d'armée et la garde impériale et Alphonse Laveran est affecté à l'ambulance de la troisième division du troisième corps d'armée commandé par le Maréchal Bazaine à Metz (7). Impréparée à la guerre, très mal commandée et inférieure numériquement aux troupes de la Confédération d'Allemagne du Nord (une alliance militaire de vingt-deux états allemands créée en 1867 à l'initiative de Bismarck) et de plusieurs états de l'Allemagne du Sud, l'armée impériale subit plusieurs défaites, notamment le 18 août à Saint-Privat/Gravelotte (situé à une dizaine de kilomètres de Metz) à laquelle Laveran assiste (7). L'armée de Bazaine, auquel l'empereur des Français a remis le commandement suprême de l'Armée du Rhin, y est vaincue par les coalisés et le maréchal se replie sur Metz. La ville étant prise en tenaille par les Prussiens et leurs alliés à partir du 20 août, Napoléon III marche vers Metz au secours du maréchal Bazaine mais ses troupes sont alors encerclées à Sedan. La ville ardennaise est pilonnée par l'artillerie allemande et pour éviter un carnage, Napoléon III rend les armes le 2 septembre 1870 et est fait prisonnier : sa reddition conduit à la chute du Second Empire et à la proclamation, deux jours plus tard à Paris, de la III^e République. Un gouvernement provisoire, qui prend le nom de Gouvernement de la Défense nationale, est alors formé et trois armées (de la Loire, du Nord et de l'Est) sont reconstituées pour résister aux envahisseurs. Assiégée depuis deux mois, Metz est encombrée de blessés, les vivres y font défaut, la fièvre typhoïde et la dysenterie se propagent dans la ville (10), et Bazaine finit par capituler le 27 octobre. Au début de novembre, Laveran obtient, en tant que médecin, un sauf-conduit de l'autorité allemande qui lui permet de quitter Metz et de rejoindre l'hôpital militaire de Lille, auprès de son père qui occupe le poste de médecin en chef de l'armée du Nord, et où il reste jusqu'à la fin de la guerre (7). L'encerclement, dès septembre, de Paris par les Allemands qui bombardent quotidiennement la capitale, la pénurie alimentaire des parisiens et la succession de défaites des armées de la Loire et de l'Est vont conduire finalement le Gouvernement de la Défense nationale à signer un armistice le 28 janvier 1871 : la guerre franco-allemande aura donc duré six mois et la France perdra à son issue l'Alsace et une partie de la Lorraine (la Moselle) (9).

Le 22 mars 1871, Laveran reprend son poste à l'Hôpital militaire Saint-Martin. L'insurrection parisienne consécutive à la politique menée par Adolphe Thiers, le chef du pouvoir exécutif du nouveau gouvernement, a débuté quatre jours auparavant. Elle va durer deux mois et lors des derniers jours de la Commune de Paris (du 21 au 28 mai, la semaine sanglante), la situation de l'hôpital militaire est périlleuse car des

barricades érigées rue des Récollets par les *Communaux* sont les lieux de combats avec les *Versaillais*, les troupes gouvernementales (7). Laveran continue d'y exercer jusqu'à sa nomination, en 1873, au 10^e régiment de hussards installé à Pontivy, en Bretagne. Il prépare alors le concours de Professeur de médecine et le réussit un an plus tard ; il est alors agrégé à la chaire des Maladies et des Épidémies des Armées dont le titulaire est le Professeur Léon Colin, successeur dans cette fonction à Louis Laveran. Alphonse Laveran enseigne la pathologie et l'anatomo-pathologie à l'École de médecine militaire du Val-de-Grâce jusqu'en 1878, se perfectionne pendant cette période en histologie dans le laboratoire du Professeur Ranvier au Collège de France et publie, en 1875, le *Traité des maladies et des épidémies des Armées* (10). Par ailleurs, son activité médicale le conduit à publier des observations cliniques dans différentes pathologies, tout particulièrement de nature infectieuse (7). Son temps réglementaire d'agrégation au Val-de-Grâce étant terminé, Alphonse Laveran est affecté en Algérie, dans le département de Constantine situé à l'est du pays, où il restera jusqu'en 1883.

III. - LA DÉCOUVERTE DE L'HÉMATOZOAIRE ENDOGLOBULAIRE DU PALUDISME

En Algérie, le paludisme est commun et grave sur le littoral alors qu'il est plus rare et se manifeste moins sévèrement sur les plateaux qui succèdent au Tell et dans les oasis du Sud (1). Laveran arrive en septembre dans la ville côtière de Bône. Il est chargé à l'hôpital militaire d'un service accueillant un grand nombre de malades atteints de fièvres palustres et entreprend ses premières recherches sur le paludisme. Détaché pour quelques mois, à partir de novembre 1878, à l'hôpital de Biskra, une ville de l'Atlas saharien située à environ 300 kilomètres au sud-ouest de Bône, il les interrompt momentanément en raison du faible nombre de paludéens au sein de la garnison. Il les reprend à l'hôpital militaire de Constantine où il est affecté à partir de 1880. L'autopsie de plusieurs sujets morts de fièvre pernicieuse lui révèle la présence tissulaire constante de granulations de pigment noir, principalement dans les vaisseaux hépatiques et cérébraux. Il poursuit l'étude de la mélanémie chez des malades atteints de paludisme et observe, dans une goutte de sang pur, à côté de leucocytes mélanifères, a) des corps en croissant et pigmentés, dont les grains de pigment sont souvent disposés en couronne ; b) des corps sphériques, de volume variable, pigmentés, pourvus ou non de filaments périphériques leur conférant des mouvements amiboïdes et c) des éléments primitivement sphériques mais qui peuvent se déformer, légèrement granuleux et sans filaments (11). Laveran les dénomme respectivement corps n°1 (indiscutablement des gamétocytes de *Plasmodium falciparum*), n°2 et n°3 (Figure 1). C'est un exploit car la goutte de sang pré-

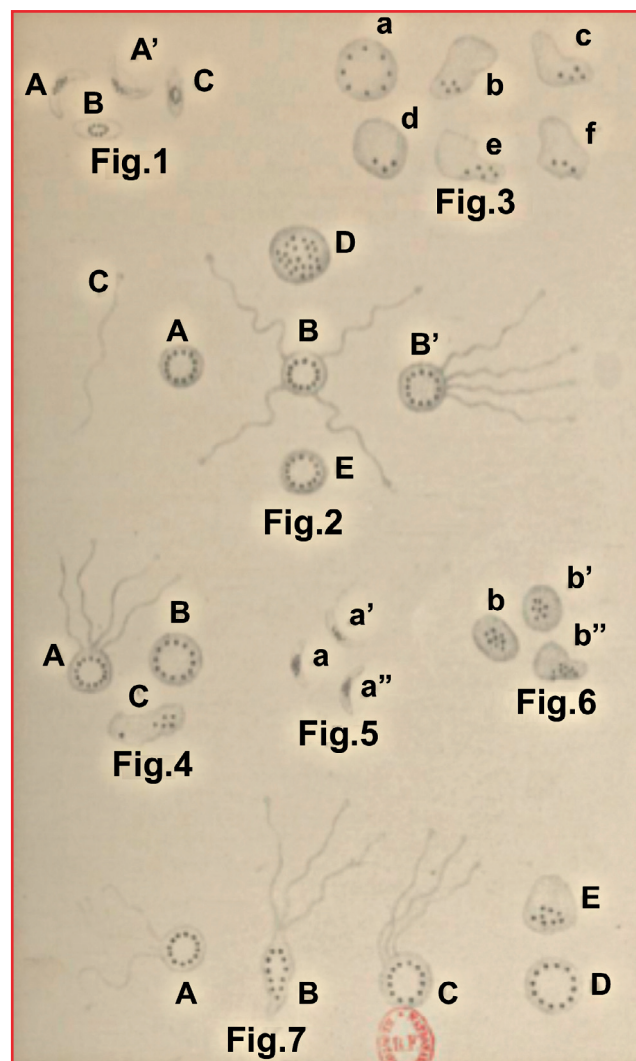


Fig. 1 - Observations microscopiques principes de l'hématozoaire du paludisme *ex vivo* (11).

