

Charles Nicolle, un pionnier de l'épidémiologie des maladies infectieuses

M. SIMONET*

RÉSUMÉ

Médecin né en 1866 dans une famille rouennaise, Charles Nicolle quitte sa Normandie natale avec amertume en 1902 pour la Tunisie où il prend la direction de l'Institut Pasteur de Tunis, nouvellement créé ; il le dirigera pendant 33 ans, jusqu'à sa mort en 1936. Ses premières années de recherche en Tunisie, consacrées aux maladies infectieuses exotiques, ont été extrêmement fécondes : il identifie la leishmaniose viscérale infantile, l'agent responsable (*Leishmania infantum*) et son réservoir canin, découvre un nouveau protozoaire, *Toxoplasma gondii*, et démontre le rôle du pou dans la transmission à l'Homme des agents du typhus exanthématique ainsi que de la fièvre récurrente mondiale. Ses travaux sur la prévention du typhus épidémique et la mise en lumière qu'une infection puisse être inapparente ont été à l'origine du prix Nobel en médecine/physiologie qui lui a été décerné en 1928 : Charles Nicolle, l'un des pionniers de l'épidémiologie des maladies infectieuses, deviendra le premier microbiologiste français ainsi honoré.

MOTS-CLÉS : Institut Pasteur de Tunis, *Leishmania*, kala-azar, bouton d'Orient, *Toxoplasma gondii*, typhus exanthématique, fièvres récurrentes, pou, tique, ornithodore.

I. - INTRODUCTION

En 1546, le médecin, philosophe et poète italien Girolamo Fracastoro émet, dans son ouvrage *De Contagione et Contagiosis Morbis*, une théorie sur la propagation des maladies contagieuses de l'Homme véhiculées par des semences vivantes et invisibles, les *seminaria contagionis*. Elle est proposée sans aucune preuve scientifique puisque le microscope optique, permettant leur observation, n'est inventé que deux siècles plus tard par Antoni van Leeuwenhoek. Selon les maladies, les *seminaria contagionis* sont transmises d'un malade infecté à une personne saine par un contact direct ou indirectement par l'air, par des vêtements ou divers objets. Cette théorie énoncée au XVI^e siècle par ce visionnaire est oubliée ou raillée avec le temps et, plusieurs siècles plus tard, on explique encore la contagion par des miasmes, des

gaz délétères ou encore des émanations se dégageant des matières organiques en putréfaction... jusqu'à ce que Louis Pasteur découvre, au tout début de la seconde moitié du XIX^e siècle, l'implication d'organismes vivants microscopiques dans les processus de fermentation et de putréfaction ainsi que dans la survenue de maladies du ver à soie et suspecte une même origine pour les maladies contagieuses humaines (1). La chasse aux microbes est alors ouverte et sont identifiés avant la fin du siècle, pour ne citer que les plus emblématiques, ceux à l'origine de la fièvre typhoïde (Bacille d'Eberth, 1880), de la tuberculose (bacille de Koch, 1882), du choléra (1883), de la diphtérie (bacille de Klebs-Löffler,

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

1884), du tétanos (bacille de Nicolaïer, 1884), de la peste (bacille de Yersin, 1894) et de la dysenterie (bacille de Shiga, 1897). La possibilité de cultiver ces microorganismes permet alors de connaître, outre la physiopathologie des infections qu'ils provoquent, le mode de contagion de l'Homme. L'un des pionniers français dans la recherche épidémiologique des maladies infectieuses, dont les découvertes dans le domaine lui ont valu un Prix Nobel de médecine/physiologie, est Charles Nicolle.

II. - NUL N'EST PROPHÈTE EN SON PAYS

Charles Nicolle naît à Rouen le 21 septembre 1866. Issu d'une vieille famille normande du côté paternel, il est le deuxième fils d'Eugène Nicolle, médecin des hôpitaux, et d'Aline Louvrier, après Maurice né quatre années auparavant. Un second frère, Marcel, voit le jour en 1871. L'enfance de Charles est morne, sans distraction, et la différence d'âge avec ses deux frères fait qu'il ne partage aucune activité avec eux. Néanmoins, il voue une admiration sans borne à son frère aîné qui est surdoué et, à l'évidence, le complexe : « je suis le second des Nicolle » dira-t-il plus tard. Charles est un bon élève au Lycée Corneille de Rouen, brillant plus en littérature et en histoire que dans les matières scientifiques. Mais Eugène Nicolle a décidé de l'avenir de Charles, comme de celui de Maurice : ces deux fils seront médecins (2).

Charles entreprend dès 1884 des études médicales, les trois premières années à Rouen, puis les suivantes à Paris. Dès leur début, Charles manifeste une perte de l'acuité auditive qui compromet son auscultation cardiaque et respiratoire des malades. Cette surdité débute et s'aggrave avec le temps et influencer son orientation médicale vers la dermatologie-vénérologie et la microbiologie qui est en plein essor en cette fin du XIX^e siècle (2). Il prépare le concours de l'internat en médecine des hôpitaux de Paris et est nommé en 1889 (3). Prenant exemple sur Maurice qui a suivi, en 1890, le cours de microbie technique créé un an plus tôt à l'Institut Pasteur avant d'y devenir préparateur, Charles va assister au cours de Monsieur Roux. Cet enseignement, alors unique au monde, dure environ cinq semaines et les leçons (auxquelles font suite des travaux pratiques) sont dispensées chaque jour à 13 heures, un horaire permettant ainsi à Charles d'exercer sa fonction d'interne en médecine, le matin (4). En juillet 1893, Charles Nicolle soutient à la faculté de Médecine de Paris sa thèse de doctorat consacrée à ses recherches sur le chancre mou, sous l'égide d'Émile Roux. Il y fait état de la morphologie et des procédés de coloration du « virus » de l'ulcère vénérien observé dans du pus par Augusto Ducrey en 1889, ainsi que la distribution du « strepto-bacille » dans les tissus en s'appuyant sur une série de coupes de chancre à toutes les périodes de son évolution.

Charles Nicolle revient dans sa ville natale en 1894 où il est nommé médecin-adjoint des hôpitaux et professeur suppléant de pathologie et clinique médicale à l'École de médecine. Il veut dynamiser les recherches dans les maladies infectieuses au sein du petit laboratoire dont il a la responsabilité, mais le directeur de l'École de médecine de Rouen Raoul Brunon élu à la fin de l'année 1895 et jaloux du succès du cours de microbiologie médicale créé par Nicolle, entrave leur développement par tous les moyens : ainsi, il détourne le produit de la souscription prévue pour la préparation du sérum antidiphthérique et refuse l'agrandissement du laboratoire. En 1900, Nicolle prend la direction, outre du service des vieillards, de celui des maladies cutanées et vénériennes de l'Hospice Général de Rouen, et il entreprend un plan d'action reposant sur l'information pour lutter contre ces maladies dites alors « honteuses ». Ses relations avec le directeur de l'établissement deviennent conflictuelles car il s'insurge contre les mesures disciplinaires inhumaines imposées par ce dernier aux prostituées syphilitiques, rebuts de la société bien-pensante rouennaise. En 1900, il fonde avec quelques amis la *Revue Médicale de Normandie* concurrençant *Normandie Médicale* dirigée par Brunon, ce qui n'améliore pas les relations entre les deux hommes ! Conséquence : le directeur de l'École de médecine refuse de proroger, en 1902, son mandat de professeur suppléant (2, 5, 6). Cet événement va inciter Nicolle à quitter sa Normandie natale avec amertume. « Adieu, cher hôpital, cher Rouen, ville épique, adieu amis, projets de toujours, adieu petit laboratoire ; les efforts d'un débutant ne pouvaient en si peu de temps secouer une indifférence si ancienne. Il faut porter ailleurs ces dieux, mes espoirs » (7).

