



Dessin réalisé par l'artiste Fabrice Hyber

Numéro interacadémique de célébration du bicentenaire de Louis Pasteur

Un faisceau de commémorations pour des démocraties éclairées

Académie des sciences, Académie d'agriculture de France, Académie vétérinaire



Document préparé par Pierre Braunstein¹, Pascale Cossard¹, Maxime Schwartz^{1,3}, Hervé This², Nadine Vivier²

1. Académie des sciences
2. Académie d'agriculture de France
3. Académie vétérinaire de France

Louis Pasteur est né il y a deux cents ans, le 27 décembre 1822. Les diverses académies dont il était membre (Académie des sciences, Académie d'agriculture de France, Académie vétérinaire, Académie de médecine) ont organisé, en 2022, des manifestations pour marquer l'anniversaire de celui qui a sans doute été et reste l'un des savants français les plus célèbres, et dont l'œuvre a eu des conséquences qui se font encore sentir aujourd'hui, tant dans les sciences que dans notre vie quotidienne.

Les organes de publications de ces académies, les *Comptes rendus de l'Académie des sciences* (biologie, chimie), les *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*, le *Bulletin de l'Académie vétérinaire*, ont publié, au cours de l'année de célébration, des articles qui ont retracé, analysé les divers aspects d'un scientifique exceptionnel.

Les premiers travaux de Pasteur, sur les tartrates du vin l'ont conduit à explorer les relations entre la forme des cristaux et leur effet sur la lumière, un maillon important d'une histoire qui a débouché sur la constitution de la stéréochimie, cette partie de la chimie qui explore l'organisation des molécules dans l'espace. Pasteur avait hérité d'un autre scientifique étonnant, Jean-Baptiste Biot, l'hypothèse selon laquelle les éléments constitutifs de la matière qui constitue le vivant auraient été dissymétriques, ce qui n'aurait pas été le cas pour le monde minéral. On mesure le caractère visionnaire de ces hypothèses quand on songe que toute la biologie moléculaire moderne tente d'expliquer les phénomènes biologiques par des interactions entre molécules, interactions dictées par la forme de celles-ci. Le succès actuel d'Alphafold, un outil révolutionnaire d'intelligence artificielle, qui permet de prédire la structure tridimensionnelle des protéines et d'identifier les sites importants, soit pour leur fonction, soit pour leurs interactions avec d'autres molécules, poursuit cette quête des relations entre la forme des molécules et leurs fonctions. Surtout, ces premiers travaux montrent bien des qualités que le scientifique mit en œuvre tout au long de sa carrière : un activité extraordinairement soutenue, focalisée sur la science, et un esprit de synthèse hors norme.

Après ces travaux de chimie, Pasteur a bifurqué vers l'étude des fermentations, explorant le rôle joué par les micro-organismes dans ces phénomènes qui conduisent à la bière, au vin, au vinaigre ... Il a révolutionné l'industrie alimentaire, qui a, de plus bénéficié, pour la conservation des aliments, de la « pasteurisation », un processus qu'il avait mis au point pour la conservation du vin. Tout ce travail a fondé la microbiologie.

Le rôle majeur des micro-organismes dans l'environnement, dont on mesure aujourd'hui l'importance, tant en agriculture que dans la lutte contre le changement climatique, fut mis en évidence par Pasteur lorsqu'il montra leur intervention dans la putréfaction, phénomène à la base du recyclage de la matière organique.

À l'époque de Pasteur, nombreux étaient ceux qui croyaient en la génération spontanée des microbes. Par une approche rigoureuse, Pasteur réfuta cette théorie. Il montra dans la foulée que les microbes sont présents partout, dans l'air, dans l'eau, sur tous les objets qui nous entourent, ce dont nous n'avions pas conscience auparavant.

Sa démonstration, en complément de celle de Robert Koch, que les maladies contagieuses sont dues à des microbes, a été à l'origine d'une rationalisation de l'hygiène, élément majeur de l'accroissement de l'espérance de vie au cours du siècle dernier, avec les antibiotiques et, bien sûr, les vaccins. Au-delà de cette démonstration, une révolution en médecine s'est mise en marche, les maladies commençant alors à être définies par leurs causes et non plus seulement par leurs symptômes.

La fabrication et la mise au point des vaccins contre les maladies infectieuses ont été inventées par Pasteur, même si le principe de la vaccination avait été découvert par Alfred Jenner un siècle plus tôt. Leur importance n'est plus à démontrer, surtout en cette période de pandémie. Pandémie due à un virus, tout comme celui de la rage, que Pasteur manipulait sans le voir ni le cultiver, devenant ainsi, sans le savoir, le premier virologue !

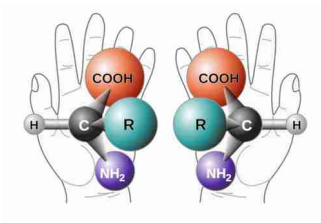
Au-delà de ces accomplissements, Pasteur nous a légué une certaine conception de la science, que l'on qualifie parfois d'esprit pasteurien. Elle inclut en premier lieu la rigueur et l'excellence dans la manière de conduire la recherche alliant intuition, rigueur et esprit critique. En second lieu, l'entretien d'un lien permanent entre recherche fondamentale et applications. En troisième lieu l'importance de la communication, sous toutes ses formes, essentielle pour que les découvertes bénéficient rapidement au bien-être de l'humanité. Enfin, une vision planétaire se résumant par la formule de Pasteur « la science n'a pas de patrie » et qui s'est traduite par la création d'un réseau d'instituts Pasteur, répartis sur tous les continents.

Alors que la vaccination contre le covid rencontre des résistances, alors que la parole des scientifiques est mise -par des idéologues- au même rang que des discours d'opinions, alors que l'on oublie que les sciences de la nature n'ont pas d'intérêts financiers ni idéologiques, nous devons protéger nos démocraties, notamment par une réconciliation du public avec une science dont il est parfois bien éloigné.

A ce titre, la commémoration du bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur a été une excellente occasion de rappeler les avancées des sciences, des technologies et des techniques auxquelles Pasteur a contribué, s'inscrivant dans une lignée remarquable de savants à qui nous devons nombre de nos idées actuelles. Des collègues de diverses disciplines ont exploré l'histoire des travaux de Pasteur. Nous espérons que le panorama constitué (par ordre alphabétique des auteurs) sera un hommage efficace : inspirant pour certains qui se livrent à des travaux scientifiques, éclairant pour

ceux qui n'ont qu'une vague idée des avancées réelles dues à Pasteur, utile pour ceux qui ne perçoivent pas bien l'importance des sciences dans notre vie quotidienne.

Les articles publiés :



[Huiles essentielles et chiralité moléculaire](#)

Louisa Aribi-Zouioueche; Françoise Couic-Marinier

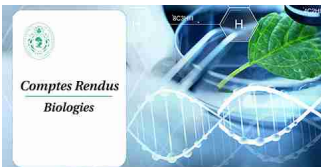
Comptes Rendus. Chimie, Tome 24 (2021) p. 397-414



[Architecture of the molecules of life, a contribution of Louis Pasteur to molecular pharmacology: opportunities for adrenergic pharmacology developments](#)

Morgane Bas; Felipe Hernández; J. Pablo Huidobro-Toro

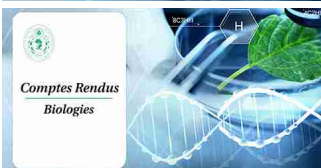
Comptes Rendus. Chimie, 2020, 23, no. 1, p. 3-16



[Qu'est devenue la microbiologie 200 ans après la naissance de Pasteur ?](#)

David Bikard

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 21-33



[Louis Pasteur : l'enfant est le père de l'homme](#)

Paul T. Brey

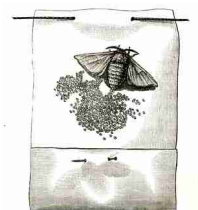
Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 51-70



[Pasteur l'Arboisien](#)

Philippe Bruniaux

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 121-141



[Louis Pasteur face à la maladie du ver à soie \(1865–1870\) : du chimiste au biologiste](#)

Yves Carton

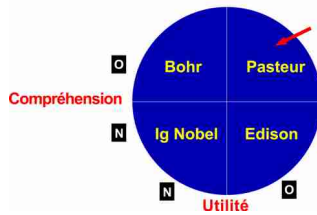
Comptes Rendus. Chimie, Tome 25 (2022) p. 315-340



[Louis Pasteur, la dissymétrie moléculaire, la chimie thérapeutique et la neuropharmacologie](#)

Jean-Pierre Changeux

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 7-20



[Pasteur et la recherche "motivée"](#)

Antoine Danchin

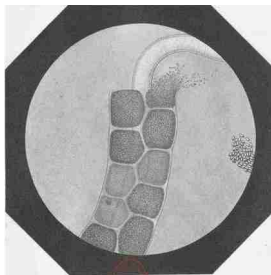
Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 109-119



[Pasteur à l'Académie de médecine : de l'hygiène à la théorie des germes](#)

Patrice Debré

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 83-92



[Louis Pasteur et les maladies des vers à soie : un regard épistémologique sur les recherches sur la pébrine](#)

Claude Debru

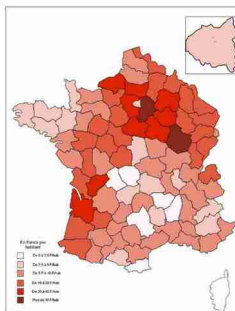
Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 2022, 14(1), p. 1-14.



[Louis Pasteur, chargé du cours de chimie à l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg \(1849-1850\)](#)

Guy Dirheimer

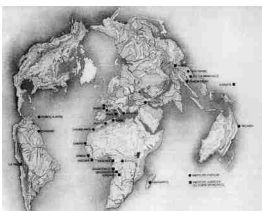
Comptes Rendus. Chimie, Tome 25 (2022) p. 289-294



[Le financement des débuts de l'Institut Pasteur : analyse des souscriptions \(1886-1891\)](#)

Gabriel Galvez-Behar

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 2022, 14(5), p. 1-15



[Pasteur et pastoriens : un certain style en science](#)

François Jacob

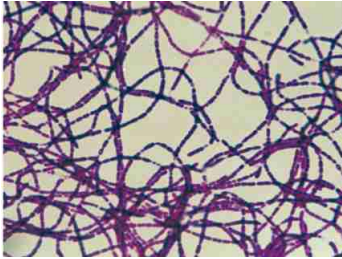
La Vie des Sciences, *Comptes Rendus*, série générale, 1987, t. 4, n° 5, p. 437-447



[Louis Pasteur à Lille : de la chimie à la microbiologie](#)

Jean-Michel Lecerf

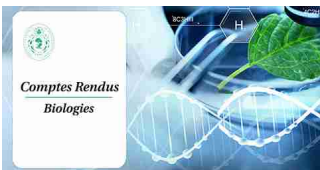
Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 2022, 14(4), p. 1-11



[Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination](#)

Henri Monteil

Comptes Rendus. Chimie, Tome 25 (2022) p. 307-313



[Pasteur et les vétérinaires](#)

Gérard Orth

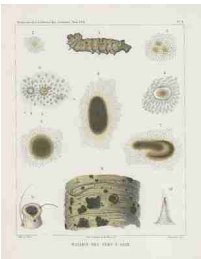
Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 71-81



[Pasteur : sous le savant l'artiste](#)

Annick Perrot

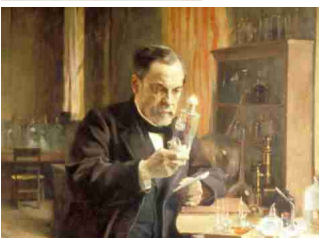
Comptes Rendus. Chimie, Tome 25 (2022) p. 171-177



[Ver à soie, ver à science](#)

Daniel Raichvarg

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 35-50



[La contribution Pasteurienne à l'histoire des vaccins](#)

Maxime Schwartz

Comptes Rendus. Biologies, Tome 345 (2022) p. 93-107



[Pasteur, son neveu et la science vétérinaire](#)

Maxime Schwartz

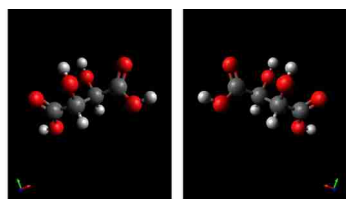
Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 2022, Doi : 10.3406/bavf.2022.71012



[Des cristaux d'Auguste Laurent et des techniques d'analyse optique de Jean-Baptiste Biot furent directement à l'origine de la découverte de la chiralité par Louis Pasteur](#)

Hervé This

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 2021, 12(3), p. 1-33



[Louis Pasteur : de la physico-chimie à la biologie](#)

Hervé This

Comptes Rendus. Chimie, Tome 25 (2022) p. 237-251

Le lien vers le numéro complet :

XX

Consultez également les [interventions de Louis Pasteur à l'Académie](#), retranscrites dans les anciens numéros des *Comptes rendus des séances hebdomadaires de l'Académie des sciences*.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Louisa Aribi-Zouiouèche et Françoise Couic-Marinier

Huiles essentielles et chiralité moléculaire

Volume 24, issue 3 (2021), p. 397-414

Published online: 15 December 2021

<https://doi.org/10.5802/crchim.130>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1878-1543



Mise au point / Account

Huiles essentielles et chiralité moléculaire

Essential oils and molecular chirality

Louisa Aribi-Zouiouèche*,^a et Françoise Couic-Marinier^b

^a Eco-compatible Asymmetric Catalysis Laboratory (L.C.A.E). Badji Mokhtar Annaba-University. B.P 12, 23000 Annaba, Algeria

^b 14 impasse Paul Thomas, 87000 Limoges, France

Courriels: louisa.zouioueche@gmail.com (L. Aribi-Zouioueche),
aubonheurdesences@gmail.com (F. Couic-Marinier)

Résumé. La chiralité moléculaire est une propriété de la nature et de la vie, elle est présente à toutes les échelles de grandeur. Un aspect fondamental des molécules qui est généralement négligé de l'aromathérapie scientifique pourtant basée sur l'utilisation de la chimie des groupes fonctionnels. Cette mise au point tente d'apporter de l'information sur la stéréochimie moléculaire dans la composition des huiles essentielles (HE) et son impact sur leurs activités biologiques. Des notions de stéréochimie sont introduites et un nouvel éclairage est apporté avec de nombreux exemples sur les principales molécules composant les HE. L'importance du profil énantiomérique des HE est démontrée avec une évaluation plus précise des conséquences sur leurs propriétés biologiques.

Abstract. Molecular chirality is a property of the nature and life, it is present everywhere and at all scales of magnitude. A fundamental aspect of molecules that is generally overlooked in scientific aromatherapy yet based on the use of the chemistry of functional groups. This update attempts to provide information on molecular stereochemistry in the composition of essential oils and its impact on their biological activities. Notions of stereochemistry are introduced and new light is shed with numerous examples on the main molecules making up EO. The importance of the enantiomeric profile of EOs is shown with a more precise evaluation of the consequences on their biological properties.

Mots-clés. Chiralité, Huile essentielle, Énantiomères, Authentification, Odeur, Activité biologique, Énantiotype.

Keywords. Chirality, Essential oil, Enantiomers, Authentication, Odor, Biological activity, Enantiotype.

Manuscrit reçu le 13 septembre 2021, révisé le 14 octobre 2021, accepté le 15 octobre 2021.

1. Introduction

La chiralité moléculaire est l'un des concepts les plus puissants du XXe siècle de par sa portée et ses

applications [1], cette caractéristique de la nature intègre tous les processus régulateurs de développement et impacte un vaste domaine d'application : santé (médicaments et vitamines), agroalimentaire (arômes, additifs alimentaires), agronomie (contrôle des insectes, herbicides, fongicides), cosmétiques (parfums, produits de beauté). Les huiles

* Auteur correspondant.

essentielles, substances complexes volatiles, lipophiles, odoriférantes, sont riches de centaines de molécules organiques issues du métabolisme secondaire des plantes, elles sont particulièrement concernées par cette propriété de la nature. Ces molécules variées sont largement impliquées dans les interactions de la plante avec son environnement (protection, communication, réserve énergétique...). Leurs composants, essentiellement des terpènes (monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes) et leurs dérivés oxygénés (alcools, aldéhydes, esters, cétones, phénols...) sont majoritairement des molécules chirales [2,3].

Le retour vers une consommation « naturelle » amène un nouvel élan au développement de produits à base de plantes [4], spécialement dans les industries de la beauté et du bien-être [5]. Le marché des huiles essentielles connaît une croissance importante, il a dépassé 7,51 milliards USD en 2018 et devrait parvenir à un taux de croissance annuel de 9% entre 2019 et 2026 [6]. Ces concentrés de plantes aromatiques affichent toutes les vertus : anti-inflammatoires, anti-infectieuses, immunomodulatrices, bronchodilatatrices, antivirales, anti-déprime, relaxantes. La demande de substances « naturelles » pour soulager des affections physiques et/ou psychologiques, s'est accentuée avec la pandémie de SARS-CoV-2, que ce soit, pour renforcer l'immunité, en intégration dans les protocoles de soin [7,8] ou pour traiter l'anosmie souvent consécutive à la maladie [9–11]. La mise au point d'un protocole de stimulation olfactive [12,13] à base d'huiles essentielles a permis à plus d'un tiers des hyposmiques de présenter un mieux-être et de retrouver leur odorat. Ces derniers mois, de nombreux travaux de recherche explorent le potentiel antiviral des huiles essentielles [14–22].

On doit l'origine de la chimie du chiral aux travaux de Louis Pasteur [23] sur la dissymétrie moléculaire, cependant, la littérature francophone de l'aromathérapie [24–28] n'intègre pas cet aspect structural des molécules, restreignant fortement la compréhension des mécanismes intervenant sur l'activité moléculaire. La classification chimique des huiles essentielles repose sur une approche basée sur un classement par groupes fonctionnels [29], avec une répartition générale un peu réductrice où le facteur d'attribution de l'activité thérapeutique est basé sur une fonction de la molécule (alcool, cétone, éther,

ester, oxyde...). Ensuite, la précision du chimiotype (ou chemotype) permet de désigner l'entité chimique distincte prépondérante pour une même espèce végétale. Cette notion de race chimique [30] s'est imposée depuis 1975 et a été normalisée en 2006 au sein de l'Union Européenne avec l'adoption du règlement REACH.¹ Depuis quelques années, de nombreuses insuffisances conceptuelles de la classification des familles moléculaires, en lien avec la stéréochimie des molécules sont signalées [31,32], elles ciblent également l'efficacité et/ou la toxicité liée à certaines fonctions et la polyvalence des HE qui aurait plusieurs niveaux d'action en synergie.

Dans cette mise au point, le concept de la chiralité moléculaire, son importance et ses enjeux sont introduits, la configuration des principales molécules composant les HE est présentée en soulignant l'impact du profil stéréochimique sur l'activité biologique de quelques huiles essentielles. L'article est complété par la présentation de l'activité pharmacologique des énantiomères du linalol, une molécule chirale présente naturellement dans la quasi-totalité des huiles essentielles. Au-delà du chimiotype, l'importance de la signature chirale naturelle sera démontrée avec les configurations moléculaires précises et leurs implications sur l'activité biologique et les propriétés olfactives... Vers un énantiotype des huiles essentielles?

2. La chiralité moléculaire, qu'est-ce que c'est ?

La chiralité vient du grec « *kheir* » qui signifie main, c'est la propriété d'un objet non superposable à son image dans un miroir, comme une main droite et une main gauche et qui se traduit par une absence de symétrie. L'image de la main droite dans un miroir correspond à la main gauche et réciproquement, cependant, les deux mains ne peuvent se superposer ou, plus simplement, un gant droit ne pourra être enfilé que par une main droite. De manière analogue, quand deux molécules en trois dimensions, symétriques par rapport à un axe sont dites chirales, cela se traduit par une absence de centre de symétrie ou de plan de symétrie (Figure 1).

¹Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals (REACH).

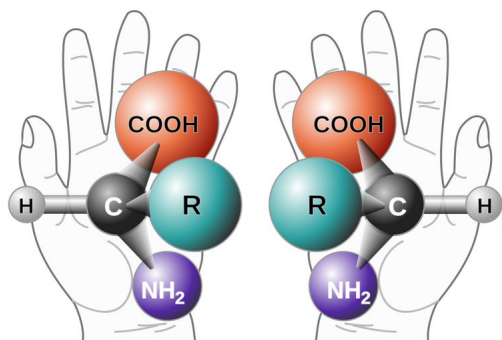


FIGURE 1. Chiralité moléculaire.

La nature constitue le plus important réservoir chiral, ainsi, seule la (-)-morphine, isolée de pavot à opium (*Papaver somniferum*) [33] possède une activité analgésique, son isomère de synthèse (+) en est dépourvu, tous les acides α -aminés possèdent la même configuration (S) à l'exception de la cystéine, et, à l'état naturel, les sucres existent sous la forme d'un unique énantiomère. Par ailleurs, du fait de leur forme en hélice et aussi par leur composition, l'ADN et l'ARN sont des molécules chirales [34,35].

Les deux formes d'une molécule chirale sont des énantiomères et peuvent avoir des activités biologiques très différentes car elles interagissent sur des récepteurs différents. Plusieurs cas de figure peuvent être rencontrés qui sont définis comme suit :

- (1) l'eutomère; c'est l'énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la meilleure.
- (2) le distomère; c'est l'énantiomère inactif, moins actif, ou possédant une activité tout autre que l'activité recherchée et/ou pouvant s'avérer porteur d'une toxicité différente.

2.1. Enantiomères et médicaments

Le phénomène est crucial pour les médicaments [36] avec des énantiomères d'activités biologiques très différents où l'un peut être bénéfique et l'autre très toxique (Figure 2). On peut citer la Dopa où l'énantiomère (S) soigne la maladie de Parkinson alors que l'énantiomère (R) est un poison, ou encore, l'Ethambutol, où l'énantiomère (S) est un anti-tuberculique alors que l'énantiomère (R)

cause la cécité. Un des plus gros scandales pharmaceutiques de tous les temps, est lié à l'affaire du Thalidomide qui fut à l'origine d'une prise de conscience de l'importance de la chiralité dans la toxicité des molécules présentes dans les médicaments. Prescrite aux femmes enceintes au début des années soixante pour soulager les nausées, le Thalidomide a défrayé la chronique en causant des ravages irréversibles sur le développement du fœtus. On estime entre 10 000 et 20 000 le nombre des victimes de ce médicament qui sont nées avec des malformations. En fait, seul l'énantiomère (R) est sédatif l'autre (S) est tératogène.

Depuis 1990, l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse est soumise à une réglementation très stricte [37,38], l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être évaluée. Ces restrictions ont conduit à l'émergence de la chimie du chiral qui connaît un essor considérable, face à une chimie organique de synthèse traditionnelle qui produit des mélanges racémiques (deux énantiomères en égale quantité).

Aujourd'hui, on estime qu'environ 50% des médicaments possèdent une structure chirale et de nombreux principes actifs thérapeutiques présentant un ou plusieurs centres de chiralité sont aujourd'hui encore utilisés sous forme de mélanges racémiques. L'utilisation d'un énantiomère à la place du mélange racémique n'est intéressante que lorsque « l'autre » énantiomère influence défavorablement le rapport bénéfice-risque du mélange racémique. Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des deux énantiomères doivent être évaluées. Pour cela, la séparation des premiers mg d'énantiomères purs pour réaliser les premiers tests d'activité et de toxicité est souvent réalisée par chromatographie sur support chiral [39,40]. Les stratégies de synthèse d'un énantiomère unique interviennent dans un second temps si son activité est reconnue, pour y accéder selon le besoin par catalyse asymétrique ou par dédoublement de racémiques. Le développement de la catalyse asymétrique [41] qui consiste à utiliser un catalyseur chiral (complexe organométallique, biocatalyseur ou organocatalyseur), a permis de réaliser de nombreuses synthèses industrielles de médicaments énantiopurs. On constate un impact de « l'atropoisométrie », (chiralité de type axiale dû au blocage de la rotation autour d'une liaison simple) sur la découverte des médicaments ou des produits

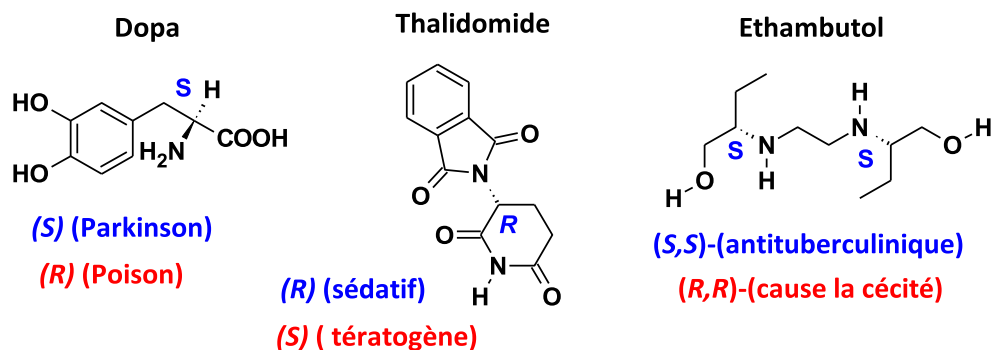


FIGURE 2. Activité biologique des énantiomères de médicaments.

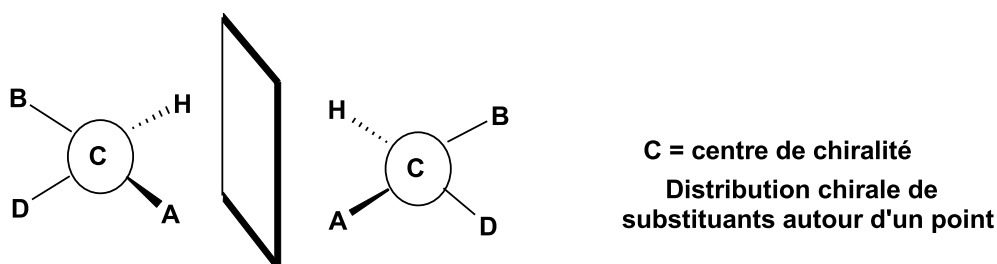


FIGURE 3. Centre de chiralité.

naturels [42,43]. Ce type d'énantiomères présentent des caractéristiques intéressantes, montrant que la chiralité conformationnelle devrait être traitée avec autant d'intérêt que la chiralité centrée sur l'atome.

Cette année, la catalyse asymétrique est une nouvelle fois mise à l'honneur avec le Prix Nobel 2021 pour récompenser l'organocatalyse. Cet important champ de recherche, qui permet de créer des molécules droites et gauche en respectant les principes de chimie verte, avait déjà fait l'objet du Prix Nobel de chimie 2001 [44], *via* les catalyseurs organométalliques.

3. Reconnaître une molécule chirale

De manière simple, on peut dire qu'une molécule est chirale si elle présente au moins un centre d'asymétrie, qui est, le plus souvent, un atome de carbone (noté C*) lié à quatre atomes ou groupes d'atomes différents (Figure 3).

Une molécule possédant n C* peut exister au maximum sous 2^n isomères stériques que l'on appelle des stéréoisomères, constitués d'énantiomères,

de diastéréoisomères et d'isomères de conformation. Seuls les énantiomères sont images miroirs, contiennent des centres chiraux et ne sont pas superposables. Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères qui ne sont pas des images miroirs, leurs propriétés physico-chimiques sont différentes (énergie potentielle, moment dipolaire, point de fusion, d'ébullition, indice de réfraction) [1].

La nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP) [1] permet de désigner les énantiomères et de les nommer séparément. Cet arrangement spatial de la molécule, c'est la configuration absolue, elle repose sur un ensemble de règles de classement des quatre coordinats attachés au centre chiral, selon une séquence spécifique par ordre de priorité applicables à tous types de molécules, sur la base de critères définis. Les quatre substituants **a**, **b**, **c**, **d** du carbone asymétrique sont classés par ordre de priorité. En se plaçant dans l'axe de la liaison carbone — substituant minoritaire, on regarde le sens de rotation de la molécule en suivant l'ordre **a** > **b** > **d**; si la molécule tourne vers la droite, la configuration est *R* (*Rectus*), si c'est vers la gauche la configuration est *S* (*Sinister*)

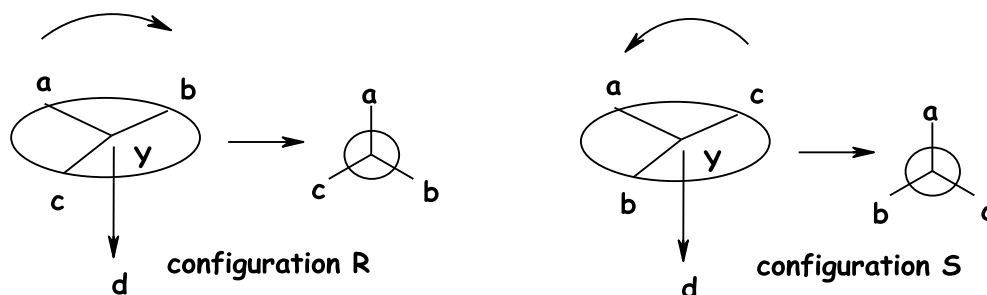


FIGURE 4. Configuration absolue Rectus (*R*)/Sinister (*S*).

(Figure 4). Avec des géométries spatiales opposées, ils interagissent différemment avec leur environnement. La chiralité centrale est l'élément stéréogène le plus fréquent, pourtant d'autres éléments induisent la chiralité moléculaire comme l'axe de chiralité (chiralité axiale), le plan de chiralité (chiralité planaire) ou encore l'hélicité (chiralité hélicoïdale).

4. Molécules chirales et activité biologique des huiles essentielles

Une même espèce de plante peut synthétiser des proportions variables de terpènes chiraux et les raisons de ce phénomène ne sont pas très claires, même si les conséquences de cette chiralité sont très importantes pour tous les organismes vivants. Les énantiomères d'une molécule chirale ne réagissent pas avec les mêmes récepteurs, eux même chiraux, n'induisant pas nécessairement la même activité biologique, et cette propriété est d'une importance fondamentale [45]. C'est un élément déterminant dans le contrôle de la naturalité des huiles essentielles et pour la détection de contrefaçons.

En olfaction, par exemple, c'est la liaison de la molécule odorante chirale avec le récepteur chirale qui déclenche la série d'événements moléculaires qui constituent la transduction du signal sensitif par la cellule sensorielle et *in fine* la reconnaissance par le cerveau de l'odeur caractéristique [46]. L'odorat est devenu un axe de recherche central depuis la découverte de la plus grande famille de gènes impliquée dans la production de protéines capables de détecter des odeurs qui a été récompensée par le Prix Nobel 2004 de Médecine [47]. Ces travaux montrent que chaque récepteur olfactif est activé spécifiquement par les caractéristiques structurales des molécules.

Ainsi, le seuil de détection olfactif peut différer fortement entre deux énantiomères d'une même molécule [48]. C'est le cas par exemple, du limonène, de la carvone ou du linalol présents en abondance dans les huiles essentielles d'agrumes. Leurs énantiomères ont des fragrances très différentes, le (*S*)-(-)-Limonène a l'odeur de citron alors que le (*R*)-(+)-Limonène sent l'orange; l'énantiomère (*R*)-(-)-Carvone sent la menthe verte alors que le (*S*)-(+)-Carvone sent le cumin. Pour les énantiomères du linalol, le (*S*)-(+)-Linalol a une odeur douce, florale, aux fragrances d'agrumes et le (*R*)-(-)-Linalol a un arôme boisé rappelant la lavande (Figure 5). Par ailleurs, très fréquemment, le nez humain ne détecte pas de la même façon deux énantiomères. Pour la forme (*R*)-Linalol, sa note fleurie puissante est perçue dès la concentration de 0,8 ppb,² alors qu'il faut atteindre 7,4 ppb pour apprécier la senteur beaucoup moins intense de la forme (*S*)-Linalol [49].