Fig.1 A, A' : corps n° 1 ; **B :** corps ovalaire pigmenté ; **C :** corps n° 1 dans une préparation de sang traitée par l'acide osmique à 1/300 et la glycérine picocarminatée, pour lequel on distingue un double contour. **Fig.2 A :** corps n° 2 immobile ; **B :** corps n° 2 avec quatre filaments mobiles munis d'un petit renflement à leur extrémité libre ; **B' :** autre aspect d'un corps n° 2 en mouvement, les filaments mobiles étant situés d'un même côté ; **C :** filament mobile devenu libre ; **D :** corps sphérique rempli de granulations pigmentaires qui s'agitent très vivement ; **E :** corps n° 2 dans une préparation de sang traitée par l'acide osmique à 1/300 et conservée dans la glycérine picocarminatée, pour lequel on aperçoit un double contour. **Fig.3 a, b, c, d, e, f :** corps n° 3 plus ou moins déformés. **Fig.4 A :** corps n° 2 avec filaments mobiles vu à 9 heures du matin ; **B :** le même corps vu une demi-heure plus tard, les mouvements ayant disparu (on ne voit plus trace des filaments périphériques) ; **C :** le même corps vu le même jour à deux heures et demie du soir. **Fig.5 a, a', a'' :** corps n° 1 observés le 29 novembre 1880 à 2 heures 15 minutes du soir. **Fig.6 b, b', b'' :** aspect des corps représentés dans la figure précédente le 30 novembre au matin. **Fig.7 A :** corps n° 2 avec filaments mobiles vu le 1^{er} décembre 1880 à 3 heures du soir ; **B :** le même corps vu à 3 heures 15 minutes (le corps primitivement sphérique s'est allongé peu à peu, les filaments sont toujours animés de mouvements très vifs) ; **C :** le même corps vu à 3 heures 30 minutes, sa forme étant redevenue assez régulièrement sphérique ; **D :** le même corps à 3 heures 35 minutes, immobile (on ne distingue plus de filaments périphériques) ; **E :** le même corps vu le 2 décembre à 8 heures 30 minutes le matin.

levée par piqure au bout du doigt, déposée sur une lamelle porte-objet recouverte immédiatement d'une lamelle couvre-objet et bordée par la paraffine, est observée sans artifice de coloration car les essais sur du sang desséché ont été infructueux ; il faudra en effet attendre près de vingt ans pour que Laveran mette au point une méthode de coloration (bleu Borrel-éosine, tanin), dérivée de celle proposée par Dmitri Romanowsky, marquant fiablement les noyaux des hématozoaires endoglobulaires (12) (Figure 2). Non seulement une prouesse mais aussi de la chance car Laveran voit, dans le sang d'un paludéen, des éléments filiformes qui s'agitent avec une grande vivacité et déplacent les hématies voisines, levant ainsi tout doute sur leur nature parasitaire ; on sait aujourd'hui qu'ils résultent de l'exflagellation de microgamétocytes, un événement rarement observé *ex vivo* car survenant habituellement dans l'estomac des moustiques après un repas sanguin parasité (13). Selon Laveran, les trois types de corps observés à l'état frais du sang correspondent probablement à trois phases de développement du parasite, et il constate qu'on ne retrouve souvent que des corps sphériques de petit volume dans les fièvres palustres de première invasion. Ces éléments ne se rencontrent que chez les malades atteints de paludisme, en nombre et proportions variables selon les patients. « Le sang des Arabes et des nègres atteints de fièvre intermittente est d'ordinaire beaucoup moins riche en parasites que celui des Européens, ce qui est du reste en rapport avec la force de résistance que ces hommes présentent à l'impaludisme ». Les éléments disparaissent du sang après le traitement des malades par le sulfate de quinine ; toutefois, le médicament est moins efficace sur les corps en croissant que sur les corps sphériques (11).

À quelle espèce appartient cet hématozoaire ? Après avoir pensé qu'il s'agit d'une amibe, Laveran abandonne cette idée en constatant que les filaments mobiles peuvent se détacher des corps n°2 et vivre à l'état libre dans le sang et qu'ils représentent l'état parfait du parasite. Ces filaments mobiles ont des analogies avec des oscillariées (algues). « S'il était démontré que les filaments mobiles des corps n°2 sont bien réellement de l'espèce des oscillariées, le nom d'*Oscillaria malariae* conviendrait bien au nouvel hématozoaire » (11). Élie Metchnikoff sera le premier à reconnaître ultérieurement la proximité de l'hématozoaire du paludisme avec les Coccidies (14).

Laveran adresse une note de huit pages (15) sur ses travaux à Léon Colin, récemment élu à l'Académie de médecine, pour que ce dernier en fasse état lors de séances de cette société savante. Léon Colin, qui soutient dans son enseignement du paludisme que son origine est tellurique, les présente les 23 novembre et 28 décembre 1880, mais très succinctement et avec des réserves sur les observations de Laveran (8). Face à cette découverte exposée sans

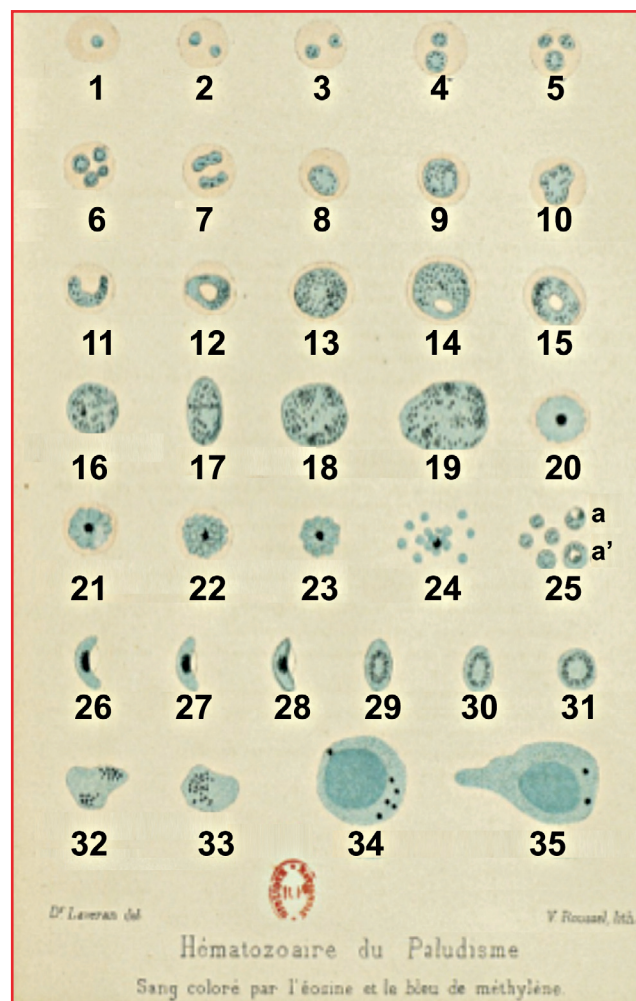


Fig. 2 - Principaux aspects de l'hématozoaire du paludisme dans le sang desséché et coloré par le bleu Borrel et l'éosine (1).