III. - EN ROUTE POUR LA TUNISIE

En 1893, Émile Duclaux, sous-directeur de l'Institut Pasteur, propose de créer à Tunis à la demande de l'Administration du protectorat français de Tunisie (institué en 1881), un laboratoire pour aider les vigneron français, venus s'installer dans le pays, à améliorer leurs procédés de vinification. Y sont successivement adjoints en 1894, un laboratoire de bactériologie, un institut antirabique, un centre vaccino-gène et un laboratoire d'analyses médicales, l'ensemble étant établi dans une dépendance du Contrôle Civil et sous la responsabilité d'Adrien Loir, neveu par alliance de Louis Pasteur (8). L'Institut Pasteur de Tunis est créé par un décret beylical signé le 14 février 1900 par Ali III Bey, possesseur du beylicat (royaume) de Tunis, promulgué et mis en exécution par le ministre plénipotentiaire, résident général de France en Tunisie. Adrien Loir quitte Tunis, pour des raisons personnelles en juin 1901. Après une direction intérimaire assurée par Édouard Ducloux,

vétérinaire militaire hors cadre, Émile Duclaux, devenu directeur de l'Institut Pasteur après le décès de Louis Pasteur (1895), propose la direction de l'Institut Pasteur de Tunis à Maurice Nicolle, démissionnaire de l'Institut Impérial de Bactériologie de Constantinople, qu'il avait fondé et dirigé depuis 1893, en raison de difficultés diverses avec les autorités ottomanes ; mais Maurice Nicolle décline l'offre, préférant rejoindre l'Institut Pasteur de Paris et convainc son frère cadet d'en prendre la tête.

Charles Nicolle accompagné d'Alice Avice, son épouse depuis 1895, et de leurs deux jeunes enfants (Marcelle, née en 1896, et Pierre, né en 1898) débarquent à Tunis fin décembre 1902, le poste de directeur étant à pourvoir à partir du 1^{er} janvier suivant. Sa première tâche est l'édification d'un bâtiment digne du nom d'Institut Pasteur et il est érigé au pied de la colline et du parc du Belvédère ; débuté dans le courant de l'année 1903, sa construction est achevée un an plus tard (Figure 1) et le nouvel Institut Pasteur

(le deuxième hors métropole après celui de Saïgon, ouvert dix ans plus tôt) est inauguré officiellement le 3 mai 1905 (7). Sa deuxième tâche est la création des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, publication dans lesquelles seront présentées les applications de la microbiologie à la connaissance des maladies infectieuses de l'Homme et des animaux en Tunisie, dont le premier fascicule paraît en janvier 1906 (8).

À son arrivée sur le sol tunisien, Nicolle s'intéresse à diverses pathologies infectieuses locales (paludisme, fièvre de Malte, lèpre, fièvres typhoïde et paratyphoïde, dysenterie bacillaire, trachome), tant à l'épidémiologie et à la prévention de certaines d'entre elles que le diagnostic d'autres ; toutefois, il va abandonner progressivement, pour diverses raisons, l'étude de ces maladies pour s'adonner, tout au long de sa carrière, à des recherches sur les leishmanioses, le typhus et les fièvres récurrentes qui donneront lieu à près de deux cents publications (9) et contribueront à sa notoriété.



Fig. 1 - L'Institut Pasteur de Tunis en 1905 (d'après (8)).

Édifié par l'architecte Raphaël Guy, l'Institut comprend à son ouverture les services de la rage (institut antirabique), de la vaccine, des analyses médicales, des fermentations, de distribution de sérums (antidiphthérique, antitétanique, antivenimeux...) produits par l'Institut Pasteur et l'Institut Pasteur de Lille. Un enseignement portant sur les principales applications de la microbiologie à la médecine, à l'hygiène et à la pratique des fermentations y est dispensé.

IV. - L'ANÉMIE SPLÉNIQUE INFANTILE, LEISHMANIA INFANTUM ET LE CHIEN

Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, un mal mystérieux épidémique et meurtrier, ressemblant à la malaria et résistant à la quinine, décime les populations de « l'Empire des Indes », initialement celles du Bengale puis de l'Assam au nord-est du pays. Il se manifeste par une fièvre intermittente ou rémittente associée à une hépato-splénomégalie et, à un stade tardif, par un amaigrissement extrême, une anémie ainsi qu'un assombrissement de la peau à l'origine du nom de la maladie, en hindi/assamais, kala-azar (*kālā* « noir, mais aussi fatal » - *āzār* « fièvre ») (10). C'est finalement en 1900, chez un soldat du *Royal Irish Rifles* mort de « fièvre noire », que William Boog Leishman, chirurgien-militaire et Professeur de pathologie au *Royal Army Medical College*, observe dans la rate du défunt des corps ovoïdes colorés par la méthode de Romanowsky ; il suggère, dans son article publié trois ans après sa découverte, que ces éléments seraient des trypanosomes dégénérés (11). Quelques semaines après la parution de cet article dans la presse médicale, Charles Donovan, médecin à l'hôpital général de Madras (aujourd'hui Chennai), rapporte un constat identique chez trois Indiens morts de « fièvre noire » (12). Pour avoir un avis sur la nature des corps de Leishman dont il doute qu'ils soient des formes dégénérées de trypanosomes, Donovan adresse un frottis de rate de l'un de ses malades à l'Institut Pasteur qui compte alors deux spécialistes des sporozoaires, Félix Mesnil ainsi qu'Alphonse Laveran et, d'après ce dernier, il s'agit d'un nouveau protozoaire du genre *Piroplasma* (13). Finalement, Ronald Ross, Professeur de médecine tropicale à l'Université de Liverpool et lauréat du Prix Nobel de Médecine/Physiologie (1902) pour sa découverte de la transmission de la malaria par des moustiques, conteste le diagnostic de Laveran et considère que les corps de Leishman font partie d'un nouveau genre de sporozoaire qu'il dénomme *Leishmania* et *donovani* comme nom d'espèce (14). En 1903, le pathologiste américain James Wright observe également des corps de Leishman dans un ulcère de la joue d'une fillette arménienne récemment émigrée aux États-Unis en appliquant, sur un frottis réalisé à partir du chancre, un mélange de sa composition constitué de bleu de méthylène et d'éosine dans l'alcool méthylique (coloration de Wright) (15). Dénommé initialement *Helcosoma tropicum* par Wright, l'agent du « chancre de Delhi » est finalement appelé *Leishmania tropica*.

