
LA THEORIE DE CHARLES NICOLLE SUR L'HISTOIRE NATURELLE DES MALADIES INFECTIEUSES

A l'occasion du centenaire du bulletin scientifique "Les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis" et pour commémorer ses cent années de publications, nous publions cet article qui retrace sommairement les travaux de Charles Nicolle et de ses collaborateurs.

INTRODUCTION

L'histoire scientifique des infections commence à la fin du XIX^e siècle lorsque la rage expérimentale fut reproduite sur des lapins d'élevage à partir du cerveau et de la salive d'un chien enragé (Galtier, 1868) et que les microbes, visualisés par le microscope optique depuis deux siècles, furent reconnus comme les seuls responsables des déséquilibres infectieux spécifiques (Pasteur, 1856-1877). Pasteur en France et Koch en Allemagne furent les chefs de file de la nouvelle doctrine scientifique de l'infection qui se réclame d'un même principe de base : à chaque infection, un agent causal microscopique vivant, le microbe.

La bactériologie allait ouvrir un champ d'investigation immense. De nombreux savants de diverses nationalités et dans tous les points du globe découvrirent, en très peu d'années, un grand nombre d' "êtres invisibles", et leur rôle pathogène spécifique fut démontré à partir de ce que l'on appelle communément les postulats de Koch.

Des réservoirs et des vecteurs jusque là insoupçonnés furent mis en évidence et de nouvelles maladies communes à l'homme et à l'animal furent répertoriées; les mécanismes physiopathologiques de l'infection commencèrent à être décrits avec la découverte de l'immunité, de l'antagonisme-synergie entre différents microbes et le bactériophage.

Cependant, on se rendait bien compte, dès cette époque, que beaucoup d'énigmes sur les infections subsistaient et ne pouvaient être résolus ne serait-ce que du fait des limites technologiques : la plupart des microbes (virus, bactériophages, certains micro parasites) ne pouvaient être visualisés faute de microscope suffisamment puissant ; les caractères d'un certain

nombre de microbes identifiés ne pouvaient être étudiés faute d'un milieu de culture approprié, tandis que les chromosomes, dans les noyaux des cellules des protozoaires, étaient décrits sans que leur fonction dans la réplication cellulaire ne soit connue. Les savants de l'époque s'interrogeaient sur l'origine des microbes, la nature des "virus filtrant" et tentaient de définir les espèces microbiennes avec toujours une même question sous jacente : pourquoi une même cause (un microbe) ne produit-il pas toujours un même effet et un même effet (lésion tissulaire spécifique) n'est-il pas toujours le produit d'une même cause?¹.

Charles Nicolle, en 1930, va fournir un nouveau système explicatif et conceptuel en rajoutant à la doctrine microbienne admise un autre principe, celui de l'évolution des microbes et des infections dans le temps et dans l'espace. Les microbes sont des êtres vivants donc susceptibles d'adaptation et de transformation et leur expression clinique qui est l'infection, est forcément changeante.

Il relie l'histoire des maladies infectieuses à celle des espèces microbiennes. Pour cela, il reprend la théorie de l'évolution du vivant (organismes complexes), développée par les naturalistes (Darwin), et va l'appliquer au monde des microbes (organismes simples) en recourant à une argumentation basée sur les faits d'observations cliniques, épidémiologiques et biologiques ainsi que tout le spectre des connaissances de l'époque et cela deux décennies avant l'ère génétique et l'identification des supports de l'hérédité découverts par Watson et Crick en 1953.

La présente étude se base sur les publications scientifiques de l'époque, les cahiers de laboratoire et la volumineuse correspondance scientifique de Charles Nicolle et se propose de dégager la genèse et les principaux aspects de la théorie générale des maladies infectieuses développée par Charles Nicolle entre 1893 et 1936.

GENESE DE LA THEORIE DE CHARLES NICOLLE

Dans ses récits autobiographiques, Charles Nicolle a mis en avant l'aspect irrationnel du processus de découverte chez le chercheur : intuition, révélation fulgurante, imagination. Pourtant, une revue d'ensemble de son œuvre montre une grande cohérence et une progression logique et didactique des idées et des hypothèses.