1, 2 : hématies avec un ou deux hématozoaires à leur premier degré de développement, non pigmentés. On distingue à la périphérie des hématozoaires une granulation colorée en bleu plus foncé que le reste du parasite, c'est le nucléole. 3, 4, 5, 6 : hématies avec 1, 2, 3 ou 4 hématozoaires renfermant des grains de pigment en nombre variable, souvent disposés en couronne. 7 : hématie avec deux corps amiboïdes pigmentés. 8, 9, 10, 11 : corps amiboïdes pigmentés à différentes phases de leur développement, accolés à des hématies. 12 : corps amiboïde de forme annulaire, accolé à une hématie. 13, 14, 15 : grands corps amiboïdes accolés à des hématies qui ont augmenté de volume ; les espaces clairs que l'on voit sur les éléments 14 et 15 correspondent aux noyaux ; les nucléoles n'ont pas été colorés non plus que dans les figures précédentes (3 à 12). 16 : corps amiboïde libre, pigmenté, de forme sphérique. 17 : corps amiboïde libre, pigmenté, de forme ovale. 18, 19 : grands corps amiboïdes pigmentés, d'un diamètre notablement supérieur à celui des hématies. 20, 21, 22, 23 : différentes phases de la segmentation des corps sphériques. 24 : dissociation des spores provenant de la segmentation. 25 : petits éléments libres dans le sérum, sur les éléments a et a' on voit bien le noyau clair et le nucléole. 26, 27, 28 : corps en croissant ; sur le corps 28 on distingue un double contour. 29, 30, 31 : transformations d'un corps en croissant qui prend d'abord la forme ovale, puis la forme sphérique. 32, 33 : corps sphériques déformés après le départ des flagelles. 34, 35 : leucocytes mélanifères.

(Tous les éléments ont été dessinés à un grossissement de 1000 diamètres environ).

conviction et à la théorie microbienne des infections en vogue à l'époque, la communauté médicale reste sceptique, d'autant qu'un an plus tôt, les Professeurs Edwin Klebs et Corrado Tommasi-Crudeli, qui font autorité, ont isolé de l'eau et du sol des marais Pontins (une vaste zone marécageuse et insalubre au sud de Rome) un bacille qu'ils nomment *Bacillus malariae* et qu'ils considèrent comme l'agent du paludisme parce qu'inoculé à des lapins, il déclenche... de la fièvre et une splénomégalie ! (1). Laveran se déplace alors à Rome en 1882 pour convaincre ses détracteurs, en particulier italiens, et il reproduit ses observations algériennes dans le sang de sujets de la campagne romaine atteints de paludisme. Mais il faudra plusieurs années pour que soit reconnu par le monde médical que les corps observés par Laveran ne sont pas « des phases de régression des hématies », comme le soutient encore Tommasi-Crudeli en 1884, mais bien des parasites (1, 16). Notamment, Ettore Marchiafava et Angelo Celli confirment les observations de Laveran et donnent le nom de plasmodes aux corps sphériques (cité dans (16)) ; ils proposent, en 1885, de désigner l'hématozoaire, *Plasmodium*.

Les observations clinico-biologiques de Laveran, au cours de ses cinq années de séjour en Algérie, sont rassemblées dans le *Traité des fièvres palustres* publié en 1884 (17) et qui est en fait la première édition du *Traité du paludisme* qui paraîtra quatorze années plus tard. Il y développe non seulement la description de l'hématozoaire mais aussi les lésions anatomo-pathologiques, les formes cliniques et le traitement (curatif et préventif) du paludisme. Dans le chapitre de l'ouvrage consacré à la pathogénie, après avoir mentionné son échec à cultiver le parasite à partir du sang de malades, de l'eau ainsi que du sol de localités insalubres, et à produire un paludisme expérimental chez le lapin, Laveran s'interroge sur la voie de pénétration du parasite chez l'Homme. Il émet l'hypothèse selon laquelle les moustiques, qui abondent dans toutes les localités palustres, pourraient jouer un rôle important dans la propagation du paludisme comme dans celle de la filariose établie en 1878 par Patrick Manson (18). L'idée est accueillie avec beaucoup de scepticisme et ayant quitté les pays palustres, il lui est malheureusement impossible de vérifier son hypothèse.

IV. - DU RETOUR EN FRANCE À LA DÉMISSION DE L'ARMÉE

Après cinq années passées en Algérie, Laveran est rappelé en France en 1884. Il est affecté à l'hôpital militaire du Gros-Caillou situé dans le VII^e arrondissement de Paris et succède au médecin inspecteur Émile Vallin comme Professeur titulaire de la chaire d'Hygiène militaire et de médecine légale à l'École du Val-de-Grâce.

Il incombe au médecin militaire de surveiller l'hygiène du soldat et de le protéger contre des maladies infectieuses évitables par vaccination dans le cas de la variole ou par application de mesures prophylactiques *ad hoc* comme, par exemple, la mise à sa disposition d'eau de source ou filtrée pour prévenir la survenue de la typhoïde. Il doit s'assurer qu'il n'existe aucune cause d'insalubrité dans le casernement, que la ventilation des chambres est correcte, que les prescriptions relatives à la propreté individuelle des hommes sont exécutées, de même que les aliments et l'eau de boisson sont de bonne qualité, que les filtres de Chamberland fonctionnent bien lorsque qu'une caserne n'est pas pourvue d'eau de source. En cas d'épidémie, le médecin militaire doit prescrire les mesures d'isolement des malades, de désinfection des vêtements, de la literie et des locaux. Le programme des cours de Laveran repose sur ces différents points énumérés précédemment et qui seront consignés dans son *Traité d'Hygiène militaire* publié en 1896 (19). L'enseignement théorique de l'hygiène a pour complément nécessaire un enseignement pratique et les élèves doivent s'exercer à l'expertise de l'eau, de l'air, des substances alimentaires (pain, viande, conserves), des appareils de chauffage, d'éclairage et de ventilation ainsi que des procédés de désinfection. À cette fin, Laveran poursuit l'organisation, débutée par son prédécesseur, d'un musée d'hygiène au Val-de-Grâce dans lequel sont réunis les appareils les plus employés pour différents usages (ventilation, élimination de déchets humains, filtration de l'eau...).

