

Alexandre Yersin, un bactériologiste, explorateur et agronome

M. SIMONET*

RÉSUMÉ

Alors qu'il termine ses études de médecine à Paris à la fin des années 1880, Alexandre Yersin rencontre Émile Roux avec lequel il débute ses recherches dans le domaine des maladies infectieuses. En étudiant la diphtérie, il met au jour un concept nouveau : une bactérie pathogène peut agir à distance de sa porte d'entrée chez un hôte en sécrétant une toxine diffusible dans tout son organisme. Mais la découverte à l'origine de sa renommée internationale est celle de l'agent responsable de cette peste qu'il isole lors d'une épidémie à Hong Kong en 1894 et la mise au point d'une sérothérapie de cette maladie. Après avoir exploré l'intérieur de l'Indochine, Yersin s'établit en 1895 à Nha Trang (Annam), au bord de la mer de Chine, où il crée un Institut Pasteur. Cet institut, qui étudie les épizooties du cheptel indochinois (avant tout, la peste bovine), sera ultérieurement réuni avec celui de Saïgon (Cochinchine) sous le nom d'Instituts Pasteur d'Indochine, dont Yersin assurera la direction. Yersin s'est également investi, une grande partie de sa vie, dans l'agronomie et a notamment implanté sur le sol indochinois deux arbres d'importance économique, l'hévéa ou arbre à caoutchouc et le quinquina producteur de quinine. Humaniste et généreux, Yersin aura contribué à l'essor indochinois et, à titre posthume, sera nommé citoyen d'honneur du Vietnam.

MOTS-CLÉS : diphtérie, peste, sérothérapie, Émile Roux, Albert Calmette, Institut Pasteur.

I. - INTRODUCTION

Dérivé du latin *pestis* signifiant « fléau », le terme de peste n'a été employé qu'à partir du XV^e siècle pour désigner cette maladie extrêmement contagieuse qui a hanté l'imaginaire collectif. En effet, en l'espace de cinq années, de 1347 à 1352, l'épidémie médiévale a ruiné l'Europe tant au plan humain qu'économique. L'illustre chirurgien Guy de Chauliac (1), fils d'un paysan de Chaulhac en Gévaudan résidant en 1348 à Avignon, rapporte dans son ouvrage la *Grande Chirurgie* composé en 1363, que la Grande Mortalité (nom de la peste à cette époque) entra dans la cité papale en janvier : elle y resta sept mois et décima plus de la moitié de sa population (2). Elle y reviendra à plusieurs reprises dans la seconde

moitié du XIV^e siècle ainsi que durant les deux siècles suivants, avec une intensité dévastatrice variable (3). Lorsque la peste sévira à Marseille en juin 1720 (4), la construction d'un mur dans les monts de Vaucluse, isolant l'état pontifical du Comtat Venaissin pour contenir la propagation provençale de l'épidémie, n'épargnera pas encore les Avignonnais du fléau (3). Longtemps, l'origine de la maladie restera énigmatique, allant de la colère divine ou d'un phénomène astrologique à la corruption de l'air, jusqu'à ce qu'elle soit enfin découverte, à la fin du XIX^e siècle, par un jeune médecin de 30 ans, Alexandre Yersin.

* Professeur honoraire de bactériologie, faculté de médecine de Lille.
michellouis.simonet@gmail.com

II. - LES ANNÉES DE JEUNESSE, DE MORGES À PARIS

Alexandre Yersin naît le 22 septembre 1863 à La Vaux, un hameau d'Aubonne situé à une vingtaine de kilomètres de Lausanne, où son père administre la poudrerie fédérale fabriquant une poudre noire réputée pour les armes à feu. Monsieur Yersin meurt brutalement à 38 ans, peu de temps avant la naissance d'Alexandre. Madame Yersin doit alors quitter la résidence de fonction de son défunt époux et elle ouvre, assistée d'une gouvernante allemande, une institution de jeunes filles à Morges, au bord du lac Léman, où grandit Alexandre ainsi que sa sœur et son frère nés antérieurement. Les Yersin étant membres de l'Église évangélique libre du canton de Vaud, Alexandre reçoit une éducation puritaine rigide. Il est scolarisé à Morges puis à Lausanne où il devient bachelier en 1883. Attiré dès son enfance par les sciences naturelles, notamment par l'entomologie, il décide finalement d'entreprendre des études médicales, probablement sous l'influence de médecins amis de Madame Yersin. Il les débute à Lausanne puis l'année suivante, parlant allemand couramment, à l'Université de Marbourg (5) qui comptera parmi ses Professeurs le premier lauréat du Prix Nobel de Médecine/Physiologie, Emil von Behring (6). Mais l'enseignement médical trop théorique ne le satisfait pas et Yersin décide de poursuivre ses études en France où la médecine s'apprend en quatre années, « au lit du malade ». Ainsi, à la rentrée universitaire de 1885, Yersin s'inscrit, après la reconnaissance administrative de son cursus suisse et allemand, en troisième année d'études de médecine à Paris. Les cours théoriques ont lieu à la faculté située rue de l'École de Médecine et les cours cliniques se déroulent à proximité de celle-ci, notamment à l'Hôtel-Dieu nouvellement reconstruit en bordure nord du parvis de la cathédrale Notre-Dame. Dans cet établissement, il suit les enseignements cliniques dans le service de Victor Cornil, éminent professeur d'anatomie pathologique qui s'était perfectionné dans ce domaine par un séjour d'un an dans le laboratoire berlinois de Rudolf Virchow.

III. - LA RENCONTRE D'ÉMILE ROUX, UN HASARD PROVIDENTIEL

Passionné par l'anatomie pathologique depuis qu'il l'a découverte à la faculté de médecine de Marbourg, Yersin passe des heures à disséquer dans le laboratoire de Victor Cornil. C'est en avril 1886, lors de l'autopsie d'un sujet mort de la rage, qu'il fait la connaissance d'Émile Roux avec lequel il sympathise. Ce dernier a intégré, huit ans plus tôt, le laboratoire de Louis Pasteur à l'École normale supérieure et a contribué à la mise au point du traitement antirabique (7). Ses examens de troisième année passés, tout en préparant le concours de l'externat des hôpi-

taux, Alexandre Yersin est présent tous les après-midis de juillet et de septembre à l'École de la rue d'Ulm. Il y soigne les victimes de morsures d'animaux enragés qui affluent de toute part depuis le succès du vaccin thérapeutique administré à Joseph Meister et Jean-Baptiste Jupille, en 1885. Ayant brillamment réussi le concours de l'externat, Yersin est affecté, en janvier 1887, dans le service de pédiatrie de l'hôpital des Enfants malades, dirigé par le Professeur Jacques-Joseph Grancher, où il est confronté à diverses pathologies infantiles, notamment la tuberculose et la diphthérie qui seront l'objet de ses futures recherches. En même temps, Roux lui propose de devenir son préparateur et l'encourage à étudier la tuberculose dont l'agent causal a été identifié par Robert Koch quatre années plus tôt.