Avec trois carbones asymétriques (3C*) dans la molécule, la famille des menthes compte 8 stéréoisomères (2³). Dans la nature, le plus courant est l'énantiomère (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-Menthol, [(1*R*,2*S*,5*R*)-5-méthyl-2-(propan-2-yl)cyclohexanol], c'est le seul qui possède les propriétés anti-inflammatoires, antivirales, anesthésiques, pesticides et désinfectantes; il appartient à la famille des monoterpénols et se trouve naturellement dans l'HE de menthe poivrée (*Mentha piperita*). Le menthol japonais contient également un léger pourcentage de (+)-Néomenthol [(1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexanol] (Figure 6). L'analyse chirale d'échantillons d'huile

²Valeur du seuil de perception olfactive **ppb** : partie par billion, le billion étant le milliard en volume.

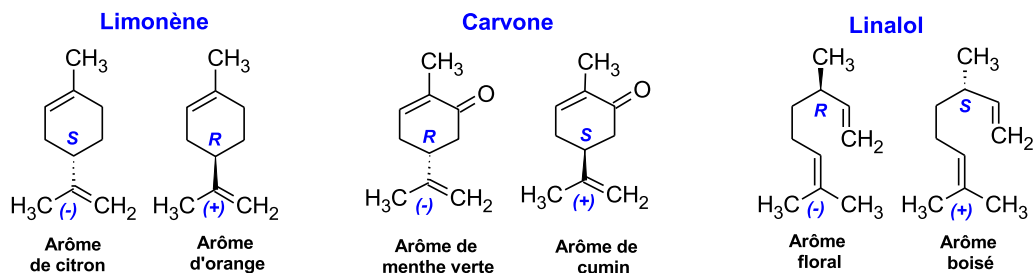


FIGURE 5. Arômes des énantiomères limonène, carvone et linalol.

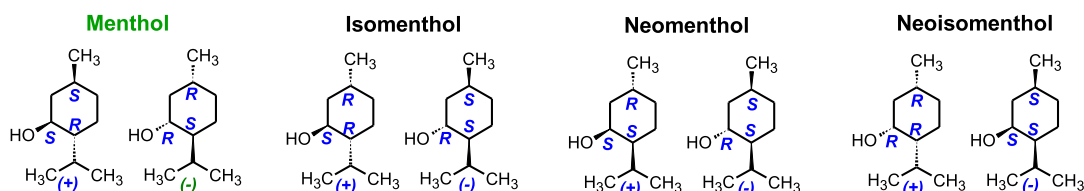


FIGURE 6. Diastéréoisomères et énantiomères dans la famille des menthes.

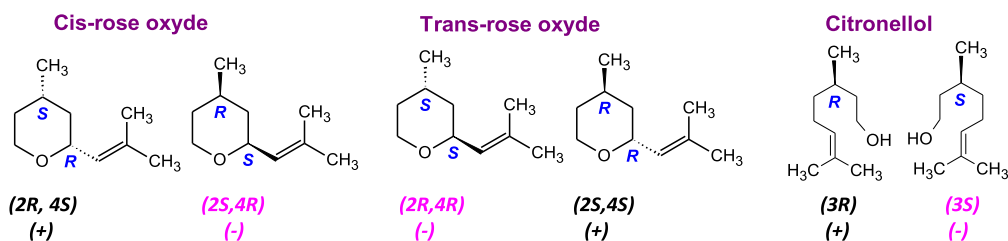


FIGURE 7. Diastéréoisomères et énantiomères des composants de l'HE de rose.

essentielle montrant la présence de l'énantiomère (1S,2S,5S)-(+)-Menthol est une preuve d'adultération.

L'exemple de l'HE de rose, l'une des plus précieuses de l'aromathérapie, très appréciée par les parfumeurs, est particulièrement intéressant. Parmi ses principales composants on trouve le citronellol [3,7-diméthyl-6-en-1-ol] et les oxydes de rose [4-méthyl-2-(2-méthylprop-1-enyl)oxane] qui ont des profils énantiomériques très spécifiques [50]. L'oxyde de rose, molécule star de nombreux parfums prestigieux, possède plusieurs diastéréoisomères dus à une isomérisation endo/exo (position du substituant sur/sous le cycle) et à la présence de deux carbones asymétriques (Figure 7).

L'autre composant principal de l'huile de rose qui mérite d'être cité est le citronellol, présent à plus de 50% sous sa forme énantiomérique (S)-(-)-

Citronellol. Son odeur florale de rose rappelle celle de l'huile de géranium alors que l'arôme du (R)-(+)-Citronellol est semblable à l'huile de citronnelle. Leurs seuils olfactifs sont proches entre 40–50 ppb pour l'énantiomère (S) et 50 ppb pour le (R) [51,52].

Dans l'HE de rose de Bulgarie et de Turquie, les énantiomères lévogyres (2S,4R)-(-)-cis-oxyde de rose et (2R,4R)-(-)-trans-oxyde de rose sont retrouvés avec une pureté énantiomérique élevée (>99,5%) [53,54], la présence des énantiomères (+)-cis et (+)-trans-oxydes de rose permet une identification « non naturelle » de cette huile essentielle. À l'inverse, les deux énantiomères dextrogyres (2R,4S)-(+)-cis-oxyde de rose et (2S,4S)-(+)-trans-oxyde de rose sont détectés avec une haute pureté énantiomérique dans l'HE de Mélisse officinale (*Melissa officinalis*) et s'avèrent être des indicateurs d'authenticité de cette huile essentielle. Les arômes et les seuils

olfactifs de ces quatre énantiomères [55–57] sont intéressants, ils sont décrits comme suit :

- (4*R*,2*S*)-(-)-*cis*-oxyde de rose possède une note vert floral nette, légère, rose verte, diffuse, forte, il a été décrit comme puissant fruité, son seuil olfactif de 0,5 ppb est très faible, c'est le seul énantiomère responsable du parfum typique de la rose.
- (4*S*,2*R*)-(+)-*cis*-oxyde de rose, avec une note florale, vert foin, terreux, lourd et un seuil olfactif de 50 ppb est inodore.
- (4*R*,2*R*)-(-)-*trans*-oxyde de rose a une note verte, mentholée, fruitée, son seuil olfactif est de 160 ppb.
- (4*S*,2*S*)-(+)-*trans*-oxyde de rose, avec une note verte végétale, florale fruitée, rose aux herbes, agrumes (écorce amère), son seuil olfactif est de 80 ppb.

La perception des arômes est un mécanisme très complexe qui intègre de nombreux facteurs tels que la structure moléculaire, la concentration, le milieu de libération, le mécanisme d'olfaction mais également les différences génétiques dans l'expression des récepteurs d'odeur. La bibliographie scientifique est très riche sur la relation structure-odeur des molécules chirales [58–67] et sur l'impact de la configuration absolue sur le seuil d'olfaction des énantiomères. L'exemple le plus marquant est celui de la Nootkatone [68,69], une cétone sesquiterpénoïde dont l'énantiomère dextrogyre (4*R*,4*aS*,6*R*)-(+)-Nootkatone possède une forte odeur de pamplemousse et un seuil olfactif de 800 ppb, tandis que l'énantiomère lévogyre (4*S*,4*aR*,6*S*)-(-)-Nootkatone a une senteur fortement fraîche, verte, boisée, épicée et un seuil olfactif de 600 000 ppb soit 750 fois supérieur!

La composition énantiomérique des molécules d'une HE constitue sa carte d'identité, elle permet de préciser son origine et son activité biologique. La majorité des molécules composant les HE existent sous la forme d'un énantiomère majoritaire ou parfois en mélange des deux. Pour une même espèce de plante, il existe dans la nature une forte variabilité énantiomérique de la concentration des constituants des HE due à divers facteurs tels que l'environnement, les facteurs génétiques, les conditions de croissance, de récolte et les techniques de distillation. La chiralité est un aspect fondamental de la nature, même

si le phénomène est complexe et parfois difficile à identifier [70].

5. Structure des principales molécules chirales composant les huiles essentielles

La classification des HE par famille biochimique constitue un préalable pour comprendre leurs propriétés thérapeutiques et les utiliser au mieux en toute sécurité. La chimie seule ne suffit pas pour expliquer l'ensemble des propriétés, ni toutes les toxicités potentielles des HE. L'activité biochimique des molécules principales étudiées individuellement contribue à clarifier l'action thérapeutique notamment selon les énantiomères majoritaires pour lesquelles la reconnaissance avec un substrat se fait sur la base du modèle clef-serrure. Cependant, l'action de l'HE recueillie dans son intégralité après une distillation douce, complète, non fractionnée, s'avère souvent plus importante et peut différer de celle des principes actifs pris isolément.

Les principales molécules chimiques composant les HE sont des hydrocarbures terpéniques et sesquiterpéniques, alcools et esters, aldéhydes, cétones, phénols, éthers et peroxydes; la majorité de ces molécules sont chirales et existent sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Nous présenterons les formes énantiomères de quelques molécules chirales importantes composant les hydrocarbures terpéniques et sesquiterpéniques les plus fréquemment retrouvées dans les HE (Tableau 1).

La stéréochimie des énantiomères de l'ensemble des structures moléculaires du Tableau 1 est détaillées dans la Figure 8. Pour les molécules ayant un seul carbone asymétrique, les deux formes énantiomères sont représentées avec : α -terpinéol, terpinène-4-ol, carvone, acétate de lavandulyle, acétate de linalyle, germacrène D. Dans le cas des molécules avec deux carbones asymétriques; quatre stéréo-isomères sont possibles, parfois moins, en cas de pont dans la molécule. En effet, la géométrie d'un des atomes de carbone fixe celle de l'autre carbone et on aura uniquement deux énantiomères, c'est le cas pour : camphre, camphène, α -pinène, β -pinène, sabinène.

En plus de leur carbone asymétrique, le Nérolidol et le β -caryophyllène ont une double liaison (oléfines) avec des conformations *Z/E* (cis/trans), éléments stéréogènes non chirotopes;

TABLEAU 1. Hydrocarbures terpéniques et sesquiterpéniques et leurs chiralités

	Acycliques	Nb ^a C*	Monocycliques	Nb C*	Bicycliques	Nb C*
Monoterpènes et monoterpénoïdes	Acétate de linalyle	1	α -terpinéol	1	Sabinène	2
	Acétate de lavandulyle	1	Terpinène-4-ol	1	α -pinène	2
			Carvone	1	β -pinène	2
					Camphre	2
				Camphène	2	
Sesquiterpènes et sesquiterpénoïdes	(Z),(E)-Nérolidol	1	Germacrène D	1	(E)- β -caryophyllène	2

^a Nombre de C* : carbone asymétrique dans la molécule.

cela donne quatre stéréoisomères possibles pour (Z,E)-Nérolidol, dont deux paires d'énantiomères [(E)-(R), (E)-(S)] et [(Z)-(R), (Z)-(S)]. Dans le cas du β -caryophyllène, seuls les deux énantiomères de la forme E (ou *trans*) sont présentés (Figure 8).

6. Profil énantiomérique de quelques huiles essentielles

Même si la composition des HE est largement déterminée par la génétique, les facteurs climatiques, géographiques et saisonniers [71], il est admis qu'à partir d'une source spécifique et dans les mêmes conditions de traitement la composition énantiomérique des molécules principales d'une HE subira peu de variations, permettant de vérifier son authenticité. Certaines espèces produisent les molécules sous forme d'un énantiomère unique alors que d'autres produisent les deux, soit en mélanges enrichis en l'un ou l'autre des énantiomères ou encore sous forme racémique (les deux énantiomères 50/50).

Le Tableau 2 réunit le profil énantiomérique de quelques huiles essentielles choisies qui incluent les molécules chirales présentées précédemment comme : l'arbre à thé, la menthe verte, la lavande fine, la lavande aspic, le lavandin, le néroli, le petit grain bigarade, l'orange amère, l'orange douce, le citron, et la sauge sclarée. La distribution énantiomérique de chaque HE est limitée aux 3 ou 4 molécules chirales principales dont l'abondance est >1% et aux molécules ayant un intérêt d'authentification (<1%); les molécules non chirales seront également citées. Les structures des énantiomères des divers hydrocarbures terpéniques et sesquiterpéniques concernés

sont représentées en Figure 8 et l'impact de la chiralité des molécules sur l'activité biologique de l'HE est signalée.

L'analyse du Tableau 2 montre que toutes les huiles essentielles décrites sont majoritairement composées de molécules chirales avec des profils énantiomériques constitués d'un énantiomère très majoritaire.

L'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) est la première dont le profil énantiomérique est désormais imposé par la réglementation, elle a longtemps fait l'objet d'adultérations récurrentes, soit par mélange avec d'autre HE (pin, eucalyptus globulus, camphre...) ou par l'ajout de composants adultérants [72]. Cette huile essentielle peut présenter jusqu'à sept chimiotypes différents [73,74], pourtant, c'est le type terpinène-4-ol auquel on attribue les meilleures qualités thérapeutiques, qui a fait l'objet d'études sur sa sécurité [75,76].

La version de la norme ISO 4730:2004 pour ce chimiotype établissait un minimum de 35% Terpinène-4-ol, 14% de γ -Terpinène et 6% de α -Terpinène [77]. La nouvelle version, l'ISO 4730:2017, est plus stricte, elle intègre une analyse énantiomérique chirale par chromatographie gazeuse avec des rapports d'énantiomères de (+)-Terpinène-4-ol/(-)-Terpinène-4-ol qui varient entre 63,3-69,8/36,7-30,2 et pour le (+)- α -Terpinéol/(-)- α -Terpinéol entre 74,2-79,5/25,8-20,5 dans l'authentique HE d'arbre à thé [78]. Ce profil énantiomérique permet de détecter les adultérations les plus fréquentes de cette HE (Tableau 2, entrée 1).

Dans l'HE de menthe verte (*Mentha spicata* var. *crispa*), l'énantiomère (R)-(-)-Carvone, présent à plus de 87%, a un effet antispasmodique

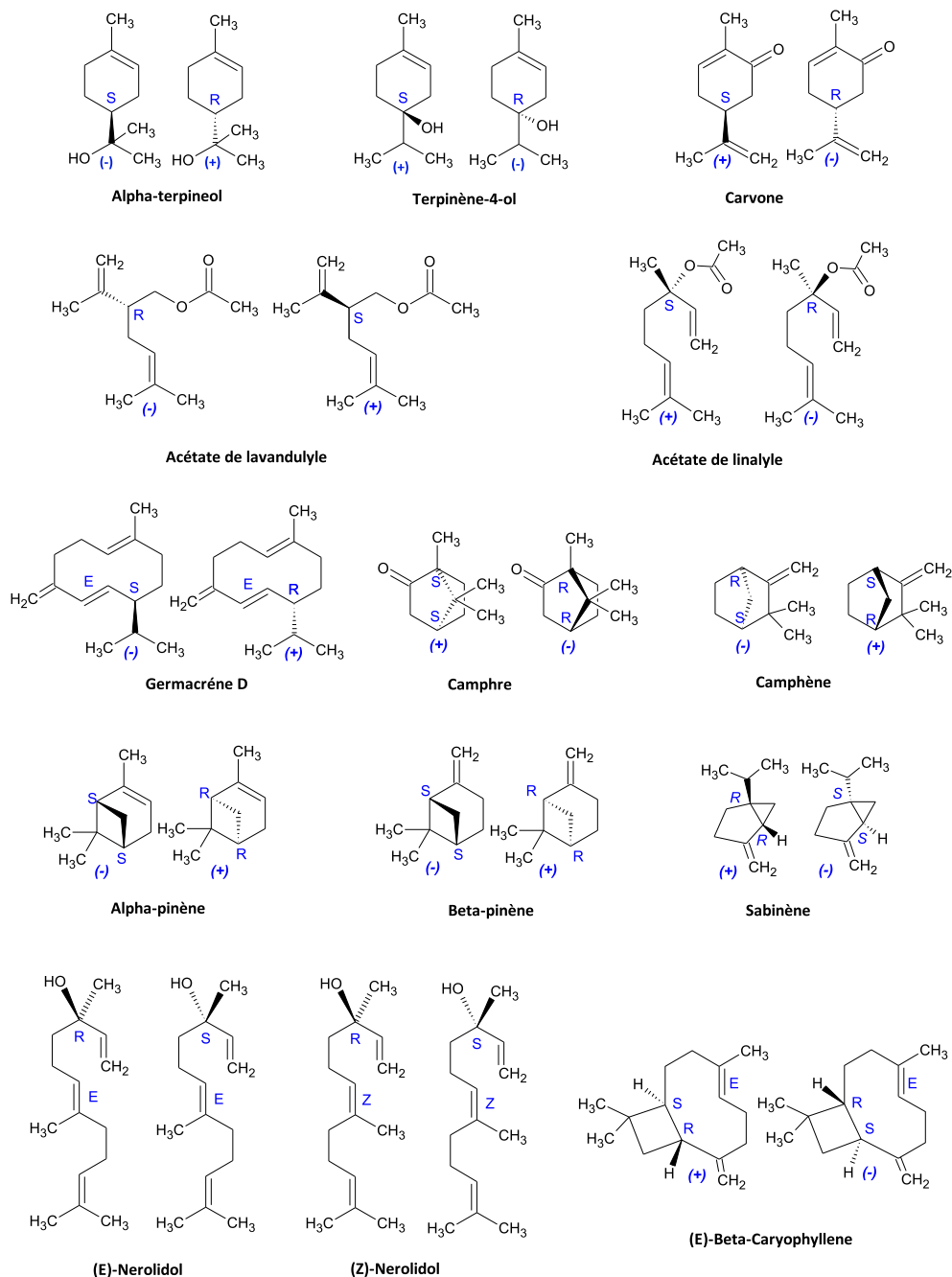


FIGURE 8. Eléments de chiralité des structures terpéniques et sesquiterpéniques.

plus puissant que la (S)-(-)-Carvone. Ces effets, décrits à la fois pour la (R)-(-)-Carvone et l'huile de menthe verte sont expliqués comme un mode d'action de type CCB [79] (Inhibiteurs des canaux cal-

ciques). Le (S)-(-)-Limonène y est présent à 98,8% et les données pharmacologiques indiquent que cet énantiomère pourrait également être utilisé en aromathérapie comme agent anxiolytique [80].

TABLEAU 2. Profil énantiomérique des composants majoritaires de quelques HE

Huile essentielle	Molécules principales	% ^a	Profil énantiomérique des composants chiraux majoritaires	% ^b
Arbre à thé [81,82] (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	Terpinène-4-ol	30–48	(S)-(+)-Terpinène-4-ol	74,2–79,5
	γ -Terpinène	10–28	Non chirale	—
	α -Terpinène	5,0–13	Non chirale	—
	α -Terpinéol	1.5–8.0	(R)-(+)- α -Terpinéol	63,3–69,8
	α -Pinène	1.5–6	(R,R)-(+)- α -Pinène	86–91
Menthe verte [83–85] (<i>Mentha spicata</i>)	Carvone	>40	(R)-(-)-Carvone	87,9
	Limonène	>20	(S)-(-)-Limonène	98,8
	1,8-Cinéole	17	Non chirale	—
	β -Pinène	>2	(S,S)-(-)- β -Pinène	>52.1
Lavande fine [86] (<i>Lavandula angustifolia</i>)	Acétate de linalyle	37–48	(R)-(-)-Acétate de linalyle	>99
	Linalol	19–32	(R)-(-)-Linalol	>98
	β -Caryophyllène	3,7–6,3	(R,S)-(-)-(<i>E</i>)- β -Caryophyllène	>99
	Acétate de lavandulyle	2–11	(R)-(-)-Acétate de lavandulyle	>99
Lavande aspic [87] (<i>Lavandula latifolia</i>)	Linalol	34–50	(R)-(-)-Linalol	95
	1,8-Cinéole	16–39	Non chirale	—
	Camphre	8–16	(R,R)-(+)-Camphre	95
	α -Terpinéol	0,2–2	(R)-(+)- α -Terpinéol	56
	Limonène	0,5–3	(R)-(+)-Limonène	95
Lavandin abrial [86] (<i>Lavandula hybrida</i> var. <i>abrial</i>)	Linalol	33–41	(R)-(-)-Linalol	>95
	Acétate de Linalyle	23–32	(R)-(-)-acétate de Linalyle	>95
	Camphre	9–11	(R,R)-(+)-Camphre	>99
	1,8-Cinéole	6–10	Non chirale	—
	(<i>E</i>)- β -Caryophyllène	1–2	(R,S)-(-)-(<i>E</i>)- β -Caryophyllène	>95
Néroli [88,89] (<i>Citrus aurantium</i> var. <i>amara</i>) fleurs	Linalol	43–54	(R)-(-)-Linalol	>70
	Limonène	6–10	(R)-(+)-Limonène	>95
	Acétate de linalyle	3,5–8,6	(R)-(-)-Acétate de Linalyle	>95
	<i>E</i> -Nérolidol	2–6	(S)-(+)-(<i>E</i>)-Nérolidol	>98
	β -Pinène	3–5	(S,S)-(-)- β -Pinène	>99
Petit grain bigarade [88,89] (<i>Citrus aurantium amara</i>) feuilles	Acétate de linalyle	40–80	(R)-(-)-Acétate de linalyle	>97
	Linalol	15–35	(R)-(-)-Linalol	>80
	α -Terpinéol	3–10	(R)-(+)- α -Terpinéol	>72
Orange amère [90,91] (<i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>) fruits	Limonène	91–96	(R)-(+)-limonène	>99
	α -terpinéol	<3	(R)-(+)- α -terpinéol	>93
	Acétate de linalyle	<1,5	(R)-(-)-Acétate de linalyle	>99
	β -Myrcène	1–2	Non chirale	—
	α -Pinène	<1	(R,R)-(+)- α -Pinène	>89
Linalol	<1	(R)-(-)-Linalol	>89	

(continued on next page)

TABLEAU 2. (continued)

Huile essentielle	Molécules principales	% ^a	Profil énantiomérique des composants chiraux majoritaires	% ^b
Orange douce [92–94] (<i>Citrus sinensis</i> L.)	Limonène	>96	(<i>R</i>)-(+)-Limonène	>99
	Linalol	<1	(<i>S</i>)-(+)-Linalol	>87
	β -Myrcène		Non chirale	—
	α -Pinène	<1	(<i>R,R</i>)-(+)- α -Pinène	>99
Citron [91,95] (<i>Citrus limon</i>)	Limonène	60–70	(<i>R</i>)-(+)-Limonène	>98
	β -Pinène	10–19	(<i>S,S</i>)-(-)- β -Pinène	>93
	γ -Terpinène	7–9	Non chirale	—
	Sabinène	1,4–2,3	(<i>S,S</i>)-(-)-Sabinène	>85
	α -Pinène	1,5–1,9	(<i>S,S</i>)-(-)- α -Pinène	>68
Sauge Sclérée [96] (<i>Salvia sclarea</i>)	Acétate de linalyle	46,6	(<i>R</i>)-(-)-Acétate de linalyle	>99
	Linalol	17,1	(<i>R</i>)-(-)-Linalol	>72
	Germacrene D	11,8	(<i>S</i>)-(-)-Germacrène D	99,8
	(<i>E</i>)- β -Caryophyllène	4,9	np	—

^a Pourcentage des composants majoritaires. ^b Pourcentage en énantiomère majoritaire (pour HE d'arbre à thé ce sont les marges en énantiomère majoritaire exigées par la norme ISO 4730:2017). np : non précisé.

La distribution énantiomérique des HE de lavande est intéressante, les énantiomères (*R*)-(-)-Acétate de linalyle et (*R*)-(-)-Linalol prédominent dans la lavande fine et le lavandin hybride avec un excès énantiomérique >95%. Pour la lavande aspic, le (*R*)-(-)-Linalol est également majoritaire à 95% avec un énantiomère (*R,R*)-(+)-Camphre présent à 95%. Ces marqueurs moléculaires peuvent être utilisés pour l'authenticité de ces huiles essentielles. Le lavandin abrial issu de l'hybridation naturelle entre la lavande vraie et la lavande aspic possède une composition équilibrée, avec des profils énantiomériques également élevés, analogues à ceux de la lavande vraie (esters) et de la lavande aspic (camphre).

Le genre *Citrus* est parmi les huiles essentielles naturelles les plus populaires et représente la plus grande partie des arômes naturels commerciaux et parfums [97] et les profils énantiomériques des *citrus* présentés dans le Tableau 2 sont intéressants.

Les huiles de néroli (*Citrus aurantium amara leaf*) et de petit grain bigarade (*Citrus aurantium ssp. aurantium (fe)*) [88,89] sont produites à partir de parties morphologiques différentes du Bigaradier, l'huile de

néroli est issue de la distillation des fleurs fraîches et l'huile de petit grain de la distillation des feuilles et brindilles. On constate pourtant des différences dans la distribution des énantiomères des molécules d' α -pinène et du limonène entre ces deux HE et également avec l'huile essentielle d'orange amère (*Citrus aurantium L. var. amara*), issue du zeste du fruit du même arbre.

L'huile de néroli est riche en (*S,S*)-(-)- α -Pinène alors que dans l'huile de petit grain c'est le (*R,R*)-(+)- α -Pinène qui domine. Le (*R*)-(+)-Limonène est l'énantiomère dominant dans les deux huiles même si dans l'huile de néroli on trouve le (*S*)-(-)-Limonène en plus faible quantité que dans l'huile de petit grain. Le (*S*)-(-)- β -Pinène est retrouvé dans les deux huiles avec une pureté énantiomérique élevée.

L'énantiomère (*S*)-(+)-(*E*)-Nérolidol est présent entre 2–6% avec une haute pureté énantiomérique (>98%) dans l'HE de néroli; c'est un composé sensoriel important qui impacte les propriétés olfactives (doux, léger, fleuri) et un indicateur d'authenticité de cette HE [88,89]. Les propriétés olfactives de ses autres stéréoisomères ont des caractéristiques différentes qui sont répertoriées [98]; le (*R*)-(-)-(*E*)-

Nérolidol a une odeur agréable, boisée, chaude, de moisi; pour le conformère (S)-(+)-(Z)-Nérolidol c'est une odeur d'écorce ligneuse, verte et fraîche; et celle du (R)-(-)-(Z)-Nérolidol est intense, fleurie, douce et fraîche.

L'huile essentielle d'orange amère (*Citrus aurantium* L var. *amara*), issue du zeste du fruit du bigaradier présente un excès énantiomérique très élevé pour trois composants, le (R)-(+)-Limonène (>99%), (R,R)-(+)- α -pinène avec ee > 92 %, (S)-(-)- β -Pinène avec ee > 97 %. On retrouve le (R)-(+)-Limonène comme énantiomère unique (>99%), dans l'orange douce (*Citrus sinensis*), le citron (*Citrus limon*) ainsi que dans le Neroli (>95%).

Le linalol y est présent (<1%) sous des formes d'énantiomères différents dans les HE d'orange douce et d'orange amère. Dans l'orange douce, le (S)-(+)-Linalol est présent à plus de 82% alors que dans l'orange amère c'est le (R)-(-)-Linalol à plus 89%. Le ratio des énantiomères du linalol permet de déterminer des fraudes par l'ajout d'HE d'orange douce, moins précieuse, à l'HE d'orange amère plus chère [91].

De nombreux travaux attestent des propriétés relaxantes des HE d'agrumes pour leur richesse en (R)-(+)-Limonène. L'orange amère (*Citrus aurantium* L var. *amara*) soulage l'anxiété chez les patients après administration ou inhalation [99,100]. L'inhalation d'huile d'orange douce (*Citrus sinensis*) réduit le niveau d'anxiété et améliore l'humeur des malades chez les dentistes [101]. L'étude de l'activité biologique du limonène sur le système nerveux autonome humain montre que l'inhalation du (R)-(+)-Limonène a un effet sur l'élévation de la tension artérielle systolique, la vigilance et la nervosité, alors que le (S)-(-)-Limonène n'augmente que la tension artérielle systolique et n'a pas aucun effet sur d'autres paramètres psychologiques [102].

L'HE de sauge sclérée, composée majoritairement des énantiomères (R)-(-)-Acétate de linalyle (>99%) et (R)-(-)-linalol (>72%) apporte notamment un effet spasmolytique et sédatif [103] qui pourrait être un agent thérapeutique pour les patients souffrant de dépression.

On peut constater que le profil énantiomérique des huiles essentielles est lié à une activité pharmacologique spécifique différenciée selon les énantiomères, qui conforte l'importance de l'identification du profil énantiomérique des HE.

7. Analyse chirale et identification des huiles essentielles

L'identification et la quantification des composants chimiques des HE sont fondamentales et les difficultés d'analyses déjà complexes sont significativement accrues en présence d'une discrimination chirale. Les énantiomères possèdent des propriétés physico-chimiques identiques, mêmes masses moléculaires, mêmes solubilités, mêmes points de fusion et d'ébullition, ce qui les rend difficiles à séparer et à identifier. Les énantiomères se différencient par leur comportement vis-à-vis de la lumière polarisée, l'un la dévie vers la droite et l'autre vers la gauche. D'ailleurs, le pouvoir rotatoire global de l'HE a longtemps été le seul élément, de la fiche technique, permettant une évaluation de la qualité chirale globale.

Pour garantir l'authenticité des lots d'huile essentielle et en déterminer les propriétés thérapeutiques, deux catégories de contrôles sont exigés :

(1) Caractéristiques physico-chimiques incluant les contrôles organoleptiques et les constantes physiques :

- Contrôles organoleptiques* : à partir d'une aromathèque, constituée d'huiles essentielles certifiées, on contrôle la couleur, l'odeur et dans certains cas, la saveur des huiles essentielles analysées.
- Étude des constantes physiques à température donnée* : densité, solubilité dans l'alcool, points de fusion et d'ébullition, points de congélation, pouvoir rotatoire sur la lumière polarisée, indice de réfraction.

(2) Méthodes d'identification chromatographiques, chiroptiques et spectroscopiques :

Les différentes approches combinant la séparation chromatographique et des méthodes permettent d'évaluer les excès énantiomériques des molécules chirales pour parvenir à une identification précise [104–107] comme :

- Techniques chiroptiques : Polarimétrie, dispersion optique rotatoire, dichroïsme circulaire.
- Analyses isotopiques : permettent de tracer l'origine par la mesure de la distribution isotopique dans les composés naturels (rapports $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$, teneur en ^{14}C ou $^{18}\text{O}/^{17}\text{O}$).

- Spectroscopies Infra-rouge et la Résonance Magnétique Nucléaire à haute résolution (400–700 MHz et multinoyaux) avec agents de déplacement chiraux.
- Diffraction de rayons X.

7.1. Analyse chromatographique chirale

L'analyse chromatographique chirale met à profit le très haut pouvoir de résolution de la chromatographie pour la séparation des énantiomères en utilisant des phases stationnaires chirales (PSC) synthétiques très performantes utilisées en phase gazeuse, liquide ou supercritique. C'est la méthode la plus utilisée pour évaluer l'excès énantiomérique des principales molécules des HE. Le mécanisme de reconnaissance sur une phase stationnaire chirale est basé sur les différentes forces d'interactions des énantiomères avec un sélecteur chiral fixé sur une phase stationnaire permettant la formation de complexes diastéréoisomères élués à des vitesses différentes en impliquant souvent plusieurs techniques complémentaires.

