



HAL
open science

La naissance des biotechnologies pharmaceutiques en France (1887-1914)

Gabriel Gachelin, Yves Bottineau-Fuchs, Annick Opinel, Philippe Rivoirard, Patrice Bourdelais

► **To cite this version:**

Gabriel Gachelin, Yves Bottineau-Fuchs, Annick Opinel, Philippe Rivoirard, Patrice Bourdelais. La naissance des biotechnologies pharmaceutiques en France (1887-1914) : Le sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur. Presses universitaires de France, 582 p. (non paginé), 2013, Science, histoire et société. Travaux de recherche, Dominique Lecourt, 978-2-13-062475-2. pasteur-01588486

HAL Id: pasteur-01588486

<https://pasteur.hal.science/pasteur-01588486>

Submitted on 15 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

La naissance
des biotechnologies pharmaceutiques
en France (1887-1914)

Le sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur

Gabriel Gachelin
Yves Bottineau-Fuchs
Annick Opinel
Philippe Rivoirard
Patrice Bourdelais



Presses Universitaires de France

SCIENCE, HISTOIRE ET SOCIÉTÉ
TRAVAUX ET RECHERCHES
Collection dirigée par Dominique Lecourt

Dépôt légal — 1^{re} édition : 2013, septembre
© Presses Universitaires de France, 2013
6, avenue Reille, 75014 Paris
ISBN numérique : 978-2-13-062475-2

Sommaire

The emergence of pharmaceutical biotechnologies in France (1887-1914) The anti-diphtheria serum produced by the Institut Pasteur

Préliminaire

Introduction

I - La défaite de la diphtérie

Du signe clinique aux traitements symptomatiques

La diphtérie, la microbiologie et l'hygiéniste

L'irruption de la sérothérapie

Répondre à l'urgence de la demande médicale

II - L'expansion industrielle de l'Institut Pasteur

Un instrument de mesure original : le cobaye

Pourquoi les chevaux et les cobayes doivent-ils cohabiter ?

L'ergonomie poussée des installations de Garches

La modernisation tardive des installations techniques

La guerre contraint à une véritable industrialisation du site

III - Changements de paradigmes et de pratiques à l'Institut Pasteur

Un tout premier exemple de science en réseau

L'abandon de l'atténuation physiologique de la virulence microbienne

Les deux paradigmes pour la défense contre l'infection

IV - Un changement d'état de la médecine

La sérothérapie, modèle d'une nouvelle pratique médicale

Le surgissement d'un nouveau champ épistémique

Le sérum : un médicament d'un type entièrement nouveau

L'introduction de normes de qualité
Le premier véritable essai clinique d'un médicament

V - L'Institut Pasteur, acteur majeur de la santé publique en France
La construction du droit de regard pasteurien sur la santé publique en France
Une politique de communication efficace
Un contrôle de qualité défini par le producteur lui-même
La marginalisation de la production de sérum en dehors de l'Institut Pasteur

VI - L'Institut Pasteur, « modèle français » de la lutte contre les maladies infectieuses
L'enseignement pasteurien, porte-parole du savoir-faire français
Un modèle transposable : l'exportation au Brésil de la production de sérum
Une autre exemplarité pasteurienne : l'hôpital idéal de l'Institut Pasteur

VII - Le succès du projet d'entreprise du Dr Roux

Annexe

Sources primaires

Bibliographie générale

*The emergence of pharmaceutical biotechnologies in
France (1887-1914)
The anti-diphtheria serum produced by the Institut
Pasteur*

The successful results of the treatment of diphtheria by serum taken from horses immunized against the diphtheria toxin, were disclosed by Émile Roux at the International Congress of Hygiene held in Budapest on September 5, 1894. The Behring's-Roux' method (it would be unfair to attribute serotherapy to the French, since the German contribution has been decisive) resulted in a 2 to 3 fold decrease of the lethality among the sick children included in the clinical trials. Actually the series of tests of anti-diphtheria sera certainly constitutes the first set of random human clinical trial of a drug.

The production of serum followed simple and easily reproducible procedures. In about a year, serotherapy had become the dominant treatment of diphtheria, and death toll was reduced from about 50% to 10-15 % and even less in most countries in Europe and out of Europe. Diphtheria serotherapy had become “the herald of modern medicine”, *i. e.* a medical approach to a disease exclusively based on the development of the scientific programme of microbiology.

Serotherapy introduced decisive changes in the manner infectious diseases were considered. Everyone now expected that they will, sooner or later, be defeated by the same or similar scientific strategies. It did not matter much that sera against other microbes did not keep their promises: the belief in the efficiency of sera did not fade out in the public.

The production of anti-diphtheria sera could be taken as the birth of pharmaceutical biotechnologies, more than the production of anti-anthrax

vaccines and of vaccine itself. It anyway imposed the fast passage from laboratory to industry. The entirely novel drug introduced to a series of problems which had not previously been imagined. In Germany, the production of anti-diphtheria serum was, from its very beginning, the result of a close collaboration between laboratories, industry and the relevant Imperial Health Services, thus joining already existing administrative and technical structures. In France, pharmaceutical industry merely did not exist and had to be built up. The Institut Pasteur was clever enough to retain the monopoly of production and quality control of anti-diphtheria serum, actually of all sera to be later produced. However, well controlled norms of quality were not part of the culture of the new-born Institut Pasteur. The production of sera and their trade by the Institut Pasteur forced the latter to introduce German-derived procedures and norms concerning the standardization of sera. The Institut also had to develop the production of sera under highly controlled conditions in continuously adapted and improved facilities located in Marnes-la-Coquette, a small town in the vicinity of Paris.

The production and trade of anti-diphtheria serum clearly is at the origin of both the international reputation and of the wealth of Institut Pasteur which guaranteed its independence with respect to French universities. Not only did it contribute to firmly establish the institution in the French medical and scientific landscape, but it also permitted Émile Roux to implement his long term project: physically couple the laboratories to a production center and to a hospital where new drugs, whatever of biological or chemical origin, would be tested on patients. Indeed, the budgetary surplus left by the sales of anti-diphtheria serum permitted the building of a private hospital primarily devoted to infectious diseases, a kind of model hospital, and the creation of laboratories of chemistry including a fast growing laboratory of therapeutic chemistry, itself largely inspired by German chemistry. The project of Émile Roux was fulfilled a few years before WWI and was taken as a model by several foreign countries such as Brazil.

Les auteurs tiennent tout particulièrement à remercier les responsables des archives historiques de l'Institut Pasteur, Messieurs Daniel Demellier et Stéphane Kraxner, pour leur aide constante et efficace dans la réalisation de ce travail

Introduction

Dans le petit monde de la bactériologie naissante et des hygiénistes, l'annonce du succès du traitement de la diphtérie par sérothérapie¹ faite par Émile Roux (1853-1933), Directeur scientifique de l'Institut Pasteur, au huitième Congrès international d'hygiène et de démographie de Budapest, le 5 septembre 1894, retentit comme la confirmation des progrès accomplis depuis quelque deux décennies et comme l'emblème de la nouvelle médecine². Cette victoire prometteuse sur une maladie infectieuse est immédiatement reprise par la presse, en particulier en France par *Le Figaro*, où Gaston Calmette (1858-1914) publie dès le 6 septembre un article intitulé « La guérison du croup à l'Institut Pasteur ». L'action est cadrée : l'activité de recherche et la communication scientifiques internationales d'un côté, l'annonce au public français d'un succès qui serait dû au seul Institut Pasteur de l'autre ; cela sur fond de compétition avec l'Allemagne.

Après les succès obtenus au cours du XIX^e siècle contre les grandes épidémies, le croup, comme est nommée la forme asphyxique de la diphtérie, restait l'une des causes de décès des enfants les plus redoutées par les familles, à une époque où le sentiment pour l'enfance s'était affirmé ainsi que la politique en faveur de la réduction de la mortalité et des mauvais traitements infligés aux jeunes enfants³. Les grandes épidémies soit avaient disparu soit étaient en forte régression. Ainsi, la peste avait, pour l'essentiel, disparu d'Europe occidentale depuis la flambée de 1720-1722, dont Marseille avait constitué l'épicentre pour la France. Les premières décennies du XIX^e siècle avaient été celles d'un début d'éradication de la variole grâce à la vaccination jennérienne qui occupe finalement le siècle entier avant d'arriver à la mise en œuvre d'une politique de vaccination systématique et maîtrisée, rendue obligatoire le 15 février 1902.

Quant au choléra, considéré comme la grande maladie épidémique du XIX^e siècle en Europe occidentale, ses effets se font moins sentir à partir des années 1870, et l'identification par Robert Koch (1843-1910) de l'agent pathogène, *Vibrio cholerae*, en 1883, ouvre la voie à un contrôle plus précis et à un redéploiement des formes de lutte, tels que même les conditions a priori favorables de la Première Guerre mondiale ne lui permettent aucun retour⁴. Les bouffées de fièvre jaune rapportées des Antilles et du commerce avec les régions de la zone intertropicale sont sporadiques et sans portée. Enfin, l'épidémie de grippe la plus grave du siècle, l'épidémie dite russe ou asiatique de 1889-1890, cause environ un million de morts dans le monde et près de 90 000 décès en France, mais – outre qu'elle est mal identifiée – elle n'est pas vécue comme un drame particulier. Le sentiment qui prévaut dans les années 1890 – et à juste titre – est bien que les actions entreprises, en particulier depuis le début du siècle, ont permis de limiter les importations des grandes épidémies meurtrières, c'est-à-dire de les cantonner aux marches de l'Europe, dans leurs territoires orientaux ou méridionaux traditionnels⁵. Les grandes épidémies ne sont certes pas encore terrassées, mais elles ont un genou à terre, du moins en Europe occidentale.

Désormais, les efforts du mouvement hygiéniste peuvent se concentrer sur toutes les maladies infectieuses locales, endémiques ou épidémiques, qu'il pourchassait depuis les premières décennies du siècle⁶. L'obligation de compter, de classer afin d'administrer des preuves, qui se manifeste tout particulièrement au XIX^e siècle, se traduit aussi dans le domaine de l'hygiène publique par la constitution de nombreux tableaux, le calcul de proportions ou de pourcentages et par la construction de cartes de distribution territoriale des maladies, comme celles de Jean-Christian-Marc Boudin (1806-1867) en 1843 et de Louis Bertillon (1821-1883) en 1874⁷. Les médecins et hygiénistes, très actifs au sein des commissions départementales ou municipales, n'ont de cesse de convaincre les pouvoirs publics de la nécessité de créer des dispositifs efficaces de lutte contre ces maladies infectieuses⁸. Au cours des deux dernières décennies du XIX^e siècle, une vingtaine de grandes villes créent ainsi des Bureaux municipaux d'hygiène (Le Havre, Nancy, Amiens, Grenoble, Bordeaux, Paris) qui organisent un relevé rigoureux des cas de maladie et de décès jugés les plus inquiétants : la variole toujours, mais aussi la typhoïde, la tuberculose, la diphtérie, la rougeole, la scarlatine, les diarrhées de la petite enfance, la syphilis⁹. L'action, vaccination lorsqu'on le peut, désinfection et travaux d'assainissement le plus souvent, suit en général le signalement. Des cartographies rue par rue à l'échelle de la ville sont élaborées dans le but de faire clairement apparaître les quartiers les plus

intensément ou fréquemment frappés afin d'engager des politiques de prévention plus soutenues auprès de ces populations particulièrement vulnérables. Certaines de ces maladies sont suffisamment présentes et graves pour être désignées comme responsables de l'affaiblissement voire de la dégénérescence de certains groupes humains, et être considérées comme des menaces majeures pour les populations européennes. Toutes ces maladies deviennent la cible principale des politiques, des médecins et des hygiénistes en France¹⁰.

Vers la fin des années 1860, un ensemble convergent d'observations réalisées dans les milieux médicaux, agronomiques et industriels, impose progressivement l'idée que de nombreuses maladies de l'homme et des animaux sont provoquées par des organismes microscopiques, par des microbes. Cette idée est formulée par Louis Pasteur (1822-1895) en 1866 pour la première fois avec une force suffisante pour convaincre, sans échapper cependant à quelque excès dans la portée générale de l'affirmation. La relation de cause à effet entre la présence des microbes et la survenue des maladies est retenue en tout cas par le chirurgien britannique Joseph Lister (1827-1912) qui en propose une application immédiate dans le domaine de la chirurgie en désinfectant les plaies, les champs chirurgicaux et les instruments à l'acide phénique. Il devient le plus ardent défenseur de la théorie des germes après avoir vu chuter la mortalité post-opératoire de plus de 40 à moins de 15% en 1869 par simple désinfection¹¹. La nouvelle science des microbes pathogènes se construit à ce moment-là de manière empirique. On apprend à extraire les microbes responsables de maladies à partir des prélèvements réalisés sur les organismes malades, à les isoler, à les décrire sous le microscope et souvent à les cultiver au laboratoire dans des milieux de culture qu'il faut également inventer. Les démarches de recherche, à l'origine imprécises voire confuses, se systématisent peu à peu afin de devenir reproductibles. La célèbre et violente querelle de 1881 entre Koch et Pasteur sur le bacille du charbon et la vaccination contre la maladie charbonneuse, si elle s'inscrit dans le contexte de tensions persistantes entre Français et Allemands après la guerre de 1870, représente aussi, y compris pour les observateurs du moment¹², la mise en forme par Koch d'un énoncé précis des bonnes pratiques de microbiologie médicale que devront désormais suivre les microbiologistes¹³. Les critiques de Koch et de l'école allemande de microbiologie adressées à Pasteur ont d'ailleurs un profond retentissement sur les recherches effectuées par les chercheurs pasteurien : les procédures de Koch s'imposent rapidement en matière d'expérimentation¹⁴. Les visites répétées de chercheurs français dans le

laboratoire de Koch confirment que l'Allemagne est devenue pour beaucoup la référence en matière de microbiologie.

Le but des recherches menées activement des deux côtés du Rhin est de prévenir ou tenter de guérir les maladies d'origine microbienne. S'inspirant autant de la vaccination jennérienne que des observations courantes selon lesquelles la résistance à bien des infections peut s'établir spontanément dans un organisme lorsqu'il survit à la maladie, on tente d'atténuer la virulence des microbes pathogènes par divers moyens physiques ou chimiques, afin, en injectant chez l'animal ces microbes atténués, d'induire chez ce dernier un état dit réfractaire, c'est-à-dire la capacité de résister à l'exposition ultérieure au microbe virulent. Une autre approche s'appuie sur l'usage de substances produites par un microbe pathogène et dont on peut penser qu'utilisées en l'absence du microbe qui les sécrète elles se révéleront thérapeutiques. Les résultats obtenus par l'équipe rassemblée autour de Pasteur, au début des années 1880, contre des maladies animales, choléra des poules et charbon, suggèrent que la première stratégie possède une certaine efficacité. Dès lors, quand étendre les résultats de laboratoire à l'homme et aux maladies humaines ? Le pas est franchi en 1883 par Koch qui tente de traiter des tuberculeux par une substance, la tuberculine, extraite du bacille de la tuberculose qu'il avait identifié peu auparavant¹⁵. Il échoue dans sa tentative mais il a été pionnier dans la démarche d'utiliser un dérivé de microbe pour soigner une maladie¹⁶. L'annonce en 1885 par Pasteur que son « virus-vaccin » contre la rage a sauvé deux enfants mordus par des chiens enragés soulève un immense enthousiasme dans le public. Ce n'est pas nécessairement une véritable « percée » en médecine, l'approche était contestable¹⁷, mais le succès de la « vaccination » contre une maladie mortelle en fait espérer d'autres. La marche du progrès aboutit à ouvrir des voies nouvelles et prometteuses en médecine, et le public ne s'y trompe pas en répondant massivement à la souscription ouverte pour la construction de l'Institut Pasteur.

Cependant, si la rage possède une charge affective considérable, elle reste une maladie rare, responsable de seulement quelques dizaines de décès en moyenne chaque année en France. La rage est bien davantage la maladie sur laquelle on projette les peurs des dangers de la nature et de l'animalité qu'un problème majeur d'hygiène publique. D'autres maladies sont en réalité beaucoup plus redoutables pour l'ensemble de la population. Dans les années 1880-1890, la tuberculose tue environ 75 000 personnes par an sans que sa visibilité soit forte : elle tue lentement, sa victime s'affaiblit graduellement, s'étirole, et la maladie est

d'autant moins crainte qu'elle paraît inéluctable voire dotée d'un statut romanesque dans certains milieux¹⁸. En revanche, très craintes par les familles, le tétanos et la diphtérie sont des maladies infectieuses graves et fréquentes. On observe au moins 70 000 nouveaux cas de diphtérie par an¹⁹. La maladie est grevée d'une mortalité de 25 à 50% selon les situations, soit un total d'environ 25 000 décès chaque année en France. En outre, sous sa forme la plus redoutée, le croup, l'enfant va très probablement mourir d'asphyxie en quelques jours. Mourir du croup n'est pas une « belle mort »²⁰. Grave, brutale, fréquente, dramatique, la diphtérie est un véritable problème de santé publique en même temps qu'un enjeu émotionnel évident. On a oublié de nos jours ce que cette maladie pouvait signifier ; son nom n'apparaît plus guère que lors des vaccinations de la petite enfance. La diphtérie a en effet pratiquement disparu en Europe occidentale avec la vaccination rendue obligatoire en France depuis 1940. Elle était au XIX^e siècle une maladie effrayante. Il s'agissait par conséquent d'une excellente cible pour des microbiologistes avides d'asseoir la réputation de leur discipline et d'en montrer les bienfaits pour tous.

Un demi-siècle avant la vaccination obligatoire de 1940, la sérothérapie des enfants diphtériques, technique mise au point en même temps en France et en Allemagne, avait donc été le premier traitement véritablement efficace de cette maladie. La découverte en 1883 qu'un microbe était responsable de la diphtérie avait déjà modifié l'approche de la maladie et poussé à s'attaquer au microbe par toutes les ressources de l'antisepsie et de l'hygiène. Ces procédures s'ajoutaient aux traitements symptomatiques visant à éviter l'asphyxie dans les cas les plus graves. C'est ainsi, dans un contexte déjà très élaboré de prise en charge de la maladie, que la sérothérapie antidiphtérique, traitement qui a alors frappé par sa nouveauté, est expérimentée en milieu hospitalier, au début de 1894, puis largement diffusée.

C'est ce moment que ce livre propose d'analyser. Sans céder à l'histoire héroïque, danger que rencontre toute histoire d'un succès scientifique, les logiques de la découverte et de la mise au point expérimentale de la sérothérapie entre savoir-faire français et protocoles allemands, valent qu'on s'y arrête. Au rappel de l'apparente hostilité entre les deux pays, ne convient-il pas d'ajouter le constat de la constitution d'un premier réseau scientifique international informel qui se traduit par de nombreux échanges, des visites, une réelle émulation et un succès partagé ? Pour la première fois, un nouvel agent thérapeutique se révèle efficace pour traiter une maladie infectieuse fréquente et dangereuse. Logiquement, la demande s'envole très rapidement et nécessite que le passage à

une production industrielle soit maîtrisé. L'Institut Pasteur décide alors de valoriser le domaine rural de Marnes-la-Coquette qui lui avait été dévolu par l'État quelques années auparavant pour assurer la production de sérum antirabique. Ce changement d'échelle dans la production suppose la construction d'écuries étendues et l'élevage de cobayes dont les dispositifs disent l'attention aux conditions de vie de ces animaux. Le cheval, acteur principal du nouveau traitement contre la diphtérie, s'inscrit alors dans un rôle original qui s'ajoute à ceux, divers et essentiels, qu'il assurait déjà dans l'économie²¹. Le nouveau bâtiment doit aussi traduire dans le plan architectural et les circulations internes les exigences théoriques de la bactériologie et de la théorie de l'immunité pasteurienne. Que révèlent en particulier les nombreuses modifications de plan exigées par Roux lors de reconstruction du bâtiment principal ? Comment parvenir concrètement à séparer les circuits qui risquent d'être contaminants et celui d'extraction et de conditionnement du sérum qui exige des précautions d'asepsie maximales ? La production de ce médicament entièrement nouveau pose des problèmes de mesure de son innocuité ou de ses effets indésirables mais surtout de son activité antitoxique, qui conduisent à l'introduction de normes de qualité et d'évaluation des résultats sans précédent.

Ce modèle français, qui unit sous l'autorité et la responsabilité de l'Institut Pasteur la recherche de laboratoire et la production de quantités industrielles de sérum, est-il unique ? Quelles en furent les conséquences pour l'Institut ? N'en a-t-il pas immédiatement tiré sa véritable légitimité comme acteur majeur de santé publique en France, et des ressources financières considérables qui lui assurent un développement soutenu pendant plusieurs décennies sous la férule de Roux ?

Roux dirige également la construction de l'hôpital de l'Institut Pasteur, spécialement organisé afin de montrer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques proposées et en particulier celle de la sérothérapie antidiphtérique. On retrouve dans les exigences de Roux quant à l'isolement des malades et à la séparation entre les circuits du propre et du souillé celles exprimées lors de la réfection du bâtiment de Marnes-la-Coquette. Elles répondent aux règles théoriques de l'hygiène hospitalière et de l'isolement des contagieux ; elles permettent aussi de communiquer, dirait-on aujourd'hui, sur l'exemplarité des réalisations de l'Institut Pasteur.

En outre, la communication (au sens actuel du terme) n'occupe-t-elle pas une place prépondérante dans la stratégie de l'Institut Pasteur, dès l'annonce du succès à Budapest et de l'article de G. Calmette paru dès le lendemain dans *Le*

*Figaro*²² ? Les cours de l'Institut, réelle innovation, ne constituent-ils pas aussi une vitrine d'une efficacité remarquable dans la diffusion des savoirs et savoir-faire pasteuriens ? Comme beaucoup d'autres médecins du continent américain, Oswald Cruz (1872-1917), qui y assiste en 1898, promeut l'Institut et ses réalisations dès son retour à Rio de Janeiro, en construisant l'Institut sérothérapique de Manguinhos sur le modèle de l'Institut Pasteur et de Marnes-la-Coquette. La multiplication dans le monde entier des Instituts Pasteur, privés, nationaux et surtout coloniaux, souvent indépendants de l'Institut parisien, sauf les derniers, tout en se situant clairement dans sa mouvance n'exprime-t-elle pas l'efficacité de cette politique de communication, d'influence voire d'exemplarité qui certes a débuté avec la vaccination contre la rage, mais qui n'a pu se déployer qu'à la suite du succès de l'industrialisation de la production de sérums et d'abord du sérum antidiphtérique ?

Au-delà de la découverte de la sérothérapie contre la diphtérie, certes majeure sur le plan scientifique, il s'agit donc aussi de proposer ici une lecture plurielle de la dynamique qui s'instaure entre logiques de recherche et ambitions institutionnelles de l'Institut Pasteur.

LA DÉFAITE DE LA DIPHTÉRIE

DU SIGNE CLINIQUE AUX TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les descriptions des maladies de la gorge données par les ouvrages du début du XIX^e siècle rassemblent de nombreux symptômes où l'on reconnaît souvent les signes des angines et ceux du croup, sans pour autant constituer des ensembles cliniques définis. La nosographie des maladies angineuses s'organise à cette époque avec l'individuation d'un signe clinique particulier et spectaculaire, le croup, cette difficulté à respirer qui frappe surtout les enfants et peut aller jusqu'à leur asphyxie. Le *Dictionnaire [sic] des sciences médicales* de Alard discute en 1813 le contenu qu'il faut donner à la notion de croup et en présente une description historique¹. Les auteurs s'accordent à conclure que si l'asphyxie par le croup est connue depuis Galien, les descriptions fiables de ses manifestations cliniques ne remontent qu'au XVIII^e siècle, précisément lors d'une épidémie de cette maladie survenue à Crémone, en Italie du Nord, en 1772. Le lien du croup avec le développement des fausses membranes qui obstruent la gorge du malade est déjà bien établi à ce moment. Les auteurs s'accordent également sur le constat que le croup a augmenté en fréquence depuis ces premières observations sans que l'on en comprenne la raison.

Certains auteurs médecins plus tardifs iront jusqu'à voir dans le recensement des épidémies hivernales de croup, des vagues successives, qui, comme la peste, ont envahi le monde entier². Sans aller jusqu'à cette dramatisation des poussées épidémiques de croup – encore que la plus grande fréquence hivernale en soit admise –, la familiarité croissante avec la maladie permet une meilleure description clinique, et l'on peut, vers 1815, distinguer les formes simples d'angines relativement bénignes, les angines « à croup » qui emportent la moitié des malades, et les formes d'angines dites gangréneuses qui sont, elles, toujours mortelles³.

Les fausses membranes de « l'angine couenneuse », signature de la diphtérie

En dépit des descriptions de précision croissante des diverses formes d'angines, ainsi que de l'individuation apparente de regroupements en sous-ensembles cliniques, la diphtérie n'est toujours pas identifiée comme une entité nosographique autonome et son nom n'existe pas encore⁴. Le terme « diphtérie », ou encore diphtérite, apparaît en médecine vers 1820. La maladie est séparée en 1821 des autres formes d'angines par le médecin français Pierre-Fidèle Bretonneau (1778-1862), médecin en chef de l'hôpital de Tours. Profitant d'une épidémie qui frappe la ville en 1818, à la suite de plusieurs centaines d'observations et d'autopsies, Bretonneau associe deux signes cliniques : la présence d'une angine à celle, dans la gorge du malade, de pseudo-membranes qui perturbent la circulation de l'air sans aller nécessairement jusqu'au croup. Pour Bretonneau, la nouvelle maladie est avant tout une angine, mais elle est une angine particulière par certains de ses signes cliniques et par son pronostic défavorable. Pour authentifier nettement cette nouvelle entité nosographique, la création d'un nom s'impose. Bretonneau introduit celui de diphtérite⁵, du mot grec « *diphthera* » qui désigne une membrane résistante comme la peau d'un tambour. En effet, si l'histoire naturelle de la maladie s'exprime par une angine, de la fièvre et une atteinte des amygdales, le signe clinique qui la distingue de toutes les autres angines est, selon Bretonneau, le développement progressif, sur les amygdales et le pharynx, de membranes épaisses, adhérentes, qui s'organisent en une sorte de peau résistante dite pseudo-membrane. Lui sont associés un gonflement de la gorge et du cou ainsi que des atteintes de l'état général. Ces fausses membranes sont, toujours selon Bretonneau, présentes dans tous les cas de diphtérie vraie, que l'asphyxie se manifeste ou non. Leur présence est donc bien le signe pathognomonique de la maladie, sa signature en quelque sorte facilement repérable par le médecin, tout comme leur expectoration est signe de guérison.

La mise en avant de ce signe clinique explique pourquoi la « diphtérite » reste plus connue des médecins sous le nom d'angine couenneuse, terme introduit peu auparavant par Louis Benoît Guersant (1777-1848), un proche de Bretonneau. Pour ce dernier toujours, c'est le développement envahissant de cette peau qui finit par obstruer l'arrière-gorge et, l'œdème du cou aidant dans les cas de diphtérie les plus graves, peut mener à la mort par asphyxie. Selon cette

nosographie, le croup n'est qu'une conséquence de l'angine diphtérique, tristement célèbre et redouté des parents d'enfants malades. Bien que signe inconstant c'est lui qui est retenu : le lien entre l'asphyxie et les fausses membranes pénètre en effet l'opinion. C'est l'image tragique de l'agonie des enfants asphyxiés que Gustave Flaubert décrit un peu plus tard : « Eugène tenait sa tête de côté, sur le traversin, en fronçant toujours les sourcils, en dilatant ses narines ; sa pauvre petite figure devenait plus blême que ses draps ; et il s'échappait de son larynx un sifflement produit par chaque inspiration, de plus en plus courte, sèche et comme métallique. Sa toux ressemblait à ces mécanismes barbares qui font japper les chiens de carton... Quelquefois l'enfant se dressait tout à coup. Des mouvements convulsifs secouaient les muscles de la poitrine, son ventre se creusait, comme s'il eut suffoqué d'avoir couru... L'enfant se mit à arracher les linges de son cou, comme s'il avait voulu retirer l'obstacle qui l'étouffait et il égratignait le mur, saisissant les rideaux de sa couchette, cherchant un point d'appui pour respirer. Son visage était bleuâtre maintenant. » Finalement, le fils de Madame Arnoux guérira en expectorant « quelque chose d'étrange qui ressemblait à un tube de parchemin », une fausse membrane⁶.

Il faut noter qu'en dépit, ou peut-être à cause, de l'importance pathognomonique accordée à la présence des fausses membranes dans l'établissement du diagnostic de diphtérie, cette définition va mener un peu plus tard à une nouvelle confusion. On peut en effet trouver des « fausses membranes » en d'autres points du corps que la gorge du diphtérique et hors du contexte d'une angine. C'est particulièrement vrai dans nombre de lésions de la peau ou des muqueuses. Ainsi, le *Dictionnaire de médecine et de chirurgie* de Littré et Robin de 1865 étend-il l'usage du mot « diphtérite » à toute maladie où des fausses membranes sont observées. C'est particulièrement le cas en dermatologie et lors de l'atteinte des muqueuses⁷. Les diphtérites cutanées sans croup seraient une manifestation de la même maladie que ce dernier mais localisée au niveau de la peau et des muqueuses. Bref, le jeu des ressemblances et des clefs dichotomiques dans la nosographie, ce qui est d'ailleurs conforme aux règles de la taxinomie botanique si présente dans la culture médicale du début du XIX^e siècle⁸, mène à s'écarter de la définition de Bretonneau : si les fausses membranes sont « le signe » du genre diphtérie, alors le croup et les atteintes cutanées à fausses membranes seraient logiquement deux variétés cliniques de la même maladie. En revanche, Littré insiste sur le fait que c'est une

erreur liée à la ressemblance des lésions, qui fait souvent appeler diphtérites certaines formes de *gangrène des muqueuses*.

Il faut attendre quelques années encore pour sortir de ce jeu d'associations par ressemblance. En 1883, au moment même où la microbiologie va s'emparer de la diphtérie, le diagnostic de la maladie reste encore confus pour la plupart des médecins, ce qui rend incidemment les statistiques sur les causes de mortalité et de morbidité relativement douteuses, du moins celles obtenues en dehors des centres hospitaliers, ce que reconnaissent volontiers les épidémiologistes de l'époque⁹. De ce fait, l'affirmation que la maladie est en progression constante et devient endémique dans les centres urbains et dans des lieux de regroupement, écoles et casernes, correspond certainement à la perception d'une réalité, mais difficile à évaluer quantitativement au su de l'imprécision de la clinique.

L'édition 1885 de la série annuelle du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* de Dechambre, bon marqueur de l'évolution des connaissances médicales, montre que l'on est à ce moment sorti de la confusion : la diphtérie et le croup sont nettement isolés des autres « maladies couenneuses » ainsi que des angines simples¹⁰. Les atteintes cardiaques, nerveuses et rénales, dont l'importance était minimisée par Bretonneau et leur origine mise sur le compte de la fièvre, mais qui pouvaient cependant se révéler fatales même chez un malade ayant survécu à la phase critique des fausses membranes, prennent une importance croissante dans la description de l'évolution de la maladie. Les auteurs décrivent l'importance quant au pronostic, de la multiplicité et de la gravité de ces atteintes de l'état général du malade. Les signes d'intoxication avec troubles de la phonation, polynévrites, paralysies, myocardite avec hypotension et collapsus, l'ensemble fréquemment associé à des troubles rénaux avec albuminurie, troubles digestifs et autres, bref des signes qui touchent tous les organes et toutes les fonctions de l'organisme, constituent désormais le noyau clinique de la maladie et l'enracinement de sa gravité. Le patient peut encore mourir brusquement jusqu'à deux mois après le début de diphtérie. S'il guérit, il reste faible longtemps et il faut avoir recours à toute la pharmacopée de soutien disponible et à une hygiène de vie corsetée pour conduire lentement le malade à la guérison. Le croup cesse ainsi définitivement d'être central pour devenir une parmi les manifestations de la diphtérie, spectaculaire et tragique certes, mais moins fréquente que les autres atteintes et peut-être moins dangereuse qu'on ne le croyait.

Cette description de la multiplicité des signes n'est plus liée à la confusion entre maladies différentes comme en 1865 ; c'est au contraire la restitution d'une

entité morbide unique avec des manifestations différentes selon les sujets.

La découverte de l'étiologie microbienne en 1883-1884 met la dernière touche à la description de la maladie. À partir des années 1885, le diagnostic clinique semble bien défini et accepté. Il est vrai que l'agent microbien de la diphtérie vient d'être identifié en Allemagne, ce qui ne devait pas être inconnu des auteurs, même si l'origine bactérienne n'est pas mentionnée dans l'article « Diphtérie » de l'encyclopédie de Dechambre. Ce n'est d'ailleurs pas nécessairement la seule raison de la précision accrue du diagnostic de la diphtérie. Dans un traité de médecine de 1887, Paul Labarthe, qui est hostile aux idées pasteurienues (« Tous ces messieurs imbus des idées de Pasteur qui fait jouer au parasitisme un rôle capital dans la genèse des maladies... ») et ignore Klebs et Löffler dans la liste de microbiologistes qui étudient le bacille de la diphtérie, donne précisément les mêmes signes cliniques de la maladie que Dechambre et la définit de la même manière¹¹. Ainsi, même avant l'établissement d'un diagnostic bactériologique de la maladie qui lève bientôt toute ambiguïté sur la nature de la maladie, la diphtérie est véritablement définie dans ses différentes manifestations cliniques au début des années 1880.

C'est précisément dans ces mêmes années qu'une géographie médicale probable de la maladie peut être envisagée. La conclusion du petit nombre de rapports de comités d'hygiène sur la diphtérie dont nous disposons et qui s'appuient sur la répartition géographique des cas, va invariablement dans le sens que la maladie ne frappe pas particulièrement une classe sociale ou une autre, elle frappe ceux qui vivent dans un environnement « pestilentiel¹² », le lien entre odeurs de décomposition, boues et interstices insalubres des rues pavées étant mis en avant par les auteurs. En dehors de ce constat général, les investigateurs sont frappés de la dispersion topographique des micro-épidémies dans une commune, que rien ne vient expliquer, sauf la persistance hypothétique des germes pendant quelques années.

Le combat contre l'asphyxie

Presque tout au long du XIX^e siècle, on a ainsi tenu pour acquis que la gravité de la maladie était essentiellement liée à l'asphyxie progressive provoquée par les fausses membranes. En toute logique, on propose donc et on améliore sans cesse des traitements symptomatiques visant à rétablir, par diverses manœuvres,

la circulation de l'air dans les voies aériennes supérieures de l'enfant. On ne pouvait en tout état de cause pas grand-chose contre les autres manifestations cliniques. Médicalisant donc des manœuvres antérieures tombées en désuétude, comme la perforation des membranes par l'introduction d'une plume d'oiseau et différentes formes de canulation, Armand Trousseau (1801-1867), élève de Bretonneau, après plusieurs tentatives infructueuses, réussit la première mise au point de la trachéotomie en 1826. Une canule est introduite dans la trachée artère du malade et rétablit la circulation de l'air en court-circuitant la gorge et le pharynx obturés. Trousseau, fort de ce succès, milite dès lors en faveur de la méthode pour les cas les plus graves, et surtout si l'on s'y prend, dit-il, au tout début de la maladie¹³. En 1855, il rapporte que, sur une période de trente ans, sur 216 enfants opérés, 42 ont survécu, un résultat qu'il considère comme remarquable¹⁴. Il est difficile cependant d'apprécier ce qu'il en aurait été en l'absence de trachéotomie. De fait, en dépit des affirmations de Trousseau et de son incontestable habileté technique, les risques traumatiques et infectieux associés à un tel acte chirurgical, surtout dans le contexte inflammatoire de la maladie, devaient en limiter fortement la portée et l'usage. De nombreux chirurgiens s'y refusaient ou ne l'acceptaient qu'en tout dernier ressort.

Le tubage du pharynx par la bouche, stratégie qui paraît nettement moins traumatisante que la trachéotomie et présenterait également moins de risques infectieux, permettrait tout autant de rétablir la circulation de l'air dans les voies aériennes supérieures que la trachéotomie. Depuis le milieu du XVIII^e siècle, plusieurs tentatives de tubage se succèdent avec des succès divers, et se multiplient après 1850. La pratique de l'intubation dans les cas de croup est restaurée en 1855 par le chirurgien lyonnais J.-F. Raybard (1795-1863) mieux connu pour ses travaux sur la canulation de l'urètre. Sa méthode étendue au croup est présentée à l'Académie de médecine à la grande satisfaction des adversaires de Bretonneau mais sera sans suite. L'intubation par une canule d'argent mieux adaptée à cet usage par addition d'un mince bourrelet de cuir pour éviter son rejet par le malade, est présentée à l'Académie impériale de médecine en 1858 par le médecin parisien Eugène Bouchut (1818-1891)¹⁵. Il s'agit certainement de la première tentative significative menée en France d'intubation pour croup. Cependant, cette procédure est rapidement écartée sur l'intervention d'autorité de l'académicien Trousseau qui y voit surtout une atteinte à son prestige de promoteur de la trachéotomie et considère en outre que le petit nombre de cas traités (7) et de succès (3) avancés par Bouchut ne justifie pas l'introduction d'une nouvelle méthode ou plutôt d'une méthode autre que la

sienne. L'Académie demande à Trousseau une évaluation de la méthode de Bouchut. Le mémoire de Trousseau est certes un éreintement de la pratique du tubage mais il est surtout un plaidoyer en faveur de son propre travail¹⁶. Le débat fait rage entre novembre 1858 et février 1859 et se traduit par la défaite temporaire de Bouchut, la position de Trousseau faisant autorité. Le tubage continue cependant d'être pratiqué, en même temps que l'amygdalectomie d'ailleurs, mais l'indication de la trachéotomie reste officiellement dominante, du moins jusqu'à l'affadissement de l'influence de Bretonneau¹⁷. Mieux codifiée¹⁸ au début des années 1880 par le pédiatre américain Joseph O'Dwyer (1841-1898), l'intubation trachéale devient de plus en plus souvent préférée à la trachéotomie aux États-Unis d'Amérique. Moins traumatique, elle est aussi plus facilement utilisable en pratique médicale extra-hospitalière. Sa description est largement diffusée dans les traités des maladies de l'enfance. Cependant, en dépit de ses avantages qui paraissent évidents, elle ne se répand que lentement en Europe et ne prend la première place qu'après l'introduction de la sérothérapie dont elle devient le complément¹⁹. Une des raisons en est certainement le côté inflammatoire de la maladie qui rend le tubage difficile et traumatique lorsque la tuméfaction de la gorge est étendue.

On trouve une rationalisation de l'approche purement médicale du croup dans un mémoire rédigé en 1842 par Ernest Boudet²⁰. Selon cet auteur, qui regarde avec intérêt la trachéotomie, la complexité des signes impose une approche qui implique l'organisme entier. « Je crois qu'il faut associer les antiphlogistiques, les altérants, et les révulsifs, qui diminuent l'inflammation, aux antispasmodiques, qui remédient aux accidents nerveux, et aux émétiques qui agissent mécaniquement en provoquant l'expulsion du produit sécrété. C'est en remplissant avec tact et mesure ces diverses indications qu'on pourra, je pense, obtenir plus souvent des résultats favorables » (p. 83). Donc, à côté des manœuvres chirurgicales, on cherche toujours à déloger mécaniquement les fausses membranes qui obstruent la gorge par exemple après les avoir badigeonnées avec diverses solutions émoullientes comme la glycérine phéniquée ou, selon le *Répertoire de Pharmacie de 1881*, un mélange de glycérine, de chlorate de potasse, de thymol et de quinine dissous dans du cognac.

Les traitements utilisés vers la fin des années 1880 obéissent à deux logiques principales. L'une est l'extension à la diphtérie de procédures en usage en dermatologie. L'emploi topique de certaines substances vise à limiter la progression des membranes et à retarder ou interdire l'apparition du croup. Ainsi, l'acide chlorhydrique est-il utilisé par Trousseau pour badigeonner la

gorge des malades. Le nitrate d'argent, le chlorate de potasse, l'eau phéniquée, le perchlorure de fer, le goudron de houille, substances souvent utilisées en dermatologie comme agents cautérisants et destructeurs de lésions cutanées²¹, s'ajoutent à l'acide. Le « coaltar saponiné » de Ferdinand le Beuf²² est utilisé pour laver la gorge des enfants, et ce puissant désinfectant local est le préféré de Bouchut, du moins préféré à l'eau phéniquée, au prix d'un tour de mains pour éviter son ingestion. Ce dérivé de l'huile de houille est une indication dans le traitement de la gale, du psoriasis et de la lèpre.

D'autres traitements obéissent à une logique physiologique et tendent à l'élimination spontanée des membranes par le malade lui-même, par exemple par administration de vomitifs (le fils de Madame Arnoux est traité avec succès avec deux vomitifs expectorants, l'ipéca et une potion kermétisée), pratique antérieure à la définition même de diphtérie, ou se fondant sur de récentes découvertes de la biochimie et de la physiologie. Ainsi la « Papaine Trouette-Perret » (un extrait de papaye) est-elle utilisée pour dissoudre la fibrine des pseudo-membranes, et la pilocarpine est administrée pour augmenter les flux salivaires et permettre ainsi une élimination plus facile des membranes.

La liste de ces substances ne constitue pas une sorte d'inventaire à la Prévert. Il s'agit au contraire du recours rationnel à des substances dont les effets sont connus dans d'autres maladies que la diphtérie et tout particulièrement en dermatologie, et on y retrouve sans peine un des effets logiques de l'extension de la notion de diphtérie. On estime que, par analogie, ces traitements seront transposables au traitement de membranes anormales. Mais, après tout, les pseudo-membranes qui se développent sur une muqueuse sont-elles autre chose ? Les bibliothèques médicales contiennent ainsi des centaines de textes produits par des médecins qui rapportent les succès obtenus avec ces diverses substances. L'ensemble de ces données n'étant pas utilisable dans une analyse statistique quelconque, on ne saurait conclure à leur efficacité contre la diphtérie que sur la base de la conviction des médecins. Cependant, l'usage de ces traitements en milieu hospitalier par des Patrons de médecine infantile comme Bouchut, Brochard ou Simon à l'hôpital des Enfants malades à Paris, véritable haut lieu de la recherche française sur la diphtérie, suggère que ces médicaments ou ces pratiques possédaient une certaine efficacité thérapeutique²³, sans qu'il y ait eu, semble-t-il, de véritables essais cliniques comparatifs. La désinfection de la gorge par badigeonnage avec la plupart de ces mêmes substances restera une composante des traitements ultérieurs de la diphtérie, même après la généralisation de l'usage de la sérothérapie.

LA DIPHTÉRIE, LA MICROBIOLOGIE ET L'HYGIÉNISTE

La découverte qu'une bactérie est responsable de la maladie provoque un changement significatif dans la prise en charge médicale de la diphtérie. Bien avant qu'un traitement ne soit mis au point, les ressources de l'hygiène antimicrobienne vont être mobilisées et les pasteuriers ne vont pas tarder à joindre puis à dominer la troupe du théâtre de la lutte contre la diphtérie.

Le « paradigme » énoncé par Louis Pasteur en 1866 qu'à chaque maladie correspond son microbe²⁴, quelque schématique et pour largement inexact qu'il se soit révélé, avait trouvé son application immédiate dans le champ de la chirurgie, en particulier sous l'impulsion de Joseph Lister (1827-1912). La désinfection des plaies et des instruments qu'il préconisait et mettait en œuvre fait chuter la mortalité post-opératoire²⁵. L'efficacité de la méthode est prouvée sur le terrain dans ce qu'il faut tenir pour une sorte d'expérience de grande envergure, par la médecine militaire prussienne pendant la guerre de 1870. Pasteur précise à nouveau sa pensée en 1876 devant une Académie de médecine toujours réticente, et elle tarde, en dépit de ce qui paraîtra dix ans plus tard une évidence, à s'imposer dans d'autres champs du domaine médical que la chirurgie. Cette hypothèse des germes pathogènes constitue cependant le paradigme majeur des procédures pratiques de l'hygiène qui se développe sous la III^e République²⁶.

L'agent causal de la diphtérie

Les recherches sur le microbe de la diphtérie se situent dans un schéma général qui consiste d'abord à établir un lien causal entre la présence d'une bactérie chez un malade ou dans une lésion, et la survenue d'une maladie ou l'évolution d'une plaie. Un microbe de forme nouvelle est identifié en 1883 par un médecin allemand alors à Zurich, Edwin Klebs (1834-1912), dans des lésions de la gorge de malades diphtériques, lésions dans lesquelles le micro-organisme constitue la population bactérienne dominante²⁷. Il lui donne le nom de *Corynebacterium diphtheriae*. Le bacille, un petit bâtonnet immobile aux extrémités renflées en forme de massue et long de quelques microns, est cultivé *in vitro* dans un milieu riche en sérum par Friedrich Löffler (1852-1915), collaborateur de Koch à l'Office impérial de santé à Berlin. Il prend alors le nom courant de « bacille de Klebs-Löffler ». Injecté ou introduit par voie aérienne dans le corps d'un animal comme le lapin ou le cobaye, ce microbe y reproduit les signes cliniques, locaux ou généraux, de la diphtérie humaine. Il n'était pas certain, cependant, que les préparations utilisées par ces auteurs aient été parfaitement pures. Roux, dans les nouveaux laboratoires de l'Institut Pasteur à Paris, démontre formellement en 1888 que le bacille de Klebs-Löffler est bien le microbe responsable de la diphtérie, en procédant à l'isolement de colonies bactériennes de *C. diphtheriae*, à leur amplification par culture *in vitro* en milieu liquide et à une expérimentation soigneuse chez l'animal²⁸. Un pas décisif supplémentaire est franchi en 1889, quand Roux montre que les formes les plus graves de la maladie sont dues non seulement aux bactéries qui prolifèrent et s'agglutinent avec de la fibrine dans les fausses membranes cause de l'asphyxie, mais surtout à la toxine que *C. diphtheriae* sécrète et qui est à l'origine des troubles généraux, cardiaques et rénaux²⁹. La démonstration passe ici également par l'animal de laboratoire : on reproduit la plupart des signes cliniques graves de la maladie en injectant à des lapins ou à des cobayes la toxine contenue dans le milieu de culture de microbes diphtériques cultivés pendant plusieurs semaines, tandis que l'introduction de bacilles dans les voies aériennes des mêmes animaux reproduit les fausses membranes et plus tard d'autres signes de la diphtérie, logiquement du fait de la sécrétion de toxine dans l'organisme. La même bactérie peut être isolée de nouveau des animaux malades avec les mêmes propriétés. Les règles de Koch énoncées en 1881³⁰ sont cette fois-ci scrupuleusement observées dans les expériences pasteurienne.

Il faut noter qu'après la découverte initiale du bacille en 1883-1884, les chercheurs allemands regroupés autour de Emil von Behring (1854-1917), à Marburg puis à Berlin, obtiennent les mêmes résultats que les Français à peu

près en même temps. On voit s'amorcer ici cette recherche partagée entre Paris et Berlin, dans laquelle une rivalité agressive est remplacée par une sorte de collaboration informelle suivie d'une compétition scientifique et commerciale, qui sera une des caractéristiques de la mise au point d'un traitement vraiment efficace contre la diphtérie et qui contraste si fortement avec la situation des années précédentes à propos du charbon notamment.

La recherche active sur la diphtérie tend à partir de ce moment-là à se regrouper autour de l'Institut Pasteur à Paris, et de l'Institut des maladies infectieuses de Berlin. L'émiettement des publications médicales sur la diphtérie que l'on connaissait depuis le début du siècle va certes se poursuivre, mais les plus importantes, les plus significatives dans la lutte contre la maladie, seront désormais majoritairement issues de ces deux institutions.

Avant que l'on ne mette au point un traitement issu de la connaissance de l'agent étiologique, la mise en évidence de la bactérie responsable de la diphtérie va modifier significativement la prise en charge des malades. On est désormais légitimé en effet à recourir aux ressources de l'antisepsie et de l'hygiène antimicrobienne, déjà bien établies. D'une certaine manière, la lutte antidiphtérique par l'asepsie était déjà pratiquée. Chez le malade, lorsqu'on cherche à détruire *in situ* le microbe dans la gorge, on se sert des mêmes solutions antiseptiques qu'on utilisait auparavant pour badigeonner la gorge du malade pour enlever les membranes ou limiter leur croissance. Leur emploi a simplement cessé d'être empirique et lié à une analogie avec la dermatologie, pour être mieux fondé sur la recherche de la destruction *in situ* du microbe, ce qui augmente en outre le spectre des substances utilisables en y ajoutant par exemple l'eau formolée et le calomel aqueux.

Deux autres domaines vont en revanche être profondément et rapidement modifiés par la découverte du bacille diphtérique. Il s'agit du diagnostic de la maladie et de l'hygiène des pavillons d'infectieux à l'hôpital.

Le diagnostic microbiologique de la diphtérie

Corynebacterium diphtheriae est un bacille dont la forme caractéristique est aisément reconnaissable sur le simple frottis d'un prélèvement de la gorge d'un malade diphtérique. En culture, il forme des amas ramifiés typiques (on parle de « lettres chinoises »), et on le colore par la réaction de Gram, juste introduite en

1884 par le médecin danois Christian Gram (1853-1938). En d'autres termes, soit directement sur un frottis soit après culture, le bacille est identifiable au microscope, ce qui permet un diagnostic microbiologique sans ambiguïté de la maladie : est diphtérique celui qui héberge le bacille de Klebs-Löffler et le malade guéri ne doit plus en présenter. En outre, la généralisation du diagnostic bactériologique permet d'identifier d'autres bactéries, staphylocoques et streptocoques, souvent associées dans les lésions de la gorge, et dont la présence assombrit le pronostic de la diphtérie³¹. On pourra donc distinguer les vraies diphtéries des fausses et repérer les surinfections inquiétantes, tout cela par le seul examen microscopique de prélèvements réalisés chez le malade. Comme il s'agit à l'époque d'examen relativement techniques, un laboratoire de diagnostic microbiologique doit donc être associé à l'hôpital. Il est mis en place en 1890 à l'hôpital des Enfants malades à Paris sous la supervision de Louis Martin (1864-1946), élève de Grancher et de Roux. Le diagnostic bactériologique, déjà enseigné par Roux à l'Institut Pasteur aux élèves du cours de *microbie technique* depuis 1888, rejoint ainsi le laboratoire hospitalier qui souvent préexiste et qui assurait déjà des examens biologiques, hématologiques et urinaires en particulier. L'enseignement pasteurien s'établit ici à un point nodal de la médecine nouvelle qui se met en place. Avoir reçu cet enseignement est un gage de formation de qualité dans un domaine ignoré des facultés de médecine, le diagnostic étiologique des maladies infectieuses.

Tout cela, enseignement et laboratoire, devient partie intégrante de la nouvelle médecine scientifique qui se construit et dont le réexamen de la clinique de la diphtérie en combinant bactériologie et nosographie, par deux pasteuriens Chaillou et Martin, est un bon exemple³². C'est en fait un nouvel ensemble thérapeutique, constitué par le diagnostic clinique lui-même, l'évaluation de l'efficacité des traitements et le suivi des convalescents, ceux-ci ne devant – en théorie du moins – sortir de l'hôpital que lorsque leur gorge ne contient plus de bacille diphtérique et qu'ils ne sont donc plus contagieux, qui se construit autour du bacille diphtérique, préfiguration d'une attitude médicale scientifique qui se mettra en place ultérieurement.

Hygiène et géographie hospitalières

La diphtérie se manifeste sous forme de petites épidémies frappant des groupes de sujets vivant dans un environnement plutôt fermé, écoles ou casernes, toutes situations qui favorisent la contagion. En outre, elle est devenue progressivement endémique en ville. On cherchera donc à limiter la contagion au sein des groupes et à la périphérie des groupes infectés, bien que l'on ne sache pas vraiment comment la contagion s'opère, l'expérimentation menée par les médecins sur eux-mêmes ne s'étant pas révélée conclusive d'un mode de contagion particulier. Quoiqu'il en soit, on cherche à interrompre la transmission du microbe en postulant qu'elle opère tout autant par l'air, la salive et le contact, mais également de manière générale par les produits en décomposition, les boues et les immondices. La lutte contre ces derniers est d'ailleurs mise en avant par l'hygiéniste nancéen Pierre Parisot dans son long rapport sur la prévention des maladies infectieuses à Nancy³³. On est bien encore à la limite incertaine entre miasmes et microbiologie.

Contre le microbe lui-même, on dispose des pratiques désormais classiques de stérilisation, en particulier par la chaleur, et de désinfection des locaux et des objets personnels par l'eau formolée ou phéniquée ou les fumigations antiseptiques. On va les utiliser pour toutes les maladies infectieuses et cela de manière indiscriminée, et même lorsque le microbe est inconnu. La désinfection devient une procédure de routine en hygiène publique institutionnalisée dans les grandes villes de France dans les années 1890³⁴. Donc, le lieu de vie du malade, son lit, ses effets sont désinfectés. On traite ainsi la diphtérie comme on traite la fièvre jaune à Rio ou La Havane avant la découverte de l'insecte vecteur. En fait, pour toutes les maladies infectieuses, la désinfection est la clef de voûte des pratiques hygiéniques et la diphtérie n'y échappe pas. Contre la dissémination extérieure du microbe par le malade, des procédures précises et plus spécifiques sont mises en place. Elles visent à isoler le malade des autres personnes à partir du moment où l'infection est constatée, et cela jusqu'au moment où il sort guéri de l'hôpital. Les malades seront donc véhiculés vers l'hôpital par des ambulances spécialisées dans le transport des malades infectieux, service nouvellement créé, pour éviter la dissémination des germes sur leur passage. Une anecdote jugée assez convaincante pour décider de la création de ce service est rapportée par Grancher en 1890 : « Mr. Collin nous a dit que tout récemment une petite épidémie de diphtérie avait éclaté dans la garnison de Paris ; la maladie frappait exclusivement les sous-officiers qui, venant chaque matin à la place, prennent l'omnibus qui dessert le Gros-Caillou d'une part, Vincennes d'autre part ; or ce sont les mêmes voitures qui transportent si souvent les

diphthériques rue de Sèvres (hôpital des Enfants malades) ou rue Saint-Antoine (ancien hôpital Trousseau). » Le transport isolé du malade s'impose et l'ambulance sera désinfectée après chaque transfert. Toutes ces procédures s'intègrent d'ailleurs dans le développement logique de la réorganisation des services d'hygiène de la ville débutée vers 1885, et sur laquelle veillait le pasteurien Charles Chamberland (1851-1908), député du groupe des Républicains radicaux de 1885 à 1889.

À l'hôpital, les procédures de prise en charge des diphtériques sont en débat depuis une dizaine d'années. Le service d'accueil, lieu de premier diagnostic, sert en quelque sorte de sas pour l'orientation du malade diphtérique. Quant à la suite de son séjour hospitalier, certains médecins proposent la spécialisation des pavillons, laquelle existe déjà depuis plusieurs décennies, mais le débat porte surtout sur le fait de savoir si des pavillons de contagieux, où toutes les maladies sont confondues, suffisent, ou s'il faut spécialiser les pavillons par type de maladie. L'Assistance publique de Paris le pense et verrait bien des pavillons de diphtériques, par exemple, construits en banlieue, ce que les communes concernées refusent, tout comme d'ailleurs elles refusent l'installation des sanatoriums. On verra que l'idée d'un hôpital pour les seuls malades diphtériques était l'idée initiale de Roux en ce qui concerne l'hôpital de l'Institut Pasteur qu'il fera construire à la fin du XIX^e siècle.

En l'absence d'hôpital spécialisé, on se contente finalement d'un règlement d'hygiène plus strict appliqué aux services d'infectieux des hôpitaux tels qu'ils existent. On va suivre ici et généraliser la solution préconisée par Grancher dans son premier rapport au Comité consultatif d'hygiène en novembre 1890 : apporter des réformes importantes à l'organisation des pavillons, assurer le transport des malades par ambulance et « sortir » aussitôt que possible le convalescent de l'enceinte hospitalière, « foyer dangereux d'où l'infection rayonne et se propage », en créant *extra muros* des hôpitaux pour convalescents³⁵.

Encore faut-il élaborer un nouveau règlement, ce qui dépasse les habituelles consignes d'hygiène. Puisqu'un microbe est responsable de la maladie, et surtout que d'autres microbes comme les staphylocoques et les streptocoques causent des surinfections qui assombrissent le pronostic, la lutte contre la maladie dans le cadre hospitalier va inclure le corps du malade dans un ensemble plus vaste, son lieu de vie à l'hôpital et ses lieux de soins. Il faut en effet contrôler la manière dont les différents microbes se propagent, et transmettent ou aggravent d'autres maladies. Une véritable géographie de la progression de la maladie et

des surinfections ainsi que des autres maladies représentées parmi les enfants malades, se dessine dans l'hôpital. Il faut savoir comment les infections introduites progressent au sein d'un pavillon. Succédant à plusieurs études antérieures menées en particulier à l'hôpital des Enfants assistés, une enquête minutieuse de « topographie médicale » est réalisée en 1890 par Joseph Grancher (1843-1907), médecin et hygiéniste à l'hôpital des Enfants malades à Paris. Les méthodes et résultats en sont explicités dans un rapport sur la diphtérie destiné à la toute jeune Direction de la santé du ministère de l'Intérieur, Comité consultatif d'hygiène publique de France³⁶. Grancher établit une sorte de géographie dynamique des pavillons d'infectieux en reportant sur un plan la position des lits, les dates d'entrée et la localisation du malade puis les dates de survenue de la même pathologie chez d'autres malades. Le suivi est réalisé de manière continue. Grancher constate que l'on ne peut rien contre la diffusion de maladies comme la rougeole dans un pavillon d'infectieux, mais qu'en revanche la circulation du bacille diphtérique est limitée si on contrôle la circulation des malades et des visiteurs et si les soignants ne transportent pas le bacille d'un point à un autre en transportant des objets souillés. Grancher estime que la contamination directe par contact entre individus est prouvée. L'enjeu est ici principalement de limiter la contagion d'autres enfants hospitalisés par le bacille diphtérique, et aussi de limiter la survenue de surinfections aggravantes par staphylocoques et streptocoques, le plus souvent apportées de lit en lit par les soignants et de l'extérieur par les visiteurs. Le malade ne doit pas se déplacer, les soignants doivent être exempts de microbes quand ils approchent d'un lit. On cherche donc d'abord à mettre en œuvre, dans les salles d'infectieux, des règles d'asepsie qui se rapprocheraient de celles utilisées dans les salles de chirurgie : rien ne quittera la chambre d'un malade qui ne soit stérilisé ou nettoyé. Mais, surtout, la circulation des personnes fait l'objet d'un soin particulier. À l'intérieur des pavillons pour malades infectieux, des règles définissent la circulation des visiteurs et médecins auprès des malades : on pratique le tri des entrants selon la gravité de leur état, l'isolement individuel des malades par des parois grillagées ou vitrées séparant les lits, la désinfection des mains des soignants et le changement de leur blouse lors du passage d'un patient à un autre. Cette réglementation stricte de la circulation du matériel, des malades et du personnel dans l'hôpital est appliquée par Grancher à l'hôpital des Enfants malades dès 1890. Selon ce médecin, ces procédures apportent, en milieu hospitalier particulièrement exposé aux infections et surinfections, une amélioration significative par rapport à la situation antérieure. Les nombres que

Grancher publie, bien que petits, montrent bien une limitation de la diffusion des cas de diphtérie, ce qui n'est pas vraiment le cas pour d'autres maladies comme la rougeole ou les oreillons. Les procédures que propose Grancher ne préviennent pas les contagions par l'air, mais limitent les contagions par contact physique. Régulièrement améliorées, elles continueront à être utilisées même après l'introduction de la sérothérapie en 1894³⁷ qui vient en réalité compléter l'arsenal thérapeutique antérieur plutôt que le remplacer³⁸. L'introduction de l'isolement individuel de chaque contagieux et l'ergonomie des services sont certainement les mesures les plus novatrices, au coût et aux risques les plus faibles, avant la sérothérapie.

Le patron médical de la diphtérie en France en 1890 est incontestablement Joseph Grancher, propagateur de l'isolement et de l'asepsie en salles d'infectieux. Son rapport constitue l'ébauche d'une véritable politique raisonnée d'isolement des malades contagieux qui va se généraliser en France, et que l'hôpital de l'Institut Pasteur dix ans plus tard va « transfigurer » en une sorte d'idéal hygiénique.

Ce contexte médical issu de la combinaison de ces nombreuses améliorations dans la prise en charge des patients diphtériques est connu, publié dans les *Annales d'hygiène publique et de médecine légale* et dans les traités comme celui de Paul Brouardel (1837-1906), discuté dans des réunions de médecins et se répand finalement largement dans les structures hospitalières françaises à partir de 1890. Ces évolutions des techniques hygiéniques « tombent bien » : la réforme de l'hygiène publique en cours en France ne peut que se saisir de ces innovations institutionnelles et les promouvoir. Dans cette étape de quelques années pendant lesquelles l'hygiène cherche son chemin dans l'administration de la III^e République, l'acteur administratif qui domine au moins en apparence est en effet le Conseil consultatif d'hygiène publique, structure à laquelle Pasteur collabore depuis 1882 et auprès de laquelle la présence pasteurienne sera désormais constante et forte.

Amélioration significative, certes, mais qui n'influe que marginalement sur la prégnance réelle de la maladie. En effet, même si le croup en particulier et la diphtérie en général sont pris en charge par les traitements symptomatiques, par l'asepsie et par un règlement strict à l'hôpital, même si la suite de la maladie est mieux prise en charge par la médecine, la diphtérie reste fréquente, grave et trop souvent mortelle. En dépit de tous ces progrès, en 1893, date pivot dans l'histoire de la maladie, la diphtérie reste en moyenne responsable de 6 à 7 décès pour 10 000 habitants dans l'ensemble de l'Europe³⁹, et cela pour une morbidité

2 à 3 fois plus élevée. La mortalité des malades hospitalisés varie de 50 à 66%⁴⁰. Le nombre d'environ 70 000 cas annuels donné par *Le Figaro* du 1^{er} janvier 1895⁴¹ place la France dans la moyenne européenne. Ces chiffres correspondent au décès chaque année d'environ 25 000 personnes, surtout des enfants, et cela dans un contexte dramatique particulièrement éprouvant pour les malades et leurs proches.

Ce qui est assez remarquable est le fait que, si la morbidité a considérablement progressé, à moins que le décompte des cas ne soit mieux réalisé, la mortalité en milieu hospitalier a peu diminué depuis l'époque de Bretonneau et de Bouchut. Les efforts de Grancher et la nouveauté de l'hygiénisme antimicrobien ne se sont pas transformés en succès thérapeutique.

L'IRRUPTION DE LA SÉROTHÉRAPIE

Ce qui fait brusquement chuter le nombre annuel de décès de 25 000 à environ 5 000 en 1896, semble avoir été la généralisation de la réussite spectaculaire de l'expérimentation menée pendant l'hiver 1894 d'un traitement entièrement nouveau de la maladie. Ce traitement est fondé sur la neutralisation du bacille diphtérique et de sa toxine par le sérum antidiphtérique : on lui donne le nom de sérothérapie. En sus de son efficacité, une des caractéristiques remarquables de ce traitement est qu'il n'a pas été pensé au lit du malade. Il a été entièrement conçu en laboratoire. L'hôpital devient brusquement réduit au lieu de la mise en œuvre d'un traitement et non celui de son élaboration, un renversement spectaculaire de stratégie thérapeutique s'il en est par rapport aux pratiques médicales.

Des animaux peuvent être protégés contre la maladie par une vaccination préalable avec la bactérie ou la toxine virulentes. La vaccination des humains contre la diphtérie, qui serait purement préventive, théoriquement possible à partir de 1890, était inapplicable dans la pratique, du fait du caractère aléatoire et dangereux de la procédure de l'époque. Le point essentiel pour l'avenir d'un traitement de la maladie a été la découverte, par les chercheurs allemands, que la protection acquise par les animaux vaccinés, immunisés, était associée à une ou des substances contenues dans leur sérum et que cette protection était transférable à des animaux non vaccinés par simple injection du sérum préparé à partir d'animaux immunisés. Ce sérum a donc valeur de traitement. Ainsi, de ces expériences menées dans le cas présent sur des cobayes, est venu le constat, en 1890, que le seul agent thérapeutique potentiel pourrait être le sérum des animaux immunisés contre la toxine et la bactérie diphtériques. En effet, si la protection est transférable d'un animal à un autre animal, pourquoi ne le serait-

elle pas à l'homme ? Tenter cette expérience soulève de nombreux problèmes. Rien ne prouvait l'inocuité du sérum injecté à un organisme d'une autre espèce que celle qui l'a produit. On ne savait rien du statut de la toxine qui avait servi à la vaccination : était-elle détruite, ou toujours présente mais neutralisée ? Après divers essais couronnés de succès de vaccination et de traitement d'animaux de taille croissante, Emil A. von Behring et Erich Wernicke (1859-1928) tentent, entre 1892 et juin 1893, de soigner des enfants diphtériques avec du sérum de moutons et de chiens immunisés contre la diphtérie. L'expérience, certes positive, ne porte pas sur suffisamment de malades pour être totalement concluante. En revanche, elle confirme la non ou la faible toxicité du sérum injecté chez l'enfant et est indicative d'un réel effet thérapeutique du sérum⁴².

Le cadre de la sérothérapie est ainsi posé. Il ne variera plus guère. Le vrai succès médical viendra, après des changements de certains paramètres de la vaccination des chevaux producteurs de sérum courant 1893, pendant l'hiver 1894. Le caractère relatif de la réussite connue par Behring était dû tout ensemble à la faible efficacité des sérums, liée à l'utilisation d'une procédure encore peu efficace d'immunisation des animaux, et aux propriétés intrinsèques vis-à-vis de l'homme, des sérums de mouton et de chien. Le choix définitif de l'animal producteur de sérum efficace contre la diphtérie, le cheval, s'opère à ce moment-là. Les six derniers mois de 1893 voient la vaccination expérimentale de chevaux tant à Maisons-Alfort chez Nocard qu'à l'École impériale vétérinaire de Berlin (Schütz) et dans les laboratoires Schering et Hoechst, selon un protocole d'immunisations intenses des animaux, produisant ainsi des sérums de haute activité antitoxique. Il semble bien que le changement de procédure vaccinale ait été lié à l'intervention personnelle de Paul Ehrlich (1854-1915). Lorsque l'on examine la littérature scientifique, on constate que la période est fertile en variations sur les protocoles de vaccination, de préparation des substances vaccinales, d'où l'importance, on le verra, de l'introduction de procédures de normalisation de l'activité des sérums et vaccins qui permettra la stabilisation du domaine.

L'expérimentation du traitement d'enfants diphtériques par cette nouvelle génération de sérums antidiphtériques a lieu simultanément à Paris et à Berlin au cours du premier trimestre 1894. Alors que les résultats sont essentiellement les mêmes dans les deux pays, le renom a été plus volontiers attribué à Roux qu'à Behring, du moins en France. Il est difficile de trouver une raison plausible à cet écart de traitement, sauf la fierté nationale, d'autant que Roux lui-même reconnaît le caractère fondateur du travail de Behring⁴³ et que les deux sont

promus simultanément officiers de la Légion d'honneur en 1895. Une circonstance marginale peut expliquer la place prise à ce moment par Roux. D'une part Behring n'assistait pas au congrès de Budapest, et Wernicke, mis à l'écart de la course au succès par un long séjour aux États-Unis, certes assistait à la conférence mais était en vive rivalité avec Behring quant aux essais cliniques et à la qualité des sérums. Cette fois-ci, Roux et l'Institut Pasteur menaient le jeu.

L'annonce officielle du succès de l'expérience est faite par Roux le 5 septembre 1894 à Budapest lors du huitième Congrès international d'hygiène et de démographie (figure 1). La communication faite à Budapest, comme l'article qui suit dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, décrit les résultats de l'injection thérapeutique de sérum d'un cheval immunisé contre des bacilles diphtériques et leur toxine atténués chimiquement, à une cohorte de 320 enfants définis comme diphtériques sur la base du diagnostic microbiologique établi peu avant par Roux et son équipe⁴⁴ et répartis en deux catégories de malades : celle souffrant d'angines diphtériques pures et celle souffrant d'angines diphtériques avec surinfection. L'expérience, débutée le 1^{er} février 1894 à l'hôpital des Enfants malades de Paris dans le service de Grancher, service spécialisé dans les maladies infectieuses de l'enfance – et comme on l'a déjà vu « patron » de la lutte contre la diphtérie en France –, s'achève le 24 juillet 1894. Les résultats obtenus aux Enfants malades sont comparés à ceux obtenus sur une cohorte d'enfants hospitalisés à l'hôpital Trousseau, identifiés comme diphtériques et répartis en groupes de la même manière qu'aux Enfants malades au plan bactériologique, mais qui ne reçoivent pas de sérum, les soins étant par ailleurs largement les mêmes dans les deux hôpitaux.



Délégation française à la réunion de Budapest (1894).

Assis de gauche à droite : A. Laveran, Petrix (probablement une erreur de patronyme pour Perdrix), E. Metchnikoff

Debout de gauche à droite : Gabritchewsky, E. Roux, Nocard, Nuttal.

Archives de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 7 M 1426. Archives départementales du Val-de-Marne, 94006 Créteil, France.

La mortalité des enfants atteints de diphtérie, hospitalisés dans le service de Grancher et traités par le sérum, passe de 52%, moyenne des quatre années précédentes, à 24% lorsque l'on considère l'ensemble des cas traités, et même à 8% en ne retenant que les enfants sans infections supplémentaires⁴⁵. La mortalité à l'hôpital Trousseau reste d'environ 50%. Si l'on entre plus avant dans les détails fournis par Roux, chez les enfants traités, les fausses membranes sont éliminées plus rapidement, la convalescence est plus rapide et les effets généraux de la maladie moins intenses. Il s'agit donc bien d'un succès thérapeutique spectaculaire. En outre, ce résultat, loin d'être contesté par les compétiteurs allemands, est entièrement corroboré par l'essai clinique que ces derniers ont mené à Berlin au même moment. Les groupes allemands, animés par Behring et Wernicke et rassemblés autour de Koch, obtiennent au cours du premier trimestre 1894, dans des essais cliniques menés dans plusieurs hôpitaux,

essentiellement les mêmes résultats que Roux sur une cohorte de 200 enfants malades, en se servant d'un sérum préparé selon le même principe également chez le cheval par Aronson à l'École vétérinaire de Berlin, cela avec l'aide de la société Schering. On n'assiste pas aux habituelles protestations de meilleurs résultats. L'accord entre Français et Allemands est complet jusque dans les détails. Ce point mérite d'être relevé.

Ainsi, le sérum d'un cheval convenablement immunisé contre la toxine et le bacille diphtériques effondre la mortalité due à la diphtérie de plus de 50% et bien davantage si il n'y a pas de surinfection. Il s'agit d'une véritable « success-story » à laquelle on ne peut comparer alors que celle de la vaccination antivariolique au début du XIX^e siècle dans l'ensemble de l'Europe⁴⁶. Le décrochage de la courbe de mortalité en 1895 dans presque toute l'Europe est spectaculaire et en faveur de l'effet direct de la sérothérapie. L'existence d'autres causes éventuelles du succès ne change rien à la manière dont le traitement de la diphtérie a été perçu à ce moment.

L'annonce de ces résultats est le point de départ de la généralisation rapide de l'usage de la sérothérapie antidiphtérique⁴⁷. La nouvelle procédure thérapeutique se propage dans le monde entier en quelques mois en s'accompagnant invariablement d'une chute marquée de la mortalité en particulier infantile : on observe en deux ans, dans la plupart des pays où la sérothérapie est utilisée mais à l'exception de la Grande-Bretagne, une réduction moyenne de 2 à 5 fois du taux de mortalité due à la diphtérie⁴⁸. La récapitulation du suivi de 230 000 malades traités par le sérum, effectuée par le Docteur Raoul Bayeux (élève de Sevestre à l'hôpital Trousseau) entre 1895 et 1898, confirme entièrement la description initiale de Martin et Roux des effets du sérum, en y ajoutant d'ailleurs que la mortalité infantile générale dans les hôpitaux français était du même ordre que celle notée chez les enfants diphtériques qui décèdent bien que convenablement traités par le sérum. Si l'on décode les chiffres de Bayeux, ils signifieraient que ces petits malades seraient décédés d'autres maladies que la diphtérie et donc que le sérum posséderait une efficacité quasi absolue vis-à-vis de la diphtérie en tant que telle⁴⁹.