En 1889, l'Académie des sciences décerne à Laveran le prix Bréant pour sa découverte de l'hématozoaire du paludisme. Dès le début de ses recherches, Laveran s'est interrogé sur l'existence de plusieurs espèces de parasites du paludisme responsables chacune d'un type fébrile. Il a constaté la prédominance de certains éléments parasitaires dans telle ou telle forme clinique mais il ne lui est pas possible de formuler des règles absolues. Selon ses recherches, le parasite du paludisme est polymorphe mais unique et son évolution n'est pas toujours la même. Quant au type de fièvre, il ne dépend pas de la variété des formes parasitaires sanguines. Tel n'est pas l'avis de Camillo Golgi, Pietro Canalis et Enrico Antolisei qui considèrent que des hématozoaires distincts sont à l'origine des différents types de fièvre palustre (20)... et ces derniers ont raison puisque l'on sait aujourd'hui que *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* provoquent une fièvre tierce, et *Plasmodium malariae*, une fièvre quarte. Laveran trouve également des hématozoaires endoglobulaires, voisins mais morphologiquement distincts de ceux du paludisme, dans le sang d'oiseaux (geai et alouette), confirmant les observations rapportées en 1866 par le Russe Vasily Danilewsky (21, 22).

Au terme réglementaire de son professorat, en 1894, Laveran, nouveau membre de l'Académie de médecine depuis 1893, sollicite sa nomination à la Chefferie de l'hôpital militaire de Vincennes pour pouvoir assister aux séances hebdomadaires de la société savante au sein de laquelle il vient d'être élu. Mais sa hiérarchie ne retient pas l'argument de ce médecin principal de première classe depuis seulement trois ans et elle l'affecte, tout d'abord comme médecin chef de la Place et de l'hôpital militaire de Lille, puis un an plus tard, comme directeur du service de santé du 11^e corps d'armée à Nantes. Muté à Nantes en 1895 où il est cantonné à des tâches administratives, Laveran n'attend qu'une occasion pour se rapprocher de Paris et celle-ci se présente en 1896 au moment de la retraite du directeur du 5^e corps d'armée d'Orléans ; malheureusement, sa demande de mutation est refusée et cette décision le conduit à demander prématurément sa mise à la retraite, à 51 ans (8).

V. - LA POURSUITE DES RECHERCHES SUR LES SPOROZOAIRES À L'INSTITUT PASTEUR

Voulant poursuivre ses recherches, Laveran se rapproche de l'Institut Pasteur où il rencontre Émile Duclaux, son directeur depuis 1895, et Émile Roux, son sous-directeur. Ce dernier a suivi une partie de ses études médicales à l'École du Val-de-Grâce jusqu'en 1877 et connaît Laveran dont il fut l'un des élèves (23) ; Roux le retrouve en 1889, comme auditeur du premier Cours de microbie technique qu'il a créé (24). La notoriété internationale de Laveran, qui se propose d'être chercheur bénévole, conduit à son intégration dans la prestigieuse institution et il devient, en 1897, chef de service honoraire dans le laboratoire dirigé par Élie Metchnikoff.

Inspiré et encouragé à la fois par Laveran et Manson, Ronald Ross, médecin britannique de l'*Indian Medical Service*, rapporte en 1898 que l'hématozoaire endoglobulaire des oiseaux décrit par Danilewsky peut être retrouvé dans la paroi de l'estomac de moustiques nourris de sang d'oiseaux infectés et que des oiseaux sains soumis aux piqûres de moustiques parasités développent alors une infection mortelle (25) ; cette découverte lui vaudra le prix Nobel de physiologie/médecine en 1902. Concomitamment en Italie, Giovanni Battista Grassi et Amico Bignami démontrent expérimentalement que ces mêmes insectes transmettent le parasite à l'Homme. Laveran entreprend alors, pendant l'été 1899, une enquête entomologique en Camargue et en Corse (26). Il constate que dans les localités où règne l'endémie palustre, il rencontre des anophèles tandis que dans celles qui sont salubres, il ne les trouve pas. La destruction des larves de ces moustiques, plus facile que celle des insectes parfaits vivant dans l'air, s'avère un

moyen de combattre efficacement le paludisme dans les régions insalubres ; Laveran démontre alors que l'huile répandue en couche très mince à la surface de l'eau tue les larves lorsque celles-ci viennent respirer à la surface, les gouttelettes d'huile s'introduisant alors dans leurs voies aériennes et les oblitérant (27). Son application est l'une des mesures permettant l'assainissement des régions palustres, mais la prophylaxie du paludisme repose avant tout sur la disparition des eaux stagnantes qui sont des gîtes larvaires, surtout à proximité des habitations. La destruction des larves par l'huile de pétrole (ou d'olives s'il s'agit d'eau de puits consommable) est adoptée par la Ligue corse contre le paludisme, fondée en 1902 sous l'impulsion de Laveran qui en est le président d'honneur, ainsi que les mesures prophylactiques individuelles validées par l'Académie de médecine (installation dans les maisons de toiles métalliques avec des mailles très fines sur les ouvertures extérieures, voire de moustiquaires hermétiques autour des lits, « quinzisation » non seulement curative mais aussi préventive pendant la saison des fièvres) (28, 29). Similairement, une ligue contre le paludisme voit le jour en Algérie et Laveran en est également le Président d'honneur (7).

Laveran va partager pendant plusieurs années un petit local de l'Institut Pasteur avec le zoologiste Félix Mesnil (1868-1938), préparateur depuis 1891 et qui devient chef de laboratoire en 1898. Spécialiste des annélides, Mesnil va collaborer avec Laveran et s'investir progressivement dans l'étude de protozoaires à partir de 1899. Laveran poursuit l'étude des hématozoaires endoglobulaires de diverses espèces animales (singe, vache, mouton, tortue d'eau, grenouille verte) et propose, lors du cinquantième de la Société de biologie, en 1899 (30), une classification de ces parasites à la lumière des connaissances acquises dans ce domaine par les parasitologues. Il les divise provisoirement, en raison de trop d'inconnues biologiques, en trois groupes. Le premier comprend l'hématozoaire du paludisme, les hématozoaires endoglobulaires des oiseaux et ceux du singe qui présentent une forme de reproduction asexuée et une forme de reproduction sexuée avec des flagelles constituant les éléments mâles. Dans le deuxième groupe, il range les hématozoaires endoglobulaires observés chez les bovidés, le mouton, le cheval et le chien. Par leur morphologie qui est simple, et par leur mode de reproduction réalisée par simple division, ces parasites diffèrent notablement de ceux du groupe précédent. Le troisième groupe est formé par les hématozoaires endoglobulaires des animaux à sang froid : grenouille, tortue de marais, lézards et ophiidiens. Arrivés à leur développement complet, ces parasites se présentent sous l'aspect de vermicules endoglobulaires ou libres dans le plasma, et mobiles. Ces trois groupes lui paraissent appartenir à trois genres : *Haemamoeba*, *Piroplasma* et *Haemogregarina* comprenant respectivement quatre, cinq et sept

espèces. Ils forment un ordre nouveau dans la classe des sporozoaires (aujourd'hui Apicomplexa), et selon Laveran, le terme *Haemocytozoa* employé dès 1885 par Danilewsky, paraît devoir être adopté. Au fil des ans, chacun des trois genres va s'enrichir d'autres espèces et, entre 1900 et 1905, Laveran décrit, seul ou avec Mesnil, dix nouvelles hémogrégarines de batraciens, chéloniens, ophiidiens et poissons (31). Outre les hémogrégarines, dont il va encore découvrir une dizaine de représentants après 1905, Laveran s'intéresse à d'autres sporozoaires et décrit avec Mesnil quelques espèces nouvelles de coccidies et leur mode de reproduction (sexuée et asexuée), de myxosporidies et de sarcosporidies (7).