La difficulté de séparer des mélanges aussi complexes que les HE a mené les chimistes à utiliser des approches mixtes combinant plusieurs méthodes pour optimiser l'identification. La chromatographie liquide haute performance (CLHP) chirale avec détection polarimétrique permet de distinguer facilement les deux énantiomères en mesurant leurs pics positifs et négatifs et de les quantifier précisément [108]. Une autre méthode, la chromatographie en phase gazeuse multidimensionnelle énantiosélective [109–111] (énantio-MDGC) s'est imposée, elle est privilégiée pour un large éventail d'applications dont la séparation d'énantiomères extrêmement chevauchants et pour les analyses des composés à l'état de trace comme dans le cas des huiles essentielles.

D'autres types de couplages sont utilisés, avec l'objectif d'améliorer l'analyse en associant soit deux techniques chromatographiques, soit en couplant deux techniques spectroscopiques. Ces dernières années, le couplage d'une technique chromatographique d'individualisation des composés avec une technique spectroscopique d'identification s'est développé. Les plus courants sont les couplages de :

- chromatographie en phase gazeuse- spectrométrie de masse (CPG-SM),

- chromatographie liquide haute performance- spectrométrie de masse (CLHP-SM),
- chromatographie liquide haute performance- spectrométrie de masse (CLHP-RMN ¹H).

L'identification des constituants est possible par comparaison des données spectrales avec celles de produits de référence contenus dans des bibliothèques de spectres.

8. Règlementation et contrôle de qualité des HE

La réglementation [112] des HE fait l'objet d'une surveillance constante avec des réévaluations périodiques. Pour le législateur, cela implique une surveillance attentive de leur composition en raison des risques potentiels qu'elles génèrent. Les HE sont soumises à plusieurs régimes juridiques selon leur utilisation : cosmétique, complément alimentaire, médicament ou biocide ; c'est leur destination qui détermine la réglementation applicable et les exigences auxquelles le produit doit répondre.

La commercialisation des HE est encadrée par plusieurs normes ; elles ne garantissent pas leur pureté absolue mais un niveau minimal de qualité. On peut citer les normes, AFNOR (Association Française de Normalisation), ISO (International Organization for Standardization) et CEN (Comité Européen de Normalisation). L'huile essentielle est définie par la norme NF EN ISO 9235 (2014) qui précise les matières premières aromatiques naturelles. Les normes sont très strictes, elles doivent offrir une traçabilité depuis la récolte de la plante, du mode d'extraction jusqu'au contrôle de qualité du produit final. La forte variabilité de la composition chimique des huiles essentielles (facteurs physiologiques, environnementaux) est l'une des principales limites à leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Le profil énantiomérique des HE est encadré par la norme internationale ISO 22972:2004 (fr) qui spécifie une méthode générale d'analyse en phase gazeuse sur colonne capillaire chirale et détermine l'excès énantiomérique des composés chiraux qui la composent. Récemment, la norme ISO 4730:2017 qui spécifiait les caractéristiques de l'HE d'arbre à thé, type terpinène-4 ol, a fait l'objet d'un amendement (ISO 4730:2017 et addendum ISO 4730/A1:2018) [113], cette restriction précise le profil énantiomérique exigé pour le terpinène-4-ol

(correspondant à 67–71% de (S)(+)-Terpinèn-4-ol et 29–33% de (R)(-)-Terpinèn-4-ol). Ces nouvelles caractéristiques visent à garantir son authenticité, sa qualité pour une utilisation en toute sécurité, elles attestent de l'importance de l'ajout du critère de distribution énantiomérique pour l'HE d'arbre à thé.

On peut confirmer l'absence d'adultération d'une HE grâce à son profil énantiomérique. On citera deux exemples, le cas de la mélisse (*Melissa officinalis*) et celui de la bergamote (*Citrus aurantium*). L'HE de mélisse (*Melissa officinalis*) est l'une des plantes médicinales officinales les plus chères, en raison du faible rendement en huile. La majorité de l'huile de mélisse vendue sur le marché est adultérée mais il est possible de s'assurer de la composition de cette huile par le profil énantiomérique du citronellal qui la compose. L'huile de mélisse pure contient majoritairement l'énantiomère (R)(+)-Citronellal (98%) par rapport au (S)(-)-Citronellal avec uniquement 2%. Une adultération souvent utilisée est l'ajout d'huiles essentielles riches en citronellal, moins coûteuses, comme huile *Cymbopogon winterianus* (citronnelle) ou *d'Eucalyptus citriodora*, la proportion des énantiomères peut changer jusque [(+)/(–)] à [90% /10%]. L'HE de bergamote (*Citrus aurantium*) possède une composition très particulière, l'huile doit contenir uniquement les énantiomères (R)(-)-Linalool et (R)(-)-Acétate de linalyle, présence qui se vérifie facilement par chromatographie chirale.

9. Le chimiotype Linalol, une molécule incontournable des HE

Le linalol (3, 7-dimethylocta-1, 6-dien-3-ol) est un alcool tertiaire, ce monoterpénol est présent naturellement dans la quasi totalité des huiles essentielles, en concentration plus ou moins importante. Il est composé de deux molécules énantiomères présentes, en différentes proportions, dans les plantes. Les énantiomères présentés dans la Figure 5 possèdent des senteurs différentes, le (S)(+)-Linalol (coriandrol) possède un parfum doux, très différent de celui de l'arôme boisé du (R)(-)-Linalol [116] et leurs seuils de détection olfactifs sont différents. La rotation spécifique des énantiomères rapportée dans la littérature [117] est $[\alpha]_D = -20$ et $+19$.

Le linalol est répertorié comme un agent déodorant/parfumant, son origine est synthétique dans de nombreux produits cosmétiques (60–90%) [118].

Il fait partie des allergènes les plus ciblés de notre environnement [119,120], pourtant, les résultats de recherches montrent que c'est la forme oxydée de cette molécule qui provoquerait des allergies. Le linalol est considéré comme un pré-haptènes dans la mesure où son oxydation par l'oxygène de l'air conduit à formation d'hydroperoxydes [121], qui potentialisent son effet allergisant.

Le linalol est le composant majeur d'un grand nombre d'huiles essentielles en proportion très variable et avec des profils énantiomériques très spécifiques pour chacune d'elle. L'énantiomère (R)(-)-Linalol est le plus courant dans la nature mais la distribution énantiomérique des formes (R)(-) et (S)(+)-Linalol et celles de l'acétate de linalyle sont des indicateurs utiles de contrôle de la pureté de plusieurs huiles essentielles comme pour les HE de lavande, de bergamote ou de coriandre [122].

Une étude sur la distribution énantiomérique des énantiomères du linalol de plusieurs huiles essentielles a été menée [123,124], les principaux résultats sont réunis dans le Tableau 3. On constate que l'énantiomère (R)(-)-Linalol est très majoritaire dans des HE comme le Bois de Ho, *Cinnamomum camphora* CT linalol (>98%), le Bois de rose [125] *Aniba rosaedora* (>90%), le Basilic [126] (*Ocimum basilicum*) (>99%), la Menthe Citronnée *Mentha citrata* (>86%) ou la Lavande vraie (*Lavandula officinalis*) (>97%). L'énantiomère (S)(+)-Linalol est retrouvé avec des excès énantiomériques très importants dans les HE d'Orange douce *Citrus sinensis* (>94%), de Coriandre *Coriandrum sativum* (>88%), de Gingembre Rosko *Zingiber roseum* racines/rhizomes (90.9%), le Faux Poivre (*P. du Timut*) *Zanthoxylum armatum* (>92%), la Cannelle indienne *Cinnamomum tamala* (>99%). Dans le cas de l'HE de coriandre, si le profil énantiomérique présente moins de 81% de (S)(+)-Linalol, l'HE doit être considérée comme frelatée. Pour d'autres HE les deux énantiomères sont présents dans des rapports égaux ou presque, comme l'origan, la rose, le géranium, le lemongrass, le citron et le pamplemousse.

9.1. Activité biologique des énantiomères du linalol

L'influence de la chiralité de la molécule de linalol sur ses propriétés biologiques a fait l'objet de nombreux travaux [127]. Son utilisation dans les

TABEAU 3. Distribution énantiomérique du linalol dans quelques HE

(R)-(-)-linalol majoritaire	%	(S)-(+)-linalol majoritaire	%	Mélange des énantiomères	%
HE Bois de Ho, <i>Cinnamomum camphora</i> CT <i>linalol</i>	>98	HE Orange douce, <i>Citrus sinensis</i> (83.8%)	>94	HE Origan commun <i>Origanum vulgare</i>	44.5% (R) 55.5% (S)
HE Bois de rose, <i>Aniba rosaeodora</i>	>90	HE Coriandre <i>Coriandrum sativum</i> a	88–90	HE Rose de Damas <i>Rosa damascena</i>	56.2% (R) 43.8% (S)
HE Basilic, (<i>Ocimum basilicum</i>)	>99%	HE Gingembre Rosko <i>Zingiber roseum</i> racines/rhizomes	>90,9	HE de lemongrass <i>Cymbopogon flexuosus</i>	41.6% (R) 58.4% (S)
HE Menthe bergamote ou Citronnée <i>Mentha citrata</i>	86–88	HE <i>Faux Poivre</i> (<i>P du Timut</i>) <i>Zanthoxylum</i> <i>armatum</i> , feuille	92	HE géranium <i>Pelargonium graveolens</i>	50.7% (R) 49.3% (S)
HE Lavande vraie (<i>Lavandula officinalis</i>)	>97	HE Cannelle indienne <i>Cinnamomum tamala</i> avec >99%	>99	HE citron (<i>Citrus lime</i>) HE pamplemousse (<i>Citrus paradisi</i>)	Proches du racémique [114,115]

systèmes d'administration de médicaments a été étudiée [128] en 2018 et confirme que ses multiples bénéfices [anti-inflammatoire, antimicrobien, anti-hyperlipidémique, antidépresseur, neuroprotecteur et propriétés anticancéreuses], dépendent principalement du type d'énantiomère, étant donné que le (R)-(-)-Linalol et le (S)-(+)-Linalol sont chimiquement distincts.

L'inhalation de linalol à un groupe d'humains exposés à un stress provoque des réponses physiologiques selon l'énantiomère de la molécule : le (S)-(+)-Linalol agit comme un agent activateur de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque alors que le (R)-(-)-Linalol a un effet contraire sur la fréquence cardiaque. D'autres résultats considèrent cet énantiomère plutôt comme un agent anti-stress [129,130]. L'huile essentielle de lavande composée de plus de 97% de (R)-(-)-Linalol se comporte de la même manière, bien que l'effet de relaxation puisse être également influencé par son arôme caractéristique [131,132]. Chez l'homme, l'inhalation d'huile essentielle de lavande, composée de (R)-(-)-Linalol, provoque une sédation, une relaxation, une réduction de l'agressivité [133]. L'étude montre que cet effet est dépendant de la configuration de la molécule, mais aussi des tâches assignées aux sujets. L'inhalation de (R)-(-)-Linalol après avoir écouté des sons environnementaux produit un effet sédatif associé à une diminution notable des ondes

bêta (ondes cérébrales de 14Hz, correspondant aux activités courantes), tandis qu'après un travail mental, l'inhalation de (R)-(-)-Linalol conduirait plutôt à un état d'agitation et de vigilance ainsi qu'à une augmentation des ondes bêta.

Dans un autre essai, le (S)-(+)-Linalol a eu un effet stimulant sur la fréquence cardiaque, tandis que (R)-(-)-Linalol avait un effet de sédation sur la fréquence cardiaque [134]. Au Brésil, l'HE de bois de rose (*Aniba rosaeodora*) dont la teneur en (R)-(-)-Linalol est proche de 90%, est utilisée en médecine traditionnelle en tant que sédatif, anticonvulsivant et antidépresseur [135]. Ces vertus apaisantes des HE seraient donc liées à la présence majoritaire de l'énantiomère (R)-(-)-Linalol.

Le linalol est une molécule précieuse, à fort potentiel thérapeutique, ses énantiomères constituent des marqueurs dans l'appréciation des saveurs, des parfums mais plus spécialement comme élément de contrôle de l'authenticité des huiles essentielles. Le profil énantiomérique ou « l'énantiotype » constitue un critère fiable d'évaluation de l'origine et de la qualité de l'huile essentielle.

10. Conclusion

Dans cette mise au point, l'importance de la chiralité moléculaire, son impact sur le profil des huiles essentielles ainsi que sur leur activité biologique ont

été présentés. La signature chirale naturelle des HE « énantiotype » s'inscrit dans la continuité du chiralité et fournit des indications précieuses quant aux énantiomères uniques ou multiples au sein d'une même espèce, qui peut servir d'empreinte digitale lorsque l'authentification est un problème.

L'élucidation systématique de la distribution énantiomérique des huiles essentielles apporte une indication fiable et une meilleure visibilité sur les espèces et leurs origines. La connaissance de l'abondance relative de la composition énantiomérique correcte des composés principaux devrait intégrer le processus de normalisation des HE. L'énantiotype peut constituer la meilleure option face aux réglementations diverses de plusieurs pays concernant le statut de substances « naturelles » par rapport aux « non naturelles ».

La configuration de la molécule est un élément clé du contrôle de son interaction avec son récepteur que l'on peut imaginer comme une clé déverrouillant une serrure et, par conséquent, les réponses biologiques et thérapeutiques qui peuvent en résulter. L'insertion de cet aspect stéréochimique fondamental à l'aromathérapie scientifique s'impose, pour une utilisation plus sécuritaire des HE et une meilleure compréhension des mécanismes intervenant sur l'évaluation de l'activité pharmacologique.

Remerciements

Nos remerciements à Madame la Professeure Nadia ARIBI pour sa relecture méticuleuse « non spécialiste » qui a permis sans doute de clarifier certains passages et à Monsieur le Professeur Jean Claude FIAUD pour ses remarques pertinentes.

Références

- [1] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1993, 49-70 pages.
- [2] M. Moghaddam, L. Mehdizadeh, "Chemistry of essential oils and factors influencing their constituents", in *Soft Chemistry and Food Fermentation*, Academic Press, 2017, 379-419.
- [3] M. Zuzarte, L. Salgueiro, "Essential oils chemistry", in *Bioactive Essential Oils and Cancer*, Springer, Cham, 2015, 19-61.
- [4] S. Roman, L. M. Sánchez-Siles, M. Siegrist, *Trends Food Sci. Technol.*, 2017, **67**, 44-57.
- [5] N. Amberg, C. Fogarassy, *Resources*, 2019, **8**, article no. 137.
- [6] J. B. Sharmeen, F. M. Mahomoodally, G. Zengin, F. Maggi, *Molecules*, 2021, **26**, article no. 666.
- [7] B. M. Nadjib, *J. Pharmacol. Clin. Toxicol.*, 2020, **8**, article no. 1138.
- [8] M. I. Böhning, 2020, AROMARC, <http://www.aromarc.com/site/fr/documentation/-81-coronavirus-dosage-huiles-essentielles/>.
- [9] H. Nassim, T. Aissa, *Rev. Algérienne D'Allergol.*, 2021, **6**, 23-31.
- [10] H. Gurden, J.-M. Maillard, 2019, Anosmie.org, <https://www.anosmie.org/@medias/docs/PRO/P.R.O-V1.1F.pdf>.
- [11] T. Hummel, G. Kopal, H. Gudziol, A. J. E. A. Mackay-Sim, *Arch. Oto-Rhino-Laryngol.*, 2007, **264**, 237-243.
- [12] A. M. Ergis, *Rev. de Neuropsychol.*, 2021, **13**, 99-101.
- [13] S. Koyama, K. Kondo, R. Ueha, H. Kashiwadani, T. Heinbockel, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, article no. 8912.
- [14] M. Asif, M. Saleem, M. Saadullah, H. S. Yaseen, R. Al Zazour, *Inflammopharmacology*, 2020, **28**, 1153-1161.
- [15] R. Jahan, A. K. Paul, K. Jannat, M. Rahmatullah, *Nat. Prod. Commun.*, 2021, **16**, article no. 1934578X21996149.
- [16] A. Asdadi, A. Hamdouch, S. Gharby, L. M. I. Hassani, *J. Anal. Sci. Appl. Biotechnol.*, 2020, **2**, 67-72.
- [17] P. K. Yadalam, K. Varatharajan, K. Rajapandian, P. Chopra, D. Arumuganainar, T. Nagarathnam, T. Madhavan, *Front. Chem.*, 2021, **9**, 86.
- [18] S. Sardari, A. Mobaiend, L. Ghassemifard, K. Kamali, N. Khavasi, *J. Adv. Med. Biomed. Res.*, 2021, **29**, 83-91.
- [19] T. T. A. My, H. T. P. Loan, N. T. T. Hai, L. T. Hieu, T. T. Hoa, B. T. P. Thuy, N. T. A. Nhung, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 6312-6320.
- [20] B. T. P. Thuy, T. T. A. My, N. T. T. Hai, L. T. Hieu, T. T. Hoa, H. T. P. Loan, N. T. A. Nhung, *ACS Omega*, 2020, **5**, 8312-8320.
- [21] S. Panyod, C. T. Ho, L. Y. Sheen, *J. Tradit. Complement. Med.*, 2020, **10**, 420-427.
- [22] R. B. Malabadi, K. P. Kolkar, N. T. Meti, R. K. Chalannavar, *Biomedicine*, 2021, **41**, 181-184.
- [23] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1848, **24**, 442-459.
- [24] J. Valnet, *Aromathérapie : Traitement des maladies par les essences des plantes*, Maloine S.A. Editeur, Paris, 1984, 544 pages.
- [25] P. Franchomme, R. Jollois, D. Pénéol, *L'aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques*, Édition Roger Jollois, Limoges, 2001.
- [26] P. Franchomme, *La science des huiles essentielles médicinales*, Trédaniel, G., Paris, 2015.
- [27] A. Zhiri, D. Baudoux, *Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies*, Éditions Inspir, Luxembourg, 2005.
- [28] F. Couic Marinier, A. Touboul, *Le guide terre vivante des huiles essentielles*, Terre vivante, Rhone-Alpes, France, 2020.
- [29] P. Franchomme, P. Daniel, *L'aromathérapie exactement*, Jollois Éditeur, Marseille, France, 1990, 490 pages.
- [30] P. Franchomme, *L'aromathérapie : thérapeutique de pointe en médecine naturelle*, Amyris Edit, Luxembourg, 1999, 231 pages.
- [31] M. I. Böhning, *Phytotherapie*, 2011, **9**, 33-37.
- [32] R. Tisserand, M. Valussi, A. Cont, E. J. Bowles, *Int. J. Prof. Holist. Aromather.*, 2018, **7**, 7-61.
- [33] A. Somogyi, F. Bochner, D. Foster, *Aust. Prescr.*, 2004, **27**, 109-113.
- [34] V. A. Tverdislov, E. V. Malyshko, *Symmetry*, 2020, **12**, article no. 587.
- [35] D. Winogradoff, P. Y. Li, H. Joshi, L. Quednau, C. Maffeo, A. Aksimentiev, *Adv. Sci.*, 2021, **8**, article no. 2003113.

- [36] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.*, 2006, **2**, 85-100.
- [37] Food and Drug Administration, 1992, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-new-stereoisomeric-drugs>.
- [38] Agence Européenne des Médicaments, rapport Européen Public d'Evaluation (EPAR), 2019, Thalidomide Celgene, disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/thalidomide-celgene-epar-medicine-overview_fr.pdf.
- [39] E. R. Francotte, *J. Chromatogr. A*, 2001, **906**, 379-397.
- [40] B. Chankvetadze, G. Blaschke, *J. Chromatogr. A*, 2001, **906**, 309-363.
- [41] H. B. Kagan, M. Tabart, *Actual. Chim.*, 2015, **393**, 31-38.
- [42] S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 7005-7022.
- [43] M. Eichelbaum, A. S. Gross, "Stereochemical aspects of drug action and disposition", in *Advances in Drug Research*, vol. 28, Academic Press, London, 1996, 1-64.
- [44] A. Mann, C.-G. Wermuth, *Med. Sci.*, 2001, **17**, 1230-1232.
- [45] M. Lahlou, *Flavour Fragr. J.*, 2004, **19**, 159-165.
- [46] T. Dalal, N. Gupta, R. Haddad, *Commun. Biol.*, 2020, **3**, 1-12.
- [47] M. A. Phelouzat, *Protéines à la Une*, 2005.
- [48] M. Laska, P. Teubner, *Chem. Senses*, 1999, **24**, 161-170.
- [49] V. S. Pragadheesh, C. S. Chanotiya, S. Rastogi, A. K. Shasany, *Phytochemistry*, 2017, **140**, 83-94.
- [50] R. Kumar, S. Sharma, S. Sood, V. K. Agnihotri, B. Singh, *Sci. Hortic.*, 2013, **154**, 102-108.
- [51] T. Yamamoto, A. Shimada, T. Ohmoto, H. Matsuda, M. Ogura, T. Kanisawa, *Flavour Fragr. J.*, 2004, **19**, 121-133.
- [52] H. Asao, H. Sakauchi, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 537-541.
- [53] M. Wüst, A. Mosandl, *Eur. Food Res. Technol.*, 1999, **209**, 3-11.
- [54] P. Kreis, A. Mosandl, *Flavour Fragr. J.*, 1992, **7**, 199-203.
- [55] T. Yamamoto, H. Matsuda, Y. Utsumi, T. Hagiwara, T. Kanisawa, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9077-9080.
- [56] G. Ohloff, "Odorous Properties of Enantiomeric Compounds", in *Olfaction and Taste* (D. Schneider, éd.), Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 1972, 156-160.
- [57] M. H. Boelens, H. Boelens, L. J. Van Gemert, *Perfum. Flavor.*, 1993, **18**, 1-15.
- [58] R. Bentley, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4099-4112.
- [59] U. J. Meierhenrich, J. Golebiowski, X. Fernandez, D. Cabrol-Bass, *Actual. Chim.*, 2005, **289**, 29-40.
- [60] A. Sharma, R. Kumar, I. Aier, R. Semwal, P. Tyagi, P. Varadwaj, *Cur. Neuropharmacol.*, 2019, **17**, 891-911.
- [61] J. C. Leffingwell, 2003, Leffingwell & Associates[on-line]: www.leffingwell.com/chirality/linalool.htm. [Revisado el 28 de mayo de 2006].
- [62] A. Stepanyuk, A. Kirschning Beilstein, *J. Org. Chem.*, 2019, **15**, 2590-2602.
- [63] K. H. Engel, *J. Agric. Food Chem.*, 2020, **68**, 10265-10274.
- [64] S. Okur, P. Qin, A. Chandresh, C. Li, Z. Zhang, U. Lemmer, L. Heinke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 3566-3571.
- [65] A. Sharma, R. Kumar, I. Aier, R. Semwal, P. Tyagi, P. Varadwaj, *Curr. Neuropharmacol.*, 2019, **17**, 891-911.
- [66] E. T. Theimer, T. Yoshida, E. M. Klaiber, *J. Agric. Food Chem.*, 1977, **25**, 1168-1177.
- [67] C. C. Licon, G. Bosc, M. Sabri, M. Mantel, A. Fournel, C. Bushdid, M. Bensafi, *PLoS Comput. Biol.*, 2019, **15**, article no. e1006945.
- [68] H. G. Haring, F. Rijkens, H. Boelens, A. Van der Gen, *J. Agric. Food Chem.*, 1972, **20**, 1018-1021.
- [69] M. H. Boelens, H. Boelens, L. J. van Gemert, *Perfum. Flavor.*, 1993, **18**, 1-15.
- [70] R. Croteau, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 929-954.
- [71] S. F. Van Vuuren, *J. Ethnopharmacol.*, 2008, **119**, 462-472.
- [72] S. Gafner, A. Dowell, "Tea tree oil laboratory guidance document", in *Botanical Adulterants Prevention Program*, ABC-AHPNCNPR, Austin, TX, USA, 2018, 1-7.
- [73] A. Keszei, Y. Hassan, W. J. Foley, *J. Chem. Ecol.*, 2010, **36**, 652-661.
- [74] J. J. Brophy, L. A. Craven, J. C. Doran, "Melaleucas: their Botany", in *Essential Oils and Uses*, Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR), Canberra, ACT, Australia, 2013.
- [75] S. J. Greay, D. J. Ireland, H. T. Kissick, P. J. Heenan, C. F. Carson, T. V. Riley, M. W. Beilharz, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, **66**, 1095-1102.
- [76] C. F. Carson, K. A. Hammer, T. V. Riley, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, **19**, 50-62.
- [77] ISO, "Essential oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (Tea Tree oil)", Tech. report, 2017.
- [78] N. W. Davies, T. Larkman, P. J. Marriott, I. A. Khan, *J. Agric. Food Chem.*, 2016, **64**, 4817-4819.
- [79] F. V. M. Souza, M. B. da Rocha, D. P. de Souza, R. M. Marçal, *Fitoterapia*, 2013, **85**, 20-24.
- [80] N. G. Lima, D. P. De Sousa, F. C. F. Pimenta, M. F. Alves, F. S. De Souza, R. O. Macedo, R. N. De Almeida, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2013, **103**, 450-454.
- [81] A. C. de Groot, E. Schmidt, *Contact Dermat.*, 2016, **75**, 129-143.
- [82] R. Shellie, L. Mondello, G. Dugo, P. Marriott, *Flavour Fragr. J.*, 2004, **19**, 582-585.
- [83] K. K. Aggarwal, S. P. S. Khanuja, A. Ahmad, T. R. Santha Kumar, V. K. Gupta, S. Kumar, *Flavour Fragr. J.*, 2002, **17**, 59-63.
- [84] M. Snoussi, E. Noumi, N. Trabelsi, G. Flamini, A. Papetti, V. De Feo, *Molecules*, 2015, **20**, 14402-14424.
- [85] W. M. Coleman III, B. M. Lawrence, *J. Chromatogr. Sci.*, 2000, **38**, 95-99.
- [86] S. Lafhal, I. Bombarda, N. Dupuy, M. Jean, K. Ruiz, P. Vanloot, N. Vanthuynne, *J. Chromatogr. A*, 2020, **1610**, article no. 460568.
- [87] A. Carrasco, R. Martinez-Gutierrez, V. Tomas, J. Tudela, *Planta Med.*, 2016, **82**, 163-170.
- [88] D. Juchelka, A. Steil, K. Witt, A. Mosandl, *J. Essent. Oil Res.*, 1996, **8**, 487-497.
- [89] I. Bonaccorsi, D. Sciarone, L. Schipilliti, A. Trozzi, H. A. Fakhry, G. Dugo, *Nat. Prod. Commun.*, 2011, **6**, article no. 1934578X1100600723.
- [90] G. Dugo, I. Bonaccorsi, D. Sciarone, R. Costa, P. Dugo, L. Mondello, H. A. Fakhry, *J. Essent. Oil Res.*, 2011, **23**, 45-59.
- [91] I. Bonaccorsi, D. Sciarone, A. Cotroneo, L. Mondello, P. Dugo, G. Dugo, *Rev. Bras. Farmacogn.*, 2011, **21**, 841-849.
- [92] E. H. B. Ndiaye, M. T. Gueye, I. Ndiaye, S. M. Diop, M. B. Diop,

- A. Thiam, G. Lognay, J. Essent, *Oil Bear. Plants*, 2017, **20**, 820-834.
- [93] A. Nunes Wolffenbuttel, A. Zamboni, M. Kerpel dos Santos, B. Tassi Borille, O. Americo Augustin, K. de Cassia Mariotti, R. Pereira Limberger, *Nat. Prod. J.*, 2015, **5**, 14-27.
- [94] M. J. Velázquez-Nuñez, R. Avila-Sosa, E. Palou, A. López-Malo, *Food Control*, 2013, **31**, 1-4.
- [95] P. Dugo, C. Ragonese, M. Russo, D. Sciarrone, L. Santi, A. Cotroneo, L. Mondello, *J. Sep. Sci.*, 2010, **33**, 3374-3385.
- [96] D. Lorenzo, D. Paz, P. Davies, J. Villamil, R. Vila, S. Cañigual, E. Dellacassa, *Flavour Fragr. J.*, 2004, **19**, 303-307.
- [97] M. Sawamura, *Citrus Essential Oils: Flavor and Fragrance*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 2011.
- [98] V. Schubert, A. Dietrich, T. Ulrich, A. Mosandl, *Z. Naturforsch. C*, 1992, **47**, 304-307.
- [99] A. Farshbaf-Khalili, M. Kamalfard, M. Namadian, *Complement Ther. Clin. Pract.*, 2018, **31**, 132-138.
- [100] G. C. Neto, J. E. F. Braga, M. F. Alves, L. C. de Morais Pordeus, S. G. Dos Santos, M. T. Scotti, M. F. F. Diniz, *Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 2017, **2017**, 1-8.
- [101] J. Lehrner, G. Marwinski, S. Lehr, P. Jöhren, L. Deecke, *Physiol. Behav.*, 2005, **86**, 92-95.
- [102] E. Heuberger, T. Hongratanaworakit, C. Bohm, R. Weber, G. Buchbauer, *Chem. Senses*, 2001, **26**, 281-292.
- [103] G. H. Seol, H. S. Shim, P. J. Kim, H. K. Moon, K. H. Lee, I. Shim, S. S. Min, *J. Ethnopharmacol.*, 2010, **130**, 187-190.
- [104] M. E. A. Said, P. Vanlout, I. Bombarda, J. V. Naubron, A. Aamouche, M. Jean, N. Vanthuyne, N. Dupuy, C. Roussel, *Anal. Chim. Acta*, 2016, **903**, 121-130.
- [105] D. El Montassir, A. Aamouche, N. Vanthuyne, M. Jean, P. Vanlout, M. Taourirte, N. Dupuy, C. Roussel, *J. Sep. Sci.*, 2013, **36**, 832-839.
- [106] M. E. A. Said, M. Militello, S. Saia, L. Settanni, A. Aleo, C. Mamma, I. Bombarda, C. Vanlout, C. Roussel, N. Dupuy, *Chem. Biodiversity*, 2016, **13**, 1095-1102.
- [107] M. E. A. Said, I. Bombarda, J. V. Naubron, P. Vanlout, M. Jean, A. Cheriti, N. Dupuy, C. Roussel, *Chirality*, 2017, **29**, 70-79.
- [108] K. Ng, S. W. Linder, *J. Chromatogr. Sci.*, 2003, **41**, 460-466.
- [109] A. S. Kaplitz, M. E. Mostafa, S. A. Calvez, J. L. Edwards, J. P. Grinias, *J. Sep. Sci.*, 2021, **44**, 426-437.
- [110] B. Chankvetadze, *Trends Anal. Chem.*, 2021, article no. 116332.
- [111] D. M. Rasheed, A. Serag, Z. T. A. Shakour, M. Farag, *Talanta*, 2020, article no. 121710.
- [112] K. H. C. Baser, G. Buchbauer, *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2009.
- [113] ISO, "Huile essentielle de *Melaleuca*, type terpinèn-4-ol (huile essentielle de Tea Tree) — Amendement 1 : Distribution énantiomérique", Tech. report, International Organization for Standardization (ISO), 2018.
- [114] L. Mondello, M. Catalfamo, P. Dugo, G. Dugo, *J. Microcolumn Sep.*, 1998, **10**, 203-212.
- [115] C. Frank, A. Dietrich, U. Kremer, A. Mosandl, *J. Agric. Food Chem.*, 1995, **43**, 1634-1637.
- [116] B. Bonnländer, R. Cappuccio, F. S. Liverani, P. Winterhalter, *Flavour Fragr. J.*, 2006, **21**, 637-641.
- [117] N. J. Rahway, *The Merck Index*, 11th éd., Merck & Co., Inc., USA, 1989.
- [118] K. Cal, M. Krzyzaniak, *J. Dermatol. Sci.*, 2006, **42**, 265-267.
- [119] N. H. Bennike, N. B. Oturai, S. Müller, C. S. Kirkeby, C. Jørgensen, A. B. Christensen, C. Zachariae, J. D. Johansen, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018, **32**, 79-85.
- [120] W. Uter, K. Yazar, E. M. Kratz, G. Mildau, C. Lidén, *Contact Derm.*, 2013, **69**, 335-341.
- [121] J. Bråred Christensson, K. E. Andersen, M. Bruze, J. D. Johansen, B. Garcia-Bravo, A. Gimenez Arnau, C. L. Goh, R. Nixon, I. R. White, *Contact Derm.*, 2012, **67**, 247-259.
- [122] E. N. Renaud, D. J. Charles, J. E. Simon, *J. Essent. Oil Res.*, 2001, **13**, 269-273.
- [123] H. Casabianca, J. B. Graff, V. Faugier, F. Fleig, C. Grenier, *J. High Resolut. Chromatogr.*, 1998, **21**, 107-112.
- [124] C. S. Chanotiya, A. Yadav, *Nat. Prod. Commun.*, 2009, **4**, article no. 1934578X0900400424.
- [125] C. S. Sell, in *The Chemistry of Fragrances. From Perfumer to Consumer* (C. S. Sell, éd.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2nd éd., 2003, 54-63.
- [126] U. Ravid, E. Putievsky, I. Katzir, E. Lewinsohn, *Flavour Fragr. J.*, 1997, **12**, 293-296.
- [127] A. C. Aprotosoiaie, M. Hăncianu, I. I. Costache, A. Miron, *Flavour Fragr. J.*, 2014, **29**, 193-219.
- [128] I. Pereira, P. Severino, A. C. Santos, A. M. Silva, E. B. Souto, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 2018, **171**, 566-578.
- [129] M. Höferl, S. Krist, G. Buchbauer, *Planta Med.*, 2006, **72**, 1188-1192.
- [130] K. Kuroda, N. Inoue, Y. Ito, K. Kubota, A. Sugimoto, T. Kakuda, T. Fushiki, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2005, **95**, 107-114.
- [131] S. Howard, B. M. Hughes, *Br. J. Health Psychol.*, 2008, **13**, 603-617.
- [132] M. Toda, K. Morimoto, *Arch. Oral Biol.*, 2008, **53**, 964-968.
- [133] C. Dobetsberger, G. Buchbauer, *Flavour Fragr. J.*, 2011, **26**, 300-316.
- [134] M. Höferl, S. Krist, G. Buchbauer, *Planta Med.*, 2006, **72**, 1188-1192.
- [135] E. R. Q. Dos Santos, C. S. F. Maia, E. A. F. Junior, A. S. Melo, B. G. Pinheiro, J. G. S. Maia, *J. Ethnopharmacol.*, 2018, **212**, 43-49.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Morgane Bas, Felipe Hernández and J. Pablo Huidobro-Toro

Architecture of the molecules of life, a contribution of Louis Pasteur to molecular pharmacology; opportunities for adrenergic pharmacology developments

Volume 23, issue 1 (2020), p. 3-16

Published online: 6 May 2020

<https://doi.org/10.5802/crchim.2>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



*Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte*
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Full Length Article / *Article original*

Architecture of the molecules of life, a contribution of Louis Pasteur to molecular pharmacology; opportunities for adrenergic pharmacology developments

Morgane Bas[®] ^a, Felipe Hernández^a and J. Pablo Huidobro-Toro^{®*}, ^a

^a Laboratorio de Farmacología de Nucleótidos, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, y Centro de Nanociencias y Nanotecnología, CEDENNA, Universidad de Santiago de Chile Santiago, Alameda 3363, Estación Central, Santiago, Chile.