Après avoir étudié l'action de quelques antiseptiques et de la chaleur sur le bacille de la tuberculose (8), Yersin va assouvir sa passion de l'anatomie pathologique en entreprenant une étude sur le développement du tubercule expérimental ; il la réalise, non pas dans les locaux de la rue d'Ulm devenus trop exigus, mais dans une bâtisse de la rue Vauquelin mise à la disposition de Louis Pasteur par la Municipalité de Paris pendant la construction, à Vaugirard, d'un établissement de vaccination antirabique et d'études scientifiques. Yersin inocule à des lapins, par voie intraveineuse, des bacilles virulents et constate la régularité de l'évolution de cette forme particulière de tuberculose : la durée moyenne de la maladie est de 17 à 18 jours (pour une série de trente-deux animaux), les limites extrêmes auxquelles la mortalité est observée étant le 12^e et 27^e jour. Lors de l'autopsie des animaux, une hépato-splénomégalie est constatée et après coloration des coupes de rate, de foie, de poumons et de reins au moyen du picrocarmin de Orth et du violet de gentiane (9), seuls le foie et la rate présentent des altérations histologiques. Dans le but de suivre le développement des lésions tissulaires induites par *Mycobacterium tuberculosis*, neuf lapins sont infectés le même jour par un challenge bactérien identique et, tous les deux jours, un animal est sacrifié et une analyse histologique de la rate, du foie, des reins et des poumons est réalisée. « Les bacilles inoculés s'arrêtent surtout dans les capillaires de la rate et du foie (près des espaces porte). Là, ils déterminent la formation d'un petit coagulum de fibrine, dans lequel ils se multiplient jusqu'au 5^e-7^e jour.... Dès la fin de la première semaine, on observe une prolifération active des cellules de la rate et des leucocytes libres dans les vaisseaux, concordant avec une élévation de la température des animaux. Dans le foie, les colonies de bacilles sont alors entourées de cellules migratrices, les phagocytes de M. Metchnikoff ; on observe ainsi la formation de petits nodules qui dilatent les capillaires aux points où ils se trouvent. Ça et là, on voit des cellules migratrices remplies de bacilles, libres dans les capillaires. À aucun moment, on n'observe une multiplication karyokiné-

tique ou une dégénérescence des cellules hépatiques. Vers le milieu de la deuxième semaine, presque tous les bacilles sont contenus dans les cellules... on voit les leucocytes qui les portent s'entourer d'une petite coque de fibrine qui se rétracte autour d'eux en leur donnant l'aspect de cellules épithéliales (cellules épithélioïdes). Bientôt, un certain nombre de leucocytes sont entièrement détruits par les bacilles, en sorte que ceux-ci deviennent de nouveau libres. C'est alors que les phagocytes reviennent à la charge, mais cette fois-ci en plus grand nombre et comme avec une nouvelle tactique : ils se massent en demi-cercle auprès de la colonie de bacilles et provoquent la rétraction de la fibrine et la délimitation nette du détrit graineux dans lequel se trouve la colonie : en un mot, la cellule géante est formée. Ce phénomène a lieu à la fin de la deuxième semaine et au commencement de la troisième..., mais les animaux meurent toujours avant que le tubercule ait commencé à se caséifier » (10). Ce travail, publié dans le numéro de mai 1888 des *Annales de l'Institut Pasteur*, est l'objet de la thèse de doctorat en médecine de Yersin qu'il soutient, après avoir validé sa quatrième année d'études médicales, le 26 mai.

Alors que Roux a incité Yersin à étudier la tuberculose, l'élève persuade le Maître de s'intéresser à la diphtérie (5), la maladie infantile la plus meurtrière au XIX^e siècle. Les diphtériques sont hospitalisés, le plus souvent à un stade avancé de la maladie (croup), dans le pavillon d'isolement de l'hôpital des Enfants malades où ils meurent habituellement peu de temps après leur admission (11). En 1884, Edwin Klebs a mis en évidence un bacille dans des fausses membranes pharyngées de diphtériques et, un an plus tard, Friedrich Löffler a réussi à le cultiver. Chez une dizaine d'enfants morts de diphtérie à l'hôpital des Enfants malades, Roux et Yersin pratiquent une autopsie et prélèvent les fausses membranes recouvrant les amygdales, le larynx et la trachée ; ils les cultivent sur du sérum coagulé et isolent ainsi le bacille de Klebs-Löffler dont ils étudient ensuite la morphologie, les caractéristiques culturelles ainsi que le pouvoir pathogène du bacille inoculé par différentes voies (sous-cutanée, intraveineuse, intra-péritonéale) au pigeon, au lapin et au cobaye (animal qui s'avère le plus sensible). L'autopsie des animaux diphtériques révèle des dilatations vasculaires, des œdèmes et des hémorragies, une surrénalite hémorragique étant caractéristique chez le cobaye. Un des points essentiels observés par Roux et Yersin est l'absence de l'agent pathogène dans les organes et le sang, tant chez les personnes qui ont succombé de diphtérie que chez les animaux qui meurent à la suite d'une infection expérimentale. Le bacille de Klebs-Löffler n'est présent que dans les fausses membranes et au point d'inoculation. L'élaboration d'un poison à la porte d'entrée de l'infection, diffusant dans tout l'organisme et responsable de lésions vasculaires dans les organes, est alors évoquée. Pour démontrer son exis-

tence, Roux et Yersin filtrent sur porcelaine un bouillon de culture de bacilles et injectent le filtrat stérile à différents animaux de laboratoire. La sensibilité animale à l'égard du poison, qui est thermolabile, varie selon les espèces (le rat et la souris résistent à son action) et les doses administrées, « depuis celles qui amènent la mort en quelques heures jusqu'à celles, qui au bout d'un temps plus ou moins long, se traduisent par des paralysies mortelles ou susceptibles de guérison » (12). Selon Roux et Yersin, le moyen d'éviter la propagation de la diphtérie, qui est très contagieuse, est d'une part de diagnostiquer le plus tôt possible la maladie par l'examen microscopique des fausses membranes et leur culture sur un milieu *ad hoc* permettant l'isolement du germe, et d'autre part de confiner les diphtériques jusqu'à ce qu'ils ne soient plus porteurs du bacille de Klebs-Löffler, car celui-ci persiste dans le pharynx après guérison de la maladie (13).

