

Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité

M. SIMONET¹

RÉSUMÉ

Fils spirituel d'Émile Duclaux, assistant de Louis Pasteur, Émile Roux a été l'un des fondateurs de la microbiologie et parmi les pionniers en pathologie infectieuse. Ses expérimentations animales sur la rage ont contribué à la mise au point du vaccin antirabique, mais son œuvre scientifique maîtresse reste l'étude de la diphtérie et ses recherches dans cette maladie ainsi que celles concernant le tétanos, une autre toxi-infection, qui ont fait de lui un bienfaiteur de l'humanité. Maître d'œuvre de l'Institut Pasteur, puis de l'hôpital pavillonnaire attenant destiné aux maladies contagieuses, Émile Roux dirigera l'institution à partir de 1904 et pendant près de 30 ans, assurant son développement et son expansion à travers le monde. Il a créé le premier cours de microbiologie au monde, de renommée internationale, qui formera au fil des ans de très nombreux élèves de diverses nationalités.

MOTS-CLÉS : toxine diphtérique, toxi-infection, sérothérapie, rage, Louis Pasteur, Émile Duclaux, Institut Pasteur, cours de microbie technique.

I. - INTRODUCTION

Les recherches de Louis Pasteur entreprises au tout début de la seconde moitié du XIX^e siècle, concernant les fermentations et la putréfaction puis deux maladies des vers à soie (la pébrine et la flacherie) dévastant les magnaneries des Cévennes, le conduisent à un constat : l'implication d'organismes vivants microscopiques dans tous ces processus. Pasteur soupçonne alors une même origine pour les maladies contagieuses humaines et c'est à partir de 1876 qu'il débute des travaux expérimentaux dans ce domaine. Deux ans plus tard, le 30 avril 1878, il expose à l'Académie de médecine la théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (1). Ce nouveau concept suscite alors un engouement dans la communauté scientifique qui initie de grandes découvertes en pathologie infectieuse. Le Docteur Émile Roux est l'un des pionniers français dans ce domaine et sa vie est retracée dans cet article.

II. - LA JEUNESSE, DE CONFOLENS AU PUY

Pierre Paul Émile Roux naît le 17 décembre 1853 au collège de Confolens (Charente). Ses parents sont d'origine charentaise. Jean, son père, licencié ès-lettres, est le Principal du collège ; Marthe-Pauline (née Pintaud), sa mère, est la directrice de l'internat. À sa naissance, Émile est le huitième enfant du couple (deux étant morts en bas âge) : il a alors trois sœurs et deux frères. Deux autres enfants naîtront après lui, dont Henri. Émile est un enfant espiègle, à l'esprit très vif et qui assimile rapidement les enseignements dispensés. En 1861, à l'âge de 8 ans, il est scolarisé en septième. La même année, sa sœur aînée Marie épouse François Momont qui devient, à la demande de son beau-père malade, le Principal du collège de Confolens, d'abord délégué puis titulaire après le

¹ Professeur honoraire de bactériologie, Faculté de médecine de Lille. michellouis.simonet@gmail.com

décès de Jean Roux le 14 juin 1862. Émile est âgé de 9 ans lorsque son père meurt et Marie et François Momont prennent alors en charge Émile et Henri selon le souhait du défunt. Les deux frères sont arrachés au sol charentais un an plus tard, François Momont ayant été nommé à Aurillac. Madame Roux suit ses enfants et dirigera, là encore, l'internat du collège. Émile est un collégien un peu turbulent, voire même frondeur, et durant ses années d'études à Aurillac, bien que travaillant peu, il réussira très bien et en tout ! Durant l'été 1870, son beau-frère François est nommé censeur au lycée du Puy (aujourd'hui le Puy-en-Velay) et Émile y suit sa dernière année d'enseignement secondaire. Il y fait la connaissance d'André Chantemesse (1851-1919) qui sera plus tard l'un de ses collaborateurs à l'Institut Pasteur. La guerre franco-prussienne vient d'éclater à la fin de juillet 1870 et les deux frères aînés d'Émile, appelés sous les drapeaux, combattent les Prussiens : l'un est tué, l'autre meurt en captivité en Allemagne. Émile s'engage militairement, mais pour une courte période car les hostilités s'achèvent à la fin de janvier 1871. Il retourne en Auvergne et obtient brillamment le baccalauréat, ses notes à l'examen étant excellentes, tant en lettres qu'en sciences (2).

III. - LA RENCONTRE D'ÉMILE DUCLAUX, LE MAÎTRE À PENSER

Imprégné d'humanisme, Émile décide alors d'entreprendre des études médicales. À 19 ans, il s'inscrit à l'École de Médecine de Clermont-Ferrand et postule, au lycée de cette même ville, pour le poste de préparateur en physique qu'il obtient. L'année scolaire achevée, le professeur de physique du lycée demande à Émile s'il accepterait d'être préparateur de l'un de ses amis, Émile Duclaux (1840-1904), à la Faculté des sciences. Le destin d'Émile est en marche. Lors de la leçon académique d'ouverture d'Émile Duclaux, au cours de laquelle celui-ci expose les travaux de Louis Pasteur sur les fermentations, Émile est enthousiasmé. Préparateur à la Faculté des sciences, Émile suit parallèlement les cours de l'École de Médecine. Pendant ses vacances d'été, l'étudiant en médecine vient à l'Hôtel-Dieu du Puy (aujourd'hui le Centre hospitalier Émile-Roux, situé... boulevard du Dr André Chantemesse !) soigner des malades sous la direction du chirurgien-chef de l'établissement qui loue les qualités remarquables de ce « sujet d'élite » dans son certificat de stage (3). L'École de Médecine de Clermont-Ferrand n'assurant que les trois premières années d'étude, il poursuit les suivantes à l'École militaire du Val-de-Grâce après avoir été reçu brillamment au concours d'entrée en juillet 1873. À Paris, Émile Roux retrouve Chantemesse qui étudie la médecine et qui deviendra plus tard professeur de pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de médecine de Paris. Alors qu'il achève sa cin-