Ces affirmations sont quelque peu excessives. Bayeux ne mentionne ni les effets secondaires ni les décès suivant l'injection de sérum. Pourtant, ils existent, comme le célèbre cas Langerhaus à Berlin. En outre, il n'est pas certain que l'injection de sérum ait été la seule raison de cette diminution rapide de la mortalité⁵⁰. Les pratiques hygiéniques introduites à partir de 1890 ont peut-être commencé à montrer leur efficacité. La prévalence à cette époque de souches

bactériennes de virulence moyenne a peut-être contribué à exacerber l'efficacité du sérum et donc à amplifier la diminution de la mortalité. C'est ce que suggère *a contrario* la faible efficacité du sérum employé selon les protocoles usuels lors d'une épidémie en 1900 à Trieste et à Saint-Pétersbourg, due à une souche bactérienne de très forte virulence et contre laquelle on ne put lutter que par injection massive et précoce de sérum, situation sérieuse également à Paris, soulignée par le pédiatre parisien Arnold Netter qui propose des amendements au traitement classique⁵¹. Le sérum a, quoi qu'il en soit, contribué de manière significative à l'effondrement de la mortalité due à la diphtérie.

La première *success-story* de la médecine des maladies infectieuses était la vaccination antivariolique. Mais la vaccination de Jenner était purement préventive, elle n'était pas curative. La sérothérapie antidiphtérique surgit véritablement comme le premier traitement efficace d'une maladie infectieuse grave et fréquente. La nouveauté et la force du traitement furent perçues de tous les participants au congrès. À titre d'exemple, E. Rodriguez-Ocana rapporte que les participants espagnols à la conférence de Budapest qualifièrent la sérothérapie d'« emblème de la nouvelle médecine⁵² ». La victoire sur la diphtérie n'est pas encore totale, mais, suggère Roux, si l'on organise les services hospitaliers comme il convient, elle le sera⁵³. Après la diphtérie, de quelle maladie le « sérum » et la science ne pourraient-ils venir à bout⁵⁴ ?

Les publications médicales reflètent un autre aspect de ce changement en profondeur des médecins devant le succès de la sérothérapie. Avant 1894, les médecins publient, parfois à compte d'auteur, souvent dans des revues de sociétés savantes locales, beaucoup d'articles originaux sur les traitements qu'ils appliquent. Cette activité reflète la multiplicité des tentatives individuelles, tant pour contrôler la maladie en réduisant les fausses membranes, que pour limiter les épidémies et améliorer l'état général du malade. Après 1894, ces tentatives individuelles d'essais de traitement vont s'effacer des publications. L'espace éditorial est désormais occupé surtout par la sérothérapie antidiphtérique, par ses succès, un peu plus tard par ses effets secondaires et la manière de les réduire.

Cette polarisation des essais thérapeutiques, leur regroupement autour d'une méthode unique induisent un fort effet de prestige. En France, le sérum antidiphtérique est celui fabriqué par Roux, celui de l'Institut Pasteur. Même si ce fut involontaire, l'espace de la communication médicale française a projeté *de facto* l'Institut Pasteur au centre de la problématique de production et d'usage des sérums, au cœur de la lutte contre les maladies infectieuses humaines. C'est

le placer aussi devant une attente considérable du public vis-à-vis des autres maladies.

RÉPONDRE À L'URGENCE DE LA DEMANDE MÉDICALE

Après l'annonce du succès de la sérothérapie sur la diphtérie, l'opinion peut basculer de l'enthousiasme dans la déception au cours des mois qui suivent, comme le souligne justement Jonathan Simon⁵⁵. Annoncer le succès d'un traitement est en effet une chose, encore faut-il pouvoir assurer le traitement auquel tous les malades ont droit. L'annonce crée ainsi obligation de résultats : quelques centaines d'enfants seulement ont été guéris début 1894, quelques milliers au mieux ont été traités au cours du dernier trimestre de la même année à Paris, il y a toujours 70 000 cas de diphtérie non traités en France. La presse nationale a répandu l'information. Le relais a été pris localement et par les journaux professionnels. Le rapport lu le 5 décembre 1894 par le Docteur Perthon de La Mallerée devant la Société des sciences médicales de Gannat (Allier) atteste de cette rapide diffusion du savoir sur le pouvoir du sérum. Non seulement ce médecin pratique l'examen microscopique de prélèvements de fausses membranes pour y repérer le bacille de Löffler, mais il décrit scientifiquement les cas qu'il a traités au cours du trimestre ainsi que les indications de la sérothérapie qu'il a pu pratiquer dans les cas les plus graves avec le sérum de Roux dont il ne dit d'ailleurs pas comment il l'a obtenu⁵⁶. Bien informé, ce médecin n'est pas un ancien élève de l'Institut Pasteur, ce qui suggère que l'information est véritablement répandue en dehors des cercles de spécialistes. La sérothérapie de Roux est toujours présentée comme la victoire sur une maladie grave que chacun a eu l'occasion de connaître dans son entourage. Après un saint Georges terrassant la rage, c'est au tour du médecin ordinaire, du médecin de famille, d'être sur le devant de la scène, et c'est d'ailleurs sous cet aspect que Roux est représenté dans un supplément illustré du *Petit journal*. L'existence d'une pression sociale soudaine en faveur d'une large

distribution de sérum existe partout, en Allemagne aussi comme dans toute l'Europe et le reste du monde. On ne trouve une pression semblable dans le domaine de la prévention qu'autour de la vaccination jennérienne contre la variole. L'essai de Jenner *An Enquiry into The Causes and Effects of Variolae vaccinae* paraît à Londres en 1798, un compte rendu de l'ouvrage paraît à Genève en 1799. Dès cette date, en dépit des aléas, la méthode se répand en peu d'années dans tout le monde occidental. La force de la demande contraint à l'organisation de circuits de perpétuation et de distribution de la vaccine⁵⁷.

En d'autres termes, si le laboratoire a construit un médicament admirable, comment le produire en quantités suffisantes pour répondre aux besoins de la population ? Comment passer d'un essai clinique limité en nombre et limité dans le temps, à la prise en charge continue de l'ensemble de la population des diphtériques ? Cette question est fondamentale. Elle se traduit concrètement par la nécessité du passage de l'artisanat à une production et à une distribution de type industriel. Ce sont donc les conditions d'une production industrielle qu'il faut construire dans l'urgence.

En Allemagne, le savoir-faire de la production du sérum antidiphtérique a été transféré à un secteur pharmaceutique préexistant, Schering et Hoechst. En France, où n'existe pas encore d'infrastructure industrielle de production de médicament, c'est l'Institut Pasteur qui va répondre à la demande en créant sa propre structure privée de production industrielle de sérum. En saisissant la balle au bond, l'Institut Pasteur évite la déception, voire le revirement, de l'opinion vis-à-vis de la sérothérapie, mais surtout s'impose en quelques mois comme le garant scientifique de la méthode et le producteur quasi monopolistique de sérum, ne laissant que peu d'espace à d'éventuels concurrents. L'Institut Pasteur s'impose ainsi comme l'interlocuteur privilégié de la Direction de l'hygiène publique au ministère de l'Intérieur dans ce domaine précis, avant, on le verra, de le devenir dans tous les domaines de l'hygiène publique en France et Outre-mer. La place singulière que l'Institut Pasteur va occuper pendant des décennies semble ainsi s'enraciner dans la décision prise en 1894 de se lancer dans l'entreprise industrielle de production de sérums.

Le passage d'une production de petite taille dans le laboratoire lui-même à une production en masse dans des structures adaptées impose le franchissement d'un certain nombre d'étapes techniques : l'hébergement des animaux producteurs de sérum, l'organisation d'un circuit de production allant de la toxine au test de l'efficacité des sérums en passant par la vaccination des chevaux, puis, enfin, un circuit de distribution.

Les cavaleries sérothérapiques de l'Institut Pasteur

Dans le choix du meilleur animal producteur de sérum, Roux et Martin avaient bénéficié, selon leur propre témoignage, de l'expérience allemande⁵⁸. Cette dernière avait permis d'écarter les chiens, les moutons, les chèvres et, plus tardivement, les bovidés pour ne conserver que le cheval⁵⁹. Il y avait plusieurs raisons au choix de cet animal. Le cheval supporte bien la toxine et le bacille diphtériques (or, avant l'atténuation chimique de la toxine, l'immunisation utilisait de la toxine active et des bactéries virulentes) ; le pouvoir protecteur du sérum de cheval hyperimmunisé contre la toxine est élevé⁶⁰ ; le sérum de cheval est faiblement toxique pour l'homme ; le cheval est un bon producteur au plan quantitatif (on peut prélever 5 à 6 litres de sang à chaque saignée et répéter la saignée chaque mois au moins). Le choix du cheval se présente donc, en 1894, comme un choix rationnel après les tentatives menées sur toutes sortes d'autres espèces animales.

Le cheval étant le bon choix, combien de chevaux sont-ils nécessaires ? Le calcul est simple. Le traitement de la cohorte d'enfants diphtériques de l'hiver 1894 à Paris a requis l'injection au total d'environ 20 à 30 litres de sérum neutralisant (de 20 à 125 cm³/enfant selon le poids et l'évolution de la maladie), volume qu'un cheval peut à lui seul produire en six mois, sachant que chaque saignée productive fournit au moins 3 litres de sérum et que l'animal peut être saigné environ deux fois par mois. Les premières tentatives thérapeutiques ont donc requis l'usage de peu d'animaux, ce qui est d'ailleurs mentionné dans le premier article de Roux de 1894, et Axel Huntelmann indique qu'il en a été de même à Berlin⁶¹. En France, ces immunisations ont été réalisées à partir du 1^{er} décembre 1891⁶² sous la supervision de Nocard d'abord à l'École nationale vétérinaire d'Alfort, puis à Paris⁶³.

Face aux nouveaux cas de diphtérie qui surviennent chaque année, le calcul montre qu'il faut un troupeau permanent d'au moins 100 chevaux hyperimmunisés pour produire le sérum nécessaire à la prise en charge des malades de la seule population de la région parisienne⁶⁴. Ce même calcul et les difficultés de distribution inhérentes aux propriétés d'une substance relativement instable imposent la création de plusieurs cavaleries sérothérapiques en France, a fortiori outre-mer, même si elles sont de plus petite taille du fait de celles des populations concernées⁶⁵. En tout état de cause, des écuries spécialisées et des infrastructures industrielles de production de sérum de cheval immunisé doivent

être rapidement mises en place⁶⁶. Sur ce plan, en septembre 1894, la France est nettement devancée. En Allemagne, l'industrie pharmaceutique (Schering, Hoechst) s'intéressait au problème et avait déjà investi dans la recherche et la production. Des infrastructures existaient déjà en Allemagne à Hoechst près de Francfort depuis juin 1893, et le sérum a été disponible en pharmacie à Berlin dès août 1894 : une claire affirmation de priorité même s'il semble que sa qualité ait été médiocre.

En France, il n'existait pas de structure pharmaceutique capable d'assurer le relais entre laboratoire et industrie. L'Institut Pasteur n'avait de son côté pas les moyens financiers pour entretenir 100 chevaux. Le constat de cet écart de développement entre la France et l'Allemagne est immédiatement mis en avant par Gaston Calmette dans son article du *Figaro* du 6 septembre 1894 qui rapporte la communication de Roux⁶⁷. Pour l'honneur national et pour le commerce français, ce retard devait être comblé. Pour cela, il faut de l'argent, du moins un financement initial significatif, et des lieux adaptés où installer les chevaux et les équipements nécessaires. Le gouvernement, qui commence tout juste à construire son organisation de hygiène publique au ministère de l'Intérieur, n'en peut mais. L'obligation de déclarer les maladies infectieuses est récente (30 novembre 1892), et l'année 1894 a été très occupée par les dossiers du logement social et de l'assainissement. Un financement significatif et continu par l'État est exclu : ce dernier n'a pas les moyens de transformer la production de sérum selon une sorte de service public budgétisé comme tel. *Le Figaro* le sait pertinemment et n'attend pas la réponse du gouvernement qu'il a interpellé. On sait avec certitude que les chevaux « pasteuriens » producteurs de sérum antidiphthérique sont achetés grâce aux moyens dégagés par le succès de la souscription lancée par *Le Figaro* en septembre 1894⁶⁸. Les montants versés sont publiés quotidiennement dans le journal. La souscription recueille 612 000 francs (environ 2 millions d'euros) selon l'article de Gaston Calmette « Les étrennes du *Figaro* » dans *Le Figaro* du 1^{er} janvier 1895, somme à laquelle s'ajoutent 100 000 francs (310 000 euros) votés par les Chambres⁶⁹. Dès la fin septembre 1894, des chevaux pouvaient être achetés. Les premiers animaux sont installés à l'origine à deux endroits. On passe de 2 à 15 chevaux à l'École vétérinaire de Maisons-Alfort, et une trentaine sont hébergés dans les écuries municipales de Grenelle. Fin décembre 1894, environ 80 chevaux sont installés sur le domaine de Villeneuve-l'Étang, selon l'article de Gaston Calmette dans *Le Figaro* du 1^{er} janvier 1895 qui fait le point sur la subvention et ses conséquences⁷⁰. Leur nombre atteint 135 sur ce dernier site au printemps 1895.

Ces chiffres correspondent bien aux besoins calculables pour la région parisienne, mais les lieux de leur hébergement méritent discussion car ils sont révélateurs de la stratégie de montée en puissance industrielle de l'Institut Pasteur élaborée par Roux.

Mise au point d'une première production de masse en partenariat avec la ville de Paris

Ainsi, entre septembre et décembre 1894, l'infrastructure de production se met rapidement en place à l'initiative du *Figaro* et grâce au financement par souscription. Tout n'est pas aussi schématique qu'il y paraît à la lecture de l'article de Calmette. Le premier site d'hébergement cité dans l'article semble en quelque sorte « naturel ». On s'installe chez Nocard à Maisons-Alfort comme d'habitude pour les pasteurien. L'École vétérinaire de Maisons-Alfort est depuis des années perçue comme une sorte d'annexe de l'Institut Pasteur, et d'ailleurs Nocard sera de l'expédition de Budapest de 1894. Selon Gaston Calmette, dans la livraison du 6 septembre 1894 du *Figaro*, une dizaine de chevaux immunisés étaient gardés rue Dutot, sans plus de précision.

Le site de Grenelle mérite quelques commentaires, car on voit pointer à son propos un premier élément de la chronologie de la réalisation du projet de Roux visant à transformer l'Institut Pasteur en puissance de l'industrie pharmaceutique. Calmette, en effet, triche un peu, ou plutôt enjolive la contribution financière du *Figaro* à la production de sérum antidiphtérique. Il incorpore en effet au bilan de l'aide apportée à l'Institut Pasteur par son journal – et cela ne peut être qu'intentionnel – une production importante de sérums qui avait commencé bien avant septembre 1894, donc bien avant la souscription, dans un contexte très particulier, lequel traduit d'ailleurs la perception de la nature « hygiène publique » de la production de sérum. Selon un accord signé en juin 1894, un « service gratuit de sérum à la ville de Paris » était institué entre l'Institut Pasteur et la ville de Paris qui fournissait une contribution annuelle de 55 000 F. (environ 160 000 euros), en 1894 du moins, et des écuries, pour la livraison de la quantité de sérum antidiphtérique nécessaire aux hôpitaux de la ville, soit 50 000 doses livrées entre septembre 1894 et février 1895⁷¹. La notion de service gratuit est en fait d'une grande ambiguïté : il incarne la façade généreuse, philanthrope, de l'Institut Pasteur, l'image donnée à voir, mais c'est

la ville de Paris qui paie le sérum injecté aux malades. L'Institut Pasteur apporte un savoir-faire unique, ce qui n'est évidemment pas rien. Mais, comme l'écrit Simon, l'image de philanthropie s'attache désormais au seul Institut Pasteur, quelles que soient ses productions⁷².

Les immunisations de chevaux ont dû débiter en juin 1894 au plus tard dans les écuries municipales de Grenelle en se servant des chevaux fournis par le département de la Seine, et ce pour répondre aux seuls besoins parisiens. Elles ont été aussi réalisées dans des locaux provisoires dans l'enceinte de l'Institut Pasteur, à moins que ce ne soit dans les locaux de la compagnie de fiacres L'Urbaine⁷³. Le département de la Seine, sinon l'État, et l'Institut Pasteur avaient ainsi anticipé l'explosion de la demande et sans doute le risque de n'y pas pouvoir répondre immédiatement. Les écuries de Grenelle ont donc constitué, dans une toute première phase du développement de la production, la réponse à l'urgence, dans un contexte cependant qui restait expérimental faute de définition administrative de l'usage du sérum, qui ne viendra qu'en avril 1895.

Ces écuries existaient encore en 1904 sans que l'on sache exactement à quoi elles étaient dédiées, du moins en ce qui concerne l'Institut Pasteur, et si elles avaient toujours le même rôle. En tout état de cause, à l'automne 1894, la situation en termes de production de sérum, du moins en ce qui concerne la région parisienne, n'était donc certainement pas aussi critique qu'on pouvait le craindre. Ce faisant, l'Institut Pasteur devançait d'éventuels concurrents. En outre, on peut sans risque conclure qu'une certaine pratique de la production en masse de sérum, une maîtrise de ses différentes étapes, ont dû être acquises en quelque sorte « sur le tas » pendant la deuxième moitié de 1894⁷⁴.

La revitalisation du domaine scientifique virtuel de Villeneuve-l'Étang

L'État ne pouvant pas subventionner la production, cette dernière doit l'être obligatoirement par un tiers, comme la ville de Paris, soit devenir commerciale, fût-ce, au pire, sous la forme d'une opération blanche au plan financier. Le corollaire est que ce qui est gratuit dans les hôpitaux de Paris ne peut pas l'être ailleurs, ni pour les personnes privées, ni hors de Paris. On s'en rendra compte dans les mois qui viennent. Simon souligne que le public ayant souscrit au *Figaro* proteste de l'absence de gratuité du sérum en pharmacie. La démarche de

l'Institut Pasteur est *de facto* devenue commerciale, d'une part afin de remplir la mission spécifique en matière de santé publique qu'il s'est attribuée, et d'autre part parce qu'un succès commercial pourrait dégager une marge dont le fonctionnement de l'Institut a besoin.

Le lancement de la souscription en faveur de l'Institut Pasteur ne visait pas à la gratuité et obéissait donc à d'autres mobiles, parmi lesquels on trouve bien entendu l'intérêt national en tant que tel – si cela possède ici un sens – mais surtout celui de l'Institut Pasteur en tant que partenaire essentiel à une production d'intérêt collectif et qui, en se transformant en entreprise, doit être soucieux de son équilibre budgétaire et de sa possibilité de réinvestissement. C'est cette production en masse à des fins commerciales que traduit la référence au domaine de Villeneuve-l'Étang, mentionné par Calmette comme un lieu pasteurien, centre d'une production qui va s'avérer exclusivement lucrative.

Le domaine de Villeneuve est en effet une propriété bien précise, mais pas une propriété pasteurienne, tant s'en faut. Il s'agit d'une propriété de l'État, dépendant du domaine plus étendu et plus célèbre qu'est le domaine de Saint-Cloud. Cette propriété a été dévolue, et non pas cédée, à Pasteur en 1884, pour la poursuite de ses travaux sur la rage. On peut se demander pourquoi Pasteur avait besoin d'un domaine dont les caractéristiques sont aussi nettement rurales. Pour répondre à cette question, il faut comprendre la complexité des liens qui existent entre pratique de laboratoire et usage des animaux de laboratoire en biologie. Car, si les acteurs et les objets d'étude de la microbiologie médicale de la fin du XIX^e siècle en France sont bien identifiés et bien étudiés⁷⁵, on connaît en revanche beaucoup moins le rôle qu'ont joué les animaux dans ces recherches, alors qu'ils font partie eux aussi d'un réseau original d'acteurs de ces travaux, le triangle unissant animal, vétérinaire et personnel animalier, distinct mais fortement associé à celui des découvreurs. Les animaux sont supports de l'expérimentation dans un premier temps, modèles d'étude des maladies⁷⁶, puis outils de la production dans un second temps comme dans le cas de la diphtérie. Très différent de son usage expérimental dans les laboratoires de physiologie, qui reste une sorte d'utilisation individuelle au cas par cas selon l'expérience, l'animal, standardisé dans la mesure du possible, est instrumentalisé à grande échelle dans la lutte contre les maladies infectieuses⁷⁷. L'épisode de la diphtérie constitue aussi un moment crucial de la transformation de l'animal en instrument de production et en instrument de mesure, avec perte du statut individuel qu'on s'est longtemps plu à associer aux chevaux par exemple.

Quoi qu'il en soit, il faut donc des lieux où les animaux utilisés par les chercheurs sont élevés et étudiés. La manipulation de petits animaux, grenouilles, souris, cobayes ou lapins – un peu tous les animaux ont été utilisés dans les recherches – ne soulève guère de problème pour un laboratoire situé en ville. Les nuisances que causent ces animaux sont faibles. L'espace occupé par les animaleries est relativement réduit, En revanche, cela ne va plus de soi lorsqu'on travaille sur des animaux de grande taille, moutons ou chevaux, et cela même à une époque où des écuries sont très nombreuses dans les cités et où des fermes existent encore dans la plupart des villes⁷⁸. L'évolution des recherches a imposé un peu partout la même démarche. Robert Koch fut par exemple confronté aux mêmes contraintes que Pasteur dans d'autres systèmes expérimentaux, et dut se faire attribuer des terrains et des bâtiments dans la banlieue de Berlin par le gouvernement allemand, aux dépens de propriétés de l'armée et de la gendarmerie allemandes.

De telles solutions quelque peu « bricolées » cessent d'être de mise avec les études sur la rage. Le chien est en effet à ce moment l'animal de choix pour rechercher un vaccin contre cette maladie. La transmission naturelle de la rage à l'homme se faisait de la manière la plus fréquente et la plus symbolique par morsure de chiens enragés. Au plan scientifique, les manifestations cliniques et comportementales ainsi que l'évolution de la maladie étaient parfaitement caractérisées chez le chien. C'est donc sur cet animal que l'on teste des préparations vaccinales destinées à empêcher l'évolution de la maladie chez un chien mordu par un autre chien enragé, une étape indispensable avant de songer à une extension aux humains de la vaccination antirabique. Il fallait donc non seulement disposer de chenils, mais aussi pouvoir garder séparément les animaux sains et les animaux expérimentaux ou malades. Ces contraintes matérielles étaient considérables. En 1883-1884, Pasteur disposait de sites d'hébergement dispersés dans Paris et la proche banlieue⁷⁹. Ces animaleries se révélèrent vite insuffisantes⁸⁰. Le voisinage se plaignait des nuisances sonores et olfactives provoquées par les chiens, et craignait par-dessus tout la proximité physique d'un groupe d'animaux enragés au cœur de Paris. Enfin, les moyens manquaient à Pasteur pour répondre aux exigences posées par la commission de la rage, avant de pouvoir envisager de passer à l'expérimentation sur l'homme⁸¹.

L'utilisation d'un site suburbain destiné à héberger des animaux d'expérience s'est donc trouvée imposée à Pasteur et ses collaborateurs. Pasteur, en 1884, demanda donc à Armand Fallières, alors ministre de l'Instruction publique⁸², qu'on lui attribue un site capable d'accueillir une centaine de niches. Il exposa

de nouveau ses demandes devant la commission de la rage, le 28 mai 1884, laquelle proposa le bas du parc de Meudon. La commission visite les lieux le 1^{er} juin, les trouve adaptés, mais retire aussitôt sa proposition devant l'hostilité des habitants⁸³. L'accord se fait le 22 juin 1884 entre le ministre des Finances⁸⁴ et Fallières pour proposer à Pasteur le domaine de Villeneuve-l'Étang, près de Saint-Cloud, propriété de l'État⁸⁵. L'opposition des riverains au projet de loi d'appropriation de juillet 1884 est très vive⁸⁶. Une pétition contre l'établissement d'un « chenil de chiens enragés » à Villeneuve-l'Étang, circule dans les villes avoisinantes⁸⁷. Une proposition conciliatrice permet de sortir de l'impasse : Pasteur s'engage « à ce qu'il n'y ait pas de chiens enragés à Villeneuve-l'Étang, mais seulement des chiens réfractaires à la rage⁸⁸ ». Cet engagement limitait fortement les types d'expériences qui peuvent être réalisées sur le site. La loi d'appropriation du domaine est finalement publiée au *Journal officiel* le 25 novembre 1884. Les recherches menées dans le domaine doivent concerner la rage en priorité, mais aussi la pneumonie bovine et la fièvre aphteuse⁸⁹.

Le domaine de Villeneuve-l'Étang est le premier établissement pasteurien⁹⁰ où l'on peut, si nécessaire, héberger de grands animaux expérimentaux. Au moment de la dévolution du domaine à Louis Pasteur, le seul bâtiment encore utilisable est le pavillon dit des « Cent-Gardes ». L'existence de ce pavillon ainsi que son nom sont directement liés au fait que l'empereur Napoléon III et l'impératrice Eugénie dotèrent Villeneuve d'une garde d'honneur, qui, s'inspirant des Cent Suisses de la maison du Roi créés par Charles VIII (1483-1498), prit le nom d'escadron des Cent-Gardes, destiné à la garde personnelle de l'Empereur et le service intérieur du palais⁹¹. Les officiers et leurs chevaux étaient installés dans « la ferme », sorte de chalet de style néo-rural à pans de bois, situé sur le domaine de Villeneuve, appelé de ce fait « pavillon des Cent-Gardes ». À la suite de la guerre de 1870, le rattachement au domaine national d'un domaine de Villeneuve-l'Étang délabré et réduit au terrain et au pavillon des Cent-Gardes est décidé, ainsi que son ouverture au public. Sans grand succès puisqu'une loi de 1878 décida son aliénation, sans davantage de succès puisque nul acquéreur ne se présenta, si bien qu'en 1884 une lettre de la Direction générale de l'Enregistrement, des Domaines et du Timbre, demanda la modification de la destination du domaine en vue de l'affecter à l'installation d'un établissement scientifique. La proposition faite par Tirard et Fallières d'affecter une partie du domaine à Pasteur concernait donc un domaine ruiné qui n'intéressait personne et dans lequel le pavillon dit des Cent-Gardes était le seul édifice encore

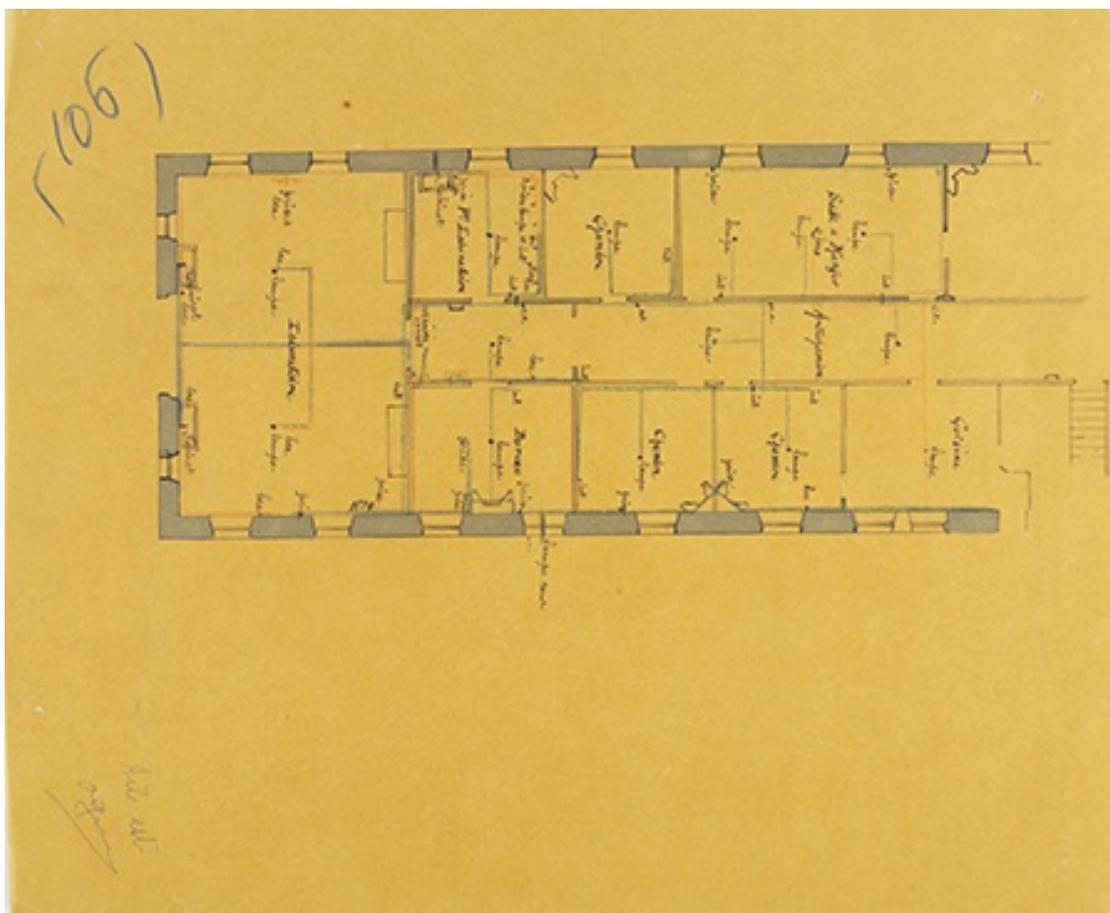
habitable. L'État n'avait pas cédé un espace vide et dépourvu d'histoire⁹². Il céda en revanche un domaine délabré.

C'est sur ce corps de bâtiment que se greffent autant les modifications initiales de 1884 que, à partir de 1894, celles menant au service de sérothérapie antidiphthérique, au prix d'une considérable réorganisation interne des locaux pour les adapter à une production nouvelle, selon une ergonomie qu'il a fallu inventer. L'histoire architecturale de ce bâtiment est ainsi importante pour comprendre la manière dont ces remaniements successifs ont pu adapter l'existant à des fonctions nouvelles.

Lors de sa prise de possession en 1852, le Prince Président fait réaménager une ancienne ferme composée de deux bâtiments parallèles de part et d'autre d'une cour carrée. L'architecte Arveuf referme la cour par une construction qui organise désormais la ferme autour d'une cour intérieure. Les deux bâtiments sont ainsi reliés par un corps de bâtiment central rehaussé et unifié. La distribution par coursive extérieure en bois sera rapportée sur l'ouvrage, et, avec l'adjonction des pans de bois, donnera à l'ensemble le style rural normand qui a été souvent représenté. Le bâtiment des Cent-Gardes est ainsi construit à partir d'un fond rural, les deux ailes étant transformées en écuries, le bâtiment de liaison servant d'habitation à l'étage et à usage d'ateliers et divers au rez-de-chaussée. Il est illustré par une photographie de 1862 qui montre bien que les ailes étaient construites à cette date. L'étage au-dessus des écuries, consacré au logement des officiers, était souligné par un balcon filant, en bois.

Les travaux nécessaires à la mise en place d'un établissement scientifique dans ces locaux partiellement délabrés sont immédiatement engagés. Dès le lendemain de la décision de dévolution, le *Journal officiel* fit état de l'ouverture « d'un crédit de 80 000 (environ 250 000 euros) pour l'appropriation d'une partie du domaine de Villeneuve-l'Étang, en vue des « expériences poursuivies par M. Pasteur sur la prophylaxie des maladies contagieuses des animaux⁹³ ». Les aménagements prévus portaient sur la remise en état du pavillon des « Cent-Gardes » avec construction de logements, de chenils, d'une singerie⁹⁴ et d'un laboratoire. Nous ignorons qui se chargea des travaux entrepris en vue d'aménager la ferme conformément au texte officiel. Logement et laboratoire se trouvent à l'étage. La trace de ces aménagements figure sur un plan, non signé, qui propose la mise en place de cloisonnements intérieurs (figure 2) et d'un double escalier avec verrière, sur le pignon⁹⁵. Les mémoires des travaux de remise en état du chalet sont approuvés le 29 juillet 1885. Ils concernent bien des logements, dont la chambre du valet des chiens, une chambre dite des singes⁹⁶ et

un grand laboratoire⁹⁷. Ainsi, Pasteur pouvait écrire à son fils, le 29 mai 1885 : « Je n'ai jamais eu autant de sujets d'expérience, 60 chiens à Villeneuve, 40 à Rolin⁹⁸, 10 chez X, 14 chez Bourel et je déplore de n'avoir pas de nouvelles niches... » Après réalisation des premiers travaux, les premiers chiens sont amenés à Marnes fin mars 1885⁹⁹. Une gravure signée Berthault, publiée dans *L'Illustration* du 5 octobre 1885, intitulée « La vaccine de la rage : installation de M. Pasteur à Villeneuve-l'Étang », montre les « niches » des chiens à l'intérieur et le long d'une des ailes du pavillon des Cent-Gardes¹⁰⁰. Si cette gravure est fidèle, on devait pouvoir héberger à Marnes de 50 à 100 chiens, un nombre à peu près conforme à la demande de Pasteur à la Commission de la rage.



Projet d'aménagement du 1^{er} étage de l'aile est du pavillon des Cent – Gardes pour l'installation de Pasteur. Plan. s.d. Institut Pasteur Archives GMC 01, n° 106, 31,6cm/21cm, échelle 1cm pour 1m, en bon état et en couleurs.

Ce site a-t-il été pour autant réellement actif ? L'usage du site de Marnes était déjà limité par la promesse de n'y maintenir que des chiens sains ou rendus réfractaires à la rage. Le personnel affecté est très restreint. Bien que lacunaires, les états du personnel suggèrent la présence de moins de trois personnes en permanence. Les états du personnel du 15 janvier 1889, c'est-à-dire après l'inauguration des nouveaux laboratoires de l'Institut Pasteur à Paris, ne mentionnent plus que deux personnes affectées au domaine de Villeneuve-l'Étang¹⁰¹. Il est possible que d'autres personnes affectées en 1889 au Service des animaux à Paris aient travaillé, à l'occasion, à Villeneuve-l'Étang¹⁰². Sur cette base, l'activité du domaine de Marnes-la-Coquette a été certainement très faible.

La construction de l'Institut Pasteur à Paris est certainement responsable de l'endormissement scientifique du domaine de Villeneuve. En effet, à peine Pasteur a-t-il pu installer des chiens à Marnes-la-Coquette que les premiers résultats de la vaccination antirabique furent connus du public. Ils eurent un impact psychologique considérable, sans proportion avec l'importance quantitative de la maladie¹⁰³. L'Académie des sciences lança une souscription le 1^{er} mars 1886 pour « la création d'un établissement pour le traitement de la rage après morsure » qui devint, six mois plus tard, l'Institut Pasteur. Cet établissement aurait pu être construit à Villeneuve-l'Étang, selon un souhait exprimé par Pasteur¹⁰⁴, souhait abandonné aussitôt qu'exprimé devant les réticences de ses collaborateurs. La souscription permet d'acheter le 19 mars 1887 un terrain rue Dutot, puis de pourvoir à la construction des premiers bâtiments du nouvel Institut inauguré 14 novembre 1888. Les locaux de la rue d'Ulm et de la rue Vauquelin furent restitués au ministère de l'Instruction publique et à la ville de Paris au début de 1889. L'activité scientifique et médicale des microbiologistes pasteurien ainsi que la consultation de la rage furent dès lors rassemblées sur un seul site parisien.

Ce site était apte à recevoir tous les animaux dont l'expérimentation du moment avait besoin. À partir 1888, non seulement des animaux sont hébergés sur le site de la rue Dutot, mais leur entretien fait l'objet d'une organisation administrative et technique précise. On notera que Roux, visiblement conscient de l'importance des animaux de laboratoire, a pris la responsabilité d'un « service des animaux » créé en 1888. Même si on ne dispose pas du recensement exact des espèces hébergées rue Dutot, la lecture des articles publiés par les pasteurien ainsi que le descriptif du site montrent que de nombreuses espèces animales destinées à l'expérimentation et à la production de

vaccin antirabique sont bien hébergées à Paris. Selon le plan de 1889¹⁰⁵, « L'hôpital des animaux », nom que lui donne un technicien des premiers jours de l'Institut Pasteur, Edmond Gidon, cité par Albert Delaunay¹⁰⁶ mais dont l'appellation officielle est « bâtiment des animaux d'expérience », occupe une surface au sol d'environ 100 m² en arrière des laboratoires. Un chenil et un « bâtiment des animaux enragés » s'alignent le long du mur qui sépare l'Institut Pasteur des remises et écuries de l'Urbaine.

L'Institut Pasteur est en situation d'autosuffisance par rapport aux besoins en animaux expérimentaux. Le site n'est cependant pas apte à héberger plus qu'un très petit nombre de grands animaux. On peut tenir pour acquis qu'il n'y a pas eu de grands animaux pour de longues périodes de temps sur le site parisien de l'Institut Pasteur. Il n'en était d'ailleurs pas vraiment besoin pour les expériences en cours avant 1894. Le cas échéant, Nocard y palliait.

Dans cette configuration, le site de Villeneuve-l'Étang n'était vraiment plus d'une grande utilité par rapport aux besoins de la recherche et de la production pasteurienne avant 1894. Il s'était donc transformé en un espace scientifique potentiel, une sorte de réserve de moyens, auquel on n'avait pas encore trouvé d'utilité ou de place réelles dans le cadre des besoins de l'Institut Pasteur, sauf de servir de lieu de séjour pour Pasteur et sa famille¹⁰⁷. C'est là d'ailleurs que Pasteur devait s'éteindre le 28 septembre 1895.

Garches, « l'Institut Pasteur personnel » d'Émile Roux

Il revient à Roux d'avoir immédiatement perçu l'intérêt qu'il y avait à faire du domaine de Villeneuve-l'Étang la pièce maîtresse dans la chaîne de production du sérum antidiphtérique commercial. En 1894, au moment où la question de la production est posée, l'Institut Pasteur se trouve disposer, à moins de deux heures de trajet de son siège parisien et de ses laboratoires (une gare est située à l'entrée est du domaine), de la jouissance d'un espace de laboratoire, et surtout d'une écurie ainsi que de pacages permettant l'hébergement de grands animaux, au moins 100 chevaux, puisque c'était la taille de la cavalerie entretenue par Napoléon III et que les écuries ont été préservées.

On ne sait pas exactement quand la décision d'adapter aux besoins le domaine de Marnes-la-Coquette a été prise. La date précise ne figure ni dans les comptes rendus du Conseil d'administration de 1894, ni dans les dossiers de la

Direction¹⁰⁸. La décision a probablement été prise lorsque les financements nécessaires ont été assurés à l'automne 1894, voire au moment du lancement de la campagne de presse du *Figaro*, une campagne à l'évidence concertée entre le journal et l'Institut Pasteur. Des chevaux, militaires et civils, réformés du fait de blessures aux membres, mais par ailleurs sains et exempts de morve¹⁰⁹, peuvent être installés à Marnes-la-Coquette dès septembre 1894, sans doute dans l'écurie subsistant des Cent-Gardes, même si le domaine ne semble pas avoir été utilisé pleinement avant le printemps 1895. On sait avec certitude que les chevaux « pasteuriens » producteurs de sérum antidiphtérique sont achetés grâce aux moyens dégagés par le succès de la souscription lancée par *Le Figaro* en septembre 1894, complétée par un apport de 100 000 francs (310 000 euros) de l'État¹¹⁰. La somme totale consacrée en 1894 à l'achat des 135 chevaux du printemps 1895 a été de 26 011 francs¹¹¹. Cette somme est faible devant celle collectée par *Le Figaro*. Il est possible, mais non certain faute de sources, que l'excédent ait été utilisé pour la construction de « nouvelles écuries », la réorganisation de quelques parties du site pour le rendre compatible avec son nouvel usage, et l'achat et l'installation d'équipements techniques.

L'Institut Pasteur est en quelques mois passé des deux chevaux de Nocard à la centaine annoncée par Calmette, ce qui représente bien un passage de l'artisanat à l'échelle semi-industrielle. Ce saut quantitatif s'accompagne d'un double changement administratif qui va se révéler essentiel pour l'avenir. D'une part, le domaine est désormais directement géré par le service parisien de recherche de Roux. Le Service pratique de sérothérapie (dirigé par Roux jusqu'en 1909, puis par Louis Martin), créé en 1894, comprend un service de la diphtérie (recherche, Paris, Roux) et une section sérums annexe de Marnes-la-Coquette (on notera que ni Grenelle ni Maisons-Alfort ne sont mentionnés dans l'intitulé, ce qui suggère que le personnel affecté dépend d'une autre administration, ville de Paris et École vétérinaire). D'autre part, les animaux et leur production appartiennent désormais à l'Institut Pasteur en propre. L'importance des moyens attribués par l'Institut Pasteur au Service pratique de sérothérapie apparaît dans les états du personnel de l'Institut Pasteur de 1894 et atteste de l'importance de l'investissement. Le personnel affecté à Marnes-la-Coquette passe de 2 ou 3 en 1893 à 25 personnes sur les états de 1894, nombre qui semble peu varier ensuite jusqu'en août 1914¹¹². Ce nouveau personnel est fortement clivé en deux populations. Une petite équipe de direction comprend un directeur en même temps vétérinaire, Alexis Prévot (?-1926), un médecin et deux « piqueurs » – nom donné aux vétérinaires responsables des saignées. Il se trouve ainsi que

l'annexe de Marnes-la-Coquette est « le lieu » où les vétérinaires dominent à l'Institut Pasteur, et cela va se perpétuer jusqu'à la fermeture de l'annexe en 1975. L'autre population est constituée exclusivement de palefreniers. Au plan administratif, le service de sérothérapie dispose dès 1894 d'une comptabilité et de services commerciaux distincts de la comptabilité générale de l'Institut Pasteur. Le montage financier de l'ensemble n'est pas encore connu dans le détail, et il est peu probable qu'il le soit jamais du fait de la pauvreté des archives, mais il est clair qu'il repose sur une structure administrative et financière semi-autonome, placée sous la tutelle de Roux, qui gère les sites, la production, l'expédition, et probablement les produits financiers. L'Institut Pasteur recevra les bénéfices financiers non réinvestis mais sera, du moins à ce moment, à l'abri des pertes éventuelles gérées sur les fonds propres du service. Sans doute l'expérience pénible des tentatives d'externalisation de la production et de la commercialisation du vaccin anticharbonneux a-t-elle porté ses fruits¹¹³. Tout ici reste parfaitement et directement contrôlé par l'Institut Pasteur, ce dernier n'étant cependant pas financièrement responsable du bilan du Service de la sérothérapie.

Ce changement de statut du domaine de Villeneuve-l'Étang peut paraître rapide. Il ne l'est en réalité pas vraiment, et on peut au contraire se demander pourquoi le lancement d'une production purement pasteurienne a été si tardif, alors que le succès de l'expérience était acquis dès avril 1894 et qu'il faut au moins trois mois pour immuniser convenablement un cheval. D'autant que les Allemands n'avaient pas attendu le congrès de Budapest pour se lancer dans la production de sérum. Plusieurs raisons peuvent rendre compte de la situation. Le contexte administratif de l'usage des sérums n'est fixé par décret qu'en février 1895, puis surtout par la loi du 15 mai 1895 et la création de la commission des sérums, l'ensemble donnant une sorte de monopole de fait (de production et de contrôle) à l'Institut Pasteur. Tout en fixant des normes de qualité indispensables, ces décisions assurent l'avenir économique de l'opération et donc, au-delà, l'équilibre financier de l'Institut Pasteur¹¹⁴. Ce n'est probablement pas la raison principale, puisque le sérum a été produit à Grenelle depuis le début de l'été 1894 et utilisé dans les hôpitaux parisiens en l'absence de toute norme fixée par le Comité consultatif d'hygiène. Un motif plus probable du retard à la production commerciale a été la nécessité d'un financement significatif et durable pour l'achat et l'entretien de la cavalerie, et pour la réalisation du cycle de production au long terme, toutes dépenses que les fonds propres de l'Institut Pasteur ne pouvaient assurer sans un fort apport initial. C'est ce qui explique

sans doute pourquoi la priorité a été donnée d'abord à la ville de Paris qui a fourni gratuitement les écuries de Grenelle et des chevaux et le financement nécessaire contre une fourniture gratuite de sérums. La ville de Paris a utilisé l'expertise de l'Institut Pasteur et ce dernier ne perd rien à Grenelle. La souscription du *Figaro* permet à l'Institut Pasteur de se doter en propre d'une cavalerie et des équipements nécessaires à la production d'un sérum commercialisable selon des procédures testées auparavant à Grenelle. L'exploitation lucrative de la sérothérapie peut commencer. Le fait justement qu'elle soit lucrative et même largement bénéficiaire gêne quelque peu l'image de philanthropie de l'Institut, mais la stratégie industrielle de Roux devient manifeste. D'autres sites industriels complètent à la marge comme nous le verrons, au plan quantitatif, le dispositif pasteurien.

La France se place ainsi d'emblée dans une situation totalement différente de l'Allemagne où la production de sérum est principalement installée à Hoechst près de Francfort, au sein d'une structure industrielle active, riche de la production entre autres de colorants dérivés comme la fuschine et de médicaments antipyrétiques, mais distincte et distante des centres de recherche sur la diphtérie. En France, le couplage entre laboratoire de l'Institut Pasteur et production commerciale de sérum y est absolu, tout comme il l'est au plan de l'organisation du circuit de production et de la normalisation des produits. C'est donc dans un cadre presque autarcique que se met en place une production dont il a fallu inventer toutes les étapes.

Un circuit de production réparti entre Paris et Marnes-la-Coquette

La seule étape pour laquelle un savoir existait est l'élevage des chevaux. Le savoir-faire pour l'hébergement des chevaux et les soins à leur donner relève d'un ensemble de pratiques et de règles codifiées depuis longtemps dans les haras civils et militaires et dans les écoles vétérinaires. Il n'y a rien à inventer mais seulement des règles éprouvées à observer, dont la plupart ont été élaborées depuis la fin du XVII^e siècle dans le cadre du rétablissement des haras ordonné par Colbert en 1665, puis précisées sans cesse en particulier après la création des écoles vétérinaires en 1762 à Lyon et 1765 à Maisons-Alfort, et plus encore dans le travail sur les écuries militaires de Hubert Rohault de Fleury (1777-1849)¹¹⁵. Il

ne fait guère de doute que les règles strictes de construction et de gestion des haras militaires mises en forme sous la Restauration étaient appliquées dans les écuries des Cent-Gardes de l'époque Napoléon III.

En revanche, il a fallu mettre au point *de novo* le circuit pratique de production du sérum à une échelle semi-industrielle et faire coïncider ce circuit avec les contraintes de l'hébergement et des soins apportés aux chevaux. Ce circuit peut apparaître comme un simple changement d'échelle des procédures utilisées à Maisons-Alfort et au laboratoire pour les premières préparations de sérum. Mais on sait bien que le passage d'une production de laboratoire ou d'atelier à une production industrielle ne se fait pas aisément tant il recèle de pièges. En outre, l'inscription rationnelle de chacune des étapes de production dans un nouveau cadre a requis une réflexion sur les locaux afin de les adapter au mieux à leur fonction. Ce sont ces couples successifs (action à réaliser-local à aménager) pour aboutir à un état des lieux d'usage optimal sans construction nouvelles trop importantes qui vont nous retenir maintenant, après avoir été l'essentiel du travail opéré entre septembre 1894 et mi-1895¹¹⁶.

L'enchaînement des étapes de la production du sérum antidiphtérique obéit à une logique simple. Il faut d'abord produire le réactif vaccinal, c'est-à-dire la toxine, l'atténuer, puis l'injecter à un cheval. Il faut ensuite prélever le sérum du cheval immunisé, évaluer son activité et enfin le conditionner de manière stérile en doses unitaires de manière à pouvoir l'injecter à des humains sans risque d'erreur de dosage. Il faut enfin le distribuer aux hôpitaux et pharmacies. Ces différentes opérations auraient certainement pu être toutes réalisées au même endroit, donc à Marnes, puisque les chevaux y sont hébergés. Pour des raisons que l'on peut comprendre en période de lancement et également du fait de la coexistence des écuries de Marnes et de Grenelle, mais qui deviennent moins évidentes ensuite avec la montée en puissance de Marnes, le circuit de production a au contraire continué d'alterner les sites assurant les différentes étapes. Ainsi, jusqu'à la guerre de 1914, la toxine diphtérique est produite et atténuée à Paris, la production de sérums et leur standardisation sont réalisées à Marnes-la-Coquette et, selon toute vraisemblance, une partie au moins du conditionnement final et de la distribution est assurée de nouveau à Paris dans les locaux du service de la diphtérie.

Cette répartition des tâches semble avoir été, au moins à l'origine, dictée par la technicité des opérations et par les risques qui leur sont associés. De ce point de vue, la production de toxine atténuée est certainement l'étape la plus délicate et la seule dangereuse. La toxine est produite par culture *in vitro* du bacille de

Klebs-Löffler. Cette culture requiert un ensemble de compétences en bactériologie et surtout un appareillage spécifique ainsi qu'un relatif isolement physique du lieu des cultures bactériennes, en cas d'accident. Au cours des premières années, le bacille diphtérique virulent était prélevé sur des malades¹¹⁷ et les isolats bactériens les plus virulents étaient utilisés pour la suite des opérations. Quelques années plus tard, des souches de microbes particulièrement virulents et de propriétés constantes dans le temps, seront sélectionnées et conservées pour des ensemencements successifs visant à la production de toxine vaccinale. Après test de la persistance de la virulence de l'isolat bactérien sur des cobayes, le bacille est cultivé plusieurs mois en fine couche dans des fioles à fond plat dites de Fernbach, nom de leur inventeur pasteurien. La description du mode de culture du bacille, telle qu'elle est donnée par Martin et Roux, suppose une installation en chambre chaude à température constante¹¹⁸. Les modalités de culture ainsi que les milieux de culture seront ensuite sans cesse modifiés pour améliorer la quantité de toxine produite. Quand l'activité toxique de la culture est jugée suffisante, les suspensions bactériennes sont filtrées sur une bougie (sorte de filtre) de porcelaine poreuse inventée par un autre pasteurien, Chamberland¹¹⁹, de façon à séparer le milieu de culture, riche en toxine, des corps bactériens retenus sur le filtre. La solution de toxine est conservée à la température ordinaire à l'abri de la lumière, puis inactivée¹²⁰ par traitement à la chaleur et à l'iode ou par des dérivés chlorés. Selon Gidon, garçon de laboratoire à Paris et Marnes-la-Coquette, cité par Delaunay, les étuves de culture microbienne ont, en 1894, été installées par Louis Martin au premier étage de « l'hôpital des animaux ». La toxine y était également filtrée et inactivée. Martin y réalisait sur des cobayes les titrages de la virulence résiduelle de la toxine¹²¹. Selon la même source, ces étapes initiales de la production sont transférées avant 1906, sans que la date soit exactement connue mais entre 1900 et 1906, dans les locaux de l'hôpital Pasteur dirigé par Martin et construit en 1900, ce qui ne laisse pas d'être surprenant, dans la mesure où l'hôpital Pasteur était tenu pour être la synthèse des procédures d'hygiène et d'asepsie hospitalières, encore que certains locaux étaient situés en dehors de l'emprise hospitalière *stricto sensu*. Quoi qu'il en soit, la préparation de la toxine vaccinale s'effectue donc dans un contexte géographique de forte dépendance par rapport aux laboratoires de recherche en microbiologie, ici par rapport à celui de Roux dans le service de sérothérapie, initialement dans les locaux dits historiques de 1887 mais dont une partie au moins (conditionnement et distribution) migrera après 1900 dans des locaux nouvellement construits proches de l'hôpital.

La toxine inactivée est ensuite convoyée jusqu'à Marnes-la-Coquette. C'est là que la seconde opération, la vaccination des chevaux, se déroule. Sa difficulté est liée ici à la réponse physique des chevaux à une injection qu'ils ne supportent visiblement pas très bien. Les animaux sont immunisés d'abord avec la toxine inactivée puis avec de la toxine de plus en plus active, associée parfois à une suspension de bacilles de virulence croissante ou plutôt de niveau décroissant d'atténuation, selon la doctrine de l'époque qui veut qu'à une virulence croissante réponde un état réfractaire de force croissante. La quantité de toxine injectée est augmentée progressivement tous les quinze jours. L'injection se fait par voie sous-cutanée ou intraveineuse et, dans ce cas, dans la veine jugulaire du cheval. Chaque cheval reçoit en six mois deux litres de toxine (ce qui suppose la production à Paris de plusieurs centaines de litres de toxine chaque année pour immuniser le troupeau). Le détail des immunisations est décrit dans l'article princeps de Martin et Roux qui rapporte également les observations détaillées menées par Nocard sur la santé des animaux et leur réponse physiopathologique aux injections. Passées les premières injections dont les effets – toujours de la fièvre, souvent une tuméfaction ou un œdème au lieu de l'injection sous-cutanée –, on observe des troubles moteurs avec chutes et fractures lorsqu'on injecte la toxine pure en fin de protocole. Ces accidents sont suivis très attentivement par le vétérinaire et consignés dans des registres. Il est évident que ces opérations ne peuvent se dérouler dans les stalles, puisque les animaux peuvent être transitoirement paralysés et se blesser sous leur propre poids en tombant. L'immunisation et ses suites imposent un espace relativement spécialisé doté d'un équipement de contention ou de soutien des animaux vaccinés (salle d'opérations et infirmerie) avant qu'ils ne puissent regagner leur stalle. L'écurie doit donc se doubler d'une infirmerie où seront soignés et hébergés les chevaux malades ou blessés en cours d'immunisation.

La troisième étape est la saignée des chevaux. Les animaux immunisés et résistant à la toxine pure puisqu'ils ne présentent plus de signes de souffrance évidente, sont saignés toutes les deux à trois semaines tandis que l'immunisation est poursuivie¹²². Le dispositif de saignée, en se servant d'une canule introduite dans la veine jugulaire du cheval, est celui précédemment mis au point par Nocard. Les premières saignées réalisées à Maisons-Alfort ou à Paris étaient effectuées en extérieur, mais il est probable que les photographies dont on dispose n'ont qu'une valeur de représentation pour le public. À Marnes-la-Coquette, la saignée est faite dans une salle de saignée distincte de l'écurie où l'on voit que la contention n'est pas nécessaire. Une photographie conservée au

musée de l'Institut Pasteur montre qu'il suffit simplement de maintenir la tête du cheval pendant la saignée pour éviter qu'il n'arrache la canule par un mouvement brusque.

Les étapes suivantes relèvent cette fois-ci du laboratoire, et leur caractère dominant est maintenant la stérilité des opérations séquentielles à mener. Il s'agit donc d'un circuit de statut différent. Le sang recueilli dans des flacons stériles y coagule et le sérum se sépare du caillot. Le caillot est pressé par un poids de bronze pour exsuder le maximum de sérum. Le sérum étant prélevé, très probablement par aspiration, son activité est testée sur des cobayes exposés à la toxine ou au bacille. Si l'activité antitoxique du sérum est trouvée satisfaisante, le sérum est stocké puis conditionné, opérations simples mais qui doivent également être menées de manière stérile. Le sérum est donc stérilisé par filtration sur tube de porcelaine poreuse selon la méthode inventée par Chamberland. Le sérum est conservé à l'obscurité dans les glacières¹²³ des Cent-Gardes dans des flacons stériles bien remplis, auxquels on ajoute un morceau de camphre fondu comme bactériostatique. On le distribue ultérieurement dans des récipients dont la taille et le contenu en termes d'unités protectrices sont spécifiés. Le sérum est éventuellement desséché pour des envois plus lointains, ce qui implique l'existence d'une installation industrielle d'évaporation¹²⁴. Le sérum est dans ce cas reconstitué au moment de l'emploi avec dix fois son volume d'eau pure¹²⁵.

Le circuit des cobayes, animaux sur lesquels les tests biologiques sont réalisés, est en revanche non stérile, voire contaminé par le bacille diphtérique virulent. Il ne fait en principe qu'effleurer le laboratoire de préparation et de conditionnement, l'essentiel des manipulations sur les animaux s'effectuant à proximité des cages, probablement dans le hall des cobayes qui a remplacé le hall des chiens de Pasteur.

L'adaptation ergonomique de l'existant

Les contraintes de la production du sérum *stricto sensu* impliquent donc des modifications qui doivent être immédiatement apportées à l'installation initiale de Pasteur pour la rendre utilisable. Ces modifications portent sur la mise en état et l'extension des écuries, la spécialisation des locaux existant en une salle d'immunisation, une infirmerie, une salle de saignée, un laboratoire dans lequel

le sérum est isolé du reste du sang, une zone de stockage à l'abri de la lumière et de la chaleur, et enfin une zone de conditionnement en ampoules stériles, sans compter l'installation de préparation de sérum desséché. Il faut en outre distinguer un espace pour l'hébergement des cobayes et l'expérimentation sur ces derniers animaux avec des bacilles virulents et de la toxine active.

Cette énumération distingue donc spatialement trois aires en interface mais qui n'ont pas le même niveau d'exigences sanitaires. La première aire est celle de la circulation des chevaux ; elle est dominée par ce qui conditionne la « bonne santé et le bien-être » des animaux. La seconde aire est liée à la circulation du sang prélevé puis du sérum aux différentes étapes de sa préparation et implique des conditions de stérilité microbienne. Une troisième aire, celle des cobayes, est fonctionnellement liée au laboratoire mais doit lui rester physiquement extérieure, d'autant que la manipulation du bacille diphtérique virulent est associée à la manipulation des cobayes-tests. Dans ce cas également, c'est à nouveau l'état de santé des animaux destinés aux tests qui est crucial et conditionne l'organisation des locaux.

Si les éléments du circuit de production imposent trois champs spatiaux distincts, leur expression architecturale est bien moins évidente, lorsqu'on doit s'appuyer sur un bâti existant qui n'a bien évidemment pas été conçu pour cela. Or, un point important et largement méconnu est le fait que, si au cours du XIX^e siècle la lutte contre la maladie *stricto sensu* a mobilisé les hygiénistes, les médecins, les chirurgiens et les architectes hospitaliers, la lutte contre la diphtérie a mobilisé un ensemble inhabituel de compétences architecturales vétérinaires et ergonomiques relatives aux chevaux et aux cobayes, pour le bien-être des animaux, certes, mais surtout pour assurer leur rôle dans la recherche en général, et ici dans la production de sérum. Les archives de l'Institut Pasteur conservent la trace de ce recours de la demande médicale aux architectes, en particulier avec un fonds de 450 plans relatifs à l'aménagement puis à la construction d'écuries et de locaux destinés à héberger l'activité industrielle de production de sérums spécifiques dirigés contre la diphtérie et contre nombre d'autres maladies infectieuses, après la période initiale.

La transformation des locaux de Marnes-la-Coquette en service de production de sérum n'a initialement imposé que quelques constructions nouvelles par rapport à celles de 1885. Elle en a en revanche profondément modifié la distribution intérieure pour permettre la réalisation d'un ensemble fonctionnel et la séparation des trois circuits qui viennent d'être décrits. L'adaptation de l'héritage impérial aux besoins de la production et à ceux de la circulation des

animaux est évidente sur le plan de la figure 3. Ce plan est particulièrement intéressant en ce qu'il montre le rez-de-chaussée du pavillon des Cent-Gardes, constitué des deux bâtiments d'exploitation formant la ferme antérieure à la propriété de Napoléon III, et du bâtiment de liaison – sans poteau porteur intermédiaire – construit par l'architecte Arveuf en 1852-1853. L'aile ouest est entièrement occupée par des stalles au nombre de 45. Il montre également la première écurie extérieure, comportant 68 stalles¹²⁶. Il faut noter également la mention du miroir d'eau, dernier vestige d'une pièce d'eau du XVIII^e siècle. Le rez-de-chaussée du pavillon des Cent-Gardes est donc entièrement dévolu aux deux circuits animaux. Cette écurie porte désormais le nom d'« anciennes écuries ». La capacité d'accueil des écuries existantes au rez-de-chaussée de l'aile droite du pavillon des Cent-Gardes étant insuffisante, une première écurie extérieure est réalisée avec une structure métallique. Aux locaux des Cent-Gardes s'ajoute donc la « nouvelle écurie » dont une gravure fut publiée par *L'Illustration* dans le numéro daté du 5 octobre 1895. L'écurie, à trois nefs, semble présenter deux rangées de stalles en bois, disposées tête à tête, avec râtelier continu. On ne voit pas les mangeoires, mais les fermes métalliques de la charpente sont clairement représentées¹²⁷. Elles reposent sur des poutrelles métalliques disposées soit entre les stalles, soit adossées au revers des gouttereaux¹²⁸. L'architecture est clairement du type industriel à base métallique telle que d'usage général à l'époque¹²⁹.

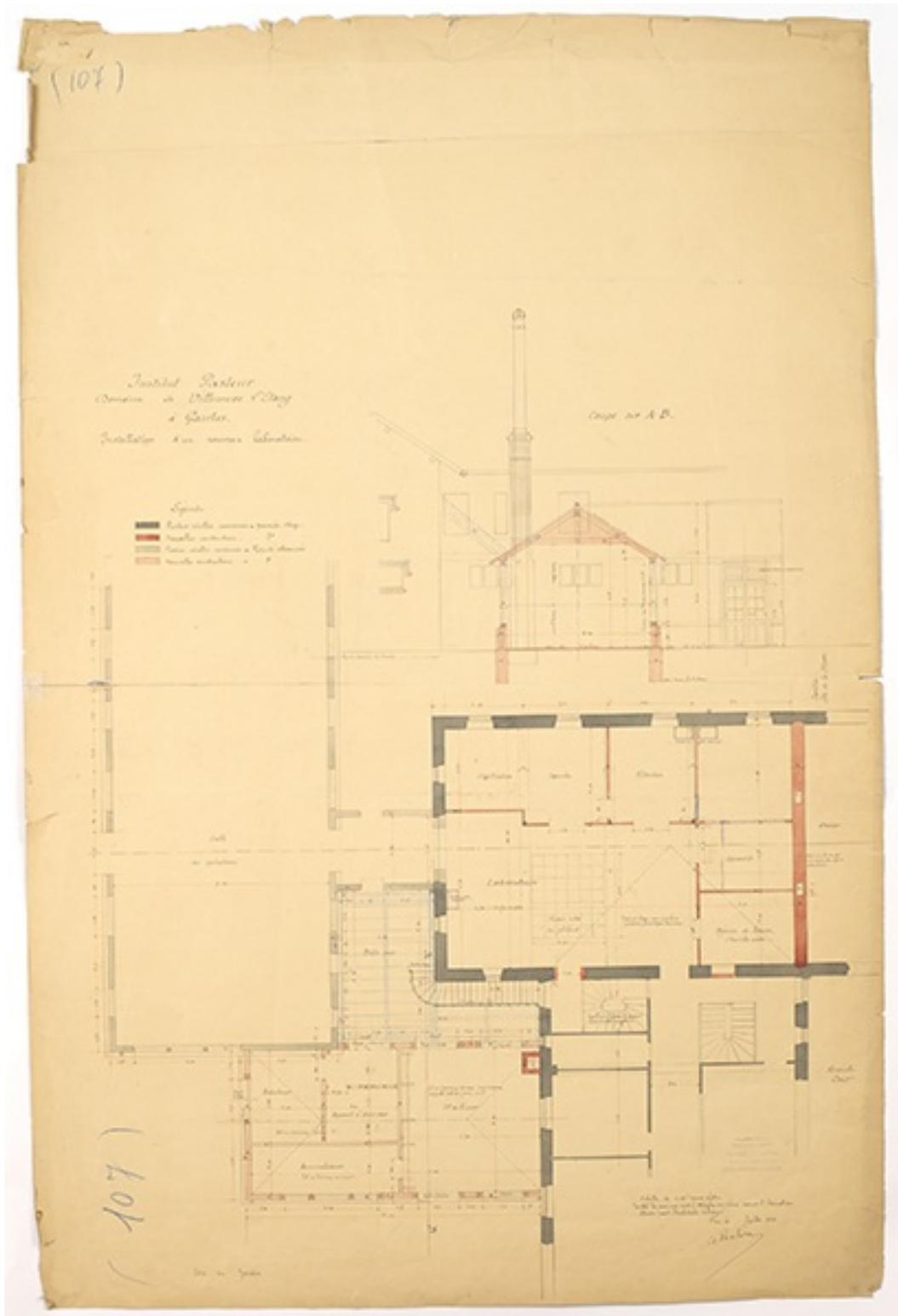
Figure3.jpg

Les Cent - Gardes, Institut Pasteur à Villeneuve-l'Etang. Plan de F. Grosdidier. A.I.P. GMC 01, 129. Ce plan est particulièrement intéressant en ce qu'il montre le rez-de-chaussée du pavillon des Cent Gardes, constitué des deux bâtiments d'exploitation formant la ferme antérieure à la propriété de Napoléon III, et du bâtiment de liaison –sans poteau porteur intermédiaire- construit par l'architecte Arveuf en 1852-1853. L'aile ouest est entièrement occupée par des stalles au nombre de 45. Il montre également la première écurie extérieure, comportant 68 stalles. Dans l'axe de ces deux écuries, la salle de saignée ; de part et d'autre de cette dernière, dans l'axe de la nouvelle écurie, les pièces techniques. A noter également la mention du miroir d'eau, dernier vestige de la pièce d'eau du XVIII^e siècle.

Quant au sol, où se devinent deux caniveaux d'évacuation, il semble traité en briques. La date de construction de cette écurie avancée ici est une inférence logique en l'absence de sources à ce sujet. Nous savons que Pasteur, occupant depuis fin 1884, ne disposait pas des moyens financiers nécessaires pour une telle construction. D'autre part, rien au plan scientifique n'aurait justifié, à ce moment-là, la présence d'une cavalerie, non plus qu'au cours de la période

1885-1894. Il est donc probable que cette nouvelle écurie a été construite dans le contexte de la production de sérum et qu'une partie de la souscription a été utilisée à cette fin. Quoi qu'il en soit, les « nouvelles écuries » de Marnes sont à elles seules capables de recevoir une soixantaine d'animaux. Il y a désormais assez d'espace pour les 80 chevaux annoncés en janvier 1895, voire pour les 135 du printemps 1895. Les deux écuries sont reliées entre elles par une construction nouvelle, divisée en petites salles dont l'interprétation est fournie par le témoignage d'Oswaldo Cruz qui visita les locaux en 1898¹³⁰. Ces salles relèvent du banal équipement nécessaire à la contention pour la petite chirurgie des chevaux ou au maintien d'animaux incapables de se tenir debout. La plus grande salle, centrale, est destinée à la saignée, dite salle des opérations sur un plan ultérieur, et par laquelle on a accès à partir de chacune des deux écuries. L'aile est du pavillon des Cent-Gardes est identifiée comme le hall des cobayes, celui-là même qui est décrit dans la gravure de 1895. Les deux espaces dévolus aux animaux sont séparés l'un de l'autre par un espace neutre, qu'un plan ultérieur montre réservé aux activités connexes des écuries, comme la sellerie ou le ferrage.

Ces deux espaces animaux sont également physiquement séparés de l'espace « propre ». Les sangs récoltés étaient placés dans les caves glacières des Cent-Gardes dont la fraîcheur était compatible avec la conservation des sérums. Les étapes stériles étaient réalisées au premier étage, dans le laboratoire qui existait depuis 1885, rapidement adapté aux besoins¹³¹, puis modernisé en 1900. À partir de cette date, en effet, la saignée, toujours effectuée dans la salle des opérations définie ci-avant, semble nécessiter des interventions techniques plus complexes et justifie une première modification de l'articulation autour de la salle de saignée : en rez-de-chaussée, un édicule accessible depuis une petite cour vitrée, débouchant sur le couloir reliant la salle des opérations à l'ancienne écurie, abrite des autoclaves et un appareil à dessécher, ainsi que des machines et accumulateurs nécessaires à leur fonctionnement. À l'étage, l'extrémité de l'aile ouest du pavillon des Cent-Gardes est aménagée en laboratoire de conditionnement comportant une salle de stérilisation des capsules, une salle de filtration, une salle pour les appareils et une chambre noire pour la réserve de sérums. Le laboratoire est relié à la salle d'opération par un escalier situé dans la petite cour vitrée¹³² (figure 4).



Institut Pasteur, Domaine de Villeneuve L'Etang à Garches. Installation d'un nouveau laboratoire. A partir de 1900, la saignée, toujours effectuée dans la salle des opérations définie ci-avant, nécessite des interventions techniques plus complexes et justifie une première modification de l'articulation autour de la salle de saignée : en rez-de-chaussée, un édicule accessible depuis une petite cour vitrée, débouchant sur le

couloir reliant la salle des opérations à l'ancienne écurie, abrite des autoclaves et un appareil à dessécher, des machines et accumulateurs nécessaires à leur fonctionnement. A l'étage, l'extrémité de l'aile ouest du pavillon des Cent Gardes est aménagée en laboratoire comportant une salle de stérilisation des capsules, une salle de filtration, une salle pour les appareils et une chambre noire pour la réserve de sérums. Ce laboratoire est relié à la salle d'opération par un escalier situé dans la petite cour vitrée. Plans et coupe, échelle 0,02 p.m. Architecte Leclerc. Juillet 1900. Institut Pasteur – Archives GMC 03, n° 107, 1,005m/71cm, plan colorié avec une légende indiquant les parties vieilles et les nouvelles constructions : mauvais État

De nombreuses inconnues subsistent en réalité quant aux équipements de préparation et de conditionnement effectivement utilisés à Marnes au début de la production. La visite de Cruz en 1898, sur laquelle on reviendra, atteste du fait que les équipements décrits dans le plan de 1900 étaient déjà en place en 1898. Il y a tout lieu de penser que ces descriptions de 1898 et de 1900 peuvent servir à comprendre la manière dont les opérations étaient réalisées dès 1895, même si les locaux n'étaient pas exactement disposés de la même manière. Les tests sur les cobayes avaient très probablement lieu dans le hall des cobayes, dans l'aile est du pavillon des Cent-Gardes.

En tout état de cause, les circuits « sale » et « propre » de la production du sérum, pour employer une nomenclature actuelle (mais déjà explicite à l'époque dans la logique des constructions hospitalières), ou encore les circuits animaux et le laboratoire, sont nettement séparés physiquement. On ne peut certainement pas, à ce stade, parler d'installation à caractère véritablement industriel intégrant les différentes étapes de la production, mais plutôt de l'extension d'une installation de type artisanal au prix d'un partage des tâches entre le site parisien et le site de Marnes, un peu comme si l'on opérait une distinction entre le caractère citadin et technique de la mise au point du vaccin et la ruralité de sa production chez l'animal. Cette première phase de la réalisation du projet industriel de l'Institut Pasteur est fondamentalement une adaptation de l'existant, adaptation réalisée dans l'urgence de la réponse à la demande en sérum. L'originalité, la nouveauté, réside dans le soin apporté à l'ergonomie des circuits et tout particulièrement à la séparation des trois circuits de la production du sérum.