E-mail: juan.garcia-huidobro@usach.cl.

Abstract. When Louis Pasteur observed para tartaric acid crystals under the microscope, he noted right- and left-handed tiny crystals, which when manually separated resulted in the same optical activity but of opposite sign. This seminal observation was correctly interpreted indicating that para tartaric acid was the mixture of two different molecules: a finding that was later recognised as an essential code of molecular pharmacology based on the 3D spatial configuration of molecules. An immediate application of this concept refers to natural products such as morphine or ephedrine, both of which have the precise stereochemistry to fit and selectively activate the μ -opiate receptor or α -adrenoceptor mechanisms, respectively, and their associated intracellular signalling mechanisms. In this essay, we review the past, present and future of stereochemistry notions and its significance for adrenergic pharmacology, highlighting the relevance of optical isomers of sympathomimetics or β -adrenoceptor antagonists. The principle of optical activity revealed by Pasteur challenges the pharmaceutical industry to identify biologically active chemicals identifying the relevant stereochemical isomer responsible for drug efficacy and safety. It is no overstatement that pain is alleviated worldwide by a single stereochemical morphine isomer, that is synthesised by the poppy plant, which interacts stereospecifically with the relevant opioid receptor(s) highlighting Pasteur's brilliant discovery to the principles of molecular pharmacology.

Keywords. Optical activity, Pasteur, Optical asymmetry, Stereochemistry, Adrenergic drug enantiomers, Racemic drugs, Molecular pharmacology stereoisomers.

Manuscript received 9th August 2019, revised and accepted 19th November 2019.

* Corresponding author.

1. The historical emergence of the stereochemistry concept

For centuries humans have used botanical extracts as a medical source. Only during the past century, with the consolidation of a vigorous pharmaceutical industry, the development of drugs by industrial synthesis prevailed over natural product discoveries. Notwithstanding, up to our days, the proper stereoselective synthesis of morphine, the golden standard opioid analgesic, is too laborious and expensive, so it is obtained from poppies; vast plantations are cultivated in eastern Asia to produce *opium*, from where morphine is extracted and crystallised. This opiate has five chiral centres; but the poppy plant synthesises only one of the possible stereochemical isomers, that with high affinity for the opiate receptors. Knowing the spatial configuration of a drug molecule is an essential step to understand drug interactions with biological receptors. Pasteur, through his brilliant and laborious investigation on tartaric acids over 170 years ago, paved the road to reveal the 3D spatial configuration of molecules: an essential code of the architecture of living molecules. This principle is a crucial concept critical for drug design. It is no overstatement that pain-relieving, hypertension, asthma, mental diseases and infectious diseases, to name some clinical conditions, are massively treated with optically active drugs, highlighting the influence of Pasteur's contributions to modern pharmacodynamics.

1.1. Pasteur, a pioneer biochemist and a modern biotechnologist

Pasteur was born in Dole (Jura, France) in 1822. He began his scientific formation as a physicist and a chemist; along his career he succeeded in studying numerous topics in all of which he demonstrated creativity, innovation and provided scientific answers as a prototype of a modern biotechnologist. Early in his career he played an essential role in the understanding of molecular asymmetry providing the scaffold for the understanding of life's spatial molecular structures [1–3]. Years later, Pasteur became interested in the fermentation of spirits and wines and discovered the involvement of yeast and microorganisms in the fermentation process [4,5]. These observations questioned the dominant theory of spontaneous

generation, a concept passionately defended by L. Spallanzani (1729–1799), which prevailed to his days. He meticulously demonstrated that killing environmental germs, which he latter associated with wine fermentation, stopped food spoilage [4]. A variant allows to preserve milk from acidification, inventing a heating process that keeps his name; this procedure is known worldwide as milk pasteurisation, a procedure currently used by the dairy industry to prolong the half-life of milk and its derivatives. Moreover, and based on his increasing interest on microorganisms and human disease, Pasteur succeeded in creating vaccines for cholera, rabies and anthrax [6–8], highlighting contributions to microbiology and modern biotechnology.

Notwithstanding the multiple contributions of Pasteur to modern medicine, this essay will focus on his influence on the understanding of the spatial architecture of living molecules and his decisive inspiration to the fundamentals of molecular pharmacology development. This essay reviews the development of optically active adrenergic agonists and antagonists as a heritage to modern therapeutics.

1.2. From crystals to the 3D spatial configuration, Pasteur investigated the optical activity of molecules, laying the foundations of stereochemistry and chirality

Light polarisation is an essential concept to understand the bases of optically active isomers. Quartz was first observed to deviate light; by 1809, a French physicist Malus (1775–1812) discovered the light polarisation principle [9]. An exciting debate ensued about the nature of this effect as applied to the study of chemicals in solution. Biot (1774–1862), a French physicist, affirmed that the optical activity of a chemical can be neutralised by an opposed activity [10], inferring correctly that the optical activity of a compound in solution depends on its crystalline structure [11,12]. Decades thereafter, Mitscherlich described crystal isomorphisms while investigating why salt solutions of tartaric and para tartaric acids ($C_4H_6O_6$) differ in optical activity. As a mineralogist, he compared the crystal forms of the corresponding salts and noted differences in their morphologies, a finding that was not further investigated. The acid solutions of these chemicals, although apparently identical based on the same and equal proportion of

atomic composition, differed in optical activity since only tartaric acid was optically active while para tartaric was not [13].

This unexplained observation set a paradox that attracted young Pasteur's imagination. He wanted to understand why two apparently identical compounds, tartaric and para tartaric acids, differed in optical activity. Based on Mitscherlich's observations [13], plus the notion that optical activity depends on crystalline structure, he reasoned that para tartaric acid crystals must be a mixture of compounds which annulled each other's optical activity. To prove his thesis, Pasteur used a microscope to observe the crystals of para tartaric and tartaric acid; he noted two different crystal morphologies [1–3] as reported previously by Mitscherlich. Manually, he undertook the painstaking job of separating these crystals (Figure 1) and analysed the optical activity of each crystal type distinctly. He observed that the two types of para tartaric acid crystals had the same optical activity but of opposite signs; he concluded that para tartaric acid solutions were optically inactive because the activity of one type of molecules cancelled the activity of the other. In contrast, tartaric acid was optically active and was composed of a single crystal population. This observation explained and accounted for the observation that para tartaric acid was optically inactive, resolving the inconsistency. This result allowed to further infer that the optical activity of asymmetric molecules is due to their spatial atomic arrangements, as summarised by [11,12]. Furthermore, this critical observation illuminated a prepared mind to predict the relevance of optical activity for living molecules. In his dissertation memoir [1], he wrote: "*la dissymétrie paraît être une nécessité de la constitution des molécules qui se sont édifiées sous l'influence de la vie*", which in English reads, dissymmetry seems to be a necessity of the constitution of the molecules which were built under the influence of life.

Although Pasteur's discovery solved the para tartaric paradox, a complete understanding of Pasteur's discovery in terms of spatial molecular configurations required a deeper grounding in spatial molecular geometry, a proposal that evolved only 25 years later. In 1874, two independent publications by Van't Hoff [14] and Le Bel [15] raised the theory of stereoisomerism which explained the spatial configuration of the C atom, raising the no-

tion of optical isomers based on different C atom substituents. This proposal vigorously boosted the modern view that the 3D geometry of asymmetric carbon atoms, as in tartaric acids, is represented as a tetrahedron, with four different radical substituents [16]. Some decades later, Thomson, also known as Lord Kelvin [17], coined the term chiral centres (from the Greek, *chiral* for hand) referring to asymmetric atoms which have different atomic substituents, deciphering that stereoisomers cannot be superposed, mimicking mirror images. The notion of optical asymmetry known to Pasteur has been substituted by chirality, a notion that gave a powerful 3D structural support to stereochemistry, a view which prevails nowadays.

The notion of chiral centres expanded over the years from the C atom to include atoms such as S or N or even those in metal complexes. Werner realised early during the XX century that optical activity also occurred among inorganic complexes [18]. In fact, the octahedral conformation of transition metal coordinates was demonstrated to be optically active. These findings originated octahedral molecular geometry giving rise to the theory of metal coordination, for which Werner was awarded the Nobel Prize in Chemistry in 1913. Cr(III), Co(III) or even Pt(IV) under special conditions, form optically active chiral complexes [19]. Based on these fundamentals, it is no surprise that drugs based on S or N chiral centres are currently used, such as omeprazole and its active isomer, esomeprazole, which is the prototype of modern "prazoles" successfully used for ulcers treatment based on selective H⁺/K⁺ pump inhibition. Similarly, N-based synthetic opiates with chiral centres give rise to clinical relevant optimal isomers [16].

2. Principles of stereochemistry and its application to adrenergic pharmacology: the case of natural and synthetic drugs

2.1. Definition

Stereochemistry (from the Greek *stereos*, space) deals with the spatial conformation of compounds with the same molecular formula but differing in spatial structure; these compounds are referred as stereoisomers (from the Greek *isos*, equal and *meros*, part). Stereoisomers contain the same number and types of atoms, but the atoms are spatially oriented

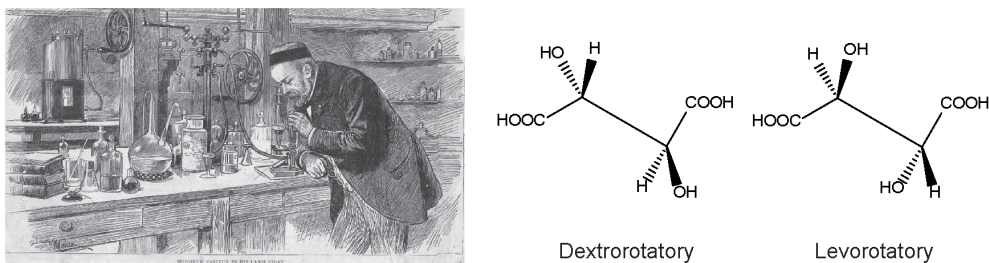


Figure 1. Pasteur manually separated tartaric acid crystals. Left panel shows an etching portrait of Pasteur observing under the microscope tartaric acid salt crystals obtained during the wine fermentation process. Right panel shows the tartaric acid stereoisomers: dextrorotatory (from the latin *dexter*, right) and levorotatory (from latin *laevus*, left), referring to the polarised light rotation. Pasteur demonstrated that para tartaric acid was the racemic mixture of both dextro- and levorotatory crystals, in equal quantities, explaining why para tartaric acid was optically inactive.

in differing ways. Two types of stereoisomers are known: **conformation isomers**—the same molecule but in different spatial arrangements; these isomers have identical chemical and physical properties; they are difficult to separate from each other except for interactions with another stereochemical isomer; and **configuration isomers**—distinct molecules with different physical and chemical properties, despite having identical atomic composition.

2.2. Differentiating enantiomers from diastereoisomers; the art of chirality

Enantiomers (from the Greek *enantio*, meaning opposite and *meros*, parts) are configuration stereoisomers, which cannot be superposed in the mirror; therefore, these compounds are mirror images of each other. This property is called chirality (from the Greek hand). A molecule with a chiral centre does not have a symmetry plane. As an example of a prominent psychoactive drug with a chiral centre, amphetamine (a family member of potent brain stimulants) and its enantiomers are shown in Figure 2. The dextro isomer is a central nervous system stimulant widely used as a recreational drug nowadays, but in the past, it was used by soldiers to endure physical strength, while its enantiomer is markedly less active. Enantiomers have identical chemical and physical properties, apart from the power of rotating polarised light in opposite directions: one is positive while the other is a negative polarised light rotator. The isomer that rotates polarised light to the right side is also known as dextrorotatory D (+), whereas

the other, which turns polarised light to the left side, is known as levorotatory L (-), a notation created by Fischer, based on Le Bel and Van't Hoff proposal of stereoisomerism. Fisher was awarded the Nobel Prize in Chemistry (1902) for discovering, among other issues, the absolute configuration of D (+)-glucose, a main carbohydrate energy source for most cells from bacteria to humans. Moreover, based on spatial chemical configurations and on sugars' interaction with proteins, he proposed the “lock and key” principle [20], which prevailed for over 70 years. This theory was later modified by Koshland [21], who reviewed the salient features of the lock and key versus the induced fit theory, stressing that in the interaction of ligands with proteins, each induces a reciprocal conformational change to allow meaningful biological responses.

Later studies concluded that the power of polarised light rotation depends on chiral carbon substitutes. Amino acids, the building blocks of proteins (from bacteria to humans), belong to the L (-) series, with only minor exceptions; racemases convert L-amino acids to their D (+) stereoisomer in those very exceptional cases. Since proteins are constructed with L-amino acids, these macromolecules are asymmetric in nature, allowing stereoselective ligand binding—a principal pillar of life [22]. Enantiomers may have one or more than one chiral centre allowing differentiation between two absolute conformations: R for *rectus*, or S for the *sinister* conformation. This absolute conformation depends on the priority order of the substituents of the chiral centre, a nomenclature established by Cahn *et al.* [23].

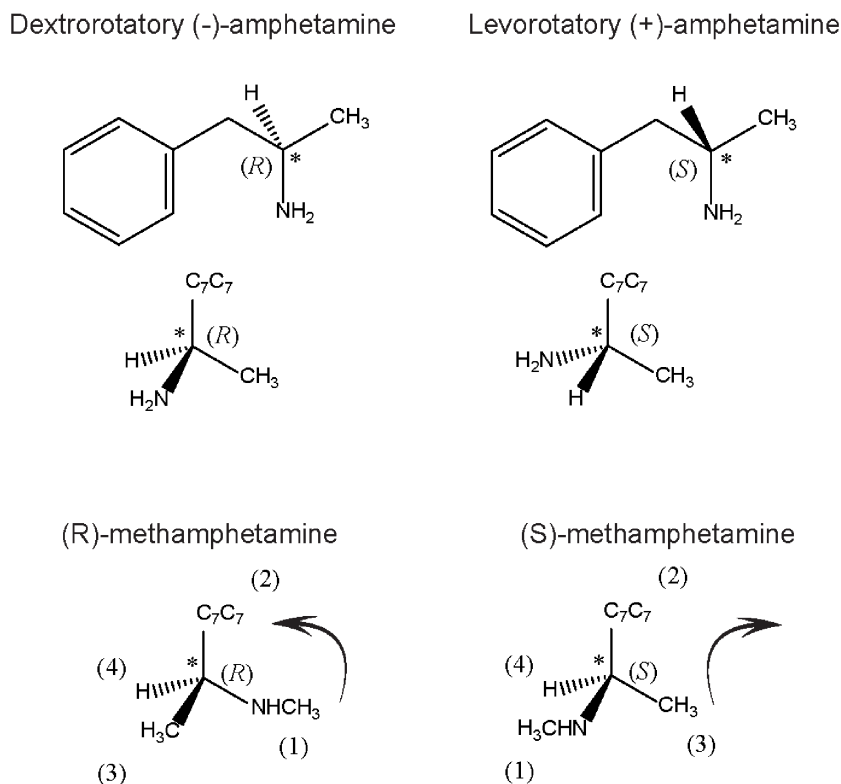


Figure 2. Spatial configuration of amphetamine and methamphetamine, two potent psycho stimulants.

Amphetamine enantiomers: on the left is its levorotatory form, corresponding to (S)-amphetamine configuration; on the right the dextrorotatory form, corresponding to (R)-amphetamine. The tetrahedral representation of each molecule is shown in the middle figure panel. The major stimulant amphetamine effect is due to the R-isomer which is 4–10 times more potent than the L-enantiomer. Bottom part shows methamphetamine, using Cahn and Ingold's rules: the priority group is the secondary amine group, followed by the aromatic- C_7H_7 and finally the methyl group. According to the disposition of each substituent, the rotation is not the same. To the left, the rotation is clockwise, (S) conformation, to the right, anticlockwise rotation (R) conformation.

Racemic mixtures have equal proportions of the (+) and (-) optical isomers; racemic solutions lack optical activity as with Pasteur's para tartaric crystals [16]. Racemic mixtures are relevant to medicine since many chiral drugs are commercialised as racemates; with few exceptions stereoisomers are formulated separately as will be discussed. Usually, only one of the enantiomers carries the pharmacological activity, while the other is inactive, or even may cause non-specific side effects [22].

Diastereomers (from the Greek *dia*, through or apart, *stereos*, space and *meros*, parts) are isomers that have more than one stereocentre and can be chemically separated. Ephedrine (drug used as a

mild bronchodilator, component of several decongestant mixtures) has two chiral centres and therefore four isomers, only one of which has therapeutic activity. Ephedrine's enantiomers and diastereomers are shown in Figure 3. A pair of diastereomers, as opposite to enantiomers, have distinct physical properties and similar, but not identical, chemical properties. Compounds with a carbon-carbon double bond are famous for their *cis* (latin *on this side*) and *trans* (latin for *across*) configurations which are geometric diastereomers; an interesting example for biology is the process of vision which depends on light-governed *cis-trans* retinaldehyde transitions [24].

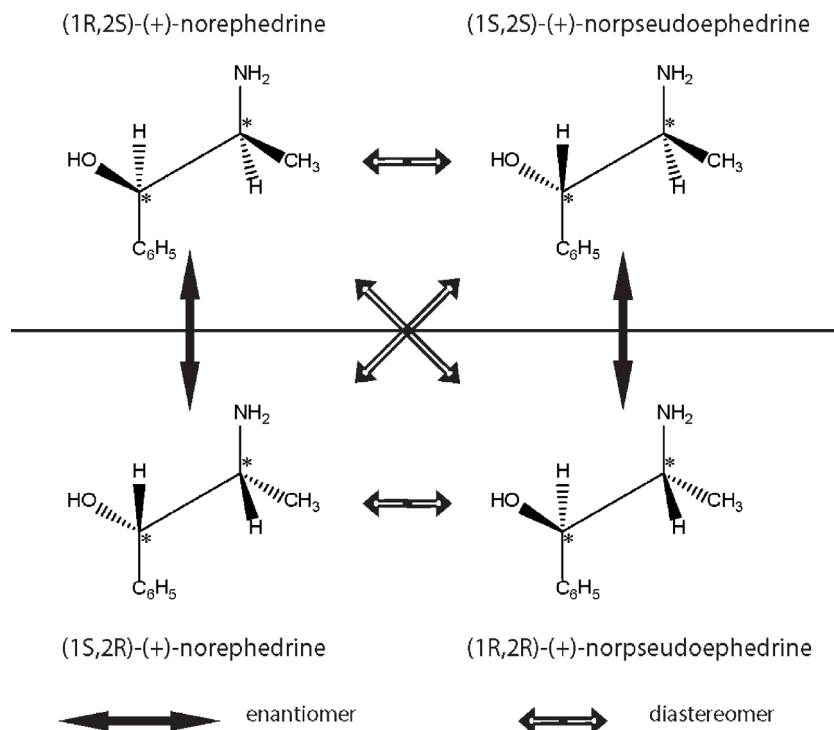


Figure 3. Representation of enantiomers and diastereoisomers of the natural product ephedrine, the popular Chinese Ma Huang plant. Only one of the isomers is synthesised by the plant and used as a medicinal component of decongestants used to alleviate common cold. The configuration of enantiomers and diastereoisomers are shown diagrammatically.

3. Stereochemistry and autonomic pharmacology

3.1. Applications of stereochemistry to autonomic pharmacology

It took over half a century before optical activity enlightened drug action principles, or in other words, before the Pasteur principles found a solid pharmacological application. In 1904, Cushny, a British chemist and pharmacist, published a series of seven papers describing the pharmacology of *levo*-hyoscyamine (*levo*-atropine) or *levo*-hyoscyne (scopolamine) compared to racemic hyoscyamine (atropine) [25,26]. These drugs evidenced different potencies as antimuscarinic agents in the frog heart but differed in central stimulant potencies, evidencing for the first time that optical isomers differed in pharmacological potencies, although a sound explanation was lacking [27,28]. Years later, Ahlquist

(1948) proposed that the actions of natural noradrenaline and adrenaline are mediated by adrenoceptors, the classic α - and β -receptors [29]. Natural noradrenaline and adrenaline are levorotatory, 100–300 times more potent than the corresponding dextrorotatory isomers as α - or β -adrenoceptor agonists, respectively. These seminal observations, published about 100 years after Pasteur's proposal, led the way to the molecular aspects of autonomic pharmacology and optical activity in particular [28].

Almost simultaneously biochemical evidence showed the relevance of stereoisomer substrates for enzymatic reactions and protein constitution. Proteins, including enzymes, transporters, biological receptors and other relevant biomolecules, are asymmetric because of chiral amino acids. The interaction between any ligand molecule, endogenous or exogenous, and proteins is therefore stereoselective. For example, D (+) glucose is the preferred substrate of glucokinase or glucose transporters (GLUTs),

Table 1. Dissociation constants (Kd), an indication of relative receptor affinities, for human β_1 - and β_2 -adrenoceptors

Drug	Active form	Dissociation constant (β_1)	Dissociation constant (β_2)
Noradrenaline	(R)-adrenaline	-5.74 ± 0.03	-5.41 ± 0.07
Adrenaline	(R)-adrenaline	-5.15 ± 0.06	-6.13 ± 0.05
Isoproterenol		-6.06 ± 0.08	-6.64 ± 0.09
Salbutamol	(R)-salbutamol	-4.68 ± 0.03	-6.01 ± 0.03
Propranolol	(R)-propranolol	-8.167 ± 0.08	-9.09 ± 0.06
Nebivolol		-9.06 ± 0.003	-7.92 ± 0.04

Binding energy data were obtained from the literature from Baker [30].

among many enzymes used in carbohydrate metabolism [24].

3.2. α - and β -Adrenoceptor ligands launched optical isomers into therapeutics

Noradrenaline, the sympathetic neurotransmitter, is synthesised in sympathetic nerve endings by an enzymatic sequence that starts with L-tyrosine, an essential amino acid and ends with a β -hydroxylation that introduces a chiral centre. L or (-) noradrenaline or structural analogues are used as vasoconstrictors or as a component in the formulation of local anaesthetics. Noradrenaline binds to α - and β -adrenoceptors stereoselectively with slightly higher potency to β_1 - than β_2 -adrenoceptors; (see Table 1; for additional data consult [30]).

(-) Adrenaline has lower affinity for β_2 -adrenoceptors as compared to the β_1 -adrenoceptor (Table 1) and adjusts the body to exercise and stress, redistributing blood flow and eliciting metabolic adjustments for the “fight or flight” reaction, in response to unexpected, stressful situations. The hormone adrenaline is synthesised by a further enzymatic step through noradrenaline N-methylation. Adrenaline is used clinically in rare occasions as in anaphylactic or septic shock or other severe collapsing vasodilatations caused by life-threatening conditions. In further support of β -adrenoceptors, the isopropyl substitution of noradrenaline originated isoproterenol, a higher-affinity, non-selective β -adrenoceptor agonist (Table 1).

Prior to decoding the structural elements of the purported adrenergic receptors, Easson and Stedman [31] advanced a thought-provoking proposal to

account for the biological activity of optical isomers; the proposal advocated at least a three-point attachment of ligands to the putative biological receptors. This hypothesis intended to explain the potency of drug stereoisomers by arguing that only one of the isomers met the correct receptor conformation of a C chiral centre requirement, based on the main bonds between ligands and the receptor; with at least 3 of the 4 tetrahedron bonds of the chiral centre conferring higher receptor-complex stability. In addition, this proposal provided a graphical representation of the “key and lock” principle articulated by Fischer almost 40 years earlier [20]. In this model (Figure 4), the dextrorotatory bioamine has only two dock points (phenol aromatic ring and the charged amino function) whereas its levorotatory isomer displays three binding points (aromatic ring, the charged amino function plus an H bond). The extra hydrogen bond accounts for the larger affinity of the *levo* isomer over the *dextro* isomer (Figure 4).

The concept of catecholamines adrenergic receptors took shape fifteen years later; the seminal classification of adrenergic receptors into α and β based on excitatory or inhibitory adrenaline actions in smooth muscles was published in the American J. Physiol [29] since the editors of the Pharmacology Journal found no major pharmacological relevance of this research. Ahlquist 1976 and Baker 2010 reviewed this topic [30,32]. Years later, both the α - and β -adrenergic receptors were further sub-classified as α_1 - and α_2 - and β_1 - and β_2 -adrenoceptors [33], allowing a more precise adrenergic responses classification, nurturing clinical significance. These developments paved the development of the renowned β -adrenoceptor antagonists

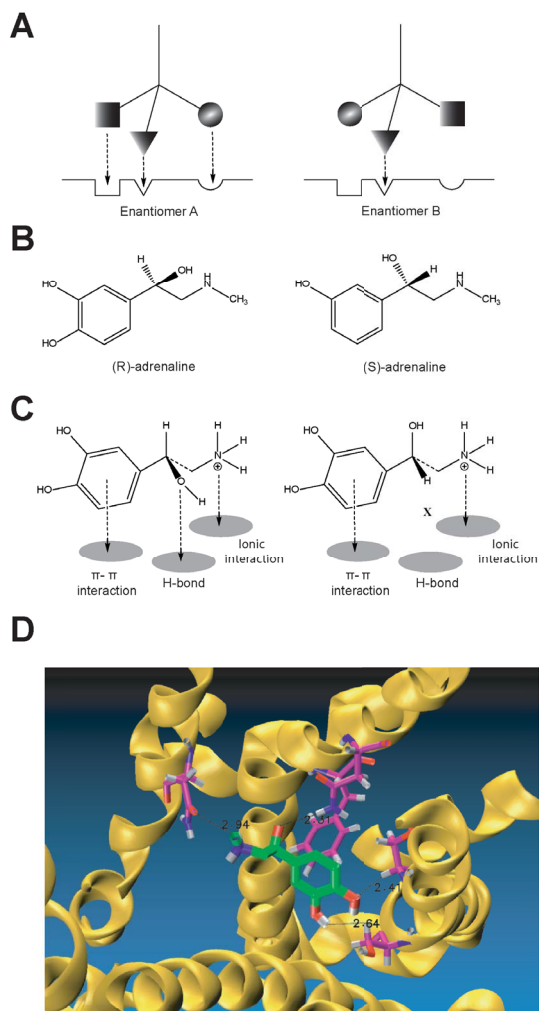


Figure 4. The three-point attachment theory applied to adrenaline isomers explains the difference in β_2 -adrenoceptor binding affinity for (R)- and (S)-adrenaline, based on the chiral β hydroxyl substituent (**A** and **B**). Simplified schematic conceptualisation of the three-point attachment model proposed for the binding of adrenaline enantiomers (**A**), while **C** represents, as a graphical abstract, the interaction of adrenaline with the β_2 -adrenoceptor illustrating the three-point attachment at the adrenoceptor binding pocket identifying main interactions based on π - π interactions, ionic and an H bonds. Docking to the crystallised β_2 -adrenoceptor receptor with adrenaline positioned in its binding pocket, modified from reference [17] (**D**).

as the massive first-choice worldwide antihypertensive treatment. Nowadays, other medications have been launched as useful alternatives; nonetheless, β -adrenergic antagonists are still widely used to treat arrhythmia, ischemic heart disease, glaucoma, cardiac failure, first stages of hyperthyroidism, performance anxiety, migraine prophylaxis, and so forth. At the time of the β -adrenergic classification [33], no notion was available related to the chemical nature of receptors, which started to mature 20 years later, linking adrenoceptors with the trimeric G proteins. Within the past 10 years, the β -adrenoceptor was crystallised with its corresponding G proteins, providing topological conformation details prior to and upon receptor occupation by agonists and antagonists [34].