Charles Nicolle, adolescent, hésite entre des études d'histoire et de médecine et lorsqu'il choisit la seconde, il se destine à une carrière clinique. Mais, la découverte d'une surdité à l'âge de 19 ans le contraint à s'orienter vers la biologie². Dans toute son œuvre, on retrouve le souci de confronter des faits cliniques, épidémiologiques, biologiques et historiques afin de dégager une portée générale à partir des faits observés, isolés en apparence. Il fait l'expérience du pluralisme de l'infection dès ses premières années d'apprenti biologiste et clinicien à Paris et à Rouen, et trois constats s'imposent à lui :

- a- Une même maladie ne se manifeste pas de la même façon dans les différentes régions du globe. En 1895, Emile Roux, directeur du très prestigieux Institut Pasteur de Paris, confie à son élève, Charles Nicolle, une biopsie en provenance du Pérou pour un diagnostic bactériologique qui révèle le bacille de Koch. Le tissu appartenait à un Péruvien atteint de V  ruga, maladie qui se manifestait par des tumeurs cutanées hémorragiques et ulcérées (verrues) ou par des signes de miliaires pulmonaires rapidement mortelles. Ces manifestations de la tuberculose au Pérou différaient de celles qui prévalaient en Europe où dominaient les tableaux de primo infection et les localisations visc  rales³.
- b- Une même maladie infectieuse ne se manifeste pas de la même manière à travers les âges. La thèse de Charles Nicolle porte sur le chancre mou, et son intérêt pour la syphilis est doublement motivé par son expérience clinique et personnelle singulière: il défend, dès 1898, l'idée que le chancre syphilitique n'est pas pathognomonique de la maladie et n'a pas la signification qu'on lui donnait alors, celui d'une porte d'entrée de la maladie car, constate-t-il, il existe de nombreux cas de chancres multiples et leur localisation extra génitale n'est pas exceptionnelle. Par ailleurs, il entretient une relation sui-

vie (rencontres et correspondances) avec un des premiers syphiligraphes parisiens, son ami d'internat, Emile Leredde.

L'identification du Spirochète et surtout la mise au point du diagnostic sérologique en 1905 par Wasserman, a permis de faire le lien entre les formes précoces et les complications tardives de la syphilis mais aussi a révélé la forte prévalence de la maladie pendant sa période silencieuse ainsi que l'existence d'une syphilis congénitale. Ces nouvelles formes de la maladie à évolution lente ou même inapparente n'ont plus grand-chose de commun avec le "mal franc", maladie épidémique, très contagieuse et rapidement mortelle décrite au XVIème siècle et introduite d'Amérique par les conquistadors espagnols^{4,5}.

- c- Une même lésion spécifique peut être caus  e par des agents différents : les angines    fausses membranes étaient considérées comme pathognomoniques de la diphtérie. Il identifie d'autres germes possibles sur des malades ainsi que des associations microbiennes⁶.

Mais, c'est à Tunis que Charles Nicolle peaufine et finalise sa conception de l'infection. "Votre chef d'œuvre est d'avoir placé là votre vie" lui écrit Etienne Burnet dans sa dernière lettre du 26 juin 1935. En effet, Charles Nicolle quitte Rouen en 1903 pour assurer la direction de l'Institut Pasteur de Tunis jusqu'à sa mort⁷. Il y trouve un recueil de morbidité et de mortalité relativement développé pour l'époque, mis en place par Adrien Loir, son prédécesseur.

Charles Nicolle fait la connaissance d'une société orientale bigarrée: citadins musulmans, ch  r  tiens et juifs de divers rites et nationalités qui se côtoient au sein de villes qui s'europeanisent; nomades, organisés en tribus, qui parcourent le territoire avec leur bétail, leurs tentes et leur mode de vie ancestrale. Certains d'entre eux se sédentarisent au sein de douars, d'autres rejoignent la nouvelle classe laborieuse qui s'entasse dans les ribat des vieilles m  dinas et des quartiers réservés ou borj. En même temps que la civilisation humaine opérait ces transformations, la civilisation microbienne changeait de cap : des infections étaient en train de disparaître, tels le typhus exanthématique, la peste, la lèpre, la filariose, et de nouvelles faisaient surface telles la fièvre de Malte

(brucellose), la leishmaniose, la tuberculose, la fièvre boutonneuse méditerranéenne, tandis que d'autres connaissaient une recrudescence comme la rage. "La Tunisie, de part sa position géographique, terre de rencontre et d'échanges, creuset de civilisation, n'avait pas échappé aux invasions humaines et moins encore aux invasions microbiennes" comme l'a écrit Amor Chadly⁸.