Une fois sa thèse de doctorat en médecine soutenue, Yersin se rend en juin, à la demande de Roux, à l'Institut d'Hygiène de Berlin dirigé par Robert Koch pour suivre l'enseignement de bactériologie qui y est dispensé durant un mois et qui comprend des leçons ainsi que des travaux pratiques (5). Roux envisage la création d'un cours analogue dans le futur institut de la rue Dutot et compte sur Yersin pour connaître le contenu de cet enseignement et de s'en inspirer ; Yersin note alors tous les détails utiles pour une mise en œuvre similaire à Paris. Ainsi, un Cours de Microbie technique est ouvert à l'Institut Pasteur quatre mois après son inauguration, du 15 mars au 25 avril 1889, avec pour professeur, Roux et pour préparateur, Yersin (7). Après ce premier cours, dispensé à une quinzaine d'élèves et d'auditeurs, d'autres vont suivre, mais contrairement à Roux, Yersin n'a pas la fibre enseignante ; toutefois, l'état de santé de Roux, qui souffre de crises d'hémoptysies, le contraint à prendre la direction de la cinquième session qui débute le 2 juin 1890. Mais Yersin sait qu'il n'enseignera plus ultérieurement à l'Institut Pasteur. Ébloui par l'évocation des pays exotiques lors de l'Exposition universelle qui s'est déroulée à Paris pendant six mois à partir de mai 1889, il veut découvrir de nouveaux horizons, une décision que désapprouve Roux sans pour autant l'en empêcher : Yersin demande alors un congé d'un an à Pasteur et s'engage comme médecin auprès de la Compagnie des messageries maritimes (5).

IV. - LA DÉCOUVERTE DE L'INDOCHINE

Le siège de la Compagnie des messageries maritimes est à Marseille (14) et Yersin gagne la cité phocéenne pour embarquer à destination de Saïgon où il prendra ses fonctions. Le paquebot quitte le port de La Joliette le 21 septembre et arrive un mois plus tard dans la capitale de la Cochinchine et de l'Union

indochinoise (Figure 1). L'agence locale de la Compagnie informe alors Yersin de son affectation sur la ligne Saïgon-Manille. La traversée de la mer de Chine méridionale dure trois jours et, lorsqu'il est à terre, Yersin découvre chacune des deux villes et excursionne leur arrière-pays. En février 1891, il fait la connaissance, à Saïgon, d'Albert Calmette (1863-1933) qui vient d'arriver de France pour créer un institut préparant les vaccins contre la variole et la rage qui alimenterait toute l'Indochine. C'est le début d'une longue amitié entre les deux hommes. Médecin des troupes coloniales, Calmette essaie de convaincre Yersin d'incorporer ce corps de santé ; après des hésitations, à la fin de l'année 1892, il sollicitera son admission dans celui-ci auprès du sous-secrétaire d'État aux Colonies et deviendra médecin de « la Coloniale » par dérogation car, naturalisé français (grâce à son ascendance française du côté maternel) en 1889, il n'a pas effectué réglementairement de service militaire (15). Yersin effectue dix navettes entre la Cochinchine et l'île de Luçon jusqu'à ce que la ligne maritime soit supprimée à la fin de mars 1891. En avril, il embarque à Saïgon pour une nouvelle destination : Haïphong, un port tonkinois à l'embouchure du fleuve Rouge (Figure 1). Le paquebot des Messageries Maritimes longe la côte pendant une grande partie du voyage et, après escales à Nha Trang, Qui Nhon, Tourane et Thuan An (Figure 1), il atteint son but, quatre jours après son départ. Lors de l'un de ses retours du Tonkin, Yersin décide, avec l'accord de la Compagnie, de rejoindre à pied Saïgon à partir de Nha Trang en franchissant la chaîne annamitique ; considérée comme inaccessible, il compte la traverser en une dizaine de jours, mais l'impréparation de cette expédition, en terre inconnue et en pleine mousson, l'oblige à rebrousser chemin, car le délai nécessaire pour gagner la capitale de la Cochinchine est plus long que prévu. Il revient ainsi à Nha Trang juste à temps pour s'embarquer sur le vapeur de la Compagnie voguant vers Haïphong (16). Même s'il a dû interrompre son périple, Yersin sait maintenant qu'il a le goût de l'aventure et, en décembre 1891, il demande à la Compagnie des messageries maritimes une mise en disponibilité d'un an... pour devenir explorateur.

Si le littoral de la Cochinchine, de l'Annam et du Tonkin est bien connu, en revanche l'arrière-pays indochinois, dont la frontière naturelle est constituée en grande partie par le Mékong, demeure à peu près inexploré, car il est difficilement accessible. En effet, l'étroite plaine côtière est séparée du bassin du Mékong par la cordillère annamitique qui s'étend, parallèlement à la côte, sur 1.100 kilomètres et dont certains points culminent à plus de 2.500 mètres d'altitude. Les régions montagneuses sont habitées par des peuplades d'origine indonésienne très primitives, belliqueuses et méfiantes à l'égard des étrangers, que les Annamites appellent les Moïs (signifiant « sauvages »). Accompagné de *boys* comme traducteurs et

de *coolies* comme porteurs, Yersin va sillonner les hauts plateaux de la Cochinchine et de l'Annam pendant treize mois (trois en 1892, sept en 1893 et trois en 1894), à pied, à cheval et en pirogue, du 11^e au 16^e degré de latitude Nord (Figure 1). Le périple n'est pas sans danger en raison de la présence de quelques tribus agressives et de brigands, de tigres et autres félins, de cobras et crotales dans la jungle ainsi que de caïmans dans les cours d'eau... sans compter les sangsues et l'agent du paludisme auxquels Yersin n'échappera pas. Tel un géographe, Yersin relève au cours de ces voyages, grâce à un théodolite et un chronomètre de marine, les coordonnées (longitude et latitude) des villages traversés et le tracé des rivières, lui permettant ainsi d'établir une cartographie précise du pays Moï. Il observe les coutumes, mœurs, idiomes et habitats des tribus rencontrées ainsi que les richesses économiques (agricoles et minières) des régions traversées (17,18). Une seule route relie alors Saïgon à Haïphong par le littoral (la route Mandarine) et les informations recueillies par Yersin sont utiles au Gouverneur général qui projette la construction d'une seconde route remontant vers le nord à partir de la capitale de la Cochinchine et passant par l'intérieur du pays. Par ailleurs, sur le plateau du Lang-Bian, découvert par Yersin lors de l'une de ses expéditions et dont le climat est tempéré et l'air pur, sera créé par le Gouverneur général un sanatorium et s'élèvera plus tard la ville de Dalat, lieu de villégiature des Européens fuyant la chaleur humide de Saïgon.