En 1908, Nicolle, avec la collaboration de médecins de Tunisie, rapporte cinq cas d'une infection pédiatrique mortelle dont la symptomatologie est identique à certains cas d'anémie splénique infantile décrite dans le sud de l'Italie et voisine du kala-azar (16, 17). L'infection survient chez des enfants vivant

en milieu urbain ou rural, sans distinction ethnique. L'agent causal est un protozoaire communément intracellulaire, indistinguishable des corps de Leishman (Figure 2), qui est très abondant dans la rate, un peu moins dans le foie et exceptionnel dans le sang. L'ensemencement du produit de ponction splénique sur le milieu de Novy et Mac Neal, ultérieurement simplifié par Nicolle en le composant de gélose, de sel marin, d'eau et d'un tiers de sang de lapin (milieu appelé NNN, pour Novy-Neal-Nicolle), permet d'obtenir, à partir du septième jour d'incubation à 22°, une culture du parasite qui est abondante au douzième jour dans l'eau de condensation du milieu conditionné en tube avec une pente. Les corps de Leishman présentent alors des caractères variables selon le stade de leur observation (Figure 2). L'élément le plus jeune est un corps arrondi, ovalaire ou piriforme, presque identique aux formes observées dans l'organisme humain, mais d'un volume plus important. À un stade plus avancé, la morphologie est similaire avec, en supplément, un flagelle plus ou moins long qui confère une mobilité au parasite. Puis le parasite s'allonge et devient très étroit. Sur aucun parasite n'est observée une membrane ondulante. Au cours du vieillissement de la culture, de volumineuses rosaces contenant des parasites agglomérés se forment. Nicolle propose le nom de *Leishmania infantum* pour désigner l'agent de l'anémie splénique infantile. En 1930, il aura colligé un total de 98 cas en Tunisie, tous prouvés par ponction splénique. La maladie survient surtout entre 1 et 3 ans, est de moins en moins fréquente au fur et à mesure que l'âge de la puberté approche et exceptionnelle chez l'adulte (seulement 3 cas recensés) (18).

Nicolle établit avec Charles Comte (1869-1943) et Louis Manceaux (1865-1934) que l'infection par *L. infantum* peut être reproduite expérimentalement chez le singe et chez le chien après inoculation d'un broyat de rate humaine infectée, alors que le chat, le rat, cobaye et le lapin sont réfractaires ; en revanche, *L. infantum* répliqué *in vitro* est dénué de pouvoir pathogène (19). L'existence en Tunisie d'une leishmaniose spontanée du chien identique à celle de l'enfant, la présence de chiens malades dans l'entourage de plusieurs enfants au moment du début de leur infection, et l'âge très jeune des malades qui les met à la fois en contact plus intime avec le chien et diminue leur résistance sont autant d'arguments plaçant en faveur d'une origine canine du kala-azar infantile. Les puces, les punaises et les tiques ne propagent pas la maladie aux chiens, de même que la leishmaniose naturelle canine ne se transmet pas par voie digestive (20-22). Le chien semble être également le réservoir de *L. tropica* isolée par Nicolle et Sicre, pour la première fois par culture sur le milieu NNN, du produit recueilli par ponction de boutons d'Orient localisés sur le dos d'un pied d'un chameilier (23). L'inoculation dans la peau du chien du pro-

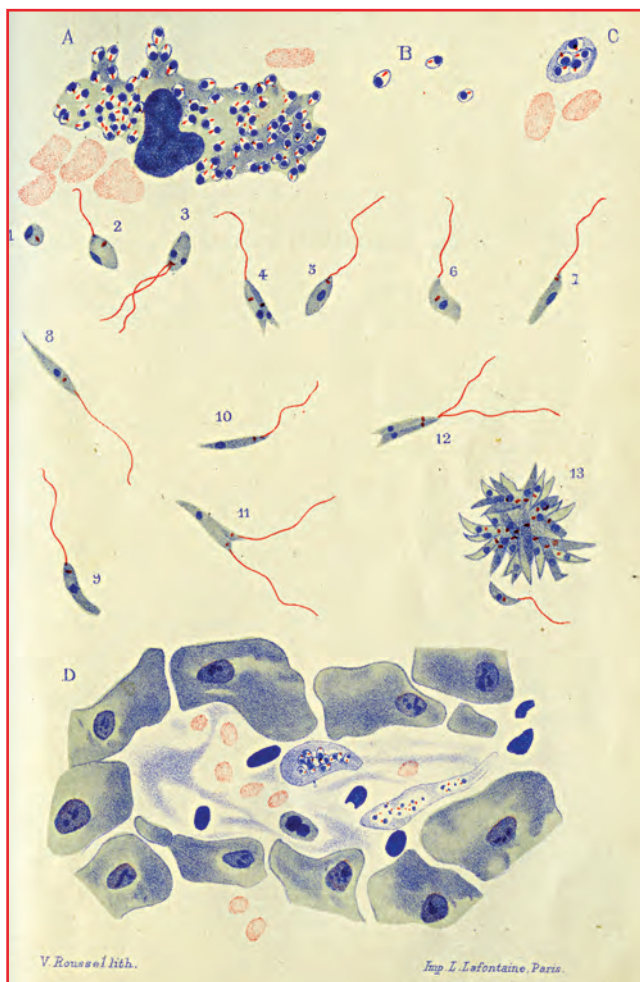


Fig. 2 - Morphologie des corps de Leishman *in vivo* et *in vitro* (coloration de Giemsa) (16).

Corps de Leishman (A) parasitant une cellule mononucléaire de la rate ; (B) libre par suite de la rupture d'une cellule parasitée lors de la réalisation du frottis ; (C) inclus dans un débris leucocytaire (gangue) et (D) présents dans les cellules endothéliales d'un capillaire du foie. Formes observées (1 à 13) après culture dans le milieu de Novy-Mac Neal et colorées par la méthode de Giemsa : le grand karyosome est violet, le petit est rouge, le flagelle présente une coloration intermédiaire et le cytoplasme se teinte en bleu violacé.

duit de ponction d'un bouton d'Orient (appelé également, selon les contrées, chancre de Delhi, bouton de Gafsa, clou de Biskra, clou d'Alep,...) reproduit la lésion humaine, alors que le chat, le rat, le mouton, la chèvre, l'âne et le cheval ne réagissent pas (24). S'il est pressenti que le bouton d'Orient est propagé à l'Homme par la piqûre d'un insecte, car il siège chez celui-ci presque exclusivement sur des régions découvertes de la peau, Étienne et Edmond Sergent n'établiront qu'expérimentalement en 1921, avec leurs collaborateurs de l'Institut Pasteur d'Algérie, que *L. tropica* est transmis par des phlébotomes (25). Ce n'est que vingt et un an plus tard, que l'implication de ces diptères dans la propagation du kala-azar à l'Homme sera prouvée (26).