VI. - À LA DÉCOUVERTE DES TRYPANOSOMATIDAE

À partir de 1900, Laveran et Mesnil s'adonnent à l'étude des trypanosomes, des protozoaires flagellés qui parasitent le sang de vertébrés. À la fin du XIX^e siècle, seules des infections du cheptel par ces parasites sont connues : le surra (causé par *Trypanosoma evansi*), qui frappe les équidés, bovidés et camélidés d'Inde et d'Asie du Sud-Est ; la dourine ou maladie du coït (provoqué par *T. equiperdum*), qui ne sévit que chez les équidés reproducteurs et existe en Afrique du Nord, en Asie mineure, au Levant et en Perse ; le

nagana ou maladie de la mouche tsétsé (due à *T. brucei*), atteignant, un peu partout en Afrique (mais surtout en Afrique de l'Est), les bovidés, les équidés et des camélidés. À ces trois trypanosomiasés vont s'en ajouter d'autres à partir de 1900 : le mal de Caderas (provoqué par *T. equinum*), une épizootie des équidés d'Amérique du Sud, la maladie des chevaux de Gambie (déclenchée par *T. dimorphon*), le galziéte (induit par *T. theileri*), une maladie de bovidés endémique dans une grande partie de l'Afrique du Sud. La trypanosomiasé humaine (engendrée par *T. gambiense*), communément appelée la maladie du sommeil, est endémique dans les bassins du Sénégal, du Niger, du Congo et du Nil supérieur (Figure 3) et son agent causal est mis évidence dans le liquide cébrospinal de malades ougandais par Aldo Castellani en 1902. Les premières recherches de Laveran et Mesnil sur la morphologie et la biologie (en particulier leur mode de division longitudinale) du trypanosome sont réalisées en prenant comme modèle *Trypanosoma lewisi*, le parasite du rat, qui n'est pas pathogène et qui reste viable pendant un mois et demi dans le sang défibriné maintenu à la glacière (32). Par la suite, ils étudient les hématozoaires flagellés dans les différents groupes de vertébrés (mammifères, batraciens, reptiles, poissons, oiseaux) découvrant de nouvelles espèces, et chez le rotengle, un poisson d'eau douce, un nouveau genre : *Trypanoplasma*. Par ailleurs, les deux pasteuriens réussissent à

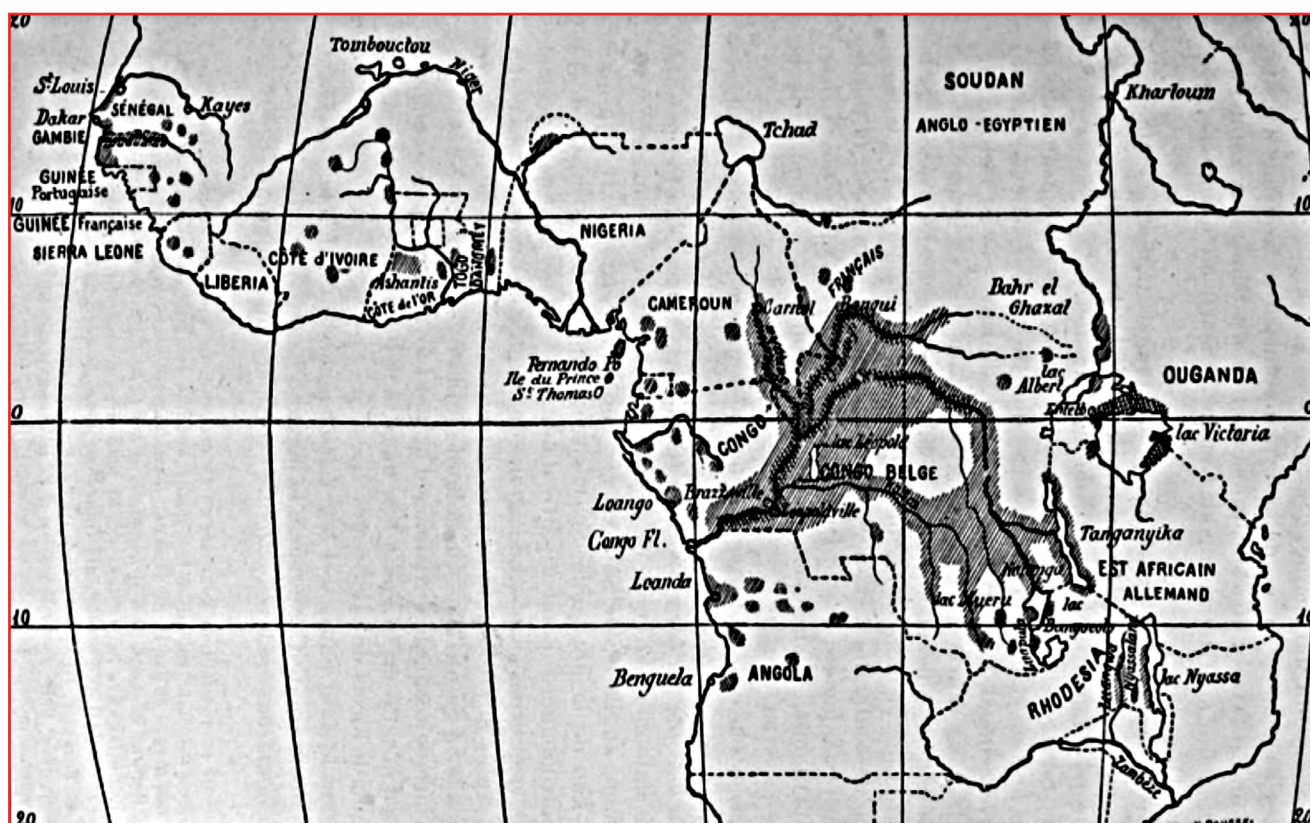


Fig. 3 - Carte de l'Afrique équatoriale donnant la répartition de la trypanosomiasé humaine (42).

Les hachures simples indiquent les régions où l'endémie est de faible intensité, les hachures croisées celles où l'endémie est d'intensité élevée.

se procurer à peu près tous les trypanosomes associés aux trypanosomias. Ils peuvent ainsi explorer les différents parasites, non seulement dans des préparations colorées permettant de préciser leur structure intime (Figure 4) mais aussi à l'état vivant et, par conséquent, d'étudier leur évolution dans un grand nombre d'espèces animales, de les comparer entre eux et de différencier plusieurs espèces confondues