V. - L'ISOLEMENT DE L'AGENT RESPONSABLE DE LA PESTE À HONG KONG

Depuis 1871, la peste est endémique au Yunnan, province méridionale de la Chine et frontalière du Tonkin, et chaque année elle y fait de nombreuses victimes entre mars et juillet. Des chaînes de montagnes (les « Alpes tonkinoises »), à travers desquelles les communications sont difficiles, bordent le Tonkin et le protègent naturellement du fléau. En revanche, il se propage (par des routes commerciales terrestres et fluviales) dans les provinces chinoises orientales voisines (Figure 2) où il établit des foyers. En mars 1894 éclate à Canton une épidémie responsable de la mort de plus de 60.000 Chinois en quelques semaines. Elle s'étend ensuite dans le delta de la rivière des Perles et l'île de Hong Kong est atteinte en mai. Les relations commerciales de la colonie britannique avec le Tonkin font alors craindre au gouvernement français d'Indochine une extension de l'épidémie sur son territoire et Yersin reçoit l'ordre du ministère des Colonies de se rendre à Hong Kong pour y étudier la nature de l'agent de la peste, les conditions de sa propagation et les mesures permettant de l'endiguer (20).

Yersin prend le bateau à Haïphong et arrive à Hong Kong à la mi-juin. La peste, qui sévit essentiellement dans les quartiers chinois, a déjà occasionné



Fig 1 - Carte de l'Indo-Chine

Créée en 1887, l'union indochinoise comprend la colonie de Cochinchine et les protectorats de l'Annam, du Cambodge ainsi que du Tonkin; le protectorat du Laos ne sera inclus qu'en 1898.

300 victimes ; en revanche, les résidents européens sont peu frappés par la maladie, car leurs habitations sont plus salubres. « L'incubation est de quatre à six jours ; puis la maladie débute brusquement par l'accablement et un épuisement des forces. Dès le premier jour, le bubon apparaît ; il est unique et siège, dans la

majeure partie des cas, à la région inguinale. La fièvre est continue, elle s'accompagne de délire. La constipation est plus fréquente que la diarrhée. La mort arrive en vingt-quatre heures ou au bout de quatre à cinq jours. Quand la vie se prolonge au-delà de cinq à six jours, le bubon se ramollit et le pronostic

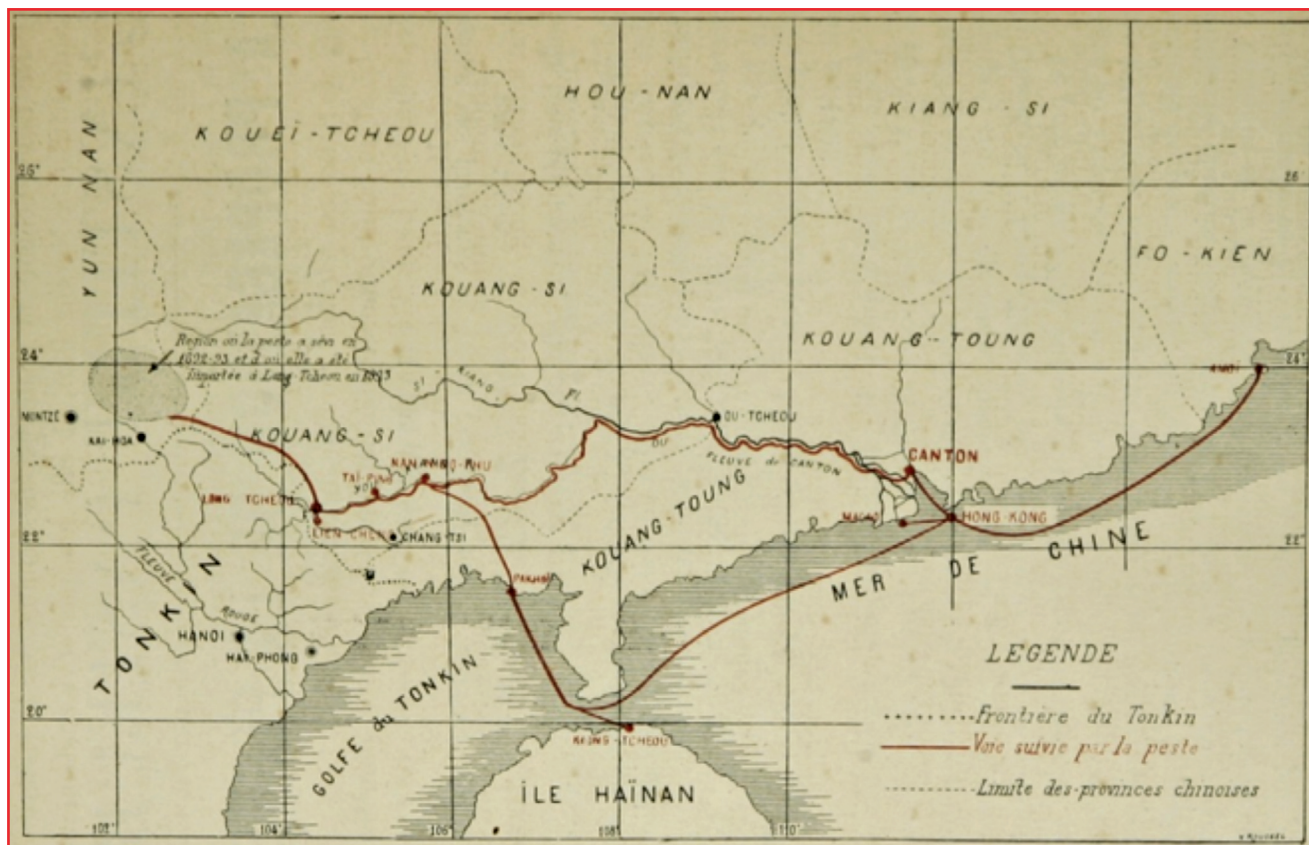


Fig. 2 - Les chemins de la peste du Yunnan à Hong Kong (19)

devient meilleur » (20). Concomitamment, à la demande du gouvernement impérial japonais, Shiba-saburo Kitasato (1853-1931), disciple de Robert Koch auprès duquel il a travaillé à Berlin pendant sept années et qui est devenu célèbre depuis qu'il a réussi la culture de l'agent du tétanos en 1889, parvient à Hong Kong pour y entreprendre avec ses collaborateurs de Tokyo les mêmes investigations ; à cette fin, une salle de l'hôpital des pestiférés de Kennedy Town est mise à leur disponibilité. Bien que parlant l'allemand tous les deux, les deux hommes ne collaboreront pas dans leurs recherches. Contrairement à Kitasato et son équipe, Yersin est plutôt mal reçu et ne dispose que d'un tronçon d'un couloir de l'hôpital pour installer son laboratoire ; par ailleurs, il rencontre des obstacles pour autopsier des cadavres de pestiférés à tel point qu'il est obligé de soudoyer des fossoyeurs pour accéder à une cave où les morts sont entreposés avant d'être inhumés. Finalement, Yersin est autorisé à construire, à côté de l'*Alice Memorial Hospital* édifié hâtivement pour faire face à l'épidémie, une cabane en paillote (Figure 3) dans laquelle il se loge et installe son laboratoire comprenant un microscope, des milieux de culture, des colorants, un autoclave pour décontaminer les produits infectés et des cages pour des animaux d'expérience, mais pas d'étuve. « Les premières recherches ont été faites sur des sujets vivants. L'examen du sang retiré d'un doigt à diverses périodes de la maladie n'a pas montré de