Charles Nicolle va pouvoir observer les infections à l'état naturel sur une longue période et les étudier par la médecine expérimentale dont il deviendra le maître incontesté de son époque. Il introduit le cobaye comme animal de laboratoire parce qu'il est facile d'élevage mais aussi, écrit-il à Mesnil, parce que c'est un animal originaire du Nouveau Monde et qu'il n'a pas été en contact avec la civilisation microbienne du Vieux Monde méditerranéen - on savait à l'époque que c'était les "individus neufs" qui révèlent les pathologies existantes dans une communauté. Plus tard, le cobaye s'est révélé assez résistant aux Rickettsies, mais aussi très sensible aux Yersinias.

En laboratoire, il essaye de reproduire des infections expérimentales sur des vertébrés (y compris, l'homme!) et invertébrés et il élabore un premier modèle original d'infection naturelle: le typhus exanthématique. Il s'agit d'une équation épidémiologique simple: un seul réservoir, l'homme ; un vecteur unique : le pou. A partir de ce modèle référence, il va par raisonnement déductif résoudre les énigmes du polymorphisme des typhus mais aussi celui des infections plus complexes.

Les Tunisiens souffraient de "fièvres" diverses, la plupart d'origine infectieuse et, parmi elles, un certain nombre, telles que les rickettsioses ou les fièvres récurrentes, ne présentaient pas un caractère clinique ou pronostic particulier et n'attiraient pas l'attention des chercheurs, du fait sans doute de leur faible impact en santé publique. Pourtant, c'est à partir de ces maladies "inaperçues" et assez mal différenciées que Charles Nicolle essaye de redéfinir la notion de spécificité des infections et des espèces microbiennes⁹.

Après 30ans d'observation, d'expérimentation animale et de réflexions académiques, il développe une conception nouvelle et évolutive des infections dans laquelle on retrouve deux postulats de base : la loi de l'hérédité chez les microbes (non encore prouvée à l'époque) et la loi du hasard qui régle cette évolution¹⁰.

LES POSTULATS DE CHARLES NICOLLE

Les savants de l'époque tentaient de classer les espèces microbiennes à partir de certains critères morphologiques, biochimiques ou antigéniques mais qui restaient toujours insuffisants. D'une part parce qu'on n'avait pas encore visualisé les virus mais aussi parce qu'on avait découvert que certaines colonies bactériennes, issues d'une même souche, n'avaient pas un comportement homogène au cours de leur développement en milieu de culture (mise en évidence de variantes S, R et Ch chez le bacille de la tuberculose ou le pneumocoque). Charles Nicolle démontre aussi que certaines espèces, comme les spirochètes des fièvres récurrentes, présentaient un tel degré de spécialisation individuelle à l'état naturel qu'elles ne pouvaient être classées en famille microbienne et il va rechercher d'autres critères de la spécificité microbienne.

1^{er} postulat : des microbes porteurs de gènes- la mosaïque de pouvoirs- unicité d'origine des microbes.

L'hypothèse de l'existence d'une loi de l'hérédité dans le règne animal et végétal n'était pas toujours acceptée par les scientifiques au début du XX^{ème} ; elle était l'objet de recherches par quelques groupes anglo-saxons restreints (physiciens, chimistes, biologistes) qui enregistraient quelques avancées substantielles grâce notamment à l'application de découvertes toutes récentes sur les rayons X et la radioactivité.

Mais en bactériologie, dès la fin du XIX^{ème} siècle, l'idée de "darwinisme microbien" avait déjà germé dans l'effervescent laboratoire de Metchnikoff* à l'Institut Pasteur de Paris où Charles Nicolle fait un stage en 1893¹¹. Dans ses premières publications, on perçoit bien son adhésion à cette hypothèse. Ainsi, lorsque décrivant, en 1903, un des premiers microbes identifié par lui, l'hémogrégarine, dans le sang d'un lézard du sud tunisien, il parle de "relation étrange" entre les débris du globule rouge éclaté et le parasite qui lui reste accolé¹². Il s'acharne à reproduire le chancre mou, la syphilis et la lèpre sur un primate¹³; il va chercher l'origine du bacille de la lèpre dans les fonds marins chez les poissons et les mollusques à Djerba en essayant de reproduire la maladie à partir du produit d'un lépromme humain.