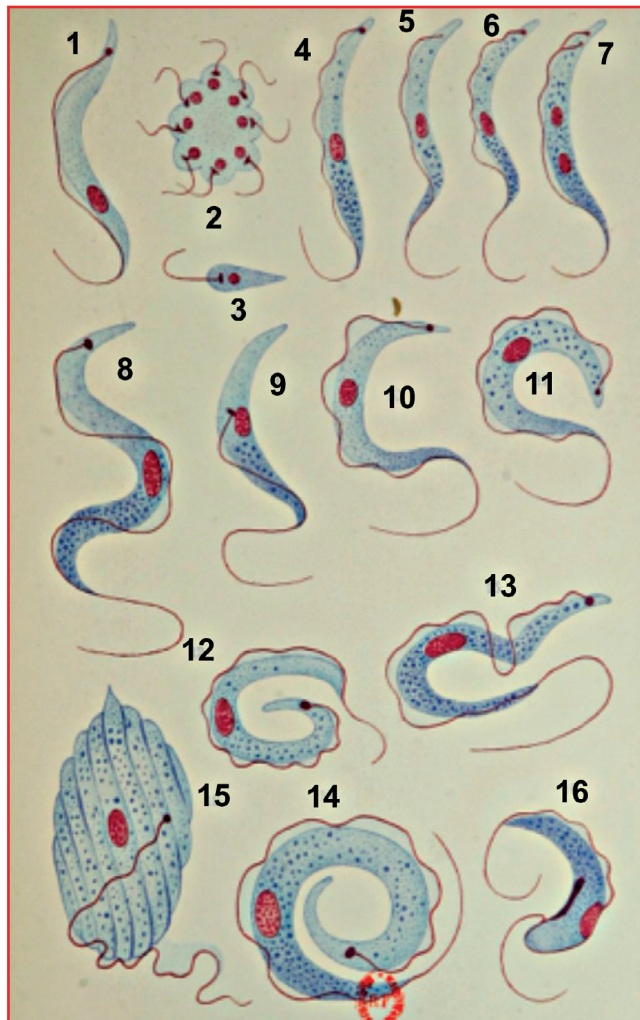


Fig. 4 - Morphologie de *Trypanosoma* spp. et de *Trypanoplasma borreli* (33).

Les trypanosomes sont colorés par le bleu Borrel (bleu de méthylène à l'oxyde d'argent) et l'éosine (12). Le protoplasme des parasites se colore en bleu clair, les noyaux se colorent en lilas ainsi que les flagelles, dans leur partie libre aussi bien que dans la partie qui borde la membrane ondulante ; le centrosome, à partir duquel part la membrane ondulante, prend une teinte violet-foncé un peu différente de celle du noyau ; la membrane ondulante reste incolore ou prend une teinte bleuâtre très pâle. Tous les éléments ont été dessinés à un grossissement de 2000 diamètres environ (excepté pour la figure 15, pour laquelle le grossissement est de 1400 diamètres).

1 : *T. lewisi* (rat) ; 2 : forme de division de *T. lewisi* ; 3 : *T. lewisi*, petite forme provenant de la dissociation d'une rosace ; 4 : *T. brucei* ; 5 : *T. equineum* ; 6 : *T. gambiense* ; 7 : *T. gambiense* en voie de division ; 8 : *T. theileri* ; 9 : *T. transvaaliense* ; 10 : *T. avium* (chouette) ; 11 : *T. damoniae* (tortue) ; 12 : *T. soleae* (sole) ; 13 : *T. granulorum* (anguille) ; 14 : *T. rajae* (raie) ; 15 : *T. rotatorium* (grenouille) ; 16 : *Trypanoplasma borreli* (rotengle).

par une épreuve d'immunité croisée. Les données sont colligées dans le *Traité Trypanosomes et Trypanosomias* qui paraît en 1904 (33). Afin de définir le traitement de la maladie du sommeil, Laveran évalue, chez des rats, des chiens et des singes infectés expérimentalement par *T. gambiense*, les performances d'un traitement mixte par l'acide arsénieux et le trypanroth (un dérivé de la benzo-purpurine) : trois à quatre traitements, à 8-10 jours d'intervalle, par de fortes doses des deux molécules assurent la guérison définitive des animaux (34, 35). L'acide arsénieux est finalement délaissé au profit de l'arsanilate de sodium, beaucoup moins toxique (d'où son nom d'atoxyl) et son administration (par voie hypodermique) combinée, en alternance à 24 ou 48 heures d'intervalle, avec celle du trisulfure d'arsenic (*per os*) traite efficacement une trypanosomias chez le cobaye (36). La maladie du sommeil, qui frappe aussi bien les Noirs que les Blancs en Afrique intertropicale, a pris une grande extension au Congo français (aujourd'hui République du Congo) et une mission d'étude, dont l'instruction médicale est fixée par Laveran, s'y rend en 1906 pour établir les mesures endiguant l'expansion de la maladie (37). Globalement, elles consistent à a) détruire des tsé-tsé et protéger l'Homme contre les piqûres de ces diptères hématophages selon des modalités voisines de celles proposées pour lutter contre le paludisme et b) isoler les sujets atteints de trypanosomias de la population saine afin qu'ils ne propagent pas la maladie (38).

À 62 ans (Figure 5), Laveran reçoit le prix Nobel de physiologie/médecine en 1907, d'un montant de près de 140 000 couronnes suédoises (équivalent en 2018 à ≈ 7 millions de couronnes suédoises ou ≈ 650 000 €) (40), pour ses travaux sur le rôle des protozoaires comme agents de maladies. Il fait don d'une grande partie du montant de ce prix pour la constitution du laboratoire des maladies tropicales dans l'habitation située au 96 rue Falguière, nouvellement acquise par l'Institut Pasteur pour s'agrandir. Laveran et Mesnil ainsi que leurs assistants disposent enfin de locaux de recherche convenables et d'annexes pour les animaux (écuries, chenil, volière, aquariums) (7). À l'instar de la *Society of Tropical Medicine of Philadelphia* fondée en 1903 et de la *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* créée en 1907 à Londres, la Société de pathologie exotique voit le jour la même année, à l'initiative de Laveran et Mesnil. Installée à l'Institut Pasteur, elle est présidée par Laveran (jusqu'en 1920) et Mesnil en est le secrétaire général (41). Les recherches sur les trypanosomes sont poursuivies dans le laboratoire de protozoologie et une dizaine de nouvelles espèces, pathogènes ou non, sont décrites dans la seconde édition du *Traité sur les trypanosomes* (42). L'ouvrage, qui paraît en 1912, est deux fois plus volumineux que le premier car la connaissance des trypanosomes et des trypanosomias a progressé à pas de géant en huit années ; notamment, la taxonomie et la biologie des vecteurs

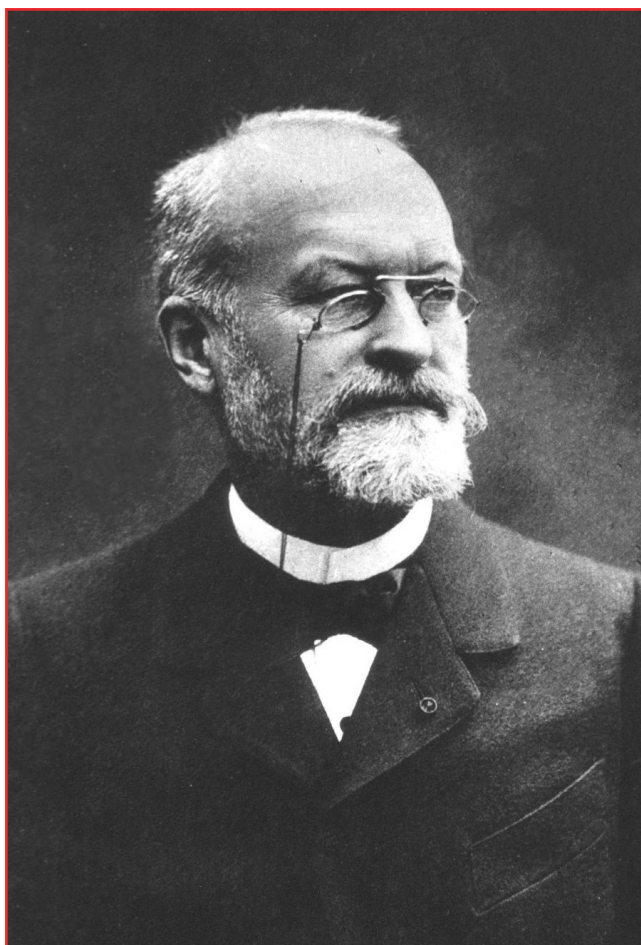


Fig. 5 - Portrait d'Alphonse Laveran, vers 1907.