V. - LA DÉCOUVERTE FORTUITE D'UN PROTOZAIRE À LA DESTINÉE HUMAINE INSOUÇONNÉE

En 1907, Charles Nicolle rapporte, lors de la séance du 27 juillet de la Société de Biologie, l'existence d'une nouvelle espèce de *Piroplasma*, *P. quadrigeminum*, chez le gondi (*Ctenodactylus gondi*), un rongeur du Sud tunisien (27). Chez cette même espèce, il découvre un an plus tard, avec Louis Manceaux, un nouveau protozoaire, distinct de *P. quadrigeminum* et voisin des *Leishmania*, lors de l'examen des frottis de rate et de foie de deux individus morts en captivité ; mais ces frottis d'organes ayant été réalisés plusieurs heures après la mort des animaux, il leur est alors difficile de se prononcer sur la nature exacte du parasite (28). Celle-ci est finalement établie lors de l'autopsie pratiquée peu de temps après la mort spontanée en captivité d'un autre gondi : l'animal présente une hépato-splénomégalie et des parasites sont observés en abondance dans la rate, le foie, les ganglions mésentériques, les poumons ainsi que les reins, mais plus rarement dans la moelle osseuse et le sang du cœur. « La forme typique du parasite à l'état libre est celle d'un croissant dont une des extrémités semble plus effilée que l'autre, et il mesure de 6 à 7 μm sur 3 à 4 μm . Examiné à l'état frais, il est immobile. Sur les préparations colorées, le noyau est généralement ovoïde et central. Il n'existe pas de centrosome... Dans le protoplasme des cellules infectées, les parasites sont groupés par paires. Les éléments parasités sont ou bien des mononucléaires de toutes dimensions, dont les plus volumineux peuvent héberger jusqu'à 40 protozoaires, ou bien des polynucléaires véritables. Nous n'avons jamais rencontré de parasites dans les globules rouges ou dans les cellules épithéliales (cellules hépatiques, rénales, etc.) » (Figure 3). Aucune multiplication du parasite n'est obtenue après culture de la rate dans le milieu NNN. Le parasite se distingue des leishmanies par l'absence d'un centrosome, et des piroplasmes par sa présence dans les leucocytes et non pas dans les hématies. Nicolle et Manceaux estiment qu'il appartient à un genre nouveau et proposent le nom de *Toxoplasma* à cause de sa forme arquée (en grec ancien τόξον [toxón] signifie arc) et le parasite du gondi est *T. gondii*. « Près de lui et dans le même genre viendra se placer un autre protozoaire découvert au Brésil par M. Splendore chez le lapin. Ce parasite, que nous avons pu étudier sur des préparations qui nous ont été aimablement adressées par notre collègue, est morphologiquement identique au protozoaire que nous venons de décrire » (29, 30). Nicolle ne poursuivra pas l'étude de ce parasite après 1909 (9) et, près de 30 années plus tard, son implication chez l'Homme dans des embryofœtopathies sera découverte (31).

VI. - LA PRÉVENTION DU TYPHUS, L'ŒUVRE SCIENTIFIQUE MAJEURE COURONNÉE D'UN PRIX NOBEL

Charles Nicolle est confronté au typhus exanthématique à son arrivée en Tunisie. Il y sévit à l'état endémique et chaque hiver, la maladie se réveille dans les campagnes, gagne les villes et l'épidémie régresse à la veille de l'été. Pour étudier cette maladie particulière à l'homme et dont on ignore le mode de contagion, Nicolle doit la reproduire chez un animal et ses tentatives réalisées chez le chien et le rat échouent malheureusement. Pensant qu'un anthropoïde pourrait être plus sensible que les animaux d'autres espèces, Nicolle demande à son maître Émile Roux, devenu directeur de l'Institut Pasteur, de lui procurer un chimpanzé. Le jour même où il le

reçoit, il lui inocule du sang d'un malade prélevé quelques heures après l'apparition de l'exanthème et le singe manifeste, trois semaines plus tard, un typhus caractéristique : fièvre à 40° C puis, deux jours plus tard, éruption maculaire bien visible au niveau des oreilles, suivie d'une prostration de l'animal le lendemain. L'agent pathogène est présent dans le sang du chimpanzé deux jours avant l'éruption cutanée et son inoculation sous-cutanée à un bonnet chinois (macaque) induit chez celui-ci, après une période d'incubation de deux semaines, un typhus typique (32). Le « virus », qui sera nommé *Rickettsia prowazekii* par le Brésilien Henrique da Rocha Lima en 1916 en mémoire de l'Américain Howard Ricketts et de l'Allemand Stanislaus von Prowazek morts du typhus en l'étudiant, est invisible et manifestement intracellulaire. « Des divers éléments du sang, séparés par centrifugation, les globules blancs sont en effet les plus virulents ; une dose minime de ces cellules détermine chez le singe une infection rapide et grave ; le plasma, moins actif, semble ne devoir sa virulence qu'aux leucocytes ou débris cellulaires dont il est malaisé de le débarrasser complètement ; les globules rouges lavés n'ont pas de virulence. D'autre part, le sérum sanguin centrifugé est inoffensif pour l'homme et une humeur dépourvue de cellules, le liquide céphalorachidien, se montre également inactive » (33). On sait aujourd'hui que l'endothélium des petits vaisseaux sanguins est la cible des rickettsies où elles se multiplient, et des cellules endothéliales circulantes sont présentes dans la couche leucocytaire à partir de laquelle le diagnostic de rickettsiose peut être établi.

Le typhus sévit dans les populations les plus misérables et les moins soucieuses des règles d'hygiène : les puces, les punaises et les poux, qui parasitent les habitations, les vêtements et le corps, sont donc suspects. Nicolle a l'intuition que les poux sont responsables de la transmission de la maladie le jour où, voulant pénétrer à l'hôpital indigène de Tunis (Hôpital Sadiki, aujourd'hui renommé Hôpital Aziza Othmana), il doit enjamber un typhique moribond tombé sur le seuil d'entrée en demandant secours et couvert de ces ectoparasites. Son sentiment est renforcé par le constat qu'à l'hôpital Sadiki, on impose aux typhiques de se déshabiller après leur admission pour prendre un bain et se raser. Puis ils sont vêtus d'habits propres de l'établissement. Aucun cas de contagion interne n'est observé, même sans isolement des malades. Il reste maintenant à vérifier expérimentalement cette assertion et, avec Charles Comte et Ernest Conseil (1879-1930), Nicolle démontre qu'il est possible de transmettre le typhus exanthématique du bonnet chinois infecté à un bonnet sain par le moyen du pou de corps humain (34). Le pou ne devient infectant que sept à huit jours après un repas sanguin (il ne se nourrit qu'avec du sang humain ou simien) et, en même temps, l'agent du typhus, présent dans le tube digestif de l'arthropode, est éliminé