4. Optically active sympathomimetic amines: synthetic and natural products

4.1. Amphetamines, a family of potent psychostimulants

In the early 30s at the School of Pharmacy of the University of California Medical Centre in San Francisco, Alles and co-workers (1928) synthesised a series of **alpha methyl phenylethyl amine** derivatives (chemical acronym shown in bold for amphetamine and congeners), which caused potent brain stimulation and classified as psychostimulants [35–37]. Due to structural similarity with catecholamines (Figure 4), these chemicals were thought to produce brain stimulation due to catecholamine mimicry in brain circuits. The clinical potential of amphetamines was immediately recognised, and its central stimulant action was used clinically in narcolepsy patients [38]. Decades later, these compounds, well-known for antifatigue effects, were used during World War II as military warfare and much later, during the 60s, these chemicals became popular as recreational agents. These compounds cross the blood– brain barrier better than catecholamines or derivatives. Although first used as racemates, soon the psychostimulant activity was shown to reside in the dextro (+)-isomer, a finding confirmed in many behavioural and pharmacological studies. Amphetamines also elicit a spectrum of peripheral sympathomimetic

effects including metabolic adaptations. A thorough analysis of amphetamine mechanisms of actions shows that not all family members act via a unique mechanism. In addition to the presynaptic release mechanism, some members interfere with dopamine and noradrenaline transport while others combine a complex reuptake blockade with a release mechanism and even some, direct stimulation of adrenoceptors [39]. The discovery of receptors for phenylethylamine [40] as a novel amphetamine target is an emerging actively pursued topic.

Methamphetamine, the N-methylated amphetamine derivative, crosses the blood–brain barrier more extensively and has an even stronger psychostimulant effect and causes more dependence than amphetamine itself. Methamphetamine causes a considerably long-lasting loss of sympathetic nerve endings, explaining its cytotoxic potential far beyond amphetamine. Only dextro methamphetamine is used as a recreational drug; its optical isomer is considerably less active as a stimulant.

Methylphenidate, an amphetamine variant widely used worldwide to treat children with attentional deficits or hyperactive disorder as the parent drug causes considerable addiction and is heavily abused as reviewed by Kollins *et al.*, [41]. Methylphenidate essentially blocks dopamine transporter rather than increasing bioamine release as compared with amphetamine. Methylphenidate has two chiral centres; however, it is the (1R, 2R)-methylphenidate which is biologically active [41]. The psychostimulant action is of central origin; amphetamine crosses the blood–brain barrier to reach bioamine brain circuits. Most of the psychostimulant effect is exerted at dopaminergic or noradrenergic synapses; serotonergic targets cannot be discarded.

4.2. Ephedrine, the Ma Huang alkaloid

Ephedrine is an alkaloid extracted from the popular Chinese Ma Huang plant, (*Ephedra Sinica*), used medicinally for over 5000 years in oriental traditional medicine. A main constituent of the plant extract was isolated in 1887; this natural product has central stimulant activity, plus peripheral sympathomimetic effects early recognised. Pharmacodynamically, the ephedrine mechanism differs from those of the amphetamines. The prevailing view is that ephedrine is

a mixed adrenergic agonist combining an indirect action mediated by sympathetic nerve terminal release together with a direct, although lower affinity interaction with α - and β -adrenoceptors. The ephedrine structure was soon revealed; it has two chiral centres and all the isomers have been characterised pharmacologically (Figure 3). The natural ephedrine alkaloid is the (1R, 2S)-(-)-ephedrine, also known as pseudoephedrine, a compound endowed with decongestant effect in addition to bronchodilator β_2 -agonism (Figure 3), two useful clinical properties that call for pseudoephedrine as a common component of cold decongestant mixtures. From a synthetic point of view, it is considered as a precursor in the illicit synthesis of methamphetamine, a condition that is limiting its medical use. Its four ephedrine isomers are:

(1R, 2S)-ephedrine (levorotatory) is the isomer with the most pharmacological activity.

(1R, 2R)-(-)-ephedrine is an inactive alkaloid.

(1S, 2R)-ephedrine (dextrorotatory) is an inactive stereoisomer.

(1S, 2S)-pseudoephedrine (dextrorotatory) is an enantiomer with slight sympathomimetic activity; not used to treat asthma, but currently used as a mixture component of antiviral, cold decongestants.

4.3. Phenylpropanolamine, the dual acting decongestant

Phenylpropanolamine, or norephedrine, is a synthetic phenylethylamine congener. Based on its structural similarity with amphetamines and ephedrine, it causes indirect and direct sympathomimetic activity, much like amphetamine or ephedrine. This drug is generally used combined with other remedies to treat nasal and bronchial decongestion during severe cold. It is also used as an appetite suppressant. Like ephedrine, phenylpropanolamine has two chiral centres; four distinct isomers are involved in the racemic preparations: dextrorotatory (+)-norephedrine, levorotatory (-)-norephedrine, dextrorotatory (+)-pseudo-norephedrine and levorotatory (-)-pseudo-norephedrine. The therapeutic properties are:

(1R, 2S)-norephedrine (levorotatory). The commercialised form of norephedrine is the racemic mixture; levorotatory form is the only isomer with pharmacological activity.

(1S, 2R)-norephedrine (dextrorotatory). Lacks pharmacological effect, but it is not toxic, **(1S, 2S)-pseudonorephedrine (dextrorotatory).** (+)-Pseudonorephedrine, called cathine, belongs to the amphetamine family with central stimulant activity. It is a natural product of *Catha edulis* plant; less potent compared to amphetamine.

(1R, 2R)-pseudonorephedrine (levorotatory). (-)-Pseudonorephedrine is also considered an amphetamine; it elicits dopamine and noradrenaline release.

4.4. *Miraculous (L-DOPA), a stereoisomer used for Parkinson's disease treatment*

L-Dopa, corresponds to the levorotatory enantiomer of DOPA, an endogenous dopamine precursor currently still used for Parkinson's disease treatment. This chiral molecule needs to be transported to the brain *substantia nigra* where the dopaminergic population is progressively and markedly reduced during disease progression. The rationale to introduce this precursor in the treatment of this neurodegenerative disorder relates to the fact that L-DOPA is a substrate of the aromatic amino acid transporter allowing *levo*-DOPA passage through the blood–brain barrier to increase dopamine synthesis in this brain region. A serious limitation to the sole use of L-DOPA is its large liver metabolism. To bypass this caveat, treatment with L-DOPA is generally combined with a peripheral DOPA decarboxylase inhibitor, a molecule that will largely reduce its liver metabolism, increasing L-DOPA brain transport to the *nigrostriatal* circuitry. In view of the progressive disease nature, patients are also treated with dopamine receptor agonists or other agents to block dopamine metabolism.

4.5. *Dobutamine, a semi-selective β_1 -adrenoceptor agonist with cardiac applications*

This synthetic chiral adrenaline congener with a bulkier aromatic amino substituent has significant β_1 -adrenoceptors selectivity; it was introduced in clinical use for the treatment of cardiac insufficiency because of its direct interaction with heart β_1 -adrenergic receptors, causing positive ino- and

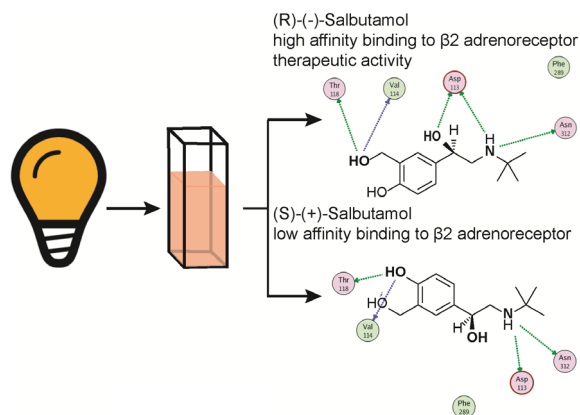


Figure 5. Graphical abstract illustrating the salbutamol stereochemical interaction with the β_2 -adrenoceptor. Representation of the two salbutamol stereoisomers, one of which is a preferred β_2 -adrenoceptor agonist, amply used as a bronchodilator because of its high affinity for bronchial β_2 -adrenoceptors. β_2 -Adrenoceptors are coupled to an intracellular signalling cascade including activation of G proteins to elicit cAMP formation which acts as a second messenger, which as an end result, causes bronchodilatation. Note that the secondary N group is substituted by a tert-butyl group, represented as a cross. Only the (-) salbutamol is therapeutically relevant as a bronchodilator.

chronotropism. In contrast to dopamine, dobutamine acts selectively on adrenergic receptors. Although commercialised as a racemic mixture, only (+)-dobutamine is a relative selective β_1 -adrenoceptor agonist, with residual β_2 -adrenoceptor activity. In contrast, the (-)-dobutamine enantiomer has low affinity as an α -adrenergic agonist.

4.6. *Salbutamol and structurally related derivatives, semi-selective β_2 -adrenoceptor agonists used for respiratory distress syndromes*

A series of synthetic catechol and non-catechol adrenaline congeners were elaborated searching for potent bronchodilators. Salbutamol, also known as albuterol, became after years of clinical experience, the top bronchodilator used for acute antiasthmatic use. It is a non-catecholamine rather selective

β_2 -adrenoceptor (Table 1) agonist bearing a chiral β hydroxyl centre and a tert-butyl amino substituent (Figure 5). This drug is effective in asthma treatments, and related respiratory syndromes, because it relaxes the bronchial tree independent of the nature of the bronchoconstrictor agent. Salbutamol is commercialised as a racemic mixture. While the (R)-*levo*-salbutamol bears high affinity β_2 -adrenoceptor activity, (S)-salbutamol, is pharmacologically inactive. The racemic mixture formulation permits to reduce the metabolisation's velocity of the active enantiomer, tightening metabolic pathways of elimination. Salbutamol and derivatives proved relatively selective β_2 -adrenoceptor agonists; however, in larger doses, tachycardia, a sign of β_1 -adrenoceptor activity is evidenced.

5. Adrenergic antagonists

Parallel to the development of stereoisomers with agonist properties, Pasteur's principle was extended to receptor antagonists. Although α -adrenergic antagonists, based on ergots preparations, were known by Dale [42] in the early last century, the classic "reversal of adrenaline pressor effect" response was popular in medical teaching to exemplify the dual effects of adrenaline in the vascular system. No systematic development of adrenergic blockers emerged until the mid-50s. The clinical use of phentolamine and congeners was dampened due to lack of selectivity and affinity for α -adrenoceptors. Almost simultaneous with the sub-classification of β -adrenoceptors into β_1 - and β_2 - adrenoceptors [33], the discovery of dichloroisoproterenol first, and propranolol next, as a prototype β -adrenergic antagonist became a landmark. Two major improvements were rapidly recognised. Propranolol proved efficient to control certain cardiac arrhythmias, but most relevant, it paved the way for the pharmacological management of hypertension avoiding the severe reserpine side effects. Second, propranolol displayed a remarkable high affinity for β -adrenoceptors (Table 1), allowing the daily use of 10–20 mg doses, a true innovative high standard medication for the time. Propranolol has a β hydroxyl chiral centre; at the light of Pasteur findings only one of the stereoisomers is active, fulfilling the promise of optical isomers for clinical use with worldwide consequences.

Four generations of β -blocking agents

Propranolol belongs to the first-generation of chiral β -adrenergic blockers. This drug, as most of the group members, is used as a racemate; propranolol was followed by structurally related optical isomers with higher affinity for the β_1 - than the β_2 -adrenoceptor subtype, compounds known as the cardio-selective β_1 -blockers. Some of the first- and second-generation β -adrenoceptor blocking agents have a novel and compounded pharmacological property described as intrinsic sympathomimetic activity (ISA), the nature of which has not been clarified as yet in molecular terms. A third-generation of this family of drugs combined competitive β - and α -adrenergic blocking properties. More recently, a fourth generation of structurally related chiral compounds that in addition release nitric oxide, such as carvedilol, or nebivolol (Table 1) and congeners, provide novel properties allowing heart failure treatment with β -adrenergic antagonists, a condition contraindicated for propranolol. All β -adrenoceptor antagonists developed are optical isomers but are clinically used as racemic mixtures. Note the more than 10-fold higher affinity of nebivolol for β_1 - over β_2 -adrenoceptors, the inverse of propranolol (Table 1).

5.1. (\pm) *Propranolol*

This drug replaced the catechol moiety of isoproterenol with a naphthoxy ring while keeping alkyl side chain conserving the β -hydroxyl chiral centre. (-) Propranolol, as with adrenaline, is more potent and active than its (+) enantiomer, although both isomers bind to plasma proteins and elicit local anaesthetic activity in about equal proportions. Its affinity for the β_2 -adrenoceptor is 10-fold larger than for the β_1 -adrenoceptor (Table 1).

5.2. *Labetalol, combines α - and β - antagonist properties*

This drug has two chiral centres, two of its diastereomers have different pharmacological properties. Labetalol reduces systemic blood pressure via a compounded heart and vascular component due to α - and β -adrenergic blockade. Its affinity for human

β_1 -adrenoceptor is 31 and 9.7 nM for β_1 - and β_2 -adrenoceptors, respectively [30]; see Table 1. The pharmacological properties of each diastereomers are:

(1S, 2R)-labetalol: is a potent α_1 -antagonist.

(1R, 2R)-labetalol: also known as dilevalol, is a non-selective β_1 - and β_2 -adrenoceptor antagonist and a weak α_1 -antagonist.

(1R, 2S)-labetalol and (1S, 2S)-labetalol: are inactive, with no major toxicity.

5.3. Tamsulosin, an α_1 -selective adrenoceptor antagonist prototype

The clinically relevant isomer is (R)-tamsulosin, which has a preferential $\alpha_{1A/D}$ -adrenoceptor affinity; it is commercialised as the racemic compound. It was introduced for benign prostatic hyperplasia treatment, due to the predominant α_{1A} -adrenoceptor subtype population in the human prostate. Blockade of this receptor subtype causes augmented urinary flow due to blockade of α_{1A} -adrenoceptor and reduced urine flow resistance.

6. Application of optical activity to fields other than autonomic pharmacology

6.1. Thalidomide lessons

The role of inactive isomers was not well documented and frequently disregarded as an irrelevant compound. This negligence caused a severe public health problem with (\pm) thalidomide used as sedative agent and against pregnancy-associated morning sickness. Years later, it was identified that the (R)-enantiomer caused severe teratogenesis due to embryonic limb malformation, known as phocomelia, while (S)-thalidomide was associated with sedation [43]. Nowadays, racemic thalidomide or its structurally related chiral analogue, lenalidomide, is safely and efficaciously used against multiple myeloma cancer patients, an unforeseen medical application.

6.2. Antibiotics

The first worldwide highly successful antibacterial agents were the β -lactam antibiotics. This family

of drugs which encompass at least five groups, are produced until now by semi-synthesis based on the 6-aminopenicillanic acid, the 7-aminocephalosporanic acid, 3-amino-4-methylmonobactamic acid or the 3-hydroxyethylcarbapenemic acids used as precursors. Since the stereochemistry of these compounds is complex with three or more chiral centres, depending on the antibiotic, the pharmaceutical industry relies on genetically engineered *penicillium* industrial cultures to produce these acids which are then purified and used as the building blocks for the synthesis of the corresponding commercial derivatives of β -lactams. Likewise, some macrolides, aminoglycosides or fluoroquinolones are chiral compounds, only one of which has the desired antimicrobial activity, nevertheless commercialised as the corresponding racemic mixtures.

6.3. Psychoactive and other drugs

Newer generation of benzodiazepine-like congeners or antidepressants contain chiral centres which in some cases are commercialised as the corresponding active isomer, rather than racemates. Such is the case for zopiclone, which is commercialised as eszopiclone, the active enantiomer. In the field of gastrointestinal pharmacology, esomeprazole, the active isomer of omeprazole, is commercialised and has gained popularity for gastrointestinal ulcer management. Similarly, many other fields of pharmacology have benefitted from Pasteur's ideas on spatial chemistry and chirality developing and commercialising the biologically relevant isomer, providing safer and more efficacious medicines.

7. Conclusions

Pasteur's contribution to the architecture of molecules has endured the test of time and provided multiple applications to medicine through molecular pharmacology developments. The brilliance of Pasteur's separation of crystals with opposing optical activity propelled the way to understand the 3D spatial geometry of molecule conformation, a fundamental code of chemistry with deep roots in pharmacology (see graphical abstract in Figure 5).

Receptor proteins recognise spatial molecular conformations with nanomolar affinities to form stereochemical ligand–receptor complexes which are therapeutically relevant. Understanding this basic chemical code has resulted in safe and efficacious drugs with applications from antibiotics to psychotropic drugs, highlighting the relevance of Pasteur's findings to pharmaceutical chemistry and modern lifestyle. As a proof of concept, pain control through morphine, an alkaloid with three chiral centres, only one of which is synthesised by poppies, is the clinical golden standard for pain management. Likewise, chiral antihypertensive agents are still the first-choice drug treatments. It is no exaggeration that pain, hypertension as well as many infectious diseases, to mention common pathologies, are currently treated with chiral molecules, honouring Pasteur's creativity.

Acknowledgements

The authors acknowledge Dra V. Donoso for dedicated editorial assistance and help to gather original reference citations. It is funded in part by grants FONDECYT 117-0842 and AFB 18001, CEDENNA.

References

- [1] L. Pasteur, "Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotatoire", *C. R. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 535-538.
- [2] L. Pasteur, "Recherches sur la relation qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire", *Ann. Chimie Physique*, 1848, **24**, 442-459.
- [3] L. Pasteur, "Nouvelle recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le phénomène rotatoire moléculaire", *Ann. Chimie Physique*, 1853, **38**, 437-483.
- [4] L. Pasteur, "Mémoire sur la fermentation appelée lactique", *Ann. Chimie Physique*, 1858, **52**, 404-408.
- [5] L. Pasteur, "Mémoire sur la fermentation alcoolique", *Ann. Chimie Physique*, 1860, **58**, 359-360.
- [6] L. Pasteur, "Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules", *C. R. Acad. Sci.*, 1880, **90**, 239-248.
- [7] L. Pasteur, C. Chamberland, E. Roux, "Compte rendu sommaire des expériences faites à pouilly-Le Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse", *C. R. Acad. Sci.*, 1881, **92**, 1378-1383.
- [8] L. Pasteur, "Méthode pour prévenir la rage après morsure", *C. R. Acad. Sci.*, 1885, **101**, 765-774.
- [9] E. L. Malus, "Sur une propriété de la lumière réfléchi", in *Mémoires de Physique et de Chimie de la Société d'Arcueil, Paris: Mad. Ve Bernard, quai des Augustins*, vol. II, 1809, 143-158.
- [10] J. B. Biot, "Sur la rotation que certaines substances impriment aux axes de polarisation des rayons lumineux", *Mém Acad. Sci.*, 1817, **II**, 41.136.
- [11] O. Lafont, *Chiralité et médicaments: une très importante découverte scientifique européenne*, Centro de Informação Europe Direct de Aveiro, Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (2016) Aveiro, Coimbra University Press.
- [12] K. L. Manchester, "Louis Pasteur (1822–1895 chance and the prepared mind", *Trends Biotechnol.*, 1995, **13**, 511-515.
- [13] E. A. Mitscherlich, *Lehrbuch der Chemie*, 4th ed., 1844–1847, 565 pages.
- [14] J. H. Van't Hoff, "Sur les formules de structure dans l'espace", *Arch. Neerland Sci. Exact Natur.*, 1874, **9**, 445-454.
- [15] J. A. Le Bel, "Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques, et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions", *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1874, **2**, 337-347.
- [16] I. W. Wainer, "Stereochemical terms and concepts: an overview", in *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology* (I. W. Wainer, D. E. Drayer, eds.), Marcel Dekker, New York, 1988, 377.
- [17] W. Thomson, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, Reissued by Cambridge University Press, 2010, first published in 1904.
- [18] A. Werner, "Zur Kenntnis des asymmetrischen Kobaltatoms XII. Über optische Aktivität bei kohlenstofffreien Verbindungen", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1914, **47**, 3087-3094.
- [19] J. K. Burdett, *Molecular Shapes: Theoretical Models of Inorganic Stereochemistry*, Wiley-Interscience publication, New York, 1980, 287 pages.
- [20] E. Fischer, "Einfluss der konfiguration auf die wirkung der enzyme I", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1894, **27**, 2985-2993.
- [21] D. E. Koshland, "The key-lock theory and the induced fit theory", *Angew. Chem.*, 1995, **33**, 2375-2378.
- [22] J. McConathy, M. J. Owens, "Stereochemistry in drug action", *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2003, **5**, 70-73.
- [23] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, "The specification of asymmetric configuration in organic chemistry", *Experientia*, 1956, **12**, 81-94.
- [24] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 6th ed., Biosignaling Chapter 12, Worth Publishers, New York, 2012.
- [25] A. R. Cushny, *Biological Relations of Optically Isomeric Substances*, Pub. For the Johns Hopkins University by the Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1926, 80-88 pages.
- [26] A. R. Cushny, "Atropine and the hyoscyamines-a study of the action of optical isomers", *J. Physiol.*, 1903, **30**, 176-194.
- [27] J. Parascandola, "The controversy over structure-activity relationships in the early twentieth century", *Pharm. Hist.*, 1974, **16**, 54-63.
- [28] J. Parascandola, "Arthur Cushny, optical isomerism, and the mechanism of drug action", *J. Hist. Biol.*, 1975, **8**, 145-165.
- [29] R. P. Ahlquist, "A study of the adrenotropic receptors", *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586-600.

- [30] J. G. Baker, "The selectivity of β -adrenoceptor agonists at human β 1-, β 2- and β 3-adrenoceptors", *Br. J. Pharmacol.*, 2010, **160**, 1048-1061.
- [31] L. H. Easson, E. Stedman, "Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action: molecular dissymmetry and physiological activity", *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1257-1266.
- [32] R. P. Ahlquist, "Present state of alpha-and beta-adrenergic drugs I. The adrenergic receptor", *Am. Heart J.*, 1976, **92**, 661-664.
- [33] A. Lands, A. Arnold, J. P. McAuliff, F. P. Luduena, T. G. Brown Jr., "Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines", *Nature*, 1967, **214**, 597-598.
- [34] V. Cherezov, D. M. Rosenbaum, M. A. Hanson, S. G. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H. J. Choi, P. Kuhn, W. Weis, B. K. Kobilka, R. C. Stevens, "High-resolution crystal structure of an engineered human β 2-adrenergic G protein-coupled receptor", *Science*, 2007, **318**, 1258-1265.
- [35] G. A. Alles, "The comparative physiological actions of dl- β -phenylisopropylamines I. pressor effect and toxicity", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1933, **47**, 339-354.
- [36] G. A. Alles, W. Prinzmetal, "The comparative physiological actions of d,l- β -phenylisopropylamines. II. Bronchial effect", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1933, **48**, 161-174.
- [37] G. Piness, H. Miller, G. A. Alles, "Clinical observations on phenylaminoethanol sulphate", *JAMA*, 1930, **94**, 790-791.
- [38] M. Prinzmetal, W. Bloomberg, "The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy", *JAMA*, 1935, **105**, 2051-2054.
- [39] A. E. Fleckenstein, T. J. Volz, E. L. Riddle, J. W. Gibb, G. R. Hanson, "New insights into the mechanism of action of amphetamines", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007, **47**, 681-698.
- [40] B. Borowsky, N. Adham, K. A. Jones, R. Raddatz, R. Artymyshyn, K. L. Ogozalek, M. M. Durkin, P. P. Lakhani, J. A. Bonini, S. Pathirana, N. Boyle, X. Pu, E. Kouranova, H. Lichtblau, F. Y. Ochoa, T. A. Branchek, C. Gerald, "Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors", *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, **98**, 8966-8971.
- [41] S. H. Kollins, E. K. MacDonald, C. R. Rush, "Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001, **68**, 611-627.
- [42] H. H. Dale, "On the action of ergotoxine; with special reference to the existence of sympathetic vasodilators", *J. Physiol. (London)*, 1913, **46**, 291-300.
- [43] N. Vargesson, "Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms", *Birth Defects Res. Embryo Today*, 2015, **105**, 140-156.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

David Bikard

How has microbiology changed 200 years after Pasteur's birth?

Volume 345, issue 3 (2022), p. 21-33


Published online: 4 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.85>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

How has microbiology changed 200 years after Pasteur's birth?

Qu'est devenue la microbiologie 200 ans après la naissance de Pasteur ?

David Bikard^{® a}

^a Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR 6047, Biologie de Synthèse,
75015 Paris, France

E-mail: david.bikard@pasteur.fr

Abstract. The last two centuries have seen major scientific and technological advances that have turned the field of microbiology upside down. If Louis Pasteur came out of his vault to celebrate his two hundredth birthday with us, would he recognize the field of study of which he was one of the founders? Are the objectives of the discipline still the same? What is the influence of new technologies on our scientific approach? What are the new horizons and future challenges?

Résumé. Les deux derniers siècles ont connu des avancées scientifiques et technologiques majeures qui ont bouleversé le domaine de la microbiologie. Si Louis Pasteur sortait de son caveau pour fêter ses deux ans en notre compagnie, reconnaîtrait-il le champ d'étude dont il est l'un des fondateurs? Les objectifs de la discipline sont-ils toujours les mêmes? Quelle est l'influence des nouvelles technologies sur notre démarche scientifique? Quels sont les nouveaux horizons et futurs défis à relever?

Keywords. Microbiology, Scientific method, History, Pasteur, New technologies.

Mots-clés. Microbiologie, Méthode scientifique, Histoire, Pasteur, Nouvelles technologies.

Published online: 4 October 2022, *Issue date:* 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

Two hundred years after the birth of Louis Pasteur, I take the opportunity of this anniversary to examine what has become of microbiology. This exercise forces me to make a first observation: I am not used to writing in French, nor to writing in the first person. However, it was in their mother tongue and in this form that Louis Pasteur and his contemporaries expressed themselves in the *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*. This shift from

the national to the global, from the individual to the collective, is symptomatic of the turns taken by modern science, which is increasingly international and collaborative. English has taken precedence over Pasteur's French or Koch's German, and the "we" over the "I" in publications, reflecting the number of experts and collaborators needed for our work. The values underlying this evolution were, however, already dear to Louis Pasteur, to whom the quota-

tion “Science has no homeland” is attributed, and who gathered around him so many collaborators within his Institute, throughout the world, and now throughout the centuries. Modern microbiology is based on the work of these illustrious predecessors, but their discipline has now change a lot. I wish to examine here what it means to be a microbiologist in the 21st century by asking myself three questions: Are the goals of the discipline still the same? How do modern technologies impact our scientific approach? What are the new frontiers of microbiology?

1. Why are we studying microbes in the 21st century?

Since its birth, microbiology has aimed at the fundamental understanding of microorganisms, the search for mechanisms that explain infectious diseases or food fermentation. The discovery of these mechanisms was, for precursors such as Pasteur or Koch, a prerequisite for the improvement of human and animal health, and the immense progress made in the 20th century thanks to the advancement of knowledge in microbiology proved them right. Hygiene, antibiotics and vaccines have emerged as the three pillars that have made it possible to relegate infectious diseases to second place among human afflictions, behind cancers and cardiovascular diseases, at least in developed countries [1]. Everyone does not yet share this progress. Hygiene measures, such as running water and sanitation, which seem so obvious to us, still have a long way to go. More than half of the world’s population still does not have access to modern sanitation [2]. However, progress in this area is more a matter of economic development and public policy than of microbiology, so I will not dwell on it here, although it is important to remember that no research or new discovery is necessary to improve the living conditions of those billions of people who still live without the practical benefits of the discoveries of the last century.

Nevertheless, basic microbiology continues to play the role that its precursors had assigned to it in the fight against human suffering. Around the world, we are facing new public health challenges, such as the rise of antibiotic resistance and the emergence of pathogens like SARS-Cov2, which is currently killing millions. The understanding of the mechanisms of

pathogen emergence, transmission and antimicrobial resistance remains more than ever one of the objectives of modern microbiology. The more fundamental study of the mechanisms of immunity, microbial ecology, the genetics of microorganisms, and their interaction with human or animal cells, continues to inform the development of new prophylactic, therapeutic and public health strategies.

Beyond infectious diseases, it is now clear that the population of microbes that populate our body, our microbiome, exerts an influence in many other pathologies: cancers [3], obesity [4], neurological diseases [5], autoimmune diseases [6, 7] etc. According to recent publications, microbes seem to play a role in almost all human pathologies. However, strong causal links, such as the role of *Helicobacter pylori* in the development of gastric cancer [8], have only been established in a limited number of cases. This is an extremely complex field of exploration and it will probably take a few decades before we really understand the underlying mechanisms, disentangle the true from the false, and be able to propose treatments that take into account the role played by the microbes. In any case, this is one of the major axes of modern microbiology.

Today, as in the past, microbes are not only studied because of their impact on our health. Environmental microbiology has revealed the central role played by microorganisms in all ecosystems, including the carbon and nitrogen cycles, with an impact on human activities such as agriculture, but also on a global scale. The best example of this is undoubtedly the rapid increase in atmospheric oxygen levels 2 billion years ago, caused by the photosynthetic activity of cyanobacteria [9]. This great oxidation event had dramatic consequences on the evolution of life and on the earth’s climate, shaping the world we know today. At a time of global warming, we must not forget the importance of these microbes, which are both producers and consumers of greenhouse gases [10]. The study of environmental microbial ecology and the incorporation of these phenomena into climate models are therefore a major challenge for microbiology in the 21st century.

Microorganisms are also studied for their ability to transform matter and food. Louis Pasteur himself became interested in microorganisms after observing the selective consumption of one of the enantiomers of a chiral molecule, tartrate [11]. He then quickly un-

derstood the relevance of a scientific approach to microbiology for the improvement of fermented food production processes. His entrepreneurial spirit even led him to start producing beer. Today, food companies exploit a wide range of modern techniques and knowledge about the ecology, metabolism and genetics of the microorganisms they use for their business. Sometimes the industry even contributes to expanding our fundamental knowledge, as the fascinating example of the discovery of the prokaryotic immune system known as CRISPR-Cas [12] has shown. Indeed, the industrial production of yogurt requires the cultivation of bacteria in thousands of liters of milk, which can be ruined by bacteriophage infections, and industrialists are therefore constantly looking for bacterial strains resistant to these viruses. While studying the emergence of resistance in *Streptococcus thermophilus* bacteria, Danisco researchers observed the capture of viral sequences by the bacterial chromosome, within a very specific locus: CRISPR. This observation, which was of little importance to the lactic acid fermentation industry, was a major contribution to our fundamental understanding of the interactions between bacteria and their viruses. The study of the molecular mechanisms of this prokaryotic adaptive immunity system then had a reach far beyond basic microbiology, with the development of numerous biotechnological tools based on CRISPR-Cas, awarded the 2020 [13] Nobel Prize in Chemistry. This technology is now being used in new therapeutic strategies from which the first patients have already benefited.