« La vie de Laveran fut toute de labeur. Son histoire se confond avec celle de ses travaux. Ceux d'entre nous qu'il honorait de son amitié savaient que, sous des dehors un peu réservés et distants, il cachait une grande sensibilité d'âme. Il avait un caractère d'une inflexible droiture, une parole lente et réfléchie, avec des mots toujours justes que n'accompagnait aucun geste solennel. Sa physionomie, son regard clair, reflétait la sérénité et l'honnêteté de son intelligence. Il entourait ses recherches d'une discrétion silencieuse, jusqu'au moment où il se décidait à les publier » A. Calmette (39).

de ces parasites (glossines, mais aussi stomoxes et taons) sont mieux appréhendées et une nouvelle maladie humaine, sans rapport avec la maladie du sommeil, a été identifiée au Brésil, en 1909, par un jeune médecin de l'Institut Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro, Carlos Chagas.

Parallèlement, Laveran consacre des travaux à l'étude des *Leishmania* et réunit les connaissances sur ce parasite dans son dernier ouvrage qui paraît en 1917 (43). C'est en Algérie qu'il découvre l'une d'elles, le bouton d'Orient, lors d'un séjour de plusieurs mois à partir de la fin de l'année 1878 à l'hôpital militaire de Biskra où stationne le 3^e bataillon d'infanterie légère d'Afrique. Les lésions cutanées qu'il observe apparaissent toujours entre septembre et décembre, atteignent les hommes et les femmes de tout âge et siègent préférentiellement sur la face

et aux extrémités (mains, poignets, avant-bras, jambes, face dorsale des pieds) ; un malade est généralement porteur de plusieurs clous de Biskra, parfois jusqu'à 40 ! Le bouton d'Orient, qui peut se greffer sur une excoriation ou sur une lésion quelconque de la peau (brûlure, pustule vaccinale ou d'impétigo), revêt diverses formes : nodulaires pures, ulcérées bourgeonnantes, papuleuses, en plaques croûteuses sèches, voire érythémato-squameuses (44). Les lésions sont contagieuses mais quelle en est la cause ? Il faudra attendre une vingtaine d'années pour avoir la réponse à cette question avec la découverte, en 1903, par James Wright de *Leishmania tropica*, l'agent du bouton d'Orient, mettant à néant toutes les anciennes théories qui attribuaient cette dermatose aux conditions climatiques ou aux eaux de mauvaise qualité. Laveran réussit à obtenir expérimentalement une infection localisée à *L. tropica* ressemblant au bouton d'Orient chez le chien et divers cercopithèques ainsi que chez différents rongeurs (rat, cobaye, loir et gerbille) ; cependant selon lui, les malades atteints de boutons constituent le seul réservoir de virus. Mais comment la leishmanie est-elle transmise naturellement ? En raison de la localisation des boutons sur des parties du corps non protégées ou mal protégées par les vêtements, des insectes sont suspectés véhiculer le parasite : punaises, puces, poux, divers moustiques, mouches et moucheron (simulies et phlébotomes) : hélas en vain (45). Pourtant, les frères Sergent avec leurs collaborateurs de l'Institut Pasteur d'Algérie, finiront par prouver en 1921, alors qu'ils ont échoué auparavant à le démontrer, le rôle transmetteur des phlébotomes en écrasant sur leurs avant-bras scarifiés plus de 500 moucheron récoltés entre autres à Biskra (46).

Experts en protozoologie, Laveran et Mesnil sont à ce titre consultés par Charles Donovan pour connaître leur opinion sur la nature du parasite qu'il a observé dans les tissus d'Indiens atteints de kala-azar. À cette fin, il leur adresse des frottis de rate et de foie de malades que les pasteuriens colorent par la méthode au bleu Borrel et à l'éosine ; selon eux, il s'agit d'un nouveau piroplasma (*Piroplasma donovani*) (47), ce que réfute Ronald Ross qui considère que les corps de Leishman correspondent à un genre nouveau : *Leishmania* (48). Laveran retrouve *P. donovani* en grande abondance sur des frottis de rate d'un nourrisson décédé qui lui ont été envoyés par le Docteur Cathoire (La Goulette, Tunisie) : il présente cette observation lors de la séance du 22 mars 1904 de l'Académie de Médecine en concluant : « Des éléments parasitaires analogues à *P. donovani* ont été décrits dans les boutons endémiques de certaines régions des pays chauds, il y aura lieu par conséquent de rechercher s'il n'y a pas un rapport étiologique entre ces boutons et les accidents généraux observés par Leishman et Donovan aux Indes et par Cathoire en Tunisie » (49). Quelques années plus tard, Charles

Nicolle décrira, en Tunisie, le kala-azar méditerranéen ou infantile et son agent causal, *L. infanticum* (50).

À partir de 1920, la santé d'Alphonse Laveran décline et une longue maladie l'emporte le 18 mai 1922. Il est inhumé le 22 mai au cimetière parisien du Montparnasse auprès de sa mère décédée en 1900 ; sa sœur et son épouse le rejoindront quelques années plus tard dans le caveau funéraire. Une palme en bronze et une plaque en marbre commémorant le centenaire de la découverte de l'hématozoaire recouvrent la pierre tombale (Figure 6).

VII. - CONCLUSION

« Les découvertes exactes sont quelquefois accueillies avec un scepticisme absurde parce qu'elles ne cadrent pas avec les idées reçues, pendant que les pseudo-découvertes qui s'accordent avec les opinions courantes sont acceptées de tous, bien qu'elles reposent sur un très petit nombre de preuves » (16). Alphonse Laveran a dû batailler pour que sa découverte de l'agent causant le paludisme, accueillie avec indifférence voire dédain, soit finalement admise par la communauté médicale. Il a également souffert de l'ingratitude de sa hiérarchie militaire. Mais il eut sa revanche, ô combien glorieuse ! Il fut membre de l'Académie de médecine (qui voulut qu'il soit le Président de son centenaire en 1920), de l'Académie des sciences et de la *Royal Society of London*, Prix Nobel de Physiologie/Médecine, Président de la société de pathologie exotique, etc. L'hôpital d'instruction des Armées de Marseille porte son nom et l'entrée de l'École du Val-de-Grâce est située 1 place Alphonse Laveran !



Fig. 6 - Sépulture d'Alphonse Laveran au cimetière du Montparnasse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La plupart des articles cités sont téléchargeables gratuitement dans la bibliothèque numérique Gallica.