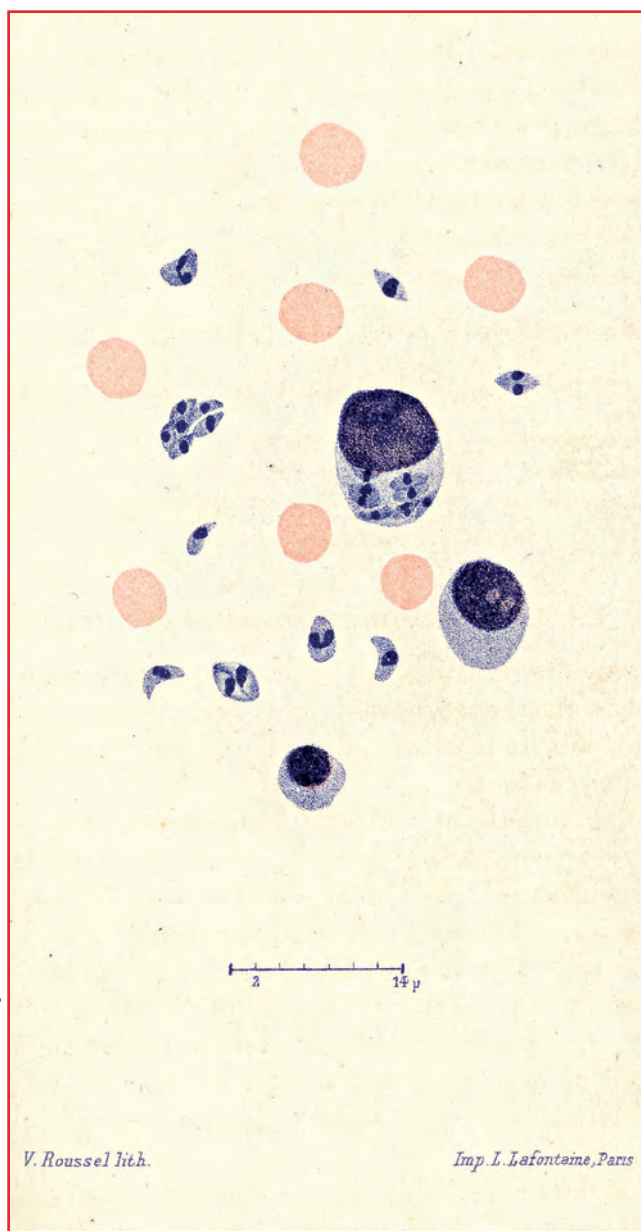


Fig. 3 - Première représentation de *Toxoplasma gondii* (30). Parasites libres et inclus dans une cellule mononucléée (coloration de Giemsa).

avec ses crottes. Outre par piquêre, le pou peut ainsi transmettre le typhus exanthématique à la faveur d'excoriations cutanées consécutives au grattage induit par le parasite et souillées de ses crottes (35). La découverte du rôle du pou dans la transmission du typhus exanthématique va conduire, lors de la « Grande Guerre », les services de santé des Armées des différents belligérants à appliquer des mesures prophylactiques au sein des troupes (notamment coloniales) s'opposant à la pullulation de ces ectoparasites : propreté corporelle puis application d'huile camphrée, port de linge propre, ébouillantage du linge usagé (36). Ainsi, durant le conflit mondial, sera prévenue la survenue d'épidémies meurtrières de typhus exanthématique observées dans le passé au cours des guerres comme lors de la retraite de Russie de la Grande Armée de Napoléon 1^{er} en 1812 (37).

Deux ans après avoir reproduit expérimentalement le typhus exanthématique chez le singe, Charles Nicolle découvre, avec Ernest Conseil et Alfred Conor (1870-1914), que le cobaye est sensible à l'infection et que le « virus » est très abondant dans la rate, le cerveau et les capsules surrénales de l'animal. L'agent du typhus, dont la culture est impossible, peut être ainsi entretenu aisément dans cette espèce par passage d'un individu à un autre (38). Au cours des innombrables expériences de passage, Charles Nicolle constate que certains cobayes ne présentent pas de fièvre, le symptôme unique du typhus chez cette espèce. Il prélève alors le sang de ces animaux réfractaires lors de la période où ils devraient être régulièrement malades et l'inocule à des individus sains ; ceux-ci deviennent fébriles, fait attestant la virulence du sang de ces cobayes réfractaires (39). Ces derniers développent donc une infection, mais asymptomatique, que Nicolle qualifie d'inapparente ; il la définit comme une maladie d'ordinaire aiguë qui a son incubation, son évolution caractérisée par le pouvoir infectant du sang ou de tout autre organe, sa guérison et qui laisse ensuite une immunité plus ou moins durable (40). Il met en lumière le concept nouveau d'infection inapparente qui sera reconnu par la suite pour la plupart des infections bactériennes et virales.

La possibilité d'entretenir l'agent du typhus chez le cobaye permet de préparer un antisérum chez un âne auquel est inoculé, par voie intraveineuse et tous les trois à quatre jours pendant près de 11 mois, un broyat de rate et de capsules surrénales provenant de cobayes infectés. L'antisérum obtenu par hyperimmunisation exerce chez le cobaye à la fois un effet préventif et curatif du typhus exanthématique (41). Administré quotidiennement pendant huit à dix jours à un patient, sitôt le diagnostic de typhus exanthématique posé ou soupçonné, l'antisérum assure sa guérison alors que la maladie est habituellement mortelle dans 25 à 50 % des cas (42). Par ailleurs,

Nicolle et Conseil montrent que l'administration du sérum de convalescents d'un typhus exanthématique à des sujets approchant et secourant des typhiques et qui sont contaminés par leurs poux, prévient chez eux la survenue de la maladie ; en revanche, il ne peut être utilisé pour le traitement de la maladie déclarée (43, 44). Autant la sérothérapie et séroprévention du typhus sont efficaces, autant les tentatives de vaccination de Nicolle contre cette maladie infectieuse épidémique échoueront.

Après l'Institut de France qui lui attribue le prix Osiris en 1927, le *Karolinska Institutet* (Stockholm) rend hommage un an plus tard à Charles Nicolle pour l'ensemble de ses travaux consacrés à la connaissance du typhus exanthématique en lui décernant le prix Nobel de médecine/physiologie. En 1929, il devient, par élection, membre de l'Académie des Sciences.

VII. - LES FIÈVRES RÉCURRENTES : ENCORE UNE HISTOIRE D'ARTHROPODES

La fièvre récurrente, dont l'agent responsable observé dans le sang de malades par Otto Obermeier est un spirille (appelé *Spirochaeta obermeieri* en 1874, *Borrelia recurrentis* aujourd'hui) (45), est rapportée pour la première fois en Tunisie en 1903. À l'occasion d'une épidémie sévissant de février à août 1912 à Tunis et dans sa banlieue, Charles Nicolle, Ludovic Blaizot (1882-1954) et Ernest Conseil vont étudier le mode de transmission de cette maladie infectieuse. Son analogie avec le typhus exanthématique est frappante : « même mode d'extension, mêmes milieux atteints ; les deux fièvres s'arrêtent au seuil des hôpitaux, atteignant le personnel de l'entrée, épargnant ceux qui se trouvent en contact avec les malades, dépouillés de leur linge et lavés ; comme agent possible de transmission, un seul facteur constant dans les deux cas, le pou » (46). En dépit de nombreux essais, Nicolle et ses collaborateurs ne parviennent pas à reproduire la maladie chez le macaque ou des personnes de « bonne volonté » (sic) par piquêres de poux infectés sur des malades. En revanche, l'inoculation du produit de broyage d'un pou infecté de spirilles dans la cavité péritonéale d'un singe est infectante. Où sont donc les spirochètes après le repas infectant ? « Détachés de l'homme, écrasés et examinés aussitôt à l'ultramicroscope, les poux montrent des spirilles nombreux et agiles ; il suffit d'attendre quelques minutes pour constater déjà un ralentissement de leurs mouvements ; après 2 à 3 heures, ceux-ci sont devenus nuls et les spirilles, raides et figés, commencent à dégénérer. Bientôt, ils disparaissent ; vers la cinquième ou sixième heure, on ne distingue que quelques rares individus méconnaissables ; après un jour, des examens répétés n'en montrent plus. Mêmes résultats négatifs les jours qui suivent. Ils per-