The example of the study of CRISPR-Cas systems as prokaryotic immune systems shows how microbiologists, from Pasteur to the present day, are not only guided by a purely utilitarian vision of their work, but also by their simple curiosity. Microorganisms have been and still are formidable subjects of study for what they teach us about the mechanisms of life. The study of bacteria and bacteriophages has thus been at the heart of the discoveries of the fundamental processes of life. The work of Griffith and Avery on Streptococci [14], then of Hershey and Chase on *E. coli* and its bacteriophages [15] led to the description of DNA as a carrier of genetic information. The work of pioneers such as Brenner, Meselson and Jacob led to the description of messenger RNA, and that of Crick, Barnett and Watts-Tobin to the description of the genetic code, etc. I cite here only a

few examples of this golden period of microbiology in the 20th century, where the study of bacteria and bacteriophages has changed our understanding of life by revealing the underlying molecular mechanisms.

The quasi-universal scope of the principles discovered would have made Jacques Monod say: “Everything that is true for the bacterium *Escherichia coli* is true for the elephant” [16]. This assertion, of course hyperbolic and provocative, carried the revolutionary idea of the existence of fundamental mechanisms shared by all living organisms. Half a century later, we have a good understanding of the specificities of the different domains of life. However, even today the study of bacteria continues to reveal mechanisms shared by humans and these microorganisms. A recent example is the description of common antiviral systems.

One of these immune systems is based on proteins known as viperins [17]. These convert nucleotides into analogues capable of blocking the replication of viral genetic material. In humans, a viperin confers antiviral activity against Dengue fever, hepatitis C and HIV [18]. A recent study conducted by Aude Bernheim in Rotem Sorek’s team at the Weizmann Institute has shown how bacteria also encode viperins that confer antiviral protection [17]. In an experiment that I find particularly striking, the human viperin introduced into the bacterium *E. coli* allows it to defend itself against bacteriophages. Several billion years after our evolutionary separation from bacteria, we thus retain numerous commonalities, many of which have probably yet to be discovered.

2. How do modern technologies impact our scientific approach?

As I sit at my computer writing these lines, I can only imagine Louis Pasteur’s reaction if he came out of his crypt, in the basement of the building that once housed his laboratories and apartments, to visit me. The sterile culture techniques he invented are still central to our practices, even though plastic has almost universally replaced glass, and the flame has given way to laminar flow hoods. Data acquisition methods, on the other hand, have changed: optical, electron or atomic force microscopes compete with spectrometers, cytometers and sequencers to produce ever more data. Carefully recorded observations and measurements by hand

have given way to databases and analysis software, and the laboratory notebook itself has become electronic. The computational exploration of biological data has become a discipline in its own right and researchers who have never touched a pipette are making many discoveries.

Sydney Brenner is credited with the following quote, “Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order.” The technologies at our disposal have a strong impact on our scientific process as well as on the discoveries we make. DNA sequencing plays a special role in revealing the incredible diversity of microorganisms and their evolutionary relationships. The wonder of the bioinformatician in front of metagenomic sequencing data is probably comparable to that of a Leeuwenhoek observing for the first time the water of a puddle under the microscope. Much of this ever-growing amount of sequence data remains to be deciphered, but combined with experimental microbiology and genetics, it is already telling us much about the strategies that microbes deploy in their never-ending race to survive and reproduce. The incredible diversity of microorganisms in our bodies has been revealed in recent years by projects such as the Human Microbiome Project [19], while the Tara Ocean expedition continues to catalog the organisms and viruses that inhabit our oceans [20].

In addition to the fresh look at microbial biodiversity that sequencing technologies provide, the increased throughput and falling cost of these technologies now allow us to trace the spread and evolution of pathogens with unprecedented granularity. Never before has a pathogen been tracked as well as Sars-Cov-2. We are now observing the adaptation of this virus to the human species mutation by mutation, in real time. It will probably take decades for researchers to extract all possible knowledge from the phenomenal amount of data generated over the past two years. Sequencing has also played a key role in the development of vaccines. Researchers around the world were able to start studying the virus and developing vaccines as soon as its sequence was made available online, even before samples of the virus were obtained. The breathtaking speed with which RNA vaccines have been developed is also the culmination of decades of basic RNA research in virology and immunology.

In the field of bacteriology, sequencing makes it possible to track the evolution of antibiotic resistance and to describe the underlying mechanisms. It is thus possible to follow the development of resistance on various scales, from the evolution occurring within a patient by mutation or gene transfer [21], to global epidemiological considerations including humans, animals and their environment [22].

The contribution of sequencing technologies goes far beyond the establishment of a simple catalog of genomes. The last decades have seen the development of strategies, each more ingenious than the last, to obtain, through sequencing, high-throughput data on gene expression, the three-dimensional organization of genomes, the interaction of proteins with DNA, RNA, or other proteins and much more. Combined with proteomics, metabolomics, and other -omics approaches, all of biology is now being done in a systematic, high-throughput manner. Immersed in these data sets, the scientist, aided by analysis tools, finds patterns, relationships and correlations that lead to the formulation of new hypotheses. This approach, driven by technology, has taken on an importance that it probably did not have in 20th century microbiology, where the formulation of hypotheses almost always preceded data collection.

In addition to advances in scientific instrumentation, Pasteur would probably also marvel at the ability to communicate almost instantaneously with researchers around the world, and at the equally rapid access to all scientific communications, including his own. I smile at the thought of Louis Pasteur sitting in front of a computer and typing his name into Google. Information and computer technologies are indeed what have most changed our scientific practices. As wonderful as these new possibilities are, I find that I complain more often about this flow of information, the pace of which I cannot control, than I marvel at it. The current competition between the ever-growing number of scientists around the world and the break-neck pace of discovery does not pale in comparison to the fierce competition that existed between Koch and Pasteur. While Pasteur was likely to have read all the microbiological work available to him, it has become difficult for the modern microbiologist to keep up with the publications on his or her specific subject of study alone. However, new sharing and communication tools are emerging, allowing to distinguish important developments from the mass in

which they could drown. Twitter has thus become a gigantic scientific forum; where everyone becomes the editor of his or her own information flow, and where network effects can give instant glory to work posted online a few minutes before. The pace of research thus seems ever more frantic.

3. New frontiers

The systematic organization and interpretation of scientific data, which are accumulating at an ever-increasing rate, requires the use of new tools. Artificial intelligence is thus beginning to make its entry into biology with impressive recent demonstrations. Research teams at companies like Facebook and Google have recently been tackling the problem of modeling proteins and their folding in space. The AlphaFold [23] tool, which predicts the three-dimensional structure of proteins, is thus disrupting our ability to interpret sequencing data by making it easier to identify gene function. This type of tool will be a major asset in deciphering the microbial genetic diversity revealed by sequencing.

The potential of machine learning techniques is not limited to protein modeling. In all areas where data are generated in a massive way, artificial intelligence has a role to play. The prediction of protein folding can in this respect be seen as a special case of one of the central problems of molecular biology, that of predicting the phenotype from the genotype and the environment. Can we predict whether a bacterium is resistant to an antibiotic from its genome sequence? If a coronavirus variant is capable of infecting a bat, a dog or a human? If a strain of *Streptococcus thermophilus* will produce a yogurt with the desired organoleptic properties? If a bacteriophage will be able to effectively kill the bacteria infecting a patient?

All these problems are not as difficult as each other. For those where the genetic determinism is well established and the observations are numerous, solutions are beginning to emerge. This is notably the case for the prediction of antibiotic resistance [24]. An important question for the future of these approaches is to what extent they will be able to reveal the mechanisms underlying their predictions. It is likely that in many circumstances the algorithm will make correct predictions without us understanding why at first. It will then be critical to work

with interpretable algorithms, which can point the researcher to new phenomena and mechanisms. The researcher will also be able to learn from the algorithm's failures to pose new hypotheses and guide the acquisition of new data.

For many problems, however, the acquisition of large data sets will remain impossible. In particular, one of the primary goals of modern microbiology is to deal with the emergence of new diseases. But how can we predict the emergence of a new coronavirus pandemic when documented examples are few and far between? Is it possible to predict evolution? Some researchers are trying, at least in simple experimental evolutionary systems [25] but predicting the evolution of pathogens in nature is a problem of an entirely different magnitude. Future microbiologists may discover promising avenues of thought, but there is no doubt that machine learning techniques will be put to good use for this task as in all areas of microbiology.

The ever finer understanding of the functioning of microorganisms enabled by high-throughput data acquisition coupled with artificial intelligence will go hand in hand with an increased ability to control microorganisms to meet our needs. This other frontier that is opening up to us is that of Synthetic Biology. This field, driven by both academic laboratories and companies like Gingko Bioworks, promises to transform a wide range of industries through the genetic programming of microorganisms. The possibilities range from the design and production of new drugs, to the replacement of polluting chemical processes, to the creation of new ingredients for food or feed. The use of microorganisms to propose alternatives to animal products is a particularly interesting application to face the challenges posed by the growth of the human population and its impact on global warming. Some companies have started to produce leghemoglobin by yeast as an ingredient for meat substitutes, or casein for the production of artificial milk. Louis Pasteur, whose research contributed to the improvement of beer and wine production, probably had no idea that similar processes would contribute 150 years later to the production of milk, meat, and even spider silk for the manufacture of new textiles, as proposed by the company Bolt Threads. Some even propose the modification of microorganisms as tools to fight against environmental problems, allowing for the depollution

of soils [26] or even the capture of atmospheric carbon [27].

In the medical field, many laboratories and companies are exploring the possibility of designing new bacteria or bacteriophages capable of modifying our microbiome [28, 29], controlling our immune system to fight cancers [30] or cure infectious diseases [31]. Promising leads already exist, and we can hope that as researchers reveal the mechanisms by which the microbiota influences many diseases, we will be able to propose new therapeutic interventions. This is still an extremely large field of exploration. The number of genes carried by the microorganisms in our body is much larger than that encoded by our own genome, and we do not know the function of the vast majority of these genes. Moreover, we do not have at present genetic manipulation tools for most of these microorganisms, that would allow us to interrogate their functions. The road ahead is therefore still long, and the study of the complex ecosystems of microorganisms that populate our body, their ecology and evolution, their impact on our immune system and on our brain, undoubtedly still holds many surprises in store. The challenge is even greater for the bacteria of terrestrial ecosystems, or for the microbiota of other animals.

Version française

Deux cents ans après la naissance de Louis Pasteur, je saisis ici l'opportunité de cet anniversaire pour tenter d'examiner ce qu'est devenue la microbiologie. Cet exercice me force à ce premier constat : je n'ai ni l'habitude d'écrire en français, ni l'habitude d'écrire à la première personne. C'est pourtant bien dans leur langue maternelle et sous cette forme que Louis Pasteur et ses contemporains s'exprimaient dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Ce passage du national au global, de l'individuel au collectif, est symptomatique des tournants pris par la science moderne, toujours plus internationale et collaborative. L'anglais l'a emporté sur le français de Pasteur ou l'allemand de Koch, et le « nous » sur le « je » dans les publications, reflétant le nombre des expertises et collaborateurs nécessaires à nos travaux. Les valeurs qui sous-tendent cette évolution étaient cependant déjà chères à Louis Pasteur, à qui l'on prête la citation : « La science n'a pas de patrie », et qui a réuni autour de lui de si nombreux collaborateurs au sein

In conclusion, 21st century microbiology remains firmly anchored in its primary goals of improving our understanding of microorganisms for the benefit of humanity. It remains guided by the curiosity of researchers towards an ever more detailed description of the biodiversity of our planet and the mechanisms of life, down to the finest molecular scale. The immense technological progress of the last few years continues to extend the reach of researchers, allowing an accumulation of data that, once screened by artificial intelligence, will be integrated into increasingly powerful predictive models. These models will not only accelerate our understanding of microorganisms and their impacts, but will also allow us to modify them for our needs in an ever more efficient way and by going towards ever more complex modifications. This will only expand the scope of microbiology, which is already ubiquitous and will eventually percolate through all industries, from its core domains such as medicine and food processing to architecture, fashion and the fight against climate change.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

de son Institut, de par le monde, et maintenant de par les siècles. La microbiologie moderne s'appuie sur les travaux de ces illustres prédécesseurs mais elle est pourtant aujourd'hui une discipline bien différente de celle qu'ils pratiquaient. Je souhaite examiner ici ce que veut dire être microbiologiste au 21^e siècle en me posant trois questions : Les objectifs de cette discipline sont-ils toujours les mêmes ? Comment les technologies modernes impactent-elles notre démarche scientifique ? Quelles sont les nouvelles frontières de la microbiologie ?

1. Pourquoi étudions-nous les microbes au 21^e siècle ?

Dès sa naissance, la microbiologie avait pour but la compréhension fondamentale des microorganismes, la recherche des mécanismes qui expliquent les maladies infectieuses ou encore la fermentation des aliments. La mise en évidence de ces mécanismes était,

pour des précurseurs comme Pasteur ou Koch, un prérequis à l'amélioration de la santé humaine et animale, et les immenses progrès accomplis au 20^e siècle grâce au progrès de la connaissance en microbiologie leur ont donné raison. Hygiène, antibiotiques et vaccins ont émergé comme les trois piliers qui ont permis de reléguer les maladies infectieuses au second plan des affres humaines, derrière les cancers et maladies cardiovasculaires, du moins dans les pays développés [1]. Ces progrès ne sont en effet pas encore partagés par tous. Les mesures d'hygiène, telles l'eau courante et les sanitaires, qui nous semblent tellement évidentes, ont encore un long chemin à parcourir. Plus de la moitié de la population mondiale n'a toujours pas accès à des sanitaires modernes [2]. Les progrès en la matière relèvent cependant plus du développement économique et des politiques publiques que de la microbiologie, et je ne m'y attarderai donc pas ici, même s'il est important de rappeler qu'aucune recherche ou nouvelle découverte n'est nécessaire à l'amélioration des conditions de vie de ces milliards d'hommes qui vivent encore dénués des bienfaits pratiques des découvertes du siècle dernier.

La microbiologie fondamentale continue néanmoins toujours à jouer le rôle que lui avaient assigné ses précurseurs dans la lutte contre les souffrances humaines. Partout dans le monde, nous faisons face à de nouveaux défis de santé publique, telles la montée des résistances aux antibiotiques et l'émergence de pathogènes comme le SARS-Cov2, qui fait actuellement des millions de morts. La compréhension des mécanismes d'émergence des pathogènes, de leur transmission et des résistances aux antimicrobiens reste donc plus que jamais un des objectifs de la microbiologie moderne. L'étude plus fondamentale des mécanismes de l'immunité, de l'écologie microbienne, de la génétique des microorganismes, de leur interaction avec les cellules humaines ou animales, continue d'informer le développement de nouvelles stratégies prophylactiques, thérapeutiques et de santé publique.

Au-delà des maladies infectieuses, il est maintenant clair que la population de microbes qui peuplent notre corps, notre microbiome, exerce une influence dans de nombreuses autres pathologies : cancers [3], obésité [4], maladies neurologiques [5], maladies auto-immunes [6, 7] etc. A en croire les publications récentes, les microbes semblent jouer un

rôle dans presque toutes les pathologies humaines. Mais des liens solides de cause à effet, tel le rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* sur la survenue de cancers gastriques [8], n'ont cependant été établis que dans un nombre limité de cas. Il s'agit d'un champ d'exploration extrêmement complexe et il faudra sans doute quelques décennies avant de réellement comprendre les mécanismes sous-jacents, démêler le vrai du faux, et pouvoir proposer des traitements qui prennent en compte le rôle joué par les microbes. C'est en tout cas l'un des axes majeurs de la microbiologie moderne.

Aujourd'hui comme hier, les microbes ne sont pas étudiés uniquement à cause de leur impact sur notre santé. La microbiologie environnementale a notamment révélé le rôle central joué par les microorganismes dans l'ensemble des écosystèmes, entre autres sur les cycles du carbone et de l'azote, avec un impact sur les activités humaines comme l'agriculture, mais également à l'échelle planétaire. Le meilleur exemple en est sans doute l'augmentation rapide du taux d'oxygène atmosphérique il y a 2 milliards d'années, causé par l'activité de photosynthèse des cyanobactéries [9]. Ce grand événement d'oxydation a entraîné des conséquences dramatiques sur l'évolution de la vie et sur le climat de la terre, façonnant le monde que nous connaissons aujourd'hui. A l'heure du réchauffement climatique, il ne faut pas oublier l'importance de ces microbes, qui sont à la fois producteurs et consommateurs de gaz à effet de serre [10]. L'étude de l'écologie microbienne environnementale et l'incorporation de ces phénomènes dans les modèles climatiques sont donc un enjeu majeur de la microbiologie du 21^e siècle.

Les microorganismes sont également étudiés pour la capacité à transformer la matière et les aliments. Louis Pasteur lui-même s'est intéressé aux microorganismes après avoir observé la consommation sélective de l'un des énantiomères d'une molécule chirale, le tartrate [11]. Il a ensuite vite compris la pertinence d'une approche scientifique de la microbiologie pour l'amélioration des processus de production de nourriture fermentée. Son esprit entrepreneurial l'a même conduit à se lancer dans la production de bière. Aujourd'hui, les entreprises agroalimentaires exploitent un large éventail de techniques et connaissances modernes sur l'écologie, le métabolisme et la génétique des microorganismes qu'elles utilisent pour les besoins de leur

activité. Parfois même, l'industrie contribue à élargir nos connaissances fondamentales, comme l'a montré l'exemple fascinant de la découverte du système immunitaire procaryote connu sous le nom de CRISPR-Cas [12]. En effet, la production industrielle de yaourt requiert la culture de bactéries dans des milliers de litres de lait, qui peuvent être ruinés par des infections de bactériophages, et les industriels sont donc constamment à la recherche de souches bactériennes résistantes à ces virus. C'est en étudiant l'émergence de la résistance chez la bactérie *Streptococcus thermophilus* que des chercheurs de Danisco ont observé la capture de séquences virales par le chromosome de la bactérie, au sein d'un locus bien particulier : le CRISPR. Cette observation, qui n'avait que peu d'importance pour l'industrie des ferments lactiques, fut une contribution majeure à notre compréhension fondamentale des interactions entre les bactéries et leurs virus. L'étude des mécanismes moléculaires de ce système d'immunité adaptative procaryote a ensuite eu une portée allant bien au-delà de la microbiologie fondamentale, avec le développement de nombreux outils biotechnologiques basés sur CRISPR-Cas, couronnés par le prix Nobel de Chimie 2020 [13]. Cette technologie est maintenant employée dans de nouvelles stratégies thérapeutiques dont de premiers patients ont déjà pu bénéficier.

L'exemple de l'étude des systèmes CRISPR-Cas en tant que système immunitaire procaryote montre comment les microbiologistes, de Pasteur à nos jours, ne sont pas uniquement guidés par une vision purement utilitaire de leurs travaux, mais également par leur simple curiosité. Les microorganismes ont été et sont toujours de formidables sujets d'étude pour ce qu'ils nous apprennent des mécanismes de la vie. L'étude des bactéries et des bactériophages a ainsi été au cœur des découvertes des processus fondamentaux du vivant. Les travaux de Griffith et Avery sur les Streptocoques [14], puis de Hershey et Chase sur *E. coli* et ses bactériophages [15] ont mené à la description de l'ADN comme support de l'information génétique. Les travaux de pionniers comme Brenner, Meselson, Jacob ont conduit à la description des ARN messagers, ceux de Crick, Barnett, Watts-Tobin à la description du code génétique, etc. Je ne cite ici que quelques exemples de cette période faste de la microbiologie au 20^e siècle, où l'étude des bactéries et des bactériophages a bouleversé notre

compréhension du vivant en faisant apparaître les mécanismes moléculaires sous-jacents.

La portée quasi universelle des principes découverts aurait fait dire à Jacques Monod : « Tout ce qui est vrai pour la bactérie *Escherichia coli* est vrai pour l'éléphant » [16]. Cette assertion, bien sûr hyperbolique et provocatrice, portait l'idée révolutionnaire de l'existence de mécanismes fondamentaux partagés à l'ensemble du vivant. Un demi-siècle plus tard nous comprenons bien les spécificités des différents domaines du monde vivant. Pourtant, aujourd'hui encore l'étude des bactéries continue de révéler des mécanismes partagés par l'homme et ces microorganismes. Un exemple récent est celui de la description de systèmes antiviraux communs.

L'un de ces systèmes immunitaires repose sur des protéines connues sous le nom de vipérines [17]. Celles-ci convertissent des nucléotides en analogues capables de bloquer la réplication du matériel génétique viral. Chez l'homme, une vipérine confère une activité antivirale contre la Dengue, l'hépatite C ou encore le VIH [18]. Une étude récente menée par Aude Bernheim au sein de l'équipe de Rotem Sorek au Weizmann Institute, a démontré comment les bactéries encodent, elles aussi, des vipérines leur conférant une protection antivirale [17]. Dans une expérience que je trouve particulièrement marquante, la vipérine humaine introduite chez la bactérie *E. coli* lui permet de se défendre contre les bactériophages. Plusieurs milliards d'années après notre séparation évolutive des bactéries, nous conservons donc de nombreux points communs, dont une grande partie reste sans doute encore à découvrir.

2. Comment les technologies modernes impactent-elles notre démarche scientifique ?

Assis devant mon ordinateur à écrire ces lignes, je ne peux qu'imaginer la réaction de Louis Pasteur s'il sortait de sa crypte, au sous-sol du bâtiment qui autrefois abritait ses laboratoires et appartements, pour me rendre visite. Les techniques de culture stérile qu'il a inventées restent toujours au cœur de nos pratiques, même si le plastique a presque partout remplacé le verre, et la flamme a fait place à des hôtes à flux laminaire. Les méthodes d'acquisition de données ont en revanche bien changé : microscopes

optiques, électroniques ou à force atomique rivalisent avec les spectromètres, cytomètres et séquenceurs pour produire toujours plus de données. Les observations et mesures soigneusement enregistrées à la main ont fait place à des bases de données et logiciels d'analyses, et le cahier de laboratoire lui-même est maintenant devenu électronique. L'exploration des données biologiques est devenue une discipline à part entière et de nombreuses découvertes sont faites par des chercheurs qui n'ont jamais touché une pipette.

L'on prête à Sydney Brenner la citation suivante : « Le progrès en science dépend des nouvelles techniques, nouvelles découvertes et nouvelles idées, vraisemblablement dans cet ordre. » Les technologies à notre disposition ont un impact fort sur notre démarche scientifique ainsi que sur les découvertes que nous faisons. Le séquençage de l'ADN joue un rôle tout particulier en nous révélant l'incroyable diversité des microorganismes et leurs relations évolutives. L'émerveillement des bio-informaticiens devant des données de séquençage métagénomique est sans doute comparable à celui d'un Leeuwenhoek observant pour la première fois l'eau d'une flaque au microscope. Ces séquences toujours plus nombreuses restent en grande partie à décrypter, mais combinées à la microbiologie expérimentale et à la génétique, elles nous apprennent déjà beaucoup sur les stratégies que les microbes déploient au cours de leur course sans fin pour survivre et se reproduire. L'incroyable diversité des microorganismes hébergés par notre corps a ainsi été révélée au cours de ces dernières années par des projets tels que l'Human Microbiome Project [19], tandis que l'expédition Tara Ocean continue de cataloguer les organismes et virus qui peuplent nos océans [20].

Outre le regard nouveau que les technologies du séquençage permettent de jeter sur la biodiversité microbienne, l'augmentation du débit et la chute du coût de ces technologies permettent maintenant de suivre la propagation et l'évolution des pathogènes avec une granularité sans précédent. Jamais un pathogène n'avait été aussi bien suivi que le Sars-Cov-2. Nous sommes en train d'observer l'adaptation de ce virus à l'espèce humaine mutation par mutation, en temps réel. Il faudra sans doute aux chercheurs des décennies pour extraire toutes les connaissances possibles de la quantité phénoménale de données générées au cours de ces deux dernières années. Le

séquençage a également joué un rôle clé dans le développement des vaccins. Partout dans le monde, les chercheurs ont ainsi pu commencer à étudier le virus et développer les vaccins dès que sa séquence a été mise en ligne, et ce, avant même l'obtention des échantillons du virus. La vitesse époustouflante avec laquelle les vaccins à ARN ont été développés est par ailleurs la culmination de décennies de recherche fondamentale sur l'ARN, en virologie et en immunologie.

Dans le domaine de la bactériologie, le séquençage permet de pister l'évolution des résistances aux antibiotiques et de décrire les mécanismes sous-jacents. Il est ainsi possible de suivre le développement des résistances à diverses échelles, allant de l'évolution se produisant au sein d'un patient par mutation ou transfert de gène [21], jusqu'à des considérations épidémiologiques mondiales incluant l'homme, les animaux et leur environnement [22].

L'apport des technologies de séquençage va par ailleurs bien au-delà de l'établissement d'un simple catalogue de génomes. Ces dernières décennies ont vu le développement de stratégies toutes plus ingénieuses les unes que les autres pour obtenir, par le truchement du séquençage, des données à haut débit sur l'expression génétique, l'organisation tridimensionnelle des génomes, l'interaction des protéines avec l'ADN, l'ARN, ou d'autres protéines et bien plus encore. Combiné aux approches de protéomique, métabolomique et autres -omiques, c'est toute la biologie qui se fait maintenant de manière systématique et à haut débit. Immersé dans ces jeux de données, le scientifique aidé par des outils d'analyse y trouve des motifs, relations, corrélations qui l'amènent à formuler de nouvelles hypothèses. Cette démarche dont les technologies sont le moteur a pris une importance qu'elle n'avait sans doute pas pour la microbiologie du 20^e siècle, où la formulation d'hypothèses précédait presque toujours la collecte de données.

Outre les progrès en instrumentation scientifique, Pasteur serait sans doute également émerveillé par la possibilité de communiquer de manière quasi instantanée avec les chercheurs du monde entier, et par l'accès tout aussi rapide à l'ensemble des communications scientifiques, les siennes y comprises. Je souris à l'idée de Louis Pasteur assis devant un ordinateur et tapant son nom sur Google. Les technologies de l'information et de l'informatique sont bien ce qui

a le plus changé nos pratiques scientifiques. Aussi merveilleuses que soient ces nouvelles possibilités, je m'aperçois que je me plains plus souvent de ce flux d'information dont je ne maîtrise pas le rythme que je ne m'en émerveille. La compétition actuelle entre les scientifiques du monde entier, dont le nombre croît sans cesse, et la cadence effrénée des découvertes n'a rien à envier à la compétition féroce qui existait entre Koch et Pasteur. Alors que Pasteur avait vraisemblablement lu l'ensemble des travaux en microbiologie qui lui étaient accessibles, il est devenu difficile pour le microbiologiste moderne de se tenir à jour des publications sur son seul sujet d'étude précis. De nouveaux outils de partage et de communication émergent cependant, permettant tant bien que mal de distinguer les développements importants de la masse dans laquelle ils pourraient se noyer. Twitter est ainsi devenu un gigantesque forum scientifique, où chacun devient l'éditeur de son flux information, et où les effets de réseaux peuvent donner une gloire instantanée à des travaux déposés en ligne quelques minutes auparavant. Le rythme de la recherche paraît ainsi toujours plus effréné.

3. Nouvelles frontières

L'organisation systématique et l'interprétation des données scientifiques qui s'accumulent à un rythme toujours croissant nécessitent de faire appel à de nouveaux outils. L'intelligence artificielle commence ainsi à faire son entrée en biologie avec des démonstrations récentes impressionnantes. Les équipes de recherches d'entreprises comme Facebook et Google se sont récemment intéressées au problème de la modélisation des protéines et de leur repliement dans l'espace. L'outil AlphaFold [23], qui prédit la structure tridimensionnelle des protéines, est ainsi en train de bouleverser notre capacité à interpréter les données de séquençage en facilitant l'identification de la fonction des gènes. Ce type d'outils sera un atout majeur pour décrypter la diversité génétique microbienne révélée par le séquençage.

Le potentiel des techniques d'apprentissage automatique ne se limite pas à la modélisation des protéines. Dans tous les domaines où des données sont générées de manière massive, l'intelligence artificielle a un rôle à jouer. La prédiction du repliement des protéines peut à cet égard être vu comme un cas particulier d'un des problèmes centraux de la

biologie moléculaire, celui de la prédiction du phénotype à partir du génotype et de l'environnement. Peut-on prédire si une bactérie est résistante à un antibiotique à partir de la séquence de son génome ? Si un variant de coronavirus est capable d'infecter une chauve-souris, un chien ou un homme ? Si une souche de *Streptococcus thermophilus* peut produire un yaourt aux propriétés organoleptiques désirées ? Si un bactériophage peut tuer efficacement la bactérie qui infecte un patient ?

Tous ces problèmes ne sont pas aussi ardues les uns que les autres. Pour certains dont le déterminisme génétique est bien établi et les observations nombreuses des solutions commencent à émerger. C'est notamment le cas de la prédiction des résistances aux antibiotiques [24]. Une des questions importantes pour le futur de ces approches est de savoir dans quelle mesure elles seront capables de révéler les mécanismes qui sous-tendent leurs prédictions. Il est probable que dans de nombreuses circonstances l'algorithme fasse des prédictions justes sans que nous comprenions pourquoi au premier abord. Il sera alors critique de travailler avec des algorithmes interprétables, qui pourront pointer le chercheur vers de nouveaux phénomènes et mécanismes. Le chercheur pourra également tirer parti des échecs de l'algorithme pour poser de nouvelles hypothèses et guider l'acquisition de nouvelles données.

Pour de nombreux problèmes cependant, l'acquisition de grands jeux de données restera impossible. En particulier, l'un des objectifs premiers de la microbiologie moderne est de faire face à l'émergence de maladies nouvelles. Mais comment prédire l'émergence d'une nouvelle pandémie de coronavirus alors que les exemples documentés se comptent sur les doigts de la main ? Est-il possible de prédire l'évolution ? Certains chercheurs s'y essaient, du moins dans le cadre de systèmes d'évolution expérimentale simples [25], mais prédire l'évolution des pathogènes dans la nature est un problème d'une tout autre ampleur. De futurs microbiologistes découvriront peut-être des pistes de réflexion prometteuses, mais il ne fait nul doute que les techniques d'apprentissage automatique seront mises à profit pour cette tâche comme dans tous les domaines de la microbiologie.

La compréhension toujours plus fine du fonctionnement des microorganismes permise par l'acquisition de données à haut débit couplée à

l'intelligence artificielle viendra de pair avec une capacité accrue à contrôler les microorganismes pour répondre à nos besoins. Cette autre frontière qui est en train de s'ouvrir à nous est celle de la biologie de synthèse. Ce domaine poussé aussi bien par des laboratoires académiques que par des entreprises comme Ginkgo Bioworks promet de transformer un grand nombre d'industries par la programmation génétique de microorganismes. Les possibilités vont de la conception et production de nouveaux médicaments, au remplacement de procédés chimiques polluants, en passant par la création de nouveaux ingrédients pour l'alimentation humaine ou animale. L'utilisation de microorganismes permettant de proposer des alternatives aux produits d'origine animale est une application particulièrement intéressante pour faire face aux défis posés par la croissance de la population humaine à l'heure du réchauffement climatique. Certaines entreprises se sont ainsi lancées dans la production de lég'hémoglobine par des levures comme ingrédients pour des substituts de viande, ou encore de caséine pour la production de lait artificiel. Louis Pasteur, dont les recherches ont contribué à l'amélioration de la production de bière et de vin, ne se doutait sans doute pas que des procédés similaires contribueraient 150 ans plus tard à la production de lait, de viande, voir même de soie d'araignée pour la fabrication de nouveaux textiles comme proposé par l'entreprise Bolt Threads. Certains proposent même la modification de microorganismes comme outils pour lutter contre des problèmes environnementaux, permettant la dépollution des sols [26] ou encore la capture du carbone atmosphérique [27].