microbes et l'ensemencement est resté stérile. Les bubons, au contraire, contiennent en abondance et à l'état de pureté un bacille très petit, court, à bouts arrondis, ne se teignant pas par la méthode de Gram, mais se colorant par le violet de gentiane. Chez huit malades, j'ai trouvé le bacille dans les bubons ; à l'autopsie de deux pestiférés, j'ai rencontré le même microbe. Il est surtout abondant dans les bubons, il est moins abondant dans les autres ganglions, et très rare dans le sang au moment de la mort. Le foie, la rate sont augmentés de volume et renferment le bacille spécifique. Des souris inoculées avec une trace de la pulpe d'un bubon meurent en vingt-quatre heures avec des bacilles dans les ganglions, dans les organes et dans le sang, où ils sont plus longs et plus grêles, elles succombent à une véritable septicémie. Les cobayes meurent en trois à six jours ; ils présentent de l'œdème au point d'inoculation, une tuméfaction des ganglions voisins et une augmentation de volume du foie et de la rate. Plus la maladie se prolonge, plus les ganglions deviennent volumineux. De cinq souris inoculées avec une goutte de sang, une seule a succombé le quatrième jour. Un cobaye inoculé de la même manière est mort en six jours. Une souris qui avait mangé la rate d'une autre souris morte de la peste a pris la maladie : il en est de même d'un rat qui avait mangé un fragment de bubon. Le microbe se cultive facilement sur gélose en donnant une couche blanchâtre uniforme ».



Fig. 3 - Alexandre Yersin devant sa paillote-laboratoire où il découvre le bacille de la peste à Hong Kong, en 1894.

Telle est en partie la note que Yersin adresse à Émile Duclaux, directeur de l'Institut Pasteur, que celui-ci communique à l'Académie des sciences lors de sa réunion hebdomadaire, le 30 juillet 1894 (21). Les données essentielles de ses recherches y sont présentées, mais Yersin donne des informations complémentaires dans un article qui paraît dans le numéro de septembre des *Annales de l'Institut Pasteur* : les rats, dont la mortalité précède celle des hommes lors des épidémies de peste, constituent le principal véhicule de la maladie, les mouches peuvent servir d'agents de transmission, et il est possible d'isoler le bacille de la peste de la terre recueillie à 4 à 5 cm de profondeur du sol d'une maison infectée, mais il est dénué de virulence (20). De son côté, Kitasato observe des microorganismes dans un bubon ressemblant au bacille du choléra des poules, *Pasteurella multocida* (rappelons que le bacille de la peste fut appelé *Pasteurella pestis* jusqu'à la création du genre *Yersinia*) ; mais par culture, il isole une bactérie dont les caractères diffèrent de ceux du bacille de Yersin et correspondent plutôt à ceux d'un pneumocoque. Que s'est-il passé ? Une contamination le plus vraisemblablement, mais que Kitasato reconnaîtra difficilement et tardivement (22). Finalement, l'absence d'étuve dans son laboratoire de fortune ne fut pas pour Yersin un handicap, car le bacille de la peste pousse *in vitro* de manière optimale entre 28 °C et 30 °C (23).

VI. - LE TRAITEMENT DE LA PESTE PAR LE SÉRUM ANTI-PESTEUX

Yersin rentre à Paris en avril 1895 pour essayer d'immuniser des animaux avec le bacille de la peste. Lors de l'épidémie de Hong Kong, il a expédié de la pulpe de bubons à l'Institut Pasteur et, dans le laboratoire d'Émile Roux, Albert Calmette et Amédée Borrel (1867-1936) ont déjà entrepris des essais chez le lapin : l'inoculation sous-cutanée répétée, trois à quatre fois à quinze jours d'intervalle, de bactéries tuées par un chauffage d'une heure à 58 °C rend l'animal réfractaire à la peste, et son sérum exerce à la fois une action préventive et curative. Ces résultats encourageants obtenus, une immunisation du cheval est expérimentée. Une culture du bacille vivant et virulent est injectée par voie veineuse et elle induit rapidement une intense réaction fébrile durant une semaine ; vingt jours plus tard, une même quantité de bactéries est administrée au cheval. Une saignée d'essai est réalisée trois semaines plus tard et le sérum recueilli protège le lapin, comme le cobaye ou la souris, contre la peste (24). Yersin envisage alors d'utiliser ce sérum pour prévenir et traiter la peste chez l'homme.

À son retour en Indochine, en septembre 1895, Yersin installe à Nha Trang, grâce au concours du Gouverneur général et du ministère des Colonies,

des écuries pour loger des chevaux immunisés, une paillote provisoire pour préparer le sérum anti-pestueux et héberger divers animaux d'expériences (25). La peste se réveille en janvier 1896 à Hong Kong, mais Yersin doit attendre le mois de juin pour disposer de sérum anti-pestueux. Quand il est enfin disponible, l'épidémie dans la colonie britannique touche alors à sa fin, comme celle survenue à Canton. Quoi qu'il en soit, l'hostilité de la population chinoise, surtout celle de Canton, à l'égard des étrangers rend difficile l'essai de sérothérapie. Un hasard heureux lui fait rencontrer le malade recherché pour une tentative thérapeutique lors d'une visite auprès de l'évêque de la Mission catholique de Canton : un jeune séminariste chinois y débute, à l'évidence, une forme grave de la maladie. Six heures après son début, Yersin administre au malade dix millilitres de sérum puis encore le même volume une heure et quatre heures plus tard. La guérison est spectaculaire : douze heures plus tard, la fièvre est tombée, le malade n'est plus somnolent et la région inguinale n'est plus douloureuse (26). Une autre épidémie sévissant à Amoy (aujourd'hui Xiamen), une ville portuaire située en face de l'île de Formose et fréquentée par de nombreux navires venant entre autres de Hong Kong d'où la peste a été importée, Yersin s'y rend en juillet. La population d'Amoy est moins inhospitalière à l'égard des médecins européens et Yersin peut ainsi traiter des pestiférés dans leur maison. Vingt-trois malades reçoivent le sérum anti-pestueux et vingt-et-un guérissent de la peste : « On est vraiment étonné de voir se dissiper, en quelques heures, les symptômes les plus alarmants, lorsque le sérum est donné dans les deux premiers jours de la maladie. Les bubons se résolvent pour ainsi dire à vue d'œil. Si l'intervention est plus tardive, il faut davantage de sérum et on ne parvient pas toujours à éviter la suppuration des bubons, mais celle-ci se tarit en quelques jours. Une preuve de l'efficacité du sérum, c'est le rétablissement complet et rapide des personnes traitées... Le sérum est impuissant lorsque la maladie est trop avancée ». Le procédé d'immunisation des chevaux n'est pas sans danger, car il tue 50 % des animaux et, au lieu de microbes vivants, des bacilles morts leur sont désormais injectés par voie sous-cutanée pour l'obtention du sérum anti-pestueux (27). Le nouveau sérum est essayé à Bombay où une épidémie éclate en juin 1896. Yersin ne peut malheureusement traiter que cinquante malades, car sa provision de sérum est très limitée ; les deux tiers des pestiférés guérissent, la probabilité de guérison étant d'autant plus élevée que la sérothérapie est administrée précocement après le début de la maladie (27). Ce sérum prévient la peste aussi bien qu'il la guérit, mais l'immunité protectrice ne dure que 10 à 15 jours. Yersin le démontre avec un sérum fourni par l'Institut Pasteur de Paris, non plus à Bombay, car l'épidémie régresse fortement, mais à Mandvi, une petite ville de 20 000 habitants située à 900 kilomètres au nord de Bombay et où 100 personnes meurent