sistent cependant sous une forme inconnue et invisible, car en continuant les observations un temps plus long, on les voit reparaître au huitième jour dans une des séries examinées, aux onzième et douzième dans deux autres. Le nombre de ces nouveaux spirilles est généralement considérable, leurs mouvements très rapides, leur aspect typique » (46).

Les données de Nicolle, Blaizot et Conseil confirment donc les résultats expérimentaux d'Edmond Sergent et d'Henry Foley observés à l'Institut Pasteur d'Algérie, dès 1908, lors d'une épidémie de fièvre récurrente dans le Sud-Oranais (47). Si ces derniers sont bien les premiers à démontrer le rôle unique du pou dans la transmission de la fièvre récurrente – Sergent reprochera toute sa vie à Nicolle de s'attribuer le mérite de la découverte du rôle du pou dans la propagation de la fièvre récurrente, rendant les relations difficiles entre les deux hommes –, c'est néanmoins Nicolle qui précise le mécanisme de la contamination humaine par les spirochètes. Localisés à la cavité lacunaire de l'insecte, sans communication avec l'extérieur, ils ne parasitent ni le tube digestif ni l'appareil buccal. « Tout individu piqué se gratte ; dans ce contexte, il excorie, écrase des poux et contamine ses ongles. La moindre écorchure cutanée peut servir d'entrée aux spirilles, le contact des doigts souillés sur la conjonctive y suffit aussi » (46). Là encore, deux personnes de « bonne volonté » le prouvent : l'une reçoit sur la peau légèrement excoriée, l'autre sur la conjonctive, le produit de broyage de deux poux nourris 8 jours auparavant sur un singe infecté, et toutes deux développent en une semaine la maladie qui est jugulée par le salvarsan (46).

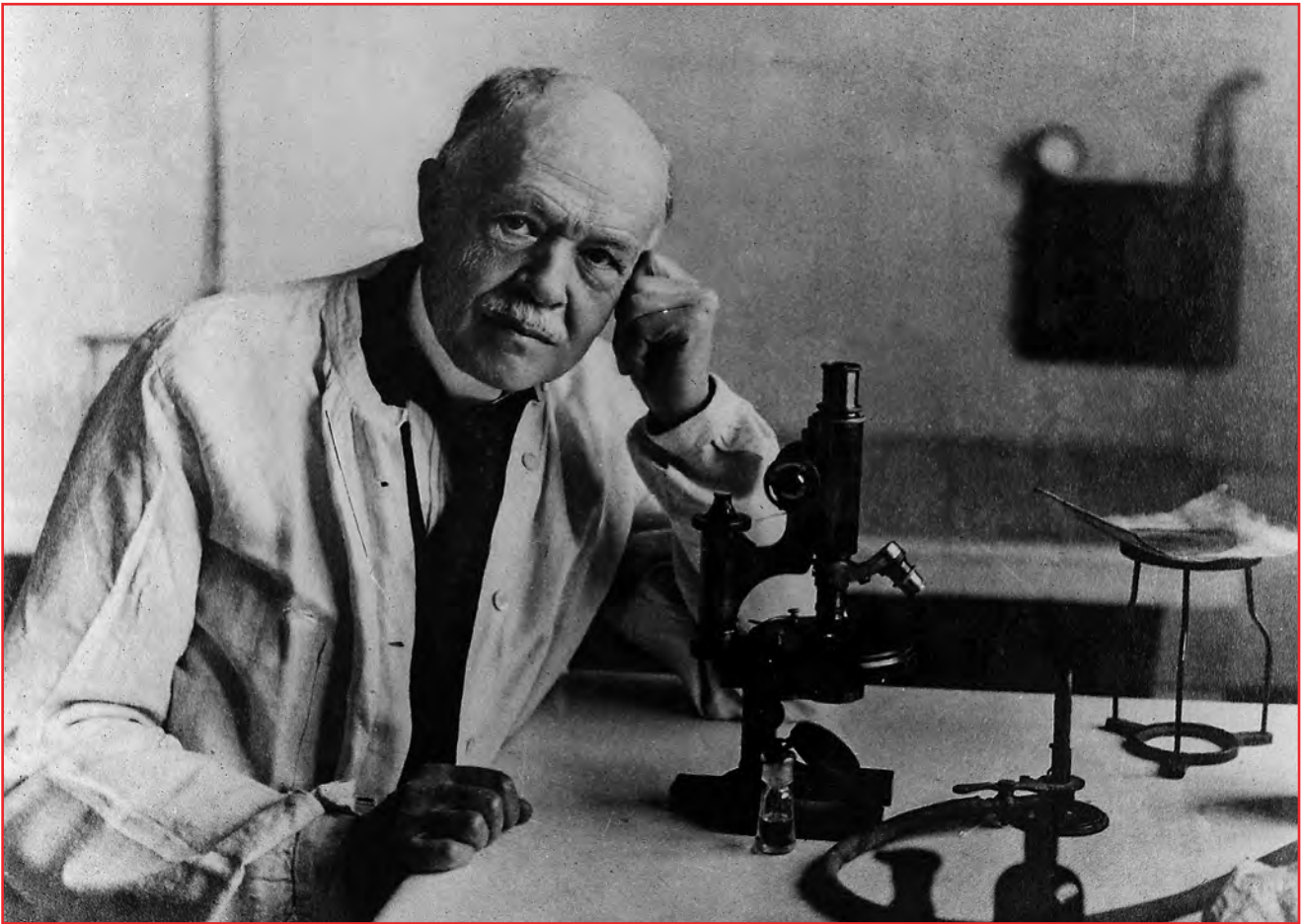
À côté de la fièvre récurrente à poux, cosmopolite et épidémique, existe la fièvre récurrente à tiques, régionale et endémique, propagée accidentellement à l'Homme par des acariens hématophages du genre *Ornithodoros* à partir d'un réservoir animal (rongeurs). Comparée à la fièvre récurrente mondiale, elle occasionne un plus grand nombre d'accès (durant souvent quelques heures seulement) et le nombre de spirochètes est moindre dans le sang. Différentes espèces de spirochètes récurrents (*Borrelia*), indistinguables morphologiquement (aujourd'hui *B. duttoni*, *B. hispanicum*, *B. crocidurae*... sont individualisées à partir du gène de la flagelline), mais que l'on peut réunir dans différents groupes en fonction de leur pouvoir pathogène expérimental pour le rat, la souris et le cobaye, sont en cause. C'est avant tout avec Charles Anderson (1890-1961), arrivé en 1922 à l'Institut Pasteur de Tunis, que Nicolle va entreprendre une étude entomologique durant plusieurs années. Expérimentalement, les deux pasteuriens démontrent l'aptitude générale des ornithodores, qu'elle qu'en soit l'espèce, à recevoir et transmettre les spirochètes récurrents qu'un ornithodore déterminé transmet dans la nature. Le lien qui unit dans