L'EXPANSION INDUSTRIELLE DE L'INSTITUT PASTEUR

Le dispositif de production, mis en place dans l'urgence à Grenelle puis à Garches par l'Institut Pasteur en 1894-1895, fonctionne apparemment bien jusque vers 1905 sans modifications particulières ayant justifié l'intervention d'un architecte des domaines. Il n'y a d'ailleurs pas mention de décisions de modifications ou de constructions nouvelles dans les comptes rendus du Conseil d'administration. Entre-temps, le fait nouveau le plus remarquable est que les productions du service de sérothérapie sont devenues un grand succès commercial. Des marges bénéficiaires considérables sont dégagées si l'on en juge par les investissements sur place et par les transferts vers l'Institut Pasteur pour assurer sa politique d'achat de terrains et de constructions. Tout cela est facilité par le fait qu'il n'existe guère de compétiteurs en France. Ceux qui se sont installés sont liés à une production qui restera locale, ville ou région, et sans avenir national si l'on excepte l'Institut Pasteur de Lille et surtout, plus tard, l'institut sérothérapique fondé par Marcel Mérieux à Lyon.

Le développement de la production à Villeneuve-l'Étang, lié à la demande vis-à-vis d'un nombre croissant de sérums différents, en particulier du sérum antitétanique dont les indications thérapeutiques se précisent progressivement, va cependant exiger à partir de 1905 de compléter les installations héritées de la dévolution de 1884 et adaptées entre 1894 et 1900. L'insuffisance de ces dernières devient en effet patente au début du xx^e siècle. Les plans conservés aux archives de l'Institut Pasteur attestent de trois domaines significatifs d'évolution des locaux de Marnes-la-Coquette. Le premier porte banalement sur l'expansion des écuries ; le second, parfaitement inattendu au regard du dispositif antérieur, a trait à des contraintes entièrement nouvelles quant à la

place accordée aux cobayes ; le troisième concerne les installations techniques, ce qui n'est en revanche pas inattendu au regard des progrès accomplis par les techniques de la sérologie en une dizaine d'années.

UN INSTRUMENT DE MESURE ORIGINAL : LE COBAYE

La nécessaire expansion des écuries se trouve associée non pas tant à l'hébergement de davantage de cobayes, ce qui serait légitime au vu du plus grand nombre de sérums à tester, qu'à des exigences très particulières quant à l'hébergement de ces animaux : ils doivent être élevés au voisinage immédiat des chevaux. Ce couplage, que rien n'a justifié dans le passé et que l'on ne retrouve pas dans des installations de production de sérums installées en France ou à l'étranger dont nous avons connaissance, au Brésil et en Allemagne, obéit à une logique apparemment forte mais dont les ressorts restent largement énigmatiques, à moins de la situer dans une position théorique originale de l'organisme vivant dans la pensée scientifique de Roux. C'est la raison pour laquelle l'étude des plans successifs est discutée en détail ici.

De la réalisation de la première série de grands travaux entreprise en 1907, se dégage en effet un couple animalier nouveau pour l'architecte des domaines responsable des travaux : l'association physique des chevaux aux cobayes dans un même espace et les problèmes que soulève cette cohabitation. La construction de nouvelles écuries pour les chevaux ne posait pas de problème en soi, sauf l'ajustement du nombre de stalles aux besoins prévisibles en sérums. La difficulté architecturale principale est venue du respect du circuit des animaux défini précédemment lorsqu'il doit tenir compte de la place nouvelle à accorder aux cobayes élevés sur place ; l'aile est du pavillon des Cent-Gardes restait le hall des cobayes, très probablement réservé aux animaux en cours de tests biologiques pour éviter une éventuelle propagation de maladies aux animaux d'élevage.

Après les chevaux, les cobayes sont la seconde espèce animale à être instrumentalisée de manière évidente dans un cadre semi-industriel. En effet, si

les chevaux sont transformés en machines productrices de médicament, les cobayes sont transformés, en France comme en Allemagne, en instruments de mesure, utilisés comme tels et consommés en masse comme du petit matériel de laboratoire.

C'est ce qu'explique bien la place du cobaye dans la chaîne de production du sérum antidiphtérique. Le cobaye est en effet un composant essentiel de la normalisation des sérums. La virulence initiale de la toxine et sa toxicité résiduelle après inactivation sont testées sur des cobayes. Il en est de même pour l'activité neutralisante des sérums de chevaux avant l'administration du médicament à des malades. Le pouvoir protecteur du sérum doit en effet être évalué, ce qui permet en conséquence de définir la quantité de sérum à injecter aux malades. La mesure de la capacité à neutraliser la toxine est complétée par celle de la capacité à neutraliser le bacille virulent introduit par voie nasale ou trachéale dans les voies aériennes de cobayes¹. Les lapins sont des substituts occasionnels du cobaye, en particulier dans les essais de protection contre des co-infections avec des streptocoques, mais ils sont peu utilisés. Si la virulence des toxines est évaluée *in vivo* sur des cobayes par Martin à Paris, la mesure de l'efficacité des sérums, celle du pouvoir neutralisant des sérums vis-à-vis du bacille et de la toxine diphtériques, c'est-à-dire *in fine* la standardisation du médicament, s'effectue à Marnes-la-Coquette. Il faut donc bien évidemment des cobayes en nombre sur le site de production.

Le choix du cobaye n'est pas dicté seulement par des considérations matérielles du fait de sa facilité de manipulation, de son faible poids et coût, et de sa grande sensibilité à la diphtérie et à la toxine diphtérique. L'élément probablement déterminant dans un contexte qui s'annonce très compétitif en Europe est le fait qu'en Allemagne Paul Ehrlich (1854-1915) et Behring utilisent le cobaye pour mesurer le pouvoir protecteur des sérums antidiphtériques et ont défini sur cet animal le principe des unités de mesure du pouvoir antitoxique. La compétition franco-allemande scientifique et commerciale à propos du traitement de la diphtérie imposait une base comparative solide pour les sérums mis sur le marché. La base de calcul des unités de protection, utilisée par Martin et Roux, est un peu différente de celle de Behring utilisée en 1894 et ressemble à celle de 1892, mais les unités étant liées entre elles par un rapport de proportionnalité, la conversion de l'une en l'autre est simple. Il est important de noter qu'il s'agit ici de l'une des premières tentatives, sinon la première en Europe, de standardisation d'un matériel biologique à usage médical, largement à l'initiative allemande selon la méthodologie de Ehrlich et de Behring. On

comprend donc davantage le soin apporté à l'entretien des cobayes : c'est sur eux, en effet, que repose la livraison et la commercialisation d'un produit fiable. Une fois de plus, les difficultés et le manque de crédibilité rencontrés par l'Institut lors de la commercialisation du vaccin anticharbonneux peu fiable et de qualité inconstante semblent apparaître en filigrane dans les soins apportés à l'évaluation de la qualité du sérum antidiphtérique avant sa commercialisation.

À partir des publications de Martin et de Roux², on peut calculer que la mesure du pouvoir protecteur d'une seule saignée d'un unique cheval exige l'utilisation d'une dizaine de cobayes. Compte tenu du nombre de tests à réaliser, il faut donc disposer en permanence d'une population de plusieurs centaines de ces animaux de même âge et de même poids, rien que pour ces dosages en période de production. C'est effectivement ce que l'on observe. Les cages des chiens de Pasteur ont cédé la place aux cages pour les cobayes et, selon la gravure parue dans *L'Illustration* du 5 octobre 1895, les cobayes sont élevés dans des clapiers qui, si la gravure est fidèle à la réalité, pouvaient héberger un minimum de 150 à 300 animaux selon le nombre d'individus conservés dans chaque cage. La race des cobayes utilisés n'est pas décrite. Il est probable qu'ils appartiennent à l'une des deux souches de cet animal génétiquement presque homogènes couramment utilisées comme animaux de laboratoire depuis le milieu du XIX^e siècle³. Le cobaye prend, dans le contexte de la diphtérie, non seulement le statut d'animal de laboratoire pour les expérimentations en cours, mais surtout celui d'« animal-instrument » que l'on va utiliser en masse, chaque point expérimental dans un jeu de mesures représentant un poids d'animal (les unités sont exprimées par 500 grammes de cobayes) consommé par la réalisation même de cette mesure, comme le serait n'importe quel réactif ou matériel jetable.

POURQUOI LES CHEVAUX ET LES COBAYES DOIVENT-ILS COHABITER ?

Lors de la séance du conseil d'administration de l'Institut Pasteur, le 29 mai 1907, Roux, devenu directeur de l'Institut Pasteur après le décès de Duclaux en 1904, présenta le plan d'une nouvelle construction, insistant sur la nécessité impérieuse de construire à Marnes-la-Coquette une nouvelle écurie pour les chevaux. La place manque dans celles qui ont été faites. Il y a en outre nécessité d'aménager une installation pour un grand nombre de cobayes. « Cette année, ajoutait-il, à la suite de la rareté des fourrages, le prix des cobayes s'est élevé dans de très grandes proportions. Jusqu'en 1906, les cobayes sont achetés à des revendeurs. Comme il y a parfois dans une seule semaine une consommation pour les laboratoires qui n'est pas inférieure à 300 cobayes, il est utile que l'Institut Pasteur puisse trouver en nombre suffisant les centaines et les milliers de cobayes qui lui sont nécessaires, de même qu'il faudra plus tard organiser à Marnes-la-Coquette un grand magasin à fourrage⁴. » La construction projetée, évaluée à 133 000 francs (environ 400 000 euros), fut approuvée par le conseil, puis par l'assemblée générale le même jour. Roux introduit ici un nouveau paramètre : remplacer l'achat chez des fournisseurs par la création d'une structure de production régulière d'un grand nombre de cobayes, appartenant en propre à l'Institut Pasteur. Cette structure est par nature indépendante de la conservation des animaux en expérimentation, qui restent dans le hall des cobayes.

Que Roux ait voulu se prémunir contre une éventuelle raréfaction des cobayes fait sens, mais son obstination à l'égard de l'architecture des écuries pour cobayes ne peut pas obéir à ce seul motif. On aurait parfaitement pu imaginer deux lieux d'hébergement sans rapport l'un avec l'autre, l'un pour les chevaux,

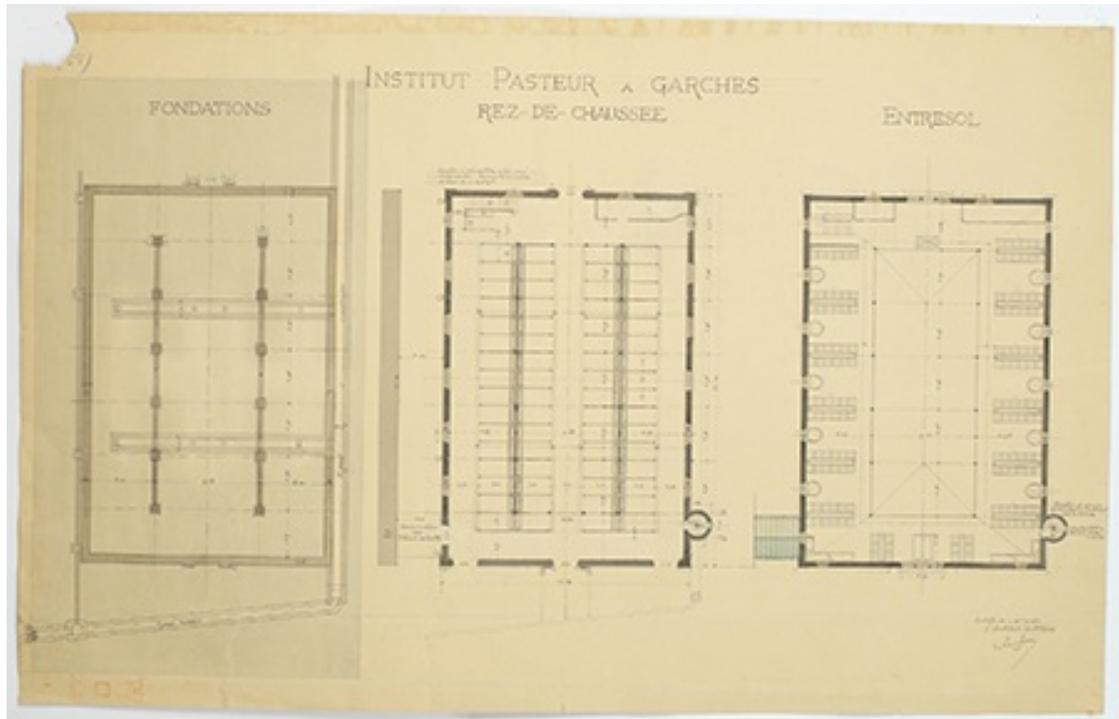
l'autre pour l'élevage de la colonie de cobayes. C'est après tout la solution du revendeur de cobayes qui prévalait jusqu'ici. Or, ce qui apparaît ici comme remarquable dans la demande formulée par Roux et à laquelle l'assemblée se rallie, se transforme en l'obligation d'un couplage étroit, physique, entre l'écurie des chevaux et le lieu d'élevage des cobayes. L'impression immédiate est que l'ensemble des opérateurs animaux de la production de sérum doit être rassemblé au même endroit, comme dans un site industriel requérant plusieurs opérations distinctes pour la production d'un unique produit final. Les raisons de cette décision ne sont pas évidentes et certainement pas uniques. Doit-on voir dans cette disposition topologique l'influence des vétérinaires comme Prévot, qui prennent une importance déterminante dans la gestion du site de Marnes-la-Coquette et qui savent que l'élevage des cobayes est délicat et que ces animaux sont fragiles ? Est-ce pour éviter la construction d'une chaufferie pour ces animaux ? S'agit-il d'un souci d'organisation du travail par rapport à la main-d'œuvre en charge des animaux ? Existe-t-il une raison plus théorique ? Quoi qu'il en soit, le cobaye, instrument de mesure, doit impérativement, selon Roux, cohabiter avec le cheval, instrument de production.

Nous allons reproduire ici dans le détail la série des plans telle que nous l'avons reconstituée, et qui met en évidence le caractère impératif de la cohabitation voulue par Roux ainsi que le caractère de « palais » des écuries, conforme en cela à l'architecture des écuries royales et impériales, la recherche architecturale et esthétique que l'on retrouve d'ailleurs dans de nombreuses constructions industrielles contemporaines. Nous ne sommes en effet plus là dans un aménagement de l'existant, mais dans une recherche de solution optimale pour l'hébergement et la circulation d'animaux instrumentalisés à des fins de production et de mesure.

Avec la série des plans de 1907, l'architecte est face à la complexité des problèmes soulevés par un aménagement qui tienne compte autant du bien-être de deux types d'animaux différents élevés pratiquement ensemble que du respect d'une ergonomie éprouvée. Nous ignorons quel plan Roux, véritable maître d'ouvrage, présenta au conseil, car l'architecte sollicité, un certain A. Leclerc, en proposa plusieurs successivement, preuves de la complexité de la commande et des exigences du commanditaire. Non seulement il fallait prévoir une écurie suffisamment grande, bien que le nombre de chevaux souhaités ne fût pas mentionné, mais il fallait surtout ménager et aménager la place pour les nombreux cobayes. Qui était ce Leclerc parmi tous ceux du même nom ? Nous sommes enclins à penser qu'il s'agit de Charles Alfred Leclerc, mort en 1915,

grand prix de Rome en 1868, architecte des Palais nationaux qui travailla, entre autres, au domaine de Saint-Cloud⁵. L'architecte devait donner pas moins de six projets, avec variantes, pour la nouvelle écurie, au cours de l'année 1907. Il connaissait manifestement les règles qui président à ce genre de construction et savait tirer parti des nouveaux matériaux. Il n'ignorait pas non plus qu'il s'agissait d'un projet industriel avec des contraintes particulières. Il est du plus haut intérêt, en considérant ces projets, de rechercher la raison des refus successifs de Roux pour cerner comment les difficultés rencontrées mettent en lumière l'intelligence du parti finalement adopté pour les surmonter. Nous avons donc choisi de les présenter avec quelque détail.

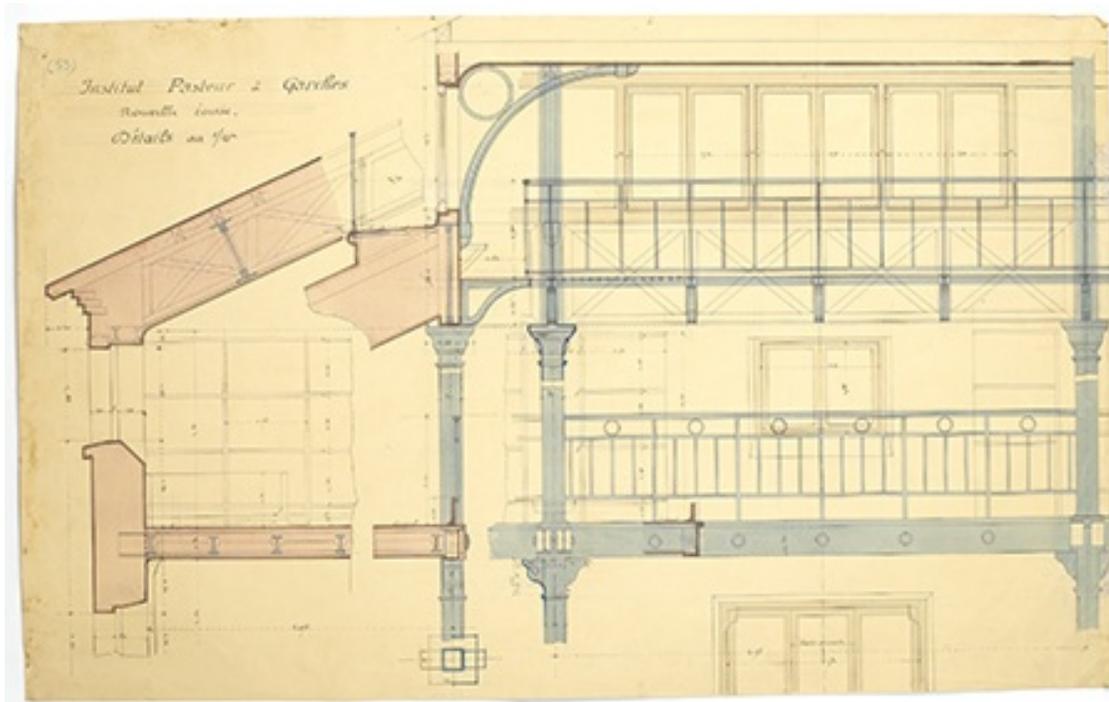
Le premier projet (figure 5), une extension indépendante, conserve le parti d'une structure rectangulaire destinée à abriter 4 rangées de 16 stalles, regroupées de part et d'autre d'une allée centrale large de 3,00 m, qui débouche sur deux portes de 2,20 m de haut. Deux autres portes ouvrent vers la rivière, dans le prolongement des deux allées latérales, larges de 2,5 m, ménagées le long des gouttereaux. Le déplacement des chevaux vers la bascule et surtout l'abreuvoir, situé à proximité, exige un pavage neuf que l'architecte indique⁶. Un plan, signé et daté de 1907, montre les trois niveaux prévus : les fondations, le rez-de-chaussée avec l'écurie, et l'entresol pour les cobayes⁷. L'accès à ce niveau se fait par l'intermédiaire de deux escaliers : un premier, intérieur, est à crémaillère en fer, sans contremarches, dont les marches sont en pierre de liais de 0,06 d'épaisseur. Le second, hors-œuvre, est l'escalier de service, tout en fer et sans contremarches, qui donne accès non seulement à l'entresol mais aussi à la toiture. Les stalles, avec mangeoire, présentent des dimensions proches de celles de la rue d'Ailleray, 1,65 m x 6,075 m, et sont séparées par un bas flanc. Une communication est assurée avec les « nouvelles écuries » par une courte galerie vitrée, et l'ensemble n'est ventilé que par la présence de six fenêtres, de chaque côté.



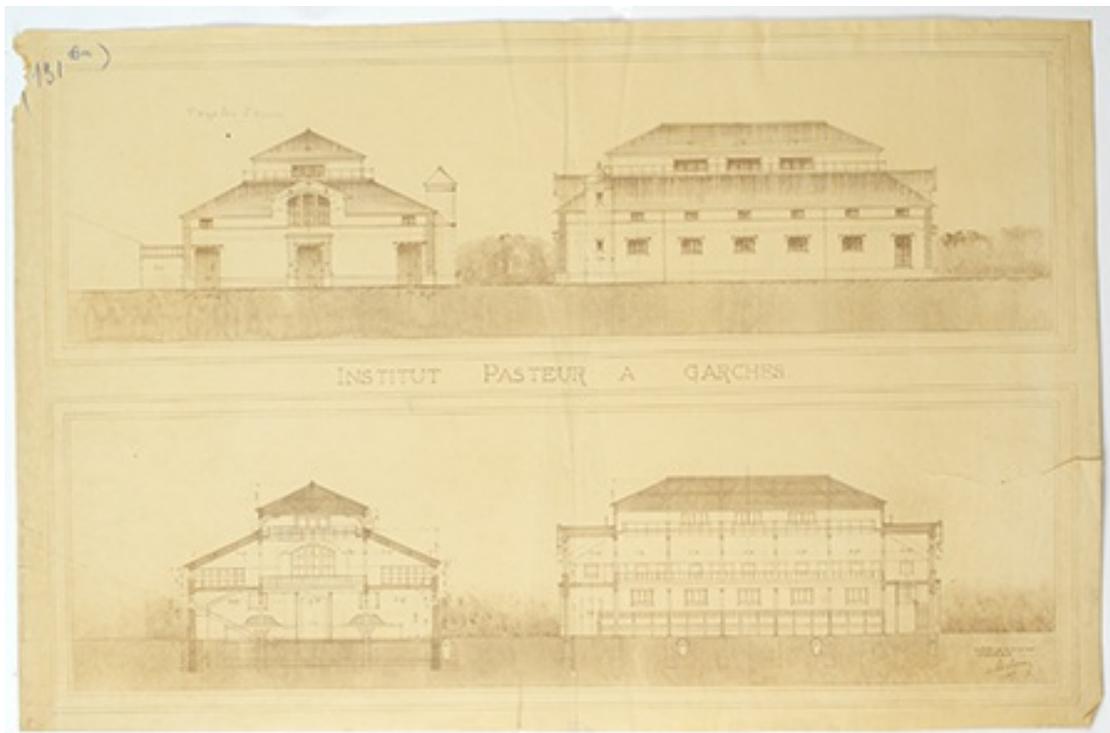
Institut Pasteur à Garches. Projet d'une nouvelle écurie : plans de fondations, du rez-de-chaussée et entresol. échelle 0,01 p.m. Architecte Leclerc. 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 0, n° 55, 99,7cm/63,6cm)
 Institut Pasteur à Garches. Projet d'une nouvelle écurie : plans de fondations, du rez-de-chaussée et entresol. échelle 0,01 p.m. Architecte Leclerc. 1907. Dès 1907, l'augmentation de la production de sérum demande plus de chevaux, mais aussi l'élevage de nombreux cobayes. Leclerc, Architecte des Beaux Arts, va étudier un certain nombre de projets d'écurie comportant des élevages de cobayes. Il s'agit ici du premier projet d'écurie : un bâtiment indépendant relié par une courte galerie vitrée à l'écurie de 1895, dont il reprend les dimensions et la distribution des stalles en plan (ici 64), doublant presque le nombre de stalles, et donc de chevaux. L'entresol formant une mezzanine périphérique abrite les cobayes.

La difficulté résidait dans la localisation et l'aménagement de l'espace à cobayes, disposé à l'entresol de l'écurie projetée : on compte 160 niches, par blocs de 12 en général (figure 6). Nous en apprenons plus avec les élévations et les coupes qui accompagnent ce plan (figure 7). Ce beau dessin montre les deux niveaux de mezzanine ou galerie, en structure métallique, de ce projet, le premier abritant l'élevage de cobayes, le second constituant une galerie technique devant les baies d'éclairément (il en aurait existé une également à l'extérieur). Les coupes, transversale et longitudinale, confirment qu'un niveau supplémentaire est prévu pour les cobayes et que la charpente est en bois, contrairement à celle de la première écurie. Le rez-de-chaussée se présente sous la forme de trois vaisseaux, celui du centre mesurant 9,65 m, ceux des côtés 6,075 m, sous une hauteur de plafond de 4,50 m. Si l'architecte ne se prononce pas en ce qui concerne les fondations, prévues en poutre béton, attendant de voir

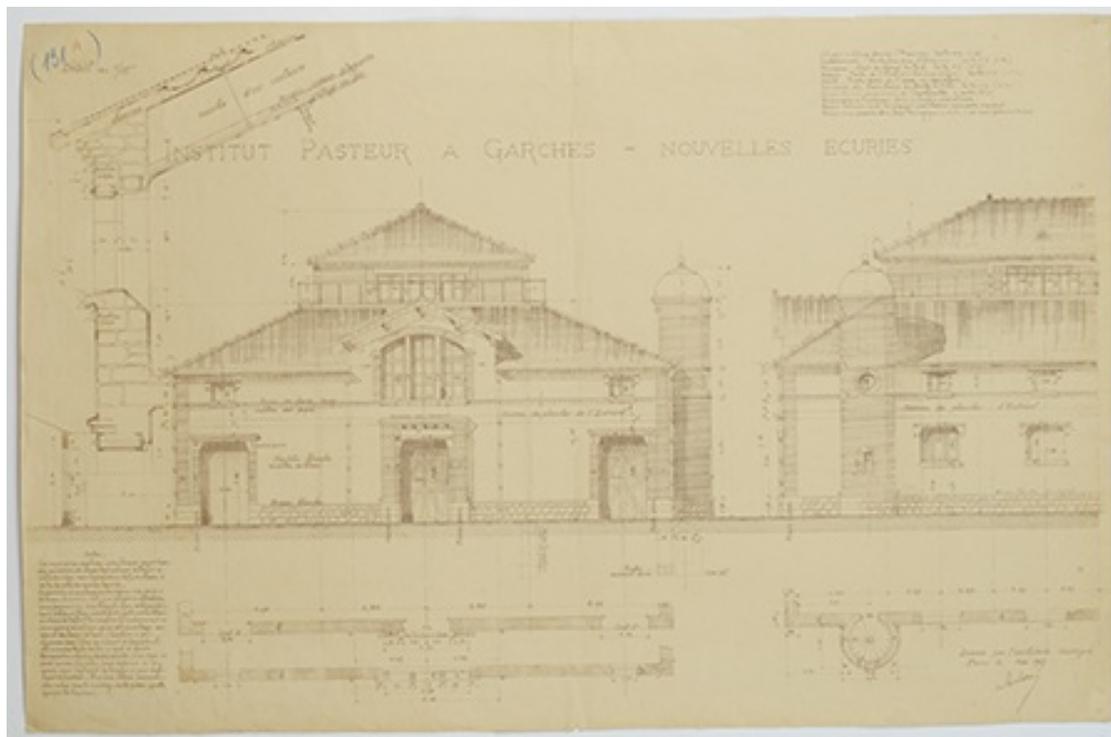
sur place, il n'en indique pas moins deux égouts d'évacuation. À l'entresol, l'espace à cobayes conserve les 4,50 m sous plafond, avec une largeur entre poteaux métalliques de 4,95 m. L'aspect général, tel que le donne à voir l'élévation de la façade et du pignon du bâtiment, s'accorde parfaitement avec celui du pavillon des Cent-Gardes, et prend un aspect clairement monumental, en dépit de la tourelle d'escalier et son bulbe (figure 8).



Institut Pasteur à Garches. Projet d'une nouvelle écurie : Détails au 1/10e. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 53, 1,04cm/65,3cm, échelle : 1cm pour 1m, en bon État, mais un peu déchiré sur les bords, certaines parties sont aquarellées. Plan original, détail de la charpente et des balcons date probable 1907. Institut Pasteur à Garches. Projet d'une nouvelle écurie : Détails au 1/10. Ce beau dessin montre les deux niveaux de mezzanine ou galerie en structure métallique de ce projet, le premier abritant l'élevage de cobayes, le second constituant une galerie technique devant les baies d'éclairément (mais il en aurait existé une également à l'extérieur).



Institut Pasteur à Garches. Projet d'une nouvelle écurie : coupe transversale, coupe longitudinales, façade latérale, façade principale. Échelle 0,01 p.m. Architecte Leclerc. 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 131ter, 99,5cm/64,7cm, échelle : 1cm pour 1m. bon État avec des déchirures, 1907.

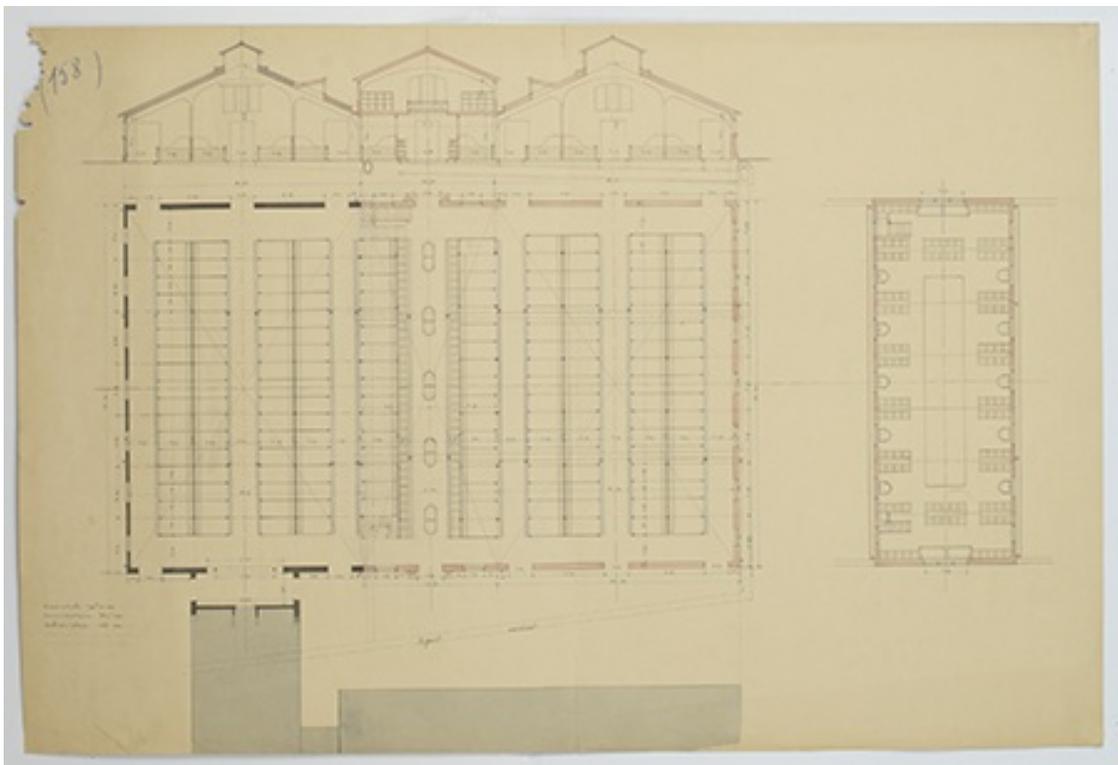


Institut Pasteur à Garches. Nouvelles écuries. Façade latérale et coupe, partie de la façade principale et coupe, -détail au 1/10. Architecte Leclerc. Mai 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 131A, 1,005m/65,5cm, échelle : 2cm pour 1m. Cette planche montre l'avancement de ce premier projet : les dessins sont précisément cotés, et les matériaux à employer minutieusement décrits. Et pourtant ce projet ne sera pas réalisé.

Cette planche montre l'avancement de ce premier projet : les dessins sont précisément cotés. L'architecte prend un soin particulier à indiquer les matériaux à mettre en œuvre. « Les murs sont soit en meulière, soit en brique, et seront hourdis en mortier de chaux hydraulique de Baffes et sable de rivière dans la proportion de 1/3 de chaux et 2/3 de sable de rivière tamisé. La meulière à employer en fondation sera grise, de bonne dimension. Celle à employer en élévation pour parement vu sera blanche, dure et le jointolement et le recaillage seront faits également en blanc, en chaux de Baffes. Par exception, le soubassement sera en grosse meulière grise et le recaillage au ciment du bassin de Paris (ht. 0,90 m). La pierre sera fichée au ciment d'Argenteuil, elle arrivera toute taillée à pied d'œuvre. Par exception à la série des prix adoptée, il ne sera accordé aucune plus-value pour règlement de longueur, pour règlement de largeur ni pour règlement de hauteur. Il ne sera alloué aucune plus-value pour le montage de la pierre, quelle que soit la hauteur. » Dans le coin supérieur droit, l'architecte détaille encore les matériaux et les prix : « Libages, libages ferrés de Saint Maximin, taille n° 9 (4,20), soubassement : roche fine dure de Saint Maximin, taille n° 6 (3,85) meneaux : liais de Larrys du Bief, taille n°6 (8,35), appuis : roche de Saint Maximin (une pour balcon, taille n° 5 (10,25), seuils : roche dure de Saint Nom ou équivalence, sommiers, etc. : banc franc de Marly la Ville, taille n° 9 (4,20), brique blanche de parement de Feucherolles à arêtes vives, brique grise de Bourgogne posée en fougère sur sol écurie, brique ordinaire façon Bourgogne pour cloisons recouvertes d'enduit, brique rouge 1^{er} choix façon Bourgogne à arêtes vives pour parements vus. » Un plan de détail de la charpente et des coursives montre que ce projet, en dépit du programme industriel qui le sous-tend, exprime une volonté clairement architecturale. Or ce projet, dont les détails sont donnés ici pour montrer le niveau de précision et de développement atteints par l'architecte, ne fut pas retenu. D'une part, la place réservée aux cobayes n'était pas jugée satisfaisante. D'autre part, la circulation vers l'infirmerie et la salle de saignée était malcommode, se faisant soit par l'extérieur soit en traversant les nouvelles écuries.

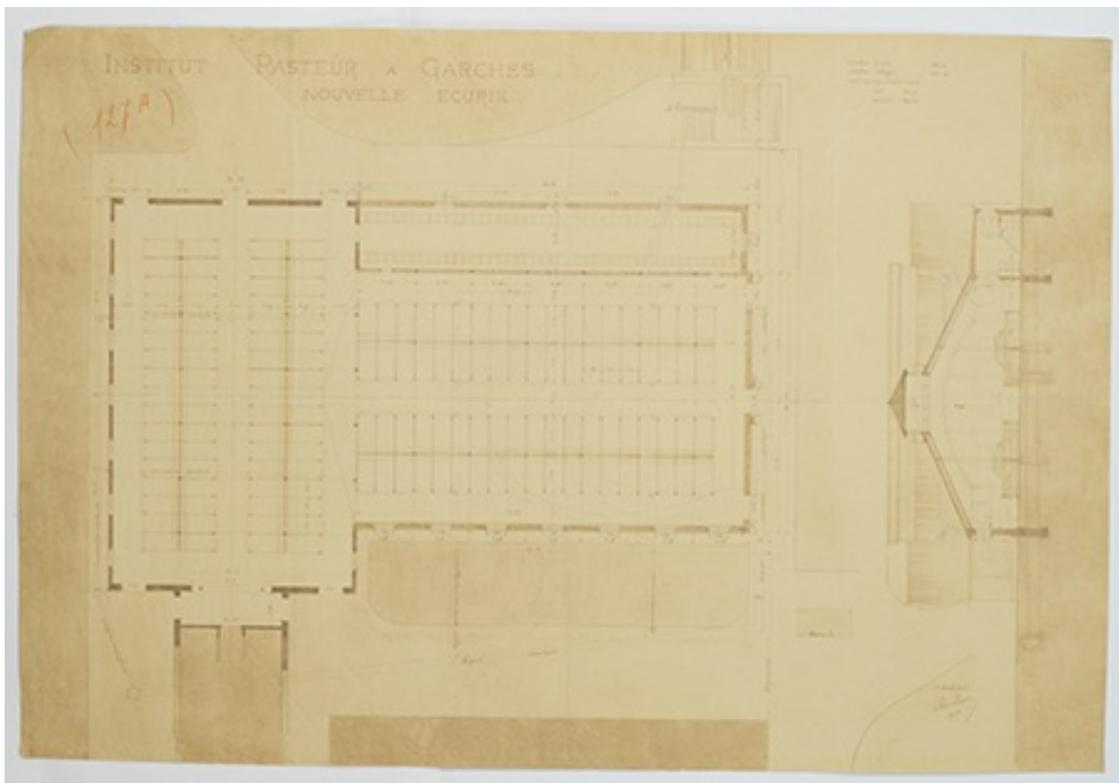
Dans le second projet (figure 9), l'architecte propose une variante d'écuries dock, pour 102 chevaux supplémentaires, qui s'accroche à l'ancienne écurie, dite

« actuelle ». Le bâtiment existant est figuré en gris, alors que ceux qui sont à construire figurent en rouge. Le bâtiment des cobayes, au centre, possède une mezzanine à laquelle on accède par un escalier intérieur, rampe sur rampe. Il est plus bas que les deux autres écuries, dont les toitures sont modifiées pour assurer une meilleure ventilation. Les dispositions de l'écurie « actuelle » sont reprises dans le projet, qu'il s'agisse des stalles ou des allées séparatives qui ouvrent sur de hautes portes rectangulaires. Le bâtiment central offre non seulement 32 stalles de chevaux, bordées en tête de 72 niches à cobayes, mais encore 120 autres niches à cobayes à l'étage, comme le montre le plan joint. La capacité d'accueil est ainsi portée de 68 à 168 chevaux. Ce projet n'est de nouveau pas retenu, sans que l'on sache cette fois-ci pourquoi, peut-être, ici encore, en raison de la difficile circulation des chevaux vers les salles de saignée et d'infirmier, si bien que l'architecte va se remettre à sa planche à dessin pour livrer une autre variante.



Projet d'une nouvelle écurie : plan du rez-de-chaussée, plan de l'entresol et coupe. s.n.s.d. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 158, 1,003cm/67,4cm, pas d'échelle, en bon État ; sd. Un second projet est établi : il consiste à dédoubler la première écurie, et à insérer entre ces deux bâtiments identiques la halle aux cobayes, abritant 32 stalles supplémentaires en rez-de-chaussée et les cobayes sur les galeries de l'entresol. La capacité d'accueil est ainsi portée de 68 à 168 chevaux.

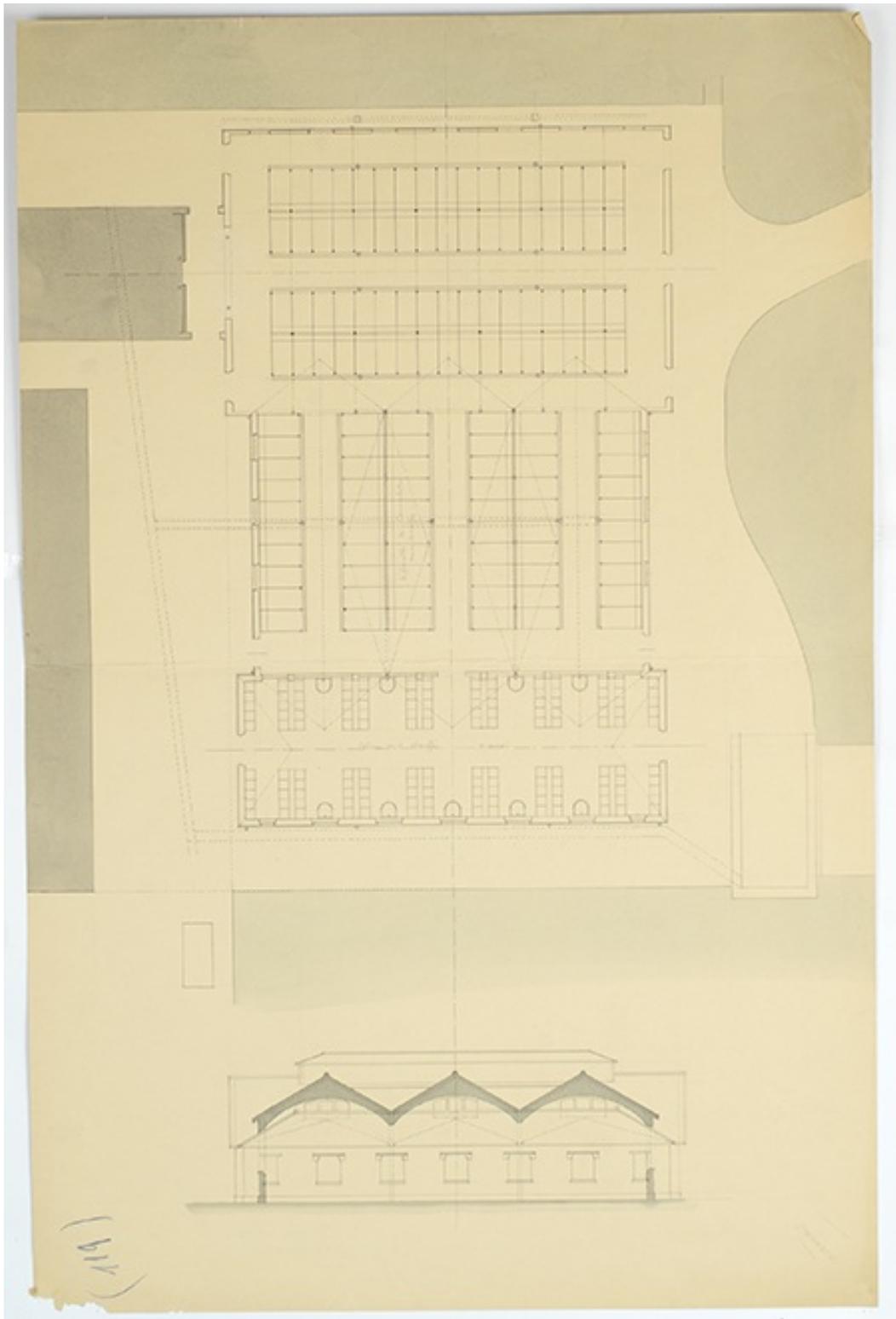
Cette fois (figure 10), le local pour cobayes prend l'aspect d'une aile asymétrique, disposée contre le mur ouest de l'écurie à construire. Celle-ci est prévue pour 96 chevaux supplémentaires seulement, disposés tête à tête en deux rangées de stalles séparées, avec présence de trois allées, dont une centrale. Son aération se fait aussi bien par la toiture que par les sept fenêtres qui percent son mur est, alors que son pendant ouvre, par deux passages, dans le bâtiment des cobayes. Ceux-ci ne sont plus que dans 88 cages. Cependant, la disposition de plain-pied, malgré ses avantages, n'emporte pas la décision. Le projet est une nouvelle fois refusé, probablement du fait d'un nombre insuffisant de cages pour les animaux.



Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie : plan et coupe. Architecte Leclerc 1907. Il s'agit d'un troisième projet : toujours accolé à la première écurie, ce projet développe 96 stalles orthogonalement aux 68 stalles de la première écurie. La halle aux cobayes y est traitée séparément, dans une longue galerie accolée au projet et ouvrant sur la première écurie. La composition n'est pas symétrique. Institut Pasteur – Archives GMC 00, n° 127A, 95,3cm/64,3cm, pas d'échelle, bon État

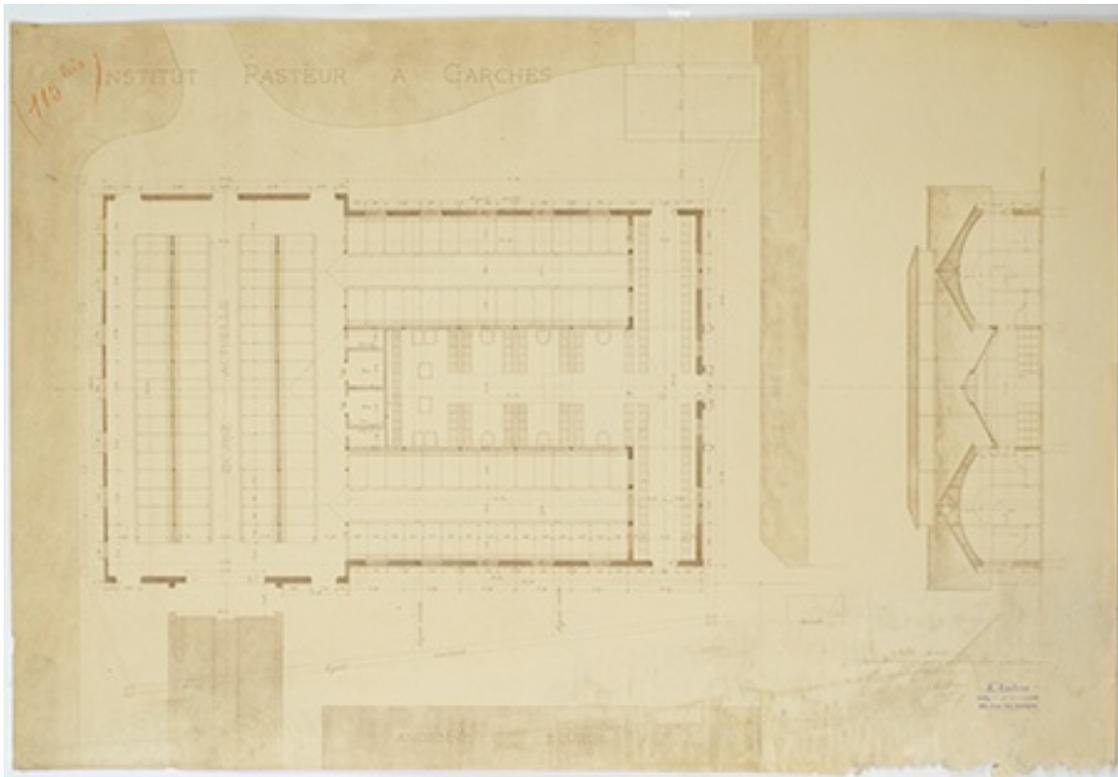
Le projet suivant (figure 11) reprend, en l'élargissant et en la raccourcissant, la disposition précédente des stalles (ici 60 stalles). L'écurie des cobayes devient une sorte d'avant-corps fermant la composition. La disposition et l'épaisseur de ce projet obligent à une division en trois travées, avec une étonnante recherche

de couverture. Ainsi, le bâtiment des cobayes est placé devant l'écurie à construire. Il reste néanmoins lié à l'écurie envisagée par la couverture, comme l'attestent les lignes de noues des verrières tracées sur le plan. Nous n'allons pas nous arrêter sur cette nouvelle version qui présente toutefois un certain intérêt : nous connaissons, pour la première fois avec certitude, la cause de son rejet. L'architecte écrit : « cobayes mal chauffés, mauvais », mais aussi « difficulté de couverture amas de neige ». C'est la confirmation que toute la difficulté réside dans l'emplacement et l'aménagement du bâtiment d'élevage des cobayes.



Projet d'une nouvelle écurie : plan et coupe. s.n.s.d. Institut Pasteur – Archives GMC 05, n° 119, 98,5cm/64,8cm, pas d'échelle, bon État.

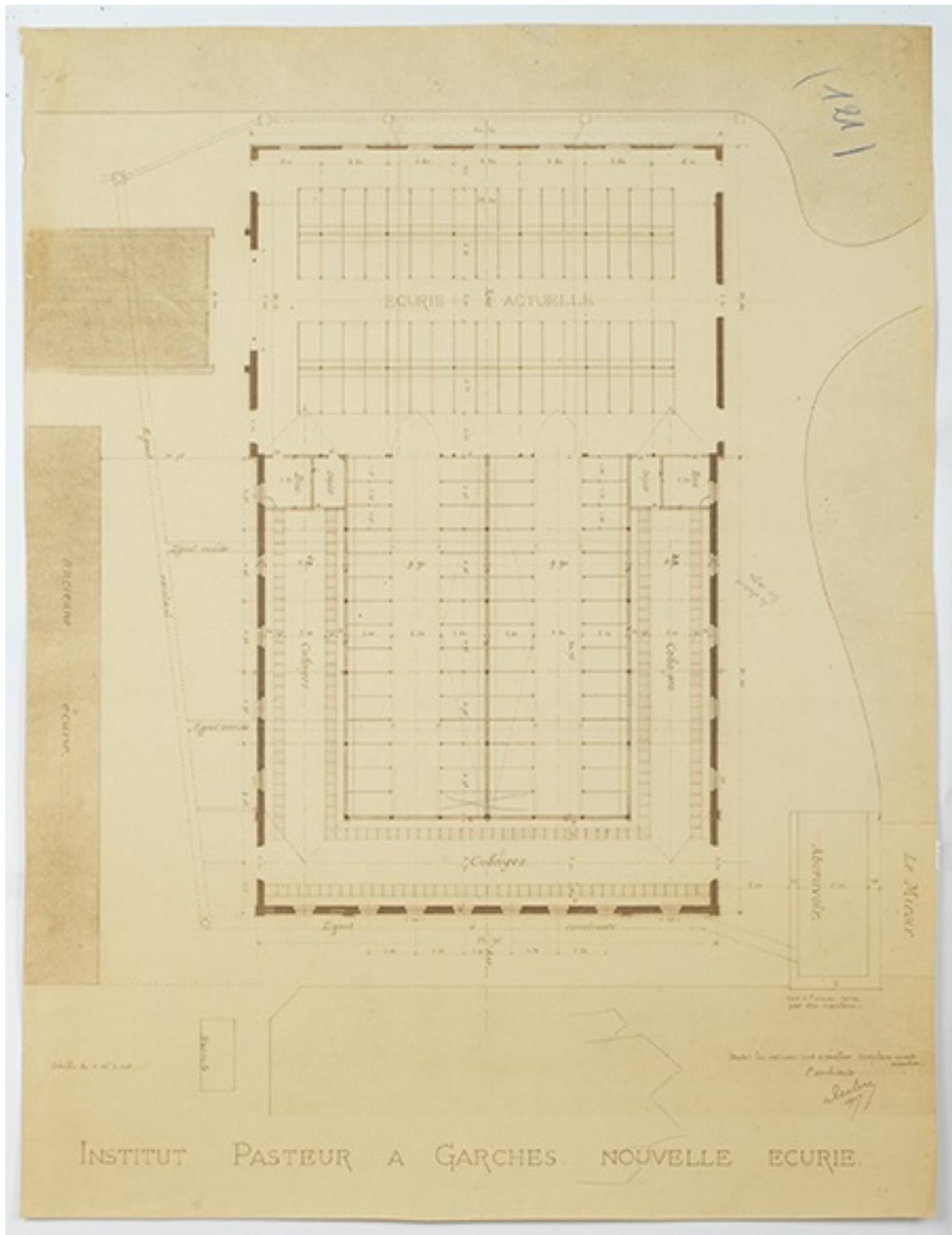
L'architecte propose alors un nouveau projet dans lequel le bâtiment des cobayes prend, en plan, la forme d'un T renversé (figure 12). Ce cinquième projet conserve la disposition générale et la capacité du quatrième projet, dont il supprime les stalles de la travée centrale au profit d'une halle aux cobayes. De ce fait, l'avant-corps dévolu aux cobayes du précédent projet retrouve une forme de galerie. L'espace des cobayes dessine un T dont la branche verticale s'inscrit dans le U de l'espace des chevaux. L'ensemble est rattaché à l'écurie actuelle dont il est séparé, à l'intérieur, par une allée de 3,00 m de large. Chaque écurie présente deux rangées de 15 stalles, que sépare une allée de 3,20 m de large, pour un total de 60 chevaux. Chaque stalle, dépourvue de mangeoire sur le dessin, mesure 3,20 m sur 1,65 m ou 1,66 m, alors que les deux boxes disposés en bout du hall des cobayes adoptent un plan carré de 3,20 m de côté. Les cobayes sont disposés en rangs continus dans la barre du T et groupés dans l'espace rectangulaire bordé par les écuries, pour offrir 156 places. La coupe transversale nord de l'écurie projetée montre un projet qui s'apparente aux écuries dock, bien que le pavillon des cobayes, le seul à être ventilé par le toit, soit plus bas. Il est couvert d'une charpente, grossièrement tracée, alors que les écuries présentent des fermes métalliques, tout juste esquissées. Aucune ouverture n'est dessinée pour le hall à cobayes, alors que les pignons des écuries sont percés d'une porte monumentale de 6,35 m de haut sur 9,60 m de large. Une nouvelle fois, les égouts d'évacuation des issues sont indiqués, qu'ils soient existants ou à construire comme les deux égouts ovoïdes, côté est. Cette nouvelle proposition n'a pas plus de succès que les précédentes, cette fois-ci probablement du fait de l'existence de deux culs-de-sac de près de 25 mètres de long qui compliquent la gestion de l'écurie et la circulation des chevaux tant vers l'infirmierie que vers les pacages.



Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie : plan et coupe. Échelle: 0,01 p.m. Architecte Leclerc 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 05, n° 115bis, 81cm/64,6cm, échelle : 1cm pour 1m, État passable, tâché. Le quatrième projet reprend en l'élargissant et en la raccourcissant la disposition précédente des stalles (ici 60 stalles), La halle aux cobayes devient une sorte d'avant-corps fermant la composition. La disposition et l'épaisseur de ce projet oblige à une division en trois travées, avec une étonnante recherche de couverture. La planche porte deux remarques manuscrites au crayon : difficulté de couverture amas de neige ; cobayes mal chauffés.

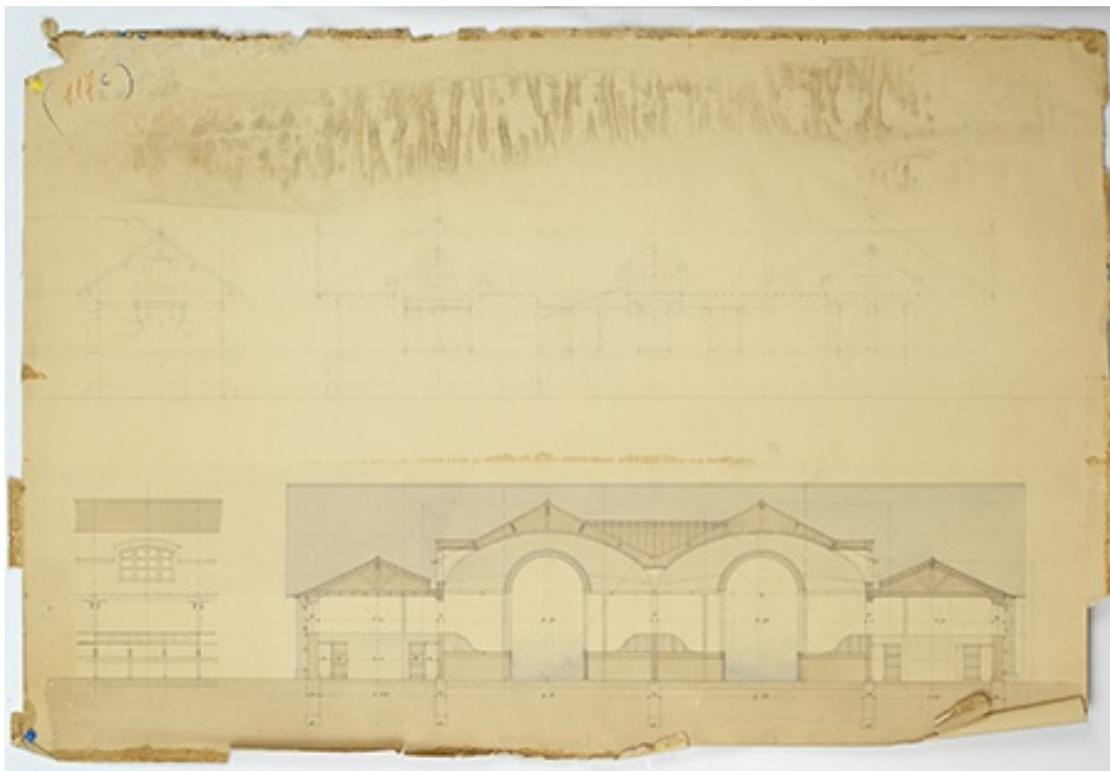
Un nouveau et sixième projet (figure 13) regroupe au centre les deux travées de stalles du précédent projet – même capacité de 60 stalles, tandis que les cobayes sont installés dans une galerie pratiquement périphérique disposée en U autour de ces deux travées. L'écurie à construire est en continuité avec l'écurie « actuelle ». Deux boxes, de 3,30 m, et deux dépôts ferment le bâtiment des cobayes qui offre 191 niches, avec indication pour doubler certaines, alors que les stalles de l'écurie conservent les dimensions déjà vues. Ce projet fut poussé plus avant que les précédents comme le montrent les coupes et élévations conservées. Il s'agit de la coupe et d'un détail de stalle du sixième projet. En filigrane au-dessus de ce beau dessin aquarellé, une esquisse de façades de la galerie des cobayes au crayon (figure 14). Ce plan confirme le rôle spécifique du bâtiment des cobayes qui adopte un parti peu monumental exigé par sa fonction : assurer aux cobayes non seulement la lumière, mais surtout une certaine

température⁸. Dans la même logique, ce bâtiment, fermé par un plancher, porte-charpente et une couverture à deux pentes, assez surprenant. Le dessin de la toiture du sixième projet est en effet assez extraordinaire, avec son mélange de tuiles et de zinc, le traitement en ogive du raccordement des couvertures des deux écuries, le losange en pentes contraires aux versants de la partie centrale de la couverture de la nouvelle écurie projetée : (figure 15). L'écurie, en revanche, conserve le parti déjà adopté, avec ses grandes arcades intérieures, ses grandes portes cintrées, les fermes métalliques, une verrière modifiée qui assure une ventilation suffisante. Une coupe transversale, côté des cobayes, montre la disposition intérieure, avec les stalles séparées par une allée centrale, les bas flancs pleins, la mangeoire et l'enduit ciment sur une hauteur de 2,50 m. L'enduit plâtre est prévu pour les parties hautes, où la fenêtre, en trois parties, demi-baie, baie, demi-baie, suit la courbe. Cette planche montre le plan et l'élévation intérieure d'une travée de stalles, contre la galerie des cobayes : elle pourrait se rapporter au cinquième mais plus vraisemblablement au sixième projet (qui a été plus avancé) ; elle montre l'ouverture très classique de ces travées de stalles sur la galerie de cobayes, dont les alignements de boîtes ont été interrompus pour l'occasion. Une réponse partielle mais non satisfaisante est apportée au problème déjà énoncé des culs-de-sac. Sur le côté droit du dessin, un profil de chapiteau des colonnes métalliques présente le principe de raccord avec l'ancienne écurie, par des poutrelles à profil normalisé (IPN). Les matériaux sont à nouveau spécifiés, comme le montre un détail du couronnement des grands pignons, preuve que le projet fut conduit assez loin. Il ne fut pas accepté pour autant : le problème des culs-de-sac, et donc celui de la circulation des chevaux, n'était pas vraiment réglé, tandis que l'on semblait proche de la solution pour les cobayes.

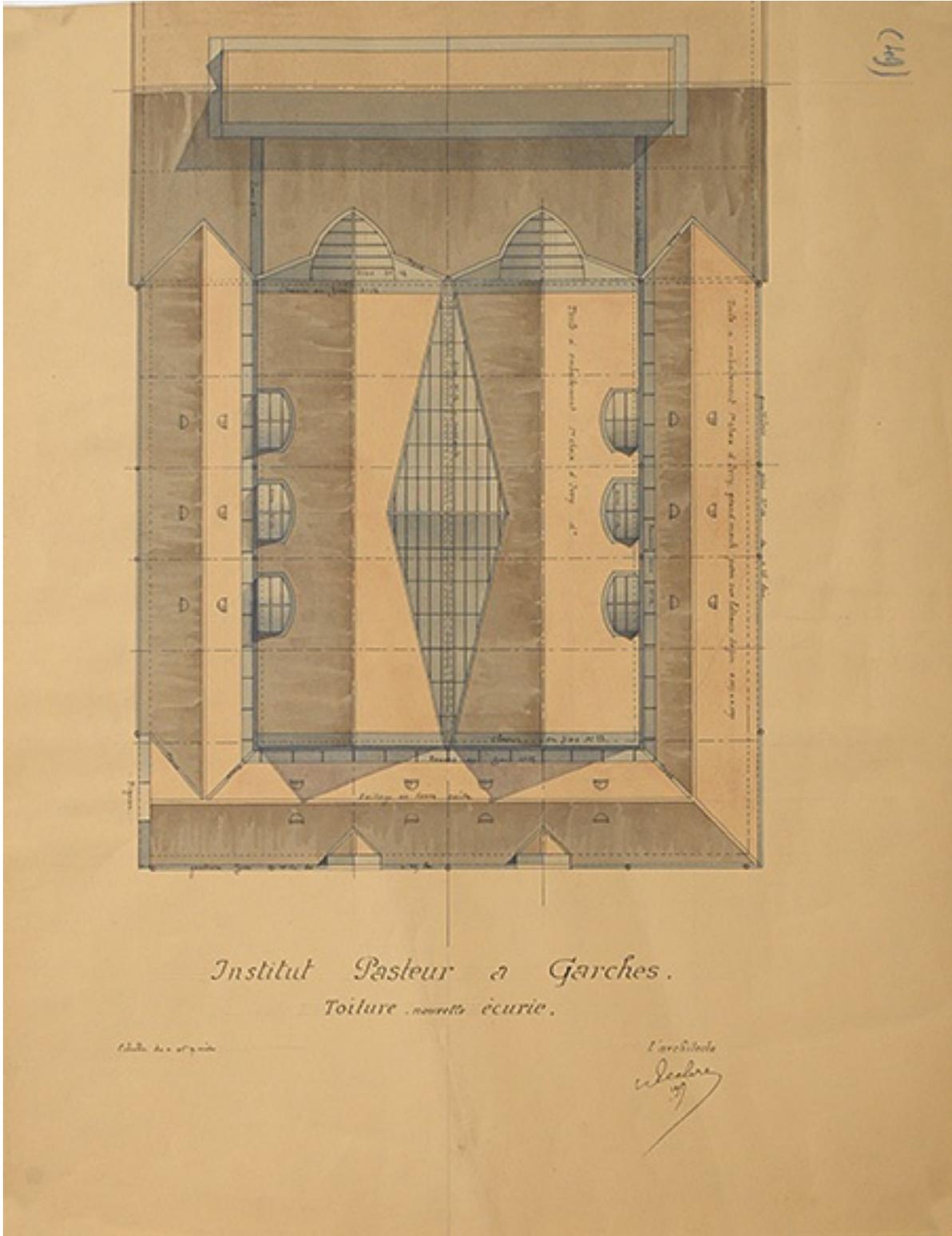


Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie : plan. Échelle : 0,01 p.m. Architecte Leclerc 1907. Le sixième projet regroupe au centre, les deux travées de stalles du précédent projet –même capacité de 60 stalles, tandis les cobayes sont installés dans une galerie pratiquement périphérique disposée en U autour de ces

deux travées. La remarque sur les culs-de-sac reste valable. Institut Pasteur – Archives GMC 05, n° 121, 81cm/64,6cm, bon État.



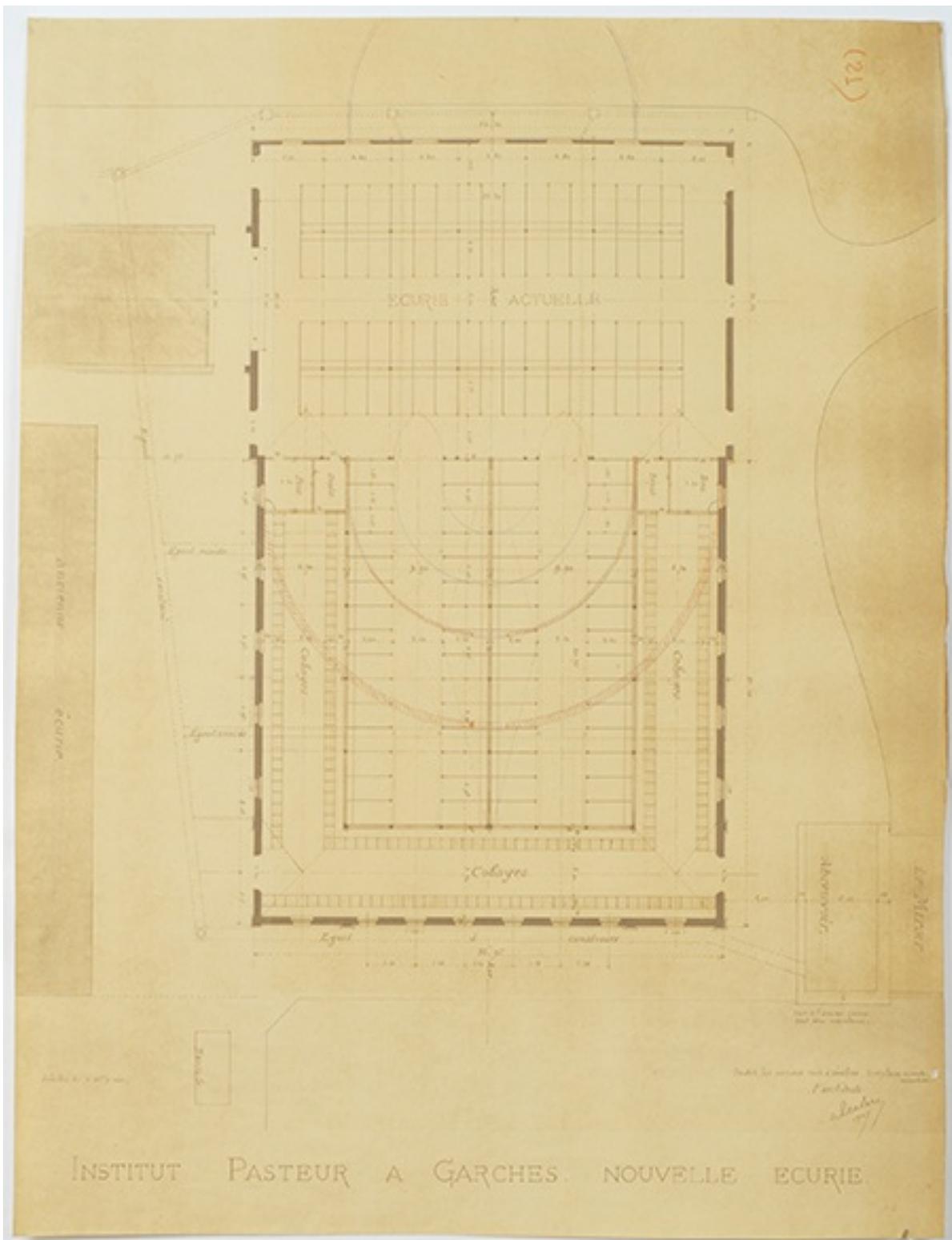
Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie : coupe. s.n.s.d. Il s'agit de la coupe et d'un détail de stalle du sixième projet. En filigrane au-dessus de ce beau dessin aquarellé, une esquisse de façades de la galerie de cobayes du 5^e projet. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 117C, 1,05cm/70cm, pas d'échelle.



Institut Pasteur à Garches. Toiture-nouvelle écurie. Le dessin de la toiture du sixième projet est assez extraordinaire, avec son mélange de tuiles et de zinc, le traitement en ogive du raccordement des couvertures des deux écuries, le losange en pentes contraires aux versants de la partie centrale de la

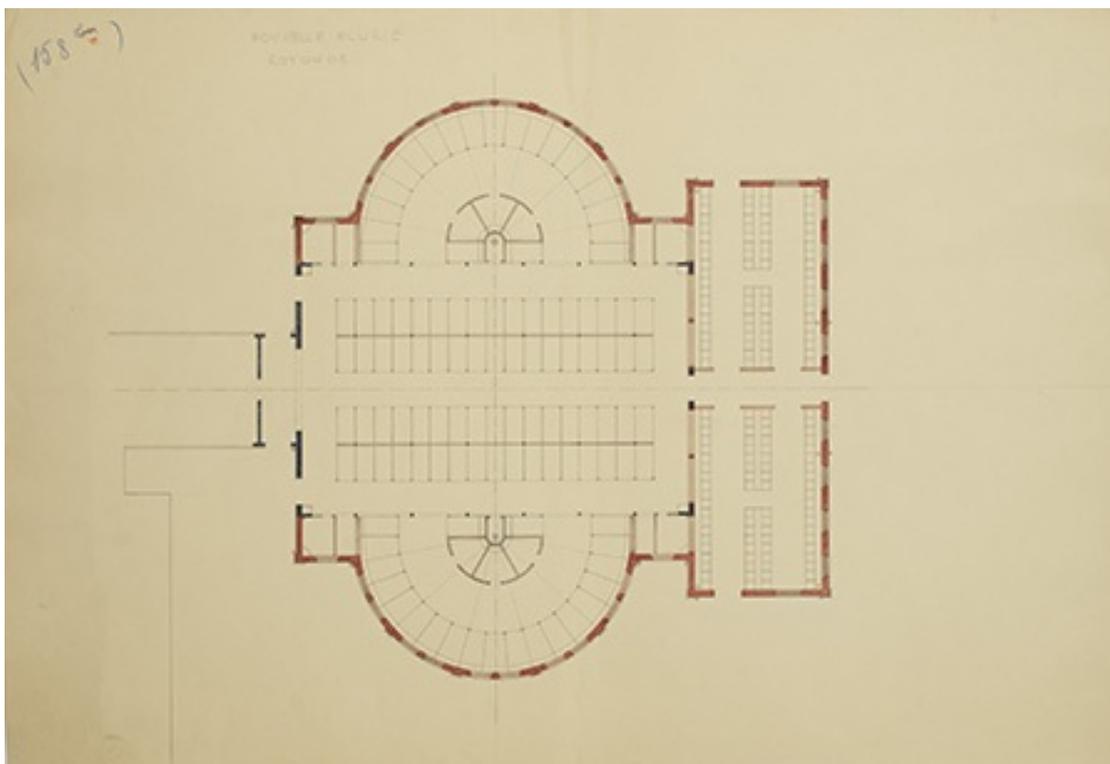
couverture de la nouvelle écurie projetée : Leclere, un Boullée moderne ? Échelle 0.01 pour 1 mètre. Architecte Leclerc. 1909 Archives AIP GMC 01, n°49, 66,9cm/52,7cm. Bon état

La solution s'amorce, toujours en 1907, par le tracé d'une rotonde double asymétrique : l'une, la plus importante, est tracée au crayon rouge pour se superposer aux projets antérieurs (figure 16). La seconde, plus restreinte, est tracée au crayon noir, et s'accôle à l'écurie actuelle (nouvelles écuries). C'est la première fois qu'une telle proposition apparaît. Elle est retenue, mais, à l'instar des projets antérieurs, elle va connaître plusieurs variantes. La première variante (figure 17) du septième projet propose deux hémicycles, chacun d'une capacité de 21 stalles, soit 42 stalles au total, de part et d'autre de l'écurie existante. On a donc abandonné le parti asymétrique pour adopter celui de deux rotondes, disposées de part et d'autre de l'écurie pour 68 chevaux. Les dimensions des stalles et des allées ne sont pas mentionnées, mais il semble que quatre boxes soient encore prévus à chaque angle. Trois allées parallèles permettent de desservir d'une part les rotondes, et de l'autre, les deux rangées de stalles de l'écurie, cette dernière donnant accès au pavillon des cobayes. Le bâtiment des cobayes prend la forme d'une double galerie accolée contre la façade ouest de l'écurie de 1895. Rejeté sur le côté, le bâtiment comprend deux blocs de 76 niches à cobaye. La question de la circulation des chevaux est réglée, mais pas celle du chauffage des cobayes.