Il essaya de mettre en évidence un lien entre les espèces animales et les espèces microbiennes par l'observation naturelle : des échantillons d'animaux et de plantes sont capturés dans le sud tunisien entre 1903 et 1907 et leur organes et sang analysés en laboratoire. Il constate alors qu'une espèce parasitaire commune, l'hémogrégarine, est retrouvée dans de nombreux échantillons et qu'elle subit un certain nombre de transformations spécifiques suivant l'espèce animale examinée¹².

C'est en 1924, après qu'il eut montré l'origine virale de l'agent de la grippe¹⁴ et au terme d'une réflexion académique sur le lien entre les formes visibles et invisibles des microbes et entre les variantes microbiennes que Charles Nicolle conclut que la seule spécificité du microbe est son pouvoir pathogène ou virulence et que cette virulence est liée à un support matériel constitutif du microbe¹⁵. Il va faire de l'hérédité le postulat de base de sa conception sur l'infection. Ce faisant, il s'épargne la nécessité de la démontrer.

"Il me va falloir user de cette méthode dangereuse de déduction qui consiste à considérer un fait hypothétique comme probable (ou prouvé) parce que l'existence de ce fait fournit la seule explication logique d'autres faits, ceux-là réels et constatés"¹⁶.

Il définit les gènes comme "des éléments matériels constitutifs, très nombreux, reproductibles, avec chaque fois des variations plus ou moins importantes, responsables de la modification de leur virulence ou mutation". Son frère, Maurice Nicolle, brillant pasteurien de la première génération, utilisait l'expression imagée de "mosaïque d'antigènes" mais Charles, deux décennies plus tard, préférera celle de "mosaïque de pouvoirs" car dit-il les pouvoirs d'un microbe ne se résument pas à ses propriétés antigéniques¹⁰. Certains de ses raisonnements font l'effet aujourd'hui de pure spéculation : ainsi, par exemple, lorsqu'il tente d'établir un ordre dans l'échelle de la création dans lequel le bactériophage serait un élément intermédiaire entre la matière inerte et la vie, les "virus filtrants" seraient des fragments du matériel génétique des bactéries et protozoaires et ces derniers seraient plus proche du règne animal¹⁷.

Il est très possible que Charles Nicolle, grâce à son réseau dense d'amitiés cosmopolites, ait suivi avec

intérêt les travaux du "groupe mouche" de Morgan sur la génétique bien qu'il ne les aborde jamais dans ses articles.

2^{ème} postulat : la loi du hasard- diversité des destins microbiens

Ayant rétabli l'unicité microbienne par phylogénie, Charles Nicolle devait expliquer l'extrême polymorphisme de l'expression clinique et épidémiologique des infections. Il pose alors un deuxième postulat qui distingue ses conceptions de celles de certains naturalistes finalistes de son époque : il n'y a pas, dit-il, de loi mathématique (mendélienne) sous jacente à l'évolution des microorganismes vivants qui sont des organismes sans autonomie, tributaires de leur environnement. C'est le hasard et non la logique ou une sorte de "démon organisateur" qui régule les événements microbiologiques naturels. C'est l'histoire de la circulation des microbes dans la nature et à travers les âges, les hasards des rencontres entre le microbe et différents hôtes et leur co-adaptation millénaire qui expliquent le présent de l'infection chez l'individu et dans la collectivité. En général, chaque microorganisme n'est adapté qu'à une espèce d'hôte mais en cours d'évolution, du fait par exemple de contacts fréquents entre différentes espèces animales vertébrés et invertébrés ou avec d'autres congénères microbiens, d'un tropisme tissulaire particulier au sein d'un organisme hôte occasionnel, le germe peut secondairement s'adapter à d'autres espèces grâce aux mutations, définies comme "des variations génétiques plus importantes qui se transmettent aux nouvelles générations de manière stable". Ce challenge ne sera gagné qu'après de multiples tentatives infructueuses débouchant sur des impasses épidémiologiques ou biologiques avec la mort de la colonie microbienne mutée. Les mutations sont le fait de hasards exceptionnels non reproductibles ; elles représentent une nouvelle étape dans l'histoire du microbe et marquent la naissance d'une nouvelle maladie autonome sans lien avec la maladie ancêtre : c'était le cas du typhus exanthématique. Les épidémies chez l'homme sont le fait de hasards mais qui se répètent et les endémies sont des états d'équilibres aléatoires sans cesse menacés par la lutte à l'issue incertaine que se livrent les êtres vivants pour assurer leur survie.