journallement. « J'ai injecté préventivement à Mandvi plus de 600 personnes. Deux seulement ont contracté la peste plus de 15 jours après l'injection, donc à un moment où le sérum n'avait déjà plus d'action » (27).

VII. - L'INSTITUT PASTEUR DE NHA TRANG ET L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE HANOÏ

À bord du paquebot des Messageries Maritimes assurant la navette entre Saïgon et Haïphong, Yersin est à chaque voyage ébloui par la beauté du site de Nha Trang. C'est dans ce village de pêcheurs annamites que le ministère des Colonies fonde, en septembre 1895, un institut bactériologique placé sous l'autorité du Gouverneur général et dont la direction est confiée à Yersin ; il ne sera rattaché à l'Institut Pasteur de Paris qu'en 1904 (25). L'institut aura pour vocation de préparer des sérums thérapeutiques. Les toutes premières constructions trop proches du littoral souffrent des tempêtes dévastatrices ; alors, à distance du bord de mer, est reconstruit un bâtiment central d'un étage et diverses dépendances nécessaires à son fonctionnement. Celui-ci exige des activités annexes d'élevage d'un cheptel et d'agriculture pour le nourrir, domaines auxquels Yersin n'est pas préparé de par sa formation médicale, mais dans lesquels il va s'investir jusqu'à la fin de sa vie. Dans ce but, Yersin acquiert en 1896, à Suôi-Giao près de Nha Trang et situé au niveau de la mer, 500 hectares de terres embroussaillées, pour permettre le pâturage des nombreux chevaux, bœufs et buffles, mais aussi la culture de céréales (riz et ultérieurement manioc) pour l'alimentation du bétail (28). Afin d'augmenter les ressources financières du laboratoire, Yersin y cultive également caféiers, tabacs ainsi que diverses plantes médicinales et implante, en 1898, l'arbre à caoutchouc (*Hevea brasiliensis*) qui enrichira l'institut et contribuera à son développement. L'hévéaculture, dont les premières récoltes sont achetées par la société Michelin & Cie, occupera 250 hectares de la concession de Suôi-Giao près de 20 ans plus tard (29) et Yersin n'aura de cesse d'améliorer, au fil des ans, la production du latex qui atteindra près de 100 tonnes en 1943.

De nombreux vétérinaires seront attachés à l'institut et les tout premiers, Albert Fraimbault et Charles Carré, initient, sous les directives de Yersin, l'étude d'un fléau animal, la peste bovine qui décime les troupeaux de buffles et de bœufs presque chaque année dans différentes régions du pays (30). Les animaux malades ont une forte fièvre, un jetage nasal et oculaire, des érosions buccales, une diarrhée sangui-nolente et meurent pour la plupart. Combattre cette maladie est capital, car l'Indochine est essentiellement un pays agricole et les bovidés sont indispensables pour les travaux dans les champs et les rizières. L'agent infectieux est invisible et n'est pas retenu par les pores d'une bougie en porcelaine de Chamber-

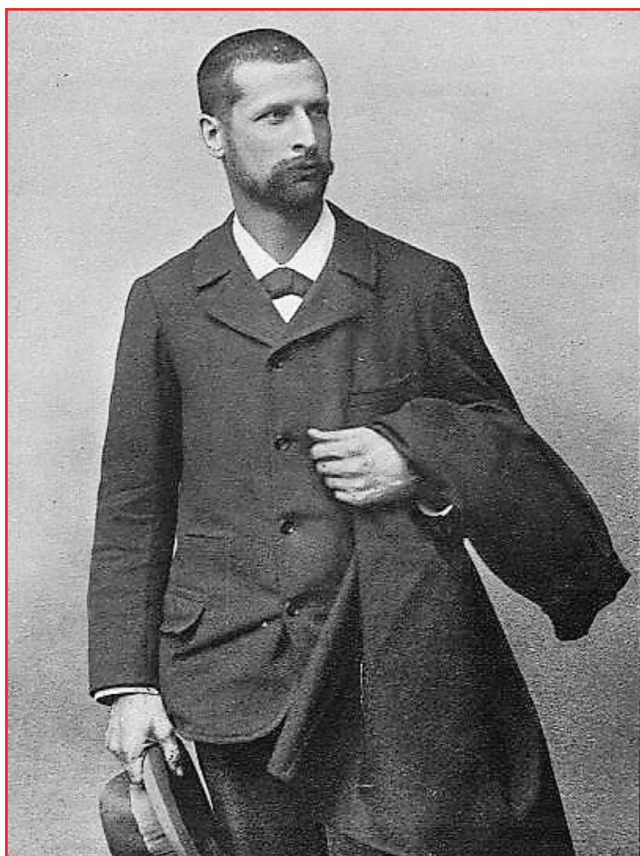


Fig. 4 - Portrait d'Alexandre Yersin en 1898 par le célèbre photographe du XIX^e siècle, Pierre Petit.