- (1) Laveran A. Traité du paludisme. Masson et C^e, Paris ; 1898 : 492 p.
- (2) <https://www.malariasite.com/history-literature/>
- (3) Hawass Z, Gad YZ, Ismail S, Khairat R, Fathalla D, Hasan N, et al. Ancestry and pathology in king Tutankhamun's family. *JAMA* 2010 ; **303** : 638-47.
- (4) Marciniak S, Prowse TL, Herring DA, Klunk J, Kuch M, Duggan AT, et al. *Plasmodium falciparum* malaria in 1st-2nd century CE southern Italy. *Curr Biol* 2016 ; **26** : R1220-2.
- (5) Cunha CB, Cunha BA. Brief history of the clinical diagnosis of malaria: from Hippocrates to Osler. *J Vector Borne Dis* 2008 ; **45** : 194-9.
- (6) Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. Éditions La Découverte, Paris ; 2002 : 416 p.
- (7) Phisalix M. Alphonse Laveran. Sa vie, son œuvre. Masson et C^e, Paris ; 1923 : 268 p. (Source : Bibliothèque nationale de France).
- (8) Camelin A. Considérations biographiques sur Alphonse Laveran (1845-1922). *Hist Sci Med* 1980 ; **14** : 377-82.
- (9) Roth F. La guerre de 1870. Fayard, Paris ; 2011 : 784 p.
- (10) Laveran A. Traité des maladies et épidémies des Armées. Masson, Paris ; 1875 : 736 p.
- (11) Laveran A. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. Baillière, Paris ; 1881 : 108 p.
- (12) Laveran A. Sur un procédé de coloration des noyaux des hématozoaires endoglobulaires des oiseaux. *C R Soc Biol* 1899 ; **51** : 249-52.
- (13) Tembhare P, Shirke S, Subramanian PG, Sehgal K, Gujral S. Exflagellated microgametes of *Plasmodium vivax* in human peripheral blood: a case report and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2009 ; **52** : 252-4.
- (14) Metschnikoff E. Remarks on carcinomata and coccidia. *Br Med J* 1892 ; **2** : 1273-6.
- (15) Petithory JC. À propos de la découverte de l'hématozoaire du paludisme par A. Laveran, Bône 1878 - Constantine 1880. *Hist Sci Med* 1995 ; **29** : 57-62.
- (16) Laveran A. Des hématozoaires du paludisme. *Ann Inst Pasteur* 1887 ; **1** : 266-88.
- (17) Laveran A. Traité des fièvres palustres. Octave Doin, Paris ; 1884 : 548 p.
- (18) To KK, Yuen KY. In memory of Patrick Manson, founding father of tropical medicine and the discovery of vector-borne infections. *Emerg Microbes Infect* 2012 ; **1** : e31.
- (19) Laveran A. Traité d'hygiène militaire. Masson, Paris ; 1896 : 895 p.
- (20) Laveran A. Au sujet de l'hématozoaire du paludisme et de son évolution. *C R Soc Biol* 1890 ; **42** : 374-8.
- (21) Laveran A. Des hématozoaires voisins de ceux du paludisme observés chez les oiseaux. *C R Soc Biol* 1890 ; **42** : 422-5.
- (22) Laveran A. Sur des hématozoaires de l'alouette voisins de ceux du paludisme. *C R Soc Biol* 1891 ; **43** : 383-6.
- (23) Roux E. Jubilé de Mr le Professeur A. Laveran. *Ann Inst Pasteur* 1915 ; **29** : 406-12.
- (24) Simonet M. Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité. *Feuilles de Biologie* 2018 ; **345** : 51-60.
- (25) Ross R. The role of the mosquito in the evolution of the malarial parasite. *Lancet* 1898 ; **152** : 488-90.
- (26) Laveran A. Paludisme et moustiques ; quelques faits recueillis dans le midi de la France et la Corse. *C R Soc Biol* 1900 ; **52** : 987-9.
- (27) Laveran A. Au sujet de la destruction des larves de moustiques par l'huile et le pétrole. *C R Soc Biol* 1900 ; **52** : 48-9.
- (28) Laveran A, Vallin E, Kelsch A, Railliet A, Blanchard R. Projet d'instruction pour la prophylaxie du paludisme. *Bull Acad Med* 1900 ; **43** : 580-7.
- (29) Battesti F. Comment on se défend contre le paludisme. Ligue contre le paludisme ; 1907 : 16 p.
- (30) Laveran A. Les hématozoaires endoglobulaires (*Haemocytozoa*). In Cinquantenaire de la Société de Biologie, volume jubilaire ; Masson et C^e, Paris 1899 : 124-33.
- (31) Laveran A. *Haemocytozoa*. Essai de classification. *Bull Inst Pasteur* 1905 ; **3** : 809-17.
- (32) Laveran A, Mesnil F. De la longue conservation à la glacière des trypanosomes du rat et de l'agglomération de ces parasites. *C R Soc Biol* 1900 ; **52** : 816-9.
- (33) Laveran A, Mesnil F. Trypanosomes et trypanosomias. Masson et C^e, Paris ; 1904 : 418 p.
- (34) Laveran A. Traitement mixte des trypanosomias par l'acide arsénieux et le trypanroth. *C R Acad Sci* 1905 ; **140** : 287-91.
- (35) Laveran A. Traitement mixte par l'acide arsénieux et le trypanroth des infections dues au *Trypanosoma gambiense*. *C R Acad Sci* 1905 ; **140** : 1081-4.
- (36) Laveran A, Thiroux A. Recherches sur le traitement des trypanosomias. *Ann Inst Pasteur* 1908 ; **22** : 97-131.
- (37) Laveran A. Au sujet d'une mission d'études sur la Maladie du sommeil. *C R Acad Sci* 1906 ; **143** : 865-6.
- (38) Laveran A, Thiroux A. La prophylaxie de la Maladie du sommeil. *Rev Sci* 1913 ; **51** : 577-81.
- (39) Calmette A. Alphonse Laveran (1845-1922). *Bull Soc Pathol Exot* 1922 ; **6** : 373-8.
- (40) <https://www.nobelprize.org/uploads/2019/04/prize-amounts-2019.pdf>
- (41) Chippaux A. La SPE a 100 ans – Notes pour servir à son histoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2008 ; **101** (3) : 157-211.
- (42) Laveran A, Mesnil F. Trypanosomes et trypanosomias. Masson et C^e, Paris ; 1912 : 1000 p.
- (43) Laveran A. Leishmanioses, kala-azar, bouton d'Orient, leishmaniose américaine. Masson et C^e, Paris ; 1917 : 521 p. (Source : Bibliothèque nationale de France).
- (44) Laveran A. Contribution à l'étude du clou de Biskra. *Ann Dermatol Syphil* 1880 ; **2^e série, Tome I** : 173-97.
- (45) Laveran A. Comment le bouton d'Orient se propage-t-il ? *Ann Inst Pasteur* 1915 ; **29** : 415-39.
- (46) Sergent Ed, Sergent Et, Parrot I, Donatien A, Béguet M. Transmission du clou de Biskra par le phlébotome *Phlebotomus papatasi* (Scop.) *C R Acad Sci* 1921 ; **173** : 1030-2.
- (47) Laveran A, Mesnil F. Sur un protozoaire nouveau (*Piroplasma donovani* Lav. et Mesn.), parasite d'une fièvre de l'Inde. *C R Acad Sci* 1903 ; **137** : 957-61.
- (48) Ross R. Further notes of Leishman's bodies. *Br Med J* 1903 ; **2** : 1401.
- (49) Laveran A. Présentation de parasite. *Bull Acad Med* 1904 ; **51** : 247-8.
- (50) Simonet M. Charles Nicolle, un pionnier de l'épidémiologie des maladies infectieuses. *Rev Biol Med* 2020 ; **353** : 51-61.