quième année d'études médicales, Émile Roux se rebelle contre l'autorité militaire qui lui impose de soutenir sa thèse de doctorat dans un délai qui ne lui convient pas. Après une altercation avec le Général-directeur, il est finalement exclu de l'École militaire du Val-de-Grâce en 1877. Sans un sou, il lui faut gagner sa vie pour terminer sa médecine et, pour un temps, il est répétiteur suppléant au collège Chaptal. La destinée va une fois de plus le rapprocher d'Émile Duclaux qui vient d'être nommé professeur de météorologie à l'Institut agronomique, et leur rencontre a lieu par hasard, au Quartier latin. Duclaux donne également des conférences à la Sorbonne sur les fermentations et propose à Émile Roux de l'assister pour ses leçons. Émile Roux prépare ainsi des cultures de levure qu'il réalise à l'Hôtel-Dieu, près de la Sorbonne, dans le laboratoire rattaché à la clinique médicale où il exerce en qualité d'aide clinique à partir de 1874. Émile Roux se passionne de plus en plus pour la science nouvelle enseignée par Louis Pasteur, les maladies contagieuses humaines et animales, et il assiste régulièrement aux Mardis de l'Académie de Médecine où le maître intervient. Ce dernier le remarque et lui propose, avec l'accord d'Émile Duclaux, de devenir son préparateur à l'École Normale, avec pour principale mission de réaliser, compte tenu de sa formation médicale, des infections expérimentales : Émile Roux devient alors « l'inoculateur » officiel du laboratoire (2, 4).

IV. - LES PREMIERS PAS EN RECHERCHE DANS LE LABORATOIRE DE L'ÉCOLE NORMALE

Émile Roux a alors 25 ans et, en novembre 1878, il intègre le laboratoire de Pasteur en qualité de préparateur. Depuis deux ans, les études qui sont menées rue d'Ulm par Charles Chamberland (1851-1908) et Louis Thuillier (1856-1883), concernent à la fois le choléra des poules et la maladie charbonneuse des moutons. Comment protéger les animaux de ces deux zoonoses ? Fort du succès de la vaccination jennérienne contre la variole, le maître martèle à ses collaborateurs : « il faut immuniser contre ces maladies infectieuses dont nous cultivons les virus » (2). Rendre inoffensif les agents responsables des deux maladies animales et les utiliser ensuite comme vaccins protecteurs devient l'objectif du laboratoire (4). À l'occasion d'une épidémie de choléra aviaire, maladie qui décime les poules en quelques heures, Pasteur réussit à cultiver le germe (aujourd'hui appelé *Pasteurella multocida*) dans du bouillon de poule (5). Un événement providentiel survient au retour des vacances d'été de Roux : Chamberland qui devait, pendant les congés de son collègue, entretenir la culture de l'agent infectieux a oublié cette tâche et c'est une culture vieillie, maintenue à 37° C et au contact de l'air pendant un mois, que retrouve Roux (2). Celle-ci demeure cependant vivante et n'engendre plus de maladie chez la poule :

l'exposition prolongée à l'air est à l'origine de la perte de la virulence bactérienne (6). L'inoculation d'échantillons de culture vieillie à plusieurs reprises à des poules leur confère une résistance à l'égard du microbe virulent, ce qui étonne tout le monde, y compris Pasteur. Celui-ci comprend immédiatement l'importance de cette observation et forge le mot vaccination en l'honneur d'Edward Jenner.

Devant le succès remporté, le laboratoire va ensuite entreprendre des essais d'atténuation de la « bactériodite charbonneuse » (*Bacillus anthracis*). Ce microbe avait été observé en 1850 par Casimir Davaine (1812-1882) et Pierre Rayer (1793-1867) dans le sang de moutons morts de charbon et Robert Koch réussit à le cultiver 25 ans plus tard, tout en observant les spores de cette bactérie. À partir de 1880, le laboratoire de la rue d'Ulm est abandonné pour Chartres, la plaine de la Beauce étant une terre d'élection de la maladie charbonneuse. Roux et Chamberland s'y installent et chaque semaine Pasteur vient donner ses directives. La difficulté d'atténuation de la bactérie, comme l'avait déjà constaté le vétérinaire Henry Toussaint, est apparemment liée à l'apparition de spores durant la culture. Ces spores constituent une forme de résistance du microbe qui perpétue la maladie. En effet, le charbon se propage par la terre contaminée des pâturages où paissent les moutons, là où les cadavres de moutons morts sont ensevelis parfois depuis des années (7). Empêcher la sporogénèse semble donc une piste plausible pour tenter d'atténuer la virulence bactérienne et Roux et Chamberland y parviennent en réalisant des cultures en aérobiose, à 42,5-43° C, mais le procédé d'atténuation est infidèle (8). Énigmatique à l'époque, cette incapacité de *Bacillus anthracis* à produire des spores à cette température n'a été élucidée qu'un siècle plus tard : le bacille héberge un plasmide (dénommé pXO2) thermosensible, qui est éliminé *in vitro* à 43° C (9). La Société d'agriculture de Melun propose alors à Pasteur d'expérimenter publiquement le vaccin qu'il vient de présenter à l'Académie des sciences en février 1881. L'expérience se déroule en mai dans une ferme de Pouilly-le-Fort (près de Melun), sous la surveillance d'un vétérinaire : des moutons reçoivent une première dose vaccinale le 7 mai, puis une seconde le 27 mai et l'inoculation d'épreuve de la souche virulente a lieu le 31 mai. Devant une foule de curieux et de journalistes, le succès est éclatant : les animaux vaccinés résistent au charbon contrairement aux animaux témoins, non vaccinés (2, 4). En vérité, le vaccin utilisé n'était pas la souche atténuée selon le procédé décrit précédemment. Pasteur, ne voulant pas se contredire face à ses détracteurs, a utilisé une souche du bacille du charbon exposé par Chamberland et Roux à l'action du bichromate de potassium qui bloque également la sporogénèse, selon le procédé de Toussaint (10).

V. - DE NOUVELLES ACQUISITIONS SUR LA RAGE

Avant le triomphe de Pouilly-le-Fort, Roux entreprend des études expérimentales sur la rage qu'il avait envisagées à l'École militaire du Val-de-Grâce pour l'obtention du doctorat en médecine, avant qu'il n'en soit exclu pour insubordination. Ces recherches ont pour objectif d'appréhender la physiopathologie de la maladie et de comprendre le cheminement de son agent dans l'organisme hôte après une morsure. Pour arriver à la connaissance du microbe responsable, il faut opérer avec un virus pur et donc renoncer à l'emploi de la bave d'un animal enragé comme matière virulente car elle contient des microorganismes divers, notamment le pneumocoque. Expérimentalement, Roux et Chamberland réalisent après trépanation de la boîte crânienne, autant chez le chien que chez le lapin, l'injection sous la dure-mère de la substance bulbaire d'un animal enragé, dans laquelle le microbe rabique est présent à l'état pur et virulent, et leur communiquent la rage. Ce moyen expérimental permet de réaliser une maladie reproductible dont la durée d'incubation est courte. L'infection par inoculation intra-arachnoïdienne met en évidence le polymorphisme des manifestations cliniques de la maladie... dont l'agent causal reste invisible et incultivable. Ces expériences novatrices, exécutées au laboratoire de Pasteur de 1881 à 1883, sont rassemblées par Roux dans sa thèse de doctorat en médecine intitulée *Des nouvelles acquisitions sur la rage* qu'il présente et soutient devant ses juges de la Faculté de médecine de Paris, le 30 juillet 1883 (11).