Partant de ces postulats Charles Nicolle restitue à l'infection sa dimension dynamique et historique et, par une argumentation dense, va dégager quelques lois d'évolution de l'infection dans cet univers invisible où, par définition, l'anarchie est de règle. Il va proposer une nouvelle interprétation de faits cliniques, biologiques et épidémiologiques et aider à la reconstitution de l'histoire antérieure des infections.

LES STIGMATES BIOLOGIQUES DE L'HISTOIRE INFECTIEUSE

Chaque maladie infectieuse suit une évolution cyclique millénaire avec une naissance, une vie et un déclin. Et à chaque étape de cette évolution, les manifestations cliniques et épidémiologiques diffèrent. Ces variations sont fonction de la biologie du réservoir et/ou du vecteur, de l'adaptation du pathogène avec les organismes hôtes et leur mosaïque immunitaire, des caractères intrinsèques du pathogène et de son environnement. L'infection a toujours une triple dimension : individuelle, collective et historique. Les deux premières peuvent être étudiées par des outils connus : la clinique, le laboratoire, l'épidémiologie. L'aspect historique est plus difficile à connaître car il se base sur des vestiges matériels (nécropole) pas toujours compréhensibles ou des documents écrits pas toujours disponibles ou fiables ou complets. Néanmoins, cette histoire laisse des stigmates biologiques qu'il est possible de déceler. Ainsi, Charles Nicolle ébauche avec une assez grande précision l'histoire des typhus mais aussi d'autres infections.

a- stigmates immunologiques :

l'étude des réactions spécifiques à un pathogène permet de reconnaître si un sujet ou une collectivité a présenté ou non une atteinte antérieure d'une infection donnée. L'étude des associations microbiennes et des réactions antigéniques croisées est aussi révélatrice de l'histoire microbienne. Ainsi, le typhus exanthématique est né d'une adaptation du typhus murin à l'organisme du pou humain à une période précise de l'histoire, celle de la migration de communautés polynésiennes, il y a plusieurs milliers d'années, et ceci est révélé par la signature biologique particulière de rickettsia prowazaki qui présente une immunité croisée spécifique avec une souche particulière de

proteus X19 qui n'est retrouvée qu'en Malaisie, réaction tellement spécifique qu'elle est à la base du test diagnostic sérologique du typhus^{10,18}.

Il existe une réaction commune assez stable des espèces animales aux espèces microbiennes dont on peut tirer des renseignements: une certaine résistance d'un organisme hôte exprime un contact ancien avec le germe ou germes apparentés à l'échelle des siècles et des millénaires. L'intensité de cette réaction permet d'établir une hypothèse sur les grandes étapes de la trajectoire du germe. Par exemple, le pou est plus sensible aux Rickettsies que la puce de rongeur ; son adaptation est probablement postérieure et le typhus murin dont le vecteur est la puce de rat est l'ancêtre du typhus exanthématique humain dont le vecteur est le pou. Mais aussi dans la nature, ce sont les espèces résistantes qui sont des réservoirs potentiels d'un pathogène car elles peuvent conserver l'agent tandis que les espèces sensibles disparaissent. Cette loi a permis de résoudre la question du modèle de pérennisation de certaines maladies dans leurs foyers naturels comme la peste. Une grande sensibilité exprime un contact récent entre l'agent et l'hôte et beaucoup d'exemples l'illustrent : la variole exportée d'Europe au XVI^{ème} siècle sur le continent américain a exterminé les populations indiennes qui n'ont jamais été au contact avec la vaccine, les maladies tropicales tels le paludisme, la fièvre jaune, la dengue, le typhus exanthématique, ont été révélées par les nouveaux migrants européens du XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècle. Mais aussi et, par déduction, si en laboratoire le cobaye se montre si sensible à l'agent de la peste et aux yersinias c'est que ces infections étaient probablement inconnues du Nouveau Monde jusqu'à une période récente.