Institut Pasteur à Garches. Coupe transversale des nouvelles écuries, côté des cobayes. Il s'agit de la coupe et d'un détail de stalle du sixième projet. En filigrane au-dessus de ce beau dessin aquarellé, une esquisse de façades de la galerie de cobayes du 5^e projet. Échelle : 0,05 p.m. Architecte Leclerc. 1907. Institut Pasteur –

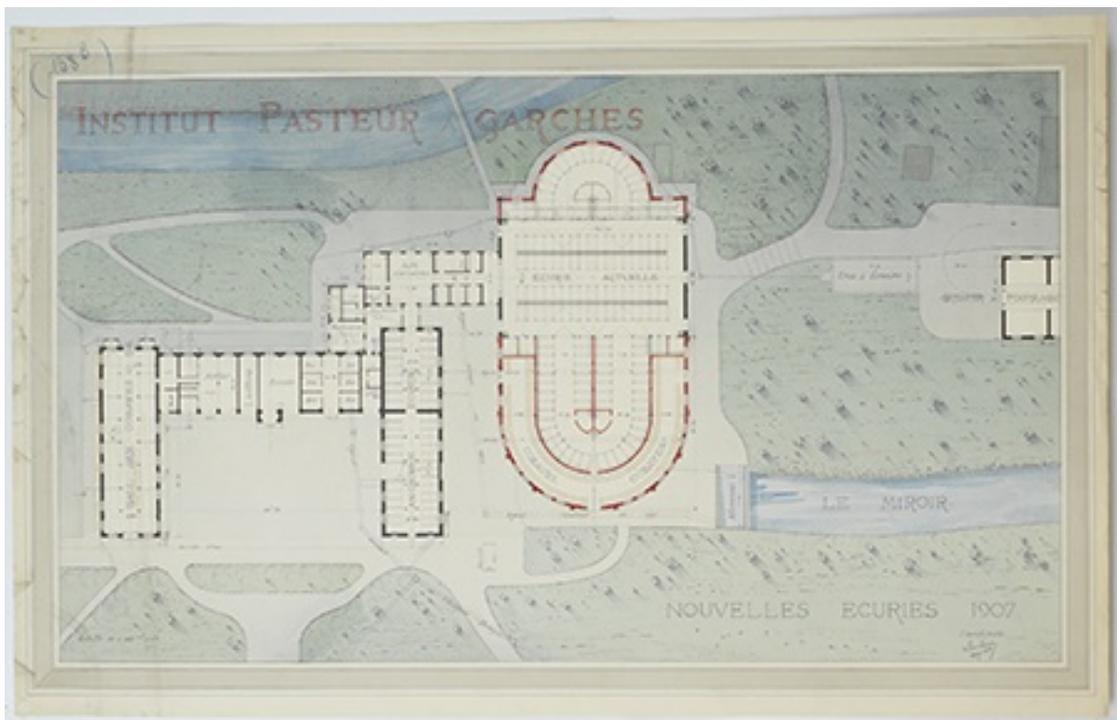
Archives GMC 01, n° 50, 97,5 cm/63,5cm, éch : 5cm pour 1m, bon État mais légèrement taché dans le haut ; quelques parties peintes.



Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie : plan. Ce dessin est intéressant : sur le plan du sixième projet, apparaissent les modalités d'une nouvelle approche de l'agrandissement recherché, par la création de deux hémicycles, de part et d'autre de l'écurie existante. Échelle: 0,01 p.m. Architecte Leclerc 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 21, 81,7cm/61,7cm, bon État.

Un plan entièrement aquarellé (figure 18) montre les principaux bâtiments utilisés par l'Institut Pasteur sur le domaine de Villeneuve-l'Étang avant les constructions de 1907 : le pavillon des Cent-Gardes, la première écurie extérieure, la salle d'opération et ses développements, ainsi que quelques indications secondaires – l'abreuvoir, à l'extrémité du miroir d'eau, le grenier à fourrage et le trou à fumier. L'aile est du pavillon des Cent-Gardes abrite toujours le hall aux cobayes, l'aile ouest abrite encore dans sa totalité des stalles pour les chevaux. Le projet proprement dit remanie l'un des deux hémicycles du précédent projet. Il trouve une configuration originale pour l'hémicycle sud, qui est agrandi par étirement ; et, surtout, le bâtiment des cobayes s'enroule désormais autour de cette rotonde. La disposition d'ensemble prévue montre, en plus de l'écurie actuelle et des deux rotondes, un atelier, une sellerie, une machinerie, une salle d'opération, une écurie et six boxes. La rotonde supérieure

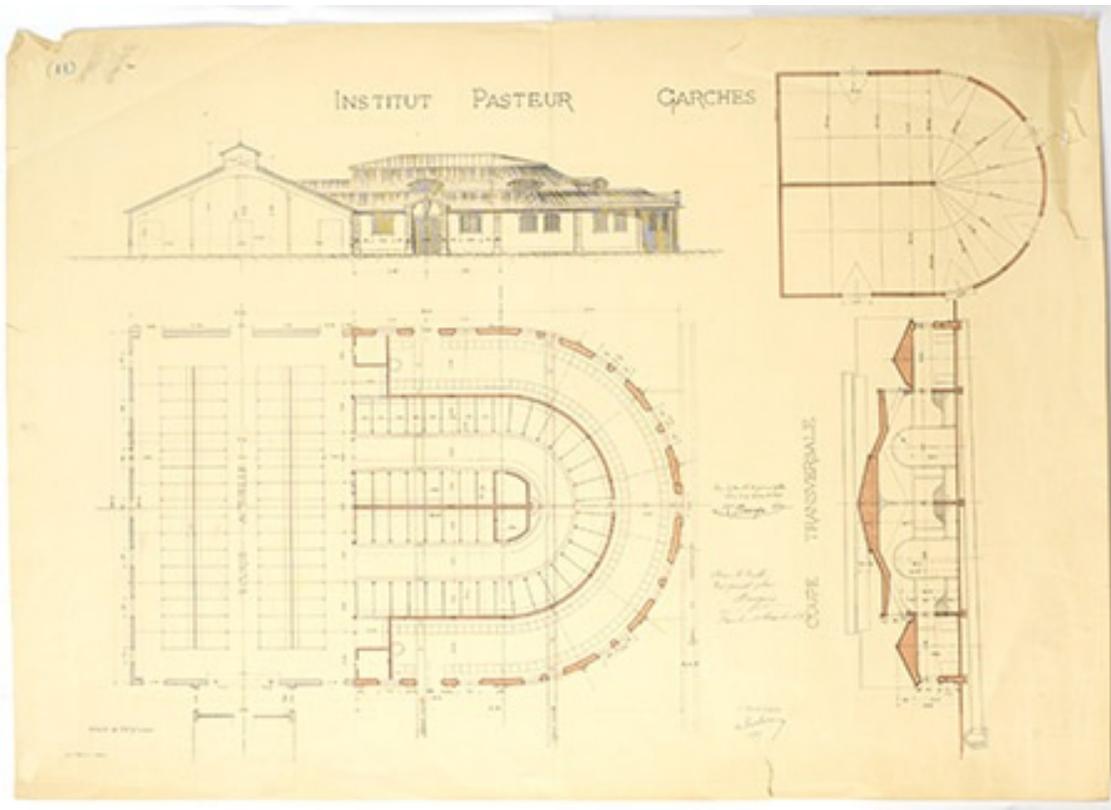
qui se greffe sur l'écurie actuelle a un tracé qui correspond au tracé intérieur de la grande rotonde. Cantonnée aux extrémités par trois boxes, elle abrite 20 chevaux. La grande rotonde s'inscrit dans le prolongement de l'écurie actuelle et mesure 34,20 m de large et 31,30 m de long, avec une allée de 3,87 m de large pour desservir les 48 stalles. Quant aux cobayes, ils sont installés au pourtour de la grande rotonde, dans une allée de 5,85 m de large qui abrite 146 niches, ce qui est inférieur au projet antérieur. Il faut y ajouter, il est vrai, le hall aux cobayes, rectangle de 9,20 m de large et de 36,51 m de long qui offre une surface non négligeable pour compléter le dispositif. Il faut noter que les dimensions ne sont plus systématiquement portées sur le plan, alors que l'on prend grand soin de représenter les niches des cobayes dans la grande rotonde, signe supplémentaire que le choix parmi les projets s'effectue par rapport à l'animalerie cobaye. C'est un parti architectural qui est présenté non un plan d'exécution. Au plan thermique, la chaleur dissipée par les chevaux permet le chauffage des cobayes. Au plan ergonomique, la simplicité des mouvements vers la salle d'opérations est assurée, et les mouvements vers l'abreuvoir sont aussi simplifiés par rapport aux plans précédents.



Institut Pasteur à Garches. Nouvelles écuries 1907. plan. Le septième projet propose deux hémicycles, chacun d'une capacité de 21 stalles, soit 42 stalles au total, de part et d'autre de l'écurie existante. La halle aux cobayes, prend la forme d'une double galerie accolée contre la façade ouest de l'écurie de 1895. Échelle

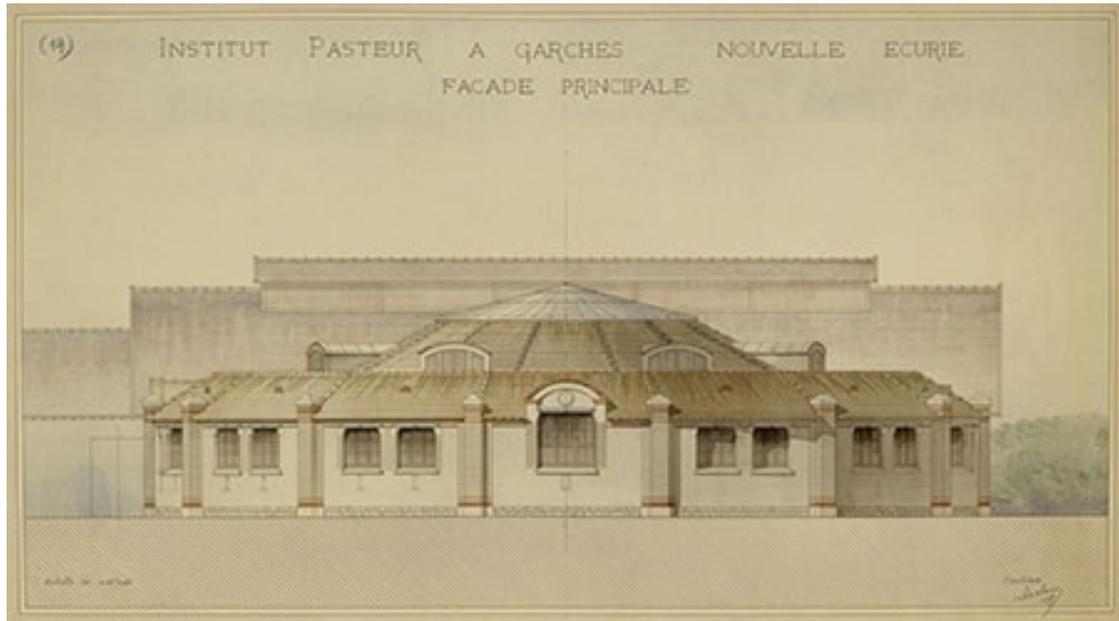
: 0,005 p.m. Architecte Leclerc. 1907-1908 (manuscrit). Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 158B, 99cm/62,8cm, pas d'échelle, bon état malgré des taches, entièrement aquarellé.

Finalement, seule la grande rotonde va être construite selon le plan coté qui donne également un plan de toiture ainsi qu'une coupe transversale, où l'on voit clairement les aménagements effectués pour un apport supplémentaire de lumière (figure 19). Il s'agit du développement de la seule partie sud du dernier projet, la partie la plus importante, qui sera finalement construite. La couverture repose sur des fermes métalliques calfeutrées par de la tôle sur toute leur hauteur, alors que le sol intérieur est en pente pour favoriser l'écoulement des issues. Les cheneaux, circulaires, sont en terre cuite et les linteaux des portes sont en métal, alors que les fenêtres conservent l'encadrement courant⁹. La rotonde est prévue pour 48 chevaux et 156 niches à cobayes¹⁰. Le beau dessin d'architecte de la figure 20, avec l'expression des matériaux et des ombres, restitue la perception circulaire du bâtiment finalement construit. Les contraintes nouvelles d'une production devenue industrielle aussi particulière ont laborieusement forcé l'architecte à retrouver, sans y avoir songé dans ses premiers projets, le classique palais du cheval. Ce coup d'éclat sera malheureusement sans suite.



Institut Pasteur Garches. Nouvelles écuries. Plan, plan de charpente, coupe transversale, coupe-élévation de la façade latérale. Échelle: 0,01 p.m. Architecte Leclerc. 1907 ; deux mentions manuscrites portent la date de réception du 19 novembre 1907. Arch. Institut Pasteur, plan 18 105,5cm/75cm, échelle 1cm par m., en bon État, 1907. signé Leclerc.

Il s'agit du développement de la seule partie sud du dernier projet, la partie la plus importante, qui sera finalement construite.



(Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie. Façade principale. Beau dessin d'architecte, avec l'expression des matériaux et des ombres –fondamentale pour rendre la perception circulaire du bâtiment- du projet de rotonde qui sera réalisé Échelle: 0,02 p.m. Architecte Leclerc. 1907. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 19)

L'ERGONOMIE POUSSÉE DES INSTALLATIONS DE GARCHES

Si l'exigence de produire des cobayes en grande quantité selon les propos tenus par Roux lors de la séance du conseil d'administration du 29 mai 1907 n'est pas contestable, et donc la nécessité d'un véritable élevage, les motifs de ces refus répétés opposés aux architectes ne résident certainement pas dans un problème de nombre. L'ergonomie extrêmement soignée qui préside à l'établissement des constructions nouvelles est certainement un premier motif, le circuit des cobayes « sains » étant le même que celui des chevaux, les cobayes tests se trouvant éloignés dans la halle aux cobayes de l'aile est du bâtiment. Le circuit de gestion d'un troupeau stabulé d'une centaine de chevaux, dont l'abreuvoir est situé à l'origine en extérieur, même si une alimentation régulière en eau est installée dans chaque stalle¹¹ et les réserves de fourrage dans un grenier indépendant, imposait au personnel une circulation que l'architecte a été tenu de conserver la plus simple possible. La nécessité de faire converger la circulation de tous les animaux, également au plus simple, vers les salles de vaccination et de saignée et également vers le laboratoire en ce qui concerne les cobayes, a très probablement joué un rôle.

On peut cependant avancer une hypothèse supplémentaire qui pourrait donner un corps théorique à la précédente et contribuerait à expliquer ce soin extrême porté par Roux au bien-être des cobayes. Lors du congrès d'hygiène tenu à Londres en 1891, un vif débat a opposé Behring à Roux qui soutient les idées de Metchnikoff concernant des défenses de l'organisme contre l'infection. Cette confrontation, un peu rude du côté allemand qui considère les opinions de Metchnikoff comme une métaphysique qui ralentit le progrès scientifique, reflète un élément essentiel au plan de la démarche scientifique. La physiologie microbienne de l'Institut Pasteur se situait dans le droit fil de la logique de

l'adaptation des organismes au monde physico-chimique qui les entoure, donc de l'adaptation du corps entier et non de parties individualisées. Cette tradition scientifique que l'on peut faire remonter sans peine à Claude Bernard est sans doute enracinée bien avant¹². L'organisme y est ainsi à peine différencié du milieu qui l'entoure, et il s'y transforme en s'adaptant à ce dernier. La recherche allemande en microbiologie est quant à elle très marquée par la rigueur de la taxonomie et des méthodes mises en œuvre en physiologie, et plus encore par la chimie (des antiseptiques, des colorants, chimie de synthèse organique, etc.) et de la biochimie naissante. L'affrontement entre deux cultures scientifiques dans le domaine de la réponse antibactérienne des animaux peut se schématiser ainsi : les Français accordent une part majeure à la réponse de l'organisme entier, à la phagocytose et aux cellules de l'organisme atteint, attitude dans laquelle on reconnaît l'influence de Metchnikoff ; l'attitude allemande est dominée par le rôle du sérum dans la réponse défensive et excluant la participation des cellules¹³. La discussion de 1891 entre Roux et Behring reflète effectivement cette différence, mais il s'agit moins d'agressivité que d'un constat scientifique pragmatique chez Behring : la conception des défenses de l'organisme « à la française » n'est pas étudiable, alors que la production de sérum peut l'être.

Il est clair qu'en ce qui concerne la diphtérie, même si le débat Metchnikoff-Behring sur la nature des défenses antibactériennes va se poursuivre pendant des décennies, le rôle de la phagocytose va s'effacer temporairement devant les travaux décisifs de Ehrlich sur la spécificité des anticorps du sérum¹⁴, ainsi que d'ailleurs devant la difficulté qu'il y a à étudier, autrement qu'en observant, les fonctions de l'immunité « naturelle » mise en avant par Metchnikoff. Cela posé, et sans renier ses positions théoriques, Roux va rapidement se rallier au pragmatisme allemand en matière de production et de normes. Mais dans l'usage qui est fait des cobayes pour normaliser les sérums, l'attitude des Français diffère de celle des Allemands. Pour ces derniers il s'agit avant tout d'un problème de quantification et de standardisation : le sérum doit être considéré comme une sorte d'entité chimique. Pour les Français, c'est un problème de réponse d'un organisme considéré dans son entier: Roux s'en explique clairement. Ce qui compte est la capacité de survie du cobaye infecté par la diphtérie à qui on injecte le sérum. Roux ne sacrifie à la quantification de l'activité du sérum que parce que les Allemands le font. Si ce qui compte est la réponse physiopathologique d'un organisme, et chaque organisme aura une réponse différente, il faut que tous soient parfaitement sains et que les animaux soient le plus semblables possible, donc élevés dans un environnement identique,

condition nécessaire pour que les résultats des mesures soient vraiment comparables. En outre, l'animal vacciné partage le même environnement biologique que l'animal test. D'où une raison supplémentaire, bien qu'hypothétique, au soin apporté aux cobayes à cette époque, opinion confortée *a contrario* par la perte d'intérêt pour le cobaye lorsque la mesure directe *in vitro* de la quantité d'anticorps antidiphthérique est introduite par Gaston Ramon en 1920. Cette hypothèse, qui reflète une tradition de la biologie française, peut expliquer cette position qui est unique parmi les structures de production que nous avons pu examiner, en Allemagne et au Brésil. Partout ailleurs, en effet, les animaux tests et les cobayes en particulier, faisaient l'objet d'élevages distincts de celui des chevaux, ce qui sera le cas de Marnes pendant et après la guerre de 1914-1918.

Il est assez difficile d'imaginer qu'il n'y a pas eu de nombreuses discussions entre Roux et les architectes du domaine ainsi qu'avec les vétérinaires. La conclusion s'impose donc que la construction finale et satisfaisante du point de vue du premier, a été acquise dans une série de « simulations » dont les plans sont les témoins. On est tenté de conclure que les derniers plans acceptés représentent, au-delà de la satisfaction d'aspects techniques résolus autrement en d'autres lieux, une sorte d'idéalité pasteurienne concernant une structure industrielle de production et de test de sérum, une idéalité comme l'a été dix ans plus tôt la construction de l'hôpital Pasteur, idéalité dans le domaine de l'hygiène hospitalière et de l'isolement des malades, et modèle revendiqué comme tel.

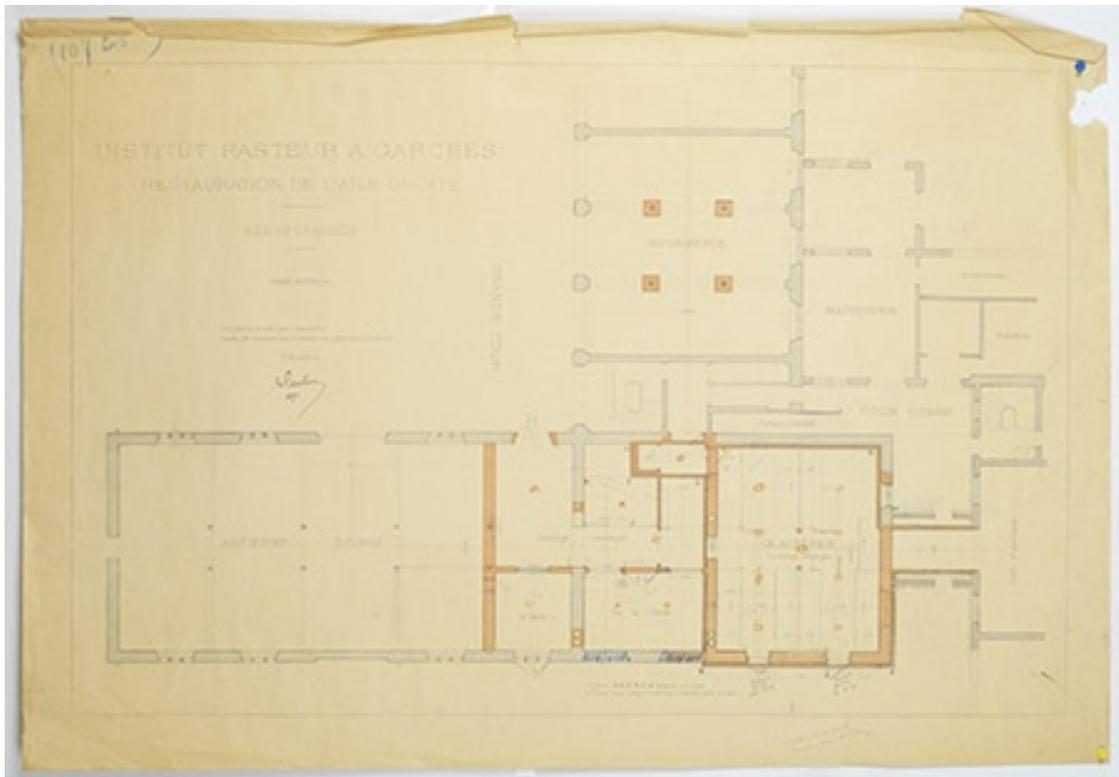
LA MODERNISATION TARDIVE DES INSTALLATIONS TECHNIQUES

Assez curieusement, rien n'indique un pareil effort en ce qui concerne les installations techniques et le circuit des cobayes destinés à la mesure. Rien n'indique une modernisation, sauf sans doute à la marge et progressive des installations techniques au moment de ces constructions de 1907. On peut en déduire que leur organisation est restée celle de 1898 décrite par Oswaldo Cruz. Il faut un accident, ici un incendie survenu dans la nuit du 7 décembre 1910 dans le pavillon des Cent-Gardes et qui entraîne, en particulier, la destruction de l'écurie de l'aile ouest du pavillon, pour qu'une modernisation technique en profondeur soit entreprise. Ces destructions contraignent en effet à une seconde vague de travaux qui autorisent une réelle modernisation des équipements et des locaux.

Dans sa lettre à Pasteur Valléry-Radot, alors président du conseil d'administration, datée du 8 décembre 1910, Roux insiste sur le fait que l'appartement de Pasteur n'avait pas été atteint¹⁵, dimension affective oblige. En fait, les problèmes posés par l'incendie sont ailleurs et ils sont sérieux. Le conseil d'administration, dans sa séance du 30 mars 1911, entend la description des dégâts importants dans une écurie attenante au bâtiment du milieu, c'est-à-dire dans l'ancienne écurie. La toiture d'une partie de ces bâtiments doit être refaite, l'écurie démolie, les laboratoires reconstruits et installés à nouveau. Les bâtiments où a eu lieu le sinistre étant construits d'une manière très défectueuse, on ne pourra pas tirer parti des matériaux ; de plus, la quantité de sérums produite augmentant sans cesse, il est indispensable d'installer une nouvelle écurie. L'ensemble des constructions, dont les plans sont mis sous les yeux du conseil, nécessitera une dépense de 340 000 francs (environ 1 200 000 euros), y compris la construction d'un pavillon pour le logement du chef de service. C'est

également l'occasion d'une modernisation radicale des laboratoires et des lieux de stockage et de conditionnement des sérums. Ces travaux seraient soldés, partie sur l'indemnité de 100 000 (environ 360 000 euros) à verser par les compagnies d'assurances, et pour le reste sur les fonds propres du service de sérothérapie, ce qui confirme l'abondance des liquidités produites par la commercialisation des sérums.

Le conseil approuva la proposition ainsi que les plans, exécutés toujours par l'architecte Leclerc. L'ancienne écurie de l'aile ouest des Cent-Gardes fut abattue, et le nouveau laboratoire, entouré de plusieurs locaux techniques – accumulateurs, chambre froide, autoclaves, machinerie, salle d'opération –, fut construit à l'étage. L'accès au laboratoire se fera par l'ancien escalier conservé, la cour sera vitrée, et l'on demanda l'ouverture de portes à l'architecte. Le plan de la figure 21 montre bien l'étendue des modifications et leur retentissement sur le fonctionnement du site, tout en attestant de l'extension et de la modernisation des locaux techniques. La moitié de l'ancienne écurie demeure, mais il est difficile d'imaginer qu'elle était encore utilisée comme telle. Elle n'a en effet plus d'accès direct à la salle de saignée, l'autre moitié de l'ancienne écurie étant occupée par des locaux techniques et une chambre froide dénommée « Glacières » sur le plan. L'infirmerie pour chevaux est désormais au rez-de-chaussée du pavillon du laboratoire. Dans un tel plan, plusieurs dizaines de stalles sont perdues, ce qui impose la construction d'autres écuries supplémentaires, comme le demande Roux au conseil d'administration.



(Institut Pasteur à Garches. Restauration de l'aile droite (aile ouest). Rez-de-chaussée. Plan, échelle 0,02 p.m. Architecte Leclerc. 1911. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 107bis, 105,7cm/74,5cm, en bon État, le bord du haut est plié). Les travaux de restauration consécutifs à l'incendie du laboratoire révèlent que la moitié de l'aile ouest était désormais affectée à des salles techniques, principalement des glacières, coupant la partie avant de l'ancienne écurie de la salle d'opérations.

La quatrième écurie dès lors projetée est un bâtiment indépendant tout en longueur qui développe, sur deux travées de large, deux allées et quatre stalles, et offre 174 places¹⁶. C'est là une écurie du type dock, avec charpente métallique¹⁷ et couverture en zinc, percée de fenêtres hautes cintrées, qui rappellent la disposition adoptée à la rotonde et constituent les seuls éléments d'éclairage de l'écurie. Les pignons, horizontaux au sommet, sont percés de deux portes et d'une série de quatre fenêtres, superposées deux à deux, dont les allèges sont enduites en sable mortier coloré, comme toute la partie supérieure du pignon¹⁸. Une coursive, large de 0,75 m, court devant les seules fenêtres hautes. Les murs gouttereaux en brique blanche, que soulignent des bandeaux en brique rouge, sont épaulés par une série de contreforts en brique rouge, et le soubassement est en meulière limonisée horizontalement¹⁹. À l'intérieur, quatre rangées de stalles sont disposées, deux tête à tête, que sépare une série de poteaux en fonte avec chapiteau, et deux autres contre les murs gouttereaux. Deux boxes et une salle d'opération sont disposés côté rotonde, et le sol suit une

pente de 1,00 m de A à B. Il est spécifié que toutes les mesures indiquées sont à vérifier sur place, y compris les stalles. Celles-ci, dotées d'une mangeoire individuelle et d'un râtelier, atteignent une hauteur de 1,80 m pour une profondeur de 3,30 m et une largeur de 2 m. L'architecte rappelle que, dans l'écurie circulaire, les stalles ont une profondeur de 3,30 m, et les allées 3,87 m de large, alors que dans ce projet elles sont limitées à 3 m. Finalement, cette nouvelle écurie ne sera construite qu'en partie et abritera 92 chevaux. La demande en serum très probablement plafonne. On notera que cette écurie ne contient pas de cages pour les cobayes. Le coût de la première construction idéale a-t-il été dissuasif ?

Bien que le froid industriel existe depuis 1875 et qu'une salle frigorifique soit mentionnée sur les plans de 1898 de l'Institut Pasteur, il ne semble pas qu'une chambre froide de stockage ait été construite à cette époque à Marnes. Les sérums sont conservés en sous-sol selon Oswaldo Cruz, dans une salle noire à l'étage dans le plan de 1900, adjacente au laboratoire de répartition et d'encapsulage stérile du médicament. Sans doute s'agit-il ici des produits stockés avant leur distribution. Cette longue absence de recours au froid artificiel est assez surprenante et peu explicable. La chambre froide est en revanche incluse comme on l'a vu dans les modifications de 1911, et c'est son installation qui rend inutilisable l'ancienne écurie héritée de l'époque impériale. Elle existe en juillet 1914 avec un volume utile de stockage d'au moins 3 m³ de sérums divers, qui contenait, selon Machard, historien de Garches, « 1 158 litres de serum antidiphtérique et 1 423 litres de serum antitétanique²⁰ ».

En ce qui concerne le conditionnement et la distribution en général, finalement, en dehors du nombre de doses distribuées, environ 100 000 doses de 20 ml (volume imposé par la circulaire de février 1895 de la Direction de l'hygiène et correspondant à une dose minimale d'attaque de la diphtérie) de serum antidiphtérique et de sérums divers, distribuées chaque mois, assez peu de choses sont connues. On peut simplement déduire des plans qu'une partie du conditionnement des sérums en ampoules et la préparation de sérums desséchés avaient lieu dans le laboratoire de Marnes-la-Coquette. Nous ne savons pas comment le serum produit à Marnes était expédié. Les états du personnel de Marnes-la-Coquette ne mentionnent que des vétérinaires et des palefreniers, pas d'ouvriers. Ils ne permettent pas de conclure à l'absence d'un personnel spécialisé dans le conditionnement et l'expédition ; mais l'absence de comptable ou de personnel administratif suggère, en revanche, que les fonctions associées à ces métiers nécessaires pour une industrie étaient assurées ailleurs, sans doute

par le personnel parisien.. Il est un peu anecdotique de noter la création par Chamberland en 1900 à Frebuans (dans le Jura, village de la circonscription dont il est député), d'une usine de boîtes en bois pour expéditions dans le monde entier. Son existence traduit sans doute davantage l'intérêt pour les administrés que l'existence d'une activité industrielle distribuée au plan géographique.

Les plans de la construction en 1913, sur le site parisien, de deux salles de conditionnement et d'expédition de sérums sous la direction du service de sérothérapie suggèrent d'ailleurs qu'au moins une partie de la préparation, du conditionnement et des expéditions, était réalisée à Paris. Une petite installation d'emballage associée au service de la diphtérie est construite, également en 1913, dans l'enceinte de l'Institut Pasteur à Paris²¹. Cet édifice était situé à l'emplacement des salles de repos du centre de transfusion sanguine de 1990, le centre lui-même étant situé dans un bâtiment de deux étages (RdC), un étage et combles, construit de façon très semblable aux deux loges des gardiens, et détruit en 1995²². Nous ignorons donc, faute d'archives conservées, si, au moins jusqu'en 1914, le sérum antidiphtérique était majoritairement conditionné à Paris ou à Marnes, si l'installation de Paris était destinée à la seule production de Grenelle, si la majorité des expéditions des sérums produits à Marnes était réalisée depuis ce lieu, et comment les fonctions des sites avaient pu changer dans le temps.

Avec les constructions de 1911, dont celle de la maison du directeur²³, le temps des grands chantiers autour du bâtiment historique des Cent-Gardes est révolu. Ainsi, d'additions en modifications de locaux, on peut considérer que l'Institut Pasteur a atteint vers 1910 un stade que l'on peut qualifier de pré-industriel, d'ergonomie étudiée, regroupé autour du bâtiment historique des Cent-Gardes.

LA GUERRE CONTRAINT À UNE VÉRITABLE INDUSTRIALISATION DU SITE

Lorsque éclate la Première Guerre mondiale, l'Institut Pasteur ne peut répondre seul aux énormes besoins de l'armée en sérums et vaccins. L'Institut va répondre à l'effort de guerre en acceptant l'installation à Marnes-la-Coquette d'un détachement militaire dont les hommes comme les chevaux sont logés dans plusieurs bâtiments provisoires en bois : un dortoir et un réfectoire, pour 40 hommes de troupe et un sous-officier. On y ajoute une cuisine, une infirmerie ainsi que quatre écuries²⁴. Un bâtiment pour cobayes (1916) et un hangar, seule construction à structure métallique, complètent le dispositif, ainsi qu'une importante installation de lutte contre les incendies. Un plan masse, schématique, daté du 31 août 1921, donne à voir cette installation²⁵. Ces locaux sont construits à l'ouest des bâtiments organisés autour du pavillon des Cent-Gardes, sur le terrain qui héberge actuellement le mémorial de l'escadrille La Fayette. On peut supposer que les anciens locaux ont continué à fonctionner au plein de leur capacité pendant la guerre. Une spécialisation par établissement des types de sérums produits est plausible, mais non documentée. En tout état de cause, l'Institut Pasteur fournit ses moyens propres gratuitement au titre de l'effort de guerre. Le service de santé des armées se charge de l'évaluation de l'efficacité de nouveaux sérums, comme le sérum antigangréneux produit depuis des années mais mal évalué avant la guerre du fait de la rareté des cas cliniques et, en revanche, évaluable dans les conditions de guerre²⁶.

La guerre de 1914-1918 a bien évidemment introduit un changement d'échelle dans la production, ainsi qu'un infléchissement des types de sérums produits, davantage adaptés aux besoins de la guerre : traitement des infections suite aux blessures de guerre (tétanos, gangrène, staphylococcies en particulier), mais

aussi traitement des maladies engendrées par les écosystèmes propres au conflit et en particulier ceux des tranchées (dysenterie, diphtérie, typhoïde, fièvres paratyphoïdes, typhus, pneumococcie, méningococcie, etc.). En dépit de quelques progrès en chimie thérapeutique, comme des dérivés organiques de l'arsenic ou du bismuth, d'ailleurs peu adaptables aux pathologies issues de la guerre, les sérums étaient, quelle que soit leur efficacité, les seuls armes disponibles contre des infections déclarées. Tous ces sérums étaient produits chez des chevaux. Selon Machard, citant Ramon, le site aurait hébergé en 1916 jusqu'à 1 462 chevaux et plus de 4 000 cobayes²⁷ un an après le retour à Marnes des installations et des chevaux évacués à l'école vétérinaire de Toulouse en août et septembre 1914 devant l'avance allemande. Toujours selon Machard citant Ramon, entre 1914 et 1918, la production a été de 6 millions de doses de sérum contre le tétanos, la diphtérie et la gangrène, dont 3 700 000 doses délivrées gratuitement. On ne sait d'ailleurs pas vraiment ce que gratuité veut réellement dire si le personnel, les locaux et les chevaux étaient militaires. La production atteint 20 000 doses de sérum antitétanique par jour au moment de l'offensive allemande de mars-avril 1918. Martin produisit un total de 26 000 litres de toxine antidiphthérique et de 7 500 litres de toxine tétanique atténuées pendant la guerre²⁸. Cet effort de guerre, marqué par la diversité des produits, les quantités produites et leur distribution complexe jusqu'aux ambulances de première ligne ont contraint à une industrialisation de la production et une professionnalisation de la distribution qui persisteront à l'Institut Pasteur après la guerre. L'ensemble des bâtiments militaires, dont il est curieux de noter qu'il n'en existe pas de trace dans les archives militaires que nous avons consultées, non plus qu'à l'Institut Pasteur, sera démonté quelques années après la guerre, sans doute vers 1920, avec retour à l'état immobilier de 1914.

La guerre a conforté l'Institut Pasteur dans sa position de quasi-monopole dans la préparation de sérums et également de vaccins à usage humain avec, par exemple, la production en masse de celui dirigé contre la typhoïde²⁹ mis au point par André Chantemesse (1851-1919) vers 1895, mais aussi d'expertise dans tous les domaines de la microbiologie médicale et de la parasitologie. Elle a aussi extirpé Garches de sa position hésitante entre artisanat et industrie. L'industrialisation et la rationalisation de la production contraintes par l'intensité et la durée du conflit seront institutionnalisées dans les productions redevenues civiles et purement pasteurienne de Marnes-la-Coquette. Il est important cependant de noter que l'homme clef de ce changement majeur dans le fonctionnement du site est un vétérinaire issu de l'école de Maisons-Alfort,

Gaston Ramon (1886-1963)³⁰, qui travaillait sur le site depuis 1911 sous la double responsabilité de Roux à Paris et de Prévot à Marnes. Il succède à ce dernier en 1926 à la direction de l'Annexe de Marnes-la-Coquette.

En résumant de manière excessivement rapide les cinquante premières années de l'histoire pasteurienne à Marnes-la-Coquette, on peut avancer que si Roux avait modelé les activités autour des Cent-Gardes pour exploiter une innovation thérapeutique sans sortir cependant d'un cadre de production organisé sur le modèle de l'atelier, Gaston Ramon a remodelé la totalité du site de Marnes-la-Coquette selon une double logique d'industrialisation et d'innovation qui marginalise le rôle du bâtiment historique et de son petit laboratoire. Sous la direction de Ramon, l'ensemble des étapes de la fabrication des sérums est désormais rassemblé à Marnes. Le site atteint son maximum d'activité entre les deux guerres. Cette évolution mène à la construction de bâtiments modernes, demandée par Ramon dès 1928 pour répondre aux exigences d'une production qui repose toujours sur le cheval, mais qui doit de plus obéir à des normes réglementaires plus sévères et à un élargissement de la distribution. Les nouveaux chantiers ouverts après la guerre concernent des laboratoires, des ateliers de conditionnement et des écuries de complément. À côté de la quatrième écurie sur le site principal, sont construites en 1930 une première écurie accolée, puis, au-delà d'une voie de circulation, cinq nouvelles écuries sur le même modèle très simple d'une allée centrale et de stalles de part et d'autre.

En 1928, c'est un bâtiment pour la mise en ampoules des sérums qui est achevé. En 1937, l'architecte André Japy devait encore construire d'autres laboratoires destinés soit à la production des anatoxines, soit à la recherche. Ce bâtiment, souvent désigné sous le nom de « château », n'a de château que le nom et ne saurait être confondu avec le château impérial³¹. Le site atteint la dimension que représente la figure 22. L'intérêt architectural de ces bâtiments est faible. L'important est le type d'activité qu'ils abritent. De nouvelles procédures de purification des antitoxines et de préparation des vaccins, le conditionnement final et l'expédition ont en effet requis des locaux spécialisés et la mise en place de véritables chaînes de fabrication en sus des écuries. En 1928-1930, environ 130 chevaux étaient hébergés à Marnes pour une capacité totale de 300 animaux. En réalité, les estimations sur le nombre d'animaux présents sur le site sont très variables et assez peu fiables. En revanche, selon les états du personnel 1928-1930³², on compte de 99 à 109 agents présents à Marnes-la-Coquette avec les professions suivantes : comptable 1, préparateurs 2, aides-préparateurs 3, piqueur 1, menuisiers 2, mécaniciens et chauffeurs 4, jardiniers 2, gardiens et

veilleurs 2, palefreniers 27, gardien ?, manœuvre 1, employés au laboratoire 49. L'importance du nombre des employés de laboratoire (en pratique surtout des femmes employées au conditionnement, à l'emballage et aux expéditions), du nombre de chauffeurs, souligne l'aspect industriel et commercial des installations de l'Institut Pasteur à Marnes. Les palefreniers représentent désormais moins de 30% du personnel. Les chevaux qu'ils soignent, de la place centrale y compris au plan de l'architecture qui leur était réservée, sont en vérité réduits à l'état de machines à produire du sérum, et leurs écuries ne sont plus que de grands hangars. Le décentrage de la dominante de la production industrielle de l'Institut Pasteur s'effectue aux dépens du cheval au profit du conditionnement et de l'expédition.



Vue aérienne de l'Institut Pasteur : au premier plan, le pavillon des Cent - Gardes, les bâtiments formant la liaison avec la seconde et la troisième écuries (la rotonde). Puis au-delà, la quatrième écurie de 92 chevaux, et parallèlement à cette dernière, les six nouvelles écuries de 1930. Dans l'axe du pavillon, côté cour, le nouveau bâtiment destiné à la mise sous ampoule construit en 1928. Enfin, au second plan, en partie

masqué par les arbres du domaine, les nouveaux laboratoires construits par l'architecte André Japy en 1937, surnommé "le château". Institut Pasteur – La Documentation française illustrée, Paris 1960, n°149, 2^e ed. : »L 'Institut Pasteur », sn. sd.)

*

Également sous l'impulsion de Ramon, Marnes-la-Coquette devient entre les deux guerres un laboratoire de recherche qui jette les bases de la vaccinologie moderne à l'Institut Pasteur. L'ensemble de ces découvertes va profondément modifier à partir des années 1930 le domaine de la prise en charge collective de la diphtérie et du tétanos en permettant une vaccination humaine réellement efficace contre ces maladies. La vaccination contre ces deux maladies devient obligatoire en 1938 et 1939 respectivement. Les nombreux vaccins qui existent de nos jours restent conçus sur des bases très voisines. Ramon n'a bien entendu pas été le seul à œuvrer en vaccinologie, que ce soit en France ou à l'étranger, mais il a certainement été un des acteurs clefs de l'initiation de cette discipline en France, du moins en ce qui concerne les vaccins à usage humain, et assurément l'un des moteurs de l'innovation à l'Institut Pasteur. En retour, ces améliorations vont entraîner la mise au point de la vaccination efficace contre la diphtérie et le tétanos et donc, à terme, le déclin de la sérothérapie.

Après une période d'activité accrue de production de sérums pendant la guerre de 1939-1945 (on a compté jusqu'à 300 chevaux sur le site en 1943, dont une bonne partie issus de la Wehrmacht), la diminution de la production ne survient qu'après la Seconde Guerre mondiale, non seulement devant l'efficacité de la vaccination antitétanique et antidiphtérique et l'obligation vaccinale qui lui est associée, mais aussi avec l'introduction de concurrents commerciaux sur le marché français, et, de surcroît, du fait d'une approche médicale des maladies infectieuses bactériennes qui s'appuie de plus en plus sur l'antibiothérapie en cas de maladie déclarée³³ et sur la vaccination en ce qui concerne la prévention. En 1960, il reste de 50 à 70 chevaux à Marnes-la-Coquette³⁴. Vers 1970, on ne trouve plus dans les écuries qu'un petit nombre de chevaux, mais surtout quelques autres animaux, moutons et chèvres en particulier, utilisés par des groupes de recherche appliquée pour la préparation d'anticorps spécifiques à des fins de diagnostic ou de recherche. Ces dernières activités tombent en désuétude après l'introduction des anticorps monoclonaux en 1975. Les élevages d'animaux pour la production de réactifs biologiques disparaissent de Marnes-la-Coquette au milieu des années 1970, tandis que la production de vaccins était réorganisée hors de la région parisienne, à Louviers en particulier, avant la

cession définitive des activités industrielles de l'Institut Pasteur-Production à l'Institut Mérieux en 1985.

La cavalerie pasteurienne a ainsi été pendant une cinquantaine d'années le producteur quasi exclusif des rares armes dont les médecins disposaient pour combattre certaines au moins des maladies infectieuses. Le déclin puis la disparition du cheval comme producteur de médicament à l'Institut Pasteur (ce constat a une portée générale pour les autres cavaleries sérothérapeutiques dans le monde) ne sont pas dus à une sorte d'inaptitude en soi des sérums à répondre aux problèmes de santé publique posés par certaines maladies infectieuses. Ce rôle a été bien tenu jusque vers 1945. Les anticorps antimicrobes et antitoxines restent des outils efficaces dans certaines pathologies comme les situations d'immunodéficience, et les sérums antivenimeux sont toujours utilisés. Les conditions de leur usage, leurs indications, ont changé, et les sérums sont progressivement devenus des adjuvants et non le moteur de la lutte antimicrobienne, des aides dont on redécouvre l'utilité, même si le recours au cheval lui-même pour produire des anticorps thérapeutiques est minimisé par le développement des anticorps monoclonaux ou par celui des anticorps humanisés qui présentent moins d'effets secondaires, voire aucun, et dont l'usage diversifié en médecine contribue à qualifier une nouvelle période de la médecine biologique³⁵.

CHANGEMENTS DE PARADIGMES ET DE PRATIQUES À L'INSTITUT PASTEUR

En 1894, la production est artisanale ; en 1895, elle est semi-industrielle et l'Institut Pasteur détient le monopole de fait sur la production de sérum. Au début du ^{XX}^e siècle, l'aventure industrielle de l'Institut est fortement engagée. Ainsi, l'Institut Pasteur a su en moins d'un an mettre en place l'infrastructure de production industrielle des sérums, et en moins d'un an également a réussi à prendre une place essentielle dans le dispositif de santé publique française, place qu'il occupera pendant des décennies, même au-delà de la création du ministère de la Santé publique en 1924.

Il faut donc s'interroger sur les conditions qui ont permis cette rapide évolution. Cette espèce de *Blitzkrieg* médico-politique qui permet le lancement de la production survient après plusieurs années d'un changement en profondeur des pratiques scientifiques et méthodologiques de l'Institut Pasteur. Entre 1890 et l'élaboration du « code hospitalier » de Grancher, et 1894, la sérothérapie de Behring et Roux, on a en effet assisté à bien davantage que la mise au point d'un nouveau traitement de la diphtérie. La définition de la cible thérapeutique et la scientificité de l'approche bouleversent l'équilibre médical. La sérothérapie doit tout au laboratoire et le laboratoire de la diphtérie lui-même ne doit presque rien à celui de la lutte contre la rage. En outre, l'hôpital conserve certes ses attributs hygiéniques, mais il devient un lieu d'application de méthodes inventées ailleurs par des microbiologistes qui ne sont souvent pas même médecins. Le succès de la sérothérapie est le succès d'une médecine nouvelle selon tous les observateurs du moment, une médecine dans laquelle le laboratoire s'affirme comme le lieu

d'élaboration de cette nouvelle thérapeutique et de celles dont on attend impatiemment la venue.

La mise au point du traitement a suivi de très près les acquis scientifiques du laboratoire sur le microbe. L'identification de la toxine comme responsable des signes cliniques généraux souvent mortels avait déjà fait glisser l'intérêt médical principal du croup vers les atteintes plus tardives de l'état général et avait défini surtout une cible totalement nouvelle pour une action thérapeutique : c'est non seulement le microbe mais surtout la toxine diphtérique qui doivent être neutralisés chez le malade. La sérothérapie est une procédure de détoxification, la lutte hygiénique contre le microbe *stricto sensu* est passée au second plan. Avec la sérothérapie, le combat contre la maladie s'est déplacé de l'extérieur, de l'espace « hygiénisable » que l'on peut aseptiser, vers l'intérieur même du corps du sujet qu'un médicament préparé sur mesure contre l'agent pathogène va en quelque sorte à son tour, désinfecter, pour paraphraser Behring. Cela ne veut pas dire que les procédures antérieures doivent disparaître : elles vont seulement se transformer en adjuvants de la sérothérapie.

Tout cela n'a été possible que grâce à l'invention d'une nouvelle discipline scientifique, d'une manière entièrement nouvelle de faire de la science et d'en évaluer les résultats. La mise au point de ce nouveau médicament s'opère à un grand moment de l'histoire de l'étude des relations entre le microbe et son hôte qui se traduit par des changements de paradigmes en physiologie microbienne et par la naissance des principales hypothèses qui vont structurer le champ de l'immunologie. La recherche sur la diphtérie est d'ailleurs elle-même largement à l'origine de ces changements. En outre, ce qui est également tout à fait nouveau, elle doit son efficacité à une recherche collective et à la forte interaction entre chercheurs allemands et français. Vue sous cet angle, la rapidité du développement de la sérothérapie de la diphtérie impose de s'interroger sur la nouveauté de pratiques scientifiques dont le succès va valoriser en France l'opérateur scientifique le plus efficace et le plus rigoureux, l'Institut Pasteur, mais dont la dimension est en réalité européenne.

UN TOUT PREMIER EXEMPLE DE SCIENCE EN RÉSEAU

Cette nouvelle orientation thérapeutique n'a pas été pensée, ce nouveau traitement n'a pas été conçu, miraculeusement, en quelques mois sur un coin de paillasse du laboratoire, comme pourraient le suggérer les commentaires rédigés dans la presse après l'annonce du succès de l'expérience par Émile Roux (1853-1933) au huitième Congrès international d'hygiène de Budapest, le 5 septembre 1894. Côté français, cette annonce avait été précédée par une communication préliminaire du même chercheur à Lille en mai 1894, mais passée semble-t-il essentiellement inaperçue du public. Les médecins allemands étaient de leur côté bien informés des résultats tout aussi spectaculaires obtenus à Berlin dans le traitement de la diphtérie par l'antitoxine spécifique, dont les premiers avaient été publiés par Behring en 1893 et dont la presse allemande s'était faite l'écho¹. En clair, dès mi-1893, le succès était « dans l'air ».

Le fait que les Français aient été mis en avant ne signifie nullement qu'il s'agisse d'une découverte « française » comme on l'a beaucoup affirmé à l'époque et comme on le dit souvent encore. Que cela ait été claironné en 1894 se comprend dans le contexte socio-politique courant des relations franco-allemandes de l'époque. Qu'on le soutienne encore parfois aujourd'hui n'est pas raisonnable. Cette méthode de traitement a en effet été mise au point dans le cadre d'une compétition serrée ainsi que d'une rivalité entre chercheurs français et allemands, au cours de laquelle les progrès ont été réalisés pratiquement en alternance dans les deux pays, avec cependant un net avantage pour l'Allemagne. On devrait d'ailleurs, avec Weindling², plutôt évoquer à ce propos une coopération internationale informelle qui ne dit pas publiquement son nom, mais dont il faut remarquer qu'elle se situe très loin de l'hostilité chronique entre Français et Allemands de l'époque que l'on met souvent en avant, et qui aurait

prolongé dans le monde scientifique et médical l'hostilité aiguë des années de l'immédiat après-guerre. En fait, il s'agit d'histoires parallèles, dans lesquelles les relations scientifiques et personnelles entre chercheurs berlinois et parisiens ont joué un rôle déterminant. La diphtérie n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'une attitude générale des chercheurs français vis-à-vis des universités allemandes, tout à la fois modèles et rivales³.

Ni français ni allemand, le traitement de la diphtérie s'élabore depuis l'année 1888 au moment de la mise en service du nouvel Institut Pasteur à Paris, qui coïncide, à cause du retrait de Pasteur du fait de la maladie, avec un changement de leadership scientifique. On notera enfin qu'aucun autre institut n'apparaît dans les débats : l'affaire de la diphtérie est purement franco-allemande, du moins entre 1888 et 1894, et concerne seulement les chercheurs regroupés autour de Koch et autour de Pasteur. Cette double référence ne sera pas l'occasion d'une nouvelle contestation publique des méthodes de l'un et de l'autre comme en 1881-1882 : elle montrera l'étendue du partage de connaissances, voire l'étendue de la connivence, entre chercheurs des deux laboratoires.

Lorsqu'on examine le contenu et la bibliographie des articles qui les décrivent, les découvertes sur la diphtérie qui se succèdent attestent du fonctionnement d'une sorte de réseau d'échanges entre les deux pays, dont l'existence ne peut surprendre d'ailleurs que ceux qui ignorent comment se développe un programme de recherche scientifique moderne, dont les résultats sont régulièrement publiés dans des journaux et non des livres, et qui circulent rapidement au sein des communautés de chercheurs. La communication scientifique est en effet très active et les instituts de recherche sont insérés dans un réseau de communication national et international scientifique efficace. Cela n'est nouveau ni en Angleterre ni en Allemagne qui possèdent depuis longtemps des journaux scientifiques et médicaux largement diffusés dans le monde entier. Ce l'est un peu plus pour la France, du moins en ce qui concerne la microbiologie, la presse médicale française étant également moins largement distribuée au plan international que l'anglaise⁴. Quoi qu'il en soit, les deux principaux laboratoires impliqués dans la lutte contre la diphtérie ne sont ainsi isolés ni l'un de l'autre, ni d'autres institutions, et un premier pont entre elles est celui de la publication des articles scientifiques.

En effet, l'Institut Pasteur et l'Institut des maladies infectieuses de Berlin publient beaucoup et régulièrement et ne réservent plus leurs résultats importants aux seules Académies. Les Français de l'Institut Pasteur publient leurs résultats surtout dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, certes créées en 1887 pour

valoriser les résultats de l'Institut, mais rapidement devenues la revue de référence française en matière de microbiologie générale et médicale qui faisait tant défaut auparavant, ainsi qu'un véritable journal international. Ils publient également dans nombre d'autres revues, comme la *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, ou les *Annales de Médecine légale* et divers autres journaux, moins diffusés et plus spécialisés en hygiène, assurant une diffusion des doctrines pasteurienne dans d'autres cercles que ceux de la « microbiologie avancée », en particulier auprès des médecins qui connaîtront ainsi très rapidement les avancées dans ce domaine. La microbiologie française qui « compte » les résultats de la recherche en laboratoire se publie en fait surtout dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. Les Allemands publient essentiellement dans des journaux établis depuis plusieurs années, les *Berliner Klinische Wochenschrift* (1864) et *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1875). Non seulement ces journaux étaient reçus dans les laboratoires allemands et français, mais ils y étaient lus et largement commentés, ce dont atteste la bibliographie des articles de Roux et Martin tout comme celle des articles de Behring dans la période considérée. En outre, la manière dont les articles étaient rédigés ne laissait pas de place à l'ambiguïté ou aux omissions dans la description des protocoles, deux attitudes qui auraient pu ralentir les progrès d'un compétiteur. Cela s'inscrit à l'opposé de ce qui avait pu se passer autrefois dans le cas des recherches sur la vaccination contre le charbon ou la rage⁵. Les détails des procédures expérimentales rendent les expériences reproductibles et les résultats même négatifs sont connus en quelques semaines au plus par la communauté intéressée. Il ne s'agit pas ici d'un constat anecdotique dans l'histoire des traitements des maladies infectieuses : on assiste en réalité, au tournant des années 1890, à la mise en place d'une véritable déontologie de la publication scientifique dans ce domaine biomédical dont les applications sont évidentes et potentiellement lucratives. Une controverse comme celle relative à la préparation et ses secrets, et au test des vaccins anticharbonneux, n'aurait eu que peu de chance de se développer de nouveau ni autour de la diphtérie ni d'ailleurs autour d'aucun composant du domaine microbiologique de cette époque.

Les congrès représentent le lieu où se font les échanges directs entre scientifiques, en particulier les congrès d'hygiène, devenus Congrès internationaux d'hygiène et de démographie en 1876. Ces congrès se tiennent tous les deux ou trois ans, et de nombreux aspects de santé publique y sont discutés⁶. Concernant la microbiologie et les maladies infectieuses, ces congrès sont des lieux de communication et de synthèse théorique, voire de débats

scientifiques très vifs comme celui de Genève en 1882, qui met radicalement en doute la méthodologie de Pasteur en matière d'atténuation de virulence et de vaccination. Concernant les mécanismes de réponse des organismes à l'exposition à un agent infectieux, un aspect de biologie fondamentale, une véritable controverse scientifique franco-allemande, apparaît au grand jour dans les congrès, par exemple lors du septième Congrès international d'hygiène de Londres en août 1891. Il s'agit de la confrontation entre les conceptions biologiques de Behring et celles de Roux reprenant à son compte celles de Metchnikoff, relatives aux mécanismes de défense de l'organisme contre des agents infectieux. Le congrès de 1894 voit l'exposé de Roux sur la sérothérapie et la discussion de ses résultats par ses collègues allemands. Le fait qu'ils soient essentiellement d'accord sur les procédures et les résultats vaut validation réciproque. Ces congrès d'hygiène sont le lieu de la manifestation publique des progrès accomplis, et de la divulgation de ces nouvelles méthodes.

En outre, les chercheurs passent de laboratoires en laboratoires. Des visites de scientifiques entre les deux laboratoires sont attestées. Metchnikoff et Yersin séjournèrent dans le laboratoire de Koch et y présentèrent leurs résultats, avec plus ou moins de bonheur au demeurant, comme le montrent les correspondances qui, dans les deux cas, décrivent avec humour le fonctionnement d'une sorte de « petite cour » autour de Koch. On peut en imaginer sans peine le symétrique à Paris. L'important est que Koch apparaissait aux yeux des chercheurs français comme la véritable référence en matière de microbiologie, l'autorité dont il est important de rechercher l'approbation. Réciproquement, plusieurs scientifiques allemands (au moins 8 entre 1887 et 1914, presque autant que d'anglais) ont travaillé à l'Institut Pasteur ou ont suivi le cours de « Microbie technique » de Roux. L'un d'entre eux, Hermann Duenschmann, a travaillé avec Roux en 1894 à la mise au point d'une méthode originale de production de sérums thérapeutiques fondée sur l'immunisation contre des extraits d'organes infectés, procédure que Roux utilisera à des fins vétérinaires jusque vers 1914 et largement relayée au Brésil par Domingos Freire dans ses tentatives de préparation de sérums contre la fièvre jaune⁷.

Des contacts personnels existaient entre scientifiques français et allemands, parfois même amicaux comme entre Behring, Metchnikoff et Roux, constituant un réseau informel personnel qui a duré au moins une dizaine d'années⁸. Les deux derniers étaient d'ailleurs parrains des enfants du premier. Cette relation réelle, manifeste dans les échanges de lettres, appartient nettement au monde de cette nouvelle valeur scientifique mise en évidence par Anne Rasmussen : les

amitiés internationales⁹. Bien que cette évolution s'inscrive ainsi dans un cadre plus général, on peut penser que ce changement dans les relations, inimaginable en 1885, a certainement été favorisé par le fait que l'influence de Louis Pasteur était nettement en déclin, et qu'elle était en voie de remplacement par celle d'un réseau scientifique et décisionnaire à tous points de vue différent du sien, celui de Roux et de Duclaux, qui ne témoignaient pas d'hostilité envers l'Allemagne mais la voyaient plutôt comme une sorte de modèle au plan de l'organisation universitaire et visaient à une qualité équivalente de travaux scientifiques.

Enfin, dans la mise au point et l'expérimentation du sérum antidiphthérique, plusieurs autres réseaux supplémentaires étaient en interaction forte les uns avec les autres dans chaque cadre national. Chaque laboratoire était au centre de réseaux nationaux, d'ailleurs presque identiques à Paris et Berlin. Par exemple, en France, Roux collaborait avec l'École vétérinaire de Maison-Alfort (Edmond Nocard¹⁰) et avec le service des maladies infectieuses de l'hôpital des Enfants malades (Grancher) tout comme l'institut de Berlin collaborait avec la Tierarzneischule de Berlin et l'hôpital de La Charité de Berlin ainsi que d'autres hôpitaux, à Leipzig notamment. Le réseau vétérinaire était imposé par le recours aux gros animaux, le réseau médical était imposé par l'expérimentation thérapeutique. La similitude de l'organisation dans les deux pays est ici imposée par la nature de l'expérimentation. La différence probablement la plus notable était que l'Institut Pasteur ne disposait pas de partenaire industriel tandis que l'institut berlinois avait établi des relations contractuelles avec les laboratoires Hoechst de Francfort-sur-le Main ainsi que Wernicke avec Schering à Berlin dès 1891. Cette différence est d'ailleurs certainement à l'origine d'une gestion profondément différente de la production des sérums, comme nous le verrons plus loin.

Les échanges n'étaient donc pas à sens unique mais le rôle de chacun des deux pôles principaux n'était certainement pas le même. La microbiologie allemande était à l'évidence pour les Français une sorte de référence intellectuelle en matière de méthodologie, sur laquelle on devait s'appuyer pour s'émanciper du flou et des incertitudes des vaccinations de l'époque de Louis Pasteur, et fonder à Paris une microbiologie moderne et irréprochable¹¹. Ce que les Allemands venaient chercher en France relève davantage du domaine de l'hypothèse. Cependant, la qualité du cours de *Microbie technique*, inégalée à l'époque en Europe, a certainement été un attrait important pour la formation de nombreux microbiologistes étrangers. Au plan des méthodes plus particulièrement développées à l'Institut Pasteur, on peut avancer le fait que les Pasteuriens

possédaient une compétence très marquée dans le domaine de la culture de bactéries *in vitro* dans différents types de milieux liquides, condition *sine qua non* de la production de bacilles et de toxines en quantités importantes. Cette compétence particulière faisait partie de la culture propre de l'Institut et en a été une marque à ses débuts. On a en effet assisté, depuis la création de l'Institut Pasteur, à la mise au point de nombreuses inventions : récipients originaux pour les cultures microbiennes, comme les fioles dites de Fernbach, conçus selon les caractéristiques physiologiques de chaque bactérie ; techniques d'oxygénation par circulation d'air stérile pour balayer la surface des cultures microbiennes ; dispositifs d'agitation de ces récipients dans des enceintes à température constante, etc. Certaines de ces améliorations apportées aux conditions de culture étaient publiées. Pour de nombreuses autres techniques, qui ressortissaient aux usages locaux ou à des tours de main, il fallait s'informer sur place. En d'autres termes, l'Institut Pasteur possédait un savoir-faire incontesté en ce qui concerne la production de bactéries. En outre, l'Institut Pasteur ne s'est pas révélé enclin à cacher son savoir aux autres institutions de recherche, mais au contraire à le démontrer par exemple lors du cours dit de « Microbie technique », dont l'appellation elle-même traduit l'importance apportée à l'enseignement des techniques de la microbiologie, et qui était ouvert à tous élèves et auditeurs libres¹².

Des collaborations entre scientifiques pour la réalisation d'un projet existent depuis longtemps. Il s'agit souvent d'une simple séquence de découvertes dans le temps, comme lors de la mise au point du baromètre de Torricelli et la résolution du problème du vide au XVII^e siècle, qui miment une sorte de coordination entre personnes. L'appel aux botanistes lancé par Pyramus de Candolle en 1821 pour établir la flore géographique autour du lac de Genève est en revanche l'exemple d'une sorte d'appel d'offres pour réaliser un projet scientifique qu'un seul ne peut faire aboutir. L'existence de multiples interactions entre chercheurs français et allemands pourtant engagés dans une compétition âpre, tant pour leur renommée personnelle que pour les conséquences médicales et financières d'un succès ou d'un échec¹³, ces échanges en ping-pong qui *in fine* constituent une somme de réseaux, est particulière à la diphtérie par son importance, sa qualité et sa durée. Il est assez remarquable d'ailleurs que cette collaboration informelle se soit développée en dépit de la présence antagoniste des deux fondateurs de la microbiologie, l'un allemand et l'autre français. Il est non moins remarquable que le modèle allemand ait été la référence.

L'ABANDON DE L'ATTÉNUATION PHYSIOLOGIQUE DE LA VIRULENCE MICROBIENNE

Au sein de la véritable effervescence intellectuelle qui entoure la microbiologie en train de se formaliser, il semble qu'un *changement de paradigme* traduise un mouvement profond qui modifie la manière dont les pasteuriens, du moins certains d'entre eux, vont concevoir la physiologie des microbes et celle des relations de l'hôte avec ces derniers. Sans un changement de nature des paradigmes de la recherche microbiologique menée à l'Institut Pasteur, Roux et ses collaborateurs auraient sans aucun doute été vite écartés de la compétition avec l'Allemagne. Il a fallu pour cela abandonner un élément doctrinal de Louis Pasteur concernant la physiologie microbienne, pour adopter une approche pragmatique inspirée de la chimie, conceptualisée en Allemagne.

L'expression « atténuation de la virulence » est largement en usage en 1880 pour désigner l'état physiologique de microbes pathogènes traités de telle manière qu'ils deviennent utilisables pour protéger un sujet contre le microbe virulent. La logique de la vaccination consiste en effet à induire un « état réfractaire » chez le sujet vacciné par le microbe atténué, à l'instar de la vaccination jennérienne utilisant une maladie bénigne, la vaccine, pour se prémunir contre la variole. On savait en effet depuis 1798 qu'un « état réfractaire » pouvait apparaître spontanément chez l'animal ou l'homme qui a survécu à une infection grave comme dans le cas du charbon, ou à une infection bénigne comme la vaccine ou la rougeole. On recherchait donc le moyen d'atténuer de manière stable la virulence des bactéries pathogènes pour les utiliser à des fins vaccinales.

Cela posé, ni la notion d'état réfractaire ni celle d'atténuation ne possèdent de définition précise au milieu du XIX^e siècle. On glisse simplement d'un emploi

vernaculaire à une connotation savante dans quelques écrits. Le sens qu'on lui donne n'est pas dépourvu d'intérêt. En 1865 par exemple, les notions d'état réfractaire et d'atténuation n'existent pas dans le langage médical courant. Cependant, dans le dictionnaire médical de Littré la notion de virulence se rapporte à un état altéré, dit virulent, de la matière organique : « On dit d'une humeur ou d'un tissu quelconque qu'ils offrent l'état virulent lorsqu'ils ont subi par catalyse isomérique une transformation telle que [...] ils ont acquis la propriété de transmettre la modification acquise aux tissus et humeurs avec lesquels ils sont mis en contact » (Littré et Robin, 1865, p. 1643). Cette définition est encore très proche de celle des miasmes. Le glissement du miasme au microbe ne va pas poser problème si l'on tient le microbe pour la formulation matérielle du miasme, celle que l'on recherchait depuis des dizaines d'années en capturant la matière organique transportée par les vents à la surface des marais. L'incarnation de la virulence dans un microbe n'acquiert de sens précis qu'après l'énoncé du lien microbe-maladie vers 1866. La virulence est celle du microbe pathogène, pas celle de l'organe affecté par le microbe. Mais qu'est-ce que cette virulence ? Est-elle un état particulier du microbe pathogène, au même titre que la forme atténuée en est un autre ? La « rupture de 1866 » introduite par le couple « un microbe-une maladie » ne va pas jusqu'à introduire des discontinuités irréversibles dans ces deux états du vivant. Une part de l'édifice intellectuel de Pasteur repose en réalité sur une sorte de continuité : virulence et atténuation sont deux états physiologiques du même microbe. C'est le milieu qui fait pencher vers l'un ou vers l'autre, c'est une affaire d'adaptation.

Or, pour vacciner, il faut d'abord savoir atténuer. Une des clefs de l'induction d'un état réfractaire chez un animal est donc la capacité du chercheur à diminuer voire abolir de manière stable et reproductible les propriétés de virulence du microbe responsable sans cependant lui faire perdre sa capacité à induire la résistance. La solution n'est ni simple ni unique. Pour Pasteur, qui se situe dans la grande tradition française de l'adaptation physiologique des organismes, l'atténuation ne peut être que le produit de l'adaptation du microbe à un nouveau milieu ou à un nouvel hôte. L'atténuation est un changement d'état physiologique du microbe. Sa virulence peut donc être atténuée par adaptation à un agent physique, comme la dessiccation dans le cas de la rage, ou la culture dans un milieu modifié, en présence d'oxygène dans le cas du charbon pour reprendre ici la stratégie initiale de Pasteur lui-même, par le changement d'hôte sur lequel on propage le virus dans le cas de la rage encore, etc. Si l'on y regarde de plus près, l'adaptation pasteurienne n'est pas différente par nature de

l'acquisition de l'état virulent par un organe du fait de sa maladie telle que la décrivait Littré. Pasteur reste bien à l'intérieur de l'idée de transformation des propriétés de la matière vivante, à ceci près que c'est du microbe qu'il s'agit. Paradoxalement, Pasteur resterait ainsi proche du contenu protéiforme de la théorie des miasmes virulents. Le cortège d'ambiguïtés sémantiques accompagnera d'ailleurs la notion d'adaptation microbienne jusque vers les années 1950¹⁴.

Un changement de paradigme majeur porte donc sur le contenu que l'on va donner à la notion d'atténuation de la virulence, et par conséquent sur les pratiques que l'on va mettre en œuvre pour y parvenir. Roux est parfaitement conscient que l'atténuation par adaptation physiologique de l'agent infectieux est trop peu reproductible, est trop instable, pour être utilisée à des fins vaccinales, en particulier chez l'homme. Il en est d'ailleurs conscient depuis l'affaire de la vaccination contre le charbon. Pour lui, la solution est ailleurs et elle est d'une tout autre nature : l'atténuation de la virulence se fera par voie chimique, à l'image des pratiques allemandes, par une modification de la bactérie qui introduit une discontinuité irréversible dans l'état du microbe pathogène.

D'où cela vient-il ? L'examen des publications montre que la période 1866-1888 n'a pas été un moment pendant lequel la conception pasteurienne de l'atténuation s'impose au monde scientifique, bien au contraire. Les progrès sont réalisés ailleurs. On établit que les agents infectieux sont tués par la chaleur et surtout par des substances chimiques comme le phénol, le formol, par de nombreux dérivés halogénés, utilisés pour la désinfection des locaux, instruments et plaies, et qui sont par conséquent la base de l'asepsie et de l'antisepsie, de la désinfection en général. La possibilité d'induire chez l'animal la résistance à la diphtérie apparaît ici comme une extension du champ pratique et théorique de l'antisepsie, tel qu'il était en construction entre les mains de médecins militaires allemands, vers le champ vaccinal. Jonathan Simon montre bien le lien qui unit désinfection et sérothérapie. Il décrit les tentatives menées en Allemagne par Emil von Behring de destruction interne de bactéries par divers désinfectants chimiques halogénés, comme l'iodoforme, introduits dans l'organisme en même temps que la suspension microbienne, dans une tentative visant à démontrer son hypothèse de « désinfection interne¹⁵ ». L'application locale de la procédure n'est pas novatrice en elle-même car elle rejoint les badigeonnages de la gorge avec des désinfectants puissants préconisés par les médecins, dans le droit fil des manipulations chimiques visant à limiter la croissance des pseudo-membranes. Il est même tout à fait possible que l'usage

de l'iodoforme lui-même ait été une pratique assez courante : l'iodoforme en poudre a été utilisé entre 1884 et 1888 avec succès semble-t-il pour lutter contre la diphtérie en pratique médicale de ville, sous le nom de *médication désinfectante*¹⁶. Cela posé, l'usage qu'en fait Behring va très au-delà de l'action topique. Behring, dit Simon, constate que l'on pouvait induire un état réfractaire vis-à-vis du bacille diphtérique lorsque l'exposition à l'agent infectieux virulent suit de quelque temps l'administration d'un mélange de bactéries et d'iodoforme. L'idée de vaccination contre l'agent atténué chimiquement est introduite. À Berlin, Behring et Shisaburo Kitasato (1852-1931) tirent parti de cette observation et montrent en 1890 qu'une protection contre la diphtérie apparaît chez l'animal contre la bactérie virulente et sa toxine lorsqu'on lui a injecté précédemment une suspension de bacilles et de toxine dont la virulence et la toxicité ont été atténuées *in vitro* par le produit chimique « désinfectant ». Si l'extension d'une telle procédure, encore aléatoire et toujours dangereuse, à un sujet malade n'est pas envisageable dans une dimension de prévention chez l'homme, le point essentiel acquis dès ce moment est qu'il est possible d'atténuer la virulence du bacille diphtérique par voie chimique, ici l'iodoforme, sans perte du pouvoir d'induction de l'état réfractaire chez l'animal auquel on injecte le bacille ainsi atténué.

Pour les Allemands, la découverte de l'atténuation du bacille diphtérique et de sa toxine par l'iodoforme se situe dans la logique de l'usage des produits antiseptiques halogénés ainsi que dans leurs recherches en chimie thérapeutique qui va les amener à synthétiser des substances actives contre des microbes et des parasites sans être trop dangereuses pour le malade (d'abord des colorants comme les Trypan Blaue et Trypan Rod, et plus tard divers dérivés organiques de l'arsenic, de l'antimoine et du mercure)¹⁷. En revanche, pour les Français, accepter cette procédure c'est abandonner la théorie de l'atténuation adaptative des microbes prônée par Pasteur, pour adopter l'atténuation chimique et donc suivre une logique toute différente. Certes, cet abandon était déjà bien amorcé par l'usage d'agents oxydants comme le permanganate ou le bichromate de potassium dans le cas de la procédure de Chamberland et Roux pour l'atténuation du bacille du charbon en 1881¹⁸. Mais la substitution qui s'opère ici dans les procédures pasteurienne n'est pas seulement le remplacement d'un agent par un autre. Il s'agit d'une différence de nature en ce qui concerne la conception que l'on se fait de la pathogénicité et de la virulence microbiennes : le remplacement de la tradition française d'une adaptation physiologique du microbe à un environnement, propriété par construction instable et

médiocrement définie, par une approche physico-chimique selon un protocole reproductible aboutissant à la modification chimique du microbe, propriété définie, essentiellement irréversible et reproductible. L'inactivation chimique ou physique des bactéries et des toxines deviendra la règle, l'adaptation à un hôte ou un milieu sera l'exception, le BCG en est un exemple.

On comprend mieux ainsi pourquoi, en dépit de l'énoncé spectaculaire de 1866, la science autour de Louis Pasteur s'est égarée durablement dans une dimension théorique sur la virulence et l'atténuation qui ne menait pas à grand-chose de réellement reproductible. On comprend mieux ces notions sinon étranges du moins peu quantifiables comme « traitement normal » ou « traitement intensif » de la rage. Pour que le savoir qui s'accumule se retourne contre la maladie, il fallait sortir du paradigme adaptatif pour entrer dans celui de la modification irréversible du vivant et, ce faisant, traiter les microbes comme des molécules chimiques modifiables par des réactions chimiques éprouvées.