Durant l'été 1883, les recherches sur la rage sont interrompues temporairement car Pasteur demande à Roux ainsi qu'à Thuillier, Edmond Nocard (1850-1903) et Isidore Straus (1845-1896, futur professeur de médecine expérimentale et comparée) de se rendre en Égypte où a éclaté une épidémie de choléra (cinquième pandémie) en vue d'isoler le germe responsable et d'étudier les moyens pour prévenir la maladie. Malheureusement, Thuillier va mourir du choléra à l'âge de 26 ans à Alexandrie. Bouleversée, la mission retourne en France. Finalement, Robert Koch, présent à Alexandrie à la même époque, réussira quelques mois plus tard à isoler à Bombay l'agent causal de la maladie, *Vibrio cholerae*.

C'est au retour d'Égypte que Roux manifeste les premiers symptômes de la tuberculose, dont l'origine restera énigmatique, et jusqu'à la fin de sa vie il souffrira périodiquement d'hémoptysies l'obligeant souvent à interrompre son exercice. Roux reprend alors ses recherches sur la rage, notamment sur l'immunisation à laquelle il fait allusion dans sa thèse de doctorat. À son insu, Pasteur s'empare de ses essais d'atténuation du virus rabique et cette usurpation

provoque le courroux de Roux quand il la découvre. Le maître découpe des moelles de lapins enragés, les met à dessécher à la température du laboratoire dans des flacons stériles comprenant de l'hydroxyde de potassium (Figure 1) et il constate que la virulence microbienne disparaît au cours du temps et les moelles desséchées induisent un état réfractaire à la rage chez les chiens.

Après de nombreuses expériences chez les animaux, Pasteur est soudainement au pied du mur. Le 6 juillet 1885, Joseph Meister, un jeune alsacien de 9 ans ayant été mordu cruellement par un chien enragé deux jours auparavant, est amené par sa mère au laboratoire de la rue d'Ulm. Sa mort paraît inévitable eu égard au nombre très élevé de morsures et de leur profondeur. Pasteur hésite et décide de tenter la vaccination. N'étant pas médecin, l'enfant reçoit des mains du Professeur Jacques-Joseph Grancher (1843-1907) le contenu d'une demi-seringue Pravaz d'une moelle de lapin mort rabique, le 21 juin, et conservée depuis lors en flacon à air sec, c'est-à-dire depuis quinze jours. Le même traitement est administré à Joseph Meister pendant dix jours consécutifs et celui-ci échappe non seulement à la rage que ses morsures auraient pu induire mais aussi... résiste à l'inoculation de la souche virulente que Pasteur réalise pour contrôler l'immunité déclenchée par le traitement ! Le 20 octobre, Jean-Baptiste Jupille, un berger jurassien mordu par un chien enragé six jours plus tôt, bénéficie de la même méthode de prophylaxie de la rage. Pasteur communique le résultat à l'Académie des sciences lors de sa séance du 26 octobre 1885 et l'assemblée est admirative (12). Roux n'est pas associé à la communication car il a jugé celle-ci, établie sur le succès du traitement d'un seul malade, prématurée (l'issue du berger Jupille étant encore inconnue à l'époque) (2). Par la suite, la rage est encore l'objet de quelques publications de Roux. Il fera plusieurs observations importantes : l'immersion dans la glycérine de moelles rabiques conserve leur virulence pendant plusieurs mois, un moyen évitant ainsi l'entretien du virus par passage de lapin à lapin ; à partir de la morsure, le microbe rabique se propage à l'encéphale par voie nerveuse et gagne ensuite de la même manière les glandes salivaires ; enfin, l'injection de grandes quantités d'une émulsion de moelle rabique desséchée depuis plusieurs jours dans les veines de chiens leur confère l'immunité (13-17).

VI. - LE MAÎTRE D'ŒUVRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Dans sa première année d'application, la méthode de prophylaxie de la rage après morsure est un énorme succès, au-delà même de l'Hexagone, et parmi les 1 700 Français traités, 1 690 échappent à la



© Institut Pasteur.

Fig. 1 - Méthode d'atténuation de la virulence du virus de la rage. Flacon contenant de la moelle épinière de lapin enragé suspendue au-dessus de morceaux de potasse (exposé dans la salle scientifique du musée Pasteur).

rage (18). Sur l'initiative de l'Académie des sciences, une souscription publique internationale est alors ouverte (elle atteindra environ 2 000 000 francs en mars 1887). Un an plus tard, une fondation, intitulée « Institut Pasteur », est créée par décret. Il s'agit d'un établissement de vaccination antirabique et d'études scientifiques, « afin de donner une impulsion très grande aux recherches sur les maladies virulentes et contagieuses ». Roux et Yersin réalisent les plans des futurs bâtiments qui seront construits en bordure de la rue Dutot (aujourd'hui rue du Docteur Roux), sur des terrains occupés par des cultures maraîchères et achetés 420 000 francs. L'institut est inauguré le 14 novembre 1888 par le Président de la République Sadi Carnot. Pasteur distribue à chacun son programme : « Le service de la rage sera dirigé par M. le Professeur Grancher, avec la collaboration des Docteurs Chantemesse, Charrin et Terillon... M. le Ministre de l'Instruction Publique a autorisé M. Duclaux, le plus ancien de mes élèves et collaborateurs, aujourd'hui Professeur à la Faculté des sciences, à transporter ici le cours de chimie biologique qu'il fait à la Sorbonne. Il dirigera le laboratoire de microbie

générale... M. Chamberland sera chargé de la microbie dans ses rapports avec l'hygiène. M. le Docteur Roux enseignera les méthodes microbiennes dans leurs applications à la médecine. Deux savants russes, les Docteurs Metchnikoff et Gamaleïa veulent bien nous prêter leur concours. La morphologie des organismes inférieurs et la microbie composée seront de leur domaine » (19). Pasteur, affaibli par une seconde attaque d'hémiplégie survenue en 1887, assure néanmoins la direction de l'Institut et Duclaux exerce la fonction de sous-directeur. Il devient directeur à la mort de Pasteur (le 28 septembre 1895) et Roux est alors nommé sous-directeur en 1896. La même année, ce dernier est élu à l'Académie de médecine et trois ans plus tard, à l'Académie des sciences.