Charles Nicolle conclut de ces observations que la classification des microbes en fonction de leurs caractères physico chimiques ou morphologiques n'a pas un grand intérêt pour comprendre l'infection et que ce qui importe c'est le comportement du pathogène au sein de l'organisme hôte.

b- stigmates cliniques :

certaines infections portent des "signatures cliniques" originelles que l'on peut déceler: le tréponème pâle de la syphilis serait en fait à l'origine un Spirochète transmis par une mouche du Nouveau Monde non

identifiée et le chancre syphilitique n'est pas une porte d'entrée mais une signature clinique rappelant la piqure et le tropisme tissulaire cutané primitif des Spirochètes, agents à transmission vectorielle. Les formes cliniques d'une infection sont révélatrices du stade évolutif de cette infection à travers les âges. Une grande fréquence de formes graves et mutilantes se rencontre au moment de l'expansion d'une maladie infectieuse dans une population et les formes bénignes ou localisées se multiplient au moment du déclin historique de cette infection. Ainsi, en Europe au XIX^{ème} siècle, la tuberculose, la syphilis, les broncho pneumonies présentaient de plus en plus de formes atypiques et localisées ; le typhus exanthématique en Afrique du Nord au XX^{ème} siècle se manifestait de plus en plus par des formes inapparentes; la brucellose chez la chèvre au XIX^{ème} se révélait par une mammite non mortelle alors que chez la vache, hôte plus récent, elle produisait des avortements plus graves. De même, le cobaye en laboratoire présentait des formes inapparentes ou localisées de typhus expérimental révélant l'ancienneté des typhus dans le Nouveau Monde^{9,19}.

c- Stigmates biologiques :

Il semble aujourd'hui incontestable que la découverte la plus importante de Charles Nicolle est celle de l'infection inapparente. Non pas parce qu'il a été le premier à la décrire sur le cobaye typhique, en 1911, mais parce qu'il a compris, dès 1917, ses implications épidémiologiques. Il démontre que les infections inapparentes sont en fait le mode de conservation naturel de la plupart des germes dans la nature, leur importance dans l'immunisation collective des populations ainsi que leur signification du point de vue de l'histoire naturelle des infections. Elles sont le signe ou bien de la naissance ou bien du déclin d'une maladie infectieuse à travers les âges¹⁹. Les infections peuvent disparaître par stérilisation ou tarissement de leur réservoir comme la variole avec la vaccination ou le typhus exanthématique avec la disparition du pou. Mais, la plupart continue à survivre sous formes d'infections inapparentes bien tolérées ou de saprophytes communs au sein de leur réservoir d'origine. Elles peuvent réapparaître dans des circonstances particulières : déficit immunitaire, co-infection, mutation et changements dans l'écologie du réservoir ou

du vecteur. L'adaptation d'un pathogène à un nouvel hôte est le point de départ d'un nouvel épisode de l'histoire de l'infection comme ce fut le cas du typhus au moment de son adaptation au pou humain. Mais aussi, l'infection inapparente est le signe de l'émergence d'une infection nouvelle. Ainsi, Charles Nicolle prophétisait la survenue de nouvelles infections et de nouveaux pathogènes : "Nous n'aurons jamais la certitude sur la façon dont les maladies infectieuses ont débuté. Lorsqu'il en paraîtra de nouvelles, nous n'aurons notion de leur existence que le jour où le nombre de cas déclarés imposera la connaissance d'un mal nouveau ; les circonstances même du début nous échapperont tout autant que lorsque nous les cherchons pour une maladie millénaire"¹⁹. L'étude de la biologie du réservoir et du vecteur permet aussi de reconstituer avec une assez grande fiabilité les aires de diffusion d'un pathogène : le typhus exanthématique n'a jamais dépassé les frontières subtropicales car le pou ne supporte pas la chaleur et meurt instantanément en cas d'infestation.

d-Stigmaté épidémiologique :