Ce changement de paradigme survient avec l'installation des microbiologistes pasteurien sur le site de l'Institut Pasteur. Ce n'est pas un effet du « génie du lieu ». C'est plus probablement une manifestation d'un changement de leadership scientifique et la prise de pouvoir intellectuel par un groupe de chercheurs reconnaissant la validité des principes de Koch pour la microbiologie, et l'importance pratique et conceptuelle de la science allemande en particulier en chimie. Derrière ce changement de paradigme sur la nature de l'atténuation de virulence, se devine l'importance du lien avec la science allemande qui préfigure les orientations de l'Institut pour les cinquante ans qui vont suivre.

LES DEUX PARADIGMES POUR LA DÉFENSE CONTRE L'INFECTION

Cette même période est celle de la rapide émergence d'une science nouvelle, l'immunologie, qui s'enracine largement dans les études sur l'induction de l'état réfractaire, mais aussi également dans la zoologie et la biologie comparées. Cette émergence correspond à un débat fondamental sur le statut de l'organisme devant le microbe, illustré par l'affrontement théorique entre Behring et Roux lors du congrès international d'hygiène de 1891. Il faudra quelques années pour que l'on comprenne qu'il ne s'agit pas d'une opposition entre vrai et faux mais de la distinction entre deux existants : l'immunité innée et l'immunité acquise¹⁹.

C'est précisément autour de la diphtérie et du tétanos, en France comme en Allemagne, que des progrès décisifs sont réalisés à la fin des années 1880 et au tout début des années 1890 et que l'immunologie prend forme. Elie Metchnikoff (1845-1916), biologiste d'origine russe qui travaille à l'Institut Pasteur, y poursuivant des recherches sur la phagocytose initiées sur les invertébrés marins, montre en 1891 que les bactéries introduites chez un animal immunisé contre elles sont détruites par les phagocytes beaucoup plus efficacement que chez l'animal non immunisé. « Quelque chose » se produit dans l'organisme immunisé qui accélère l'élimination des microbes par ces cellules spécialisées, ce qui est d'ailleurs considéré comme une réponse adaptative de l'ensemble de l'organisme. De leur côté, Behring et Kitasato et leurs collaborateurs démontrent en 1890 que la protection induite chez la souris contre la toxine et la bactérie tétanique atténuées est due à un principe qui « neutralise » le bacille ou la toxine. Ce principe est contenu dans le sérum de l'animal immunisé, tandis qu'il est absent chez l'animal témoin. Point essentiel pour la suite de la mise au point de traitements antibactériens spécifiques, Behring et ses collaborateurs montrent que cette protection acquise par l'immunisation est transférable à cobaye

« naïf », c'est-à-dire non immunisé, par la simple injection du sérum extrait d'un cobaye qui a été immunisé.

Comment évaluer la part qui revient à l'organisme entier et celle qui revient au sérum ? Les résultats des chercheurs allemands semblent fonder l'affirmation de Behring que « tout » réside dans les propriétés du sérum, et rien dans les cellules. Pour eux, le principe neutralisant est un agent chimique. Comme l'injection de sérum ne provoque pas d'effets toxiques chez le sujet injecté, alors que nul ne savait quel était le destin de la toxine introduite dans l'animal à fins d'immunisation, une certaine protection contre une bactérie virulente et une toxine apparaît chez le receveur de sérum d'un animal protégé. Cette découverte fondamentale, dont la portée est immédiatement perçue par tous les protagonistes, sous-tend le principe d'un traitement de la diphtérie par injection du sérum protecteur d'un animal immunisé au sujet malade.

Le même résultat peut être interprété comme une potentialisation des capacités de défense de l'organisme receveur. C'est la position de Roux, qui sans doute légitime l'intérêt porté aux cobayes tests. La différence dans l'interprétation de ces mêmes résultats entre Français et Allemands est essentielle au plan de l'immunologie. La recherche allemande pose en principe que la réponse de l'organisme est acquise, et consiste en molécules neutralisantes contenues dans le sérum, les antitoxines. Pour Roux et Metchnikoff, il s'agit d'une réponse adaptative de l'organisme entier et non de parties individualisées de ce corps comme le sérum. On a récemment à ce propos développé l'idée d'un affrontement agressif entre deux cultures scientifiques dans le domaine de la défense antibactérienne des animaux : la française, accordant une part majeure à la phagocytose et aux cellules de l'organisme atteint, attitude dans laquelle on reconnaît l'influence de la biologie comparée ; l'allemande, dominée par le rôle exclusif du sérum dans la réponse défensive et dans laquelle on reconnaît l'influence de la chimie²⁰. Ces deux cultures existent incontestablement et la différence entre elles est parfaitement mise en évidence dans les conférences Nobel de Metchnikoff et de Ehrlich (tous deux reçoivent le prix en 1906, ce qui revient à reconnaître leur contribution réciproque et non pas opposée dans le domaine de l'immunologie) qui traduisent l'accent mis sur les molécules et les interactions entre elles pour Ehrlich, et celui mis sur la place des défenses naturelles dans une optique d'évolution des animaux pour Metchnikoff. La discussion de 1891 entre Roux et Behring reflète incontestablement cette différence mais, si cette différence est fondamentale au plan de la théorie immunologique, elle n'influe en rien sur la production vaccinale et l'usage du

sérum. Davantage, on peut y voir surtout un constat pragmatique chez Behring : la conception des défenses de l'organisme « à la française » n'est pas étudiable, donc « métaphysique », alors que le sérum, lui, peut l'être. Il est clair qu'en ce qui concerne la diphtérie, même si le débat Metchnikoff-Behring sur la nature des défenses antibactériennes va se poursuivre, le rôle de la phagocytose va s'effacer temporairement devant les travaux décisifs de Ehrlich sur la spécificité des anticorps du sérum²¹, ainsi que d'ailleurs devant la difficulté qu'il y a à étudier autrement qu'en observant sous le microscope les fonctions des cellules de l'immunité « naturelle » mises en avant par Metchnikoff. Cela n'en réduit cependant pas l'importance²². Roux va rapidement se rallier au pragmatisme allemand en matière de normes : il en fait clairement l'aveu avec les honneurs dans le même article de 1894 qui rapporte le succès de la sérothérapie : « À vrai dire, nous n'attachons pas beaucoup d'importance à toutes ces définitions compliquées [...] Cependant, il était nécessaire de parler de ces unités de mesure puisqu'elles sont employées à chaque instant dans les travaux allemands²³. » En clair, la méthodologie mise au point en Allemagne s'est imposée *de facto* à l'Institut Pasteur, mais sans reniement des positions théoriques sur la place de l'organisme intégré dans une réponse défensive. D'ailleurs, personne à l'époque ne sait quelle est l'origine des molécules antitoxines.

Pour un historien de l'immunologie, on observe qu'en moins de cinq ans on a réussi à distinguer les deux grands versants de la réponse immunitaire vis-à-vis d'un organisme étranger. Il s'agit de ce que l'on appellera l'immunité naturelle, ou encore innée, peu spécifique comme la phagocytose étudiée par Metchnikoff, et l'immunité acquise spécifique, véhiculée par le sérum de l'animal immunisé, découverte par l'école allemande²⁴. Cette distinction nominale est déjà contenue dans l'article de Roux de 1891. Ces deux pans collaborent à la défense de l'organisme, c'est le sens de l'observation de Metchnikoff sur la fragilisation des fausses membranes et de la phagocytose accrue du bacille diphtérique chez l'animal immunisé. Cette collaboration entre systèmes biologiques dans la défense de l'organisme n'a pas été reconnue comme telle à ce moment. Au demeurant, la rigueur de Ehrlich, les facilités expérimentales d'étude des anticorps et la séduction épistémologique des questions posées par ces derniers, spécificité et diversité, ont marginalisé rapidement les études sur l'immunité naturelle, beaucoup plus laborieuses. Il est intéressant de remarquer que, hormis pour ceux qui se sont intéressés aux macrophages et à la phagocytose, l'immunité dite naturelle n'est apparue qu'au cours des trente dernières années comme une ligne de défense efficace contre les infections. Depuis les années

1980, on démontre qu'elle est critique pour le montage de la réponse adaptative, que cette dernière n'est pas toujours efficace et qu'en outre la plupart des animaux, en pratique l'ensemble immense des invertébrés, résistent très bien à la plupart des infections tout en étant dépourvus d'anticorps. L'approche comparative de Metchnikoff a été largement réhabilitée par l'immunologie contemporaine.

Quoi qu'il en soit de cette incursion dans les périodes récentes, à partir de 1890, l'immunologie se développe comme une discipline scientifique autonome et ses progrès rejaillissent sur la science des sérums et des vaccins et sur l'ensemble de la prise en charge des maladies infectieuses, d'où une véritable explosion de tentatives thérapeutiques et vaccinales chez l'homme comme chez l'animal.

Le point important concernant l'Institut Pasteur est que le succès obtenu contre la diphtérie, même si le public ne fait pas la différence avec le succès contre la rage, est largement dû à l'abandon des positions théoriques de Louis Pasteur concernant la microbiologie et à leur remplacement par l'acquiescement aux stratégies expérimentales mises au point par les Allemands et, ce faisant, en dépit de la divergence concernant les mécanismes de défense de l'organisme, en contribuant à un modèle de l'approche scientifique des maladies infectieuses largement unifié et, de fait, accepté par tous.

UN CHANGEMENT D'ÉTAT DE LA MÉDECINE

L'enthousiasme devant un succès médical ne suffit pas à expliquer la rapidité de la diffusion de la méthode sérothérapeutique. Après tout, dix ans plus tôt, un fort mouvement d'opinion avait accompagné la vaccination antirabique sans pour autant bouleverser vraiment le regard porté sur la médecine. On est ainsi en droit de se demander ce qui, au-delà du goût pour les « dates-charnières », transforme l'année 1894 en une sorte de moment décisif dans l'histoire de la médecine, pour le public certes mais aussi pour les acteurs médicaux eux-mêmes. Peut-être tout simplement dans le cas de la rage était-on dans une dimension essentiellement symbolique, alors qu'avec la diphtérie on se trouve dans une dimension de réalité commune à tous, comme cela avait été le cas pour la variole au XVIII^e siècle. Le terme de modernité médicale utilisé ici ne renvoie pas à une notion épistémologique particulière : il est utilisé par défaut pour rendre compte de cette sorte de changement d'état qui s'opère en médecine autour de la sérothérapie en une sorte de brusque transition de phase qui fait que quelque chose dans la médecine a changé de nature. Le repérage des signes de cette modernité, dont on pourrait dire que chacun constitue également une nouveauté, dont certains sont déjà évoqués à plusieurs reprises dans ce texte, montre que ce qui a pu « transporter » les médecins qui assistaient au congrès de Budapest en septembre 1894 excédait le traitement lui-même : c'était toute la médecine dont ils pouvaient penser qu'elle allait être bouleversée par le succès, et peut-être, plus important encore, par l'invention de l'essai clinique contrôlé. La médecine allait connaître une véritable transition de phase, au sens physique du terme.

LA SÉROTHÉRAPIE, MODÈLE D'UNE NOUVELLE PRATIQUE MÉDICALE

Si l'on revient à la place qu'occupe la sérothérapie dans le développement des connaissances en biologie et médecine, il faut souligner que la mise au point de cette technique n'est pas seulement un moment particulier de la lutte contre les microbes. Elle est aussi un tournant dans l'histoire de la biologie en général et de la biologie médicale en particulier. Dans le paysage du combat contre les maladies infectieuses, une dynamique scientifique profondément différente de celle de la microbiologie « d'avant » dominée par la seule hygiène, se construit en effet à l'intérieur même de la lutte contre la maladie. En simplifiant, on peut avancer que la décennie qui précède était dominée à l'Institut Pasteur par la mise en œuvre des règles de Koch. C'est dans cette période que se situe cette sorte de révolution de palais qui oppose Pasteur à Roux et Chamberland à propos de l'atténuation du vaccin anticharbonneux et de son usage. On peut dire que la tension interne à l'Institut a visé à se conformer aux règles de Koch, à se rapprocher de la référence en la matière sans pour autant abandonner le mode d'être pasteurien¹.

LE SURGISSEMENT D'UN NOUVEAU CHAMP ÉPISTÉMIQUE

En revanche, entre 1888 et 1894, la totalité ou presque des recherches dans le domaine des maladies infectieuses est marquée par la nouveauté scientifique : ce sont les grandes lignes de la réponse d'un organisme à la présence d'un microbe, les grands traits de la réponse immunitaire, qui sont décrits. Comme le souligne Silverstein dans son *Histoire de l'immunologie*, les étapes cruciales dans la mise au point de la sérothérapie contre la diphtérie sont en effet chacune liées à une importante innovation scientifique ou technique² : distinction entre toxine et corps bactérien et donc complexité de l'action bactérienne ; début de caractérisation biochimique de la toxine ; procédures d'immunisation contre des substances solubles ; séparation des effets du sérum de ceux des cellules phagocytaires sur les bactéries et, de ce fait, distinction entre immunité acquise (adaptative) et immunité naturelle ; transférabilité de l'effet antitoxique par transfert du sérum. Très peu d'années plus tard, en 1896, Paul Ehrlich montre que la spécificité de l'efficacité du sérum est due à sa capacité de reconnaissance d'une cible unique, capacité remarquable dont on montre un peu plus tard qu'elle est due à une propriété des molécules d'anticorps contenus dans le sérum. C'est sur cette notion de spécificité de reconnaissance exquise, rendue par la notion de clé-serrure, que se bâtit le corpus de l'immunologie adaptative, qui vaudra à Ehrlich le Prix Nobel en 1908 qu'il partagera avec Ilya Metchnikoff, découvreur de l'immunité naturelle, après le prix attribué au véritable inventeur de la sérothérapie Emil von Behring en 1901. On mesure d'ailleurs l'impact de cette nouvelle science en constatant que, sur les treize Prix Nobel de médecine décernés entre 1901 et 1911, quatre sont directement liés à la microbiologie dont deux à la diphtérie, et deux autres sont liés à la parasitologie, tandis que le Prix Nobel de Chimie 1902 était attribué à E. Fisher, fondateur de

la chimie thérapeutique. On conçoit l'étendue et la nouveauté du champ épistémique qui s'est brusquement ouvert ainsi à la recherche en biologie voire en chimie, à partir de la mise au point du sérum antidiphtérique et la définition de ses propriétés puis de ses limites, si l'on songe à la chimie thérapeutique.

Ces nouveautés organisent une sorte d'axe autour duquel pivote la thérapeutique des maladies infectieuses, c'est-à-dire la nature même des moyens de la médecine et des attentes du public vis-à-vis de ces pathologies, un peu comme l'asepsie et l'anesthésie l'avaient été pour le domaine chirurgical, vingt ans plus tôt. L'état réfractaire et l'atténuation physiologique, notions floues, appartiennent au passé. On peut désormais parler « scientifiquement » d'immunité, de vaccination, de sérum, de cellules immunitaires, de chimie de la virulence. On peut en plus être efficace contre la maladie, ce qui n'est pas rien. L'immunologie, toute jeune et déjà couronnée par un vrai succès, va donc entraîner d'autres recherches médicales à sa suite ou à son image.

La généralisation du recours à la notion d'intégration « recherche bactériologique-production-applications médicales », à laquelle on assiste dans les institutions de recherche et les hôpitaux qui leur sont proches, est une conséquence de la mise au point du sérum et de ses conséquences épistémologiques et... financières. Largement amorcée en Allemagne dès 1890, un peu plus tardive en France, cette intégration témoigne de la rapidité de la pénétration de la microbiologie dans le monde hospitalier et le monde industriel, légitimant s'il en était encore besoin et amplifiant ainsi les procédures – irremplaçables – de l'hygiène. Il faut en effet garder en mémoire que, derrière les rodомontades des acteurs et des institutions d'avant la sérothérapie, les résultats obtenus contre les maladies infectieuses avec des préparations thérapeutiques ou vaccinales n'avaient en général pas été à la hauteur des proclamations de leurs auteurs. Derrière la rhétorique de l'époque, se cachaient des résultats parfois désastreux, comme celui de la tuberculine utilisée comme outil thérapeutique, ou discutables, comme les vaccins pasteurien, du moins avant que des améliorations significatives n'aient été apportées à certains d'entre eux. Les plaintes à propos de la faible efficacité du sérum anticharbonneux témoignent de la déception – relative car le vaccin possède une certaine efficacité – du monde agricole et, au-delà, de celle du ministère de l'Agriculture. Le succès réel obtenu en 1894 contre la diphtérie, l'efficacité réelle du médicament conçu entre 1888 et 1893, le caractère apparemment exemplaire de la démarche de Roux et de Behring, constituent par eux-mêmes une rupture magistrale avec la période

antérieure, qui va légitimer un mouvement en avant scientifique plus ample, et des espérances plus grandes de la part du public.

Incontestable succès sur une maladie humaine, fréquente, aiguë et sérieuse, la sérothérapie antidiphtérique est bien une « véritable » première. Gaston Calmette, dans son article du *Figaro* du 6 septembre 1894, ne s'y trompe pas. Ce succès récapitule et amplifie les résultats fragmentaires antérieurs, mais, surtout, il les transforme et leur confère une tout autre dimension : l'espérance de l'efficacité universelle des sérums contre les maladies infectieuses voire toutes les maladies. La sérothérapie, comme s'enthousiasme Landouzy dans son ouvrage rédigé en 1896 mais publié seulement en 1898, devient ainsi la bonne méthode, la méthode moderne de lutte contre la maladie, méthode que le médecin sait en plein développement seulement, mais que le public estime, lui, déjà ubiquitaire. On minimise en France comme en Allemagne la gravité des accidents de la sérothérapie, accidents parfois mortels comme le cas Langerhaus³ à Berlin. La sérothérapie ne doit pas connaître d'échecs.

Cette perception de la sérothérapie ne signifie d'ailleurs nullement que des résultats d'une importance semblable à la diphtérie vont suivre rapidement l'annonce de 1894. La réussite du traitement de la diphtérie reste en réalité longtemps une exception, sauf en ce qui concerne les sérums contre les venins⁴. En ce qui concerne les maladies infectieuses, on produit bien des sérums contre la tuberculose, la peste, la gangrène, les staphylococcies, le tétanos, la fièvre jaune, la syphilis, etc., en fait contre tout ce qui est microbien ou suspect de l'être comme l'écrit R. Bayeux dans une sorte de projection de la sérothérapie sur l'ensemble du champ médical de l'infection⁵. Les résultats obtenus sont le plus souvent médiocres, sauf en ce qui concerne le tétanos dont on précise progressivement les conditions d'utilisation de l'antisérum pour le rendre plus efficace. Cela n'entame cependant pas la confiance publique dans les vertus de l'injection du « sérum ». Cette confiance n'est d'ailleurs pas illégitime : une diminution même faible de la mortalité, ou encore du temps d'hospitalisation que ces sérums permettent parfois, n'est pas négligeable devant l'inefficacité des autres traitements dont la médecine dispose. Demande-t-on d'ailleurs autre chose de nos jours aux vaccins contre le paludisme ou le sida ?

Ce n'est donc pas seulement la lutte contre la diphtérie et les autres maladies infectieuses que bouscule la sérothérapie. Certes, cette dernière devient un modèle épistémologique de la lutte antimicrobienne à la fin du XIX^e siècle, relayé par le succès des vaccins qui vont marquer la santé publique au cours du siècle suivant. Mais elle représente bien davantage. Du diagnostic microbiologique

dans un laboratoire, qui permet enfin un diagnostic sans ambiguïté de la maladie, au traitement spécifique par le sérum, la démarche initiée autour de la diphtérie contribue à un renouvellement en profondeur des procédures de la médecine des maladies infectieuses, jusqu'au cœur de l'ergonomie des services hospitaliers comme on l'a vu avec Grancher et avec l'hôpital pasteurien. Elle devra désormais s'appuyer sur des démarches validées par le laboratoire d'analyse microbiologique, puis, le diagnostic posé, avoir de plus en plus recours à des médicaments spécifiques de la cause de la maladie infectieuse, que ce médicament soit le sérum ou qu'il soit bientôt les premières molécules antimicrobiennes de synthèse au tournant du xx^e siècle, issues d'ailleurs du constat que les sérums ne sont pas, loin s'en faut, toujours efficaces.

LE SÉRUM : UN MÉDICAMENT D'UN TYPE ENTIÈREMENT NOUVEAU

Le sérum s'inscrit également dans le mouvement plus vaste du changement de la nature dans les productions pharmaceutiques. L'après-guerre de 1870 connaît une expansion rapide de la prescription médicale de médicaments, de la demande et de l'offre des médicaments vendus en officine. Le nombre de ces dernières, 6 000 en 1875, dépasse 12 000 à la fin du siècle⁶. Même si la notion de « médicament » reste floue, une substance vendue en officine doit posséder une certaine caution médicale et scientifique, au moins depuis la Révolution française. La plupart des préparations à usage médical, remèdes et médicaments, sont dérivées de plantes et ont des effets admis ou reconnus sur l'état des malades. Le mouvement qui traverse la médecine et la pharmacie vers la fin du XIX^e siècle change rapidement la nature des médicaments vendus en officine. La logique de l'application à la thérapeutique des effets physiologiques et pharmacologiques d'une substance tend à prendre le pas sur les pratiques traditionnelles de santé. On en a vu quelques exemples dans les traitements de la diphtérie antérieurs aux années 1890. La chimie cherche à se substituer progressivement à la préparation officinale et à l'herboristerie. Les principes actifs des plantes, les alcaloïdes en particulier – on voit l'usage de la pilocarpine dès les années 1860 mais aussi celle de la strychnine et de la digitaline chez les diphtériques convalescents – et les antalgiques en particulier, tendent à être d'abord purifiés, puis produits par synthèse chimique, pour aboutir à des dérivés plus utilisables en thérapeutique que la substance naturelle. Ainsi, pour prendre un exemple classique, de feuilles de saule on extrait le principe actif, la salicine, en 1825. De la salicine on passe en 1838 à son acide, l'acide salicylique, plus actif, lequel est synthétisé *de novo* en 1897 et dont la forme acétylée est commercialisée sous le nom d'aspirine en 1899. La préparation de caféine,

théophylline, digitaline, cocaïne, morphine, et diverses autres substances d'intérêt médical, passe rapidement de la simple extraction à la purification puis la chimie de synthèse, d'abord imitation de la nature puis production de dérivés plus utilisables⁷. En même temps, les indications des substances à effet pharmacologique reconnu se sont affinées et les cibles thérapeutiques, qu'il s'agisse de symptômes ou de compensations pharmacologiques, sont progressivement définies et les posologies peuvent s'exprimer sous forme de valeurs quantifiées. Ce schéma d'évolution du médicament est très général, Bien installé en 1890, il traduit une évolution incontestable de la pharmacie vers l'usage de produits élaborés.

Le sérum antidiphtérique, que l'on trouve en pharmacie à Berlin dès l'été 1894 et en France à partir d'avril 1895 comme n'importe quel autre médicament, peut être dans un premier temps considéré comme faisant partie de ces médicaments nouveaux, moins remèdes au sens classique qu'agents pharmacologiques spécifiques d'une cible thérapeutique⁸, ici un médicament créé au laboratoire en réponse à l'étude de la réponse de l'animal au microbe. Ce médicament ne peut agir que sur une cible unique qui est le bacille diphtérique et sa toxine. Pour lutter contre une autre bactérie, il faudra élaborer un autre sérum. Le sérum est un médicament étiologique spécifique : un sérum est un médicament efficace contre une seule maladie infectieuse parfaitement définie au plan microbiologique.

Cependant, l'utilisation du sérum de cheval comme médicament possède une dimension singulière qui le sépare des autres substances biologiques à usage médical du moment : il s'agit en effet d'un produit d'origine animale, produit injectable destiné à un traitement précis chez l'homme. C'est une substance produite chez l'animal par la vaccination contre un agent pathogène. Si l'on porte le regard sur l'origine animale de ce médicament, la pratique pharmaceutique et médicale la plus proche de la sérothérapie serait l'opothérapie, c'est-à-dire l'usage thérapeutique d'extraits d'organes animaux (thyroïde ou testicules à l'époque) dont on a démontré qu'ils sont actifs pour pallier des déficiences pathologiques des mêmes organes chez l'homme. L'opothérapie médicale est en effet utilisée à peu près au même moment avec des extraits de thyroïde de moutons ou de porcs pour lutter contre le myxœdème et l'insuffisance thyroïdienne, et d'extraits testiculaires proposés en 1889 par Brown-Sequard comme cure de jeunesse pour compenser les effets biologiques du vieillissement. L'usage des extraits de cerveau, décrit par Zola en 1872 dans le *Docteur Pascal* comme remède contre la dégénérescence, traduit bien le côté

analogique et moderne de la perception de ce genre de médicament par l'opinion. Dans le cas de la diphtérie, le sérum est extrait du cheval et contient un principe actif contre le bacille diphtérique. Il existe donc une parenté au moins apparente entre sérothérapie et opothérapie. En tant que médicament de conception nouvelle, comme le sont les extraits d'organes, le sérum a induit une évolution réglementaire dans tous les pays où il est produit. Le législateur ne s'est pas trompé sur l'existence d'une parenté entre opothérapie et sérothérapie, puisque la loi du 26 avril 1895, qui permet enfin la commercialisation du sérum antidiphtérique, définit une nouvelle classe de médicaments d'origine biologique (sérums, toxines et microbes atténués, toxines et produits de l'opothérapie) et autorise leur usage sous le contrôle d'une même commission ministérielle (dite « Commission du sérum »).

L'analogie s'arrête là. Il existe en effet une différence de nature entre l'extrait d'organe et le sérum thérapeutique. Dans l'opothérapie, un extrait d'organe est réalisé, pourrait-on dire, selon les mêmes méthodes que celles utilisées par le pharmacien pour préparer des extraits de plantes. En outre, l'opothérapie est la transposition d'une connaissance physiologique de la fonction d'un organe vers un acte médical : si la thyroïde est déficiente, on cherche à la remplacer par un extrait de cet organe qui contient l'agent pharmacologique qui fait défaut. Le sérum est au contraire le produit final d'une chaîne d'interventions biologiques délibérées dans laquelle le cheval est considéré comme une machine biologique que l'on programme pour la production de sérum spécifique. Le cheval est ainsi transformé par les scientifiques en une sorte de « réacteur biologique », expression anachronique⁹, certes, mais parlante, tout comme une cuve de fermentation de levures ou de bactéries pour produire de l'alcool ou d'autres substances d'intérêt médical ou industriel. Le cheval est modifié pour produire le sérum thérapeutique souhaité.

Cet usage du cheval, comme producteur d'un nouveau « quelque chose » qu'il ne synthétise pas spontanément, place la production de sérum au même plan logique que les procédures biotechnologiques actuelles dans le domaine des substances biologiques à effets pharmaceutiques. On pourrait penser qu'il en était déjà de même pour les lapins de Pasteur, supports de l'atténuation du virus-vaccin et vecteurs de production du même virus-vaccin contre la rage. Mais la manière était moins évidente, plus aléatoire et moins reproductible et, de toutes manières, n'était pas industrielle. On pourrait objecter la vaccine utilisée pour prévenir la variole : mais la vaccine est une maladie bovine banale et le médecin

n'opère aucune transformation avant d'administrer la vaccine : il se borne à transmettre une maladie bénigne au sujet que l'on souhaite vacciner.

La production de sérum redéfinit donc le cheval comme une sorte d'appareillage intermédiaire dans la chaîne de production du médicament. À un animal sain on injecte une substance, c'est ici la toxine diphtérique atténuée, afin que l'organisme y réponde par la production d'une substance contenue dans son sérum, c'est-à-dire dans le milieu intérieur de l'animal, et capable de neutraliser les propriétés toxiques de la substance injectée. On fabrique ici de toutes pièces un outil nouveau qui sait faire la différence entre un agent microbien et son hôte et qui va donc guérir la maladie par éradication de l'agent causal : le sérum est actif contre le microbe et pas contre l'homme.

À ce point se manifeste un principe thérapeutique nouveau. Il se trouve que cette activité du sérum est différentielle de deux ordres du vivant, le microbe et le vertébré. Actif contre le microbe, le sérum ne porte atteinte ni au cheval qui le produit, ni à l'homme qui le reçoit. L'usage des sérums en général les place ainsi dans la grande famille des agents antibactériens en général, dotés d'une action différentielle : toxiques pour l'agent infectieux, inoffensifs pour le malade. La filiation avec la chimie des cibles thérapeutiques devient alors évidente. Jonathan Simon associe la production de sérum à la pratique militaire de la désinfection des plaies : la sérothérapie serait sous-tendue à son origine par la théorie de la désinfection interne formulée par Behring comme une extension à la pathologie interne du champ de l'antisepsie chirurgicale et donc du champ de la chimie des substances antiseptiques¹⁰. De fait, l'action du sérum qui détruit dans le corps un micro-organisme pourrait être tenue pour une sorte de désinfection biologique de l'intérieur du corps. Quoi qu'il en soit de cette sorte d'exégèse, ce n'est certainement pas un hasard si le sérum, d'abord fabriqué par des vétérinaires à Berlin, est produit à grande échelle en Allemagne dans une structure industrielle associée à une usine de substances pharmaceutiques préexistante fabriquant des substances chimiques actives contre des classes d'agents infectieux, comme le bleu de méthylène et surtout les colorants dérivés de l'aniline ; puis, au début du xx^e siècle, des dérivés organiques de l'antimoine et de l'arsenic et d'autres familles de molécules issues de la toluidine, utilisés contre les parasitoses et la syphilis. C'est que la logique médicale en est la même. Son développement aboutit à ce qu'il se mette en place en Allemagne, largement sous l'impulsion de Ehrlich, la grande figure de la sérologie en Europe, un couplage serré entre les deux stratégies complémentaires de la thérapeutique antibactérienne, celle de la chimie thérapeutique et celle de la

sérothérapie, la première visant à prendre le relais quand la seconde n'est pas suffisamment efficace.

Le monde des agents antibactériens a ainsi rapidement acquis cette double face, également très neuve. Ce couplage entre la sérothérapie et la chimie ne sera réalisé à l'Institut Pasteur qu'en 1907 avec la création du laboratoire de chimie thérapeutique dirigé par Émile Fourneau, chimiste organicien lui-même formé en Allemagne et fortement lié à l'industrie pharmaceutique naissante de la région lyonnaise.

L'INTRODUCTION DE NORMES DE QUALITÉ

L'utilisation de ce médicament d'un type entièrement nouveau qu'est le sérum a posé de nombreux problèmes originaux, comme la mesure quantitative de son activité antitoxique, la détermination de la posologie à utiliser ainsi que de l'appréciation des effets secondaires à son administration. Derrière la simplicité d'un énoncé tel que : « on injecte 20 cm³ de sérum de cheval dans l'abdomen d'un enfant avant tout diagnostic bactériologique » emprunté à Martin, ce qui était le traitement de tout entrant, se cache la maîtrise avant action d'un grand nombre de variables et celle de leur ordonnancement.

Cette maîtrise ne s'exprime plus en termes de procédés largement empiriques comme le traitement « normal » ou le traitement « intensif » utilisés pour spécifier la prise en charge de la rage, mais par la quantification de chaque étape et particulièrement de la dernière, avant la mise sur le marché. Pour des raisons liées à la théorie Roux-Metchnikoff sur la réponse de l'organisme entier à un germe infectieux, Roux ne s'engage que précautionneusement dans ces mesures auxquelles l'Institut Pasteur n'est pas préparé. Il s'y résout cependant : « À vrai dire, nous n'attachons pas beaucoup d'importance à toutes ces définitions compliquées [...] Cependant, il était nécessaire de parler de ces unités de mesure puisqu'elles sont employées à chaque instant dans les travaux allemands¹¹. » On va donc tout quantifier à Paris à l'image des Allemands. Le nombre d'étapes est impressionnant. Au départ de l'ensemble de la mécanique de production se trouve la bactérie. Or, chaque isolat de bacille diphtérique possède une capacité différente à sécréter la toxine, du moins avant l'adoption d'une souche de propriétés constantes. Cette capacité de sécrétion varie elle-même selon les conditions de culture du bacille. L'efficacité de l'inactivation chimique de la toxine est une réaction chimique dont il faut vérifier le produit, c'est-à-dire la

toxicité résiduelle de la préparation. Chaque cheval répondra de manière individuelle à l'injection de la toxine vaccinale et l'activité antitoxique pourra également varier d'une saignée à une autre du même animal. Enfin, la toxicité naturelle du sérum de cheval envers les humains est variable selon l'animal et selon la saignée¹². Face à cette variabilité intrinsèque de la préparation et des qualités des sérums, la mise en place d'un ensemble de mesures et de normes qualitatives et quantitatives de l'activité des sérums s'impose. Il faut donc définir des unités de pouvoir antitoxique, par exemple un millilitre de sérum contient x unités antitoxiques, donnée nécessaire enfin à la définition de la posologie. Ainsi, les temps de l'empirisme de la vaccination antirabique ont vécu : on injecte au malade la quantité de sérum contenant le nombre voulu d'unités antitoxiques qui neutralisent une quantité connue de bacilles et de toxine¹³. On a vu que l'ensemble de ces opérations était réalisé *in vivo* sur le cobaye. Mais la procédure implique au moins un standard interne de référence. À ses débuts, la normalisation était fondée sur la mesure de la capacité de neutralisation par le sérum, du pouvoir toxique des cultures bactériennes : c'est la méthode que l'on a décrite et le standard est la toxicité d'une suspension cellulaire. Assez rapidement, à cause de la variabilité de cette toxicité et de son instabilité, et face à la mise en place de normes exigeantes par l'Institut de Francfort, des sérums hyper-immuns de référence seront utilisés et distribués par les Allemands. Le standard de référence devient un sérum protecteur sélectionné auquel on compare le sérum que l'on vient de produire¹⁴. Tout cela permet de définir des unités internationales de pouvoir antitoxique, en usage dès 1896 en Allemagne, un peu plus tard en France, selon un processus de standardisation qui est également une première dans le domaine de la pharmacologie des réactifs d'origine biologique, mais dont on doit remarquer qu'il s'inscrit dans un mouvement général en thérapeutique de quantification des substances administrées¹⁵. Les protocoles utilisés peuvent toujours s'exprimer en millilitres de sérum injectés, l'important est que l'on sait si l'on a injecté 5, 10 ou 100 unités internationales. La comparaison de l'efficacité des traitements mis en œuvre devient alors possible, non pas seulement en termes de mortalité mais en termes de la meilleure stratégie de prise en charge du malade.

LE PREMIER VÉRITABLE ESSAI CLINIQUE D'UN MÉDICAMENT

En 1894, la notion d'expérience contrôlée, c'est-à-dire d'expérience possédant un contrôle négatif interne, la définition de l'échantillon auquel on n'applique pas la variation expérimentale est bien installée en physiologie et en médecine. Cette dernière méthode est utilisée pour tester les vaccins vétérinaires pasteurieniens comme le vaccin contre le charbon en 1881-1882 : on mesure la survie des animaux au sein du troupeau vacciné par rapport à celle observée au sein de celui qui ne l'a pas été. L'écart entre les deux nombres est supposé donner directement une appréciation de l'efficacité. Seuls les très grands nombres, recouvrant une grande diversité de modes naturels d'infection, peuvent être acceptés et emporter l'adhésion. Il n'en est pas absolument de même en ce qui concerne les essais thérapeutiques chez l'homme, comme le traitement de la rage. C'est qu'il est moralement inacceptable de ne pas soigner si l'on dispose d'un possible agent thérapeutique. La méthode est donc l'analyse de cas projetée sur l'historique de la maladie. Le cumul de réussites et d'échecs permet éventuellement de dégager une conclusion raisonnable quant à l'efficacité. On a vu ce qu'il en était dans la trachéotomie. Il existe en outre une très grande variation des cas individuels selon les maladies. Ainsi, dans le traitement antirabique, les nombres sont très faibles (la maladie est rare), on ignore si tous les mordus seront malades ou mourront : il n'y a donc pas de données « historiques ». Le délai d'accès au soin est très variable, tout comme la localisation et la profondeur des morsures. Il est enfin difficilement imaginable d'infecter délibérément des personnes vaccinées et d'autres non vaccinées utilisées comme contrôle négatif, pour vérifier l'éventuelle efficacité d'un vaccin contre cette maladie ! Dans le cas de la rage, on est en réalité dans la situation du développement logique d'une situation expérimentale. Le « virus-vaccin »

permet d'induire un état réfractaire préventif chez le chien et les expériences sont menées dans le cadre expérimental en vigueur. Il est exclu de tenter d'induire une prévention contre la rage chez l'homme, ne serait-ce que du fait de la rareté des cas mais aussi du fait de l'ignorance sur la dangerosité du réactif. L'appliquer à titre curatif chez l'homme est donc un pari risqué sur l'extension de ce qui était jusque-là strictement de l'ordre de la prévention à une tentative thérapeutique, en posant que, si le sujet a été mordu par un animal véritablement enragé et qu'il n'est pas vacciné, il mourra certainement, mais que s'il a été vacciné après morsure, il peut survivre, surtout si la « vaccination » débute très tôt, puisque la maladie incube plusieurs dizaines de jours. La fragilité du pari de cet essai clinique n'échappe à personne et la chance a voulu que les premières vaccinations de 1885 n'aient pas été suivies du décès des adolescents injectés. Cela posé, entre la description du résultat de la vaccination de plusieurs millions d'animaux contre le charbon et la réussite des deux premiers cas de traitement antirabique, il existe une parenté : l'absence de traitement statistique acceptable des résultats. Dans le cas du charbon, la force de l'évidence est liée à la différence entre grands nombres cumulés. Elle ne peut emporter la certitude de l'efficacité individuelle de la vaccination. Le bilan positif est tiré d'une moyenne elle-même issue de chiffres obtenus dans des circonstances très différentes les unes des autres. C'est en fait surtout l'opinion des éleveurs qui constatent que la vaccination contre le charbon diminue leurs pertes de manière significative qui étaye le succès, du moins après plusieurs années de difficultés. Dans ce dernier cas, ce sont les statistiques de divers ministères de l'Agriculture qui disent l'efficacité relative du vaccin bien avant Chamberland¹⁶. Dans le cas de la rage, c'est l'affectivité qui l'emporte, la conviction subjective du succès ; les plus grands nombres viendront plus tard selon la même logique que pour le charbon : les *Annales de l'Institut Pasteur* publient chaque mois le bilan des malades supposés rabiques entrants et de leur devenir ; N. Gamaleya publiera en 1887 le premier recensement de grands nombres définissant l'efficacité du vaccin contre la rage¹⁷. En outre, de nombreuses variables ne sont pas prises en compte dans les protocoles expérimentaux, de nombreux biais sont exclus de la discussion des résultats. Au fond, rien ne permet de considérer ces résultats initiaux comme statistiquement valides ; en tout cas, le résultat n'est jamais prédictible pour un sujet donné, et les protocoles sont difficilement améliorables. C'est avec le temps que l'efficacité s'impose... ou non. On voit bien dans ces exemples que les procédures de mesure de l'efficacité de ces agents thérapeutiques ou préventifs ne reposent pas sur une analyse quantitative réelle, mais sur un

affinement progressif des nombres, positifs et négatifs, à partir desquels se construit une opinion.

C'est précisément dans ce contexte que se situe l'expérimentation de 1894. Ce qui est novateur dans la lutte contre la diphtérie est le fait que Roux incorpore la dimension statistique dans le détail de la conception de l'expérimentation humaine qu'il mène, en tentant d'éliminer le plus grand nombre des biais subjectifs et objectifs possibles. Cela ne veut pas dire que les résultats soient rigoureusement prédictibles, et que la guérison puisse être garantie à la personne injectée, mais ils deviennent interprétables, statistiquement valides, et la thérapeutique peut donc s'améliorer en considérant ces chiffres. Roux se situe de plus dans une dimension thérapeutique et non dans le projet vaccinal, qui relèverait d'autres protocoles expérimentaux¹⁸. La logique statistique de Roux porte d'abord sur la définition des groupes d'enfants étudiés, des cohortes constituées. Comme on l'a vu, la pratique de l'examen bactériologique des prélèvements de gorge permet de séparer les enfants diphtériques en deux groupes bien définis sur une base microbiologique (diphtérie pure ou bacilles associés). Les fausses diphtéries sont écartées. Les enfants de chaque groupe retenu pour l'expérimentation sont à leur tour répartis en deux lots : l'un qui recevra le sérum, l'autre qui ne le recevra pas. On accepte donc l'idée de ne pas traiter. Certes, de nombreux biais persistent en dépit de la définition des cohortes. L'essai positif est réalisé dans le meilleur service de Paris, à l'hôpital des Enfants malades dans un quartier aisé, et l'essai négatif dans l'ancien hôpital Trousseau, dans un quartier d'artisans de l'est parisien, moins favorisé. Les conditions de santé initiales et celles de l'hospitalisation ne sont certainement pas les mêmes. Cela dit, les procédures médicales suivies sont en principe identiques dans les deux hôpitaux. Les essais sont menés en hiver, période réputée difficile pour la prise en charge de la diphtérie. Les résultats ne sont pas analysés mathématiquement à l'époque – ils ne pourront l'être qu'au début du xx^e siècle. Il ne s'agit donc que de comparaisons numériques après discussion des échecs du traitement, mais l'écart entre les deux groupes paraît suffisamment important pour être reconnu comme significatif et donc justifier la généralisation du traitement. Les Allemands ne procèdent pas autrement à Berlin. En dépit de ses limitations, l'administration de sérum antidiphtérique constitue ainsi très probablement un des premiers essais thérapeutiques sur l'homme qui ait été réellement contrôlé en essayant d'écarter, dans la mesure du possible, la subjectivité de l'expérimentateur. Il ne s'agit pas, cependant, d'un essai randomisé au sens moderne du terme ; des différences d'hôpital, de médecins,

d'origine sociale des malades, etc., peuvent interférer avec le résultat. La mise en place d'essais cliniques réellement valides prendra quelques années de plus. Le premier véritable essai clinique randomisé du sérum antidiphtérique sera en effet réalisé quatre ans après la publication princeps, en 1898, par Johannes Fibiger (1867-1928), un médecin de Copenhague¹⁹. Par bonheur, les résultats de Fibiger confirment ceux obtenus par Roux²⁰. L'efficacité de la sérothérapie antidiphtérique ne sera plus remise en cause. Seuls les effets secondaires feront désormais l'objet de critiques.

Il faut savoir qu'il est tout à fait possible que le sérum n'ait pas été le seul responsable du déclin de la mortalité par diphtérie que notent tous les auteurs entre 1890 et 1900. Plusieurs d'entre eux ont avancé que la période d'expérimentation correspondait à une période d'endémicité de souches bactériennes de relativement faible virulence, contre lesquelles le sérum a été particulièrement efficace. Un argument voisin avait d'ailleurs été utilisé pour rendre compte de l'efficacité de la vaccination antivariolique à la fin du XVIII^e et au début du XIX^e siècle. De fait, en Europe occidentale, la fréquence et surtout la gravité de la diphtérie étaient semble-t-il en décroissance régulière depuis les années 1880. La sérothérapie est intervenue dans cette période. À l'inverse, la sérothérapie s'est révélée faiblement opérante lors d'épidémies massives en Russie et en Italie du Nord, à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, et cela en dépit d'un approvisionnement suffisant en sérum efficace. Ce constat a d'ailleurs permis d'affiner les protocoles thérapeutiques en pratiquant les injections massives précoces, sans attendre le diagnostic microbiologique. Toutes ces raisons peuvent expliquer pourquoi le « signal positif » de la sérothérapie a été en quelque sorte amplifié par les circonstances, et cela de telle manière qu'il n'a pas perdu de sa force « subjective » même lorsque le traitement a été confronté à des situations épidémiques particulièrement dramatiques. D'une certaine manière, on peut conclure que les années 1894-1898 ont permis d'imposer comme une certitude l'efficacité de ce traitement. Du fait de tous les signes de modernité scientifique que l'on vient de décrire, s'est imposée dans le public la certitude que la sérothérapie était bien emblématique de la médecine scientifique moderne, celle qui utilise un médicament entièrement nouveau, éprouvé par une approche non moins novatrice.

La nouveauté perd plus tard de sa fraîcheur. Ce qui prouve encore davantage la part de subjectivité dans l'appréciation portée sur la sérothérapie est le changement de discours du corps médical au moment où débute les premières expériences de vaccination contre l'anatoxine diphtérique. Ce ne sont pas tant les

accidents de sérothérapie, de nombreuses améliorations ayant été apportées au sérum, qui relativisent l'importance du sérum. La nouveauté médicale est ailleurs. En 1926, dans sa thèse de doctorat portant sur la vaccination, Georges Muffang écrit : « L'admirable sérum antidiphthérique de Behring et de Roux ne constitue qu'un pis-aller dans la lutte contre cette maladie. Il s'en faut que les résultats de la sérothérapie antidiphthérique soient pleinement satisfaisants²¹. » C'est que l'on n'observe plus d'amélioration dans les résultats : la mortalité chez les diphtériques déclarés reste toujours de l'ordre de 10%, comme elle l'était au début du siècle. Le relais doit être pris par une meilleure approche. À défaut de molécules, ce sera la vaccination déjà expérimentée au moment de la rédaction de la thèse de Muffang. La sérothérapie antidiphthérique reste un recours thérapeutique même après la généralisation de la vaccination et de l'antibiothérapie. La recrudescence épidémique de la diphtérie qui a suivi la dislocation de l'URSS et de ses services sanitaires a démontré, dans les années 1990, l'importance persistante de la sérothérapie pour la prise en charge des malades.

L'INSTITUT PASTEUR, ACTEUR MAJEUR DE LA SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE

Si la sérothérapie antidiphthérique a pu être brandie comme l'étendard de la nouvelle médecine en Europe, on a vu qu'il est difficile d'y trouver une caractéristique qui la situerait comme une production purement « pasteurienne ». La comparaison de ce qui s'est passé à Berlin et à Paris permet de conclure que cette attribution est liée moins à un succès particulier de la sérothérapie elle-même en France qu'à la méthode apparemment imparable mise en œuvre pour l'éprouver, au caractère apparemment philanthropique de la production de sérum et, un peu plus tard, à la construction d'un hôpital gratuit pour tous les malades, et donc *in fine*, à la place presque immédiatement prise par l'Institut Pasteur dans la santé publique, le tout marqué du signe de la médecine nouvelle scientifique et servi par une politique de communication remarquablement efficace. Aucun de ces éléments, pris isolément, n'est vraiment caractéristique de l'Institut Pasteur. En revanche, leur intégration dans le cadre de l'activité de l'Institut Pasteur constitue bien une démarche, peut-être d'ailleurs la véritable spécificité pasteurienne, qui a consacré l'Institut comme acteur majeur de la santé publique et de la nouvelle médecine en France, interlocuteur privilégié de l'État dans ce domaine et fondateur des biotechnologies pharmaceutiques en France.

LA CONSTRUCTION DU DROIT DE REGARD PASTEURIEN SUR LA SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE

L'Institut Pasteur tire immédiatement parti de l'ouverture vers la santé publique offerte par le traitement de la diphtérie, pour sortir de son identification au seul traitement de la rage. Avec le succès de l'expérience menée conjointement par l'Assistance publique et l'Institut Pasteur en 1894, avec le service gratuit pour la ville de Paris puis avec la production en masse de sérum, l'Institut Pasteur propose plus qu'un traitement : il propose une stratégie en matière de santé publique qui tranche avec les procédures antérieures en la matière, mais qui en revanche s'intègre parfaitement dans l'organisation de l'hygiène publique qui est alors en cours de mise en place. Ce que l'Institut Pasteur propose est une prise en charge thérapeutique collective, en attendant une prévention vaccinale que l'on entrevoit à terme.

Pourtant, la diphtérie, toute sérieuse qu'elle était, n'était pas une des grandes maladies contre lesquelles l'hygiène publique s'organisait alors. C'est le succès de la sérothérapie qui assure son passage du statut de maladie fréquente et grave mais prise en charge individuellement à celui de maladie dont la prise en charge va revenir à la collectivité. Le fait est là : généraliser la sérothérapie revient concrètement à envisager, au-delà de la nature de la maladie elle-même, la prise en charge simultanée d'un grand nombre d'individus malades par le biais de l'administration d'un médicament, le plus souvent au travers d'une hospitalisation.

L'approche sérothérapique par la collectivité d'un grand nombre de malades et leur entourage se révèle profondément différente de celle qui prévalait parmi les hygiénistes. De manière schématique, on peut dire qu'à partir d'observations et de cartes de distribution des maladies épidémiques et endémiques dans les villes,

les régions et même au sein des services hospitaliers comme l'avait fait Grancher en 1889, les hygiénistes proposaient des faisceaux de recommandations d'organisation et un ensemble évolutif de règlements sanitaires, dont la réalisation était prise en charge par les différentes instances d'hygiène des hôpitaux, villes, départements et armées en France, et par les autorités portuaires en général dans le cadre du commerce international. L'antisepsie avait introduit une dimension rationnelle supplémentaire, mais, comme l'écrit Jorland¹, les recommandations sont toujours les mêmes : faire circuler l'air et l'eau, désinfecter dès que le lien entre microbes et maladies est établi. La lutte contre les odeurs pestilentielles reste d'actualité en 1890². On ajoutera « isoler », proposition récurrente en milieu hospitalier mais qui peut s'étendre à d'autres lieux selon les cas. L'organisation proposée par ces règlements est souvent raffinée, mais le savoir-faire nécessaire à sa mise en œuvre est relativement simple. Que cette dernière ait été lente et aléatoire est un autre problème³. Le point est que la responsabilité des opérations peut être distribuée, et son coût supporté par les collectivités locales, tout comme peut l'être la mise en œuvre de moyens matériels et la mise à disposition des personnels nécessaires.

Il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit d'utiliser un médicament comme instrument de santé publique ou, si l'on préfère, comme instrument d'une réponse collective à la maladie, immédiatement pensée en termes d'égalité devant l'accès au traitement. Dans le cas de la prise en charge d'une maladie épidémique sur fond d'endémicité, comme la diphtérie, on ne peut ni facilement ni rapidement déléguer à une ville ou à un département la production du sérum pour leurs administrés, ne serait-ce que parce que des compétences scientifiques et techniques avancées sont requises pour la production et le contrôle de qualité de l'agent thérapeutique. On ne peut pas non plus déléguer à des non-médecins la prescription voire l'injection d'un sérum⁴. On reste entre spécialistes médecins pour produire, pour normer et pour administrer, et l'on vient de créer les conditions de la transformation de la diphtérie en maladie « publique »

En tout état de cause, la France peine à se doter d'un système pharmaceutique d'aide à la santé publique. Ainsi, en dépit de la catastrophe qu'a représentée l'épidémie de variole pendant la guerre de 1870, on ne connaît pas l'obligation de vaccination contre cette maladie avant la loi du 15 février 1902. La production de la vaccine antivariolique et sa distribution ont été assurées par l'Institut de la vaccine créé par Ernest Chambon en 1864, puis par l'armée, mais cette production reste longtemps peu accessible au public, ce qui explique sans doute en partie le retard pris à la décision de rendre la vaccination obligatoire.

L'exemple de la quinine illustre parfaitement la défaillance devant l'administration d'un médicament. Cette substance antipaludéenne, d'usage pourtant relativement simple et connu depuis le début du XIX^e siècle, suppose une organisation de production et de distribution qui n'a été réussie qu'en Italie, mais certainement pas, en dépit de lois réputées contraignantes comme celle de 1910, en Corse où sévit pourtant un paludisme grave, vrai problème d'hygiène publique⁵.

Or, face à la diphtérie, l'Institut Pasteur offre en quelque sorte un service « clefs en mains ». Cette situation a facilité la transformation de l'Institut Pasteur en partenaire incontournable de l'État en cette matière. La question s'était posée pour la vaccination antirabique en 1885. Mais d'une part la rage n'était pas un problème d'hygiène publique et d'autre part il y a été répondu par une vague de créations de plusieurs centaines d'instituts antirabiques dans le monde, sous le contrôle dans le cas le plus fréquent, des facultés de médecine, et tous dotés d'un personnel spécialisé « emprunté » à ces dernières ou formé par elles. Il existait un couplage direct entre structure de production du « virus-vaccin » au laboratoire de recherche et structure médicale de consultation, de vaccination et de suivi, dont l'Institut Pasteur à Paris est le prototype. L'ensemble peut rester relativement léger, presque artisanal. En outre, la faiblesse du nombre de cas limitait toute velléité de rentabilité économique. La vaccination antirabique a pu rester non lucrative et artisanale, et l'Institut assurer un service de type public, parce que son coût réel restait supportable pour une structure hospitalière ou une structure de recherche comme l'Institut Pasteur, d'autant que cette dernière en tirait l'essentiel de son prestige.

La production de sérum antidiphtérique n'est cependant pas la première tentative industrielle de l'Institut Pasteur. Dans le cas du vaccin à usage vétérinaire contre le charbon de 1882-1883, Chamberland avait créé en 1886 une structure autonome de l'Institut Pasteur au plan administratif chargée de la production et de la commercialisation du vaccin anticharbonneux, la Société de vulgarisation du vaccin charbonneux⁶. Que cette société ait été éphémère, qu'elle ait rencontré de très grandes difficultés parce que le vaccin n'était pas au point ne doit pas masquer le fait qu'il s'agissait d'une première tentative d'organisation, tant sur le plan de la production que sur celui de la vente, d'une société commerciale destinée à la valorisation d'un vaccin de l'Institut Pasteur et dans laquelle ce dernier disposait *de facto* (et déjà) d'un monopole de fabrication et de contrôle. Mais il s'agissait d'une production à usage vétérinaire dont le but

visait essentiellement à faire baisser la mortalité statistique des animaux, et pour lequel les effets secondaires n'avaient pas grande importance.

C'est avec le traitement de la diphtérie qu'une véritable problématique de production de type industriel d'un agent biologique défini par des normes contraignantes s'impose en France à l'Institut Pasteur et s'impose de la même manière à d'éventuelles autres structures de production. Il se pose alors également le problème de la nature du lien entre le laboratoire concepteur, le laboratoire de production, et le vérificateur des normes utilisées, ce dernier étant seul garant de l'homogénéité en termes de qualité, de substances qui ne sont pas produites « à la paille » par une seule institution. En d'autres termes, si une véritable logistique en matière de production et de distribution est nécessaire – et nous avons examiné comment elle s'était mise en place à l'Institut Pasteur –, l'intervention d'un tiers normatif garant de sa qualité devrait également être organisée. En outre, la seule garantie du renom ne suffit plus pour assurer la qualité d'un médicament et des soins : une garantie de qualité nationale est nécessaire. Pourtant, l'Institut Pasteur reproduit ici le modèle de la rage et réussit le couplage production-normalisation sous son égide, sans tiers extérieur sauf d'une faible manière la Commission des sérums, toute acquise à l'Institut. Cette opération de couplage au sein de l'Institut Pasteur de ces deux logiques, *a priori* indépendantes et d'ailleurs gérées de manière indépendante en Allemagne⁷, s'est opérée en deux temps, et cela de manière apparemment délibérée.

UNE POLITIQUE DE COMMUNICATION EFFICACE

En effet, une fois le succès de la sérothérapie démontré dès avril 1894 et les ébauches d'une production industrielle mises en place à Grenelle à partir de l'été de la même année, une campagne de presse active, bien pensée et bien menée, assure simultanément le succès du financement. Mais elle ne se limite pas à une souscription pour lutter contre la diphtérie : elle détermine l'orientation dominante de l'Institut Pasteur

Il est difficile de ne pas y voir la réalisation d'un projet de communication. Au cours des semaines qui suivent l'annonce faite à Budapest, la presse se fait l'écho de cette percée thérapeutique. L'émotion suscitée est considérable. Cependant, le traitement de cette information par la grande presse varie selon les titres. Le journal *Le Temps* du 6 septembre 1894 ne consacre qu'un tiers de colonne au congrès de Budapest et s'attache surtout aux noms de la délégation française et aux fastes de la séance inaugurale. Peut-être les pasteuriens vont-ils dire tout ce qu'ils savent sur la diphtérie ? L'accent est mis sur les « défaites » successives (?) que l'école allemande aurait connu au cours des congrès antérieurs. On ne voit pas bien de quoi il s'agit, peut-être le rapport de Chamberland de 1887 sur le charbon ? Il ne sera mention des résultats de la sérothérapie que quelques jours plus tard.

C'est l'inverse dans les colonnes du *Figaro*. Gaston Calmette publie le 6 septembre, donc le lendemain même de la communication de Roux, en première page du *Figaro*, un long article intitulé « La guérison du croup à l'Institut Pasteur⁸ ». Ce papier très documenté replace avec précision la lutte antidiphtérique dans le cadre plus général de la lutte contre les maladies infectieuses menée par l'Institut Pasteur. Sa publication est trop proche de la communication de Roux et l'article est trop précisément documenté pour n'avoir

pas été préparé à l'avance et mis sous embargo jusqu'à cette communication. Comme Gaston Calmette (1858-1914) est le frère aîné du pasteurien Albert Calmette (1863-1933), un proche de Roux déjà connu pour la production en Indochine de sérums antivenimeux, on peut sans grand risque avancer l'hypothèse d'une concertation. La lecture de l'article montre qu'il remplit aussi une autre fonction que de seulement rapporter les résultats de Roux et de ses collaborateurs. Bien entendu, les résultats de l'expérience menée à l'hôpital des Enfants malades et à l'hôpital Trousseau sont rapportés en détail et commentés. Le lecteur en retiendra deux chiffres, ceux qui sont efficaces au plan de la communication : un effondrement de la mortalité infantile de 50% (moyenne des quatre années précédentes) à 8% (parmi les sujets traités pendant les trois premiers mois de l'année 1894). Le résultat emporte la conviction. On tient cette fois-ci le bon traitement. En conséquence, il serait immoral que ce traitement ne soit pas étendu à tous les diphtériques de France. On ne peut plus se contenter, écrit Calmette, de l'actuelle production artisanale de sérum. Le sérum du « brave petit cheval breton » immunisé par Edmond Nocard contre la diphtérie à partir de décembre 1891 a peut-être pu suffire pour mener à bien l'opération « Enfants malades » de Roux. Mais pour que ce traitement puisse être offert à tous, il faut beaucoup plus de chevaux, une production industrielle du sérum par cette cavalerie, et assurer la distribution. Gaston Calmette demande un effort collectif pour que tout malade puisse bénéficier du nouveau traitement. Il gomme le fait que la ville de Paris s'est déjà organisée depuis juin 1894 pour la production de sérum à Grenelle en utilisant l'Institut Pasteur comme expert, mais sans lui laisser, semble-t-il, de marge bénéficiaire. Pour Calmette, l'histoire débute le 6 septembre 1894. Il faut donner à l'Institut Pasteur les moyens de poursuivre et amplifier son action. L'État n'est là que pour aider l'Institut Pasteur, pas pour prendre en charge la diphtérie. La prise en charge de la diphtérie est l'affaire de l'Institut Pasteur. La demande d'aide financière est explicite et pressante.

L'article du 6 septembre 1894 est également beaucoup plus que la formulation, très importante en tout état de cause en tant qu'application à la santé du principe d'égalité de la République, du droit de tous à l'accès au traitement et donc de la nécessité de la mise en place des moyens nécessaires. L'article de Calmette définit le cadre d'une politique de recherche en santé publique concernant les maladies infectieuses, et indique les objectifs à atteindre. Pour le lecteur du *Figaro*, seul l'Institut Pasteur a la capacité d'en être le moteur. L'article rend clairs au public des énoncés qui visent à le convaincre de l'importance de la médecine nouvelle et du fait qu'en France c'est l'Institut

Pasteur qui en est le fer de lance. Cet article, précis, chiffré, bon descriptif de la méthodologie de la préparation du sérum et de la sérothérapie, de son test et de ses normes, est certes un article de communication scientifique dans un journal de grande diffusion, mais surtout, il témoigne du profond changement qui s'opère en médecine. Il s'agit d'un manifeste en faveur de la nouvelle médecine, de sa rigueur liée à sa démarche scientifique et de son efficacité, deux images fortes dont l'Institut Pasteur est présenté comme le garant. Calmette énonce un programme beaucoup plus ambitieux de lutte contre les maladies infectieuses et, en ce sens, l'article doit être considéré aussi comme un véritable manifeste en faveur de l'Institut Pasteur, ses réussites et surtout ses promesses.

Dans ces conditions, la victoire sur la diphtérie est transformée par le journaliste en un simple exemple parmi d'autres dans le paysage des épidémies et des maladies infectieuses endémiques et exotiques sur lesquelles l'Institut Pasteur s'affaire. Le lien est affirmé entre la recherche sur la rage, qui a permis la fondation de l'Institut Pasteur, et la recherche sur la diphtérie et les autres maladies encore invaincues. C'est le début du mythe de la continuité pasteurienne. Car *Le Figaro* apprend aux Français que l'Institut Pasteur n'a pas attendu pour s'occuper des autres maladies qui les menacent. Calmette leur associe des noms de pasteuriens prestigieux et ses martyrs. Elie Metchnikoff s'occupe du choléra à Paris. D'ailleurs, Pierre Thuillier a été envoyé par Pasteur étudier la maladie cholérique et en est mort à Alexandrie. Alexandre Yersin est en train d'identifier le microbe de la peste en Asie. D'autres travaillent sur la phtisie, le tétanos, et poursuivent les travaux sur la rage. Triompher de la diphtérie et des autres maladies infectieuses est donc la mission de l'Institut Pasteur « dont le public ne soupçonne ni l'importance chaque jour plus grande ni le dévouement ».

Calmette franchit un pas supplémentaire en appelant l'État à s'impliquer en associant à l'Institut Pasteur un hôpital où les malades atteints de maladies infectieuses, toutes classes sociales confondues, seraient soignés. Argument imparable, ce serait agir à l'image de l'Allemagne qui a créé dès 1890 un tel hôpital près de l'Institut dirigé par Koch à Berlin, doté de 5 millions de marks par l'empereur Guillaume lui-même. Calmette devance en quelque sorte l'affirmation de la nécessité d'un hôpital spécialisé tel que le préconise Roux dans la livraison à venir des *Annales de l'Institut Pasteur*⁹. Il faut noter que l'Allemagne, derrière l'affirmation de Calmette que la découverte du traitement de la diphtérie est française, ce qui n'est clairement pas si simple, on l'a vu,

apparaît nettement comme une source d'inspiration, sinon comme un modèle, hommage réel mais aussi référence à l'adversaire bien utile dans le cas présent.

Le relais de cette campagne médiatique du *Figaro*, qui va être martelée quotidiennement jusqu'à la fin 1894, est pris par la presse illustrée avec par exemple la gravure qui conforte l'image d'une sérothérapie emblème d'une médecine familiale, sereine, associée à Roux. Le dessin de Lionel Royer publié en première page du *Petit Journal* du 24 septembre 1894 décrit une situation qui n'a pas existé encore, et est d'autant plus informatif qu'il vise l'identification du lecteur aux parents d'enfants frappés de diphtérie. Dans la chambre d'un enfant malade sont réunis une garde, témoin un peu en retrait mais intéressé, le petit malade, le Docteur Roux, le père et la mère de l'enfant. Roux injecte le médicament dans l'abdomen de l'enfant, tandis que le père, désespéré, lève les yeux au ciel. La mère, agenouillée dans une attitude suppliante, regarde Roux intensément. La mère met sa confiance dans cette médecine dont Roux est en quelque sorte l'apôtre qui prêche en milieu familial. Une gravure de la même époque (Pierre-André Brouillet) entend montrer un autre aspect de cette nouvelle médecine. Nous sommes, dit la légende, dans le service de Grancher. Un groupe d'hommes en blouse blanche entoure le lit d'un enfant auquel on injecte le sérum. Le geste est le même que dans *Le Petit Journal*, mais l'atmosphère rendue est très différente. La scène reflète la gravité de l'instant, l'injection, et le sérieux de la maladie. Mais le tableau reste serein : celui qui regarde la gravure sait désormais que l'enfant va guérir de sa maladie à l'hôpital. Roux y est également en bonne place. Le décodage est facile : Roux, le savant pasteurien, porte en lui la gravité et l'efficacité de la sérothérapie, l'emblème de la nouvelle science médicale. Une gravure allégorique de Meyer de 1895 montre Roux écartant d'une seule main le dragon du croup qui menace un enfant dans les bras de sa mère. Une gravure de B. Moloch est plus imaginative : Roux, une ampoule à la main, tient sur son autre bras un enfant malade, étouffant, rouge, tandis que la diphtérie, monstre au visage pustuleux sur corps de serpent, cherche à arracher l'ampoule salvatrice. Le buste de Pasteur est en arrière-plan. L'allégorie de Charles Maurin, une peinture des Hospices civils de Lyon, montre Roux au centre d'une composition graphique qui est réminiscente d'une résurrection d'entre les morts et d'une assemblée d'anges¹⁰. Roux est devenu un véritable saint laïque, héraut d'un Institut Pasteur pourfendeur de maladies. C'est d'ailleurs l'image que ses biographes vont méthodiquement construire ultérieurement et qui d'ailleurs persiste¹¹. Les politiques pourraient-ils ne pas céder devant tant de bienfaits manifestes et une si belle revanche sur

l'Allemagne ? Et pourquoi d'ailleurs ne céderaient-ils pas ? Au nom de quels principes ?

La référence à l'Allemagne faite par Calmette est doublement habile. La lutte contre la diphtérie se situe autant dans le domaine sanitaire que dans le domaine économique. Il faut se souvenir que la France est, dans le domaine de la pharmacie et de la chimie, dans une dimension profondément inégale vis-à-vis de l'Allemagne. L'analyse du commerce extérieur des produits chimiques montre que la France exporte des substances brutes et importe des produits chimiques finis. Il ne s'agit donc pas seulement de rattraper le temps perdu alors que la Farbwerke Hoechst de Francfort commercialise du sérum antidiphtérique depuis août 1894 et les ventes sont déjà un fort succès commercial¹². Il est urgent de mettre au point une réponse nationale, non seulement pour répondre aux besoins, mais également afin de ne pas laisser le champ libre, encore une fois, aux producteurs allemands et à leur efficacité.

Cette urgence explique en partie pourquoi l'Institut Pasteur est projeté sur le devant de la scène industrielle, alors qu'au début septembre 1894 il ne dispose que de quelques chevaux chez Nocard à l'École vétérinaire de Maisons-Alfort. En outre, la tradition de production industrielle et de distribution est faible, voire nulle, à l'Institut Pasteur. C'est tout le contraire de Hoechst, fabricant connu de produits chimiques dont plusieurs substances à usage médical et en particulier d'antipyrétiques, auquel Berlin s'est associé. Or, il n'y a pas eu en France de politique d'association de l'Institut avec le secteur industriel, et pour cause, il n'en existera pas avant le début du xx^e siècle lorsque Pasteur et Poulenc s'associeront. En revanche, Roux a déjà montré qu'il avait su organiser la production de Grenelle pour la ville de Paris. Calmette ne laisse pas le temps de poser la question de la création d'autres structures de production : le producteur *doit* être l'Institut Pasteur. *Le Figaro* n'attend pas l'éventuelle réponse financière de l'État : il met immédiatement à profit l'émotion publique pour lancer le 20 septembre 1894 une souscription sur le modèle de la souscription pour l'établissement d'une institution de lutte contre la rage de 1885. L'État ou un industriel, s'ils avaient eu la velléité d'assurer la production de sérum, auraient été pris de court. La souscription pose en principe que le producteur de sérum sera l'Institut Pasteur. C'est d'ailleurs immédiatement vers lui que le département de la Seine s'était déjà tourné pour le « service gratuit » aux hôpitaux de l'Assistance publique. L'État suiveur se bornera d'ailleurs à abonder la somme collectée à la hauteur de 100 000 francs (environ 350 000 euros). Ce n'est pas rien, mais cela survient bien tard.

On doit souligner la différence de nature entre les deux souscriptions. Celle de 1885 avait été lancée par l'Académie des sciences et possédait un caractère officiel dépourvu d'ambiguïté. Celle de 1894 est purement privée. On ne peut que noter cette ingérence de l'initiative privée résolument indépendante de l'État, lequel tente de mettre en place sa propre politique de santé publique, en faveur de la production d'un médicament non encore autorisé, et cela par un producteur également privé et de surcroît mal préparé au passage du laboratoire à la production industrielle ! Rien de cela ne paraît pourtant constituer un problème comme on l'a vu. L'annonce que tout a été mis en place constitue « Les étrennes du *Figaro* » du 1^{er} janvier 1895¹³. L'Institut Pasteur va donc pouvoir répondre à la demande. Producteur du sérum, bientôt d'autres sérums, il est devenu *de facto* l'interlocuteur exclusif ou du moins très préférentiel de l'État dans ce domaine de la santé. Il est assez clair que cette sorte de coup de force est à bénéfices réciproques : les hygiénistes de la direction de l'hygiène publique ne peuvent rien trouver à redire à un tel succès, non plus que les médecins hospitaliers. Pourtant, on aurait pu imaginer que la Direction de l'hygiène aurait au moins pu chercher à contrôler la qualité des réactifs comme ce fut le cas en Allemagne.

UN CONTRÔLE DE QUALITÉ DÉFINI PAR LE PRODUCTEUR LUI-MÊME

Ce ne sera pas vraiment le cas, même si les apparences sont sauvées. Notons que l'on peut d'abord fonctionner sans normes sans gêne apparente : l'usage de sérum fait par l'Assistance publique dans les hôpitaux parisiens entre septembre 1894 et février 1895 n'est pas borné légalement. On doit donc le tenir pour encore expérimental, si tant est que 50 000 doses distribuées puissent être tenues pour un usage purement expérimental... Nous avons eu l'exemple d'une utilisation de sérum en Auvergne dès novembre 1894. En d'autres termes, le sérum produit par l'Institut Pasteur était administré bien avant que le cadre formel ne soit établi.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de ce nouveau médicament est validée par trois décisions et autorisations administratives qui en permettront un usage réellement thérapeutique. Elles surviendront en février 1895 sous la forme d'un décret fixant le volume unitaire de distribution du sérum, 20 cm³ au prix de 6 francs par dose unitaire (environ 20 euros), puis le 26 avril 1895 pour l'autorisation légale de commercialisation de ce nouveau type de médicament, enfin en plaçant le contrôle de qualité le 15 mai 1895 sous la responsabilité d'une commission *ad hoc*. La loi stipule également que seuls les établissements autorisés pourront produire le sérum. Mais la commission est fortement en faveur de l'Institut Pasteur et des méthodes pasteurienne : à côté des membres de droit comme le secrétaire de l'Académie de médecine et les représentants du Conseil consultatif d'hygiène, on trouve les grands hygiénistes comme Brouardel et Proust, des pasteurien comme Nocard, Straus, Duclaux et Grancher, Chantemesse, etc. Il n'est pas vraiment surprenant que l'Institut Pasteur ait été le premier établissement agréé pour la production de sérum. Comme la commission a reçu

délégation pour évaluer la qualité des producteurs, *de facto* le contrôle de qualité est délégué sinon à l'Institut Pasteur du moins à une commission qui lui est entièrement favorable.

Le sérum antitoxine se trouve ainsi en officine et est distribué à d'autres hôpitaux que ceux de la région parisienne, en quantités suffisantes à partir du printemps 1895. Le retard de production sur l'Allemagne est comblé par un mouvement dont l'État est essentiellement absent, sauf en ce qui concerne, c'est bien le moins, le contexte réglementaire. Cela n'est pas un point mineur, les apparences de l'autorité et du pouvoir de l'État, en fait de la Direction de l'hygiène publique, sont sauvées, et l'efficacité de la production apparaît sous le contrôle de cette même commission d'État, même si, dans les faits, tout est passé entre les mains de l'Institut Pasteur. Le tour de force de Calmette et de Roux, du journaliste associé au scientifique, a été d'abord d'affirmer l'Institut Pasteur comme producteur principal de sérum, puis de le transformer en producteur d'un sérum normé tout en étant en même temps garant de cette même norme. Tout sérum doit être expertisé et l'expertise est réalisée sinon à l'Institut Pasteur du moins dans sa sphère d'influence. On crée ainsi un monopole de fait de l'Institut Pasteur. De plus, cela revient en pratique à exclure le compétiteur allemand du domaine commercial français, quelle que soit la qualité des sérums produits.