Roux et Louis Martin (1864-1946) conçoivent ensuite, en face du bâtiment principal, un hôpital pavillonnaire modèle qui doit permettre aux médecins de l'Institut Pasteur de mieux étudier et soigner les malades atteints d'affections contagieuses. Grâce à la générosité de Madame Jules Lebaudy – dont la famille a fait fortune dans l'industrie sucrière –, le premier pavillon est édifié par l'architecte Florentin Martin, frère de Louis Martin, et inauguré en 1900 ; un second est construit trois ans plus tard pour mieux évaluer les performances du premier et apporter les améliorations nécessaires. Chaque pavillon comprend un rez-de-chaussée et un étage, comportant un service d'isolement (douze boxes avec un lit) et un service de convalescents (trois chambres de quatre lits). Louis Martin est nommé médecin-chef de cet hôpital et les sœurs de la congrégation religieuse de Saint-Joseph de Cluny ont en charge les soins infirmiers (3).

VII. - L'INTOXINATION, UN NOUVEAU CONCEPT EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

À l'Institut Pasteur, Roux va poursuivre avec Alexandre Yersin (1863-1943) des recherches sur la diphtérie, une maladie pédiatrique très fréquente à l'époque comme en témoigne l'existence d'un service de diphtériques dans les hôpitaux parisiens Trousseau (anciennement hôpital Sainte-Eugénie) et des Enfants-Malades. Le médecin allemand Edwin Klebs (1834-1913) a signalé en 1883 la présence d'un bacille particulier (*Microsporon diphtheriticum* appelé aujourd'hui *Corynebacterium diphtheriae*) dans les fausses membranes pharyngées se développant lors de l'angine diphtérique et un an plus tard, Friedrich Löffler (1852-1915) met au point sa culture sur une gélose contenant du sérum de bœuf coagulé. Toutefois, l'isolement du bacille à partir d'un prélèvement de gorge réalisé chez un enfant sain et l'absence du bacille de Klebs-Löffler dans des fausses membranes lors de quelques cas de diphtérie suscite le doute sur

la responsabilité du microbe dans la survenue de la maladie. Roux et Yersin montrent que le bacille de la diphtérie, inoculé aux animaux, se multiplie au point où il est introduit ; il ne pullule pas dans le sang ni dans les organes, mais l'infection induit la mort. Depuis son constat que l'injection à une poule d'une culture filtrée du microbe du choléra des poules reproduit chez l'animal tous les symptômes de la maladie, Roux pressent que l'agent de la diphtérie n'agit pas par lui-même mais par des substances solubles qu'il sécrète et qui se répandent dans le corps en l'empoisonnant. Pour preuve, il extrait avec Yersin, un poison très actif à partir d'une culture en bouillon alcalin ; injecté à des animaux, il les tue très rapidement avec tous les symptômes et toutes les lésions (notamment une surrénalite hémorragique) observés après l'inoculation du bacille vivant (20). Ce poison diphtérique est meurtrier, mais différemment selon les espèces animales : ainsi les souris et les rats sont insensibles à son action contrairement aux cobayes, lapins, chiens et moutons qui manifestent des paralysies puis meurent. Il est inactivé par la chaleur, détruit rapidement au contact de l'air et à la lumière et précipité par l'alcool, des propriétés le rapprochant des diastases ou enzymes (21) : on sait aujourd'hui que la toxine diphtérique est une protéine ayant une activité NADase et ADP-ribosyltransférase (22).

La toxine jouant le rôle principal dans la diphtérie, il devient alors évident pour Roux que l'immunité contre cette maladie devrait consister dans une accoutumance au poison. Les travaux pionniers de Emil von Behring (1854-1917, premier lauréat du prix Nobel de physiologie/médecine, en 1901) et de Shibasabur Kitasato (1853-1931), publiés en 1890 (cité dans (23)), démontrent la présence d'antitoxines, dont la nature est alors inconnue, dans le sérum des animaux immunisés contre la diphtérie. Après avoir confirmé, avec Martin, les travaux de Behring et de ses collaborateurs sur des petits animaux de laboratoire, Roux entreprend avec Edmond Nocard, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort, d'immuniser des chevaux afin d'obtenir les quantités de sérum nécessaires au traitement des enfants atteints de diphtérie (24). Outre le fait qu'ils peuvent fournir de grandes quantités de sérum, les chevaux supportent très bien le poison diphtérique. Le sérum de cheval obtenu est éprouvé sur des cobayes et des lapins ayant reçu une dose mortelle de poison : l'antitoxine agit d'autant mieux qu'elle est administrée précocement et à une dose assez élevée. Il guérit également une infection expérimentale mais est inefficace quand l'empoisonnement est accompli (25). L'essai clinique est entrepris de février à juillet 1894 par Louis Martin et Auguste Chaillou (1866-1915), deux internes de l'hôpital des Enfants-Malades, la sérothérapie étant appliquée à tout malade entrant dans le pavillon de diphtérie de l'établissement, quel que soit le stade de la maladie. Le résultat est specta-

culaire : la mortalité observée chez 300 enfants atteints de diphtérie certaine et traités par le sérum antidiphtérique est de 26 % au lieu de 50 %, la mortalité habituelle (26). Ces données sont communiquées au Congrès international d'hygiène et de démographie tenu à Budapest en septembre 1894 et assurent à Roux une notoriété internationale. Devant ce succès thérapeutique, une souscription est ouverte par *Le Figaro*, dont Gaston Calmette (frère d'Albert Calmette) est le secrétaire de rédaction. Les lecteurs du quotidien sont invités à envoyer leur « obole pour la diffusion du vaccin de la diphtérie ; et ils seront associés, pour le plus grand profit de l'humanité, à l'œuvre si émouvante et si française qui va constituer désormais le vrai sauvetage de l'enfance » (27). La souscription procure un million de francs à l'Institut Pasteur : elle permet l'achat de chevaux (Roux calcule que 130 à 140 chevaux suffisent pour alimenter toute la France, chaque cheval produisant 3 litres de sérum par mois), la construction d'écuries et de laboratoires à Marnes-la-Coquette pour produire le sérum antidiphtérique à grande échelle et ainsi de répondre aux demandes de plus en plus nombreuses des hôpitaux. À l'âge de 40 ans, Émile Roux (Figure 2) est ainsi élevé au rang de Commandeur dans l'ordre national de la Légion d'honneur, le 23 octobre 1894, après avoir été Chevalier treize ans plus tôt à la suite de l'expérience de Pouilly-le-Fort (2).