« Désintéressé de tout ce qui n'était pas l'action et le but à atteindre, insoucieux de toute gloire, méprisant non seulement le luxe, mais même le confort, M. Yersin a traversé la vie avec un détachement et une simplicité d'apôtre, enfermé dans une austère solitude ». Médecin Général Genevray (directeur honoraire de l'Institut Pasteur d'Hanoï), 1943.

land ; bien plus tard, il sera identifié comme étant un virus du genre *Morbillivirus* (*rinderpest virus*, RPV) de la famille des Paramyxoviridae. Le sang des bovidés est virulent et son inoculation à un veau sain sous la peau, dans les veines, dans le péritoine ou dans la trachée provoque la maladie alors que, dans les mêmes conditions, le cobaye ou le lapin n'en développe aucune. Le sérum d'un animal guéri de la peste bovine protège temporairement un animal sain, mais si on lui injecte concomitamment un peu de sang virulent, il développe une infection modérée le protégeant très longtemps, voire définitivement contre la maladie. Le virus est conservé par passages successifs de veau à veau et à partir de 1898, un sérum-vaccin est préparé à Nha Trang, non plus à partir de sang, mais de liquide péritonéal virulent. « On injecte dans la cavité d'un veau malade (3^e jour de la réaction) 8 à 10 litres d'eau salée à 8/1,000. On laisse séjourner ce liquide 3 à 6 heures dans le péritoine, puis on le retire... L'eau salée est devenue parfaitement virulente. Nous injectons 2 à 3 litres de liquide péritonéal à nos animaux producteurs de sérum ; 15 jours après, nous commençons à les saigner. Nous pratiquons sur un même animal 4 saignées successives à 7 jours d'intervalle. Après la 4^e sai-

gnée, nous injectons 2 à 3 litres de liquide péritonéal au veau, qui, 15 jours après, sera bon à saigner. Le sérum préparé par ce procédé nous a paru très bon à la dose de 20 c.c. » (31). En 1900, l'Institut Pasteur de Nha Trang prépare mensuellement 500 doses de sérum anti-pestique et il en produira le quadruple quatre années plus tard (28, 31).

En janvier 1902, Yersin quitte Nha Trang pour Hanoï, la capitale très européanisée du Tonkin, car Paul Doumer, Gouverneur général d'Indochine depuis 1897, vient d'y créer une école de médecine et de le placer à sa tête. La première pierre est posée à la fin janvier et les enseignements débutent en février dans un bâtiment provisoire. La clinique est enseignée par deux médecins internes des Hôpitaux de Paris recommandés par le Doyen Brouardel de la Faculté de Médecine, Armand Degorce et Adrien le Roy des Barres, l'anatomie par un médecin des troupes coloniales, Jean-Baptiste Capus, l'anatomie pathologie, la physique et la chimie, par Yersin (32). Les élèves, sélectionnés après un cours préparatoire, parlent correctement français et étant, pour la plupart, pauvres, le gouvernement les aide financièrement pour se loger, se nourrir et se vêtir. « À chaque promotion, nous en prendrons une trentaine. Les cours occupant trois années, cela nous fournira donc une centaine de futurs médecins indigènes ; ce sont pour la plupart d'excellents sujets, extraordinairement doués, très désireux d'apprendre, dociles et intelligents, et qui écoutent avec une attention soutenue les leçons de leurs professeurs... dès que leurs études seront terminées et qu'ils seront en possession de leur diplôme, nous les enverrons dans les centres de colonisation, les hôpitaux mixtes, les postes indigènes ou les chantiers de travaux publics ; nous les emploierons également comme vaccinateurs » (33). Mais le futur Président de la République française quitte en mars l'Indochine pour la métropole où il compte entrer à la Chambre des Députés, et le nouveau Gouverneur général manifeste d'emblée une hostilité à l'égard de Yersin. L'arrivée à Hanoï, à la fin de 1903, du nouveau directeur du service de santé militaire qui veut placer l'enseignement de la médecine sous son autorité n'arrange pas la situation. Le directeur de l'Institut Pasteur de Paris et le ministre des Colonies négocient avec le Gouverneur général et le directeur du service de santé militaire, et Yersin accepte finalement d'abandonner la direction de l'École de médecine et de prendre celle des deux Instituts Pasteur d'Indochine (5). Ces derniers, réunis sous le nom d'Instituts Pasteur d'Indochine en 1905 et financés par le gouvernement d'Indochine, seront dirigés par Yersin jusqu'en 1923.

Yersin revient ainsi à Nha Trang et, hormis quelques visites en France pour revoir ses amis pasteuriens, il y résidera jusqu'à la fin de sa vie. La lutte contre les épizooties chez les bovidés (charbon, barbone [pasteurellose], peste bovine, fièvre aphteuse), chez les équidés (surra, piroplasmose), les porcides

(pasteurellose, rouget, peste porcine, salmonellose) demeure le champ d'investigation de l'institut et Henri Jacotot y mettra au point un vaccin contre la peste bovine, constitué par une émulsion de pulpe splénique d'animaux atteints de la maladie rendue avirulente en la déshydratant (34). Mais l'Institut Pasteur de Nha Trang prépare également divers sérums thérapeutiques pour un usage médical (25).

Le paludisme est endémique en Indochine et l'approvisionnement en quinine, préparée en France à partir d'écorces de quinquinas, est difficile pendant la Première Guerre mondiale. Les Néerlandais ayant implanté des quinquinas à Java, Yersin va essayer de cultiver ces arbustes en Indochine à partir de 1917. À cette fin, il importe de Java des semences et des jeunes plants de *Cinchona ledgeriana* (quinquina jaune) et *Cinchona succirubra* (quinquina rouge) dont l'écorce est riche en alcaloïdes quinoléiques, tout particulièrement celle de la première espèce. Originaires de la Cordillère des Andes, les quinquinas requièrent pour leur développement une certaine altitude (1 500 mètres), une température fraîche et une humidité constante. Ces conditions semblent réunies sur les contreforts de la chaîne annamitique à proximité de Nha Trang. Toutefois, Yersin constate que la composition du sol joue un rôle important ce qui le conduit à rechercher les terrains les plus fertiles et les

enrichissements les plus favorables à la production de quinine. En 1936, les plantations de différentes stations d'essais fourniront près de 30 tonnes d'écorces titrant en moyenne à près de 7,5 % de quinine correspondant à un peu plus de 2 tonnes de sulfates de quinine cristallisés (35).

Admis à la retraite de l'armée en 1920, sept ans plus tard, Yersin confie à Henri Jacotot (1896-1991), vétérinaire en poste à l'institut depuis cinq années, la direction de celui-ci après avoir cédé celle des Instituts Pasteur d'Indochine à Noël Bernard. Il est toutefois nommé à titre honorifique Inspecteur général des Instituts Pasteur d'Indochine qui comprendront, en supplément des deux premiers créés historiquement, ceux de Hanoï (à partir de 1926) et de Dalat (à partir de 1936). Il peut alors se consacrer pleinement jusqu'à la fin de sa vie à la surveillance des plantations d'hévéas et de quinquinas... mais aussi à l'astronomie depuis l'observatoire installé sur la terrasse de sa villa ainsi qu'à la météorologie en étudiant les variations de l'électricité de l'air pour prédire la survenue de typhons et prévenir la population (36). Monsieur Nam, comme l'appelaient les Annamites incapables de prononcer correctement son nom, s'éteint le 27 février 1943 à Nha Trang. Sa dépouille est inhumée dans sa terre d'adoption, à Suôi-Giao, et devant son tombeau (Figure 5) une



stèle sera érigée, au bas de laquelle est gravé « Bien-facteur et humaniste, vénéré du peuple vietnamien ».