LA MARGINALISATION DE LA PRODUCTION DE SÉRUM EN DEHORS DE L'INSTITUT PASTEUR

Les articles du *Figaro* du 6 septembre 1894 et du 1^{er} janvier 1895 encadrent ainsi une période de quatre mois pendant lesquels l'Institut Pasteur, fortement sollicité mais dans l'incapacité de répondre à la demande autre que parisienne, organise le plus rapidement possible la production en masse de sérum. Jonathan Simon estime que ce délai de quatre mois a été une période à risque pour la crédibilité de l'Institut Pasteur et d'ailleurs aussi pour la médecine¹⁴. D'autres producteurs auraient pu occuper l'espace libéré par la carence de l'Institut Pasteur dont les efforts, à ce moment, sont tournés vers le service gratuit. C'est, selon Simon, la raison pour laquelle l'Institut se serait résigné à laisser des producteurs locaux s'implanter dans diverses villes. Cette conclusion est loin d'être établie. D'abord, l'Institut Pasteur a immédiatement commencé à produire à Grenelle. Ensuite, au plan technique, il ne faut pas oublier qu'il s'écoule nécessairement plusieurs mois entre le début d'immunisation d'un cheval et le moment où il produit un sérum protecteur. Pendant ce temps, on procède à des immunisations répétées avec la toxine et la bactérie atténuées puis virulentes, et on teste régulièrement l'activité protectrice du sérum. Il faut également recruter le personnel compétent. Enfin, la qualité du sérum doit être approuvée par la commission. Les productions de sérum à Rouen par Ch. Nicolle, à Nancy par G. Macé¹⁵, à Lille par A. Calmette, et à Genève¹⁶ sont de bons exemples du temps nécessaire à la mise en place de petites structures de production bien que bénéficiant du prêt de chevaux déjà immunisés à l'Institut Pasteur. Ce sont en même temps de bons exemples d'un biais en faveur de proches de l'Institut Pasteur. À titre de comparaison, la production gérée par les municipalités de New York et de Philadelphie ne devient efficace qu'au printemps 1895.

L'annonce faite à Budapest a en réalité pris au dépourvu d'autres éventuels producteurs, sauf les Allemands qui mettaient au point le même médicament selon les mêmes procédures mais avaient dès 1892 noué des liens serrés avec plusieurs industriels¹⁷. Il y avait donc une certaine logique pour l'Institut Pasteur à d'abord s'appuyer sur des écuries existantes de la ville de Paris, en assurant une production financée par un tiers, non lucrative, mais confortant la position pasteurienne. C'est ensuite Marnes-la-Coquette, donc un espace purement pasteurien, qui a surtout bénéficié de la souscription et permis le développement de l'industrie pasteurienne.

L'ensemble de la démarche fait penser à une stratégie méthodique visant à occuper le terrain de la santé face aux maladies infectieuses, et à y imposer, y implanter l'Institut Pasteur. Rien n'évoque une fébrilité devant la crainte de ne pas pouvoir répondre à la demande et être supplanté par d'autres producteurs ou acteurs de santé.

Il n'y a en réalité pas eu de temps perdu pour l'Institut Pasteur. Le délai de quatre mois était nécessaire pour acheter les animaux, les installer dans les écuries appropriées, adapter les locaux pour mettre en place l'infrastructure de vaccination, de collecte et de conditionnement du sérum. Il fallait aussi quelques mois pour mettre en place les tests de toxicité et de protection, produire la toxine et le bacille en quantités suffisantes et les atténuer, commencer l'immunisation des chevaux, tout cela au profit exclusif de l'Institut Pasteur. Pendant ce temps, Grenelle répondait aux besoins immédiats. La dimension matérielle n'est pas la seule; il fallait également disposer de personnel qualifié. Or les scientifiques déjà en poste à l'Institut Pasteur, en particulier Louis Martin, assurent la production de bactéries et de toxines, leur atténuation et le contrôle de qualité. Il ne restait qu'à recruter des palefreniers, ce qui n'a pas dû poser problème. En tout état de cause, l'Institut Pasteur ne pouvait guère aller rapidement au-delà de ce qui a été mis en place pendant le dernier trimestre de 1894, et aucune institution en France ne pouvait aller plus vite et, d'ailleurs, n'est allée plus vite.

Finalement, le résultat obtenu est la preuve que Gaston Calmette avait raison, et que la manœuvre avait parfaitement réussi. L'Institut Pasteur a relevé le défi de la production industrielle et, *in fine*, reste le producteur principal de sérum à usage humain. Les autres structures distribuées sur le territoire sont certes autonomes et gérées par les autorités locales, les facultés de médecine en particulier qui sont garantes de leur qualité sur le plan médical, mais leur production restera marginale. En outre, l'Institut Pasteur contrôle *de facto* directement ou indirectement ces structures de production, car il est majoritaire

au sein de la commission de la diphtérie qui octroie les autorisations de production au su de la qualification des producteurs, souvent eux-mêmes formés à l'Institut Pasteur, comme Macé à Nancy ou Nicolle à Rouen, sans parler d'Albert Calmette (le frère de Gaston) à Lille.

L'Institut Pasteur est donc à la fois lieu de recherche, lieu de production, participant au contrôle et à la normalisation des produits, à la fois juge et partie de la politique sanitaire en matière de prise en charge des maladies infectieuses sur l'ensemble du territoire. La sérothérapie de la diphtérie et les développements qui suivront, en particulier la construction de l'hôpital, transforment l'Institut Pasteur en un acteur idéalisé de la santé publique en matière de maladies infectieuses en France, structure de droit privé garante d'une partie de l'hygiène publique, mais partie très considérable finalement lorsqu'on constate la place prise par des pasteuriens et leur influence, Roux en tête, dans les structures décisionnaires de l'hygiène en France. La situation ne changera guère jusqu'à la Grande Guerre, ce qui peut paraître surprenant, dans la mesure où aucun autre sérum véritablement efficace, sauf d'une certaine manière le sérum antitétanique, ne sera produit entre-temps. La position de l'Institut paraît ainsi largement liée à cet *impetus* initial du succès de la sérothérapie antidiphtérique, puis aux positions institutionnelles occupées par les Pasteuriens du fait de ce succès et de leurs recherches.

La position singulière de l'Institut Pasteur dans le domaine biomédical et la santé publique en France s'enracine ainsi moins dans la rage et le charbon que dans la sérothérapie antidiphtérique. Sa prééminence dans le domaine de la santé publique est initialement due à la réussite de la sérothérapie antidiphtérique et à la maîtrise scientifique et médiatique d'Émile Roux. Elle sera ensuite confortée par les innovations initiales de Ramon, la participation considérable de l'Institut Pasteur à l'effort de guerre au travers de fourniture d'expertise, de sérums et de vaccins, et avec divers vaccins efficaces contre la typhoïde, très tôt, puis la diphtérie, le tétanos, la tuberculose, etc., tous produits de l'Institut Pasteur. Considéré d'un autre observatoire, on peut lire également, dans ce succès de l'Institut Pasteur se substituant à l'État dans ce domaine de la santé publique, une sorte de faiblesse structurelle de l'État en matière de santé publique, faiblesse déjà soulignée par d'autres. Cette faiblesse lui fait avoir recours au secteur privé, comme à l'Institut Pasteur pour les sérums et vaccins et, plus tard, à la Fondation Rockefeller pour la lutte contre la tuberculose à partir de 1917, relayée par le Comité national de défense contre la tuberculose (CNDT), puis la tentative de la même fondation de création d'un Institut d'hygiène à Paris en

1924 qui achoppe sur des problèmes de financement, et enfin la lutte contre le paludisme en Corse à partir de 1924¹⁸, en lieu et place de structures nationales peu ou pas efficaces.

L'INSTITUT PASTEUR, « MODÈLE FRANÇAIS » DE LA LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

À partir du moment où le passage à la production semi-industrielle de sérum est un succès – Bayeux évoque le chiffre de 230 000 doses vendues en 1895 et 1896 –, la place de l'Institut Pasteur vis-à-vis des institutions médicales et du Comité consultatif d'hygiène a changé de nature. Elle s'organise autour de son rôle dans la lutte contre les maladies infectieuses en général et dans l'hygiène publique. La recherche que l'on dirait de nos jours fondamentale, dans de nombreux domaines de la microbiologie se poursuit, bien évidemment, mais l'Institut Pasteur apparaît désormais comme le champion français de la lutte biologique – on dirait de nos jours biotechnologique – contre les microbes et est devenu l'associé obligé des comités d'hygiène civils et militaires.

Ce statut privilégié si clairement établi en France vaut-il aussi hors de France ? En d'autres termes, l'Institut Pasteur est-il, dans ses actions entreprises dans la lutte contre la diphtérie et d'autres maladies infectieuses, un modèle pour d'autres États que la France, et pour d'autres institutions ? Après tout, l'Allemagne était encore davantage à l'origine de la mise au point du sérum antidiphtérique. La réponse à ces questions, nullement évidente en 1894, va s'imposer en très peu de temps : l'Institut Pasteur se propose, est institué, comme le modèle français de production des sérums et devient une sorte de représentation idéale de la lutte contre les maladies infectieuses.

L'ENSEIGNEMENT PASTEURIEN, PORTE-PAROLE DU SAVOIR-FAIRE FRANÇAIS

La présentation de l'Institut Pasteur que fait Gaston Calmette dans *Le Figaro* du 6 septembre 1894 est déjà fortement évocatrice de la position où il entend placer l'Institut Pasteur dans le champ international¹. On campe la victoire comme française tout en plaçant l'Allemagne, une fois de plus, comme adversaire en même temps que modèle. La sérothérapie antidiphtérique y est attribuée à Roux ; elle est l'un des nombreux projets de l'Institut Pasteur, engagé dans une bataille sur tous les fronts des maladies infectieuses. Le compétiteur scientifique des chercheurs pasteurien est l'Allemagne de Koch, dont le rôle est minimisé mais cependant reconnu. Cet affichage intentionnel d'une opposition entre deux instituts identifiés à deux grands personnages de la recherche médicale qui s'étaient violemment opposés l'un à l'autre quinze ans plus tôt tend à reconduire l'image de pratiques antérieures de travail secret et de rivalités voire de plagiat, comme celles que l'on a connues pour le vaccin contre le charbon en 1881. Elle tend surtout à délimiter une zone d'influence française et une zone d'influence allemande. Il était parfaitement dans l'air du temps d'annoncer un triomphe du « Génie français » sur l'allemand. Se placer sur le terrain de la revanche sur l'Allemagne était cohérent pour le politique et pour la sensibilité du public, mais il s'agissait pourtant déjà d'un anachronisme en ce qui concerne le monde scientifique et, plus largement, le monde universitaire. L'atmosphère avait profondément changé entre 1880 et 1890, et le jeu des institutions, la nature de la recherche scientifique et la circulation des publications scientifiques avaient défini de nouvelles règles : au travail individuel et souvent secret avait succédé la circulation des informations dans

plusieurs réseaux formels et informels. On est entré dans un espace fait plus de compétition que d'hostilité.

Cependant, qu'ils le veuillent ou non, les scientifiques étaient devenus *de facto* des acteurs et des instruments d'une politique d'influence qui les dépassait mais dont ils chercheront à tirer profit. Déjà, les missions envoyées en Égypte en 1883 pour étudier le choléra doivent moins se penser en terme de recherche de la connaissance que dans le cadre des enjeux de la présence française, anglaise et allemande, au Moyen-Orient. Les études de Yersin et de Simond sur la peste à Hong-Kong et à Calcutta visent à étendre l'influence française en Extrême-Orient, et les difficultés qu'ils rencontrent avec l'administration britannique attestent bien de l'enjeu largement non médical de ces travaux. Avec la sérothérapie et son développement industriel, les institutions sont donc engagées dans la recherche de ce marché tant intellectuel qu'économique que sont les zones d'influence de la France et de l'Allemagne, puisque ce sont ces deux pays qui sont sur le devant de la scène dans ce cas particulier. En d'autres termes, si aspect nationaliste il y a dans l'affaire de la diphtérie, il a largement trait au positionnement des activités scientifiques et industrielles au sein des zones d'influence recherchées par chaque pays.

Les « meneurs historiques », que sont les laboratoires à Berlin et à Paris, organisés autour de Koch et autour de Pasteur, sont chacun au centre d'une première zone d'influence qui leur est propre : hôpitaux et écoles vétérinaires, lieux où les méthodes de la microbiologie médicale sont mises au point et transmises par des enseignements qui n'existent encore nulle part ailleurs dans les facultés de médecine. L'enseignement est certainement l'un des points sur lesquels peut s'appuyer une politique d'influence scientifique. Sur ce point, le « Cours de microbie technique » de Roux créé en 1887 a une bonne longueur d'avance en terme de prestige et d'audience internationale. Les listes d'élèves montrent un recrutement extrêmement diversifié en terme d'origines géographiques. En particulier, on note, à côté d'un impressionnant contingent russe assurément lié à l'importance prise par Metchnikoff à Paris, autant d'auditeurs venant d'Allemagne que d'Angleterre, huit pour la première et neuf pour la seconde entre 1890 et 1900². Les Allemands ont à leur tour trouvé le chemin de l'Institut Pasteur. En sus d'un enseignement des derniers développements de la microbiologie, le cours sert d'amplificateur aux méthodes utilisées pour mettre au point la sérothérapie. L'évolution du nombre d'auditeurs dans la période qui encadre le lancement de la sérothérapie est particulièrement informatif sur ce dernier point. Le nombre des auditeurs, des élèves qui

s'ajoutent aux élèves régulièrement inscrits sans cependant recevoir de diplôme, est de 15 lors de la session de mai-juillet 1894. Lors de la session de novembre 1894-janvier 1895 le nombre d'auditeurs passe brusquement à 105, contre 25 élèves. Le registre des cours ne donne plus leurs noms et leur nationalité, et mentionne qu'il s'agit de médecins français et étrangers venant s'informer du traitement sérothérapique de la diphtérie. Un an plus tard, le nombre d'élèves et d'auditeurs est revenu à sa valeur habituelle avec 24 élèves et 24 auditeurs au premier trimestre 1896³. Entre-temps, la sérothérapie est devenue une pratique médicale obligée en matière de traitement de la diphtérie. Le message a bien circulé à partir de l'Institut Pasteur, qui a rempli sa fonction de formateur et aussi, pourrait-on dire, de propagandiste : l'auditeur, comme l'élève, repartait avec un bagage suffisant pour propager la sérothérapie, voire s'y lancer. Il en était débiteur à l'Institut.

La diffusion mondiale de la méthode étant assurée, du moins dans la zone d'influence française, par Roux lui-même à l'Institut Pasteur, l'idée que le remède est d'origine pasteurienne, donc français, va se mondialiser en même temps. Avec de tels succès et de telles « figures », le domaine médical devient un de ceux par lesquels va s'étendre l'influence française à l'étranger. Les Instituts Pasteur, qu'ils soient administrés par l'Institut Pasteur de Paris ou qu'ils en prennent simplement le nom, sont des relais de la médecine française ; ils ne sont pas les seuls : des écoles de médecine d'obédience française sont créées alors en de nombreux pays, en particulier au Moyen-Orient, en Turquie et au Liban notamment. Sans entrer dans un domaine de recherche qui dépasse le cadre de cette étude, l'Allemagne n'est pas en reste, dans cette région du monde en particulier, mais aussi sur le terrain dans ses colonies africaines et en Amérique du Sud.

On peut avancer que les résultats sont la manifestation publique « mondialisée » d'activités beaucoup plus diversifiées et culturelles qui sont la condition non pas de leur production, mais de particularismes. L'uniformisation des procédures microbiologiques qui s'opère à la fin du XIX^e siècle ne dissimule toutefois pas des différences parfois importantes d'une institution à une autre. Les laboratoires de Koch et de Pasteur s'inscrivent dans une culture particulière à chaque institution. Elle est plus ancrée dans la méthodologie en microbiologie, la chimie et la recherche de substances toxiques spécifiques des agents pathogènes en Allemagne⁴. Elle s'inscrit davantage dans l'étude de la physiologie du microbe et de la réponse de l'hôte au microbe qui l'infecte, en France⁵. Les différences entre laboratoires sont également socio-

professionnelles. Chacun des deux principaux laboratoires possédait sa culture propre et ses spécificités de l'approche scientifique. D'abord, l'origine et la formation des chercheurs étaient différentes. Koch était entouré presque exclusivement de médecins militaires. L'Institut Pasteur était le lieu de travail de médecins et surtout de scientifiques civils, du moins jusque vers 1900, en ce qui concerne le site parisien, la situation devenant rapidement différente dans les Instituts Pasteur des colonies avec l'importance croissante que les médecins militaires y prennent après 1903.

Il est assez difficile de percevoir une atmosphère d'institution au travers des biographies de ses membres. Cependant, la majorité des pasteurien a été dreyfusarde (Roux, Duclaux parmi les plus connus) : Duclaux a été l'un des fondateurs de la Ligue des droits de l'homme. Beaucoup ont été proches sinon membres comme Duclaux du parti radical qui en était député, ainsi que Chamberland. Metchnikoff était théosophe. Les « grands noms » pasteurien de l'époque sont très probablement largement ouverts aux questions sociales, et certains sont nettement impliqués dans la vie politique et la vie publique en général⁶. Si l'influence de ces sensibilités sur la recherche *stricto sensu* est difficile à percevoir, en supposant d'ailleurs qu'elle ait existé, en revanche la perception des problèmes médicaux et sociaux par de tels acteurs a difficilement pu échapper à leurs choix politiques ou philosophiques⁷. Tout cela ne peut pas ne pas rejaillir sur leur manière de considérer les buts et les enjeux de la médecine et donc sur les choix des activités des laboratoires et leur insertion en santé publique, et finalement sur la nature de l'influence exercée.

En général, l'influence initiale des instituts qui ont servi de modèle à des chercheurs étrangers, ou qui les ont formés, tend à se perpétuer, y compris dans l'étude des préoccupations purement locales en matière de maladies. Pour reprendre un exemple étudié dans cet ouvrage, la recherche sur les maladies infectieuses au Brésil restera longtemps sous une influence plus pasteurienne que berlinoise du fait de la formation initiale d'Oswaldo Cruz et de Vital Brazil et leur rôle dans les institutions brésiliennes, et également du fait de l'influence académique française dans l'institution médicale du Brésil. L'inverse est ensuite observé dans le même pays à propos de la parasitologie à partir de 1900, un domaine dans lequel l'école allemande exercera une influence dominante⁸. Même si la recherche bactériologique menée à Paris ou Berlin n'est plus, au plan des méthodes s'entend, différente de celle pratiquée à Saint-Pétersbourg, il n'y a pas uniformisation et dilution des réseaux et des attitudes. Il persiste, dans de nombreux pays, des préférences d'approches héritées des influences

institutionnelles initiales et des enseignements (c'est le rôle central de l'enseignement délivré à l'Institut Pasteur et de la politique d'accueil de chercheurs étrangers). On observe souvent la revendication de se situer dans la filiation de tel ou tel scientifique ou de telle ou telle institution européenne, la préférence d'expression en français, anglais ou allemand, et donc dans tel ou tel journal (souvent celle du lieu de formation du scientifique qui écrit son livre ou son article) comme les *Annales de l'Institut Pasteur* et le *Bulletin de la société de pathologie exotique* où l'on s'exprime en français, tandis que les *Memorias de Instituto Oswaldo Cruz* de Rio de Janeiro seront bilingues (portugais-allemand, plus rarement en français) dès leur fondation en 1909, ce qui traduit bien l'importance prise par l'Allemagne au Brésil au début du xx^e siècle. Ces journaux jouent des rôles essentiels de carrefour et d'échanges bien établis avant la guerre de 1914-1918, mais conservent leurs spécificités : ils sont lus, mais ils reflètent la manière de faire la science dans la zone d'influence dont ils dépendent. À des exceptions près, si leur distribution est mondiale, ce ne sont pas véritablement des journaux internationaux. On notera cependant qu'en ce qui concerne la position de la France, la Société de pathologie exotique créée en 1907 et son *Bulletin* semblent bien avoir été un véritable point de convergence international, attestant peut-être de la spécificité de la médecine tropicale, point qui reste à examiner.

Au-delà de ces influences que l'on identifie assez aisément dans les travaux de tel ou tel, il existe au moins deux situations précises dans lesquelles la lutte antidiphthérique, telle que menée à l'Institut Pasteur, a objectivement servi ou a été proposée comme modèle. Le premier, l'exportation du modèle du site industriel Garches au Brésil illustre bien un cas d'influence pasteurienne à l'étranger via l'enseignement dispensé à l'Institut Pasteur et l'information libérale sur les procédures utilisées pour préparer des sérums thérapeutiques. Le second, l'hôpital de l'Institut Pasteur, est présenté, bien plus qu'un modèle, comme une idéalité de la lutte contre les maladies infectieuses et source d'inspiration dans ce domaine architectural et ergonomique.

UN MODÈLE TRANSPOSABLE : L'EXPORTATION AU BRÉSIL DE LA PRODUCTION DE SÉRUM

La diffusion des méthodes pasteuriennes, ou plutôt du « pasteurisme », est pratiquement concomitante de leur mise au point. Cette rapide diffusion n'a pas trait seulement aux structures de recherche et aux résultats annoncés. On sait moins qu'elle repose également sur un enseignement de la microbiologie de grande qualité ouvert à tous les scientifiques, français et étrangers, désireux de se former aux nouvelles méthodes bactériologiques, et cela dès l'ouverture de l'Institut Pasteur en 1889. De nombreux centres de microbiologie expérimentale et d'enseignement ainsi que de nombreux instituts antirabiques, souvent auto-proclamés « Instituts Pasteur », sont créés dès la fin du XIX^e siècle à travers le monde entier sinon à l'image, du moins à la ressemblance, de l'Institut Pasteur et bénéficiant de son aura, dans de nombreux États dans le monde et plus encore dans les colonies françaises, à la demande des autorités locales et du ministère des Colonies auprès de l'Institut Pasteur. De ces créations, qui se multiplient après 1890, subsiste l'actuel et important Réseau des Instituts Pasteur. Le lien entre le produit et son modèle est évident dans tous ces cas. Cependant, en dehors des pétitions de principe, les situations dans lesquelles la référence au modèle pasteurien est explicite et suivie sont assez rares.

Il est ainsi avéré que l'Institut Pasteur et son annexe de Marnes-la-Coquette ont constitué un modèle pour la recherche et la production pour de nombreux visiteurs étrangers et particulièrement pour les Brésiliens. La référence est explicite et revendiquée dans le cas de l'Institut de sérothérapie de Rio de Janeiro, plus implicite dans le cas de celui de São Paulo mais cependant nette. Nombreux sont les scientifiques brésiliens qui viennent, lors d'un voyage européen, nouer des liens avec Pasteur ou plus tard visiter le nouvel Institut

Pasteur⁹. Les relations officielles mais cordiales entre l'empereur Pedro II et Pasteur ont peut-être ouvert ces échanges, comme dans le cas du médecin brésilien Domingos José Freire (1843-1899) résidant à Paris de 1886 à 1887, qui, à son retour au Brésil, travaille à la mise au point d'un vaccin contre la fièvre jaune. L'influence française dans son entourage est renforcée par la présence de Claude Rebourgeon, vétérinaire chargé de la production de vaccin antivariolique, et de Paul Gibier, anatomo-pathologiste du Muséum national d'histoire naturelle de Paris¹⁰. L'enseignement est, on l'a dit plus haut, un des moteurs essentiels de la diffusion du pasteurisme¹¹. Le « Cours de microbie technique de l'Institut Pasteur », fondé en 1889, est suivi par de nombreux chercheurs étrangers¹² dont bon nombre de Brésiliens. L'un de ces jeunes auditeurs est le scientifique Oswaldo Gonçalves Cruz (1872-1917), alors chef du laboratoire de microbiologie et d'anatomie pathologique de la Polyclinique générale de Rio avant de s'imposer progressivement comme une des figures emblématiques de la santé publique au Brésil. Venu en France en 1896 pour suivre le cours d'urologie de Félix Guyon, et travailler au laboratoire de toxicologie de Paris¹³, il est inscrit au « Cours de microbie technique de l'Institut Pasteur » en 1898.

Convaincu du caractère incontournable des méthodes pasteuriennes pour l'avenir de la bactériologie et la lutte contre les maladies infectieuses, il assure dès son retour à Rio en 1899 la diffusion du pasteurisme dans le cadre notamment de la sérothérapie. En effet, le Brésil doit faire face à des épidémies de peste et de fièvre jaune, que la sérothérapie, espère-t-on, est susceptible d'enrayer, du moins dans le premier cas, puisque Yersin rapportait 24 guérisons sur 26 malades traités à Hong-Kong par son sérum, au demeurant fabriqué à Paris à l'image du sérum antidiphtérique¹⁴.

La cavalaria de l'Institut sérothérapique de Manguinhos, Rio de Janeiro

En avril 1898, Oswaldo Cruz rédige depuis Paris un rapport très précis d'une visite des installations de production de sérum antidiphtérique à Marnes-la-Coquette¹⁵, effectuée en compagnie de Roux et Prévot, ce dernier alors directeur de Marnes-la-Coquette, et l'envoie à la revue *Brasil-Medico*. Cette description rigoureuse et minutieuse des installations à ce moment, précieuse pour l'historien, accrédite l'idée de l'institut parisien comme source d'inspiration de

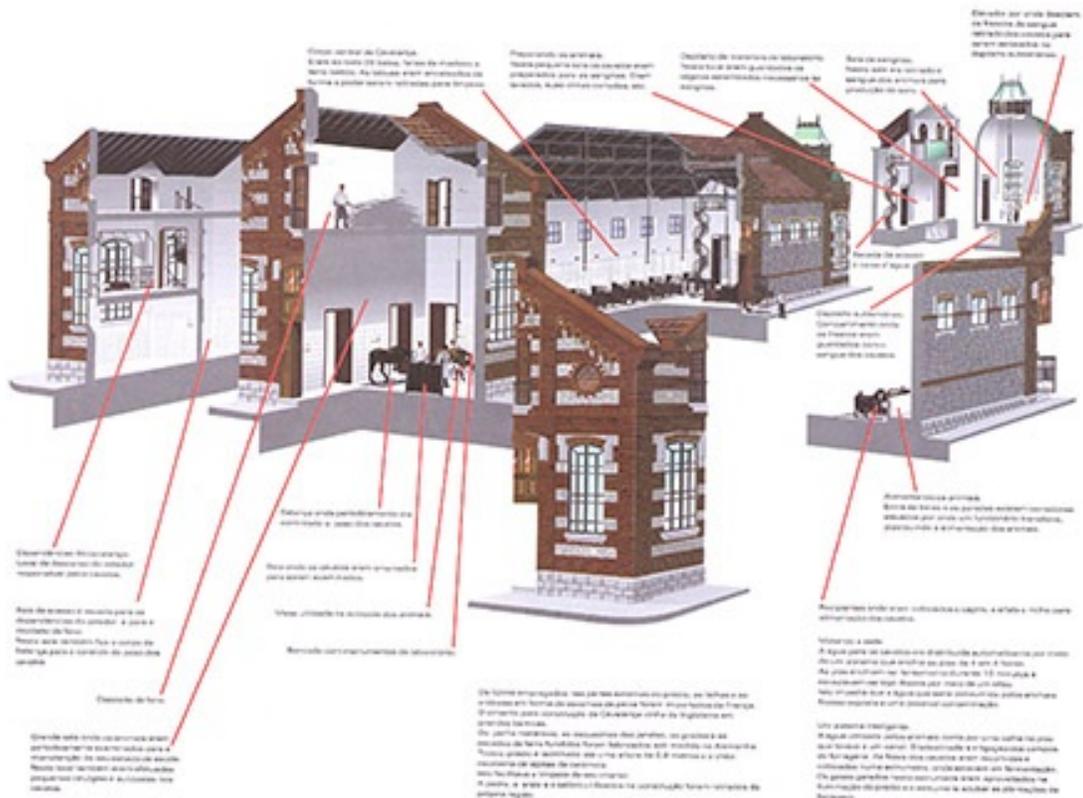
Cruz, hypothèse renforcée par son cahier manuscrit du cours de microbiologie technique de l'Institut Pasteur intitulé *Curso de microbia technica do Instituto Pasteur. Caderno n° 2* du 31 décembre 1898. Cruz y a recopié les tableaux de mortalité de la diphtérie de 1898, et collé différentes feuilles de l'Institut Pasteur telles les *Instruction pour l'emploi du Sérum antidiphtérique*, *Instruction pour l'emploi du Sérum antitétanique* et *Instruction pour l'emploi du Sérum antipesteux*. On y trouve, en plus des dessins de lymphocytes, cellules mononucléaires, polynucléaires, et de notes sur le processus d'immunisation des animaux contre le tétanos, des relevés des installations de laboratoire de l'Institut Pasteur¹⁶.

De retour à Rio en 1899, Cruz est nommé bactériologiste en chef du premier institut municipal de sérothérapie (devenu en 1900 Institut sérothérapique fédéral puis Institut de Manguinhos, Institut de pathologie expérimentale en 1907 et Institut Oswaldo Cruz en 1908) et est chargé de la production de vaccins et de sérums contre la peste. En 1902, il en devient le directeur après avoir été directeur technique. Profitant l'année suivante de sa nomination comme Directeur général de la santé, Cruz obtient les crédits pour la réalisation de son projet d'expansion et de construction sur le site de Manguinhos. Les travaux de construction commencent dès 1904 avec l'édification du Palais mauresque, ou château de Manguinhos, et des nouvelles écuries destinées à la production de sérum, la *Cavalariça*¹⁷.

Lors de son mandat à la Direction générale de la santé publique (1903), il impose la vaccination contre la fièvre jaune¹⁸ et la variole¹⁹. La peste doit être combattue grâce à une lutte contre l'hôte (le rat) et également antivectorielle (la puce du rat) d'une part et d'autre part par l'injection du sérum antipesteux de Yersin, une sérothérapie spécifique, fourni par les laboratoires de l'Institut sérothérapique de Manguinhos à Rio de Janeiro. Lorsque Cruz présente son projet devant le Congrès brésilien, il invoque explicitement le modèle de l'Institut Pasteur pour faire de Manguinhos un institut équivalent dans lequel la production de vaccins serait conduite de pair avec la recherche et les applications thérapeutiques²⁰. Une correspondance, en français, datant de 1900 avec le pasteurien Besredka (à propos des accidents de la sérothérapie antipesteuse) atteste de l'entreprise des travaux d'aménagement dès la création de l'Institut brésilien et confirme les relations scientifiques avec l'Institut Pasteur : « Les installations de notre Institut sont presque terminées et j'attends seulement le matériel que j'ai fait venir de Paris pour commencer²¹. »

On n'insistera pas ici sur la parenté d'organisation et de fonction en recherche et santé publique entre l'Institut de recherches de Manguinhos avec l'Institut Pasteur, mais sur la parenté entre les structures de production de sérums. L'objectif étant la production de sérums, la nécessité d'une cavalerie s'impose ici également. La nouvelle écurie, ou *cavaleriça*, est construite en 1904 sur les plans de l'architecte Luiz de Morais Junior (1868-1955), en même temps que le laboratoire aussi appelé Pavillon de la peste. Destinée aux inoculations de substances vaccinales et à l'obtention de sérum sur les chevaux, à l'exception du sérum antipesteux fabriqué exclusivement dans le pavillon de la peste, la nouvelle installation bénéficie d'un programme très moderne. L'éclaté des installations (figure 23) nous est utile pour apprécier l'ingéniosité des circuits des animaux et du sérum, de la nourriture, des fluides et des déchets, et le souci constant de l'asepsie. On notera néanmoins que, bien que l'écurie soit une construction totalement neuve, elle n'en constitue pas pour autant une création *ex nihilo*, le nouvel édifice n'étant que l'amélioration ou la concrétisation de conceptions architecturales antérieures. De plan rectangulaire de 12 m x 34 m et de 13 m de haut, l'écurie est conçue pour abriter 20 chevaux. L'écurie est très claire. Les mangeoires sont divisées en trois de façon à contenir séparément l'herbe et la luzerne, le maïs et l'avoine, et enfin l'eau. L'eau est distribuée automatiquement toutes les quatre heures. Après la saignée, les abreuvoirs sont remplis séparément à l'aide d'un dispositif approprié. Les eaux usées sont collectées dans un canal central qui sert à irriguer les champs où est cultivé le fourrage. Les déjections, collectées dans un réservoir particulier, formeront le fumier dont les gaz de fermentation serviront à l'éclairage. On ne sait pas si ce fonctionnement autarcique a réellement fonctionné ou s'il s'agit d'une représentation idéale²².

Cavaliária



Eclaté des installations du centre de production de sérum (d'abord anti-pesteux) de Manguinhos (Rio de Janeiro, Brésil). Document casa de Oswaldo Cruz, Rio.

La partie ouest de l'édifice s'élève sur trois niveaux. Le rez-de-chaussée est divisé en trois salles : une salle affectée à la saignée, couverte d'une coupole éclairée par un oculus, dans laquelle un ascenseur assure la communication avec le sous-sol où sont entreposés les bidons de sang ; la seconde salle est utilisée pour le nettoyage des animaux destinés à la saignée et abrite un local affecté aux objets stérilisés. Dans la partie orientale, le rez-de-chaussée est occupé par une salle réservée aux interventions chirurgicales, par un petit laboratoire et une troisième salle où un escalier à vis mène à un dépôt. Dans cette dernière salle se trouve une balance pour le contrôle quotidien de la santé des chevaux fournisseurs de sérum, des instruments de contrôle de leur température et une table d'autopsie.

Toutes les parois internes, aux angles arrondis, sont recouvertes de carrelage blanc à une hauteur de 2,90 m. Le sol est pavé de carreaux de céramique. Le choix des matériaux utilisés dans la *cavaliária* obéit aux mêmes règles

d'hygiène adoptées dans les laboratoires de l'Institut. Les fenêtres, à armature de fonte noire, ont des vitres translucides. Les portes externes, à deux ou quatre vantaux, en bois massif, sont surmontées d'un châssis de tympan à vitraux colorés²³.

La comparaison avec les installations pasteurienues telles que les a rapportées Oswaldo Cruz à l'occasion de sa visite de 1898 à Marnes-la-Coquette s'impose. Hormis le plan et les stalles classiquement séparées par des parois de fer et bois, ce sont aussi les circuits et les dispositifs qui en appellent au précédent pasteurien. Le rapport précis de Cruz constitue d'ailleurs un des rares témoignages de l'état de Marnes-la-Coquette à cette époque.

Les écuries spacieuses et parfaitement ventilées grâce à des extracteurs (Dachreiter) et des fenêtres, sont construites en accord avec tous les principes de l'hygiène la plus moderne. Le sol et les parois de séparation sont imperméables. Le sol est légèrement incurvé pour faciliter une évacuation rapide des urines. Les arêtes vives des angles, formés à la rencontre des parois, sont arrondies. Les lavages abondants sont possibles grâce à des lances d'arrosage adaptées et de nombreux robinets disposés un peu partout. Chaque cheval a une mangeoire et un abreuvoir indépendants, dans le compartiment de chaque animal, il y a une botte de paille, très épaisse, qui sert de lit. Les abreuvoirs sont toujours vides afin d'éviter la contamination de l'eau. À intervalles réguliers, on ouvre une vanne qui permet à la fois de les remplir et de les vider immédiatement après ; ainsi les chevaux boivent de l'eau courante. L'eau, avant d'être distribuée aux animaux, est conservée dans un petit réservoir situé à l'intérieur de l'écurie. Ce dispositif sert à porter l'eau des canalisations, en général très froide, à température ambiante, afin d'éviter les coliques que les boisons trop fraîches donnent aux chevaux.

Nous passons des écuries aux salles de saignée et d'inoculation des toxines. C'est une petite salle aux parois imperméables. Au centre s'élève un pilier métallique, destiné à maintenir les chevaux, quand ils doivent subir une quelconque opération longue ou douloureuse. Sur les tables carrelées de céramique blanche, les objets nécessaires aux opérations sont disposés. Dans une paroi, on voit une sorte d'armoire, à l'intérieur de laquelle un ascenseur pourvu d'étagères descend au sous-sol les récipients contenant le sang provenant de la saignée des chevaux. Dans cette salle, toutes les précautions ont été prises pour éviter la contamination des salles d'opération. Nous avons assisté à la saignée de deux chevaux et l'inoculation de la toxine d'un autre.

Nous continuons notre visite au sous-sol, dans la salle où le sang reste jusqu'à la coagulation et la séparation du sérum. C'est une petite alcôve, entièrement carrelée et à la température relativement basse. Contre les parois sont fixées des étagères de lave émaillée supportées par des consoles de fonte. Sur ces étagères sont disposés des flacons contenant de la toxine pour l'immunisation des animaux, et des récipients de sang, qui sont descendus grâce à l'ascenseur dont nous avons parlé.

Nous visitons ensuite, une salle où se font la stérilisation des flacons et le conditionnement des sérums. Sur une cheminée du laboratoire sont installés des autoclaves de Chamberland, destinés à stériliser les flacons ainsi que les bouchons. Dans cette même salle, on trouve :

1. un appareil à pédale pour distribuer le sérum dans les flacons
2. une table en lave émaillée sur laquelle sont disposés les instruments nécessaires aux manipulations suivantes : réchauffement des verres pleins, à l'eau à 50° ; lavage de ceux-là dans une solution phéniquée [...]

Nous nous dirigeons ensuite dans un corridor où s'ouvrent quatre compartiments :

1. compartiment de stérilisation des grands objets [...]. Un grand autoclave Vaillard-Besson y est installé ainsi qu'un four, destiné à la stérilisation par air chaud et qui sert aussi à régénérer les filtres de porcelaine.

2. Dans le second compartiment est installé l'appareil destiné à la préparation des sérums solides. Cet appareil consiste en un tube cylindrique à double paroi, disposé horizontalement. On voit également deux étuves, disposées l'une à côté de l'autre. À l'intérieur de celles-ci sont disposées trois étagères. Dans celle du milieu se trouve un récipient contenant le sérum liquide et dans les deux autres, les récipients contenant de l'acide sulfurique. L'entrée des appareils est obstruée par une porte munie d'un verre épais et de vis garantissant l'étanchéité, semblable aux couvercles des autoclaves. À travers la vitre et avec l'aide d'une lampe électrique armée d'un réflecteur, on peut suivre la marche des opérations. Une machine pneumatique, actionnée par un moteur électrique, fait le vide à l'intérieur de l'appareil, évalué par un manomètre métallique.

Pour activer l'évaporation du sérum, un appareil est chauffé par un petit foyer, relié à un régulateur Roux, maintenant une température constante de 37°.

3. le troisième compartiment est occupé par une pharmacie vétérinaire

4. le dernier compartiment est destiné aux appareils de lavage des ustensiles en verre. Dans celui-ci, se trouvent des citernes de ciment approvisionnées d'eau par des robinets. Une de ces citernes est exclusivement réservée aux lavages des petits flacons de 10 cc, dans lesquels seront expédiés les sérums liquides. Tous les flacons sont disposés à l'intérieur des citernes, plongés dans l'eau propre et lavés grâce à un appareil spécial consistant en une brosse métallique, introduite à l'intérieur du verre, animée d'un mouvement rapide de rotation par l'intermédiaire d'une manivelle et équipée d'un jet d'eau pure. Celle-ci est recueillie sur sa partie inférieure par un entonnoir métallique et évacuée de façon à ce que les flacons ne soient jamais en contact avec l'eau sale.

Un escalier extérieur nous conduit au laboratoire où se font les essais de sérums. C'est une salle pittoresque, entourée de fenêtres qui s'ouvrent sur le parc et laissent entrer la lumière en abondance. Au centre, il y a une grande table de marbre. Le long des parois, sont disposées des armoires renfermant les différents objets de laboratoire. Sur une table, de grands flacons, contenant des solutions antiseptiques diverses : acide phénique, lysol, etc. Sur une autre table, une balance pour peser le sérum solide, protégée dans une caisse de verre. À côté d'une fenêtre, une ouvrière pose des capsules d'étain sur les flacons pleins [...] et plonge les bouchons dans un mélange de paraffine et d'oskérite. À côté du laboratoire, se trouve le dépôt de sérums. Ici les flacons reçoivent les dernières manipulations : collage des étiquettes, conditionnement des caisses de bois massif, etc.

Nous visitons ensuite l'infirmerie des chevaux et le vivier des cobayes.

Une infirmerie, dans laquelle sont conduits tous les chevaux tombés malades en cours d'immunisation, soit atteints d'une maladie récurrente, soit de paralysie diphtérique (ce qui n'est pas rare), est constituée de six petits compartiments, entièrement carrelés, d'un sol légèrement incliné et dont tous les angles sont arrondis. Ces petits compartiments, construits à l'intérieur de la salle, ont des parois latérales interrompues à une certaine hauteur [...] Dans chaque compartiment, quatre robinets sont installés pour une irrigation continue, indiquée dans certaines maladies du cheval. Sur la partie supérieure des parois, se trouvent des rails sur lesquels des roues soutiennent une barre métallique munie de crochets. C'est un appareil pour suspendre, grâce à des sous-ventrières, les animaux paralysés ou qui présentent une fracture d'un membre, afin d'éviter une station debout prolongée favorisant les congestions pulmonaires. Les chevaux peuvent ainsi rester suspendus pendant des mois.

À propos des viviers des cobayes, on dit qu'ils ont profité des installations faites pour l'étude de la rage canine. Les cochons d'Inde sont élevés dans des cages isolées et spacieuses, où ils peuvent être soumis à une surveillance rigoureuse, isolés immédiatement des maladies et minutieusement désinfectés en cas de maladie contagieuse. Pour faciliter la surveillance, les animaux sont regroupés par famille. Quand les femelles sont prêtes à mettre bas, elles sont isolées dans de petites cages à fond carrelé et incliné, où une propreté rigoureuse peut être maintenue.

Pour compléter la description des installations, nous signalerons l'existence d'un dépôt de selles et de plusieurs accessoires destinés aux chevaux qui sont sortis et montés durant l'hiver [...] ²⁴

Nous noterons donc, à la lecture de ce témoignage, l'indiscutable similitude de certains points essentiels tels les circuits de non-contamination des aliments et de l'eau, de l'observation d'une hygiène rigoureuse tant dans l'alimentation et le soin des chevaux que dans l'état de propreté des salles de saignée ou des stalles. Différents dispositifs sont ainsi inspirés de Marnes-la-Coquette, tels l'ascenseur pour la conservation des bidons de sérum au sous-sol, les locaux *ad hoc* pour la stérilisation des instruments de saignée et du matériel de laboratoire. La part faite à une importante lumière naturelle s'inscrit dans la même préoccupation, dans la mesure du possible, du bien-être du cheval et du maintien nécessaire de son état de santé. On notera des différences tels les ingénieux couloirs surélevés aménagés dans l'écurie de Manguinhos, entre la mangeoire et le mur, pour permettre la distribution du fourrage ou l'attention portée par l'architecte brésilien à la redistribution de l'eau et à la réutilisation (recyclage) des déjections et fumiers pour servir d'engrais aux champs cultivant la luzerne donnée ensuite aux chevaux.

On notera cependant que, dans les descriptions qui sont faites de l'équipement de production de sérums thérapeutiques à Manguinhos, aucune place particulière au sein des écuries n'est donnée aux cobayes, au contraire de la situation qui s'est, on l'a vu, imposée en France ou plutôt a été imposée par les exigences de Roux. Oswaldo Cruz attache pourtant de l'importance à cet élevage dans la description qu'il fait des installations de Marnes-la-Coquette. Dans la mesure où les cobayes étaient indispensables aux tests d'activité, leur élevage devait être

réalisé ailleurs. De fait, il existait, près du pavillon de la peste, un bâtiment appelé Biotério, dévolu à l'élevage de petits animaux. On ne sait pas exactement où les tests d'activité des sérums étaient réalisés ni où des essais cliniques étaient menés. Il faut noter que l'Institut avait des relations étroites avec des hôpitaux de la ville, en particulier l'Hospital de Ioslamento S. Sebastião à Caju et à Santa Casa²⁵. Il en est de même des cultures bactériennes et de leurs procédures d'inactivation.

Le soin apporté au choix et à la provenance des matériaux de l'écurie brésilienne : tuiles et ardoises importées de France, ciment venu d'Angleterre, châssis métalliques, fenêtres et escalier de fonte fabriqués en Allemagne, verres colorés au-dessus des portes extérieures, témoigne de la volonté d'Oswaldo Cruz de faire de son Institut un lieu de recherches et de production des plus prestigieux, recherches architecturales symboliques partagées par l'Institut Pasteur tant à Paris que pour les écuries de 1907 à Marnes-la-Coquette..

L'Institut Butantan à São Paulo

L'organisation de l'Annexe de l'Institut Pasteur a ainsi explicitement servi de modèle à l'institut de Rio. Au travers ce dernier, il sert aussi de modèle au second grand institut de sérothérapie du Brésil, l'Institut Butantan de São Paulo. Oswaldo Cruz et avec lui Adolpho Lutz ont en effet exercé une grande influence sur cet autre institut bactériologique²⁶.

L'Institut sérothérapique de l'État de São Paulo (devenu Instituto Serumtherapico Butantan en 1918²⁷) est créé la même année que l'Institut sérothérapique fédéral de Rio, en 1899, à la suite d'une épidémie de peste à Santos. Vital Brazil (1865-1950) est directeur de l'Institut Butantan de 1901 à 1919 puis de 1924 à 1927. Après une formation médicale à Rio, il voyage à Paris en 1891 et entre, à son retour de Paris, à l'Institut bactériologique de São Paulo en 1896 alors dirigé par Adolfo Lutz (1855-1940). Lors de l'épidémie de peste de 1898-1899, confronté à la difficulté grandissante de se procurer le sérum antipesteux de l'Institut Pasteur de Paris, le gouvernement de São Paulo décide d'installer un laboratoire de production de ce sérum. C'est ainsi que Adolpho Lutz, Oswaldo Cruz et Vital Brazil choisissent le site d'une propriété agricole, la Fazenda Butantan, pour y construire le futur institut. Outre la production de

sérum contre la peste, Butantan se spécialise très rapidement dans la production de sérums antiophidiens.

En 1901, Vital Brazil affecte une grande partie de son budget à la construction de l'étable-infirmerie, premier bâtiment permanent de l'institution. La correspondance confraternelle nourrie entre Cruz et Brazil montre l'importance de l'avis de Cruz sur les installations techniques de l'Institut Butantan ainsi que sur les recherches de Brazil dans la préparation des sérums antipesteux, notamment dans les premières années²⁸. L'ascendant de Cruz, et dans ce cas celui de l'Institut Pasteur, sur Butantan se traduit par la fidélité au concept initial d'un ensemble scientifico-industriel regroupant l'écurie, les laboratoires producteurs de sérums et, ici, le « biothère » (viviers pour les petits animaux, des cobayes certes pour l'expérimentation, mais aussi des serpents venimeux pour la préparation de sérums antiophidiens), situé en dehors des lieux de production eux-mêmes au contraire de l'exemple parisien. Le modèle pasteurien peut être invoqué tant dans les installations que dans la mise au point des normes de production de sérum. En 1904, on retrouve le nom de Vital Brazil inscrit au « Grand cours » de l'Institut Pasteur²⁹. La formation pasteurienne est toujours créditée quand, quelques années plus tard, Dorival de Camargo Penteadó, assistant de Brazil, s'inscrit lui aussi, de novembre 1912 à avril 1913, au « Grand cours » dirigé par Roux et où enseignent notamment Metchnikoff, Borrel, Marchoux, Laveran, Calmette. Le long rapport d'activités de l'année 1913 adressé par Dorival à Brazil témoigne de l'actualité de cette formation, au moins dans le domaine de la bactériologie³⁰, et d'une dette intellectuelle, mais revendique aussi une identité scientifique nationale :

Étant affecté au service de sérothérapie antidiphthérique de l'Institut de Butantan depuis le début, il sera facile de comprendre notre satisfaction et notre plaisir d'entendre le Maître (Roux) dans les leçons qui seront pour nous pleines d'enseignement mais aussi de fierté parce que la technique que nous suivons est la même qui a été enseignée. Nous avons déjà eu des résultats convaincants obtenus avec notre sérum dont nous pouvons déclarer avec conviction qu'il est le meilleur du marché au Brésil et qu'il ne craint pas la confrontation avec les meilleurs sérums étrangers, comme nous avons eu l'occasion de le vérifier³¹.

À partir de 1914, l'Institut Butantan a étendu sa production à une plus grande variété de vaccins et de sérums (sérum antiophidien, sérum antipesteux, sérum antipoison, sérum antidiphthérie et tuberculose). Les installations, telles que nous pouvons les voir sur les photographies de l'époque et sur les bâtiments subsistants, sont de tailles similaires à celles de Marnes-la-Coquette ou Rio mais les matériaux utilisés et le traitement des façades sont beaucoup plus sobres qu'à Manguinhos.

Cela posé, les relations de Butantan avec Paris, mais également avec Berlin, se distendent avec la guerre. Les *Relatorios* de 1915 constatent la montée en puissance de la production locale pour faire face à l'effondrement des importations de sérums. Dès le début de 1915, la guerre menaçant de durer, les relations scientifiques et commerciales s'organisent avec les États-Unis. Les mêmes *Relatorios* contiennent le rapport de trente pages d'une mission d'information et de coopération auprès de la fondation Carnégie et surtout du Rockefeller Institute for Medical Research. On sait la place que cette fondation prendra rapidement dans la santé publique brésilienne en matière de maladies parasitaires et infectieuses, ankylostomose, paludisme et fièvre jaune³². La fidélité au modèle pasteurien et à son influence s'estompe avec la durée de la guerre de 1914-1918. Après cette dernière, l'influence allemande retrouvera sa vigueur, ce qu'on ne saurait conclure de l'évolution de l'influence française.

Modèle économique ou signe d'influence ?

On peut conclure, de cette brève analyse comparative avec les instituts brésiliens, à la pertinence et au caractère transposable, exportable, du modèle industriel imaginé puis perfectionné par Roux.

Au demeurant, il est difficilement contestable que le procédé de fabrication du sérum ne permettait guère que des variantes au modèle, le dispositif étant dicté par les contingences de la fabrication mais aussi par celles de l'entretien des animaux fournisseurs et testeurs de sérum. Les spécificités introduites à Marnes-la-Coquette par Roux se trouvent davantage dans la disposition relative des lieux, dans la circulation des animaux et des réactifs, dans le soin minutieux apporté à l'ergonomie que dans un modèle de production *stricto sensu*. C'est en fait par la volonté d'identification de Manguinhos à l'Institut Pasteur que le modèle pasteurien s'impose à Rio où il est introduit jusque dans le détail des matériaux utilisés. Le couplage recherche-production sur le même lieu ou en interaction proche, caractéristique de l'Institut Pasteur, est également le système que Oswaldo Cruz entend implanter à Manguinhos. Il va d'ailleurs inclure l'hôpital construit sur le campus en 1912.

C'est bien l'Institut Pasteur et l'organisation de l'activité pasteurienne qui servent de modèles à Cruz, bien qu'avec des différences importantes concernant l'importance accordée à la parasitologie, aux maladies tropicales et à la zoologie,

disciplines restées parentes pauvres à Paris. S'il s'était agi de la seule production, le modèle aurait pu être l'usine Hoechst de Francfort-sur-le-Main. D'ailleurs, de ce point de vue, il est probable que Roux a amélioré à Marnes-la-Coquette un dispositif modèle existant (écurie, salle de saignée, laboratoire) en 1893 en Allemagne. La Farbwerke Hoechst de Francfort-sur-le-Main possédait, dès 1892, un département de recherches augmenté en 1893 d'installations importantes pour la production de sérum dès cette époque. Le programme écurie/salle de saignée/laboratoire est précisément décrit dans un article paru en janvier 1895 dans la revue allemande *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. Les écuries, disposées parallèlement, peuvent recevoir jusqu'à 100 chevaux mais, pour une raison non indiquée, n'en contiennent que 60. Le plan fait état d'une salle d'obtention de sérum, d'une salle de stérilisation, d'un laboratoire, d'une salle d'opération, d'une salle d'isolement, et d'une salle de lavage et de magasins de fourrage. Le problème de circulations des fluides (eaux usées ou eau de boisson) ou de nourriture n'apparaît pas ; en revanche, on notera l'attention portée à l'air et à la lumière (*Luft und Licht*). L'existence de viviers pour cobayes est également attestée. Comme dans la description de Cruz (voir *infra*) des installations de Marnes-la-Coquette, l'accent est mis sur la rigueur du dispositif de fabrication du sérum, de contrôle de température dans les différentes salles de séparation, d'obtention et de conservation du sérum (*Serumgewinnungsraum, Brutraum*). L'ergonomie suggérée par les plans est également voisine de celle de Marnes. Le confort des chevaux est également un argument important. L'observateur allemand insiste toutefois moins que son collègue brésilien sur la pertinence des circulations, quelle que soit leur nature³³. La compétition serrée entre la France et l'Allemagne a été évoquée plus haut ; il est cependant clair que Roux tenait les travaux et recherches de Behring en haute estime³⁴. Une éventuelle visite de Roux à Francfort n'est signalée nulle part ; on peut néanmoins imaginer des échanges d'informations et des discussions au Congrès international d'hygiène de Budapest de septembre 1894 dont les répercussions sur le développement européen et extra-européen de la sérothérapie sont incontestables.

Le succès qu'a connu la sérothérapie en France et en Europe dès après 1894 a donc généralisé ce dispositif efficace, de plus facilement adaptable à l'importance de la production nécessaire. C'est ainsi que les cavaleries peuvent se composer de deux ou trois chevaux seulement, d'ailleurs souvent d'abord immunisés à Marnes-la-Coquette, puis sur place, comme à Rouen, Lille, Lyon

Nancy ou à Genève³⁵ et bien d'autres endroits encore au fur et à mesure de l'expérience pratique acquise par les différentes institutions.

In fine, le dispositif est de type pasteurien en France et dans la zone d'influence de l'Institut Pasteur. Car selon que l'on soit tourné politiquement et culturellement vers la France ou vers l'Allemagne, la référence – plutôt d'ailleurs que le modèle – sera l'Institut Pasteur ou les établissements de Francfort. C'est en ce sens que l'exemple brésilien est particulièrement intéressant car les deux influences sont bien identifiables et ne s'exercent pas de la même manière dans tous les domaines. Le secteur médical de ce pays est francophone et francophile, très tourné vers l'Institut Pasteur en ce qui concerne la microbiologie et ses applications, mais il regarde fortement vers l'Allemagne en ce qui concerne nombre d'autres domaines et en particulier la pharmacie et la parasitologie, discipline dans laquelle l'Institut de Manguinhos va s'illustrer à partir du début du xx^e siècle. L'influence allemande et les transferts de technologie qui l'accompagnent vont dominer l'après guerre³⁶.

UNE AUTRE EXEMPLARITÉ PASTEURIENNE : L'HÔPITAL IDÉAL DE L'INSTITUT PASTEUR

L'action de l'Institut Pasteur dans le domaine des maladies infectieuses et de la santé publique ne se limite pas à la production et à la diffusion des connaissances et des pratiques de laboratoire et de production. Dans un projet clairement détaillé publié en annexe de la description des résultats de la sérothérapie en octobre 1894, Roux propose d'organiser la lutte contre la maladie avec toutes ses contingences logiques. Quelques années plus tard, en associant le projet thérapeutique à un projet architectural, Roux peut mettre au point un dispositif complet et cohérent de lutte antidiphthérique fondée sur les principes pasteurien. La construction de l'hôpital pour diphtériques à l'Institut Pasteur, volet thérapeutique de la lutte contre la maladie, est ainsi conçue comme une sorte d'idéalité en matière d'hygiène hospitalière concernant les maladies infectieuses.

La conception de l'hôpital de l'Institut Pasteur

L'hôpital, un « hôpital de recherche » qui deviendra un « hôpital d'expérimentation³⁷ », est situé sur le site parisien de l'Institut, rue du Dr Roux (alors entre la rue Dutot et la rue de Vaugirard) et est inauguré en juillet 1900. Sa destination originelle est définie sans ambiguïté : « Il a été créé tout d'abord pour recevoir des diphtériques³⁸. »

Émile Roux, on l'a dit, est l'initiateur d'un projet formulé clairement en 1894 au moment de l'annonce de la réussite de la sérothérapie. Il s'est convaincu, en

expérimentant le sérum dans le service de Grancher aux Enfants malades qui avait pourtant bénéficié de toutes les mises au point hygiéniques possibles, que la sérothérapie n'est pas suffisante pour combattre la diphtérie, non plus que les aménagements proposés par Grancher. Le traitement doit comprendre un volet thérapeutique individuel complémentaire, tant de la sérothérapie que de l'hygiène générale³⁹. Surtout, la note signée par Roux seul, associée au second article de 1894, définit les réformes à apporter au cadre institutionnel existant, celui défini par Grancher, pour rendre réellement efficace la prise en charge sérothérapique de la diphtérie :

Je croirais manquer à mon devoir en ne signalant pas ici la mauvaise organisation des Services de diphtérie à Paris. Grâce à un déplorable système de roulement, le pavillon de la diphtérie change de médecin tous les trois mois, les divers Chefs de service de l'hôpital en sont titulaires à tour de rôle. Pour être bien conduit, un service de diphtérie doit rester entre les mains du même médecin, qui a l'obligation de se faire une spécialité de l'étude de cette maladie : il aura sous ses ordres des aides et un personnel fixes qui seront ses véritables collaborateurs. L'organisation matérielle ne correspond en rien à ce qu'exige l'hygiène la plus élémentaire. À l'Hôpital des Enfants, il y a une salle de garçons et une salle de filles, avec un cabinet d'isolement à une des extrémités. On est obligé de garder les rougeoleux, les scarlatineux dans les salles communes. La broncho-pneumonie, si redoutable pour les opérés, y règne presque en permanence malgré les efforts des chefs, des internes et du personnel. Le Directeur de l'hôpital apporte la meilleure volonté à faire opérer la désinfection, mais il suffit de l'entrée d'un enfant contaminé pour tout souiller à nouveau. C'est surtout en hiver, quand le pavillon est rempli, que les fenêtres restent closes, que la broncho-pneumonie devient terrible. Il faut, de toute nécessité, isoler non seulement les diphtéries accompagnées de rougeole et de scarlatine, mais les angines et les croupes à association. D'ailleurs, un pavillon de diphtérie bien construit ne devrait réunir dans les salles communes que les enfants convalescents ayant déjà séjourné plus de 15 jours à l'hôpital. Tout entrant est suspect et doit être isolé dans des sortes de boxes, clos, faciles à désinfecter, et disposés de telle sorte que le personnel ne puisse transporter les infections de malade à malade⁴⁰.

Cette note est reprise intégralement (et présentée comme décisive pour les choix de l'Assistance publique qui se font à partir de 1895) dans le traité d'hygiène de P. Brouardel et E. Mosny, publié en 1907⁴¹. La critique portée par ce manifeste est rude, surtout s'agissant du service hospitalier dans lequel l'expérience de sérothérapie a été menée avec la collaboration de celui qui en était le responsable. D'aucuns y verront un règlement de compte vis-à-vis de Grancher, collaborateur préféré de Pasteur au moment de la vaccination contre la rage contre laquelle Roux protestait. De manière moins subjective, Roux s'inscrit ici dans un courant hygiéniste et architectural dans lequel Grancher et d'autres l'ont largement devancé mais sans avoir poussé le raisonnement aussi loin que lui. Les années 1880 avaient en effet connu une effervescence d'études sur les contaminations en milieu hospitalier et la manière de les éviter. À partir de 1889, Grancher a introduit dans ses deux salles de l'hôpital des Enfants malades à Paris un principe de semi-isolement. Les enfants sont séparés les uns des autres soit par des boxes vitrés soit par des boxes en treillage métallique. Leur matériel est personnel et stérilisé tous les jours. Le personnel change de blouse et se désinfecte les mains avant de passer à un autre malade. Dans un

texte de 1900 reprenant dix ans de fonctionnement du service sous ce régime⁴², Grancher estime que ces innovations ont grandement amélioré la situation sanitaire et en particulier la transmission de la diphtérie à d'autres patients. Les chiffres de Grancher ne sont cependant pas si brillants en ce qui concerne les autres maladies, y compris pour la période 1890-1894, ce que Roux n'ignore certainement pas : les contaminations internes par de nombreux agents infectieux (rougeole, scarlatine, oreillons, etc.) persistent, en dépit des précautions prises, et avec elles les infections aggravantes de la diphtérie. Pour Roux, il faut aller beaucoup plus loin dans les procédures d'isolement et dans la gestion de la circulation des malades, de leurs visiteurs et du personnel soignant. Le programme architectural de l'hôpital Pasteur a ainsi pour ambition de rassembler en un même lieu les recherches sur les maladies infectieuses et leurs applications thérapeutiques, mais surtout d'expérimenter une nouvelle organisation hospitalière⁴³ dans laquelle l'ergonomie de la circulation des personnes et des objets placée au centre du concept vise à limiter à l'extrême les contaminations externes et internes.

On ne dispose pas de la succession des plans de l'hôpital qui ont cependant dû exister. Quand on constate les critiques de Roux en ce qui concerne la simple cohabitation des cobayes et des chevaux à Marnes-la-Coquette, on doit s'attendre à une encore plus grande minutie dans le cas d'un hôpital ! On n'a retrouvé qu'une série de plans au bleu de 1898 associés aux demandes de permis de construire. En revanche, on connaît bien le produit final, l'hôpital et ses annexes, plusieurs fois discuté dans les journaux et les livres d'hygiène et d'architecture du début du xx^e siècle. L'hôpital est organisé suivant un principe pavillonnaire déjà assez répandu mais selon une organisation « isolementiste » poussée à l'extrême (isolement individuel et protection vis-à-vis de l'extérieur), qui en revanche ne l'est pas.

L'hôpital Pasteur a été construit par l'architecte Florentin Martin sur un terrain de 14 000 m² acheté par une donatrice longtemps restée anonyme (M^{me} Lebaudy) en 1896 et situé entre la rue Dutot, la rue des Volontaires ouverte en 1896 et la rue de Vaugirard ; ce financement a été complété par les bénéfices du service de la diphtérie. Les soins et la marche de l'hôpital sont assurés par les sœurs de Saint-Joseph de Cluny⁴⁴. Afin de permettre à la donatrice, M^{me} Lebaudy, de conserver son anonymat (Madame L.), et peut-être pour faciliter une gestion autonome, une société intermédiaire, la Société d'application des méthodes pastoriennes, est créée pour l'achat du terrain. Les pouvoirs sont

accordés par l'Assemblée à Émile Duclaux (1840-1904), directeur de l'Institut Pasteur entre 1895 et 1904, « pour accepter au nom de l'Institut Pasteur, les actions que la *Société d'Application des Méthodes Pastorienne*s mettrait à sa disposition, pour accepter également de substituer la Société de l'Institut Pasteur à tous les engagements qui pourraient être contractés par la *Société d'Application des Méthodes Pastorienne*s au sujet de l'emploi des terrains de cette société, le tout sous condition formelle que l'entretien de l'hôpital à construire sur ces terrains serait assuré par des ressources propres à cet hôpital et ne tomberait à aucun moment obligatoirement à la charge de l'Institut Pasteur⁴⁵ ». On retrouve là un dispositif, en fait une clause de sauvegarde, qui suggère que l'équilibre financier de l'opération n'est pas garanti.

Les frais de fonctionnement de l'hôpital sont assurés par M^{me} Lebaudy jusqu'en 1920, date de sa mort, puis sur mesure testamentaire, par le Trustee Coutts de Londres qui verse les fonds nécessaires chaque année jusqu'en 1940 (dernier versement 14 millions 350 000 francs, soit environ 4 750 000 euros). Il est intéressant de noter que seule une structure de droit privé comme l'était l'Institut Pasteur pouvait se permettre de construire, sur son propre terrain dans Paris, l'hôpital pour diphtériques par ailleurs réclamé par l'Assistance publique dans les années 1880, mais dont la construction n'était pour elle possible qu'en banlieue parisienne, ce qui avait été vivement récusé par les mairies de ces communes qui ne souhaitent pas importer des malades. Finalement, si la solution de Grancher était le résultat d'un compromis entre le souci du mieux et la réalité, Roux pouvait, lui, innover ou plutôt reprendre au compte de l'Institut ses propositions antérieures de 1894.

La demande de permis de construire est faite par Duclaux « Directeur de l'Institut Pasteur, 29, rue Dutot, propriétaire d'un immeuble sis dans "la zone des carrières" » et a pour objet la construction « à l'intérieur un pavillon d'habitation à usage d'établissement hospitalier »⁴⁶. Le dossier conservé aux Archives de la ville de Paris comprend une série de plans au bleu fournis et paraphés par Duclaux et F. Martin, tous intitulés *Hôpital pastorien* et datés du 13 mai 1898 (Florentin Martin Architecte, 18, rue d'Estrées Paris). La demande de permis pour le deuxième pavillon de malades est plus tardive, le 1^{er} septembre 1898⁴⁷, et concerne également la demande de permis pour le pavillon du directeur, situé 205 rue de Vaugirard ainsi que celle pour un « bâtiment à usage de dépendances⁴⁸ » et comprend elle aussi une série de plans dont plusieurs plans au bleu et demande pour les dépendances de l'hôpital signée Roux et F. Martin, datée du 1^{er} septembre 1898 (parallèle au pavillon, abrite les services de cuisine,

réfectoire hommes/femmes, couture, repassage, lingerie au rez-de-chaussée, et au sous-sol : garde-manger, caves, lave-vaisselle, légumes secs, pain, étuve à sécher, buanderie, désinfection).

Le premier pavillon (actuellement dénommé *Louis Martin*) est ouvert par arrêté préfectoral du 25 octobre 1900 autorisant l'ouverture comme « établissement destiné au traitement des "maladies microbiennes" »⁴⁹, le second pavillon (actuellement dénommé *Émile Roux*) en 1902.

L'architecte de l'hôpital est Joseph *Florentin* Martin (5 (ou 30⁵⁰) août 1867 au Puy (Haute-Loire)-22 janvier 1922). Il a fait ses études d'architecte à l'École des beaux-arts de Paris, 1888. Élève de Questel et de Pascal, il est diplômé en 1899 (avec le projet de l'hôpital Pasteur). L'hôpital Pasteur semble sa réalisation majeure⁵¹. Florentin Martin est le frère de Louis Martin (1864-1946), premier médecin-directeur de l'hôpital Pasteur, élève de Grancher et proche collaborateur de Roux.

Dès 1901, l'architecte, dans un article paru dans la *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, décrit en détail l'hôpital : distribution, intérieur, peinture, matériau, mobilier, circulation des fluides, circulation de l'air, système de chauffage, installations techniques.

Deux notions essentielles apparaissent dans cet article : l'hygiène (« ainsi le confortable, non pas le plus luxueux, mais le plus hygiénique possible, est accordé aux malades »), et l'adhésion aux principes pasteurien (« l'hôpital Pasteur, conçu et exécuté selon les idées du maître » privilégie « l'hygiène et méthodes pasteuriennes »⁵²). L'hôpital est un ensemble de bâtiments qui comprend⁵³ au nord, rue de Vaugirard, au 213, un bâtiment destiné à la consultation et au logement du personnel, au 205 un bâtiment destiné au logement du médecin résident et à l'administration. Plus au sud, on trouve l'hôpital proprement dit, qui est composé de deux bâtiments principaux, identiques et parallèles, reliés entre eux par un troisième bâtiment vitré et faisant fonction de serre selon un plan en U. Les deux bâtiments sont chacun composés de trois corps de bâtiments dans l'alignement : un corps de bâtiment de plan allongé, flanqué à chaque extrémité de pavillons⁵⁴ de plan carré (sud) et rectangulaire (nord).

On remarquera la présence d'une serre composée d'une rotonde centrale octogonale flanquée de deux ailes commandant les entrées sud des deux bâtiments principaux, assurant ainsi moins une fonction de jardin tropical qu'une fonction de jonction isolée de l'extérieur. Une cour intérieure, bordée sur trois côtés par les bâtiments, ouverte côté nord, est plantée de deux rangées d'arbres

le long d'une allée centrale. Des allées secondaires et perpendiculaires découpent les parterres selon une organisation rigoureusement symétrique.

Au sud de l'ensemble, un bâtiment est destiné au service des morts (plus tard utilisé comme pharmacie et laboratoire d'analyses médicales). Ces divers bâtiments sont reliés entre eux par un réseau de galeries souterraines. L'ensemble couvre une surface de 7 000 m² environ.

Les deux bâtiments se développent sur deux niveaux d'élévation pour le corps central et trois pour les deux pavillons aux extrémités. Le rez-de-chaussée est surélevé par un niveau de sous-sol partiellement enterré et est accessible par trois escaliers à une seule volée droite distribuant chacun des corps de bâtiments.

Les corps de bâtiments en pavillons sont de dimensions différentes. Les bâtiments sud sont les plus importants, avec quatre travées de baies sur les façades latérales ouest et est, alors que les pavillons nord ne présentent que deux travées sur leurs façades latérales. Ils sont en revanche de hauteur identique, les trois niveaux de baies sont dans le même alignement.

Les corps de bâtiments centraux sont composés de trois groupes de deux baies scandées par des pilastres métalliques, plus deux baies latérales, sur chacun des deux niveaux d'élévation séparés par des balcons filants distribuant chaque chambre.

Au deuxième niveau des façades sud des plus petits pavillons, des salles vitrées sont en surplomb (ce sont les salles d'opération), sortes de bow-windows couvertes en zinc, soutenues par quatre colonnes doriques formant portique au rez-de-chaussée.

Les toits des pavillons, à quatre pans, et ceux des bâtiments centraux, à deux rampants, sont surmontés, chacun en leur centre, d'un lanterneau fait de lames de métal inclinées et maintenues dans un châssis, à un, deux ou trois rangs selon les corps de bâtiments. Les six lanterneaux, formant édicule, sont eux aussi couverts d'un petit toit de tuiles à quatre pans et constituent les éléments fonctionnels d'un système de ventilation complet et cohérent (adapté du système Tallet – sans la structure ogivale –, déjà utilisé à l'hôpital Boucicaut⁵⁵).

La serre se développe sur un seul niveau d'élévation, elle est couverte d'une verrière à structure métallique, à pans coupés sur le dôme allongé de la rotonde centrale, et filante à deux rampants sur les ailes.

L'hôpital est construit avec le matériau mixte brique/pierre blanche. Il en résulte une polychromie traditionnelle : pavillons en brique rouge, encadrements des baies en pierre blanche (voir les hôpitaux Boucicaut, Bretonneau,

Trousseau), chaînage, linteaux, moellons de meulière pour les fondations. La couverture de l'ensemble est en tuiles mécaniques.

Recherche de l'isolement et de l'asepsie

La distribution intérieure obéit au principe de l'isolement individuel et de la séparation stricte du circuit propre et du circuit contaminé.

Les agents infectieux peuvent être transportés par l'air. La circulation d'air, chaud et froid, requiert donc l'attention des concepteurs. Le chauffage est à air chaud. L'air est pris dans le sous-sol, passe sur des batteries métalliques chauffées à la vapeur et monte dans les gaines des murs pour chauffer chaque chambre. L'air chaud passe dans le mur creux (comme les canalisations d'eau, propre et sale, de gaz et d'électricité), ainsi que l'air vicié qui est évacué à l'extérieur au moyen d'une gaine à partir de chaque chambre vers l'extérieur sans passage vers d'autres locaux. Il n'existe donc pas de circulation d'air chaud d'origine extérieure donc potentiellement contaminé, dans les chambres et l'ensemble de l'hôpital⁵⁶.