Behring et Kitasato publient également en 1890 (cité dans (23)) que « le sang d'un lapin réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos et cette propriété manque dans le sang d'animaux réfractaires, et le poison tétanique peut se retrouver après leur mort dans le sang et les autres humeurs ». Des résultats contradictoires sur les propriétés thérapeutiques du sérum antitétanique étant rapportés, Roux et Louis Vaillard (1850-1935), professeur à l'École du Val-de-Grâce, commencent, à partir de 1891, une étude expérimentale de la sérothérapie du tétanos chez les animaux. Le sérum antitétanique est obtenu, comme le sérum antidiphtérique, après plusieurs injections aux animaux de la toxine atténuée par le trichlorure d'iode, sans danger quelle que soit l'espèce considérée, puis de doses croissantes de la toxine naturelle lorsque de l'antitoxine tétanique est détectée dans le sang. Le poison tétanique est neutralisé selon un mécanisme inconnu par le sérum antitoxine qui confère une immunité immédiate, mais fugace, à un animal receveur. Roux et Vaillard réalisent alors une infection expérimentale mimant l'infection humaine naturelle. En introduisant, sous la peau ou dans les muscles des animaux, des échardes de bois chargées de spores de *Clostridium tetani*, ils constatent l'inefficacité du sérum antitétanique lorsque le tétanos est déclaré car l'empoisonnement des cellules nerveuses est déjà accompli. Utilisé à doses élevées chez sept malades, ce sérum ne guérit que deux patients (23). À la suite de ces observations,



© Institut Pasteur/Musée Pasteur.

Fig. 2 - Émile Roux, en 1894. « Le Docteur Roux n'a guère dépassé la quarantaine, et déjà ses œuvres suffiraient à remplir une vie de sexagénaire ; il est vrai qu'il travaille sans désespérer douze ou treize heures par jour. Il est d'une race vigoureuse de travailleurs de l'Auvergne, compatriote et ami d'enfance de Charles Dupuy, l'actuel président du Conseil, mais il n'a ni la forte carrure de ce dernier, ni sa physionomie pleine et épanouie, joviale et souriante. Il est long, maigre et blond avec une toute petite tête où brillent deux yeux très vifs, un regard perçant, deux yeux chercheur d'homme qui veut tout connaître. Il a l'air d'un ascète. Sa mise, qui tient du quaker ou du ministre anglican, est d'une austérité imprévue. » (« Le Docteur Roux », Marc Landry, *Le Figaro*, 18 septembre 1894).

Roux préconise une utilisation préventive du sérum antitétanique chez les sujets présentant des plaies souillées de terre ou des corps étrangers dans les tissus. L'application de cette recommandation permettra d'éviter la survenue du tétanos chez de nombreux blessés lors de la Première Guerre mondiale.

VIII. - LA TRANSMISSION DU SAVOIR : LE « COURS DE ROUX »

Quatre mois après l'inauguration officielle de l'Institut Pasteur, le 15 mars 1889, a lieu la première session du « Cours de Microbie technique ». C'est le premier enseignement de microbiologie dans le monde (Figure 3) : « Ce cours a pour but d'initier les élèves à la pratique des méthodes microbiennes, de leur faire connaître les organismes microscopiques les plus intéressants, surtout ceux qui sont pathogènes et de les mettre à même de faire des travaux personnels. La durée du cours est de cinq à six semaines. Les per-



© Institut Pasteur/Musée Pasteur.

Fig. 3 - Premier « Cours de microbie technique » à l'Institut Pasteur en 1889.

L'enseignement de « microbie technique » eut lieu du 15 mars au 25 avril 1889, dirigé par Roux avec Alexandre Yersin comme préparateur auquel succédera, après son départ pour l'Indochine (septembre 1890), Waldemar Haffkine. Au premier rang, à partir de la gauche : Dr Levitsky, Repin, Dr Laveran (prix Nobel de médecine/physiologie, 1907), Dr Roux, Dr Metchnikoff (prix Nobel de médecine/physiologie, 1908), Dr Yersin, Dr Schlemmer, Dr Suzanne. Au deuxième rang, à partir de la gauche : Thiroloix, Dr Battle, Dr Loris Melikoff, Marquesy, Oustaniol, Etlinger. Au troisième rang, à partir de la gauche : Dr Archinard, Dr Rémond, Dr Prével, Hallion.

sonnes qui désirent suivre le cours doivent se faire inscrire à l'économat de l'Institut Pasteur (25 rue Dutot), elles payeront un droit d'inscription de 50 francs. Une place leur est réservée au laboratoire, elles ont à leur disposition l'eau et le gaz, les appareils nécessaires à la préparation des milieux de culture, certains ustensiles de verrerie, les matières colorantes, les réactifs usuels. Elles doivent se procurer les objets qui sont indiqués sur la liste qui leur est remise au moment de leur inscription » (28). Cette liste comprend notamment un microscope avec éclairage Abbe et objectif à immersion homogène, des lames porte-objet, des lames creuses, des lamelles couvre-objet, des fils de platine pour ensemencements, des scalpels et pinces pour autopsies... Pour cet enseignement, Roux créera du matériel adapté aux techniques : tube de Roux pour culture sur pomme de terre, pipette de Roux, boîte de Roux, régulateur de température pour étuves (29). Le cours comporte à son origine une trentaine de leçons (Figure 4) dispensées chaque jour à 13 heures (pour permettre aux internes des hôpitaux parisiens de pouvoir exercer leur fonction le matin), chacune suivie de travaux pratiques. D'abord trisannuel, puis bisannuel (en 1896, deux séries de cours seront suivies par 150 personnes) et enfin annuel à partir de 1900, ce cours,

désigné « Cours de Monsieur Roux » jusqu'en 1914, formera à la microbiologie de très nombreux médecins, vétérinaires, pharmaciens et scientifiques de diverses nationalités. En raison de sa maladie, Roux cédera petit à petit des cours à quelques collaborateurs spécialisés. Interrompu pendant la Première Guerre mondiale, cet enseignement réputé internationalement deviendra en 1922 le « Cours de Microbiologie » de l'Institut Pasteur, communément appelé « Grand Cours » et comprendra alors 90 à 100 leçons.