Dans le domaine médical, de nombreux laboratoires et entreprises explorent la possibilité de concevoir de nouvelles bactéries ou bactériophages capables de modifier notre microbiome [28, 29], de contrôler notre système immunitaire pour combattre des cancers [30] ou soigner des maladies infectieuses [31]. Des pistes prometteuses existent déjà, et nous pouvons espérer qu'à mesure que les chercheurs révèlent les mécanismes par lesquels le microbiote influence de nombreuses maladies, nous serons capables de proposer de nouvelles interventions thérapeutiques. Il s'agit là d'un champ d'exploration encore extrêmement vaste. Le nombre de gènes portés par les microorganismes de notre corps est bien plus important que celui encodé par notre propre

génom, et nous ne connaissons pas la fonction de la très grande majorité de ces gènes. De surcroît, nous ne disposons à l'heure actuelle pour la plupart de ces microorganismes d'aucun outil de manipulation génétique qui nous permettrait d'interroger leurs fonctions. La route est donc encore longue, et l'étude des écosystèmes complexes de microorganismes qui peuplent notre corps, de leur écologie et évolution, de leur impact sur notre système immunitaire et sur notre cerveau nous réserve sans doute encore de nombreuses surprises. Le défi est encore plus grand pour les bactéries des écosystèmes terrestres, ou pour les microbiotes d'autres animaux.

Pour conclure, la microbiologie du 21^e siècle reste bien ancrée dans ses objectifs primordiaux d'améliorer notre compréhension des microorganismes pour le bien de l'humanité. Elle reste en cela guidée par la curiosité des chercheurs vers une description toujours plus détaillée de la biodiversité de notre planète et des mécanismes du vivant, allant jusqu'à l'échelle moléculaire la plus fine. Les progrès technologiques immenses de ces dernières années continuent d'étendre la portée des chercheurs, permettant une accumulation des données qui, une fois passée au crible de l'intelligence artificielle, sera intégrée au sein de modèles prédictifs toujours plus puissants. Ces modèles vont à la fois accélérer notre compréhension des microorganismes et de leurs impacts, mais également permettre de les modifier pour nos besoins de manière toujours plus efficace et en allant vers des modifications toujours plus complexes. Ceci ne fera qu'étendre le champ d'action de la microbiologie, qui, déjà omniprésente, finira par percoler toutes les industries, allant de ses domaines de prédilection comme la médecine et l'agroalimentaire jusqu'à l'architecture, la mode et la lutte contre le changement climatique.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] WHO, "The top 10 causes of death", <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] UNICEF and WHO, *State of the World's Sanitation: An Urgent Call to Transform Sanitation for Better Health, Environments, Economies and Societies*, World Health Organization, United Nations Children's Fund, 2020, 94 pages.

- [3] N. Cullin, C. A. Antunes, R. Straussman, C. K. Stein-Thoeringer, E. Elinav, "Microbiome and cancer", *Cancer Cell* **39** (2021), p. 1317-1341.
- [4] P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, J. I. Gordon, "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest", *Nature* **444** (2006), no. 7122, p. 1027-1031.
- [5] M. Valles-Colomer, G. Falony, Y. Darzi, E. F. Tigchelaar, J. Wang, R. Y. Tito, C. Schiweck, A. Kurilshikov, M. Joossens, C. Wijmenga, S. Claes, L. Van Oudenhove, A. Zhernakova, S. Vieira-Silva, J. Raes, "The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression", *Nat. Microbiol.* **4** (2019), p. 623-632.
- [6] T. M. Greiling, C. Dehner, X. Chen, K. Hughes, A. J. Iniguez, M. Boccitto, D. Zegarra Ruiz, S. C. Renfro, S. M. Vieira, W. E. Ruff, S. Sim, C. Kriegel, J. Glanternik, X. Chen, M. Girardi, P. Degnan, K. H. Costenbader, A. L. Goodman, S. L. Wolin, M. A. Kriegel, "Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus", *Sci. Transl. Med.* **10** (2018), no. 434, article no. eaan2306.
- [7] C. Gil-Cruz, C. Perez-Shibayama, A. De Martin, F. Ronchi, K. van der Borgh, R. Niederer, L. Onder, M. Lutge, M. Novkovic, V. Nindl, G. Ramos, M. Arnoldini, E. M. C. Slack, V. Boivin, Jahns, R. Jahns, M. Wyss, C. Mooser, B. N. Lambrecht, M. T. Maeder, H. Rickli, L. Flatz, U. Eriksson, M. B. Geuking, K. D. McCoy, B. Ludewig, "Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy", *Science* **366** (2019), p. 881-886.
- [8] J. Parsonnet, G. D. Friedman, D. P. Vandersteen, Y. Chang, J. H. Vogelstein, N. Orentreich, R. K. Sibley, "Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma", *N. Engl. J. Med.* **325** (1991), p. 1127-1131.
- [9] H. D. Holland, "The oxygenation of the atmosphere and oceans", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **361** (2006), p. 903-915.
- [10] J. M. Tiedje, M. A. Bruns, A. Casadevall, C. S. Criddle, E. Elie-Fadrosh, D. M. Karl, N. K. Nguyen, J. Zhou, "Microbes and climate change: a research prospectus for the future", *mBio* **13** (2022), no. 3, article no. e00800-22.
- [11] L. Pasteur, *Euvres. Tome Premier: Dissymétrie moléculaire*, L. Pasteur Vallery-Radot, Paris, Masson, 1922, 480 pages.
- [12] R. Barrangou, C. Fremaux, H. Deveau, M. Richards, P. Boyaval, S. Moineau, D. A. Romero, P. Horvath, "CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes", *Science* **315** (2007), p. 1709-1712.
- [13] H. Ledford, E. Callaway, "Pioneers of revolutionary CRISPR gene editing win chemistry Nobel", *Nature* **586** (2020), p. 346-347.
- [14] C. M. Mc, O. T. Avery, "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types; effect of desoxyribonuclease on the biological activity of the transforming substance", *J. Exp. Med.* **83** (1946), p. 89-96.
- [15] A. D. Hershey, "Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage", *J. Gen. Physiol.* **36** (1952), p. 39-56.
- [16] M. Morange, "Quarante ans après Jacques Monod", *Études* **414** (2011), p. 331-340.
- [17] A. Bernheim, A. Millman, G. Ofir, G. Meitav, C. Avraham, H. Shomar, M. M. Rosenberg, N. Tal, S. Melamed, G. Amit, R. Sorek, "Prokaryotic viperins produce diverse antiviral molecules", *Nature* **589** (2021), p. 120-124.
- [18] E. E. Rivera-Serrano, A. S. Gizzi, J. J. Arnold, T. L. Grove, S. C. Almo, C. E. Cameron, "Viperin reveals its true function", *Annu. Rev. Virol.* **7** (2020), p. 421-446.
- [19] L. M. Proctor, H. Creasy, J. M. Fettweiss, J. Lloyd-Price, A. Mahurkar, W. Zhou, G. Buck, M. Snyder, J. Strauss, G. Weinstein, O. White, C. Huttenhower, "The integrative human microbiome project", *Nature* **569** (2019), p. 641-648.
- [20] A. A. Zayed, J. M. Wainaina, G. Dominguez-Huerta, E. Pelletier, J. Guo, M. Mohssen, F. Tian, A. A. Pratama, B. Bolduc, O. Zablocki, D. Cronin, L. Solden, E. Delage, A. Alberti, J.-M. Aury, Q. Carradec, C. Da Silva, K. Labadie, J. Poulain, H.-J. Ruscheweyh, G. Salazar, E. Shatoff, B. Ralf, K. Fredrick, L. S. Kubatko, S. Chaffron, A. I. Culley, S. Sunagawa, J. H. Kuhn, P. Wincker, M. B. Sullivan, "Cryptic and abundant marine viruses at the evolutionary origins of Earth's RNA virome", *Science* **376** (2022), p. 156-162.
- [21] R. León-Sampedro, J. DelaFuente, C. Díaz-Agero, T. Crellen, P. Musicha, J. Rodríguez-Beltrán, C. de la Vega, M. Hernández-García, R.-G. W. S. Group, N. López-Fresneda, P. Ruiz-Garbajosa, R. Cantón, B. S. Cooper, A. San Millán, "Pervasive transmission of a carbapenem resistance plasmid in the gut microbiota of hospitalized patients", *Nat. Microbiol.* **6** (2021), p. 606-616.
- [22] S. A. McEwen, P. J. Collignon, "Antimicrobial resistance: a one health perspective", *Microbiol. Spectr.* **6** (2018).
- [23] J. Jumper, R. Evans, A. Pritzel, T. Green, M. Figurnov, O. Ronneberger, K. Tunyasuvunakool, R. Bates, A. Zidek, A. Potapenko, A. Bridgland, C. Meyer, S. A. A. Kohli, A. J. Ballard, A. Cowie, B. Romera-Paredes, S. Nikolov, R. Jain, J. Adler, T. Back, S. Petersen, D. Reiman, E. Clancy, M. Zielinski, M. Steinegger, M. Pacholska, T. Berghammer, D. Silver, O. Vinyals, A. W. Senior, K. Kavukcuoglu, P. Kohli, D. Hassabis, "Applying and improving AlphaFold at CASP14", *Proteins Struct. Funct. Bioinform.* **89** (2021), p. 1711-1721.
- [24] Y. Ren, T. Chakraborty, S. Doijad, L. Falgenhauer, J. Falgenhauer, A. Goesmann, A.-C. Hauschild, O. Schwengers, D. Heider, "Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning", *Bioinformatics* **38** (2022), p. 325-334.
- [25] M. Lässig, V. Mustonen, A. M. Walczak, "Predicting evolution", *Nat. Ecol. Evol.* **1** (2017), p. 1-9.
- [26] P. Dvořák, P. I. Nikel, J. Damborský, V. de Lorenzo, "Bioremediation 3.0: Engineering pollutant-removing bacteria in the times of systemic biology", *Biotechnol. Adv.* **35** (2017), p. 845-866.
- [27] B. Vögeli, L. Schulz, S. Garg, K. Tarasava, J. M. Clomburg, S. H. Lee, A. Gonnot, E. H. Mouly, B. R. Kimmel, L. Tran, H. Zeleznik, S. D. Brown, S. D. Simpson, M. Mrkisch, A. S. Karim, R. Gonzalez, M. Kopke, M. C. Jewett, "Cell-free prototyping enables implementation of optimized reverse β -oxidation pathways in heterotrophic and autotrophic bacteria", *Nat. Commun.* **13** (2022), article no. 3058.
- [28] M. E. Inda, E. Broset, T. K. Lu, C. de la Fuente-Nunez, "Emerging frontiers in microbiome engineering", *Trends Immunol.* **40** (2019), p. 952-973.
- [29] G. Ramachandran, D. Bikard, "Editing the microbiome the

- CRISPR way”, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **374** (2019), article no. 20180103.
- [30] D. S. Leventhal, A. Sokolovska, N. Li, C. Plescia, S. A. Kolodziej, C. W. Gallant, R. Christmas, J.-R. Gao, M. J. James, A. Abin-Fuentes, M. Momin, C. Bergeron, A. Fisher, P. F. Miller, K. A. West, J. M. Lora, “Immunotherapy with engineered bacteria by targeting the STING pathway for anti-tumor immunity”, *Nat. Commun.* **11** (2020), article no. 2739.
- [31] D. Bikard, C. W. Euler, W. Jiang, P. M. Nussenzweig, G. W. Goldberg, X. Duportet, V. A. Fischetti, L. A. Marraffini, “Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials”, *Nat. Biotechnol.* **32** (2014), p. 1146-1150.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Paul T. Brey

Louis Pasteur: the child is father of the man

Volume 345, issue 3 (2022), p. 51-70


Published online: 14 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.91>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Louis Pasteur: the child is father of the man

Louis Pasteur : L'enfant est le père de l'homme

Paul T. Brey[®] ^a

^a Institut Pasteur du Laos, Samsenthai Road, Ban Kao-Gnot, Vientiane, Laos,

Lao People's Democratic Republic

E-mail: p.brey@pasteur.la

Abstract. I attempt in this essay to shed new light on the origins of Louis Pasteur's uniquely progressive mind and spirit and the various factors in his background and upbringing that shaped them. There is, however, very limited documentation on the early period of Pasteur's life, apart from his son-in-law's (René Vallery-Radot) biographical account, and this is considered by many as more akin to a work of hagiography. We do have, on the other hand, Pasteur's correspondence with his parents and sisters as compiled and annotated by his grandson, Louis Pasteur Vallery-Radot. Using these limited sources, combined with what we know about Pasteur's home environment and early education, his cultural influences (like the books he read), and his drawings and etchings, I have attempted in this essay to hypothesize regarding the influences during Pasteur's childhood, adolescence, and very early adult years as a scientist and how they contributed to the formation of Pasteur's mind and spirit, while fully acknowledging the extent to which this is based on indirect evidence and, occasionally, outright speculation.

Résumé. J'essaie dans cet essai d'apporter un éclairage nouveau sur les origines de l'esprit progressiste unique de Pasteur et sur les divers facteurs de son passé et de son éducation qui les ont façonnés. Il existe cependant très peu de documentation sur les débuts de la vie de Pasteur, à l'exception du récit biographique de son gendre (René Vallery-Radot), qui est considéré par beaucoup comme un ouvrage d'hagiographie. En revanche, nous disposons de la correspondance de Pasteur avec ses parents et ses sœurs, compilée et annotée par son petit-fils, Louis Pasteur Vallery-Radot. En utilisant ces sources limitées, combinées avec ce que nous savons de l'environnement familial et de l'éducation précoce de Pasteur, de ses influences culturelles (comme les livres qu'il lisait), et de ses dessins et gravures, j'ai tenté dans cet essai de formuler des hypothèses concernant les influences de l'enfance, de l'adolescence et des toutes premières années d'adulte de Pasteur en tant que scientifique et comment elles ont contribué à la formation de l'esprit de Pasteur, tout en reconnaissant pleinement la mesure dans laquelle cela est basé sur des preuves indirectes et, parfois, des spéculations pures et simples.

Keywords. Louis Pasteur, Father-son relationship, Genius, Early education, Motivated research.

Mots-clés. Louis Pasteur, Relation père-fils, Génie, Éducation précoce, Recherche motivée.

Published online: 14 October 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

1. Introduction

A half a century ago, while browsing through the musty-smelling science books in the dimly lit back aisles of the Mead Public Library, I stumbled upon a 1925 book entitled “The Life of Pasteur” by René Vallery-Radot. While paging through the introduction I read, “This is a biography for young men of science and for the others who wish to learn what science has done, and may do, for humanity.” Reading “The Life of Pasteur” deeply influenced me and modified the trajectory of my own life and as a result has brought me to the Institut Pasteur for the past forty-three years.

Like many others, one of the aspects of Pasteur's œuvre that has always impressed me was the linearity and forward-thinking connectivity of his researches: a knowledge of the true nature of the bio-chemical processes of fermentation; techniques and processes to improve fermentation; the establishment of the germ theory of disease; and measures by which to attenuate the virulence of microorganisms to render them innocuous upon injection within the body in order to protect against disease. Émile Duclaux, perhaps one of the persons who knew Pasteur the best, in that he was one of Pasteur's closest collaborators, said in the introduction to his book “The History of a Mind” that “Pasteur was not a savant like the others. His scientific life had an admirable unity; it was the logical and harmonious development of one and the same thought” [1]. Duclaux goes on in the same text to underline the paramount importance of Pasteur's using an exacting experimental method throughout his researches, which allowed him to deftly move forward in his scientific assertions and to design remedies and improvements to benefit industry, as well as human and animal health.

Both Émile Duclaux and Émile Roux, another close collaborator of Louis Pasteur's, declared that Pasteur had the mind of a “genius.” However, later on upon re-reading Pasteur's biography written by his son-in-law, René Vallery-Radot, as well as the Correspondence de Pasteur 1840–1895 compiled by his grandson Louis Pasteur-Vallery Radot, (1940) and more recent articles on the savant, I did not get the impression that Pasteur was a typical genius or polymath like Albert Einstein or Leonardo Di Vinci.

Instead, I got the image of a highly sensitive, exceptionally observant, and careful individual, who was exceedingly curious, serious, and literally obsessed by his laboratory work and in his later years by his public image. Pasteur was seemingly able to observe minute details to imagine and later prove unforeseen associations before others could, e.g., the links and connections between stereochemistry and microbial fermentation and later links between microbial fermentation and infectious diseases. But what was the origin or source of Louis Pasteur's clairvoyant scientific vision? Was he a natural genius? Or was it his upbringing and education?

What Pasteur's closest collaborators referred to as his “genius” was perhaps his perceptive ability to see affinities hidden under facts or within phenomena seemingly far apart, using a relentless personal “motivated” or “targeted” research approach to bring these phenomena to light and link them into a common thesis or vision, at the same time spinning off useful applications. One detailed example that places Pasteur in another realm compared to his contemporary detractors and competitors will serve to illustrate this point. This is when he related to Jean-Baptiste Biot his observations during the fermentation of sodium-ammonium racemate (or paratartrate), which was initially optically inactive, but as fermentation progressed gradually became optically active. Pasteur demonstrated that that the *d*-enantiomer is metabolized by the living fermenting microorganism, leaving behind the *l*-enantiomer in solution, thereby rendering the solution optically active. Pasteur concluded that fermenting microorganisms, like higher organisms, are composed of dissymmetric organic molecules, and as such, for their nutrition, selectively metabolize the enantiomer that corresponds to their nutritional needs. To quote Pasteur, “Let it therefore be admitted that all fermentation is an act correlative to a vital act.” (Letter from Louis Pasteur to Jean-Baptiste Biot, September 7, 1857) [2]. This assertion, seemingly commonplace for us today, was all but unimaginable, or even revolutionary, at the time as fermentation was considered as a purely chemical process unrelated to living organisms. Pasteur's understanding that fermentation is a “vital act” or a biological process of living organisms was indeed a eureka moment

in that it was the starting point that directed him to a series of subsequent discoveries. This led Pasteur to conclude that “The universe is asymmetric and I am persuaded that life, as it is known to us, is a direct result of the asymmetry of the universe or of its indirect consequences,” a hypothesis still actively debated today [3].

Personally, alongside my interest in and fascination with his work and discoveries, I have always wondered about the origins of Pasteur’s uniquely progressive mind and spirit and the various factors in his background and upbringing that shaped them. There is, however, very limited documentation on the early period of Pasteur’s life, apart from his son-in-law’s (René Vallery-Radot) biographical account, and this is considered by many as more akin to a work of hagiography. We do have, on the other hand, Pasteur’s correspondence with his parents and sisters as compiled and annotated by his grandson, Louis Pasteur Vallery-Radot. Using these limited sources, combined with what we know about Pasteur’s home environment and early education, his cultural influences (like the books he read), and his drawings and etchings, I have attempted in this essay to hypothesize regarding the influences during Pasteur’s childhood, adolescence, and very early adult years as a scientist and how they contributed to the formation of Pasteur’s mind and spirit, while fully acknowledging the extent to which this is based on indirect evidence and, occasionally, outright speculation.

2. Education at home and at school: “the child is father of the man” paradox

Jean-Joseph Pasteur (1791–1865), Louis’s father, was orphaned at a young age, received little formal education, and followed in his father’s and grandfather’s footsteps to become a tanner. At the age of 20 he was conscripted into the Napoleonic army to fight in the final stages of the Peninsular War, from 1812 to 1814, on the Iberian Peninsula. Promoted to Sergeant-Major, he returned to France in early 1814, was awarded *La croix de chevalier de l’Ordre de la Légion d’honneur*, and continued fighting until Napoleon’s unconditional abdication on 6 April, 1814. Discharged shortly thereafter, he returned to Salins to resume the ordinary life of a tanner [4].

As a fervent Bonapartist, one can only imagine the young man’s dejection following Napoleon’s defeat

and his own return to a relatively uneventful life following his war-time experiences. Certainly, this had a lasting effect on his personality and perception of the world. Upon returning to his trade in Salins, Jean-Joseph, who was said to be a thoughtful and hard-working man, continued to read, study, and paint in his spare time despite the rigors of the working day (Pasteur Vallery-Radot, 1956). At this time, he met his future wife, Jeanne-Étiennette Roqui (1793–1849), portrayed as modest, intelligent, and kind woman, and the couple were married in 1816. Their first-born was a son, Jean-Denis, who only lived a few months. Virginie, Louis Pasteur’s older sister, was born in 1818, followed by Louis on 27 December 1822 and two younger sisters, Josephine in 1825 and Émilie in 1826. Louis therefore grew up in what appears to have been a tight-knit family with his parents and three sisters in Dole and later in Arbois [4]. It is clear from the correspondence between Louis Pasteur and his father that they had a warm and affectionate relationship. We should not forget that during the 1820s and 1830s, the period of Louis Pasteur’s childhood, fathers were often portrayed as stern, authoritarian figures, emotionless and incapable of smiling [5]. This was definitely not the case with Jean-Joseph Pasteur who, based on his correspondence, was indeed both a loving father and capable of displaying that love to his children.

Pasteur entered primary school shortly after the educational reforms of 1816 were put into practice. This was during the Bourbon Restoration (1815–1830), where local children were grouped together to receive primary instruction for free. At this time, “mutual teaching” was popular among the groups of students, where the more advanced students, i.e., monitors, taught the rudiments of reading to the younger or less advanced students under the supervision of the headmaster. According to Pasteur’s son-in-law, René Vallery-Radot, Louis Pasteur aspired to become a monitor, but he goes on to say that during his early school years Louis Pasteur was not exceptionally talented, just a studious “good average pupil” [4, 6]. Pasteur’s parents, although not formally educated themselves, believed deeply in educating their children.

More interestingly, Vallery-Radot also mentions that during Louis’ school studies, his father spent his evenings with his son helping Louis with his homework and concomitantly instructing himself [4, 6].

I am inclined to believe that this seemingly banal reference to the father's sitting with the boy, learning alongside his son while he did his school homework day after day, could have played a paramount role in imprinting and modeling Louis Pasteur's future mind and spirit. This situation certainly created an unusual learning environment, where father and son initially learned together, but as time went on and Louis Pasteur's studies advanced, the son becoming more and more the father's teacher. In fact, this possible reversal of roles, if it were indeed the case, would appear to be quite exceptional and would require a great deal of love, sensitivity, mutual respect, humility and confidence on the part of both. Perhaps the young Louis Pasteur recognized in this situation a certain form of vulnerability on the part of his father, a man without formal education due to being orphaned as a child, who was seeking every opportunity to learn alongside and from his son. Even years later, when Louis was at the *École Normale Supérieure*, he continued to participate in his father's instruction by sending him problems to solve, under the guise that his father "may be able to help Josephine," Louis' younger sister, but they both knew this was just a respectful and delicate way to continue their son/father shared learning experience [4]. In a letter dated 2 January, 1845, Pasteur's father wrote, "I have spent two days over a problem, which I afterwards found quite easy; it is no trifle to learn a thing and teach it directly afterwards" [2].

This seemingly exceptional learning experience between Louis Pasteur and his father had a profound personal effect on me when I read about it. As a boy, I had an odd educational experience with my own father. Blind from the age of five, my father was fearful to the point of phobia of insects and the sounds they made. During a summer picnic, I remember how deeply distressed and intimidated my father became because of the droning, brusque, vibrating sounds of the wings of a large dragonfly I had caught. I realized immediately, even at such a young age, that in order to relieve his distress I must be truthful in describing the nature of the wings and why, due to their ridged structure, they made such a dreadful sound to my father's ears. Furthermore, I explained to him that neither the loud vibration of its wings, nor the dragonfly itself, for that matter, posed a threat or was dangerous or offensive in any way. I learned thereafter that this was contrary to old wives' tales that dragonflies

(often called locally "sewing needles") would sew up your mouth if you approached them too closely or uttered profanities! From this experience, I became in a way my father's eyes, explaining to him the natural world as I saw it, and I realized that in such a situation I needed to be entirely exact, objective, and truthful as to what I was describing to him. No doubt this at least partly explains why I went on to become an entomologist!

This educative relationship seems to me an exceptional situation that required Louis to become an active player and influence in complementing his father's instruction. It is possible that understanding the gaps in his beloved father's knowledge and realizing that he, in part, held the keys to his father's increased learning, could have produced a strong emotional and filial motivation to share and transmit, to the best of his ability, his knowledge to his father. If this were indeed true, it would have obliged Louis to master the subject prior to sitting with his father in order to be able to answer his questions completely and fill the knowledge gaps.

This assumed affective learning situation resembles humanistic learning theory in some ways, where the student becomes highly self-motivated and focused on learning by being in a physically, emotionally, and mentally safe environment. Perhaps Pasteur's father's resolute interest in learning *with* his son and *from* his son—relying on his son's background knowledge combined with his own personal experience and practical knowledge gleaned through his life—may have engaged and amplified Louis' desire to learn and to teach when he was to become an adult.

The latter, now proverbial, part of the title of this essay, "Louis Pasteur: the child is father of the man" is taken from the poem "My Heart Leaps Up," written in 1802 by the romantic English poet William Wordsworth (1770–1850). More commonly interpreted as expressing the idea that the character that we form as a child stays with us into our adult life, which is seemingly true in the case of Louis Pasteur, it also captures, in a different sense, the possible role reversal of Louis and Jean-Joseph Pasteur—the son helping the father to become more learned, the child playing the role of father to the older man. This was also a type of relationship Pasteur was to re-enact throughout his life with other, even older mentors.

Pasteur was eternally grateful to his parents for their love and the valued education they provided him. In 1883, during a visit to his childhood home, Pasteur evoked the memory of his parents who had passed away decades before:

Oh! my father, my mother, dear departed ones, who lived so humbly in this little house, it is to you that I owe everything. Thy enthusiasm, my brave-hearted mother, thou hast instilled in me. If I have always associated the greatness of Science with the greatness of France, it is because I was impregnated with the feelings that thou hadst inspired. And thou, dearest father, whose life was as hard as thy hard trade, thou hast shown to me what patience and protracted effort can accomplish. It is to thee that I owe my perseverance in daily work. Not only hadst thou the qualities which go to make a useful life, but also admiration for great men and great things. To look upwards, to learn to the utmost, to seek to rise even higher, such was thy teaching. I can see thee now, after a hard day's work, reading in the evening some story of the battles in the glorious epoch of which thou wast a witness. Whilst teaching me to read, thy care was that I should learn the greatness of France. (Vallery-Radot, 1925)

3. Jean-Baptiste Biot: More than a mentor

Louis Pasteur established another important filial relationship at the age of 26, when he was a young *Agrégé Préparateur* at the *École Normale Supérieure* in Paris. This was with the renowned elderly physicist, Jean-Baptiste Biot (1774–1862), nearly 50 years his senior, who was professor of physics at the *Collège de France* and a member of the prestigious French Academy of Sciences. In fact, it was Pasteur's ground-breaking experiments, described at the beginning of this article, to demonstrate that stereochemistry was the link between optical activity and the molecular structure of tartrate and paratartrate and their salts that brought the two men together.

This episode was recently clearly re-explained in a noteworthy 2021 article by Ghislaine Vantomme and Jeanne Crassous [3]. Remarkably, Pasteur noticed under a magnifying lens that the chemically identical paratartrate crystals were in fact two types of dissymmetric crystals, each one manifesting a tiny symmetrical facet that was the mirror image of the other and could not be superimposed. Hence, Pasteur went on to separate the left hemihedral crystals from the right hemihedral crystals and separately observed their solutions using polarized light produced by a polarimeter, an apparatus designed by Biot. The left crystals deviated the plane of polarization to the right and the right crystals to the left. Mixing together the same volume of the two solutions, made from right and left crystals of equal weight, the mixture was optically neutral and did not deviate the plane of polarization as they canceled each other. When the initially skeptical Biot witnessed Pasteur's discovery at first hand, he proclaimed, "My dear boy, I have loved science so much in my life, that this touches my very heart" [3].

As with his father 20 years earlier, we see Pasteur, a young college graduate, in the position of "teacher" demonstrating to Biot, the elderly master, the truth of the matter! Biot was indeed amazed by Pasteur's discovery as specialists from France and Germany had already spent years trying to understand this stereochemical enigma. Biot could have been vexed or envious that such a young scientist had made so important a discovery in his own area of specialty. On the contrary, Biot from that moment on took a very kindly attitude toward Pasteur as attested to in their copious correspondence [2]. During the next 13 years, until Biot's death, a genuinely warm scientific complicity and friendship grew between the two men despite their age difference. Biot mentored and guided Pasteur through the complexities of human relations and the political meanderings of mid-nineteenth-century French and European science. While occasionally, like a father, Biot chided Pasteur's impulsiveness, the general tone of his letters to Pasteur was often fatherly, kind, and affectionate. Biot lost his only son in 1850, and one can only wonder if over the years Louis Pasteur came to represent a sort of surrogate son for the old man and he a scientific father for Pasteur himself. Even decades after Biot's death, Pasteur mentioned their filial relationship in a speech he gave during the inauguration of the statue

of Olivier de Serres (father of the French silk industry) in Aubenas, Ardèche, in May 1882. Pasteur said, “A man whose kindness to me was truly paternal (Biot) had for his motto *Per vias rectas...*” [4].

Pasteur’s important discoveries in the area of stereochemistry, which led to his close relationship with Jean-Baptiste Biot, also contributed to Pasteur’s recognition by the scientific community in France and in Germany. Biot’s benevolent guidance helped Pasteur not only scientifically at this critical period in his career when he was starting his studies on fermentation, but also led to Pasteur’s receiving the *Légion d’honneur* in 1853 from Napoleon III, and eventually to his being granted the coveted membership of the French Academy of Sciences in 1862.

4. Portraiture and pastels influence on Louis Pasteur’s science

Unbeknownst to many, Pasteur’s father, Jean-Joseph, was a talented artist. One of his paintings depicts a touching scene from the Peninsular War where a French soldier wearing a distinctive bicorne hat has just buried a comrade fallen in battle. Louis Pasteur noted on the back of the painting that it was painted by his father in 1826 [7]. Louis Pasteur’s personal artistic talent, perhaps influenced by his father’s, manifested itself early on as he produced nearly 40 portraits from the ages of 13 to 18 using pencil, pastels, charcoal, and lithography [8–11]. In fact, years later, the highly respected Finnish portraitist and landscape painter Albert Edelfelt (1884–1905), who painted the famous portrait of Louis Pasteur in his laboratory, commented on the high artistic quality of Louis Pasteur’s pastel portraits, which he saw during his frequent visits to the Pasteur residence [8]. Edelfelt, who initially became friends with Louis Pasteur’s son, Jean-Baptiste Pasteur (1851–1908), an art critic for the magazine *Le Moniteur universel*, later became an intimate friend of the entire Pasteur family [8, 12].

Although for reasons that remain unclear Pasteur no longer drew artistically after his teens, with the exception of a single sketch of his wife nursing one of their children, he remained extremely interested in art and in artists, many of whom were his closest friends [8–10]. Even during his busiest years Pasteur always took the time to visit museums and art exhibitions in Paris and when he was abroad. He never

missed the “Salon” held in early May in Paris, which was arguably the largest annual art event in the Western world from 1748 to 1890 [11].