L'étude de la répartition de la maladie dans le temps et l'espace au sein de populations et sous populations humaines permet de retenir des hypothèses et d'en éliminer d'autres en matière de rétro-diagnostic. L'homme est au centre de l'histoire microbienne : c'est lui qui, par son ignorance ou par sa négligence, provoque sa rencontre avec le pathogène, c'est lui encore qui, le plus souvent, bouleverse les équilibres de la nature en domestiquant des animaux, en exterminant des espèces, en privant d'espace de survie d'autres espèces. L'étude des habitudes et des actions humaines fournit des explications à des événements épidémiologiques passés ou présents^{10,20}. Et, par un "effet miroir", le microbe est une sorte de monument historique : sa présence ou son absence dans un lieu donné est révélateur des habitudes humaines passés ou présentes. Cette idée est retrouvée en filigrane dans les écrits de Charles Nicolle à propos du Spirochète hispano marocain ou de la rage.

Charles Nicolle a ainsi défini de nouveaux repères temporo-spatiaux communs à l'histoire microbienne et humaine. Ainsi, à travers les âges, il oppose le Vieux Monde de l'Eurasie -Afrique au Nouveau Monde de l'Amérique ou encore à l'Ancien Monde des

nomades aux origines préhistoriques cosmopolites. Il définit aussi des sous ensembles comme l'Afrique du Nord avec l'Egypte qu'il assimile à une presqu'île séparée de l'Afrique par la bande du désert et de l'Europe par la mer. Il regroupe les maladies infectieuses à partir de critères historiques d'adaptation aux vertébrés et invertébrés introduisant une nouvelle conception de la systématique microbienne^{19,21}.

CONCLUSION: VALEUR PREDICTIVE ET ACTUALITE DE LA THEORIE

Il eut été certainement difficile d'élaborer une théorie plus puissante et plus complète que celle qu'a développée Charles Nicolle en 1930, compte tenue des connaissances scientifiques cumulées à cette époque. Les recherches ultérieures ont prouvé la justesse des postulats de Charles Nicolle et de ses lois d'évolution des infections : découverte des gènes, identification et nature génétique des virus et du bactériophage, rôle des infections inapparentes dans l'éco-épidémiologie des maladies infectieuses. La validité de la théorie de Charles Nicolle est aussi dans sa portée prédictive car la variole a disparu par la vaccination, le typhus exanthématique par l'éradication du pou et de nouvelles maladies sont apparus dans les conditions décrites par Charles Nicolle : SIDA, SRAS, encéphalite spongiforme bovine, virus Ebola. On pense aussi à la brucellose qualifiée de maladie d'avenir par

Charles Nicolle et dont l'agent a actuellement envahi les fonds marins, aux maladies émergentes ou ré-émergentes comme la grippe aviaire, la dengue, la peste, le paludisme.

Bien entendu, la génomique apporte infiniment plus de précision et de certitude dans notre connaissance actuelle des microbes mais la nouvelle taxonomie basée sur la "signature génomique" des microbes ne rejoint-elle pas celle déjà proposée par Charles Nicolle qui, déjà, affirmait que le seul critère de spécificité est la virulence. C'est dire que ces découvertes récentes n'ont pas modifié le cadre conceptuel global défini par Charles Nicolle et le concept nouveau de pathocénose s'y intègre tout à fait, voire est abordé dans son argumentation. L'avènement de la thérapie génique avec ses conséquences sur le cours naturel des infections ainsi que tous les problèmes nouveaux posés par la généralisation des antibiotiques (antibiorésistance, sous identification de certaines infections, biais dans le diagnostic bactériologique) sont des facteurs nouveaux à prendre en compte dans l'étude à long terme de l'évolution des maladies infectieuses.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement notre maître, le Professeur Amor Chadly, ancien directeur de l'Institut Pasteur de Tunis d'avoir accepté avec autant de gentillesse, de contribuer à la correction du manuscrit.