IX. - LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR

Roux prend la direction de l'Institut à la suite du décès de Duclaux en mai 1904, assisté de Chamberland et de Ilya Ilitch Metchnikov dit Elie Metchnikoff (1845-1916) comme sous-directeurs. Roux cesse alors ses travaux personnels. Néanmoins, il va poursuivre sa collaboration avec Metchnikoff qui a entrepris des études sur la syphilis grâce au montant conséquent (100 000 francs) du prix Osiris décerné en avril 1903 par l'Institut de France à Roux (30) et que ce dernier, désintéressé de l'argent, n'a consenti à accepter que pour le reverser aux laboratoires de l'Institut pour assurer leurs recherches. Quand Metchnikoff débute

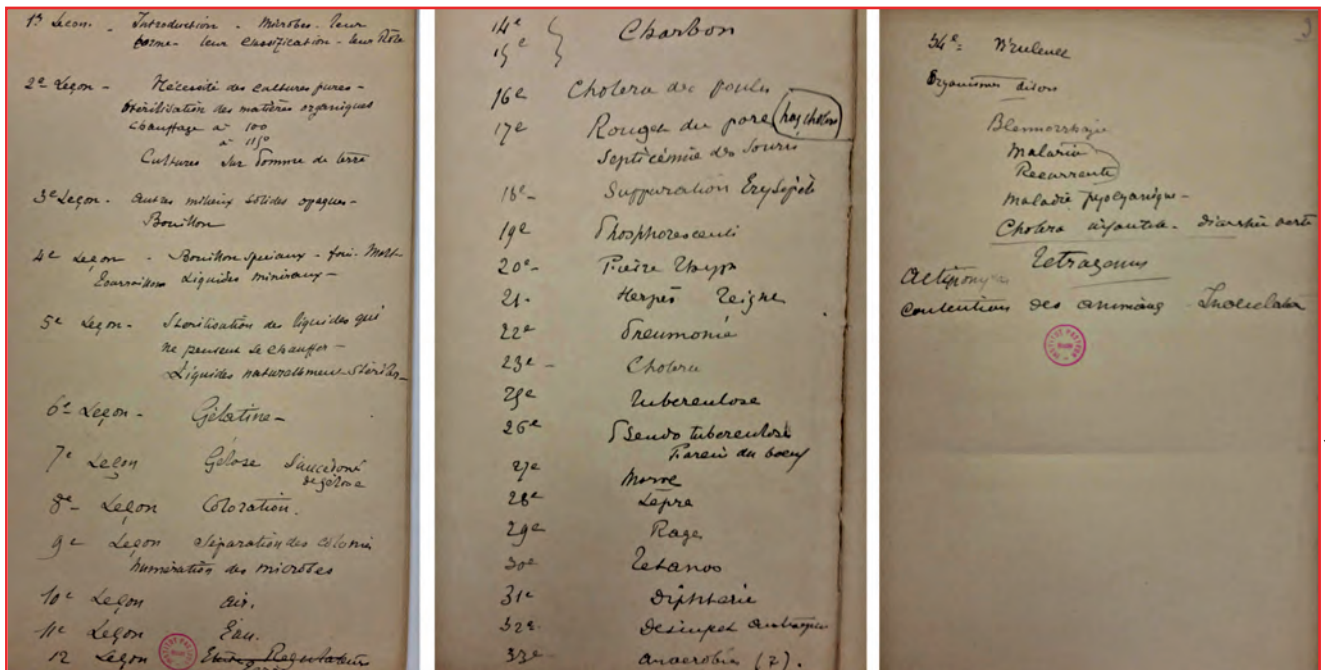


Fig. 4 - Carnet d'Émile Roux, programme du premier cours de microbie technique en 1889. « Institut Pasteur - Dr Roux - Cours de Microbie technique ».

celles-ci, l'agent de la syphilis est encore inconnu (il ne sera identifié qu'en 1905 par Erich Hoffmann et Fritz Shaudinn), à l'instar de sa pathogénie et de la réponse du système immunitaire à l'infection. Une contribution utile à la connaissance de cette maladie, strictement humaine, est alors fournie par l'expérimentation chez diverses espèces de singes (très proches de l'Homme). Après inoculation du produit de grattage d'un chancre provenant d'un syphilitique, le chimpanzé développe une maladie présentant la plus grande analogie avec l'infection humaine (apparition d'un chancre au point d'inoculation puis de papules disséminées et de plaques muqueuses buccales). Ce modèle animal permet de démontrer que l'application d'une pommade au calomel (chlorure mercureux) peu de temps après une contamination expérimentale est un moyen de prophylaxie antisiphilitique. Expérimenté à la demande d'un étudiant en médecine s'étant volontairement infecté en vue de la préparation du doctorat, ce traitement préventif s'avère également efficace chez l'Homme (31-33).

Ayant cessé ses recherches personnelles, Roux se consacre au développement de l'Institut jusqu'à la fin de sa vie. Il le dirige d'une main de fer, assurant non seulement son organisation scientifique, mais aussi sa gestion administrative et financière et les rapports avec l'extérieur. Un laboratoire des maladies tropicales voit le jour grâce au montant du prix Nobel de physiologie/médecine attribué en 1907 à Alphonse Laveran (1845-1922) pour sa découverte, en 1880, de l'hématozoaire responsable du paludisme et pour l'ensemble de ses travaux en parasitologie. Laveran y

poursuit avec Félix Mesnil (1868-1938) des recherches sur les *Trypanosomatidae* responsables de la maladie du sommeil et du kala-azar (34). L'essor de l'Institut Pasteur va bénéficier du legs (36 millions de francs-or) de Daniel Iffla (dit Osiris), un financier philanthrope considéré comme le plus grand mécène du XIX^e siècle, qui meurt en 1907. Grâce à ce legs conséquent, l'Institut Pasteur crée, en partenariat avec l'Université de Paris et à frais partagés, l'Institut du radium. Construit à partir de 1911 sur la Montagne Sainte-Geneviève, celui-ci est achevé à la veille de la Première Guerre mondiale mais n'est mis en service qu'après la fin du conflit. Il comprend le pavillon Curie dirigé par Marie Curie (1867-1934 ; Prix de Nobel de Physique 1903 et Prix Nobel de Chimie 1911) et qui est consacré aux recherches en physique et en chimie, ainsi que le pavillon Pasteur dirigé par Claudius Régaud (1870-1940) et dédié à l'étude des effets biologiques et médicaux des rayonnements radioactifs. L'hôpital Pasteur mettra à la disposition de cet institut, en 1919, une salle de consultations et des lits ainsi qu'un poste de traitement par les rayons X (röntgentherapie).