La circulation des personnes, personnel, patients et visiteurs, est définie selon une logique précise. Le couloir central sert à l'admission des malades dans leur chambre et à la circulation du personnel et du matériel entrant et sortant. Chaque chambre est dotée d'un second accès à l'extérieur cette fois-ci, sur le balcon filant, accès fermé par une porte vitrée. Le même soin est apporté au circuit « non humain » grâce à la distribution intérieure, établie selon le principe de l'isolement individuel et de la séparation entre le sale et le propre. La circulation lit à lit est réduite au minimum. Le personnel doit obéir à des règles aseptiques drastiques (lavage de mains au sublimé, changement des blouses et tabliers) lorsqu'il passe d'une chambre à l'autre. La stérilisation du lit et de l'équipement a lieu après chaque départ. Les bons résultats obtenus fragilisent encore davantage l'idée de la circulation de l'air comme véhicule majeur de contamination des services et mettent en avant le rôle dans la contagion des contacts entre patients, visiteurs et membres du personnel comme principaux responsables⁵⁷, ce qu'avait d'ailleurs conclu Grancher en 1890. On remarquera la fonction et l'usage particuliers réservés au balcon filant des deux niveaux d'élévation. En effet, comme l'ont consigné les sœurs de Saint-Joseph de Cluny, ce balcon, qui distribue chaque chambre par une porte-fenêtre, est un élément du

dispositif d'isolement du malade des visiteurs et personnes de l'extérieur. « À moins d'une autorisation formelle, personne ne pénétrera jamais dans la chambre d'un malade. On se contentera de le voir du balcon à travers les carreaux⁵⁸ [...] Le dimanche, on roule le lit des malades alités [sic] près de la fenêtre pour qu'ils puissent plus facilement causer à leurs visiteurs⁵⁹. » Ces théories sont développées dans un article très long et précis posant le principe de non-infection comme essentiel. « Les plans [...] sont dominés par les nécessités de l'isolement, de la désinfection, de la réduction du mobilier au strict minimum⁶⁰. » C'est ce point précis qui fait de l'hôpital Pasteur un modèle, un « hôpital-pilote » dont l'adoption est proposée⁶¹.

Les inspirations de l'hôpital de l'Institut Pasteur

Les modèles d'hôpitaux anglais, sollicités comme source d'inspiration du modèle pavillonnaire, s'inspirent de l'hôpital Lariboisière, construit en 1848 par Martin-Pierre Gauthier. Les programmes pavillonnaires développés en Grande-Bretagne⁶² constituent certes la source d'inspiration du plan de l'hôpital Pasteur, mais ce n'est pas pour cela que Florentin Martin, l'architecte de l'hôpital, a été envoyé en Angleterre et en Europe. C'est en effet pour permettre au jeune architecte de se familiariser avec la fonction et non la forme que ce voyage a été entrepris, comme le souligne Émile Roux dans une note soumise à la Société d'application des méthodes pastoriennes : « Le voyage de l'architecte a eu non le point de vue architectural, mais pour but de se renseigner sur les perfectionnements hygiéniques pratiqués à l'étranger⁶³. »

Aucun document n'atteste la présence de Florentin Martin en Allemagne et notamment à Berlin. Cependant, dans un ouvrage de Casimir Tollet publié en 1894, ingénieur civil et historien, promoteur de la solution pavillonnaire *Les Hôpitaux modernes au XIX^e siècle*⁶⁴, on trouve un modèle de « pavillon des diphtériques » en tout point semblable au pavillon de l'hôpital Pasteur et intitulé par l'auteur « Berlin. Hôpital de l'Empereur et de l'Impératrice Frédéric (1888-1890) ». Il s'agit du Kaiser – und Kaiserin – Friedrich-krankenhaus, le premier hôpital pour enfants inauguré à Berlin en 1890⁶⁵. On avancera l'hypothèse d'une probable influence, au ou moins de la connaissance par l'architecte de cet hôpital berlinois, soit *de visu* soit par le livre de Tollet, dont il est difficile de penser que Martin ne l'ait pas lu.

L'autre modèle ou au moins l'autre référent, sur un plan fonctionnel plutôt qu'architectural, est l'hôpital Boucicaut construit en 1897 par Legros, père et fils. Cet hôpital a notamment fait l'objet d'une revue critique dans la *Revue d'hygiène et de police sanitaire* par le Dr A.-J. Martin⁶⁶. À la lecture des systèmes de circulation, bien qu'il s'agisse dans le cas de Boucicaut d'un hôpital général réparti sur vingt-deux pavillons et donc d'une échelle différente de celle de l'hôpital Pasteur, on constate certaines analogies avec la distribution pasteurienne.

Le principe est fondé sur la dispersion des pavillons et sur l'existence d'une galerie souterraine qui tient lieu d'espace de circulation entre les pavillons de malades et les services généraux. Un pavillon d'observation permet, comme d'ailleurs ce sera le cas à l'hôpital Pasteur, de laver et désinfecter les entrants et leurs vêtements et de n'admettre que des malades propres dans un lit propre. Une attention particulière est apportée à la circulation d'air, adaptée du système Tollet. Ce système est fondé sur le principe des formes ogivales pour les salles communes aux murs ripolinés, sans angle ni recoin, pour réduire le dépôt de poussière. Des prises d'air placées au bas du plancher assurent la ventilation, activée en certains points par des brûleurs à gaz et relayée par les lanterneaux qui évacuent l'air par le toit. Le personnel hospitalier est lui-même astreint à observer les règles strictes hygiéniques (port de blouse, manches relevées au-dessus du poignet, lavage systématique des mains). A.-J. Martin émet cependant des réserves sur ce nouvel hôpital. Il concède aux Legros, les architectes de l'hôpital Boucicaut, d'être « très justement victorieux » et d'avoir répondu au programme posé, mais « ce programme ne conduisait-il pas forcément à l'édification d'un hôpital de luxe⁶⁷ ». Martin, en l'espèce, conteste la construction de la galerie souterraine à laquelle il reproche de façon pertinente de servir de circulation à la fois des personnes et des résidus et matières usées, risquant « de créer un milieu qui peut facilement devenir insalubre et permettre des contaminations réciproques faciles⁶⁸ ». Il regrette également les nombreuses « installations mécaniques et ascenseurs », mais surtout – et ceci semble le plus important – que « les pavillons d'observation soient en même temps des pavillons d'isolement et de contagieux avérés ». À ces réserves près, A.J. Martin considère néanmoins l'hôpital Boucicaut « comme présentant des qualités réelles, qui en imposent l'étude attentive à tous les hygiénistes et aux administrateurs soucieux du bien-être et de la vie des malades hospitalisés⁶⁹ ». La très nette amélioration constatée à l'hôpital Pasteur tient à l'établissement rigoureux de l'itinéraire des malades. Le patient est d'abord conduit dans un

cabinet d'isolement, situé au rez-de-chaussée du pavillon de consultation. S'il est déclaré contagieux (le diagnostic précède l'examen microbiologique), il est dirigé dans une chambre spéciale, dite chambre d'entrée, la cabine d'isolement étant elle immédiatement désinfectée. Le malade sera ensuite porté dans la chambre d'isolement où il sera traité. Le projet de Roux, écrit dès 1894, mettait en avant ce point sensible de l'isolement et de la circulation ordonnée par ce principe de « non-recontagion », ce qui implique l'absence de contacts avec d'autres malades et avec les visiteurs.

Il est fort probable que l'article de A.J. Martin, publié en 1898, ait attiré l'attention des concepteurs de l'hôpital Pasteur, Roux et Fl. Martin. Cette hypothèse est largement admissible. Cependant, l'antériorité des prises de position de Roux en la matière laisse à penser que les réserves émises par A.J. Martin à propos de Boucicaut n'ont fait que renforcer l'idée couramment admise de l'extension à un hôpital pour infectieux des principes de l'asepsie, dans la mesure du possible.

L'hôpital Pasteur comme modèle

Un modèle pour les hygiénistes hospitaliers

L'hôpital Pasteur, à son tour largement cité, illustre les théories hygiénistes appliquées à l'environnement hospitalier. Il en devient même la référence. Dans le *Traité d'hygiène*, publié sous la direction de P. Brouardel, Louis Martin écrit un chapitre consacré à l'hygiène hospitalière où il décrit les principes, techniques et règlements, de l'hygiène hospitalière civile, y compris hospices, sanatoriums et asiles d'aliénés⁷⁰. Mais la pratique hospitalière va très au-delà des théories, et l'attention portée à l'ergonomie prédomine.

La section relative aux hôpitaux pour contagieux⁷¹ présente en fait une généralisation de la construction et du fonctionnement de l'hôpital de l'Institut Pasteur, pris comme modèle après une période d'expérimentation de six ans. L'iconographie de la section relative aux contagieux comprend, sans mention d'origine, les locaux, matériels et personnels de l'hôpital de l'Institut Pasteur. Cette section constitue en fait un développement de l'article de 1903 de Louis Martin qui décrit en détail le fonctionnement de l'hôpital Pasteur.

Des photographies de l'hôpital Pasteur, de ses chambres, couloirs et équipements, illustrent d'autres sections⁷². Le reste du fascicule contient de nombreuses références à l'organisation, au fonctionnement et au personnel de l'hôpital de l'Institut Pasteur : description détaillée du chauffage utilisé et du principe de ventilation des pièces, sols et murs, description des galeries de service et de leur aménagement, matériel courant utilisé dans les hôpitaux, techniques de désinfection des personnes, des locaux et du matériel. La formation du personnel issu des congrégations charitables employé dans les hôpitaux est également développée⁷³.

Cet article illustre la conclusion que l'hôpital Pasteur est proposé comme référence en matière d'infectiologie hospitalière ainsi qu'en matière d'équipements généraux.

Un modèle de concours pour l'École spéciale d'architecture

Il n'y a pas que dans le domaine de l'hygiène hospitalière que l'hôpital de l'Institut Pasteur est proposé comme modèle. C'est ainsi que le programme du concours de sortie, qui sanctionne le cursus d'architecte-hygiéniste organisé par l'École spéciale d'architecture de Paris, dirigée par Émile Trélat, est, en 1908, la construction d'« une maison de traitement chirurgical et médical⁷⁴ ». Dans l'exposé, la référence à l'hôpital Pasteur est claire : « Pareil sujet tourne inconsciemment l'esprit vers l'Institut Pasteur. Déjà, en 1900, était inauguré, dans son voisinage immédiat, un hôpital [...]. Il reste un modèle qui s'impose aux observations comme aux réflexions de l'hygiéniste⁷⁵. » À ceci près que la « clientèle » de l'hôpital projeté n'est pas la même :

L'installation à projeter répondrait aux exigences d'une clientèle de grande ou moyenne aisance [...] Exclusivement destiné aux maladies infectieuses, le dispositif de l'hôpital isole les malades qui sont traités dans des cellules séparées, où la désinfection est soigneusement ordonnée à la mesure des besoins. Tout le monde est admis dans l'établissement suivant son ordre d'inscription, et proportionnellement aux vacances, pour y être traité gratuitement. Et la gratuité est ici un caractère qui montre à quel point l'établissement de la rue Dutot se distingue de l'idée présente [...] Il y a donc lieu de se reporter avant tout à l'hôpital Pasteur et de l'interroger dans toutes les applications scientifiques dont il est l'exemple caractéristique du moment. Mais on commettrait une grosse faute en négligeant, par contre, de rechercher des aménagements s'accordant avec les grandeurs et le charme d'installations délaissées et qui restent présentes à l'esprit⁷⁶.

En effet, dans son article de présentation, Florentin Martin insistait sur ce trait caractéristique de l'hôpital Pasteur, la gratuité : « L'hôpital Pasteur recevra toujours, et obligatoirement gratis, riches ou pauvres, au prorata des lits libres et dans l'ordre d'inscription⁷⁷. »

Au-delà de la destination sociale très différente, ce que l'on retiendra c'est le caractère exemplaire de l'hôpital Pasteur comme lieu d'excellence de l'application des principes hygiénistes offert aux étudiants en architecture.

Un modèle international à l'Exposition universelle de 1900 à Paris

L'Institut Pasteur va se servir de l'hôpital pour chercher à étendre sa renommée de pionnier de l'hygiénisme hospitalier à l'échelle internationale. À l'Exposition universelle qui se tient à Paris en 1900, la classe 111 consacrée à l'hygiène sert ainsi de lieu de démonstration des théories pasteurienues en matière d'hygiène hospitalière⁷⁸.

L'Institut Pasteur est bien représenté lors de cette exposition. Le Salon Pasteur est installé au rez-de-chaussée du « Palais » de l'hygiène avec les instituts Pasteur de Paris et de Lille, et autres administrations sanitaires européennes⁷⁹. Dénommé ainsi parce que édifié à la gloire de Pasteur par le comité d'installation de la classe 111, « au nom et aux frais des exposants français de cette classe⁸⁰ », le Salon Pasteur expose, au centre, une vitrine octogonale surmontée d'un « buste de Pasteur couronné par le génie de l'humanité » et comprenant des objets qui ont servi à Pasteur pour ses découvertes, « reliquaire où sont disposés les instruments dont s'est servi le Maître⁸¹ ». Le Salon Pasteur comprend en outre les maquettes et les plans des instituts Pasteur de Paris et de Lille et les expositions particulières de ces deux instituts.

Le groupe XVI de la classe 111 est composé d'Émile Roux, en tant que sous-directeur de l'Institut Pasteur et d'Albert Calmette, en tant que directeur de l'Institut Pasteur de Lille. L'Institut Pasteur est *de facto* hors-concours puisque Roux et Calmette font partie du jury⁸². Cependant, on relève les noms de pasteurienus parmi les collaborateurs récompensés des exposants de l'exposition. Le Grand Prix est attribué au Dr Binot, Institut Pasteur, Paris⁸³, chargé par Roux de l'organisation de l'exposition, une médaille d'argent à Prévost, Institut Pasteur, Paris⁸⁴. Les noms de Vialat et Jupille, également Institut Pasteur, sont cités : il s'agit ici du rappel du dévouement du « petit personnel » de l'Institut – Vialat était le garçon de laboratoire de Pasteur – et d'un rappel de la victoire sur la rage – Jupille était l'un des deux jeunes gens sauvés de la rage par Pasteur en 1885. Cependant, il n'y a pas, contrairement à ce qui est souvent écrit, et cela même dans la littérature pasteurienne, de médaille d'or pour l'hôpital qui, de fait, ne figure pas sur la liste des médailles d'or. C'est l'Institut Pasteur de Tunisie à Tunis qui reçoit une médaille⁸⁵. Toutefois, le règlement est contourné

puisque l'Institut Pasteur obtient un Grand Prix dans la classe 112 (Assistance publique)⁸⁶. L'exposition universelle de 1900 a constitué un formidable tremplin pour la diffusion des théories pasteurienues et la gloire de l'Institut Pasteur. Des milliers de visiteurs ont vu le Salon Pasteur, et la presse, nombreuse, a largement rendu compte de l'exposition. Cependant, on ne trouve pas mentionnées, dans ces comptes rendus, des descriptions de maquette de l'hôpital comme cela a été parfois avancé. Ce n'est qu'en 1904 que la description très précise de l'hôpital pasteurien apparaît dans le *Rapport du jury international de la Classe 111*, rédigé par le Dr A.-J. Martin, dans un long paragraphe sur l'Institut Pasteur de Paris⁸⁷. Il nous semble que ce silence est dû au fait qu'il n'y avait pas de plan ou même de maquette de l'hôpital à l'Exposition. L'hôpital Pasteur n'a pas été médaillé, non seulement pour des raisons statutaires, mais surtout parce qu'il était absent de l'Exposition. Cette absence, étonnante, est peut-être due au fait que, bien que construit, l'hôpital n'était pas encore officiellement inauguré.

On avancera, néanmoins, qu'en raison de cet espace public de reconnaissance, de la simultanéité de l'achèvement de la construction de l'hôpital (le premier pavillon a été inauguré en juillet 1900 et ouvert en octobre de la même année) et de l'Exposition (en place du 15 avril au 12 novembre), la diffusion des théories hospitalières mises en œuvre par Roux à l'hôpital Pasteur a été largement assurée.

Le modèle contesté

Le projet de Roux est, on l'a vu, paradigmatique de la politique d'isolement individuel du malade contagieux : chambres isolées individuelles, ventilation individuelle, circuit des malades et du personnel soignant très étudié pour éviter les contaminations de malade à malade par le biais des équipements et des soignants ainsi qu'au cours de l'évolution de la maladie. Ce qui va rapidement être mis en question n'est pas l'efficacité de l'hôpital Pasteur au plan sanitaire mais son coût. Après trois ans d'exploitation, le fonctionnement de l'hôpital Pasteur est présenté par Louis Martin⁸⁸ et discuté lors de la séance du 22 avril 1903 de la Société de médecine publique⁸⁹. L'hôpital Pasteur y apparaît comme un idéal sanitaire mais pas comme un modèle économique. Son prix de journée par malade est de l'ordre de 5 francs (environ 18 euros), selon le calcul de Grancher, tandis que des résultats identiques (c'est ce que l'on affirme mais les

statistiques ne sont pas données) sont obtenus à des coûts de 1,50 à 2 francs par lit par l'usage de pavillons de contagieux et la pratique de l'isolement partiel des malades selon la méthode Grancher, montant imposé en province par les conseils généraux⁹⁰.

En effet, l'administration hospitalière a systématisé et perfectionné le dispositif proposé par Grancher en 1890. Ce dispositif est amélioré par l'introduction d'un pavillon des douteux où sont isolés, durant quelques heures, les malades dont le diagnostic n'est pas sûr avant leur envoi dans le pavillon approprié⁹¹. L'organisation proposée comme modèle pour les hôpitaux de maladies infectieuses comprend des boxes fermés par une porte vitrée, séparés les uns des autres par une vitre de deux mètres de haut laissant passer l'air par-dessus et par-dessous. On trouve mentionnés des détails techniques : plancher paraffiné jamais balayé mais essuyé chaque jour avec un linge trempé dans une solution antiseptique ; murs couverts d'un enduit vernissé. Les règles observées par le personnel sont les mêmes qu'en 1890. Il est conclu que « les résultats sont aussi excellents que dans le service de M. Grancher. La démonstration est évidente et c'est désormais un devoir d'adopter ces mesures dans tous les hôpitaux civils et militaires⁹² ». À la porte près, jugée inutile par Grancher, ce dispositif est adopté pour les nouveaux boxes de l'hôpital des Enfants malades. L'auteur estime « qu'il rendra les mêmes services que les chambres individuelles de l'hôpital pasteurien⁹³ », dont on notera incidemment qu'il n'est pas encore en service au moment de la discussion...

Lors du congrès de médecine de Paris en 1900, Grancher développe cette conclusion, véritable synthèse des travaux sur le « service antiseptique de médecine » proposé en 1890 et des résultats obtenus⁹⁴. Il rappelle qu'il recommande depuis dix ans les pratiques d'isolement des malades. L'organisation adoptée à l'hôpital des Enfants malades n'est pas unique. Des chambres de deux et quatre lits sont aménagées à l'hôpital des Enfants assistés à Paris à partir d'une salle commune divisée en boxes par des parois de verre, aménagement considéré comme aussi efficace et moins austère que les boxes d'isolement que Roux a fait installer à l'hôpital Pasteur et souvent pointés comme une position extrême concernant l'isolement. Au fil des années, en dehors de situations très particulières, il s'avérera que le modèle de l'hôpital Pasteur reste un idéal mais n'est pas devenu un modèle reproduit à l'identique.

La première admission à l'hôpital Pasteur est effectuée en septembre 1900. En dépit de sa destination initiale, le traitement des diphtériques exclusivement, un nombre important de varioliques (dus justement à l'Exposition universelle) sont

admis l'année suivante. L'hôpital se consacre au traitement des maladies infectieuses en général. L'hôpital Pasteur, malgré l'élargissement de sa spécialité à d'autres maladies infectieuses que la diphtérie et en accord avec le projet de Roux, demeure un hôpital expérimental pour améliorer les traitements sérothérapeutiques et tester d'autres traitements fondés sur des médicaments synthétisés dans les laboratoires de l'Institut, notamment de chimie thérapeutique et chimie organique⁹⁵. Les pathologies infectieuses tropicales ne sont pas ignorées, et les premiers cas de maladie du sommeil y sont soignés dès 1903. Durant la Première Guerre mondiale, il est utilisé pour soigner les maladies infectieuses liées au conflit : typhoïde, dysenteries, tétanos, infections des blessures. Des soldats de l'Armée d'Orient malades du paludisme y sont également soignés. À partir de juillet 1918, les victimes de la grippe espagnole y sont isolées. Selon tous les témoignages, l'hôpital ne cessera jamais de suivre le projet de Roux en étant lieu d'expérimentation de traitement des maladies infectieuses (sérums, médicaments de synthèse organique à base d'arsenic, d'antimoine et de mercure dès 1905, sulfamides dans les années 1930⁹⁶), puis en tout dernier lieu de traitement des infections opportunistes du sida, spécialité qu'il conserve jusqu'à sa fermeture en 1999 due à des difficultés financières. Bien que les données soient trop éparses pour être utilisées avec certitude, il semble que l'hôpital Pasteur ait conservé, jusqu'à sa fermeture, le fait de très bien protéger les hospitalisés contre les infections nosocomiales.

Sans donner dans l'hagiographie, on peut souligner l'efficacité remarquable du projet hospitalier de Roux qui, de sa conception en 1894 à la fin de l'hôpital en 1999, n'a jamais été sérieusement pris en défaut et a constamment prouvé son efficacité en terme d'hygiène hospitalière. L'hôpital Pasteur a été un élément d'un dispositif, un système élaboré, qui a rempli ses fonctions et ses objectifs. Cette réalisation démontre la mise en œuvre méthodique d'une caractéristique majeure de la lutte antidiphtérique, la nécessité absolue de ce que nous pourrions appeler une « éthique hygiéniste » : stérilisation de l'environnement immédiat, c'est-à-dire la gorge, renforcée par la stérilisation de l'environnement plus large, l'hôpital lui-même (salles, salles de bains, couloirs) maintenu aussi non pathogène que possible grâce aux circuits humains et non humains très élaborés. Elle s'insère dans le vrai défi du projet de Roux : permettre à la sérothérapie et aux autres traitements immédiatement introduits dès que découverts de prouver leur efficacité avant que leur emploi ne soit généralisé. Trop cher, il ne peut être reproduit. Idéauté, il va servir de référence pour les aménagements à apporter aux structures hospitalières.

LE SUCCÈS DU PROJET D'ENTREPRISE DU Dr ROUX

La souscription de 1885 a permis la construction de l'Institut Pasteur à Paris. Les crédits de fonctionnement du nouvel Institut restent largement tributaires des donations individuelles. Elles sont souvent importantes, l'Institut est aisé, mais n'a qu'une assez faible marge de manœuvre financière et reste fragile quant à sa gestion. Dix ans plus tard, en 1894, un mouvement d'opinion aussi important que le précédent, permet la conversion de l'ancienne écurie impériale de Villeneuve-l'Étang, dévolue en 1885 à Pasteur pour ses recherches sur la rage et restée inutilisée, en centre de production du sérum antidiphtérique. Dans une première lecture on conclura simplement qu'Émile Roux, responsable de la sérothérapie à l'Institut Pasteur, a rentabilisé l'immobilier existant, tout en restant dans la logique des termes de la dévolution du domaine de 1885, une mise à disposition pour la lutte contre la rage et d'autres maladies infectieuses dans une dimension présentée comme largement, sinon exclusivement, philanthropique.

Cette description correspond bien à un premier aspect de la réalité du rapport entre l'Institut Pasteur et le public. En revanche, le second aspect est ouvertement financier et industriel. Le choix de Roux soutenu par un Gaston Calmette, que l'on doit de plus en plus considérer comme le bras médiatique des décisions pasteuriennes, est celui de voir l'Institut Pasteur prendre une place dominante dans le domaine potentiellement lucratif de la production de sérums, en bref de coupler la recherche à l'application, assurer production et commercialisation. Si l'opération réussit, l'avenir financier de l'Institut est assuré au sein d'un grand programme de santé publique. En paraphrasant Jonathan Simon, l'Institut Pasteur quitte en 1894 la pure philanthropie pour

entrer dans le champ commercial et financier sans cependant complètement renoncer à la première qui est son « image de marque » auprès du public et sa « mission » dans le domaine de la santé.

L'intérêt pour le secteur industriel n'est pas une nouveauté. Les applications pratiques des recherches en microbiologie ont toujours fait partie des préoccupations de Louis Pasteur et font partie du projet général de l'Institut Pasteur, ce qu'il est d'usage appeler ses « missions ». Faute de documentation, on ne peut discuter de l'importance de l'école de brasserie et de la brasserie installée par Duclaux dans le bâtiment de chimie biologique. Son intérêt devait être notable puisque l'unique plan conservé atteste de l'utilisation d'un tiers d'une aile sur trois étages. Côté médical, vétérinaire comme humain, l'intérêt économique des vaccins contre le choléra des poules et contre le charbon était évident. Mais l'Institut lui-même s'est jusqu'ici tenu frileusement un peu à l'écart du champ commercial. L'éphémère société d'exploitation du vaccin contre le charbon témoigne de l'ambivalence des chercheurs vis-à-vis du profit et également de leur maladresse devant les problèmes posés par une production à grande échelle et par la commercialisation. Cette fois-ci, avec la production du sérum antidiphthérique, ambivalence et maladrotesse sont laissées à la porte. L'administration française facilement bousculée donne en quelque sorte les pleins pouvoirs à Roux, et assure un monopole de fait à l'Institut dans la production et le contrôle des sérums. Certes, on observe un éparpillement de lieux de production sur toute la France, mais l'essentiel est sous contrôle parisien, et l'image du sérum est pasteurienne. L'Institut Pasteur prend en moins d'un an une dimension, une stature, qu'il n'avait pas envisagée jusque-là et qui dessine sa place dans la santé publique française pour le siècle qui suit. Au pur symbole de la lutte contre la rage se superpose désormais la puissance, parce que l'Institut Pasteur est devenu une puissance financière, en même temps puissance presque étatique puisque tout un secteur de la santé publique lui est *de facto* attribué.

La réussite financière est en effet au rendez-vous. Les bénéfices financiers du sérum antidiphthérique pour l'Institut Pasteur sont immédiats et sans doute considérables. La distribution gratuite ne concerne en effet que la région parisienne et ne coûte probablement rien à l'Institut du fait d'une dotation spéciale de la ville de Paris (écuries de Grenelle et financement partiel) en faveur de l'Assistance publique. Le reste de la production est commercialisé. À 6 francs la dose de 20 cm³ (environ 20 euros), le chiffre d'affaires de Marnes-la-Coquette ne peut pas être inférieur à un million de francs (3,5 à 4 millions d'euros) chaque

année à partir de 1895. Comme le souligne Simon, cela choque certains, qui, en versant leur contribution, pensaient que le sérum serait gratuit. Peu importe, pour un établissement de recherche qui ne vivait jusque-là que de donations et de subventions, cette nouvelle richesse financière change « tout ». L'Institut dispose désormais de lignes de crédits de fonctionnement régulières et peut investir. Les comptes rendus du conseil d'administration de l'Institut Pasteur sont explicites quant à l'importance pratique du site de Marnes-la-Coquette pour l'Institut et sur l'importance de le développer¹. Les travaux témoignent de l'importance des investissements consentis en faveur de la structure de production. Le montant des apports propres du service de sérothérapie pour les travaux à Marnes et pour les achats de terrains à Paris atteste enfin de l'importance de la marge bénéficiaire, sans que son montant total soit malheureusement connu, non plus que sa progression.

L'annexe de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette a ainsi fonctionné comme un moteur économique de l'Institut Pasteur au moins jusqu'en 1914², les choses devenant plus complexes après la Grande Guerre. Jusque-là, les bénéfices tirés de l'exploitation des sérums produits à Marnes-la-Coquette alimentent certes le budget de fonctionnement de l'Institut Pasteur, mais ce sont les investissements qu'ils permettent en dehors de Marnes qu'il est beaucoup plus important de considérer ici, tant ils sont indicatifs d'un projet d'entreprise. Les décisions successives du conseil d'administration montrent une logique d'investissement et d'extension des activités du site parisien profondément différente de celle qui avait mené à la création de l'Institut en 1887. Dès 1896, on achète un vaste terrain, jusque-là lieu de maraîchage et de champignonnières, situé entre la rue Dutot, la rue de Vaugirard et la rue des Volontaires, viabilisée en 1896. Des constructions sont édifiées immédiatement sur ce terrain, en complétant l'apport financier de plusieurs donations (legs Osiris qui incidemment contribue également au centre de sérothérapie de l'Est organisé par Macé à Nancy ; don de la Baronne M. de Hirsch, laquelle donnera son nom au bâtiment de chimie biologique ; don Boucicaut, etc.) par celui du service de sérothérapie. Certains des bâtiments font face au bâtiment historique de microbiologie, qui est situé de l'autre côté de la rue Dutot. Les autres sont situés vers la rue de Vaugirard. Roux et Duclaux gèrent ainsi, entre 1898 et 1901, la construction à peu près simultanée de l'hôpital et du bâtiment dit de chimie biologique et de leurs annexes.

Le fait que le bâtiment de chimie biologique possède une façade presque exactement semblable à celle du bâtiment historique qui lui fait face est un choix

esthétique, bien entendu, et une affirmation banale de continuité. Il recouvre aussi une différence considérable. La microbiologie, en effet, est absente de ces nouveaux locaux, à moins de considérer le laboratoire de brasserie comme un laboratoire de microbiologie. C'est la chimie qui y règne. Un ensemble de laboratoires y regroupe les structures de l'enseignement de la chimie donné jusqu'ici par Duclaux à la Sorbonne, une école de brasserie sous la tutelle de ce même Duclaux, et surtout les laboratoires de chimie biologique et de chimie organique. La présence de ces deux laboratoires de chimie est très probablement inspirée par l'importance attribuée désormais à la chimie biologique et à la chimie de synthèse organique dans le modèle allemand étudié par Gabriel Bertrand en 1898 et premier directeur du laboratoire de chimie biologique. Le laboratoire de chimie organique, qui devient en fait un laboratoire de chimie thérapeutique, est dirigé à partir de 1907 par Émile Fourneau, un chimiste formé en Allemagne et en contact étroit avec les chimistes d'outre-Rhin, mais aussi avec la société de produits chimiques Rhône-Poulenc qui industrialise ses molécules thérapeutiques³. Le nouveau bâtiment concentre donc en un même point des recherches qui anticipent (du moins dans le contexte français) l'importance de la chimie dans la pharmacie et la médecine et, ici encore rassemblent ce qui est en Allemagne dispersé entre universités, laboratoires de recherche et sites industriels.

Le second complexe de bâtiments est l'hôpital de recherches et d'application pour les maladies infectieuses décrit dans un chapitre précédent⁴. Grancher n'est plus le médecin dominant au moment où ces constructions sont mises en service, mais un de ses élèves, proche collaborateur de Roux, Louis Martin. La médecine expérimentale des maladies infectieuses passe ainsi, au moins sur le plan de l'innovation et de l'application, également entre les mains des pasteurien : l'application expérimentale à l'hôpital des Enfants malades n'est plus nécessaire. Dans un chapitre précédent, on a montré comment, dans l'hôpital de l'Institut Pasteur, les théories sur l'organisation et l'hygiène hospitalières et la circulation des malades et du personnel, telles que préconisées par Roux dans son manifeste de 1894, sont mises en œuvre. Sa valeur en tant que lieu de médecine expérimentale est avérée. On y expérimente de nouveaux traitements comme les antiparasitaires et les antimicrobiens organo-arséniés synthétisés par Fourneau, puis d'autres antimicrobiens de synthèse comme les sulfamides. Tout cela vient compléter un arsenal sérothérapeutique qui a vite montré ses limites. Idéalité plutôt que modèle, l'hôpital est donc bien surtout un hôpital de recherche et d'application de la recherche et se veut un espace d'innovation en matière

d'expérimentation du traitement des maladies infectieuses mis au point dans d'autres laboratoires de l'Institut Pasteur : c'est également une vitrine de l'efficacité des recherches pasteurienne en matière de santé. Il est assez remarquable que ces recherches se poursuivent en parallèle en France et en Allemagne, mais le climat de coopération informelle qui prévalait avant 1914 a cédé la place à une forte tension après la guerre. Plusieurs incidents bien connus en témoignent. Les blessures ouvertes par le comportement des pasteuriens vis-à-vis de l'Institut de Francfort de contrôle des sérums sont largement responsables de l'origine des tensions, en plus, bien entendu, des conséquences sociales et politiques de la Guerre. L'affaire du BCG de Lübeck illustre la rapidité avec laquelle les blessures se rouvrent. La tension entre laboratoires est telle que l'on parle réciproquement de plagiat voire de vol, dont le conflit Dogmak-Tréfouel à propos du mode d'action des sulfamides antibactériens est un exemple célèbre. Il en est de même dans la violence de la contestation de la qualité des molécules trypanocides mises au point à Paris dans le laboratoire de chimie thérapeutique pour lutter contre la maladie du sommeil dans l'ancienne Afrique de l'Ouest allemande devenue française en 1918. Pourtant, de nombreux chercheurs pasteuriens, dont Fourneau, sont favorables au développement des liens avec l'Allemagne. Mais peu importe, l'élan d'avant-guerre ne sera pas retrouvé.

La rapidité des acquisitions et des constructions entre 1896 et 1901 suggère fortement qu'il s'agit de la réalisation d'un plan de développement pensé auparavant et associant sur un même site géographique la recherche en microbiologie et en chimie thérapeutique, le développement et l'application des nouveaux traitements chimiques et biologiques. L'énoncé programmatique d'Émile Roux en 1894, relayé par Gaston Calmette, concernait au premier chef « l'hôpital pour diphtériques ». La construction des autres bâtiments correspond à la certitude rapidement acquise que la chimie prendra une place considérable en thérapeutique. Cette certitude est certes dans la mouvance du moment. Mais s'agissant ici de la lutte contre les microbes, l'importance du modèle allemand est à nouveau évidente : comme Behring et surtout Ehrlich l'ont théorisé, la notion de spécificité d'action d'un agent antibactérien ou antiparasitaire, est la clef de son activité différentielle : toxique pour le microbe, et moins ou peu toxique chez l'homme. Il faut donc continuer à tester des sérums spécifiques, à Ailleray par exemple, ce dont on est certain après 1920, à les produire à Marnes-la-Coquette notamment. Mais personne n'est dupe : sauf nouveauté remarquable, la sérothérapie plafonne. Il faut donc rechercher, par les méthodes nouvelles de

la synthèse organique que l'on va apprendre en Allemagne puis développer localement, de nouveaux composés actifs contre des familles d'agents pathogènes sans porter atteinte au malade : c'est le rôle du laboratoire de chimie organique, qui bénéficie d'ailleurs du renouveau spectaculaire de la synthèse organique en France après l'effacement de l'influence de Berthelot.

Le projet de Roux d'une intégration des secteurs les plus innovants en matière de lutte contre les micro-organismes pathogènes, de la recherche à l'enseignement et à la pratique médicale, est donc entièrement réalisé au plan architectural et institutionnel à la fin de l'année 1900. L'Institut Pasteur est passé du statut de laboratoire de microbiologie à celui d'un campus dévolu à la lutte par tous les moyens de la chimie à l'hygiène, contre les agents infectieux.

C'est sur cette approche, à l'évidence pensée par Roux, que l'Institut Pasteur a fondé d'une part son indépendance financière comme fondation privée, et d'autre part sa présence dominante dans la plupart des structures d'hygiène et de santé publiques, au moins jusqu'à la création d'un ministère spécifique en 1920⁵, et, au-delà, a construit une image et une organisation qui durent. En effet, sans entrer dans les détails ici, on voit se mettre en place une relation complexe entre l'Institut Pasteur et l'État, institut privé et autonome et cependant en partie dépendant financièrement de l'État, par exemple du fait des achats de sérums et vaccins par les collectivités territoriales et l'armée, tout en étant une sorte sinon de substitut de l'État dans des domaines entiers de la santé publique du moins un interlocuteur privilégié.

Ce constat d'ambiguïté assumée entre public et privé vaut à tous les niveaux et cela dès les débuts. Par exemple, l'enseignement de « microbie technique » de Roux décernait des diplômes dont la validité n'était liée qu'à la notoriété de l'Institut, mais était cependant admise partout et fortement valorisée. En revanche, l'enseignement de Duclaux de chimie biologique avait lieu à l'Institut, était validé par un diplôme universitaire, mais était celui qu'il aurait dû donner à la Sorbonne. L'hôpital Pasteur est privé, certes, subventionné par une fondation extérieure, mais il ne fonctionne que parce qu'il est lié aux hôpitaux de Paris et offre un lieu de formation des internes en médecine en matière de maladies infectieuses. Les médecins qui y ont été formés ont également contribué à la singularité médicale de l'Institut Pasteur et à sa notoriété. Le lien entre les services de santé militaires, particulièrement médecine navale, et l'Institut, négocié également par Roux en 1903, fonde un partenariat de fait entre l'Institut Pasteur et l'administration médicale des colonies tout en fournissant ses cadres médicaux aux Instituts Pasteur outre-mer. C'est encore Roux que l'on trouve

derrière les décisions d'envoyer des missions d'études de maladies tropicales qui permettent d'étendre l'assise de l'Institut dans la lutte contre ces maladies : mission Yersin en Asie pour l'étude de la peste à partir de 1894 ; mission des frères Sergent à Alger en 1901 pour l'étude du paludisme ; mission Simond, Salimbéni et Marchoux au Brésil en 1903 pour l'étude de la fièvre jaune ; mission Roubaud pour l'étude de la maladie du sommeil. Non seulement Roux a parfaitement perçu l'intérêt pour l'Institut de contrôler une part de la santé publique en France, mais encore il a compris l'intérêt de l'association avec les militaires et le ministère des Colonies pour étendre la zone d'influence de l'Institut largement hors de France : les instituts Pasteur d'Outre-mer ont jusqu'aux indépendances, ensuite sous d'autres noms, perpétué localement cette dualité de fonction publique et privée, dans leurs recherches, leurs enseignements, leurs interventions et leur gestion.

Il est assez clair que le tissage de ces liens étroits entre l'Institut Pasteur et de nombreuses institutions civiles et militaires a construit cette place singulière de l'Institut Pasteur et n'a été rendu possible que par la réussite initiale de la sérothérapie puis par les bénéfices financiers de la sérothérapie, donc la production de Marnes-la-Coquette, puis par la place prise par l'Institut Pasteur dans les commissions d'hygiène pour la France métropolitaine et les colonies.

Le moteur semble bien avoir été par-dessus tout l'opiniâtreté de Roux à placer l'Institut Pasteur à tous les points stratégiques de la santé publique en France. Dans le langage contemporain, on dira que Roux a construit le véritable projet d'entreprise de l'Institut Pasteur et qu'il a initié ce projet dès la substitution qu'il opère sur plans, de l'institut antirabique de 1885 par un institut de microbiologie générale en 1887. Sa logique scientifique personnelle le poussait vers la mise au point de thérapeutiques nouvelles. Sa réussite a été mise au service d'un projet beaucoup plus ambitieux, ce véritable projet d'entreprise intégré qui a fonctionné pendant des décennies.

ANNEXE

HISTORIQUE DU DOMAINE DE VILLENEUVE AVANT SA DÉVOLUTION

L'histoire documentée du domaine de Villeneuve-l'Étang remonte au xvii^e siècle. La propriété de l'Étang, sur la paroisse de Marnes, a connu bien des propriétaires avant son achat, en 1695, par François Letellier, marquis de Barbezieux, fils de Louvois. La propriété constituait un ensemble de 450 arpents que le marquis fit clore d'un mur, tout en détruisant le château qui s'y trouvait¹. Il aurait fait entreprendre un nouveau château, peut-être sur les plans de Mansart, dont le chantier fut achevé en 1700. Bien qu'en 1744 le domaine soit redevenu, en partie, terre agricole, il comprenait, à la fin du xviii^e siècle, deux châteaux presque identiques, à savoir les châteaux de L'Étang et de la Marche, l'ensemble constituant le domaine de Villeneuve. Quant au château de Saint-Cloud, voisin, il avait été offert par Louis XVI à Marie-Antoinette en 1785. Richard Mique devait le transformer assez profondément, inaugurant par là une politique de travaux qui devait se poursuivre jusque sous Napoléon III.

Une fois la Révolution passée, le domaine de Villeneuve est devenu une propriété à vocation largement agricole qui porte encore les marques des fossés, des constructions et pièces d'eau du xviii^e siècle². Il se retrouva faire partie du domaine de Saint-Cloud, domaine pour lequel le Premier Consul manifesta un intérêt particulier à partir de 1800. Si l'on en croit Fontaine, l'architecte chargé de la restauration du château, le domaine fut divisé en deux parties distinctes, Bonaparte ayant renoncé « à l'idée que nous lui avons donnée d'acheter le château de Villeneuve, celui de ville d'Avray, celui de Marnes...³ ». Ce fut le Maréchal Soult qui acheta le domaine de Villeneuve en 1802, ce qui permit à son épouse de se livrer à un élevage de moutons mérinos. Le plan cadastral de 1816⁴

montre une topographie très voisine, à ceci près que des bâtiments, constituant le château de Villeneuve, ont été construits. L'activité d'élevage de moutons s'y poursuit après la restauration à l'initiative de la duchesse d'Angoulême. La fille de Louis XVI avait en effet fait l'acquisition du domaine en 1821, elle y « joua à la fermière » dans une laiterie qu'elle avait fait aménager. Après son départ en exil en 1830, le domaine fut acquis par le vicomte de Caze. Le château tel qu'il apparaît est composé d'un premier pavillon, situé à droite, d'un bâtiment de liaison avec sans doute un élément subsistant de l'ancien château de Villeneuve, enfin d'un développement formé d'une galerie prise entre deux tempietti, partie vraisemblablement la plus récente du château, datant de la fin du XVIII^e ou du début du XIX^e siècle⁵. Entre 1820 et 1845, le parc de Villeneuve-l'Étang n'est plus un jardin à la française, ni un ensemble de bois de coupe et de terres agricoles : il est désormais un parc à l'anglaise. À l'exception de la pièce d'eau oblongue située à proximité de la ferme, les différentes pièces d'eau ont été réunies entre elles pour redessiner le paysage⁶. L'apparence du château et de ses dépendances vers 1830 est illustrée par la gravure de C. Motte⁷. Le domaine fut cédé à Napoléon III en 1852, pour 1 100 000 francs de l'époque.

C'est dans la galerie d'Apollon du château de Saint-Cloud que le prince Président, Louis Napoléon Bonaparte, reçut le 7 novembre 1852 le *senatus consulte* qui le nommait Empereur. L'intégration du domaine de Villeneuve-l'Étang au domaine impérial fut décidée à cette occasion. Napoléon III fit réaménager le château de Villeneuve-l'Étang par les architectes de Saint-Cloud, Arveuf et Clerget. Le domaine de Villeneuve-l'Étang est le domaine privé du prince Louis Napoléon. Le château que nous connaissons par des gravures comme celle de Deroy en 1869⁸ et des photographies, était relativement modeste. Le remaniement du château par les architectes Arveuf et Clerget en 1852 se traduit par la démolition de la succession des bâtiments du château prise entre le pavillon de droite sur l'illustration précédente, et les bâtiments d'exploitation, dont le pignon peut également être observé sur l'illustration précédente. Le château constituant la résidence privée de l'Empereur est aménagé dans le pavillon subsistant. Il se présentait comme une demeure à frontons, haute d'un étage prolongé par une galerie implantée à 90° sur la façade arrière. À la place du second château, l'Empereur fit construire « une curieuse colonnade flanquée de pavillons d'allure mauresque que l'on voit sur d'anciennes gravures⁹ ». Le château de Villeneuve a été un lieu de détente pour l'Empereur et l'Impératrice qui y continuait la tradition de « jouer à la fermière »¹⁰.

L'Empereur et surtout l'Impératrice Eugénie appréciaient particulièrement le site de Villeneuve où ils passèrent les premiers jours de leur mariage et où ils reçurent plusieurs visiteurs illustres en l'honneur desquels de fastueuses fêtes furent organisées. Une somptueuse garde d'honneur, équipée par l'Empereur, rehaussait par sa présence le faste déployé lors de ces réceptions. La décision de recréer une garde impériale avait été retardée jusqu'au 25 mars 1854, suite à l'opposition de l'armée. À compter de cette date, s'inspirant des Cent Suisses de la maison du Roi créés par Charles VIII (1483-1498), qui subsistèrent jusqu'en 1830, un escadron dit des Cent-Gardes fut formé pour la garde personnelle de l'Empereur et le service intérieur du palais¹¹. L'effectif des Cent-Gardes, sans compter les sous-officiers et les officiers, fut porté à cent cinquante hommes après l'attentat du 13 janvier 1858, si bien que l'escadron compta deux compagnies. Les hommes de troupe et les sous-officiers semblent avoir été cantonnés à Sèvres, alors que les officiers étaient logés dans « la ferme », sorte de chalet de style néo-rural à pans de bois, situé sur le domaine de Villeneuve. C'est de là que vient l'appellation « pavillon des Cent-Gardes ».

Nous sommes mal renseignés sur ce bâtiment, le seul à nous être parvenu de l'ancien domaine, et qui aujourd'hui¹² se présente dans un état actuel profondément modifié si nous le comparons à une photographie datée vers 1862¹³. Lors de sa prise de possession en 1852, le Prince-président fait réaménager l'ancienne ferme composée de deux bâtiments parallèles de part et d'autre d'une cour carrée. L'architecte Arveuf referme la cour par une construction qui organise désormais la ferme autour d'une cour intérieure. La distribution par coursive extérieure en bois sera rapportée sur l'ouvrage, et, avec l'adjonction des pans de bois, donnera à l'ensemble le style rural normand qui a été souvent représenté. Il rehausse et unifie les bâtiments existants, avec deux types principaux d'ouverture, l'une pour le rez-de-chaussée, l'autre pour le premier étage. Les deux bâtiments portés sur le plan de 1845 sont ainsi reliés par un corps de bâtiment central rehaussé et unifié, l'ensemble traité dans le style rural normand¹⁴. La photographie de 1862 montre que ces ailes étaient construites à cette date et que le rez-de-chaussée du corps central était largement ouvert, côté cour, pour permettre le passage des chevaux. L'aile gauche présentait, au centre, une très haute porte pour laisser le passage des charrois du foin destiné à être entreposé au niveau supérieur¹⁵. Cette grande porte encadrée de deux piliers en pierre ouvrant sur l'écurie intérieure à la ferme existait peut-être sur le bâtiment d'exploitation antérieur à l'unification de la ferme. La hauteur des deux pas si l'aile droite présentait une organisation comparable. L'étage au-

dessus des écuries, consacré au logement des officiers, était souligné par un balcon filant, en bois¹⁶. Avec ses deux volées d'escalier, l'entrée imposante de la spectaculaire coursive périphérique qui court au premier étage des bâtiments, sur la façade latérale, s'explique peut-être par le fait qu'il s'agissait auparavant de la façade principale des deux bâtiments composant la ferme, en regard du château. Quant à la couverture à deux pentes, elle présentait plusieurs lucarnes ainsi que trois croupes, disposées au centre de chaque bâtiment ; celle du bâtiment principal abritait un balcon en encorbellement, dont on retrouvait l'écho sur les pignons, ainsi que sur l'aile tournée vers le château. Son balcon était interrompu par un double escalier à rampe droite, qui facilitait la circulation des officiers¹⁷. Nous ne connaissons pas la disposition de l'autre aile, mais on peut supposer l'absence d'une telle circulation puisque celle-ci abritait le grenier à foin.

Après la défaite de Sedan, les Prussiens vinrent s'installer et se retrancher à Saint-Cloud, dans la crainte d'une attaque des Parisiens. Les batteries du Mont-Valérien les prirent pour cible, entraînant rapidement la ruine du château de Saint-Cloud qui fut incendié. De son côté, après la guerre, le château de Villeneuve, relativement épargné, fut transformé en quartier général lorsque le domaine devint, en 1876, un camp militaire où se réorganisait une partie de l'armée. Cette dernière fonction entraîna sa dégradation, si bien que le château fut démoli à la fin du siècle, à l'exception du mur de soutènement de la terrasse, pendant que disparaissaient la laiterie¹⁸, les écuries et les pavillons dispersés dans le parc romantique traité à l'anglaise.

C'est de cette époque que date le rattachement d'un domaine de Villeneuve-l'Étang délabré au domaine national, et son ouverture au public, sans grand succès semble-t-il. Devant cette situation, une loi de 1878 décida son aliénation, sans plus de succès puisque nul acquéreur ne se présenta, si bien qu'en 1884 une lettre de la Direction générale de l'Enregistrement, des Domaines et du Timbre, demanda la modification de la destination du domaine en vue de l'affecter à l'installation d'un établissement scientifique. La proposition faite par Tirard et Fallières, d'affecter une partie du domaine à Pasteur en dépit de l'opposition des résidents, revenait à céder un domaine ruiné qui n'intéressait personne. Le législateur, le 25 novembre 1884, suivit les deux ministres. Le lendemain, le *Journal Officiel* fit état de l'ouverture « d'un crédit de 80 000 (environ 250 000 euros) pour l'appropriation d'une partie du domaine de Villeneuve-l'Étang, en vue des « expériences poursuivies par M. Pasteur sur la prophylaxie des maladies contagieuses des animaux¹⁹ ».

C'est précisément le bâtiment dit des Cent-Gardes, en partie délabré, seul reste de la période Napoléon III, qui est repris dans les aménagements de 1885, puis aménagé en centre de production de Marnes-la-Coquette à partir de 1894.

Sources primaires

Archives nationales

F. 21 6296 – ruines du château de Saint-Cloud.

F 21 6299 – Saint-Cloud.

F. 21 6300 – Dossier Saint-Cloud Villeneuve-l'Étang, affectation partielle à l'Institut Pasteur.

F 21 6302 – Construction de nouveaux laboratoires de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette.

F. 21 3577 art. 18 – Château de Villeneuve-l'Étang – 1852 – élévation du pignon sud – bâtiment reliant l'ancienne grange à l'écurie en face du château, élévation générale, 1852.

F. 21 3577 art 18 Élévation 1853 – bâtiment neuf des écuries et remises, 1853.

Archives de Paris

VO 11 61, 62 rue d'Ailleray.

Archives départementales des Yvelines

I Fi Marnes 1 – plan général du parc et du château de l'Étang et celui de la Marche.

6 Fi 44 – Château de Villeneuve, aquarelle de Cafaul (3^e quart du XIX^e).

6 Fi 48 – Château de Villeneuve.

Bibliothèque nationale estampes

Topo Va 92 f° 5 B 17863 – château et dépendance vers 1830, gravure par Arnout – B 17867, Présentation du domaine impérial de Villeneuve-l'Étang, *L'Illustration* de 7-12-1861.

17868 – château en 1869 d'après un croquis de Deroy – 17865 le château en 1859, gravure de Morin – 17874 le domaine de Villeneuve-l'Étang, dessin à la plume de K. Fichiot – 17875 Installation de Pasteur dans le pavillon des Cent-Gardes, *L'Illustration* 1886.

Musée national du château de Compiègne.

M MPO 1379 vue générale du château de Villeneuve prise vers 1860 – M MPO 1377 vue générale de la ferme dite Pavillon des Cent-Gardes, vers 1860 – M MPO 1376 façade est de l'aile est de la ferme.

Archives de l'Institut Pasteur

Citées dans le texte.

Archives de l'Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brésil)

Citées dans le texte.

Archives de l'Instituto Butantan (São Paulo, Brésil)

Citées dans le texte.

Rockefeller Archives Center (Sleepy Hollow, N. Y. USA)

Citées dans le texte.

Bibliographie générale

- Beylier H., « La construction des écuries de l'Empereur à Paris (1861-1864) », *Bulletin de la Société de l'histoire de Paris et de l'Île de France*, 110^e année, 1983, p. 281-301.
- Bourdelaïs P. (dir.), *Les Hygiénistes, enjeux, modèles et pratiques*, Paris, Belin, 2001.
- Delaunay A., *L'Institut Pasteur des origines à aujourd'hui*, Paris, France-Empire, 1962.
- Ducos-Rouge I., « La "cité des Centaures" : l'architecture du quartier des Célestins par Jacques Hermant, 1890-1905 », *Le Cheval dans ses architectures*, Livraisons d'histoire de l'architecture, n° 6, 2^e semestre 2003, p. 47-67.
- Durand P. et Olmer P., « Une cité du cheval militaire sous la III^e République », *Saumur, l'École de cavalerie. Histoire architecturale d'une cité du cheval militaire*, Paris, Monum, 2005, p. 153-171.
- Fontaine P., *Journal*, Paris, 1987, 2 vol.
- Geison G., *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, 1995.
- Jorland G., *Une société à soigner. Hygiène et salubrité publiques en France au XIX^e siècle*, Paris, Gallimard, 2009.
- Krawiecki J.M., « L'architecture au service du cheval. Écurie, haras d'études, service vétérinaire », *Saumur, l'École de cavalerie. Histoire architecturale d'une cité du cheval militaire*, Paris, Monum, 2005, p. 245-265.
- Machard P.H., *Essai historique sur Marnes-la-Coquette*, Mairie de Marnes-la-Coquette, 1932.
- Murard L. et Zylberman P., *L'Hygiène dans la République : La santé publique en France, ou, l'utopie contrariée : 1870-1918*, Paris, Fayard, 1996.
- Nicol, L., *Marnes-la-Coquette et son histoire*, Marnes-la-Coquette, 1981.
- Pasteur Valléry-Radot (correspondance réunie et annotée par), *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895*, Paris, Flammarion, 1951.
- Ramon G., *Quarante années de recherches et de travaux*, Presse de l'imprimerie régionale, Toulouse, 1957.
- Salomon-Bayet C., *Pasteur et la révolution pastorienne*, Paris, Payot, 1986.

Tulard J. (dir.), *Dictionnaire du Second Empire*, Paris, Fayard, 1995.

Thuillier P., *D'Archimède à Einstein. Les faces cachées de l'invention scientifique*, Paris, Fayard, 1988.

Willesme J.P., « Hubert Rohault de Fleury (1777-1846), le cheval et la caserne autour de 1820 », *Le Cheval dans ses architectures*. Livraisons d'histoire de l'architecture, n° 6, 2^e semestre 2003, p. 109-117.



www.puf.com

1. La sérothérapie consiste en l'injection, dans l'abdomen du malade, de sérum isolé d'un animal vacciné contre le bacille diphtérique et sa toxine. On attendait du sérum qu'il neutralise ces derniers chez le malade et accélère ainsi la guérison du diphtérique.

[▲ Retour au texte](#)

2. E. Rodriguez-Ocana, « The social production of novelty: diphtheria serotherapy, herald of the new medicine », *Dynamis*, 2007, 27, 21-31. C. Salomon-Bayet (dir.), *Pasteur et la révolution pasteurienne* (1986), Paris, Payot, 1998.

[▲ Retour au texte](#)

3. C. Rollet-Echalier, *La Politique à l'égard de la petite enfance sous la III^e République*, Paris, INED, 1990.

[▲ Retour au texte](#)

4. P. Bourdelais, J.-Y. Raulot, *Une peur bleue. Histoire du choléra en France*, Paris, Payot, 1987.

[▲ Retour au texte](#)

5. P. Bourdelais, *Les Épidémies terrassées, une histoire de pays riches*, Paris, La Martinière, 2003.

[▲ Retour au texte](#)

6. G. Vigarello, *Histoire des pratiques de santé*, Paris, Seuil, 1993.

[▲ Retour au texte](#)

7. T. Porter, *Trust in Numbers, the Pursuit of Objectivity in Science and Public Life*, Princeton, Princeton University Press, 1995.

[▲ Retour au texte](#)

8. A. La Berge, *Mission and Method. The Early Nineteenth Century French Public Health Movement*, Cambridge (UK), Cambridge University Press, 1992.

[▲ Retour au texte](#)

9. P. Bourdelais, 2003, *op. cit.*, p. 155-168.

[▲ Retour au texte](#)

10. P. Bourdelais (dir.), *Les Hygiénistes, enjeux, modèles et pratiques*, Paris, Belin, 2001. L. Murard et P. Zylberman, *L'Hygiène dans la République : La santé publique en France, ou, l'utopie contrariée : 1870-1918*, Paris, Fayard, 1996. G. Jorland, *Une société à soigner Hygiène et salubrité publiques en France au XIX^e siècle*, Paris, Gallimard, 2010.

[▲ Retour au texte](#)

11. Sir J. Lister, *The Collected Papers of Joseph, Baron Lister*, Oxford, Clarendon Press, 1909.

[▲ Retour au texte](#)

12. Editorial « Dr. Robert Koch latest estimate of Pasteur's methods and discoveries and the present position of the general inoculation problem », *Boston Medical and Surgical Journal*, 18 January, 1883, 108.

[▲ Retour au texte](#)

13. G. Geison, *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, 1995. T.D. Brock, *Robert Koch: A Life in Medicine and Bacteriology*, Washington, ASM Press, 1998. K.C. Carter, « The Koch-Pasteur dispute on establishing the cause of anthrax », *Bull. Hist. Med.*, 1988, 62: 42-57. C. Gradmann, *Krankheit im labor. Robert Koch und die medizinische Bakteriologie*, Göttingen, 2005.

[▲ Retour au texte](#)

14. G. Gachelin, « The designing of anti-diphtheria serotherapy at the Institut Pasteur (1888-1900): the role of a supranational network of microbiologists », *Dynamis*, 2007, 27, 45-62.

[▲ Retour au texte](#)

15. C. Gradmann, « Robert Koch and the pressures of scientific research: Tuberculosis and tuberculin », *Medical History*, 2001, 45: 1-32.

[▲ Retour au texte](#)

16. C. Gradmann, « Money and microbes: Robert Koch, tuberculin and the Foundation of the Institute for Infectious Diseases in Berlin in 1891 », *History and Philosophy of The Life Sciences*, 2000, 22, 59-79.

[▲ Retour au texte](#)

17. G. Geison, 1995, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

18. A. Mouret, « La légende des 150 000 décès tuberculeux par an », *Annales de démographie historique*, 1996, p. 61-84.

[▲ Retour au texte](#)

19. G. Calmette, « Les étrennes du Figaro », éditorial du journal *Le Figaro* du 1^{er} janvier 1895 consacré au succès de la mise en place de la production de sérum antidiphthérique à l'Institut Pasteur grâce à la subvention du *Figaro*.

[▲ Retour au texte](#)

20. J.-P. Bardet *et al.*, *Peurs et Terreurs face à la contagion*, Paris, Fayard, 1988.

[▲ Retour au texte](#)

21. D. Roche, *Ombre du cheval, le cheval moteur. Essai sur la culture équestre occidentale de la Renaissance à l'époque contemporaine*, Paris, Fayard, 2008.

[▲ Retour au texte](#)

22. G. Calmette, « La guérison du croup à l'Institut Pasteur », *Le Figaro*, 6 septembre 1894.

[▲ Retour au texte](#)

1. M.J.L.J.F.A. Alard, *Dictionnaire des sciences médicales*, Paris, Crapart, 1812-1822, vol. 7, p. 453 et suivantes, article « Croup ».

[▲ Retour au texte](#)

2. R. Bayeux, *La Diphtérie depuis Arrêtée le Cappadocien jusqu'en 1894 avec les résultats statistiques de la sérumthérapie su 230 000 cas, tubage du larynx, historique, instrumentation...*, Paris, G. Carré et C. Naud, 1899.

[▲ Retour au texte](#)

3. M.J.L.J. F.A. Alard, 1812-1822, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

4. Sr. R.H. Semple, *Memoirs on Diphtheria from the Writings of Bretonneau, Guersant, Trousseau, Bouchut, Empis and Daviot*, Londres, The Sydenham Society, 1859.

[▲ Retour au texte](#)

5. P.-F. Bretonneau, *Des inflammations spéciales du tissu muqueux, et en particulier de la diphthérie, ou inflammation pelliculaire connue sous le nom de croup, d'angine maligne, d'angine gangréneuse, etc.*, Paris, Crevot, 1826.

[▲ Retour au texte](#)

6. G. Flaubert, *L'Éducation sentimentale*, 1^{ère} éd., Paris, Michel Levy, 1869 (p. 346-348 de l'édition Paris, Classique, 1999).

[▲ Retour au texte](#)

7. É. Littré et Ch. Robin, *Dictionnaire de médecine de chirurgie, de pharmacie des sciences accessoires et de l'art vétérinaire*, Paris, J.B. Baillière et fils, 1865.

[▲ Retour au texte](#)

8. J.-M. Drouin, *L'Herbier des philosophes*, Paris, Seuil, 2008.

[▲ Retour au texte](#)

9. L. Dufour, *La Diphtérie à Fécamp : contribution à l'hygiène des villes*, Fécamp, L. Durand et fils, 1888.

[▲ Retour au texte](#)

10. A. Dechambre, « Diphthérie », *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, Paris, Masson, 1885.

[▲ Retour au texte](#)

11. P. Labarthe, « Diphthérie », *Dictionnaire de médecine*, Paris, Marpon et Flammarion, 1887.

[▲ Retour au texte](#)

12. L. Dufour, 1888, *op.cit.* P. Parisot, *Projet d'organisation d'un service d'informations concernant les maladies épidémiques dans l'arrondissement de Nancy*, Conseil central d'hygiène publique, séance du 7 février 1891.

[▲ Retour au texte](#)

13. A. Trousseau, « Mémoires sur un cas de trachéotomie pratiquée avec succès dans la période extrême du croup », *Journal des connaissances médico-chirurgicales*, 1833, 1: 5-9.

[▲ Retour au texte](#)

14. A. Trousseau, « De la trachéotomie dans la période extrême du croup, et des moyens plus propres à en assurer le succès », *Archives générales de médecine*, 1855, 1: 257-268.

[▲ Retour au texte](#)

15. E. Bouchut, « D'une nouvelle méthode de traitement du croup par le tubage du larynx », *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1858, 23;1160-2.

[▲ Retour au texte](#)

16. A. Trousseau, *Du tubage de la glotte et de la trachéotomie, rapport fait à l'Académie impériale de médecine, le 2 novembre 1858*
Paris, J.-B. Baillière et fils, 1858.

[▲ Retour au texte](#)

17. E. Bouchut, *Traité pratique des maladies des nouveau-nés, des enfants à la mamelle et de la seconde enfance* (1861), Paris, J.-B Baillière et fils, 1867.

[▲ Retour au texte](#)

18. Les manœuvres d'insertion et de retrait du tube sont décrites, figures et coups de main à l'appui, dans L. Sevestre et L. Martin *Diphthérie. Traité des maladies de l'enfance*, t. 1, Paris, Masson et fils, 1896, p. 616-623 (traitement local) et 655-705 (traitement chirurgical).

[▲ Retour au texte](#)

19. A. Hardy, « Tracheotomy vs intubation : surgical intervention in diphtheria in Europe and the United-States, 1825-1930 », *Bull. of History of Medicine* 66, 1992, 536-559.

[▲ Retour au texte](#)

20. E. Boudet, *Histoire de l'épidémie de croup qui a régné en 1840 et au commencement de 1841 à l'Hôpital des Enfants de Paris*, Paris, Béchot jeune et Labé, extrait des Archives générales de médecine de février et avril 1842.

[▲ Retour au texte](#)

21. Dorvault, *L'Officine ou répertoire général de pharmacie pratique*, Paris, Labé, 5^e éd., 1858.

[▲ Retour au texte](#)

22. J. Lemaire, *Du coaltar saponine, désinfectant énergétique, arrêtant les fermentations, de ses applications à l'hygiène à la thérapeutique et à l'histoire naturelle*, Paris, Librairie Germer et Baillière, 1860.

[▲ Retour au texte](#)

23. Les deux médicaments cités plus haut existent toujours. La papaine vendue en spécialité d'herboristerie a été dotée de suppléments anti-inflammatoires mineurs.

[▲ Retour au texte](#)

24. Au demeurant très largement anticipées par les études sur la spécificité pathogénique des miasmes initiées par Bretonneau à partir de 1825 : Louis Dubreuil-Chambardel, *Traité de la dothinentérie et de la spécificité*, de Pierre Fidèle Bretonneau. *Publiés pour la première fois d'après les manuscrits originaux avec un avant-propos et des notes*, Paris, 1921.

[▲ Retour au texte](#)

25. Sir J. Lister, *The Collected Papers of Joseph, Baron Lister*, Oxford, Clarendon Press, 1909.

[▲ Retour au texte](#)

26. G. Jorland, 2010, *op. cit.* L. Murard et P. Zylberman, *L'Hygiène dans la République : La santé publique en France, ou, l'utopie contrariée : 1870-1918*, Paris, Fayard, 1996.

[▲ Retour au texte](#)

27. Il s'agit de la date officiellement admise de découverte du bacille diphtérique. Dans le *Progrès médical* du 25 juin 1881, Charles Talamon (1850-1929), médecin français d'origine américaine connu pour ses travaux sur l'appendicite, rapporte qu'il a pu isoler des fausses membranes d'un enfant, un microbe spécial qu'il a cultivé *in vitro* selon les méthodes pasteurienne. L'administration de suspension de cette culture microbienne reproduit des fausses membranes et la diphtérie chez les chats et des lapins, et Talamon a pu extraire le bacille virulent des lésions obtenues chez ces animaux. Ce travail semble être passé inaperçu des chercheurs ultérieurs.

[▲ Retour au texte](#)

28. É. Roux et L. Martin, « Contribution à l'étude de la diphtérie », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, 2^e année n°12, 629-661.

[▲ Retour au texte](#)

29. É. Roux et A.Yersin, « Contribution à l'étude de la diphtérie, 2^e mémoire », *Ann. Inst. Pasteur*, 1889, 3, 273-288.

[▲ Retour au texte](#)

30. Les règles dites de Koch cernent les conditions de la démonstration d'une relation causale entre la présence d'un micro-organisme et l'apparition d'une maladie spécifique. A) Le micro-organisme doit être présent dans chaque cas de maladie, mais absent des organismes sains. B) Le micro-organisme suspect doit être isolé et cultivé en culture pure. C) La maladie doit se développer par inoculation du micro-organisme à un hôte sain. D) Le même micro-organisme doit être isolé du nouvel hôte malade.

[▲ Retour au texte](#)

31. É. Roux et A. Yersin, « Contribution à l'étude de la diphtérie, 3^e mémoire », *Ann. Inst. Pasteur*, 1890, 4, 384-426.

[▲ Retour au texte](#)

32. A. Chaillou et L. Martin, « Étude clinique et bactériologique sur la diphtérie », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, 8, 449-478. J.V Pickstone (éd.), *Medical Innovations in Historical Perspective*, New York, St Martin's Press, 1992.

[▲ Retour au texte](#)

33. P. Parisot, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

34. O. Faure, *Histoire sociale de la médecine xviii-xx^e siècles*, Paris, Anthropos, 1994.

[▲ Retour au texte](#)

35. J. Grancher, « Prophylaxie de la diphtérie. Transport et isolement des diphtériques dans les hôpitaux », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1890, 12, 992-1003.

[▲ Retour au texte](#)

36. J.Grancher, « Essai d'antisepsie médicale », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1890, 12, 495-509.

[▲ Retour au texte](#)

37. L. Sevestre et L. Martin, *Diphthérie. Traité des maladies de l'enfance*, t. 1, Paris, Masson et fils, 1896, p. 616-623 (traitement local) et 655-705 (traitement chirurgical). Les mots de sérum-thérapie, serumthérapie et sérothérapie sont employés indifféremment.

[▲ Retour au texte](#)

38. L.T.J. Landouzy, *Les Sérothérapies. Leçons de thérapeutique et matière médicale*, Paris, G. Carré et C. Naud, 1898.

[▲ Retour au texte](#)

39. J. Weissenfeld, « Die Veränderungen der Sterblichkeit an Diphtherie und Schralach », *Centralblatt für allgemeine Gesundheitspege*, 1900, 318 (cité dans la revue des journaux par F.H. Renaud, in *la Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1900, 22, 955-956).

[▲ Retour au texte](#)

40. R Bayeux, 1899, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

41. G. Calmette, « Les étrennes du Figaro », 1895, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

42. **E.A. Behring, N.N. Boer, H. Kossel**, « Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum », *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **1893**, 17:389-393.

[▲ Retour au texte](#)

43. AIP, Fonds Metchnikoff. Lettres de Roux à Metchnikoff des 23 et 30 septembre 1894, et Metchnikoff à Behring, 14 mai 1894.

[▲ Retour au texte](#)

44. É. Roux, L. Martin et A. Chaillou, « Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphthérique », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, vol. 8, 640-661.

[▲ Retour au texte](#)

45. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

46. P. Bourdelais, 2003, *op. cit.*, p. 68-74.

[▲ Retour au texte](#)

47. La communication de Roux et les commentaires de Behring sont publiés dans la *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1894, 16 784-798. On notera la mention d'une série expérimentale similaire à Berlin et une demande de mise en place d'un code de bonne pratique devant la diphtérie, proposée par Roux. L'examen de cette demande est reporté au congrès de 1897.

[▲ Retour au texte](#)

48. J. Weissenfeld, 1900, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

49. R. Bayeux, 1899, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

50. A. Hardy, *The Epidemic Streets : Infectious Diseases and The Rise of Preventive Medicine 1865-1900*, Londres, Clarendon Press 1993.

[▲ Retour au texte](#)

51. A. Netter, « Retour offensif de la diphtérie à Paris. Mesures pour s’y opposer et particulièrement dans les écoles », *Revue d’hygiène* mai 1902, 3-19.

[▲ Retour au texte](#)

52. E. Rodriguez-Ocana, *Dynamis*, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

53. Note terminale personnelle d'É. Roux à la fin de l'article Roux, Martin et Chaillou, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

54. D^r S. Bernheim, *Immunisation et sérumthérapie. Tétanos, diphtérie, tuberculose, pneumonie, choléra, variole, septicémie, syphilis, fièvre typhoïde, influenza, venins, charbon*, Paris, A. Maloine, 1895.

[▲ Retour au texte](#)

55. J. Simon, « Emil Behring's medical culture: from disinfection to serotherapy », *Medical History*, 2007, 51, 201-218.

[▲ Retour au texte](#)

56. L.-C.-M.-G. Perthon de La Mallerée, *Étude sur une endémo-épidémie de diphtérie à Billy (Allier) en 1894*, Communication à la Société des sciences médicales de Gannat du 5 décembre 1894, Gannat, F. Marion, 1894.

[▲ Retour au texte](#)

57. P. Bourdelais, 2003, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

58. É. Roux et L. Martin, « Contribution à l'étude de la diphtérie (sérum-thérapie) », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, 8, 609-639
L'article de Martin et Roux donne les références de 20 articles de Behring sur la sérum-thérapie antidiphthérique, publiés entre 1890 et 1894.

[▲ Retour au texte](#)

59. L'utilisation de bovins n'était cependant pas exclue et l'immunisation d'une vache est décrite en détail dans une observation de Nocard (Roux et Martin, 1894, *op. cit.*).

[▲ Retour au texte](#)

60. É. Roux et L. Martin, 1894, *op. cit.*, 608-639.

[▲ Retour au texte](#)

61. A. Huntelmann, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

62. Observation de Nocard, in Roux et Martin, 1894, *op. cit.* La première injection vaccinnante mentionnée dans la note de Nocard date du 3 avril 1892, mais Gaston Calmette, dans le journal *Le Figaro* du 1^{er} janvier 1895, donne la date du 1^{er} décembre 1891. La photographie d'une saignée d'un cheval en vue de la préparation du sérum antidiphthérique atteste de la pratique vaccinnale dans la cour de l'École nationale vétérinaire d'Alfort en 1892. Archives de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, 7 M 1372. Archives départementales du Val-de-Marne, 94006, Créteil, France.

[▲ Retour au texte](#)

63. A. Delaunay, *L'Institut Pasteur des origines à aujourd'hui*, Paris, France-Empire, 1962, p 326. Son interlocuteur rapporte que les immunisations étaient réalisées à Paris jusqu'à la fin de 1894, très probablement dans les anciens abattoirs de Grenelle, mais également si l'on en croit l'article de Gaston Calmette dans *Le Figaro* du 6 septembre 1894, dans des locaux temporaires construits dans l'enceinte de l'Institut Pasteur.