VIII. - CONCLUSION

Finalement, Yersin aura consacré une plus grande partie de sa vie à l'élevage et à l'agronomie tropicale qu'à la microbiologie comme en témoigne le nombre de publications très limité dans ce domaine. Toutefois, son nom restera associé pour toujours à la découverte de la cause d'une maladie qui a terrorisé l'humanité pendant des siècles, le bacille de Yersin.

Récipiendaire du prix Leconte de l'Académie des sciences en 1927 pour l'ensemble de son œuvre médicale, nommé directeur honoraire de l'Institut Pasteur en 1936, élevé à la dignité de Grand-Officier dans l'ordre de la Légion d'honneur en 1939, présidant chaque année la séance d'ouverture du Grand conseil économique et financier de l'Indochine, Yersin sera toujours étonné par tant d'hommages, lui qui était modeste et ne recherchait pas les honneurs. Le dernier en date est celui de l'état vietnamien qui, en 2014, l'a fait citoyen d'honneur pour son œuvre exemplaire en Indochine pendant près de cinquante ans.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Thévenet A. Guy de Chauliac, père de la chirurgie. *Bull Acad Sci Lett Montp* 1998; **28** : 207-22. [https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/TThevenet1997.pdf](https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/Thevenet1997.pdf)
- (2) Blanchon YC. La peste noire de 1348 dans les écrits des médecins de l'époque. *Hist Med* 2019 ; **1**(2) : 7-10.
- (3) Dubled H. Les épidémies de peste à Carpentras et dans le Comtat Venaissin. *Provence Hist* 1970 ; **19** : 17-48. http://provenance-historique.mmmsh.univ-aix.fr/n/1969/Pages/PH-1969-19-075_02.aspx
- (4) Signoli M, Tzortzis S. La peste à Marseille et dans le sud-est de la France en 1720-1722 : les épidémies d'Orient de retour en Europe. *Cahiers de la Méditerranée* [En ligne], 96 | 2018, mis en ligne le 15 décembre 2018, consulté le 06 septembre 2019. URL : <http://journals.openedition.org/cdlm/10903>.
- (5) Mollaret HH, Brossolet J. Alexandre Yersin ou le vainqueur de la peste. *Fayard*, Paris ; 1985 : 320 p.
- (6) <https://www.uni-marburg.de/en/university/about/history>
- (7) Simonet M. Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité. *Feuillets de Biologie* 2018 ; **345** : 51-60.
- (8) Yersin A. De l'action de quelques antiseptiques et de la chaleur sur le bacille de la tuberculose. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 60-5.
- (9) Thoinot LH, Masselin EJ. Précis de Microbie – Techniques et microbes pathogènes (2^{de} éd.). *Masson*, Paris ; 1893 : 193.
- (10) Yersin A. Étude sur le développement du tubercule expérimental. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 245-66.
- (11) Roux E., Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann Inst Pasteur* 1888 ; **2** : 629-61.
- (12) Roux E., Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie (deuxième mémoire). *Ann Inst Pasteur* 1889 ; **3** : 273-88.
- (13) Roux E., Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie (troisième mémoire). *Ann Inst Pasteur* 1890 ; **4** : 385-426.
- (14) <http://www.messageries-maritimes.org/extreme-orient.htm>
- (15) Brisou B. Yersin et ses uniformes. *Bull ASNOM* 2014 ; **127** : 29-32.
- (16) Yersin A. Premier contact avec les pays Moïs de l'Annam. In *Explorations et souvenirs du Docteur Yersin* Paj@Mo - patrimoine numérisé de l'Institut Pasteur
- (17) Yersin A. Voyage de Nha-Trang à Stung-Treng par les pays Moïs de l'Annam. In *Explorations et souvenirs du Docteur Yersin* Paj@Mo - patrimoine numérisé de l'Institut Pasteur
- (18) Yersin A. De Nha-Trang à Tourane par les pays Moïs. *Imprimerie Coloniale*, Saïgon ; 1894 : 35 p.
- (19) Simond PL. La propagation de la peste. *Ann Instit Pasteur* 1898 ; **12** : 625-87.
- (20) Yersin A. La peste bubonique à Hong Kong. *Ann Inst Pasteur* 1894 ; **8** : 662-7.
- (21) Yersin A. Sur la peste de Hong Kong. *C R Acad Sci* 1894 ; **119** : 356.
- (22) Bibel DJ, Chen TH. Diagnosis of plague : an analysis of the Yersin-Kitasato controversy. *Bacteriol Rev* 1976 ; **40** : 633-51.
- (23) Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; **10** : 35-66.
- (24) Yersin A, Calmette A, Borrel A. La peste bubonique. Deuxième note. *Ann Inst Pasteur* 1895 ; **9** : 589-92.
- (25) Morin HG, Jacotot H, Genevray J. Les Instituts Pasteur d'Indochine en 1934. *Arch Inst Pasteur Indochine* 1934 ; **10** : 427-518.
- (26) Yersin A. Sur la peste bubonique (sérothérapie). *Ann Inst Pasteur* 1897 ; **11** : 81-93.
- (27) Yersin A. Rapport sur la peste aux Indes. *Arch Med Nav* 1897 ; **68** : 366-72.
- (28) Yersin A. Fonctionnement de l'Institut Pasteur de Nha-Trang (Annam). *Ann Hyg Med Colon* 1900 ; **3** : 506-20.
- (29) Yersin A. Longue survie d'hévéas brisés par un typhon. *C R Acad Sci* 1932 ; **194** : 1620-1.
- (30) Carré C, Frimbault A, Yersin A. Résultats d'expériences faites à l'Institut Pasteur de Nha-Trang (Annam) sur le traitement de la peste bovine. *Ann Hyg Med Colon* 1899 ; **2** : 175-82.
- (31) Yersin A. Études sur quelques épizooties de l'Indo-Chine. Premier mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 417-49.
- (32) Gonzalès J. Histoire de la naissance et du développement de l'École de médecine de Hanoi. *Hist Sci Med* 1996 ; **30** : 61-70.
- (33) Anonyme. Une conversation avec le docteur Yersin. *Le Petit Journal* 1903 ; 11 avril : 1-2.
- (34) Jacotot H. Recherches sur la vaccination contre la peste bovine ; préparation de l'antigène par déshydratation de la pulpe splénique virulente. *C R Acad Sci* 1931 ; **192** : 516-8.
- (35) Yersin A. Essais d'acclimatation des arbres à quinquina en Indochine. *Rev Bot Appl Agric Trop* 1939 ; **19** : 237-42.
- (36) Yersin A. Quelques observations d'électricité atmosphérique en Indochine. *C R Acad Sci* 1930 ; **91** : 366-8.