Au tournant du XIX^e et du XX^e siècle, la chimie pharmaceutique prend son essor et Émile Roux envisage, en 1910, la création d'un laboratoire dans ce domaine au sein de l'Institut Pasteur. Il fait alors appel à Ernest Fourneau (1872-1949), un pharmacien des établissements Poulenc Frères formé auprès des plus prestigieux chimistes organiciens allemands, qui le dirige dès 1911 et jusqu'à sa retraite en 1944. Le service de chimie thérapeutique synthétise, grâce au concours du chimiste Jacques Tréfouël (1897-

1977), des médicaments de différentes classes pharmacologiques, notamment des anti-infectieux, et ouvrira l'ère de la sulfamidothérapie (35).

En 1914, les travaux de recherche dans les laboratoires de l'Institut Pasteur sont interrompus par le premier conflit mondial et Roux ouvre la maison au service de la Santé Militaire, offrant alors toutes ses ressources, financières et humaines. Il se met en relation avec les chefs des différentes armées pour la création de laboratoires : chacune dispose du sien avec trois bactériologistes ainsi qu'un chimiste délégués par l'Institut Pasteur, et Roux visite régulièrement ces laboratoires. Par ailleurs, la production de sérums destinés aux blessés de guerre (sérums antitétanique, antigangréneux et antidyssentérique), préparés à l'annexe de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette, est décuplée. Le Val-de-Grâce ne pouvant répondre complètement à la demande, l'Institut prépare également en grande quantité le vaccin contre les « fièvres typhoïdes » (vaccin antitypho-paratyphoïdique A et B ou TAB), un mal épidémique inévitable dans les troupes en campagne.

En 1920 est créé à l'annexe de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette, où sont immunisés les chevaux servant à la préparation des sérums thérapeutiques, un laboratoire dans lequel le vétérinaire Gaston Ramon (1886-1963) met au point un procédé de purification des sérums antitoxiques rendant les accidents sériques moins fréquents et surtout moins sévères. Il réussit en 1923 à détoxifier la toxine diphtérique après action combinée du formaldéhyde et de la chaleur, sans altérer son immunogénicité. Ramon lui donne le nom d'anatoxine diphtérique (36). Le même procédé lui permet d'obtenir ultérieurement l'anatoxine tétanique. La vaccination humaine par ces deux anatoxines débutera en France à la fin des années 20 et sera rendue obligatoire par la loi du 24 novembre 1940.

Après la Première Guerre mondiale, Émile Roux rappelle auprès de lui Albert Calmette (1863-1933) comme sous-directeur de l'Institut Pasteur. Il poursuit ses travaux sur la tuberculose, menés jusqu'alors à l'Institut Pasteur de Lille qu'il a dirigé depuis 1895. Il vient avec son collaborateur lillois Camille Guérin (1872-1961) et regroupe autour de celui-ci Alfred Boquet (1879-1947) et Léopold Nègre (1879-1961). La subculture d'une souche de *Mycobacterium bovis*, à partir de 1908 et pendant treize années (230^e repiquage en 1921) sur pomme de terre cuite dans la bile de bœuf glycéinée à 5 %, génère un bacille dénué de virulence qui, inoculé par voie sous-cutanée, assure la protection des bovidés contre la tuberculose (vaccin bilié de Calmette et Guérin, dit BCG) (37). Le laboratoire de la tuberculose produit par la suite le BCG en grande quantité. L'usage médical du vaccin est envisagé en 1921 et son administration,

d'abord par voie buccale, à des nouveau-nés de mères tuberculeuses ou particulièrement exposés à la contagion dans leur milieu familial est un succès : il prévient la survenue de la tuberculose dans cette population particulièrement sensible (38).

Pendant son mandat de directeur, Émile Roux crée, comme ces prédécesseurs, des filiales de l'Institut Pasteur dans le monde, notamment dans les colonies françaises (Algérie, Alger [1904] ; Afrique-Équatoriale Française, Brazzaville [1908] ; Martinique, Fort-de-France [1910] ; Indochine, Phnom Penh [1912] ; Nouvelle-Calédonie, Nouméa [1913] ; Guyane, Cayenne [1914] ; Indochine, Hanoï [1917] ; Grèce, Athènes [1919] ; Iran, Téhéran [1920] ; Roumanie, Bucarest [1921] ; Afrique-Occidentale Française, Kindia [1922], Dakar [1923] ; Union des Républiques Soviétiques Socialistes, Petrograd/Saint-Petersbourg [1923] ; Guadeloupe, Pointe-à-Pitre [1924]), afin de mieux connaître les maladies qui y sévissent et d'améliorer la santé humaine. Leur direction est confiée, pour la plupart d'entre elles, à des médecins des troupes coloniales formés à l'école pasteurienne, et ceux-ci y conduisent des recherches sur diverses maladies infectieuses exotiques (39).

On ne peut pas terminer ce tour d'horizon de l'œuvre de Roux sans mentionner son souci du maintien de la santé publique en France et, à cet égard, il dirige autoritairement (à l'instar de l'Institut Pasteur !) le Conseil supérieur d'hygiène publique pendant vingt ans à partir de 1908 et anime de nombreuses commissions au sein du Ministère de la Santé Publique. À la fin des années 20, la fatigue s'empare progressivement d'Émile Roux. Sa santé décline en septembre 1933 et, atteint d'une pleurésie, il meurt le 3 novembre 1933 dans le modeste appartement (son « pigeonnier ») situé au troisième étage de l'un des pavillons de l'hôpital Pasteur (appelé aujourd'hui, Pavillon Émile-Roux) qu'il occupait depuis dix-sept ans. Quelques jours auparavant, son successeur désigné, Albert Calmette, s'était éteint.