la nature un spirochète à un ornithodore est donc d'ordre seulement géographique. Quel que soit son stade de développement (larve, nymphe, adulte), l'ornithodore, nourri sur un animal porteur d'un nombre suffisant de spirochètes dans son sang, s'infecte et il le restera toute sa vie. En règle générale, les ornithodores infectés à l'âge adulte ne transmettent pas leur infection par piqûres ; infectés à l'état nymphal, ils la transmettent par leurs piqûres jusqu'au moment où les nymphes deviennent adultes. Une transmission héréditaire de l'infection est réalisée chez la tique mais, déjà incertaine à la première génération, elle est de moins en moins assurée aux générations suivantes (48, 49).

Selon Charles Nicolle, « toutes les récurrentes sont nées dans les terriers des petits rongeurs ; qu'elles y sont restées localisées presque toutes, ne frappant des gros mammifères, y compris l'homme, que ceux qui viennent au contact de ces terriers ; et que si l'une d'elles, par exception, a pu s'élever au rang de maladie exclusivement humaine et mondiale, c'est que son spirochète s'est adapté au pou et qu'il en a suivi les destins qui sont ceux de l'homme dont l'expansion est universelle » (50).

VIII. - L'HONNEUR SUPRÊME D'UNE CHAIRE AU COLLÈGE DE FRANCE

En 1932, Charles Nicolle (Figure 4) devient titulaire de la chaire de Médecine Expérimentale au Collège de France, succédant à ses illustres prédécesseurs Jean Noël Hallé (1794-1822), René Laënnec (1822-1826), François Magendie (1831-1855), Claude Bernard (1855-1878), Charles-Édouard Brown-Séquard (1878-1894) et, le dernier en date, le biophysicien Arsène d'Arsonval (1894-1930) (51). L'objet de son enseignement est d'intéresser les jeunes médecins à la médecine expérimentale pour les orienter vers les recherches de laboratoire alors délaissées, et de susciter chez eux des vocations. Ces leçons, qui sont publiées (50-52), sont consacrées préférentiellement à l'exposé d'idées générales et parfois philosophiques. Commencée en mai 1932, en raison de la nomination tardive de Charles Nicolle au Collège de France, la première année d'enseignement ne comprend que cinq leçons introduisant à la carrière de la médecine expérimentale (51). La deuxième année est consacrée au destin des maladies infectieuses et la douzaine de leçons dispensées par Charles Nicolle abordent six grands thèmes : les maladies infectieuses et les agents pathogènes, la maladie infectieuse chez l'individu, la maladie épidémique, la naissance des maladies infectieuses, la mort des maladies infectieuses et enfin, le destin des maladies infectieuses (50). L'émergence de maladies infectieuses nouvelles est une prophétie de Nicolle. « C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais



© Institut Pasteur / Musée Pasteur

Fig 4. - Portrait de Charles Nicolle à la fin de sa vie.

les dépister dès leur origine... Elles apparaîtront comme Athènes parut, sortant toute formée du cerveau de Zeus... Pour qu'on la reconnaisse plus vite, il faudrait que l'infection nouvelle soit d'importation exotique et douée d'un pouvoir marqué de contagiosité, telle autrefois la syphilis à son débarquement en Europe » (50). Cette prédiction s'est révélée exacte. Si l'on considère les 40 dernières années du XX^e siècle, maintes infections virales ou bactériennes jusqu'alors inconnues ont émergé : pour ne citer que quelques exemples, la maladie à virus Ebola, la légionellose, le syndrome d'immunodéficience acquise, l'ulcère gastroduodénal lié à *Helicobacter pylori*, la maladie à virus Nipah, le syndrome respiratoire aigu sévère par le coronavirus Sars-CoV... sans oublier les infections nosocomiales causées par des microorganismes opportunistes, dénués de facteurs de virulence. « S'il en naîtra de nouvelles, il en disparaîtra lentement quelques-unes » présage également Nicolle (50) et l'éradication de la variole dans le monde, une quarantaine d'années plus tard, illustre bien cette prévision. Charles Nicolle traite, les deux années suivantes, de l'expérimentation en médecine puis des responsabilités de la médecine. L'année 1935 est sa dernière année d'enseignement car souffrant régulièrement de crises de tachycardie, sa santé

décline à partir de 1934 et il meurt d'une syncope cardiaque le 28 février 1936 (9).

IX. - CONCLUSION

Il est difficile ici de passer sous silence l'œuvre littéraire de Charles Nicolle bien qu'elle sorte du cadre de cette revue dédiée à ses travaux de chercheur. Nicolle avait une vocation d'écrivain plus que scientifique mais son père l'avait fortement poussé à devenir médecin. Ce lettré, qui maîtrisait remarquablement la langue française, a écrit une dizaine de romans et nouvelles dont le succès auprès du grand public fut toutefois très limité (2).

Revêtu de sa blouse de laboratoire, Charles Nicolle repose sous une dalle funéraire, dans le couloir d'entrée de l'Institut Pasteur de Tunis, sur laquelle sont représentés deux rameaux de pommier et d'olivier entrelacés, symboles de la Normandie et de la Tunisie. La ville de Rouen lui rendra enfin hommage en 1961 en nommant l'Hospice Général, où il fit ses premières armes, hôpital Charles Nicolle (2).

REMERCIEMENTS : Monsieur Michaël Davy, responsable de la photothèque de l'Institut Pasteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

