

Oran, un jour d'avril 194. , le docteur Rieux découvre le cadavre d'un rat sur son palier. Le concierge, monsieur Michel, pense que ce sont des mauvais plaisants qui s'amusent à déposer ces cadavres de rats dans son immeuble. A midi, Rieux accompagne à la gare son épouse qui, malade, part se soigner dans une ville voisine. Quelques jours plus tard, une agence de presse annonce que plus de six mille rats ont été ramassés le jour même. L'angoisse s'accroît . Quelques personnes commencent à émettre quelques récriminations contre la municipalité. Puis, soudainement, le nombre de cadavres diminue, les rues retrouvent leur propreté, la ville se croit sauvée.

Monsieur Michel, le concierge de l'immeuble de Rieux, tombe malade. Le docteur Rieux essaye de le soigner. Sa maladie s'aggrave rapidement. Rieux ne peut rien faire pour le sauver. Le concierge succombe à un mal violent et mystérieux.

Rieux est sollicité par Grand, un employé de la mairie. Il vient d'empêcher un certain Cottard de se suicider. Les morts se multiplient. Rieux consulte ses confrères. Le vieux Castel, l'un d'eux, confirme ses soupçons : il s'agit bien de la peste. Après bien des réticences et des tracasseries administratives, Rieux parvient à ce que les autorités prennent conscience de l'épidémie et se décident à "fermer" la ville.

Deuxième partie

La ville s'installe peu à peu dans l'isolement. L'enfermement et la peur modifient les comportements collectifs et individuels : " la peste fut notre affaire à tous", note le narrateur.

Les habitants doivent composer avec l'isolement aussi bien à l'extérieur de la ville qu'à l'intérieur. Ils éprouvent des difficultés à communiquer avec leurs parents ou leurs amis qui sont à l'extérieur. Fin juin, Rambert, un journaliste parisien séparé de sa compagne, demande en vain l'appui de Rieux pour regagner Paris. Cottard, qui avait, en avril, pour des raisons inconnues tenté de se suicider, semble éprouver une malsaine satisfaction dans le malheur de ses concitoyens. Les habitants d'Oran tentent de compenser les difficultés de la séquestration, en s'abandonnant à des plaisirs matériels. Grand , employé de la mairie, se concentre sur l'écriture d'un livre dont il réécrit sans cesse la première phrase. Le père Paneloux fait du fléau l'instrument du châtiment divin et appelle ses fidèles à méditer sur cette punition adressée à des hommes privés de tout esprit de charité.

Tarrou, fils d'un procureur et étranger à la ville, tient dans ses carnets sa propre chronique de l'épidémie . Lui ne croit qu'en l'homme. Il fait preuve d'un courage ordinaire et se met à disposition de Rieux pour organiser le service sanitaire. Rambert les rejoint.

Troisième partie

C'est l'été, la tension monte et l'épidémie redouble. Il y a tellement de victimes qu'il faut à la hâte les jeter dans la fosse commune, comme des animaux. La ville est obligée de réprimer des soulèvements et les pillages. Les habitants semblent résignés. Ils donnent l'impression d'avoir perdu leurs souvenirs et leur espoir . Ils n'ont plus d'illusion et se contentent d'attendre...

Quatrième partie

Cette partie se déroule de septembre à décembre. Rambert a eu l'opportunité de quitter la ville, mais il renonce à partir. Il est décidé à lutter jusqu'au bout aux côtés de Rieux et de Tarrou. L'agonie d'un jeune enfant, le fils du juge Othon et les souffrances qu'éprouvent ce jeune innocent ébranlent Rieux et troublent les certitudes de l'abbé Paneloux. L'abbé se retranche dans la solitude de sa foi, et meurt sans avoir sollicité de médecin, en serrant fiévreusement contre lui un crucifix. Tarrou et Rieux, connaissent un moment de communion amicale en prenant un bain d'automne dans la mer . A Noël, Grand tombe malade et on le croit perdu. Mais , il guérit sous l'effet d'un nouveau sérum. Des rats, réapparaissent à nouveau, vivants.