[▲ Retour au texte](#)

64. Valeur extrapolée du taux de mortalité avant la sérothérapie, du taux de morbidité et de la quantité moyenne de sérum injectée à un malade.

[▲ Retour au texte](#)

65. C'est dans le contexte du développement de la sérothérapie antidiphtérique que le Conseil municipal de Lille demande en novembre 1894 l'appui de Pasteur pour créer un Institut d'hygiène destiné à la préparation du sérum antidiphtérique. L'Institut Pasteur de Lille sera inauguré le 8 avril 1899 et placé sous la direction de A. Calmette. D'autres unités de production et de distribution décentralisées et à caractère privé, indépendantes de l'Institut Pasteur mais sous contrôle de qualité d'une commission créée le 15 mai 1895 et dominée par l'Institut, sont mises en place à Rouen, Nancy, Montpellier, Lyon. Le cas de Genève est un bon exemple : dans un premier temps, le sérum est acheté, puis un cheval immunisé est acheté et, enfin, une petite cavalerie sérothérapique est mise en place (Mariama Kaba « La diphtérie à Genève à la fin du XIX^e siècle : l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie », *Gesnerus*, 2004, 61-37-56).

[▲ Retour au texte](#)

66. Par exemple, les premières doses de sérum antidiphthérique sont produites aux États-Unis en janvier 1895.

[▲ Retour au texte](#)

67. G. Calmette, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

68. La souscription atteindra 225 230 francs le 12 octobre 1894 et dépassera le million (or) : *in* Albert Delaunay, 1962, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

69. G. Calmette, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

70. Selon G. Calmette, 1895, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

71. Archives de l'Institut Pasteur, DR-DOS 2, rapport sur les services gratuits au ministère de tutelle.

[▲ Retour au texte](#)

72. J. Simon, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

73. G. Calmette, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

74. La situation est d'ailleurs compliquée par l'existence d'une troisième écurie, gérée semble-t-il comme celle de Grenelle. Ainsi, une section budgétaire « toxines » est-elle créée en 1895 à l'Institut Pasteur, à laquelle on affecte les « écuries Grenelle et Ailleray ». En ce qui concerne Grenelle, on a vu que l'Institut Pasteur était lié à la ville de Paris et au département de la Seine. Ce que recouvre à cette époque la mention des écuries d'Ailleray dans la « section toxines » est encore moins clair. Que recouvrait d'ailleurs le nom de toxine ? Peu de toxines bactériennes étaient connues, seulement celles de la diphtérie et du tétanos, même si l'on soupçonnait l'existence de quelques autres comme celle responsable du botulisme. On savait, depuis les travaux d'Albert Calmette (1863-1933), produire des sérums contre des toxines et des venins animaux (travail réalisé à partir de 1893 à Saïgon sur des venins de serpents). Il semble cependant que l'Institut Pasteur ait eu l'intention de produire, sur le site de la rue d'Ailleray chez le cheval, le sérum antistreptococcique de Marmorek et peut-être les sérums antipesteux de Yersin et de Haffkine. L'activité devait être significative puisque une nouvelle écurie y est construite en 1899 et remplace la précédente, preuve de l'intérêt et de l'activité du site (Archives de Paris V01161). Le permis de construire fut accordé le 27 mars 1899 ; l'architecte Florentin Martin, que l'on retrouvera plus tard dans la construction de l'hôpital de l'Institut Pasteur, était chargé de la réalisation, entre autres, d'une écurie et d'une remise. Le bâtiment, en deux parties accolées mais séparées, comprenait d'une part 8 boxes d'isolement (3 m x 3, 89 m), disposés de part et d'autre d'une allée de service, et 2 boxes pour vaches. Un trou à fumier, une laiterie et un bain de pieds de 2 m sur 12, complétaient la disposition. La seconde partie comprenait deux fois 12 stalles pour chevaux (1,70 m x 3), en deux séries isolées, avec mangeoire haute et bas flancs de séparation. La ventilation était assurée par un double toit, sur mi-longueur, au centre du bâtiment par ailleurs charpenté. L'écurie pouvait héberger 24 chevaux sains, 8 en isolement, et 2 vaches. Un vétérinaire résident, V. Frasey, est installé sur place. Les écuries de Paris emploient 4 personnes y compris le vétérinaire résident. Il n'y avait ni salle de préparation ni salle de saignée à Ailleray. Ainsi conçu, on voit mal le site servir à la production industrielle d'un sérum. Cependant, l'importance des moyens engagés pour un très petit nombre d'animaux ainsi que la proximité d'avec l'Institut Pasteur suggère une fonction importante pour l'Institut et un lien direct avec la recherche. Le site persistera jusqu'en 1940, en tant qu'établissement spécialisé dans l'étude des réponses aux venins.

[▲ Retour au texte](#)

75. C. Salomon-Bayet, 1986, *op. cit.* R. Dubos, *Louis Pasteur Franc-tireur de la science* (1950), Paris, La Découverte, 1995. B. Latour, *Pasteur, une science, un style, un siècle*, Paris, Perrin/Institut Pasteur, 1995. G. Geison, 1995, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

76. G. Gachelin (dir.), *Les Organismes modèles dans la recherche médicale*, Paris, Puf, 2006.

[▲ Retour au texte](#)

77. G. Gachelin, 2006, *op. cit.* L. Wilkinson, *Animals and Disease*, Cambridge (UK), Cambridge University Press, 2^e éd., 2005.

[▲ Retour au texte](#)

78. E. Baratay, *Bêtes de somme. Des animaux au service des hommes*, Paris, La Martinière, 2008.

[▲ Retour au texte](#)

79. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895, réunie et annotée par Pasteur Vallery-Radot*, Paris, Flammarion, éd. de 1951. Les lettres de Pasteur au ministre de tutelle indiquent un éparpillement des lieux d'expérimentation (lettre du 20 octobre 1882, la ferme de Vincennes, la fourrière, à Alfort, chez divers vétérinaires, etc.). La plupart des chiens enragés mordeurs sont hébergés chez le vétérinaire de Montmartre, M. Bourrel. Le personnel est jugé insuffisant.

[▲ Retour au texte](#)

80. L'argumentation de Pasteur concernant le manque de place est reprise dans le texte de la loi du 25 novembre 1884. *Journal officiel de la République française*, 26 novembre 1884.

[▲ Retour au texte](#)

81. Comme lors de l'étude de chaque maladie, une commission spécialisée a été créée pour examiner les progrès des travaux. La commission de la rage de 1884 comprend le ministre de l'Instruction publique, Bécarr, Doyen de la faculté de médecine, Paul Bert Bouley, Villemin, Vulpian et Tisserand, ce dernier au titre du ministère de l'Agriculture.

[▲ Retour au texte](#)

82. Armand Fallières (1841-1931), ministre de l'Instruction publique entre 1883 et 1885.

[▲ Retour au texte](#)

83. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895, réunie et annotée par Pasteur Vallery-Radot*, Paris, Flammarion, éd. de 1951. Lettre de Pasteur à M. et M^{me} René Vallery-Radot du 2 juin 1884.

[▲ Retour au texte](#)

84. Pierre Tirard (1827-1893), ministre des Finances de 1882 à 1885.

[▲ Retour au texte](#)

85. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895...*, 1951, *op. cit.* Lettre de Pasteur à René Vallery-Radot du 22 juin 1884.

[▲ Retour au texte](#)

86. AIP, Classeur institut Pasteur-Direction (1888-1940), dossier Villeneuve-l'Étang Marnes-la-Coquette, presse.

[▲ Retour au texte](#)

87. Le domaine de Villeneuve-l'Étang, qui fait partie du domaine de Saint-Cloud, est enclavé dans ces différentes communes. Cela explique pourquoi l'annexe de l'Institut Pasteur est indifféremment appelée par les pasteuriens « annexe de Villeneuve-l'Étang puis Marnes-la-Coquette ou de Marnes ».

[▲ Retour au texte](#)

88. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895...*, 1951, *op. cit.* Cette lettre de Pasteur à Christen d'octobre 1884, non datée, a été rendue publique dans *Les Annales politiques et littéraires, Mouvement scientifique*, Académie des Sciences, 1884.

[▲ Retour au texte](#)

89. Archives de l'Institut Pasteur. Dossier DR.DOS 1. Classeur « Institut Pasteur-Directions (1888-1940). Dossier Villeneuve-l'Étang Marnes-la-Coquette.

[▲ Retour au texte](#)

90. Lieu pasteurien ? Cette opinion s'est immédiatement imposée et à tort ; il s'agit clairement d'une appropriation et non d'une cession : le domaine reste propriété de l'État et les interventions architecturales y sont assurées par des architectes des domaines et particulièrement par ceux qui ont la responsabilité du domaine de Saint-Cloud auquel le domaine reste administrativement rattaché. Il ne s'agit donc pas d'un domaine pasteurien, ni d'un domaine placé dans le cadre d'un bail emphytéotique. Il s'agit d'une jouissance, et d'ailleurs, ce sont les architectes des Domaines qui prennent en charge les travaux de rénovation et de développement.

[▲ Retour au texte](#)

91. J. Jourquin, « Les Cent-Gardes », in J. Tulard (dir.), *Dictionnaire du Second Empire*, Paris, Fayard, 1995, p. 260.

[▲ Retour au texte](#)

92. L'histoire détaillée du domaine de Villeneuve avant son appropriation est donnée en Annexe.

[▲ Retour au texte](#)

93. AN F 21 6300 Chemise Saint-Cloud Villeneuve-l'Étang. Protestation des riverains, le 20 juillet 1884, contre un cheni d'expériences relatives à la rage.

[▲ Retour au texte](#)

94. La logique de l'installation d'une singerie nous échappe encore.

[▲ Retour au texte](#)

95. Arch. Institut Pasteur, plan 98, Les Cent-Gardes, 1,07 cm/54,5 cm. Pas d'échelle, en bon état mais légèrement taché, s.d. Plan général du bâtiment, murs extérieurs coloriés en gris et rose, annotation de cloisons. Élévation de l'escalier du pignon de l'aile gauche projet d'un double escalier avec verrière.

[▲ Retour au texte](#)

96. À l'occasion, Pasteur se sert de primates obtenus du jardin d'acclimatation ou du jardin des plantes pour étudier la rage humaine
Lettre de Pasteur à Max Claudet du 6 octobre 1884. Il ne semble cependant pas qu'il y ait eu des singes à Marnes.

[▲ Retour au texte](#)

97. AIP, Classeur Institut Pasteur-Directions (1888-1940), dossier Villeneuve-l'Étang Marnes-la-Coquette, comptabilité.

[▲ Retour au texte](#)

98. Désigne les locaux anciennement dénommés collège Rolin, rue Vauquelin à Paris.

[▲ Retour au texte](#)

99. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895...*, 1951, *op. cit.* Lettre de Pasteur à Jules Verceel du 28 mars 1885.

[▲ Retour au texte](#)

100. Installation de Pasteur à Villeneuve-l'Étang, dans le pavillon des Cent-Gardes. *L'illustration*, 1886.BN Est. Topo 92 fol T6E 17875, Inv. Vialles 80 92 2617Z.

[▲ Retour au texte](#)

101. Chargé par Pasteur de s'occuper des animaux rue Vauquelin en 1883-1888, il est affecté en 1889 au service des animaux et gardier à Marnes-la-Coquette, et enfin, en 1893, à « l'Annexe de Marnes-la-Coquette », endroit où il travaillera, devenu « piqueur adjoint » jusqu'en 1913.

[▲ Retour au texte](#)

102. AIP, Classeur Institut Pasteur-Directions (1888-1940), dossier Villeneuve-l'Étang Marnes-la-Coquette, 1888-1889, salaires du personnel. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895...*, 1951, *op. cit.*, Lettre de Pasteur à Grancher du 27 décembre 1886
Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895..., 1951, *op. cit.*, Lettre de Pasteur à Roux du 31 août 1886.

[▲ Retour au texte](#)

103. « Je me rappelle (c'est un de mes plus anciens souvenirs) que devant notre maison, rue Gay-Lussac, sur l'emplacement actuel de l'Institut océanographique, il y avait, en bordure d'un couvent, un petit hôtel, où étaient descendus les Russes... C'étaient des habitants de la Sibérie, qui avaient été mordus par des loups enragés, et qui s'installaient quelque temps à Paris, à proximité de la rue d'Ulm et de l'École Normale, pour être soignés par Pasteur. J'entendais ce nom pour la première fois, et pour la première fois aussi je me représentais qu'il existait des savants qui faisaient des découvertes... » (M. Halbwachs, *La Mémoire collective*, Paris, 1950, p. 48).

[▲ Retour au texte](#)

104. *Correspondance de Louis Pasteur 1840-1895...*, 1951, *op. cit.*, Lettre de Pasteur à Grancher du 5 janvier 1887.

[▲ Retour au texte](#)

105. Plan général de l'Institut Pasteur à Paris. Annales de l'Institut Pasteur, 1889, 3, page 7, plan hors texte.

[▲ Retour au texte](#)

106. A. Delaunay, 1962, *op. cit.* Le lieu est actuellement occupé par le bâtiment Borrel de l'Institut Pasteur.

[▲ Retour au texte](#)

107. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

108. AIP DR DOS 1888-1940. Création du service de sérothérapie.

[▲ Retour au texte](#)

109. Les registres de vaccination donnent des informations plus précises comme l'âge, le poids, le sexe des animaux. Par exemple « cheval breton, entier, âgé de 3 ans, du poids de 420 kgs ».

[▲ Retour au texte](#)

110. La souscription atteindra 225 230 francs le 12 octobre 1894 et dépassera le million (or), in Albert Delaunay, 1962, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

111. AIP DR-DOS 2.

[▲ Retour au texte](#)

112. AIP. Fonds Ramon 53 Comptabilité.

[▲ Retour au texte](#)

113. M. Cassier, « L'invention de la vaccination anticharbonneuse », in C. Bonneuil, G. Denis et J.-L. Mayaud (dir.), *Sciences, chercheurs et agriculteurs : pour une histoire de la recherche agronomique*, Paris, L'Harmattan, 2008.

[▲ Retour au texte](#)

114. Direction de l'hygiène auprès du ministère de l'Intérieur, note du 10 février 1895.

[▲ Retour au texte](#)

115. J.P. Willesme, « Hubert Rohault de Fleury (1777-1846), le cheval et la caserne autour de 1820 », *Le Cheval dans ses architectures* Livraisons d'histoire de l'architecture, 2^e semestre, 2003, n° 6, p. 109-117.

[▲ Retour au texte](#)

116. Nos conclusions retrouvent en certains points une analyse légèrement antérieure de J. Simon, « Monitoring the stables at the Pasteur Institute », *Science in Context*, 2008, 21, 181-200.

[▲ Retour au texte](#)

117. Dans le cadre de la production d'un sérum thérapeutique ce point est essentiel : il existe plusieurs variants de *C. diphtheriae* dont la virulence est variable. Après isolement d'une souche virulente pour l'animal, il ne faut pas ignorer que cette virulence, du moins celle liée à la toxine, varie selon les milieux de culture et les conditions de culture. La thèse de Louis Martin, soutenue en 1896, est consacrée à ce problème.

[▲ Retour au texte](#)

118. Roux a fait breveter un système régulateur de température des enceintes fermées en 1888.

[▲ Retour au texte](#)

119. Charles Chamberland (1851-1908). Proche collaborateur de Pasteur, il met au point un filtre, à l'aide d'une bougie de porcelaine poreuse, permettant d'éliminer les microbes de l'eau de boisson. L'instrument reçoit le nom de Filtre Chamberland-Système Pasteur. C'est aussi un instrument de recherches, qui permet la découverte des toxines diphtérique et tétanique, filtrables, au contraire des bactéries qui les produisent.

[▲ Retour au texte](#)

120. Les auteurs utilisent le mot « toxine ». En fait, il s'agit d'un filtrat de culture bactérienne qui est un mélange très complexe contenant de la toxine diphtérique. L'emploi de toxine purifiée inactivée n'interviendra, comme d'ailleurs pour la toxine tétanique qu'après 1923, avec les travaux de G. Ramon menés dans son laboratoire de Marnes-la-Coquette sur la purification partielle et l'atténuation par le formol des toxines bactériennes.

[▲ Retour au texte](#)

121. A. Delaunay, 1962, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

122. É. Roux et L. Martin, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

123. Au sens architectural du mot.

[▲ Retour au texte](#)

124. Le témoignage personnel d'Oswaldo Cruz montre qu'au moins en 1898 une installation de dessiccation sous vide avec dessiccation sur acide sulfurique (?) existait à l'annexe de Marnes.

[▲ Retour au texte](#)

125. É. Roux et L. Martin, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

126. Institut Pasteur à Garches, stalles dans la vieille écurie : rez-de-chaussée de l'aile ouest du pavillon des Cent-Gardes. Projet d'implantation de 24 stalles, architecte Leclerc, échelle 2cm pour 1 m. – Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 180, 59cm/43,1cm, bon état, sd.

[▲ Retour au texte](#)

127. Arch. Institut Pasteur. Plan 180. Nouvelle écurie, stalles, 48,2 cm/33,5 cm, échelle 10 cm par m, en bon État, sd, signé Leclerc.

[▲ Retour au texte](#)

128. Un mur-gouttereau est un mur de façade reliant les murs pignons, et portant une gouttière ou un chéneau.

[▲ Retour au texte](#)

129. Les nouvelles écuries, à Villeneuve-l'Étang. Gravure de L. Berthault. *L'Illustration*. 1895. 5-10-1895, D.R.A.C. cl. Inv. Rivière 87 924. La capacité d'accueil des écuries existantes au rez-de-chaussée de l'aile droite du pavillon des Cent-Gardes étant insuffisante une première écurie extérieure est réalisée avec une structure métallique.

[▲ Retour au texte](#)

130. O.G. Cruz, *Opera omnia*, Rio de Janeiro, rééd., 1972, 285-306.

[▲ Retour au texte](#)

131. Selon le rapport adressé au ministère de tutelle dans le cadre de la fourniture des « services gratuits », le coût total de l'installation des laboratoires a été d'environ 180 000 francs (AIP DR-DOS2).

[▲ Retour au texte](#)

132. AN. F 21 6299. Lettre de Leclerc, architecte du domaine de Saint-Cloud au ministre de l'Instruction publique et des Beaux-Arts direction des bâtiments civils, du 11 mars 1900 pour les travaux.

[▲ Retour au texte](#)

1. Le détail de la détermination de la capacité neutralisante d'un sérum antidiphthérique est décrit ailleurs. Voir G. Gachelin, « The building up of a culture of standardization at the Institut Pasteur, 1885-1900 », in C. Gradmann & J. Simon, *Wertbestimmungen-Evaluations. Standardising Therapeutic Agents 1890-1930*, Palgrave, sous presse.

[▲ Retour au texte](#)

2. É. Roux *et al.*, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

3. J.E. Wagner & P. J. Manning, *The Biology of Guinea Pig*, New York, Academic Press, 1976.

[▲ Retour au texte](#)

4. Arch. Institut Pasteur, Séance de l'assemblée générale de l'Institut Pasteur du 29 mai 1907.

[▲ Retour au texte](#)

5. AN. F 21 6299 et 6296-Saint-Cloud, grosses réparations et devis estimatif des travaux à exécuter – A. Dupont et I. Perizo *Dictionnaire par rues d'architectures ou de constructions élevées à Paris aux XIX^e et XX^e siècles*, 1^{ère} série, période 1876-1899, t. III, p 50.

[▲ Retour au texte](#)

6. J.M. Krawiecki, « L'architecture au service du cheval. Écuries, haras d'études, service vétérinaire », *Saumur, l'école de cavalerie Histoire architecturale d'une cité du cheval militaire*, Paris, 2005, p. 252 et sq.

[▲ Retour au texte](#)

7. Arch. Institut Pasteur, plan 55 – Fondations-rez de chaussée-entresol, 99,7 cm/63,6 cm.– échelle 1 cm par m, en bon état mais rongé sur le bord gauche, 1907. Signé Leclerc. Dès 1907, l'augmentation de la production de sérum demande plus de chevaux, mais aussi l'élevage de nombreux cobayes. Leclerc, architecte des Beaux-Arts, va étudier un certain nombre de projets d'écurie comportant des élevages de cobayes. Il s'agit ici du premier projet d'écurie : un bâtiment indépendant relié par une courte galerie vitrée à l'écurie de 1895, dont il reprend les dimensions et la distribution des stalles en plan (ici 64), doublant presque le nombre de stalles, et donc de chevaux. L'entresol formant une mezzanine périphérique abrite les cobayes.

[▲ Retour au texte](#)

8. Arch. Institut Pasteur, plan 117c Façades d'écurie, 1,05 cm/70 cm, pas d'échelle, surfaces peintes et dessin au crayon à papier.

[▲ Retour au texte](#)

9. Institut Pasteur à Garches. Devant de cheneau circulaire au 1/10 d'exécution. La planche montre la coupe-élévation d'une partie de la façade du hall des cobayes : maçonnerie de briques, sommiers en pierres, linteaux métalliques et cheneau en terre cuite. Origine : Institut Pasteur – Archives GMC 00, n° 46 s.n.s.d. 97,5cm/37,4cm, bon état, colorié).

[▲ Retour au texte](#)

10. DRAC. Villeneuve-l'Étang, cl. Inv. Rivière 87 9294 Façade principale, rotonde 1907, architecte Leclerc.

[▲ Retour au texte](#)

11. Même si une distribution régulière d'eau dans des abreuvoirs individuels est attestée par O. Cruz en 1898.

[▲ Retour au texte](#)

12. G. Canguilhem, *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*, Paris, Vrin, 1977. L. Loison, *Qu'est-ce que le néolamarckisme ? Les biologistes français et la question de l'évolution des espèces*, Paris, Vuibert, 2010.

[▲ Retour au texte](#)

13. U. Klöppel, « Enacting cultural boundaries in French and German diphtheria serum research », *Science in Context*, 2008, 21, 161-180.

[▲ Retour au texte](#)

14. Le rôle précurseur de Metchnikoff n'a véritablement été reconnu qu'à partir de 1990 avec la redécouverte de l'immunité dite innée, ou encore non spécifique, qui constitue la première ligne de défense efficace de l'organisme contre des agents pathogènes.

[▲ Retour au texte](#)

15. Arch. Institut Institut Pasteur, VLR-1(13) 14642.

[▲ Retour au texte](#)

16. Arch. Institut Pasteur, plan « écurie » dimensions : 98,5 /60cm, ss échelle ; un plan au sol avec emplacement des stalles et position par rapport à la rotonde, élévation d'une façade, coupe transversale. Colorié. – 1911, date probable. – n°132 – nouvelle écurie dimensions : 100cm/56cm, échelle. 2cm pour 1m, en bon état, signé A. Leclerc, 1911. Élévation du pignon, élévation d'une partie de la façade avec lucarne, deux coupes longitudinales. – n° 132A ; 132ter ; calque A de Coutureau et Beaudouin-Sedard, 1911, représentant la grande écurie au sol. Très mauvais état.

[▲ Retour au texte](#)

17. Il s'agit du comble du laboratoire, dans la partie sud de l'aile ouest du pavillon des Cent-Gardes, qui a brûlé en 1910. Institut Pasteur à Garches. Nouvelle écurie. Pignon entrée. Échelle 0,02 p.m. Architecte Leclere. 1911. Élévation et plan du pignon, détail de la façade latérale, et deux coupes. Cette planche concerne la réalisation de la quatrième écurie, dont la longueur sera réduite pour accueillir 92 chevaux. Origine : Institut Pasteur – Archives GMC 00, n° 152.

[▲ Retour au texte](#)

18. Arch. Institut Pasteur, plan Écurie, 98,5 cm/60 cm, pas d'échelle, en bon état (date probable), colorié, une note manuscrite sur la taille des allées dans l'écurie circulaire.

[▲ Retour au texte](#)

19. Institut Pasteur à Garches (S. et O.). Partie centrale (reconstruction du comble). Élévation d'une ferme en fer. Échelle : 0,05 p.m
Boulet frères constructeur. s.d. Institut Pasteur – Archives GMC 01, n° 185, 75cm/55cm, bon état, s.d. Il s'agit du comble du laboratoire, dans la partie sud de l'aile ouest du pavillon des Cent-Gardes, qui a brûlé en 1910. La reconstruction permet le remplacement de l'ancienne charpente sans aucun doute en bois par une charpente en treillis métalliques avec poinçon et entrait retroussé. L'espace sous comble est dégagé de tout élément de charpente : les matériaux du plancher haut sont réutilisés pour porter la hauteur sous plafond de 2,60 m à 3,20 m.

[▲ Retour au texte](#)

20. P.H. Machard, *Essai historique sur Marnes-la-Coquette*, Mairie de Marnes-la-Coquette, 1932.

[▲ Retour au texte](#)

21. Archives de Paris, VO11 1068, concernant le n° 22 rue Dutot. Permission du 26 février 1913 n° 600 accordée au D^r Roux pour édifier un bas édifice (5,66 m x 9 m à l'intérieur, perpendiculaire à l'existant – annexe pour l'emballage).

[▲ Retour au texte](#)

22. Archives de Paris, VO11 1068 plans de la loge du concierge 27 rue Dutot.

[▲ Retour au texte](#)

23. La façade est du pavillon des Cent-Gardes est orientée vers l'ancien château disparu. En rez-de-chaussée, les fenêtres des travées centrales ont été modifiées et ont perdu leur encadrement néo-gothique. À droite, le Pavillon du Directeur construit par l'architecte Leclere en 1911. Institut Pasteur. Photographie. s.n.s.d Institut Pasteur – Musée).

[▲ Retour au texte](#)

24. Cantonnement de Villeneuve-l'Étang. Plan d'ensemble. Échelle : 0,005 p.m. s.n.s.d. (probablement 1916). Ce plan aquarellé montre l'extension de l'Institut Pasteur pendant la Grande Guerre : sur la partie ouest du domaine de Villeneuve, quatre nouvelles écuries – e deux bâtiments pour le logement des personnels – ont été érigées.

[▲ Retour au texte](#)

25. Bon état, entièrement aquarellé. Institut Pasteur. Détachement de Villeneuve. Service d'Incendie. Arch. Institut Pasteur, plan 71 bis - Détachement de Villeneuve – service incendie, 57,2cm/44,2cm – pas d'échelle, 31-08-1921.

[▲ Retour au texte](#)

26. C. Debue-Barazer, « La gangrène gazeuse pendant la Première Guerre mondiale (Front Occidental) », *Annales de démographie historique*, 2002, n° 1, p. 51-70.

[▲ Retour au texte](#)

27. Arch. Institut Pasteur, GMC 01, n° 71 bis tirage de plan n° 5 ; construction de quatre hangars, écuries, infirmerie et dépendances, 85 cm/64 cm, éch. 5 mm pour 1 m, abîmé sur les pliures, 1916 date probable, approuvé par Félix Berincenet.

[▲ Retour au texte](#)

28. P.H. Machard, 1932, *op. cit.*, p. 304.

[▲ Retour au texte](#)

29. A. Rasmussen, « À corps défendant : vacciner les troupes contre la typhoïde pendant la Grande Guerre », *Corps*, 2008 (5) 41-48.

[▲ Retour au texte](#)

30. Gaston Ramon (1886-1963), vétérinaire issu de Maisons-Alfort en 1910, a effectué toute sa carrière à Marnes-la-Coquette comme piqueur à son entrée puis comme directeur. Il a réalisé plusieurs découvertes fondamentales qui ont façonné la vaccinologie jusqu'à nos jours. Voir la notice biographique sur le site « archives » de www.pasteur.fr. Sur l'importance et la chronologie des travaux de G Ramon, on consultera utilement un ouvrage publié à compte d'auteur en 1957 : Gaston Ramon, *Quarante années de recherches et de travaux*, Toulouse, Presse de l'imprimerie régionale, 1957 (disponible à la bibliothèque de l'Institut Pasteur, cote AD 44 RAM).

[▲ Retour au texte](#)

31. Arch. Institut Pasteur, plan d'André Japy : « laboratoires de production des anatoxines et laboratoires de recherches – rez-de-chaussée, 49,5 cm/36 cm, éch. 1 cm pour 1 m ; état passable, 1937 date probable. – plan d'André Japy, « Nouveaux laboratoires - façades latérales », 71,9 cm/56,5 cm, éch. 1cm pour 1m, mauvais état ; St. Cloud, 1937 – Il existe également, par le même architecte, les façades nord et est ainsi qu'une coupe transversale.

[▲ Retour au texte](#)

32. AIP. Dossier RAM. 52 Comptabilité traitements du personnel.

[▲ Retour au texte](#)

33. Encore qu'il soit assez remarquable que l'édition de 1957 du traité de pathologie médicale de Pasteur Valléry-Radot, laisse une place essentielle à la sérothérapie dans le traitement de la diphtérie par exemple.

[▲ Retour au texte](#)

34. « L'Institut Pasteur », *L'Opinion économique et financière*, avril 1960, 13, n° 35.

[▲ Retour au texte](#)

35. J.-M. Alonso (dir.), *Le Retour de la sérothérapie*, Annales de l'Institut Pasteur/Actualités, Paris, Elsevier, 2001.

[▲ Retour au texte](#)

1. **E.A. Behring, N.N. Boer, H. Kossel**, « Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum », *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **1893**, 17:389-393.

[▲ Retour au texte](#)

2. P.J. Weindling, « Émile Roux et la diphtérie », in M. Morange (dir.), *L'Institut Pasteur. Contributions à son histoire*, Paris, La Découverte, 1991. P.J. Weindling, « From medical research to clinical practice. Serum therapy for Diphtheria in the 1890s », *Medical Innovations in Historical Perspective*, Basingstoke Macmillan, J.V. Pickstone, 1992.

[▲ Retour au texte](#)

3. G. Gachelin, *Dynamis*, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

4. Voir à titre d'exemple de la rapidité de circulation des revues médicales anglaises : François Delaporte, *Histoire de la fièvre jaune*, Paris, Payot, 1989.

[▲ Retour au texte](#)

5. Geison, 1995, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

6. On notera que le Premier Congrès international de microbiologie n'aura lieu qu'en 1930 à Paris.

[▲ Retour au texte](#)

7. H. Duenschmann, « Étude expérimentale sur le charbon asymptotique », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, 8, 403-434.

[▲ Retour au texte](#)

8. On lira avec intérêt aux archives de l'Institut Pasteur (fonds Metchnikoff) les correspondances échangées entre Roux, Metchnikoff et Behring.

[▲ Retour au texte](#)

9. A. Rasmussen, « L'amitié, une valeur scientifique. Les amitiés internationales des savants au tournant du siècle », *Jean Jaurès Cahiers trimestriels*, 1997, 143, 77-95.

[▲ Retour au texte](#)

10. Edmond Nocard (1850-1903), vétérinaire, installe une sorte d'annexe du laboratoire de Pasteur à l'École vétérinaire de Maisons-Alfort, institution dont il devient directeur en 1887. Il a participé à l'identification des agents bactériens de pathologies infectieuses animales et mis au point une technique de saignée stérile des chevaux qui sera utilisée par Roux dans la préparation du sérum antidiptérique (voir *infra*).

[▲ Retour au texte](#)

11. G. Gachelin, *Dynamis*, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

12. La liste de ces élèves est disponible en ligne à www.pasteur.fr/infosci/archives/b_elv1.html

[▲ Retour au texte](#)

13. Pour une discussion plus approfondie des relations scientifiques France-Allemagne en microbiologie, voir G. Gachelin, *Dynamis*, 2007, *op. cit.*, et U. Klöppel, *Science in Context*, 2008, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

14. Jean Gayon & Richard Burian, « National traditions and the emergence of genetics: the French example », *Nature Reviews Genetics*, 2004, 5, 150-156.

[▲ Retour au texte](#)

15. J. Simon, « Emil Behring's medical culture : from disinfection to serotherapy », *Medical History*, 2007, 51, 201-218.

[▲ Retour au texte](#)

16. P. Zannellis, « Traitement de la diphtérie par l'iodoforme », *Journal de médecine de Paris*, 1889.

[▲ Retour au texte](#)

17. S. Chauveau, « Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960 », *Histoire Économie et Société*, 1998, 19, 49-81.

[▲ Retour au texte](#)

18. Ch. Chamberland et É. Roux, « Sur l'atténuation de la virulence de la bactérie charbonneuse sous l'influence de substances antiseptiques », *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1883, 96, 1088-1091 et 1401-1402.

[▲ Retour au texte](#)

19. É. Roux, « De l'immunité acquise et de l'immunité naturelle », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, 5, 517-533.

[▲ Retour au texte](#)

20. U. Klöppel « Enacting cultural boundaries in French and German diphtheria serum research », *Science in Context*, 2008, 21, 161-180.

[▲ Retour au texte](#)

21. Le rôle précurseur de Metchnikoff n'a été reconnu qu'à partir de 1990 avec la redécouverte de l'immunité dite innée, ou encore non spécifique, qui constitue la première ligne de défense efficace de l'organisme contre des agents pathogènes.

[▲ Retour au texte](#)

22. Pour la description de cette période de l'histoire de l'immunologie, voir A.M. Silverstein, *A History of Immunology*, New York Academic Press, 2^e éd., 2008.

[▲ Retour au texte](#)

23. É. Roux *et al.*, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

24. A. Mendelsohn, « Like all that lives. Biology, Medicine and bacteria in the age of Pasteur and Koch », *History and Philosophy of Life Sciences*, 2002, 24, 3-36.

[▲ Retour au texte](#)

1. G. Gachelin, 2007, *op. cit.* C. Salomon-Bayet, 1986, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

2. A.M. Silverstein, *A History of Immunology*, New York, Academic Press, 2009.

[▲ Retour au texte](#)

3. Le Professeur Langerhaus tenta une injection préventive du sérum sur son propre fils, lequel décéda lors de l'injection. Langerhaus incrimina le sérum. Une commission d'enquête conclut à l'inocuité du réactif. Un cas semblable survenu en France en 1895 et discuté par Moizard provoqua une réponse très vive de Roux. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'en Allemagne ce sont des experts indépendants d'une commission d'enquête qui examinent le cas, alors qu'en France c'est l'Institut Pasteur, partie prenante dans un décès, qui répond directement aux accusations. Cela n'est pas sans rappeler la marginalisation de la gravité des accidents neurologiques secondaires aux injections antirabiques.

[▲ Retour au texte](#)

4. A. Calmette, *Le Venin des serpents. Physiologie de l'envenimation. Traitement des morsures venimeuses*, Paris, Société d'éditions scientifiques, 1896.

[▲ Retour au texte](#)

5. R. Bayeux, 1899, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

6. Olivier Faure, « Le succès du médicament en France au XIX^e siècle et ses significations », in Jean-Claude Beaune (dir.), *La Philosophie du remède*, Seyssel, Champ-Vallon, 1993, p. 216-233.

[▲ Retour au texte](#)

7. C. Debue-Barazer, « Les implications scientifiques et industrielles du succès de la Stovaïne®.Contributions d'Ernest Fourneau à la mutation de la chimie des médicaments en France à partir de 1904 », *Gesnerus*, 2007.

[▲ Retour au texte](#)

8. A.-M. Moulin et A. Guenel, « L'Institut Pasteur et la naissance de l'industrie de santé », in Jean-Claude Beaune (dir.), *La Philosophie du remède*, Seyssel, Champ-Vallon, 1993, p. 91-109.

[▲ Retour au texte](#)

9. L'expression « réacteur biologique » a été introduite au début des années 1970 pour désigner des fermenteurs de levures ou de bactéries, destinés à produire en quantités industrielles des sucres, des acides aminés, des antibiotiques, etc.

[▲ Retour au texte](#)

10. Jonathan Simon, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

11. É. Roux et L. Martin, « Contribution à l'étude de la diphtérie (sérum-thérapie) », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, 8, 609.

[▲ Retour au texte](#)

12. La tyndallisation, chauffage du sérum pendant 50 minutes à 55°C, a probablement fortement réduit cette toxicité, sans que les chercheurs, qui cherchaient surtout à stériliser, l'aient vraiment su avant la découverte du complément.

[▲ Retour au texte](#)

13. Rappelons qu'une unité de toxine tue un cobaye de 500 grammes en 48 heures et qu'une unité antitoxique neutralise 200 unités toxiques.

[▲ Retour au texte](#)

14. Pour une discussion de la normalisation des sérums antitétanique et antidiphthérique, voir Anne I. Hardy, « From diphtheria to tetanus : the development of evaluation methods for sera in imperial Germany », in C. Gradmann & J. Simon (éd.), *Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890-1950*, Basingstoke (UK), Palgrave MacMillan, 2010.

[▲ Retour au texte](#)

15. C. Gradmann & J. Simon, 2010, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

16. Chamberland, 1887, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

17. N. Gamaleya, « Sur les prétendues statistiques de la rage », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887,1:289.

[▲ Retour au texte](#)

18. Diverses expériences visant à la protection d'enfants par injection de sérum antidiphtérique ont été tentées en France et en Allemagne, mais rapidement abandonnées du fait de la faible efficacité en même temps que de la dangerosité de la procédure, dont témoigne très probablement le cas Langerhaus mentionné à plusieurs reprises.

[▲ Retour au texte](#)

19. Ce qui a poussé l'auteur à reprendre l'analyse ne portait d'ailleurs pas sur l'efficacité du traitement, mais sur l'intérêt qu'il y avait à l'utiliser devant, en particulier, les accidents secondaires, parfois mortels, de la sérothérapie, largement minimisés ou même passés sous silence en 1894-1895. Fibiger élimine dans la mesure du possible la subjectivité du personnel soignant ainsi que les fluctuations dans les résultats liés à des différences dans les prises en charge, l'origine des malades, etc. Les malades entrant à l'hôpital le jour 1 reçoivent le traitement, ceux entrant le jour 2 pas de traitement, etc. Les résultats de la série sont concluants et valident l'efficacité réelle de la sérothérapie. Par ailleurs, si l'on s'interroge sur la familiarité apparente avec un test statistiquement valide, il est intéressant de noter qu'il existait au Danemark à cette époque une brillante équipe de statisticiens autour de l'astronome Thorvald Thiele (1836-1910).

[▲ Retour au texte](#)

20. A. Opinel, U. Tröhler, C. Gluud, G. Gachelin, Davey-Smith, S. Podolsky, I. Chalmers, « The evolution of methods to assess the effects of treatments, illustrated by the development of treatments for diphtheria, 1825-1918 » (2011), *International Journal of Epidemiology*, sous presse.

[▲ Retour au texte](#)

21. G. Muffang, *La Vaccination antidiphthérique. État actuel de la question*, Paris, Jouve, 1926.

[▲ Retour au texte](#)

1. G. Jorland, 2010, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

2. A. Corbin, *Le Miasme et la Jonquille*, Paris, Flammarion, « Champs histoire », 2008.

[▲ Retour au texte](#)

3. G. Jorland, 2010, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

4. Les descriptions des incidents et accidents qui peuvent survenir au moment de l'injection et la manière de les éviter (injection lente, pas de massage au lieu d'injection, etc.) sont claires à ce propos, même si la gravité de ces accidents est largement minimisée.

[▲ Retour au texte](#)

5. A. Opinel et G. Gachelin, « Le parasitologue, l'anophèle et les gambusia », in P. Bourdelais et O. Faure (éd.), *Les Pratiques de santé* Paris, Belin, 2005, 195-210.

[▲ Retour au texte](#)

6. M. Cassier, « Appropriation and commercialization of the Pasteur anthrax vaccine », *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 2005, 36, 722-742. M. Cassier, « Producing controlling and stabilizing Pasteur's anthrax vaccine: creating a new industry and a health market », *Science in Context*, 2008, 21, 253-276.

[▲ Retour au texte](#)

7. A. Huntelmann, *Dynamis*, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

8. G. Calmette, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

9. É. Roux, L. Martin et A. Chaillou, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

10. A. Opinel, *Le Peintre et le Mal*, Paris, Puf, 2005.

[▲ Retour au texte](#)

11. R. Dujarric de la Rivière, *Émile Roux (1853-1933)*, Paris, J.-B. Baillière, 1939.

[▲ Retour au texte](#)

12. A. Huntelmann, « Diphtheria serum and serotherapy. Development, production and regulation in *fin de siècle* Germany », *Dynamis*, 2007, 27, 107-131.

[▲ Retour au texte](#)

13. G. Calmette, 1895, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

14. J. Simon, « The origin of the production of diphtheria antitoxin in France, between philanthropy and commerce », *Dynamis*, 2007 27, 63-82.

[▲ Retour au texte](#)

15. G. Gachelin, 2010, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

16. M. Kaba, « La diphtérie à Genève à la fin du XIX^e siècle : l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie », *Gesnerus*, 2004, 61: 37-56.

[▲ Retour au texte](#)

17. A. Huntelmann, in *Dynamis*, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

18. A. Opinel et G. Gachelin, 2004, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

1. G. Calmette, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

2. L'un de ces chercheurs, Duenschmann, travaillait avec Roux en 1894 sur la mise au point de vaccins fondés sur l'usage d'extraits d'organes d'animaux infectés par un agent pathogène.

[▲ Retour au texte](#)

3. www.pasteur.fr/infosci/archives/b_elv1.html

[▲ Retour au texte](#)

4. J. Simon, 2007, *op. cit.* S. Chauveau, 1998, *op. cit.* C. Debue-Barazer, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

5. C. Salomon-Bayet, 1986, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

6. G. Gachelin, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

7. Anne Rasmussen, « La gauche et le progrès », in Jack Becker (dir.), *Histoire des gauches en France*, Paris, La Découverte, 2005.

[▲ Retour au texte](#)

8. M.R. de Sà, « The history of Tropical Medicine in Brazil: the discovery of *Trypanosoma cruzi* by Carlos Chagas and the German school of parasitology », *Parassitologia*, 2005, 47, 309-317.

[▲ Retour au texte](#)

9. Jaime L. Benchimol, *Manguinhos de sonho à vida: a ciência na Belle Epoque*, Rio de Janeiro, Fiocruz/COC, 1990.

[▲ Retour au texte](#)

10. Jaime L. Benchimol, *Dos micróbios aos mosquitos. Febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil*, Rio de Janeiro, Editora da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Editora da Fundação Oswaldo Cruz, 1999.

[▲ Retour au texte](#)

11. Voir François Delaporte, *La Maladie de Chagas*, Paris, Payot, 1999 ; et C. Salomon-Bayet, 1986, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

12. Le registre du *Cours supérieur de Bactériologie de l'Institut Pasteur* (le titre a fluctué suivant les années : *Grand Cours* ou *Cours de microbie technique* ou *Cours supérieur de Bactériologie de l'Institut Pasteur*) fait état, entre 1889 et 1914, de 2 365 médecins français et étrangers, dont 36 médecins et scientifiques brésiliens (*Cours supérieur de Bactériologie de l'Institut Pasteur*, slnd, AIP).

[▲ Retour au texte](#)

13. Oswaldo Gonçalves Cruz, *Opera omnia*, Rio de Janeiro, rééd., 1972, 285-306, p. 307.

[▲ Retour au texte](#)

14. Discuté dans D^r Léon Lereboullet, « La peste, les dangers qu'elle fait courir à l'Europe, sa prophylaxie et sa curabilité », *Revue d'hygiène et de médecine préventive*, 1897, 19, 214-229.

[▲ Retour au texte](#)

15. O. Cruz, *Opera omnia*, rééd., 1972, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

16. Archives de la Fiocruz (AOC) OC/PI/TP/1898 1231.

[▲ Retour au texte](#)

17. La chronologie exacte des constructions de l'Institut Oswaldo Cruz de Manguinhos, ainsi que la reconstitution-description des différentes campagnes de construction du site, peuvent être consultées dans Jaime Benchimol, *Manguinhos de sonho à vida...*, 1990, *op cit.* L'ouvrage de B. Tadeu de Oliveira (coord.), R. da Gama-Rosa Costa et A. da Souza Pessoa, *Um lugar para a ciência : a formação do campus de Manguinhos*, Rio de Janeiro, Fiocruz, 2003, est une version plus illustrée de l'ouvrage précédent.

[▲ Retour au texte](#)

18. Il n'existe cependant pas à l'époque de vaccins ou de sérums contre la fièvre jaune, en dépit des efforts opiniâtres de Freire.

[▲ Retour au texte](#)

19. Oswaldo Cruz s'est heurté à une résistance antivaccination populaire fédérée en une Ligue contre la vaccination obligatoire (J Benchimol, *Dos microbios aos mosquitos. Febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil*, Rio, Fiocruz, 1999).

[▲ Retour au texte](#)

20. Nancy Stepan, « Initiation and survival of biomedical research in a developing country : The Oswaldo Cruz Institute of Brazil 1900-1920 », *Journal of History of Medicine and Allied Sciences*, 1975, XXX: 303-325, p. 310. – Nancy Stepan, *Gênese e evolução de ciência brasileira: Oswaldo Cruz e a política de investigação científica e médica*, Rio de Janeiro, Artenova, 1976. – Jaime L. Benchimol & Luiz Antônio Teixeira, *Cobras e lagartos & outros bichos. Uma história comparativa dos institutos Butantã e Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, FIOCRUZ/Editora da URFJ, 1994, 225 p. – Jaime L. Benchimol (coord.), *Manguinhos do sonho à vida*, 1990, *op. cit.* – Jaime L. Benchimol, « Pasteur, a saúde pública e a pesquisa biomédica no Brasil'/ "Pasteur, la santé publique et la recherche biomédicale au Brésil », Em Nísia Trindade Lima & Marie-Hélène Marchand (org.), *Louis Pasteur & Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro Editora Fiocruz/Banco BNP Paribas Brasil S.A., 2005, 55-107, 215-73. – Henrique Cukierman, *Yes, nós temos Pasteur. Manguinhos Oswaldo Cruz e a história da ciência no Brasil*, Rio de Janeiro, Relume Dumará/Faperj, 2007.

[▲ Retour au texte](#)

21. AOC, OC/COC/CI 18991230, Correspondance avec Besredka 30/12/99-10/12/00, lettre du 13/11/1900.

[▲ Retour au texte](#)

22. Jaime L. Benchimol, *Manguinhos do sonho à vida*, 1990, *op. cit.*, p. 129-134.

[▲ Retour au texte](#)

23. *Ibid.*, p. 132.

[▲ Retour au texte](#)

24. O. Cruz, *Opera omnia*, rééd., 1972, *op. cit.* Traduction de l'auteur.

[▲ Retour au texte](#)

25. J. Benchimol, communication personnelle.

[▲ Retour au texte](#)

26. Jaime L. Benchimol & Teixeira, Luiz Antônio, *Cobras e lagartos & outros bichos*, 1994, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

27. *100 annos de Butantan*, São Paulo, Instituto Butantan, 2000.

[▲ Retour au texte](#)

28. Luiz Antonio Teixeira, « The Oswaldo Cruz Institute and its relationship with other medical research centers in São Paulo », in A. Opinel, G. Gachelin (éd.), « Parasitic diseases in Brazil: the birth of a nosography (1880-1935) », *Parassitologia* special issue décembre 2005, 47, n° 3-4.

[▲ Retour au texte](#)

29. *Cours supérieur de Bactériologie de l'Institut Pasteur*, slnd, AIP.

[▲ Retour au texte](#)

30. Malgré l'influence sensible et grandissante de l'École allemande dans le domaine scientifique. On notera également qu'à la suite de son séjour parisien, Dorival effectue un séjour de 3 mois à Hambourg, dans l'Institut de maladies tropicales de Nocht, le plus important institut d'Europe en rivalité avec les Instituts anglais de Liverpool et de Londres.

[▲ Retour au texte](#)

31. Archives de l'Instituto Butantan, São Paulo, Relatorios, vol. 1894-1911, Rapports d'activités, *Rapport d'activités par Dorival de Camargo Penteado à Victor Brazil*, 1913.

[▲ Retour au texte](#)

32. R.B. Fosdick, *The Story of the Rockefeller Foundation*, New York, Harper & Brothers, 1952.– Marcos Cueto (org.), *Missionaries of Science: the Rockefeller Foundation & Latin America*, Bloomington, Indiana University Press, 1994:52-71.– Marcos cueto (éd.), *Salud cultura y sociedad en América Latina*, Lima, IEP: Organización Panamericana de la Salud, 1996.– Jaime Larry Benchimol, « Hideyo Noguchi e a Fundação Rockefeller na campanha internacional contra a febre amarela (1918-1928) », Cristiana Bastos e Renilda Barreto (org.), *Impérios, centros e províncias: a circulação do conhecimento médico*, Lisbonne, Imprensa de Ciências Sociais, édition numérique, 2011, chap. XVIII, p. 199-338.

[▲ Retour au texte](#)

33. Benario, « Die Anlagen zur Serumgewinnung in den Höchster Farbwerken », *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 3 janvier 1895, 13-14.

[▲ Retour au texte](#)

34. Les recherches de Roux et Martin sont également citées dans la presse allemande. Voir par exemple les recensions de leurs travaux dans la revue *Deutsche Medizinische Wochenschrift* durant l'année 1894.

[▲ Retour au texte](#)

35. Mariama Kaba, « La diphtérie à Genève à la fin du XIX^e siècle : l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie » *Gesnerus*, 2004, 61, 37-56.

[▲ Retour au texte](#)

36. A.F.C. da. Silva, *A trajetória científica de Henrique da Rocha Lima e as relações BrasilAlemanha (1901-1956)*. Tese de Doutorado História das Ciências e da Saúde, Rio de Janeiro, Casa de Oswaldo Cruz-FIOCRUZ, 2011.

[▲ Retour au texte](#)

37. Archives Institut Pasteur, Boîte SUR, Bernard Sureau, Document sur la vie à l'hôpital, 6 novembre 1988.

[▲ Retour au texte](#)

38. Louis Martin, « Le fonctionnement de l'hôpital Pasteur », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1903, 25, 236-281.

[▲ Retour au texte](#)

39. Roux et Yersin, 1890, *op. cit.* Une note de Roux insiste sur la mesure thérapeutique qui consiste à badigeonner la gorge des enfants en cours de guérison avec un antiseptique jusqu'à stérilisation complète, pour éviter la réversion de la perte de virulence. Il insiste également sur la nécessité de stériliser les chambres, étuver les draps, les appareils utilisés et les effets des malades.

[▲ Retour au texte](#)

40. É. Roux, *in* Roux, Martin et Chaillou, 1894, *op. cit.*, p. 661, n. 2.

[▲ Retour au texte](#)

41. L. Martin, « Hygiène hospitalière », in P. Brouardel et E. Mosny (éd.), *Traité d'hygiène*, vol. VIII, Paris, Librairie J.-B. Baillière, 1907.

[▲ Retour au texte](#)

42. Grancher, 1900, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

43. Pour une histoire contextuelle de l'hôpital et de l'isolement, je renvoie à l'étude de Jeanne Kisacky, « Restructuring isolation: Hospital architecture, medicine, and disease prevention », *Bulletin of the History of Medicine*, 2005, 79:1-49.

[▲ Retour au texte](#)

44. Archives Institut Pasteur, Dossier Hôpital, *Note sur la création de l'hôpital Pasteur*, non daté. Un contrat est signé en 1896 entre Émile Duclaux, directeur de l'Institut Pasteur, et les sœurs de Saint-Joseph de Cluny.

[▲ Retour au texte](#)

45. Archives Institut Pasteur, CA-REG 1, Registre I Conseils d'administration 1886-1908, Séance de l'Assemblée du 1^{er} avril 1898.

[▲ Retour au texte](#)

46. Archives de Paris, Série V 0¹¹ 3798, RF préfecture de la Seine Pièce n°2039, Rapport de l'architecte voyer du 15^e du 8 juin 1898.

[▲ Retour au texte](#)

47. Archives de Paris, *ibid.*, permission du 28 septembre 1898, n° 2984.

[▲ Retour au texte](#)

48. Le logement du directeur est composé au 1^{er} étage d'un bureau, d'un petit salon, d'un grand salon, d'une cuisine et d'une salle à manger. La demande de permis de construire du bâtiment de la consultation et du personnel, situé 213 rue de Vaugirard, signé Duclaux et daté 13 février 1899, est assortie d'une série de plans au bleu, dont un intitulé *Fondation de Maillefer Hôpital pastorien*, daté 13 février 1899 et signé Duclaux et Fl. Martin. Permission du 18 mars 1899 n° 561 (Archives de Paris, *ibid.*).

[▲ Retour au texte](#)

49. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

50. Archives nationales, AJ52* 244 : Registre chronologique des élèves architectes 1819-1898.

[▲ Retour au texte](#)

51. On relève dans ses réalisations : les maisons de santé du docteur Hartmann, bd Victor Hugo et rue des Dames Augustines à Neuilly-sur-Seine (1906) et du docteur Gosset, rue des Plantes et Antoine Chantin, à Paris (1912), un programme de maisons ouvrières édifiées rue Guillemillot dans le quartier de Plaisance à Paris pour M^{lle} Chaptal ainsi que des appartements et logements destinés à des familles nombreuses, aérés et pourvus de buanderies et d'un système de lessivage et de désinfection du linge en usage à l'hôpital Pasteur. On lui doit aussi des maisons de rapport, avenue de Saxe et de Breteuil, rue de Rome, un hôtel particulier (Denys Cochin) : bât. Cour et jardin : 50 rue de Babylone (7^e) 1911. ainsi que les écuries et remises, à l'Institut Pasteur) 62 rue d'Ailleray (15) 1899. (Curinier III 189, *Dictionnaire par noms d'architectes des constructions élevées à Paris aux XIX et XX^e siècles*, III, 86-87).

[▲ Retour au texte](#)

52. Florentin Martin, « L'hôpital Pasteur », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1900-1901, t. XII, p. 645.

[▲ Retour au texte](#)

53. Voir également « L'hôpital Pasteur », *La Construction moderne*, 1901 (juillet et août), p. 510-511 et 520-521, avec planches de l'architecte (plans, coupes, élévations).

[▲ Retour au texte](#)

54. Le terme pavillon est utilisé ici dans la définition qu'en donne un dictionnaire d'architecture : « Bâtiment ou corps de bâtiment caractérisé par un plan sensiblement carré » (Jean-Marie Pérouse de Montclos, *Principes d'analyse scientifique. Architecture vocabulaire*, Paris, Imprimerie nationale, rééd. 1993).

[▲ Retour au texte](#)

55. Voir « L'hospitalisation moderne, le nouvel hôpital Boucicaut à Paris », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1898, vol. XX, écrit par un hygiéniste, le D^r A.-J. Martin, qui décrit précisément l'hôpital Boucicaut et son organisation ainsi que le système d'aération. Voir aussi www.semea15.fr/boucicaut/histoire/synthese_historique.pdf

[▲ Retour au texte](#)

56. Pour une description précise des circuits humains et de fluides et du système de chauffage, voir L. Martin, « Hygiène hospitalière » in P. Brouardel et E. Mosny (éd.), *Traité d'hygiène*, 1907, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

57. Grancher, *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1890, XII, 992-1003.

[▲ Retour au texte](#)

58. Archives de l'Institut Pasteur, Boîte SJC1, Journal de la Communauté des Sœurs de Saint-Joseph de Cluny, ms slnd, p. 22.

[▲ Retour au texte](#)

59. *Ibid.*, p. 25.

[▲ Retour au texte](#)

60. Archives Institut Pasteur, Boîte SUR, Bernard Sureau, Document sur la vie à l'hôpital, 6 novembre 1988.

[▲ Retour au texte](#)

61. On notera aussi que l'hôpital Pasteur constitue une réalisation majeure dans le contexte de la lutte anti-infectieuse et de mise au point des systèmes de circulation, humain et aérien, mais qu'il ne se pose pas comme une architecture pionnière en matière pavillonnaire.

[▲ Retour au texte](#)

62. Pour ce problème précis du système pavillonnaire, voir Jeremy Taylor, *The Architect and the Pavilion Hospital. Dialogue and Creativity in England 1850-1914*, Londres-New York, Leicester University Press, 1997.

[▲ Retour au texte](#)

63. Archives de l'Institut Pasteur, Boîte DR DOS 3, chemise Institut Pasteur Direction 1888-1940, dossier Hôpital Pasteur, sd.

[▲ Retour au texte](#)

64. Casimir Tollet, *Les Hôpitaux modernes au XIX^e siècle : description des principaux hôpitaux français et étrangers les plus récemment édifiés, divisés en dix sections par contrées, études comparatives sur leurs principales conditions d'établissement*, Paris, l'auteur, 1894 p. 202.

[▲ Retour au texte](#)

65. Nous remercions Axel Hüntelmann, La Charité, Berlin, et Institut für Medizingeschichte, Heidelberg, pour cette identification. - Casimir Tollet, 1894, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

66. A.-J. Martin, « L'hospitalisation moderne, le nouvel hôpital Boucicaut à Paris », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1898, vol XX, *op. cit.* On soulignera que A.-J. Martin est un simple homonyme du D^r Louis Martin, médecin de l'hôpital Pasteur et de Florentir Martin, l'architecte de l'hôpital.

[▲ Retour au texte](#)

67. A.-J. Martin, 1898, *op. cit.*, p. 153.

[▲ Retour au texte](#)

68. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

69. *Ibid.*, p. 154.

[▲ Retour au texte](#)

70. P. Brouardel et E. Mosny (éd.), *Traité d'hygiène*, 1907, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

71. *Ibid.*, p. 77-99.

[▲ Retour au texte](#)

72. Ascenseur p. 32, salle d'autopsie p. 60, galerie de service p. 65, roule-lit p. 67, vidoir p. 70, chariot distributeur p. 25, collecte et lavage de la vaisselle p. 72-73, chariot roulant p. 74, baignoire mobile p. 29. L'identification est fondée sur l'usage de ces photographies dans des textes des sœurs Saint-Joseph de Cluny, dans l'article de 1903 sur le fonctionnement de l'hôpital, et également par inférence à partir du carrelage et des aménagements intérieurs.

[▲ Retour au texte](#)

73. Illustré de nouveau par deux prises de vues de l'hôpital Pasteur.

[▲ Retour au texte](#)

74. *Concours de sortie de 1908, programme de composition architecturale*, Archives de l'École spéciale d'architecture.

[▲ Retour au texte](#)

75. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

76. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

77. Florentin Martin, « L'hôpital Pasteur », 1900-1901, *op. cit.*, p. 646.

[▲ Retour au texte](#)

78. La classification concerne pour la classe 111 les laboratoires et Instituts d'hygiène, administrations sanitaires, vaccination et désinfection, assainissement des habitations et des villes, contrôle des denrées alimentaires, statistique démographique et eaux minérales

[▲ Retour au texte](#)

79. *Congrès international d'hygiène et de démographie*, Paris, 1900. *Guide de l'hygiéniste à Paris*, Paris, Masson, 1900.

[▲ Retour au texte](#)

80. *Guide de l'hygiéniste à Paris, 1900, op. cit., p. 13.*

[▲ Retour au texte](#)

81. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

82. *Exposition universelle de 1900 à Paris*, Liste des récompenses, République française, ministère du Commerce, de l'Industrie, des Postes et des Télégraphes, Paris, Imprimerie nationale, 1901.

[▲ Retour au texte](#)

83. *Ibid.*, p. 1241.

[▲ Retour au texte](#)

84. *Ibid.*, p. 1243.

[▲ Retour au texte](#)

85. *Ibid.*, p. 1236.

[▲ Retour au texte](#)

86. *Ibid.*, p. 1245.

[▲ Retour au texte](#)

87. *Exposition universelle de 1900 à Paris*, Rapport du jury international. Classe 111 Hygiène, Rapport du D^r A.-J. Martin, *Économie sociale Hygiène assistance publique*, République française, ministère du Commerce, de l'Industrie, des Postes et des Télégraphes Paris, Imprimerie nationale, 1904, p. 275-278.

[▲ Retour au texte](#)

88. L. Martin, « Le fonctionnement de l'hôpital Pasteur », *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1903, 25, 256-281.

[▲ Retour au texte](#)

89. In *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, Séance du 22 avril 1903 de la société de médecine publique, 1903, 464-467. Les commentaires sont ceux du Médecin Inspecteur général Drouineau.

[▲ Retour au texte](#)

90. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

91. E. Vallin, in *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1900, 22, 843-845, commentaire de l'article de Moizard, « Le service des douteux à l'hôpital des Enfants malades », *Archives de médecine des enfants*, juillet 1900, p. 414.

[▲ Retour au texte](#)

92. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

93. *Ibid.*

[▲ Retour au texte](#)

94. Archives de l'Institut Pasteur, BIN/DOC 2. Dossier Jean Binet Documentation. « Un service antiseptique de médecine. Statistique de dix années », par Monsieur le professeur J. Grancher, *Congrès de médecine de Paris 1900*, article imprimé, sans mention de journal.

[▲ Retour au texte](#)

95. C. Debue-Barazer, « Les implications scientifiques et industrielles du succès de la Stovaïne®.Contributions d'Ernest Fourneau à la mutation de la chimie des médicaments en France à partir de 1904 », *Gesnerus*, 2007, 64, 24-53.

[▲ Retour au texte](#)

96. Les données sur l'hôpital sont malheureusement indisponibles pour cette période car les registres de police de l'hôpital (admissions, taux de mortalité, dossiers des patients) de 1900 à 1933 ont disparu. Les seules informations disponibles sont les articles cités dans ce chapitre.

[▲ Retour au texte](#)

1. Archives de l'Institut Pasteur. Compte rendu de l'assemblée générale de l'Institut Pasteur du 29 mai 1907. Les travaux de remise en état et d'extension sont financés pour partie par l'assurance (100 000 francs) et deux versements pour un devis initial de 133 000 francs 70 000 francs en 1907 et le solde (63 000 francs ?) en 1908.

[▲ Retour au texte](#)

2. Les informations sur les personnels sont tirées de la base de données constituée à partir des archives de direction de l'Institut Pasteur par Sandra Legout, « La famille pasteurienne. Le personnel scientifique permanent de l'Institut Pasteur de Paris entre 1889 et 1914 », DEA École des hautes études en sciences sociales, Paris, 1999. En dépôt à la bibliothèque de l'Institut Pasteur,

[▲ Retour au texte](#)

3. C. Debue-Barazer, 2007, *op. cit.*

[▲ Retour au texte](#)

4. A. Opinel, « The Pasteur hospital as an element of Emile Roux's anti-diphtheria apparatus (1890-1914) », *Dynamis*, 2007, 27, 83-106.

[▲ Retour au texte](#)

5. Un ministère d'Hygiène, de l'Assistance et de la Prévoyance sociales est créé par décret du 27 janvier 1920. Auparavant, une « Direction de l'hygiène publique » était responsable de la santé publique au sein du ministère de l'Intérieur depuis 1889. Le ministère de la Santé publique *stricto sensu* est formé en 1930. Des documents des archives de la direction de l'Institut Pasteur témoignent de l'hostilité de ce ministère à l'égard de la place occupée par l'Institut Pasteur.

[▲ Retour au texte](#)

1. *Vue et perspective du Château de l'Étang du côté du Jardin près de Versailles, appartenant à Mr de Chamillart, Secrétaire d'État Contrôleur général des Finances.* Barbézieux, fils de Louvois et ministre de la Guerre, constitua une splendide propriété d'environ 180 hectares en réunissant à la terre de Villeneuve la terre de Grand-l'Étang (1695) et celle de La Marche (1700). Il mourut en 1701 à l'âge de 33 ans. Ses héritiers vendirent le domaine à Chamillart, contrôleur général des Finances, bientôt disgrâcié. Chamillart se définit de sa propriété en 1710. Huit ans plus tard, les deux domaines, Villeneuve-l'Étang et La Marche, furent de nouveau séparés, ce dernier étant alors acheté par le financier Law. Il s'en sépara lors de sa banqueroute (1720-1721). Origine : ? Musée de l'Île-de-France, Château de Sceaux.

[▲ Retour au texte](#)

2. Parc et Château de Villeneuve, commune de Marnes, Section B¹ dite de Marnes, levée à l'échelle d'1 à 2 500, par Mr Constant Poyard, Géomètre du Cadastre de 1^{ère} Classe. 1816 : A.D. Yvelines 3P1/Mar 3. Bien que daté de 1816, ce plan semble antérieur au cadastre de 1816. Il semble plutôt s'agir d'un plan fin XVIII^e ou début XIX^e : comme sur le plan de 1702, l'avenue principale depuis le parc de Saint-Cloud figure encore et aboutit à l'emplacement de l'ancien château de Villeneuve dont il subsiste encore les fossés. Les pièces d'eau reprennent également le dessin du plan de 1702. En revanche, les deux bâtiments d'exploitation figurent déjà de part et d'autre de la cour de la ferme. Par ailleurs, l'échelle n'étant pas encore métrique semble corroborer un document antérieur au premier cadastre peut-être s'agit-il d'un document lié à la vente du domaine : la cession de deux portions du domaine, en fait non réalisée, pourrai confirmer cette hypothèse.

[▲ Retour au texte](#)

3. Pierre-François-Léonard Fontaine, Journal, 1799-1853, ENSBA, IFA, Soc Hist Art Français, 1987, t. I, 76-77.

[▲ Retour au texte](#)

4. Plan du domaine de Villeneuve-L'Étang, près St-Cloud. Atlas du canton de Sèvres, pl. 15. Cadastre 1816 (?). Bien que daté de 1816 ce plan semble antérieur au cadastre de 1816. Il semble plutôt s'agir d'un plan fin xviii^e ou début xix^e : comme sur le plan de 1702 l'avenue principale depuis le parc de Saint-Cloud figure encore et aboutit à l'emplacement de l'ancien château de Villeneuve dont il subsiste encore les fossés. Les pièces d'eau reprennent également le dessin du plan de 1702. En revanche, les deux bâtiments d'exploitation figurent déjà de part et d'autre de la cour de la ferme. Par ailleurs, l'échelle n'étant pas encore métrique semble corroborer un document antérieur au premier cadastre : peut-être s'agit-il d'un document lié à la vente du domaine : la cession de deux portions du domaine, en fait non réalisée, pourrait confirmer cette hypothèse. Origine : D.R.A.C. cl. Inv. Rivière 87 92 325 P.

[▲ Retour au texte](#)

5. D.R.A.C. cl. Inv. Rivière 87 92 391.

[▲ Retour au texte](#)

6. Plan du parc de Saint-Cloud et de ses environs, levé en 1845 par les Officiers du Corps royal d'état-major, sous la direction du Lieut Général B^{on} Pelet, pair de France. D.R.A.C. cl. Inv. Vialles 85 92 248 P. Le parc de Villeneuve-l'Étang n'est plus un jardin à la française ni un ensemble de bois de coupe et de terres agricoles : il est désormais un parc à l'anglaise. À l'exception de la pièce d'eau oblongue située à proximité de la ferme, les différentes pièces d'eau ont été réunies entre elles pour redessiner le paysage. Origine : D.R.A.C. cl. Inv. Vialles 85 92 248.

[▲ Retour au texte](#)

7. Le château et ses dépendances vers 1830. Lithographie de C. Motte (1784-1836). Musée d'Île-de-France). Origine : D.R.A.C. cl. Inv Rivière 87 92 391 Le domaine de Villeneuve-l'Étang devient à compter de 1802 la propriété du maréchal Soult, qui y installe un élevage de moutons mérinos ; puis, à compter de 1821, celle de la duchesse d'Angoulême (on relève une première mention de laiterie) de 1830 du vicomte de Caze, et enfin de 1852 du prince Louis-Napoléon. Le château tel qu'il apparaît est composé d'un premier pavillon, situé à droite, d'un bâtiment de liaison avec sans doute un élément subsistant de l'ancien château de Villeneuve, enfin d'un développement formé d'une galerie prise entre deux tempietti, partie vraisemblablement la plus récente du château, datant de la fin du XVIII^e ou du début du XIX^e siècle.

[▲ Retour au texte](#)

8. Le château en 1869, d'après un croquis de Deroy. D.R.A.C. cl. Inv. Vialles 80 92 26 24 Z. Le domaine de Villeneuve-l'Étang est le domaine privé du prince Louis-Napoléon. Le remaniement du château par les architectes Arveuf et Clerget en 1852 se traduit par la démolition de la succession des bâtiments du château prise entre le pavillon de droite sur l'illustration précédente, et les bâtiments d'exploitation, dont le pignon peut également être observé sur l'illustration précédente. Le château constituant la résidence privée de l'empereur est aménagé dans le pavillon subsistant. Origine : D.R.A.C. cl. Inv. Vialles 80 92 26 24 Z.

[▲ Retour au texte](#)

9. J. Tulard (dir.), *Dictionnaire du Second Empire*, Paris, 1995, p. 1315.

[▲ Retour au texte](#)

10. Bien qu'une laiterie soit mentionnée lorsque le domaine était la propriété de la duchesse d'Angoulême, les trois constructions de style rural (pans de bois apparents) ne figurent pourtant ni sur le plan de cadastre de 1816, ni sur le plan de l'état-major de 1845.

[▲ Retour au texte](#)

11. J. Jourquin, « Les Cent-Gardes », in *Dictionnaire ...*.p. 260.

[▲ Retour au texte](#)

12. Vue récente de la cour du pavillon des Cent-Gardes, photographie. s.d. Institut Pasteur – Musée, n° 15470. La suppression des coursives et la dépose des pans de bois révèlent les travaux de maçonnerie de l'architecte Arveuf : des coursives ne subsiste plus que le balcon de l'avant-corps central de la construction d'Arveuf. Les encadrements de baie apportent à l'ensemble une légère coloration néo-gothique.

[▲ Retour au texte](#)

13. Cour intérieure de la ferme, photographie. s.d. DRAC. Cl.inv. Vialles. 87920438 xD. Cette photographie montre un premier état de la ferme correspondant sans doute à l'intervention des architectes Arveuf et Clerget en 1852 : les deux bâtiments d'exploitation parallèles ont été réunis par un corps de bâtiment central (qui ne figurait pas sur le plan de 1845), et l'ensemble a été traité dans le style rural normand. La ferme deviendra le pavillon des Cent-Gardes.

[▲ Retour au texte](#)

14. *Dictionnaire du Second Empire*, 1995, *op. cit.*, p. 1315.

[▲ Retour au texte](#)

15. Grande porte à l'intérieur de la cour de la ferme, photographie. s.d. Institut Pasteur, Musée.

[▲ Retour au texte](#)

16. Château de Villeneuve-l'Étang. Grange neuve (corrigé manuscrit bâtiment neuf) reliant l'ancienne grange avec l'écurie en face le château. M. Arveuf architecte. Exercice 1853 (corrigé manuscrit 1852). D.R.A.C. cl. Inv. Rivière 86 92 490 P). Lors de sa prise de possession en 1852, le prince-président fait réaménager l'ancienne ferme composée de deux bâtiments parallèles de part et d'autre d'une cour carrée. L'architecte Arveuf referme la cour par une construction et rehausse et unifie les bâtiments existants, avec deux types principaux d'ouverture, l'une pour le rez-de-chaussée, l'autre pour le 1^{er} étage. Origine : D.R.A.C. cl. Inv. Rivière 86 92 491 P.

[▲ Retour au texte](#)

17. Façade latérale de la ferme, aquarelle de Cafaul. 3^e quart XIX^e siècle. Détail de la photographie 12 : AD. Yvelines, 6Fi.44 - D.R.A.C. cl. A.D. 78 88 92 13 14 P. Vue de la façade sud de la ferme, montrant le bâtiment de liaison construit par l'architecte Arveuf, et le pignon de l'ancienne écurie. La cursive, et avec elle le traitement rural normand de la façade, semblent s'arrêter au pignon. Au second plan, l'aile en retour du château.

[▲ Retour au texte](#)

18. Sauf la table de marbre blanc, copie de celle de Marie-Antoinette actuellement visible dans les locaux du pavillon des Cent-Gardes.

[▲ Retour au texte](#)

19. AN F 21 6300 Chemise Saint-Cloud Villeneuve-l'Étang. Protestation des riverains, le 20 juillet 1884 contre un chenil d'expériences relatives à la rage.

[▲ Retour au texte](#)