- (1) Ameisen JC, Berche P, Brohard Y. Une histoire de la médecine ou le souffle d'Hippocrate. *Éditions de La Martinière*, Paris ; 2011 : 222 p.
- (2) Huet M. Le pommier et l'olivier. *Sauvamps médical*, Montpellier ; 1995 : 243 p.
- (3) Association Amicale des Anciens Internes en Médecine des Hôpitaux de Paris <http://www.aaihp.fr/pdf/ListePromotionAIHP.pdf>
- (4) Simonet M. *Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité. Feuilles de Biologie* 2018 ; **345** : 51-60.
- (5) Dordain M. Biographies. Groupe Histoire des Hôpitaux de Rouen, séance du 30 mars 1985. www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/8-biographies-de-medecins-rouennais-Pr-Max-Dordain-Seance-GHHR-30-mars-1985-Copie.pdf
- (6) Feltgen K. Histoire de la lutte contre les maladies vénériennes à Rouen. Groupe Histoire des Hôpitaux de Rouen, séance du 11 décembre 2002. www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/Histoire-de-la-lutte-contre-les-maladies-veneriennes-a-Rouen-1ere-partie-Dr-Karl-Feltgen-Seance-GHHR-11-decembre-2002.pdf
- (7) Nicolle P. Un évènement historique dans la vie de Charles Nicolle : l'inauguration officielle, il y aura 70 ans cette année, de l'Institut Pasteur de Tunis. Communication présentée le 26 avril 1975 à la Société Française d'Histoire de la Médecine. http://www.biusante.parisdescartes.fr/sf/hm/hsm/HSMx1975_6x009x003_4/HSMx1975_6x009x003_4x0177.pdf
- (8) Nicolle C. L'Institut Pasteur de Tunis. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1906 ; **1** : 5-43.
- (9) Anonyme. Hommage à Charles Nicolle. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1936 ; **25** : 201-48.
- (10) Gibson ME. The identification of kala-azar and the discovery of *Leishmania donovani*. *Med Hist* 1983 ; **27** : 203-13.
- (11) Leishman WB. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Br Med J* 1903 ; **1** : 1252-4.
- (12) Donovan C. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Br Med J* 1903 ; **2** : 79.
- (13) 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.
- (14) Ross R. Further notes of Leishman's bodies. *Br Med J* 1903 ; **2** : 1401.
- (15) Wright JH. Protozoa in a case of tropical ulcer (« Delhi sore »). *J Med Res* 1903 ; **10** : 472-82.
- (16) Nicolle C. Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1908 ; **3** : 3-26.
- (17) Nicolle C, Conseil E, Comte C, Cassuto E. Recherches entreprises sur le Kala-Azar à l'Institut Pasteur de Tunis. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1908 ; **3** : 52-68.
- (18) Nicolle C, Anderson C. Chronique du Kala-Azar en Tunisie. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1930 ; **19** : 325-31.
- (19) Nicolle C, Comte C, Manceaux L. Recherches entreprises sur le Kala-Azar à l'Institut Pasteur de Tunis (nouvelles séries d'expériences). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1908 ; **3** : 97-116.
- (20) Nicolle C, Anderson C. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar (deuxième mémoire). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1924 ; **13** : 155-64.
- (21) Nicolle C, Anderson C. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar (troisième mémoire). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1925 ; **14** : 264-77.
- (22) Nicolle C, Anderson C. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar (quatrième mémoire). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1926 ; **15** : 114-7.
- (23) Nicolle C, Sicre A. Recherches sur le bouton d'Orient. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1908 ; **3** : 117-25.
- (24) Nicolle C, Manceaux L. Reproduction expérimentale du bouton d'Orient chez le chien. Origine canine possible de cette infection. *C R Acad Sci* 1910 ; **150** : 889-91.
- (25) 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.
- (26) Swaminath CS, Shortt HE, Anderson LA. Transmission of Indian kala-azar to man by the bites of *Phlebotomus argentipes*. Ann. and Brun. *Ind J Med Res* 1942 ; **30** : 473-7.
- (27) Nicolle C. Sur une piroplasmose nouvelle d'un rongeur. *C R Soc Biol* 1907 ; **63** : 213-6.
- (28) Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *C R Acad Sci* 1908 ; **147** : 763-6.
- (29) Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi. *C R Acad Sci* 1909 ; **148** : 369-72.
- (30) Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi (*Toxoplasma n. gen.*). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1909 ; **4** : 97-103.
- (31) Ferguson DJ. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009 ; **104** : 133-48.
- (32) Nicolle C. Reproduction expérimentale du typhus exanthématique chez le singe. *C R Acad Sci* 1909 ; **149** : 157-60.
- (33) Nicolle C, Conor A, Conseil. Sur la nature et le siège de l'agent pathogène du typhus exanthématique. *C R Acad Sci* 1911 ; **153** : 578-80.
- (34) Nicolle C, Comte C, Conseil E. Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. *C R Acad Sci* 1909 ; **149** : 486-9.
- (35) Nicolle C. État de nos connaissances expérimentales sur le typhus exanthématique. *Bull Inst Pasteur* 1920 ; **18** : 49-60.
- (36) Nicolle C, Conseil E. Nécessité des mesures à prendre pour préserver nos armées en campagne du typhus exanthématique et du typhus récurrent. *Rev Hyg Pol Sanit* 1915 ; **37** : 18-20.
- (37) Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, Jan-kauskas R, Fournier PE, Ardagna Y, et al. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *J Infect Dis* 2006 **193** : 112-20.
- (38) Nicolle C, Conseil E, Conor A. Le typhus expérimental du cobaye. *C R Acad Sci* 1911 ; **152** : 1632-4.
- (39) Nicolle C, Labailly C. Les infections inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. *C R Acad Sci* 1919 ; **168** : 800-1.
- (40) Nicolle C. Contributions à l'étude des infections inapparentes, le typhus exanthématique inapparent. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1925 ; **14** : 149-212.

- (41) Nicolle C, Blaizot L. Sur la préparation d'un sérum antiexanthématique expérimental et ses premières applications au traitement du typhus de l'homme. *C R Acad Sci* 1916 ; **162** : 1525-8.
- (42) Nicolle C, Blaizot L. Sur les résultats de la sérothérapie dans le traitement du typhus exanthématique. *Bull Acad Med* 1916 ; **76** : 95-101.
- (43) Nicolle C, Conseil E. Prévention du typhus exanthématique au moyen du sérum de convalescents chez les personnes contaminées par les poux des malades. *C R Soc Biol* 1920 ; **83** : 991-2.
- (44) Nicolle C. Instruction relative à l'emploi du sérum des malades convalescents de typhus pour la prévention de cette maladie chez les personnes exposées à la contagion. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1927 ; **16** : 309-13.
- (45) Anonyme. Otto Obermeier (1843-1873). *Nature* 1943 ; **151** : 194.
- (46) Nicolle C, Blaizot L, Conseil E. Étiologie de la fièvre récurrente. Son mode de transmission par le pou. *C R Acad Sci* 1912 ; **154** : 1636-8.
- (47) Sergent E, Foley H. Recherches sur la fièvre récurrente, et son mode de transmission dans une épidémie algérienne. *Ann Inst Pasteur* 1910 ; **24** : 337-73.
- (48) Nicolle C, Anderson C. Rapport sur les spirochètes des fièvres récurrentes, transmises par les tiques. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1930 ; **19** : 469-77.
- (49) Nicolle C, Anderson C, Colas-Belcour J. Recherches expérimentales poursuivies à l'Institut Pasteur de Tunis sur les conditions de transmission des spirochètes récurrents par les ornithodores (mémoire d'ensemble). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1930 ; **19** : 133-227.
- (50) Nicolle C. Destin des maladies infectieuses, 3^e édition. *Presses Universitaires de France*, Paris ; 1939 : 303 p.
http://classiques.uqac.ca/classiques/nicolle_charles/destin_maladies_infectieuses/destin_maladies_infectieuses.pdf
- (51) Nicolle C. Leçons du Collège de France. Introduction à la carrière de la médecine expérimentale. *Librairie Félix Alcan*, Paris ; 1932 : 102 p.
- (52) Nicolle C. Leçons du Collège de France. Responsabilités de la médecine. *Librairie Félix Alcan*, Paris ; 1936 : 245 p.