X. - CONCLUSION

Émile Roux eut droit à des funérailles nationales le 9 novembre 1933, lui qui aurait souhaité des obsèques très simples car il était indifférent aux honneurs. Sur le parvis de la cathédrale Notre-Dame de Paris où se déroula la cérémonie religieuse, il a reçu en présence des grands corps de l'État, l'hommage du gouvernement, le salut du Président de la République et l'adieu silencieux de la foule (40). Émile Roux est encore à ce jour le seul scientifique, avec Louis Pasteur, ayant eu un tel témoignage de reconnaissance de la France pour ses bienfaits à la santé humaine. Cet homme désintéressé et généreux, qui est resté célibataire et a consacré toute sa vie à la

science, repose sous une pierre tombale massive, à l'entrée de l'Institut Pasteur pour lequel il s'est dévoué sans relâche durant près de quarante-cinq ans en dépit d'une santé fragile.

REMERCIEMENTS : Messieurs Daniel Demellier (Pôle Archives du Centre de recherche en informations scientifiques) et Michaël Davy (responsable de la photothèque) de l'Institut Pasteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Pasteur L, Joubert J, Chamberland C. La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie. *Masson*, Paris ; 1878 : 23 pages.
- (2) Cressac M. Le Docteur Roux, mon oncle. *L'Arche*, Paris ; 1951 : 241 pages.
- (3) Amprimoz FX, Amprimoz N. Deux disciples de Pasteur originaires du Puy : les docteurs André Chantemesse, Louis Martin et leur ami le docteur Émile Roux. *Les Arts Graphiques*, Le Puy-en-Velay ; 1982 : 60 pages.
- (4) Lagrange E. Monsieur Roux. *Ad. Goemaere*, Bruxelles ; 1954 : 251 pages.
- (5) Pasteur L. Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement le choléra des poules. *C R Acad Sci* 1880 ; **90** : 239-48.
- (6) Pasteur L. De l'atténuation du choléra des poules. *Bull Acad Natl Med* 1880 ; **9** : 1119-27.
- (7) Pasteur L, Chamberland C, Roux E. Sur l'étiologie du charbon. *C R Acad Sci* 1880 ; **91** : 86-94.
- (8) Pasteur L, Chamberland C, Roux E. De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence. *C R Acad Sci* 1881 ; **92** : 429-35.
- (9) Green BD, Battisti L, Koehler TM, Thorne CB, Ivins BE. Demonstration of a capsule plasmid in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1985 ; **49** : 291-7.
- (10) Chamberland C, Roux E. Sur l'atténuation de la virulence de la bactériémie charbonneuse, sous l'influence des substances antiseptiques. *C R Acad Sci* 1883 ; **96** : 1088-91.
- (11) Roux E. Des nouvelles acquisitions sur la rage. Doctorat en médecine, Faculté de Médecine de Paris, 1883 : 55 pages.
- (12) Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *C R Acad Sci* 1885 ; **101** : 765-72.
- (13) Roux E. Sur un moyen de conserver les moelles rabiques avec leur virulence. *Ann Inst Pasteur* 1887 ; **1** : 87.
- (14) Roux E. Sur la présence du virus rabique dans les nerfs. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 18-27.
- (15) Roux E. Sur la présence du virus rabique dans les nerfs. *Ann Inst Pasteur* 1889 ; **3** : 69-77.
- (16) Roux E, Nocard E. À quel moment le virus rabique apparaît-il dans la bave des animaux enrégés ? *Ann Inst Pasteur* 1890 ; **4** : 163-71.
- (17) Roux E. Sur l'immunité conférée aux chiens contre la rage, par injections intra-veineuses. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 479-81.
- (18) Pasteur L. Nouvelles communications sur la rage. *C R Acad Sci* 1886 ; **103** : 777-84.
- (19) Anonyme. Inauguration de l'Institut Pasteur, compte rendu. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : S3-30.
- (20) Roux E, Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 629-61.
- (21) Roux E, Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie (2^e mémoire). *Ann Inst Pasteur* 1889 ; **3** : 273-88.
- (22) Oram DM, Holmes RK. Diphtheria toxin. In *The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins*, 3rd ed. J. Alouf & J. Freer (Eds), *Academic Press*, London ; 2006 : 245-56.
- (23) Roux E, Vaillard L. Contribution à l'étude du tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitoxique. *Ann Inst Pasteur* 1893 ; **7** : 65-140.
- (24) Roux E, Martin L. Contribution à l'étude de la diphtérie (sérum-thérapie). *Ann Inst Pasteur* 1894 ; **8** : 609-39.
- (25) Roux E, Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie (3^e mémoire). *Ann Inst Pasteur* 1890 ; **4** : 385-426.
- (26) Roux E, Martin L, Chaillou A. Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. *Ann Inst Pasteur* 1894 ; **8** : 640-61.
- (27) Calmette G. Pour le vaccin du croup. *Le Figaro*, 20 septembre 1894.
- (28) Fonds Émile Roux. Pôle Archives de la Médiathèque, Institut Pasteur.
- (29) Thoinot LH, Masselin EJ. Précis de microbiologie (seconde édition). *Masson*, Paris ; 1893 : 608 pages.
- (30) Anonyme. Un prix de cent mille francs. *Le Petit Journal*, 2 avril 1903.
- (31) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. Premier mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1903 ; **17** : 809-21.
- (32) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. Quatrième mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1905 ; **19** : 673-98.
- (33) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. Cinquième mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1906 ; **20** : 785-800.
- (34) Blanchard M. Laveran. In *Les initiateurs français en pathologie infectieuse*. *Flammarion*, Paris ; 1942 : 181-99.
- (35) Fourneau JP. Ernest Fourneau, fondateur de la chimie thérapeutique française : feuillets d'album. *Rev Hist Pharm (Paris)* 1987 ; **275** : 335-55.
- (36) Ramon G. Sur la toxine et l'anatoxine diphtériques. Pouvoir floculant et propriétés immunisantes. *Ann Inst Pasteur* 1924 ; **38** : 1-10.
- (37) Calmette A, Guérin C. Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. *Ann Instit Pasteur* 1924 ; **38** : 371-98.
- (38) Calmette A, Guérin C, Nègre L, Boquet A. Résultats des essais de prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin BCG (1921 à 1926). *Bull Acad Natl Med* 1926 ; **95** : 182-7.
- (39) Association Amicale Santé Navale et d'Outremer (ASNOM). Le corps de santé colonial et les Instituts Pasteur outre-mer (http://www.asnom.org/oh/fr/0810_cs_s_et_instituts_pasteur.php).
- (40) Anonyme. Émile Roux (1853-1933). *Ann Inst Pasteur* 1933 ; **51** : 545-52.

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