Kmar Ben Néfissa

Groupe d'Etude en Histoire de la Médecine

E-mail : salwa.chater@pasteur.rns.tn

REFERENCES

Documents primaires :

- Correspondance Charles Nicolle- Mesnil : 1903-1907
- Correspondance : Leredde- Charles Nicolle : 1905-1926
- Correspondance : Burnet-C. Nicolle : 1920-1935
- Cahiers de laboratoire de Charles Nicolle : 1904- 1907

Articles et ouvrages

- 1- **Burnet Etienne.** Microbes et toxines. Introduction d'Elie Metchnikoff, Ernest Flammarion éd, Paris, 1911.
- 2- **Huet Maurice :** le pommier et l'olivier. Charles Nicolle, une biographie (1866- 1936). Préface : A Halbout, Saurampt Médical éd, 1995.
- 3- **Charles Nicolle** (1898). Note sur la bactériologie de la Verruga du Perou. Ann. Institut Pasteur, t.XII, 591.
- 4- **Charles Nicolle.** Recherches sur le chancre mou. Thèse Doctorat, Paris, 1893.
- 5- **Charles Nicolle** (1903). Recherches expérimentales sur l'inoculation de la syphilis au singe (bonnet chinois). Ann. Institut Pasteur, t.XVII, 636.
- 6- **Charles Nicolle et A.Herbert** (1897). Contribution à l'étude des angines à fausses membranes. Les angines à bacille de Friedländer. Ann. Inst. Pasteur, t.XI, 67.
- 7- **Pelis Kim:** Pasteur's Imperial Missionary : Charles Nicolle (1866-1936) and the Pasteur Institute of Tunis, Doctor of Philosophy, The Johns Hopkins University, Batimore, Maryland, 1995.
- 8- **Chadli Amor** (1986.) Charles Nicolle et les acquis de sa pensée scientifique. Bull. Acad. Nat. Méd., 170 (2), 273-280, séance du 25 février 1986.
- 9- **Charles Nicolle et L. Blaizot** (1912). Réceptivité des animaux de laboratoire au spirochète de la fièvre récurrente du Nord de l'Afrique (mémoire complet) Arch. Inst. Pasteur Tunis, tVII, 17
- 10- **Charles Nicolle.** Destin des Maladies Infectieuses, Librairie Felix Alcan éd., Paris, 1937 (ouvrage).
- 11- **Lot Germaine :** Charles Nicolle et la biologie Conquérante, avant propos de Jean Rostand, Seghers éd, Paris, 1961.
- 12- **Charles Nicolle et Ch. Comte et E. Conseil** (1909-II). Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. C.R. Acad. Sc., t.CXLIX, 486.
- 13- **Charles Nicolle** (1899). Nouvelles recherches sur le chancre mou. Reproduction expérimentale du chancre mou chez le singe. C.R. Soc. Biol., t.LI, 778.
- 14- **Charles Nicolle et Ch. Lebailly** (1918-II). Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe. C. R. Acad. Sc., t.CLXVII, 607.
- 15- **Charles Nicolle** (1925). Sur la nature des virus invisible, origine microbienne des infra microbes. Arch. Inst. Pasteur Tunis, XIV, 105-120.
- 16- **Charles Nicolle** (1935). Constitution des cultures pures et des virus en éléments vivants : associations de virus- variantes chez les infra microbes. Arch. Inst. Pasteur Tunis. XXIV, fasc. 2, 139-178.
- 17- **Charles Nicolle** (1935). Du vain débat de l'unité ou de la pluralité des agents pathogènes apparentés, en particulier des infra microbes que des caractères essentiels rapprochent. Arch. Inst. Pasteur Tunis, XXIV, fasc. 3 et 4, 409-419.
- 18- **Charles Nicolle** (1932). Un argument d'ordre médical en faveur de l'opinion de Paul Rivet sur l'origine océanienne de certaines tribus indiennes du nouveau monde. Journal des Américanistes, Nouvelle série, t.XXIV, 225-229.
- 19- **Charles Nicolle** (1933). Unité ou pluralité des typhus (rapport introductif). Bull. Soc. Path. Exot., t.XXXVI, 316.
- 20- **Charles Nicolle** (1935). Signification des infections inapparentes, Arch. Inst. Pasteur Tunis, t.XXIV, fasc.1,1-7.
- 21- **Charles Nicolle et Ch. Comte** (1908-I). Origine canine du Kala-Azar, cultures, inoculation au chien, étiologie. C. R. Acad. Sc., t.CXLVI, 498.
- 22- **Charles Nicolle** (1916). Identité des virus exanthématique africain et balkanique. Bull. Soc. Path. Exoti., t.IX, 402.