Going back to Pasteur’s studies on stereochemistry, recent publications by Gal [13], Hansen [11], and Vantomme and Crassous [3] make a compelling (albeit speculative) argument that there may be a link between the artistic skills Pasteur acquired during his early years back in Arbois while drawing and making lithographs and his later ability to discern the chirality (mirror images) of the hemihedral facets on the left and right crystals of paratartrate. Pasteur’s grandson noted that his grandfather’s drawings and pastels revealed a powerful gift of observation and a rare concern for precision [7]. Gal shares this view and suggests Pasteur’s artistic sensibilities and his experience played an important role in his discovery of molecular chirality. Gal [13] and Vantomme and Crassous [3] go on to underline the importance of Pasteur’s use of lithography, a skill that requires the ability to visualize how the mirror image of a design carved on stone will appear on paper.

5. Literary and philosophical Influences in a changing society

The writers and writings of the Bourbon Restoration, a period of uneasy cohabitation between the old and the new, were considered transitional. The extent to which some of the personal traits of the authors or their philosophies influenced Louis Pasteur during his adolescence and young adulthood is speculative, but the fact that in his correspondence with his parents Pasteur himself mentions these authors, their works, and to some degree how they influenced him suggests that they did indeed affect him, and may have played a significant role in shaping not just his beliefs, arguments, and assumptions at the time, but also his value judgments later in life.

During his late teens in his correspondence with his parents, Pasteur mentions four authors who inspired him [2]. The first was Joseph Droz (1773–1850), a historian, ethicist, philosopher, and writer. He was a member of the prestigious Académie Française to which he was elected in 1824. A prolific writer and major intellectual figure of the early nineteenth century, Droz was born in the city of Besançon where Louis Pasteur earned his high school diploma.

Both men shared a common *Franc-Comtois* spirit and deep affection for the people and traditions of this region of eastern France. Of all the authors Pasteur read as a teenager, Droz certainly had the greatest impact. He read two of Droz' books: *Essai sur l'art d'être heureux* and *De la philosophie morale*, and they seem to have become his ethical reference point. Speaking of *De la philosophie morale*, Pasteur wrote to his parents on 7 December, 1840:

I have never read anything wiser, more moral and more virtuous. Nothing is better written. At the end of the year, I will bring you all these works by M. Droz. One experiences, in reading them, an irresistible charm which penetrates the soul and inflames it with the most sublime and generous feelings. There is not a single exaggerated letter in what I am telling you. So, I read on Sundays, during church services, only the works of M. Droz, and I believe, in doing so, despite all that thoughtless and foolish cagotism might say, I am conforming to the most beautiful religious ideas.

The essential philosophy of Droz, which had such a profound effect on Pasteur's heart and soul at the age of 18, can be summed up in the following: "Man should strive for self-perfection; he must have a passion for good and a concern for the happiness of his fellow men [14].

Xavier Boniface Saintine (1798–1865) was a French dramatist and novelist. In 1836, Saintine wrote the popular sentimental novel, *Picciola*, to which the young Pasteur was drawn. In this story, a former soldier who has lost trust in man has been incarcerated for plotting against Napoleon. The prisoner notices a tiny plant growing between the cobblestones of his prison yard. This tiny plant soon becomes the center of all his attention, eventually to the point of obsession and passion, representing for the prisoner the symbol of freedom, life, and love. The delicate beauty of this tiny flowering plant, growing freely within such a wretched environment, brings to light for the prisoner the beauty and force of Nature. He then identifies himself with the plant to transcend his own condition and decides to enrich his mind and soul within the desolate walls of his prison

cell. Pasteur in a letter to his parents 31 May 1841 said that he found this book "very interesting" and that it would be "very instructive" for his sisters to read [14].

Another source of inspiration for Pasteur was Silvio Pellico (1789–1859), an Italian writer, poet, and dramatist who campaigned for the reunification of Italy. Because of his political affiliations, Pellico was arrested in 1820, tried, and sentenced to death in 1822, but his sentence was finally commuted to 15 years in prison under abject conditions. During his imprisonment he composed a tragedy, but unable to write it down, he was compelled to trust it to his memory. In the end, his prison sentence was reduced to a total of eight years. Upon his release, Pellico wrote a simple narrative *mémoire* of his misfortunes and sufferings in prison entitled "Mes prisons" or "My Ten Years in Prison" (1832) which was translated into several European languages and brought Pellico fame. Pasteur recommended this book to his sisters, saying, "I would like them to read this interesting work where one breathes on every page a fine scent of religion that elevates and ennobles the soul" [2].

The last of the four, Félicité Robert de Lamennais (1782–1854), was a French Catholic priest, philosopher, and political theorist. He was one of the most influential intellectuals of the Bourbon Restoration period in France (1814–1830), writing numerous pamphlets and considered the precursor of liberal and social Catholicism. One source describes de Lamennais as having had "an exuberant nature, a lively but indocile intelligence, a brilliant but highly impressionable imagination, and a will resolute to obstinacy and vehement to excess" [15]. Pasteur does not say in his correspondence exactly why he was attracted to de Lamennais' pamphlets, but the idea that the character traits described above, so similar to Pasteur's own, resonated with him is a reasonable hypothesis.

Among these authors' writings and in their philosophies, some recurrent themes appear: filial piety, evolving religious thought, the beauty and force of Nature, freedom, loss of freedom, regaining freedom, affliction, earnestness, the importance of constant and regular learning, and striving for self-perfection in relation to life's experiences whether positive or negative. If Pasteur took the time to write to his parents about these books, they must have had

an impact on him. Their rich contents and philosophies certainly provided intellectual nourishment and material for reflection for the teenage Louis Pasteur.

The literary and philosophical upwelling at the beginning of the nineteenth century was paralleled by a scientific and technological surge. Scientific theory and practice were also going through transitions with the improvement of microscopes and the advent of other optical instruments, which allowed for more in-depth investigation of chemical, physical, and biological phenomena. Pasteur's coming of age during this expansionist period of the early 1840s would undoubtedly have had a major impact on him and his science. The concomitant economic boom and rapid societal changes during the same period led to progressive social transformations, stimulated by movements such as the utopian Saint-Simonians who campaigned for an immediate and radical transformation of society. It also marked the beginning for much of Europe of the transformation from a largely rural to an industrial society.

Under the influence of these myriad developments and changes, Pasteur's mind was stimulated and he became avid to learn even more, aided by the fact that the appropriate technology to do so was now becoming available.

When Pasteur returned to Paris in 1842, after a failed attempt four years earlier due to acute homesickness, he had matured tremendously; he had invested vast amounts of time in his studies and had increased his knowledge base. One gets the impression from his correspondence with his parents that studying occupied most of his time, including weekends. When years later at a school reunion in Arbois, he was asked by the sons of his school comrades how he had made so many successful and diverse discoveries, Pasteur replied, "Convince yourself that it is in assiduous work without any other particular gift other than that of perseverance in the effort, joined perhaps to the attraction of all that is great and beautiful, that I found the secret of these successes" [6].

Based on the above, I am more and more convinced that Pasteur's so-called "genius" was in fact a combination of all his personal traits coming together at exactly the right moment in time when theory could be challenged by experimentation, facilitated by the new technologies available.

6. Origins of Pasteur's "motivated" or "targeted" research

One of the aspects of Pasteur's oeuvre that has been repeatedly mentioned by authors is the link between his fundamental discoveries through precise experimental research and the direct application of the results to industry and for the improvement of animal and human welfare. Pasteur is often quoted as saying, "there is no such thing as applied sciences, only applications of science."

In the mid-nineteenth century, a relationship between experimental research and concrete applications was not uncommon. This may be linked, at least in part, to developments and increasing competitiveness within industries across Europe during their various industrial revolutions. For example, in 1800 Napoleon was already resolved to make French industry greater than that of all other nations, particularly England. This led to the creation of the, *Société d'encouragement pour l'industrie nationale* (Society for the Development of National Industry) in 1801. It is noteworthy that Pasteur's chemistry professor, Jean-Baptiste Dumas (1800–1884), also another life-long mentor, was president of this society from 1845 to 1864. Pasteur's own research activities therefore coincided with a mid-nineteenth-century environment where research and direct applications went hand in hand.

In an opinion piece in *EMBO reports*, Antoine Danchin underlines the importance of this and goes on to emphasize the increased need for this essential relationship between research to generate knowledge and practical applications, especially in today's world. He explains what has come to be seen by some nowadays as a "dichotomy between the research to generate knowledge and the application of that knowledge to benefit humanity seems to be a recent development". He explains that 100 years ago Louis Pasteur avoided this debate altogether citing Pasteur's major, yet forgotten, contributions to science as a perfect example of how research and its applications are not separate from each other. For Pasteur, research to generate knowledge and the applications of that knowledge to benefit industry and later humankind were in fact inseparable. The "motivation" behind this, according to Danchin, was curiosity, creativity, and the fact that discoveries would result in more knowledge, leading to finding yet more

ways to improve processes and our wellbeing. As Danchin said, “Pasteur developed what we might call ‘motivated’ research” [16].

Vantomme and Crassous [3] also address the relationship between fundamental and applied research in the context of Pasteur. Their view parallels that of Danchin in that they see Pasteur’s sense of discovery as linked to the capacity to be astonished, to be conscious of something unusual, to think critically, and to try to imagine an interpretation. The authors emphasize that fundamental work and basic knowledge lead to breakthrough discoveries. They consider Pasteur a highly talented experimentalist with outstanding deductive skills, and a genius in the sense that his numerous researches always started from everyday observations and from a question of applied interest (“targeted science”), from which he took the opportunity to develop very fundamental scientific principles and gain an understanding of general phenomena. One seemingly essential quality in this process of “motivated” research is Pasteur’s relentless perseverance during experimentation, an ability he said he learned from his father and repeatedly mentioned throughout his life.

Whether Pasteur developed the concept of “motivated” or “targeted” research or just put it to good use to make his discoveries, there is no doubt that in his hands this method was particularly successful. Pasteur understood the importance of taking society’s demands and needs into account. One instance that exemplifies this is Pasteur’s in-depth studies on alcoholic fermentation and his subsequent understanding that spoilage or “diseases” of wine and beer were caused by undesirable microorganisms that interfered with the normal desired fermentation process. This then pushed him to experiment with and develop the thermal processing of beer and wine known as “Pasteurization” which would deactivate unwanted microorganisms and preserve the beer and wine. Pasteur’s “motivated” research on the subject coincided with the development and expansion of the brewing and wine-making industries in Europe.

Pasteur and his collaborators also applied a “motivated” research approach when investigating the silkworm diseases that were ravaging the sericulture industry in Southern France (they did this at the request of Jean-Baptiste Dumas, who originated from the region hardest hit by the outbreaks). Pasteur demonstrated how a parasitic pathogen

caused pebrine disease and that bacterial pathogens were responsible for another disease called *flacherie*. The study of silkworm diseases laid the foundation for the germ theory of disease. Pasteur’s discovery that the pebrine disease parasite could be transmitted via the eggs of infected females (hereditary or vertical transmission) also led Pasteur to devise an ingenious new seeding process (*grainage cellulaire*) whereby, using microscopic observation, only eggs from female moths verified devoid of pebrine disease corpuscles were selected. The eggs selected by this process resulted in healthy silkworms that produced high-quality cocoons. This seeding process not only partially rejuvenated the sericulture industry in France and across Europe, but in 1911 Pasteur’s seeding process was promulgated into law in Japan as the “Sericulture Act of 1911” as the official method of preventing pebrine disease among silkworm egg producers [17].

7. Conclusion

So, what made Pasteur and his work so exceptional? I am inclined to believe that Pasteur’s deeply loving relationship with his father during his early childhood, and especially their unique shared joint learning experience, created a special bond—a sort of rare emotional and intellectual “bud” that would bloom later in life. There is also Pasteur’s filial scientific association with Jean-Baptiste Biot, where once again Pasteur was in the role of “the teacher” while explaining or demonstrating his discoveries, but there again the relationship was balanced by their profound mutual respect and warm friendship. Pasteur was incredibly lucky to enter Biot’s intellectual sphere, as was one of the leading and most reputable physicists of the period with vast knowledge, insurmountable experience, profound wisdom, and relationships with France’s and Europe’s intellectual elite. These two filial relationships were no doubt decisive in making Pasteur who he was. In addition, artistic, philosophical, and literary influences helped shape young Louis’ mind and spirit. Finally, we cannot forget Pasteur’s deep thinking, his sharp observational focus, and inexhaustible methodical experimentation that also contributed to his discoveries and their application.

One could say that the ensemble of these influences is nothing extraordinary, that many could have

had similar experiences, just as any one of the numerous sparks produced by a flint can ignite the fire. It certainly cannot be denied that the societal, economic, scientific, and technological environment of the 1840s served as remarkable tinder. Like seeds falling on fertile soil, perhaps young Louis' spirit and mind were thus prepared to engage with and profit from this favorable environment.

The ongoing transformation of Europe into a powerful industrial society also played its role in shaping Pasteur and his discoveries. Fermentation and its related industries were thriving, flush with funds, but also in dire need of resolving complex issues of spoilage related to "diseases" or microbial contaminations that could ruin their products and jeopardize their industries. More and more of the research at the time was "motivated," driven to resolve complex issues relating to industrial processes and their success (such as in brewing, wine and vinegar making, and disease-free silkworm rearing), and drawing upon methodical experimentation and in-depth scientific knowledge. This robust scientifically and technologically oriented industrial environment gave Pasteur the opportunity to delve into these problems and solve them.

Version française

1. Introduction

Il y a un demi-siècle, alors que je parcourais les livres scientifiques à l'odeur de moisi dans les allées peu éclairées de la bibliothèque publique de Mead, je suis tombé sur un livre de 1925 intitulé « La vie de Pasteur » par René Vallery-Radot. En feuilletant l'introduction, j'ai lu : « C'est une biographie pour les jeunes hommes de science et pour tous ceux qui souhaitent apprendre ce que la science a fait et peut faire pour l'humanité. » La lecture de « La vie de Pasteur » m'a profondément influencé et a modifié la trajectoire de ma propre vie et, par conséquent, m'a amené à l'Institut Pasteur depuis quarante-trois ans.

Comme beaucoup d'autres, l'un des aspects de l'œuvre de Pasteur qui m'a toujours impressionné est la linéarité et la connectivité avant-gardiste de ses recherches : la connaissance de la véritable nature des processus biochimiques de la fermentation ; les techniques et les processus visant à améliorer la fermentation ; l'établissement de la théorie des germes de la maladie ; et les mesures permettant d'atténuer

Despite two centuries of examining and probing the origins of Pasteur's exceptional scientific mind, we still do not really know for sure. I have nevertheless tried to provide a few elements of reflection to continue nourishing this speculation. Regardless, Louis Pasteur remains one of the most prominent scientific figures of the nineteenth century, a man whose discoveries have changed the world and are still of paramount importance today.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

My sincere appreciation to Antoine Danchin for urging me to write my personal views on Louis Pasteur for this special edition of the *Comptes Rendus* of the French Academy of Sciences to celebrate the bicentennial of the birth of Louis Pasteur. Special thanks also to Ruairí Ó hEithir for his careful review of the paper and for his helpful comments, suggestions, and corrections.

la virulence des micro-organismes pour les rendre inoffensifs lors de leur injection dans le corps afin de se protéger contre la maladie. Émile Duclaux, peut-être l'une des personnes qui a le mieux connu Pasteur, car il était l'un de ses plus proches collaborateurs, a déclaré dans l'introduction de son livre « L'histoire d'un esprit » que « Pasteur n'était pas un savant comme les autres. Sa vie scientifique a eu une admirable unité ; elle a été le développement logique et harmonieux d'une seule et même pensée » [1]. Duclaux poursuit dans le même texte en soulignant l'importance primordiale de l'utilisation par Pasteur d'une méthode expérimentale rigoureuse tout au long de ses recherches, qui lui permettait d'avancer habilement dans ses affirmations scientifiques et de concevoir des remèdes et des améliorations au profit de l'industrie, ainsi que de la santé humaine et animale.

Émile Duclaux et Émile Roux, un autre proche collaborateur de Louis Pasteur, ont tous deux déclaré que Pasteur avait l'esprit d'un « génie ». Cependant,

plus tard, en relisant la biographie de Pasteur écrite par son gendre, René Vallery-Radot, ainsi que la Correspondance de Pasteur 1840–1895 compilée par son petit-fils Louis Pasteur-Vallery Radot, (1940) et des articles plus récents sur le savant, je n'ai pas eu l'impression que Pasteur était un génie ou un polymathe typique comme Albert Einstein ou Léonard de Vinci. Au contraire, j'ai eu l'image d'un individu très sensible, exceptionnellement observateur et prudent, qui était extrêmement curieux, sérieux et littéralement obsédé par son travail de laboratoire et, dans ses dernières années, par son image publique. Pasteur était apparemment capable d'observer d'infimes détails pour imaginer et, plus tard, prouver des associations imprévues avant que d'autres ne le fassent, par exemple, les liens entre la stéréochimie et la fermentation microbienne et, plus tard, les liens entre la fermentation microbienne et les maladies infectieuses. Mais quelle était l'origine ou la source de la vision scientifique clairvoyante de Louis Pasteur ? Était-il un génie naturel ? Ou était-ce dû à son éducation et à sa formation ?

Ce que les collaborateurs les plus proches de Pasteur appelaient son « génie » était peut-être sa capacité perspicace à voir des affinités cachées sous des faits ou au sein de phénomènes apparemment très éloignés les uns des autres, en utilisant une approche personnelle implacable de recherche « motivée » ou « ciblée » pour mettre en lumière ces phénomènes et les relier à une thèse ou une vision commune, tout en créant des applications utiles. Un exemple détaillé qui place Pasteur dans un autre domaine par rapport à ses détracteurs et concurrents contemporains servira à illustrer ce point. Il s'agit du moment où il a raconté à Jean-Baptiste Biot ses observations lors de la fermentation du racémate (ou paratartrate) de sodium et d'ammonium, qui était initialement optiquement inactif, mais qui, au fur et à mesure de la fermentation, devenait progressivement optiquement actif. Pasteur a démontré que l'énantiomère d est métabolisé par le micro-organisme vivant en fermentation, laissant l'énantiomère l en solution, rendant ainsi la solution optiquement active. Pasteur a conclu que les micro-organismes fermenteurs, comme les organismes supérieurs, sont composés de molécules organiques dissymétriques, et qu'à ce titre, pour leur nutrition, ils métabolisent sélectivement l'énantiomère qui correspond à leurs besoins nutritionnels. Pour citer Pasteur, « Admettons donc

que toute fermentation est un acte corrélatif à un acte vital. » (Lettre de Louis Pasteur à Jean-Baptiste Biot, 7 septembre 1857) [2]. Cette affirmation, qui nous semble banale aujourd'hui, était à l'époque inimaginable, voire révolutionnaire, car la fermentation était considérée comme un processus purement chimique sans rapport avec les organismes vivants. Le fait que Pasteur ait compris que la fermentation est un « acte vital » ou un processus biologique des organismes vivants a été un véritable moment d'eurêka, car c'est le point de départ qui l'a orienté vers une série de découvertes ultérieures. Cela a conduit Pasteur à conclure que « l'univers est asymétrique et je suis persuadé que la vie, telle qu'elle nous est connue, est un résultat direct de l'asymétrie de l'univers ou de ses conséquences indirectes », une hypothèse encore activement débattue aujourd'hui [3].

Personnellement, en plus de mon intérêt et de ma fascination pour son travail et ses découvertes, je me suis toujours interrogé sur les origines de l'esprit progressiste unique de Pasteur et sur les divers facteurs de son passé et de son éducation qui les ont façonnés. Il existe cependant très peu de documentation sur les débuts de la vie de Pasteur, à l'exception du récit biographique de son gendre (René Vallery-Radot), qui est considéré par beaucoup comme un ouvrage d'hagiographie. En revanche, nous disposons de la correspondance de Pasteur avec ses parents et ses sœurs, compilée et annotée par son petit-fils, Louis Pasteur Vallery-Radot. En utilisant ces sources limitées, combinées avec ce que nous savons de l'environnement familial et de l'éducation précoce de Pasteur, de ses influences culturelles (comme les livres qu'il lisait), et de ses dessins et gravures, j'ai tenté dans cet essai de formuler des hypothèses concernant les influences de l'enfance, de l'adolescence et des toutes premières années d'adulte de Pasteur en tant que scientifique et comment elles ont contribué à la formation de l'esprit de Pasteur, tout en reconnaissant pleinement la mesure dans laquelle cela est basé sur des preuves indirectes et, parfois, des spéculations pures et simples.

2. L'éducation à la maison et à l'école : Le paradoxe de « l'enfant est le père de l'homme »

Jean-Joseph Pasteur (1791–1865), le père de Louis, est orphelin à un jeune âge, reçoit peu d'éducation

formelle et suit les traces de son père et de son grand-père pour devenir tanneur. À l'âge de 20 ans, il est enrôlé dans l'armée napoléonienne pour combattre dans les dernières phases de la guerre péninsulaire, de 1812 à 1814, dans la péninsule ibérique. Promu sergent-major, il rentre en France au début de l'année 1814, reçoit la croix de chevalier de l'Ordre de la Légion d'honneur et continue à combattre jusqu'à l'abdication inconditionnelle de Napoléon le 6 avril 1814. Réformé peu après, il retourne à Salins pour reprendre la vie ordinaire de tanneur [4].

En tant que bonapartiste fervent, on ne peut qu'imaginer l'abattement du jeune homme après la défaite de Napoléon et son propre retour à une vie relativement sans histoire après ses expériences de guerre. Cela a certainement eu un effet durable sur sa personnalité et sa perception du monde. De retour à son métier à Salins, Jean-Joseph, dont on disait qu'il était un homme réfléchi et travailleur, continuait à lire, à étudier et à peindre pendant son temps libre malgré les rigueurs de la journée de travail (Pasteur Vallery-Radot, 1956). C'est à cette époque qu'il rencontre sa future épouse, Jeanne-Étiennette Roqui (1793–1849), décrite comme une femme modeste, intelligente et aimable, et le couple se marie en 1816. Leur premier enfant est un fils, Jean-Denis, qui ne vivra que quelques mois. Virginie, la sœur aînée de Louis Pasteur, est née en 1818, suivie de Louis le 27 décembre 1822 et de deux sœurs cadettes, Joséphine en 1825 et Émilie en 1826. Louis grandit donc dans ce qui semble être une famille très unie avec ses parents et ses trois sœurs à Dole puis à Arbois [4]. Il ressort de la correspondance entre Louis Pasteur et son père qu'ils entretenaient une relation chaleureuse et affectueuse. N'oublions pas que dans les années 1820 et 1830, période de l'enfance de Louis Pasteur, les pères sont souvent dépeints comme des personnages sévères et autoritaires, sans émotion et incapables de sourire [5]. Ce n'était absolument pas le cas de Jean-Joseph Pasteur qui, d'après sa correspondance, était un père aimant et capable de manifester cet amour à ses enfants.

Pasteur entre à l'école primaire peu après la mise en pratique de la réforme de l'enseignement de 1816. C'est la Restauration des Bourbons (1815–1830), où les enfants du pays sont regroupés pour recevoir une instruction primaire gratuite. À cette époque, l'« enseignement mutuel » était populaire parmi les groupes d'élèves, où les élèves les plus avancés,

c'est-à-dire les moniteurs, enseignaient les rudiments de la lecture aux élèves plus jeunes ou moins avancés, sous la supervision du directeur. Selon le gendre de Pasteur, René Vallery-Radot, Louis Pasteur aspirait à devenir moniteur, mais il ajoute que durant ses premières années d'école, Louis Pasteur n'était pas exceptionnellement doué, juste un studieux « bon élève moyen » [4,6]. Les parents de Pasteur, bien que n'ayant pas eux-mêmes fait d'études formelles, croyaient profondément en l'éducation de leurs enfants.

Plus intéressant encore, Vallery-Radot mentionne également que pendant les études de Louis, son père passait ses soirées avec son fils à l'aider à faire ses devoirs et à s'instruire lui-même [4, 6]. Je suis enclin à croire que cette référence apparemment banale au fait que le père s'asseyait avec son fils, apprenant à ses côtés pendant qu'il faisait ses devoirs jour après jour, pourrait avoir joué un rôle primordial dans l'imprégnation et le modelage de l'esprit de Louis Pasteur. Cette situation a certainement créé un environnement d'apprentissage inhabituel, où le père et le fils ont d'abord appris ensemble, mais où, au fil du temps et des études de Louis Pasteur, le fils est devenu de plus en plus le professeur du père. En fait, cette possible inversion des rôles, si elle était effectivement le cas, semblerait tout à fait exceptionnelle et exigerait beaucoup d'amour, de sensibilité, de respect mutuel, d'humilité et de confiance de la part des deux. Le jeune Louis Pasteur a peut-être reconnu dans cette situation une certaine forme de vulnérabilité de la part de son père, un homme sans éducation formelle parce qu'il était orphelin dans son enfance, qui cherchait toutes les occasions d'apprendre aux côtés de son fils. Même des années plus tard, lorsque Louis était à l'École Normale Supérieure, il a continué à participer à l'enseignement de son père en lui envoyant des problèmes à résoudre, sous prétexte que son père « pourrait être en mesure d'aider Joséphine », la jeune sœur de Louis, mais tous deux savaient qu'il s'agissait simplement d'une manière respectueuse et délicate de poursuivre l'expérience d'apprentissage partagée entre leur fils et leur père [4]. Dans une lettre datée du 2 janvier 1845, le père de Pasteur écrit : « J'ai passé deux jours sur un problème, que j'ai trouvé ensuite assez facile ; ce n'est pas une bagatelle d'apprendre une chose et de l'enseigner tout de suite après » [2].

Cette expérience d'apprentissage apparemment exceptionnelle entre Louis Pasteur et son père a eu un effet personnel profond sur moi lorsque je l'ai lue. Enfant, j'ai vécu une étrange expérience éducative avec mon propre père. Aveugle depuis l'âge de cinq ans, mon père avait une peur bleue, jusqu'à la phobie, des insectes et des sons qu'ils émettaient. Lors d'un pique-nique d'été, je me souviens de la détresse et de l'intimidation de mon père à cause du bourdonnement, de la brusquerie et de la vibration des ailes d'une grande libellule que j'avais attrapée. Je me suis immédiatement rendu compte, même à un si jeune âge, que pour soulager sa détresse, je devais être honnête en décrivant la nature des ailes et pourquoi, en raison de leur structure striée, elles produisaient un son si épouvantable aux oreilles de mon père. En outre, je lui ai expliqué que ni la forte vibration de ses ailes, ni la libellule elle-même, d'ailleurs, ne constituaient une menace ou n'étaient dangereuses ou offensantes de quelque manière que ce soit. J'ai appris par la suite que cela allait à l'encontre des contes de vieilles femmes selon lesquels les libellules (souvent appelées localement « aiguilles à coudre ») vous coudraient la bouche si vous les approchiez de trop près ou si vous profériez des blasphèmes ! À partir de cette expérience, je suis devenu en quelque sorte les yeux de mon père, lui expliquant le monde naturel tel que je le voyais, et j'ai réalisé que dans une telle situation, je devais être tout à fait exact, objectif et véridique quant à ce que je lui décrivais. Cela explique sans doute, au moins en partie, pourquoi je suis devenu entomologiste !

Cette relation éducative me semble être une situation exceptionnelle qui a nécessité que Louis devienne un acteur et une influence active pour compléter l'enseignement de son père. Il est possible que le fait de comprendre les lacunes dans les connaissances de son père bien-aimé et de réaliser qu'il détenait en partie les clés permettant à son père d'accroître son apprentissage, ait pu produire une forte motivation émotionnelle et filiale pour partager et transmettre, au mieux de ses capacités, ses connaissances à son père. Si cela était effectivement vrai, cela aurait obligé Louis à maîtriser le sujet avant de s'asseoir avec son père afin de pouvoir répondre complètement à ses questions et combler les lacunes de connaissances.

Cette situation d'apprentissage affectif présumée ressemble à certains égards à la théorie de

l'apprentissage humaniste, dans laquelle l'élève devient très motivé et concentré sur l'apprentissage en se trouvant dans un environnement physiquement, émotionnellement et mentalement sûr. Peut-être que l'intérêt résolu du père de Pasteur à apprendre avec son fils et de son fils — en s'appuyant sur les connaissances de base de son fils combinées à sa propre expérience personnelle et aux connaissances pratiques glanées au cours de sa vie — a pu susciter et amplifier le désir de Louis d'apprendre et d'enseigner lorsqu'il est devenu adulte.

Cette dernière partie, désormais proverbiale, du titre de cet essai, « Louis Pasteur : L'enfant est le père de l'homme » est tirée du poème « My Heart Leaps Up », écrit en 1802 par le poète romantique anglais William Wordsworth (1770–1850). Plus communément interprété comme exprimant l'idée que le caractère que l'on se forge dans l'enfance reste avec nous dans notre vie d'adulte, ce qui semble vrai dans le cas de Louis Pasteur, il capture également, dans un sens différent, l'inversion possible des rôles de Louis et Jean-Joseph Pasteur — le fils aidant le père à devenir plus savant, l'enfant jouant le rôle de père pour l'homme plus âgé. C'est également un type de relation que Pasteur devait reproduire tout au long de sa vie avec d'autres mentors, encore plus âgés.

Pasteur sera éternellement reconnaissant à ses parents pour leur amour et la précieuse éducation qu'ils lui ont donnée. En 1883, lors d'une visite dans la maison de son enfance, Pasteur évoque le souvenir de ses parents, décédés des décennies auparavant :

Oh ! mon père, ma mère, chers disparus, qui avez vécu si humblement dans cette petite maison, c'est à vous que je dois tout. Ton enthousiasme, ma mère au grand cœur, tu me l'as insufflé. Si j'ai toujours associé la grandeur de la Science à la grandeur de la France, c'est parce que j'étais imprégné des sentiments que tu m'avais inspirés. Et toi, très cher père, dont la vie fut aussi dure que ton dur métier, tu m'as montré ce que peuvent accomplir la patience et les efforts prolongés. C'est à toi que je dois ma persévérance dans le travail quotidien. Tu avais non seulement

les qualités qui font une vie utile, mais aussi l'admiration des grands hommes et des grandes choses. Regarder vers le haut, apprendre au maximum, chercher à s'élever encore plus haut, tel était ton enseignement. Je te vois maintenant, après une dure journée de travail, lisant le soir un récit des batailles de l'époque glorieuse dont tu as été le témoin. Tout en m'apprenant à lire, tu avais soin de me faire connaître la grandeur de la France. (Vallery-Radot, 1925)

3. Jean-Baptiste Biot : Plus qu'un mentor

Louis Pasteur établit un autre lien de filiation important à l'âge de 26 ans, alors qu'il est jeune agrégé-préparateur à l'École Normale Supérieure de Paris. Il s'agit du célèbre physicien âgé, Jean-Baptiste Biot (1774–1862), de près de 50 ans son aîné, qui était professeur de physique au Collège de France et membre de la prestigieuse Académie des sciences. En fait, ce sont les expériences révolutionnaires de Pasteur, décrites au début de cet article, visant à démontrer que la stéréochimie était le lien entre l'activité optique et la structure moléculaire du tartrate et du paratartrate et de leurs sels qui ont rapproché les deux hommes. Cet épisode a récemment été clairement réexpliqué dans un article remarquable de Ghislaine Vantomme et Jeanne Crassous [3]. En effet, Pasteur remarqua à la loupe que les cristaux de paratartrate chimiquement identiques étaient en fait deux types de cristaux dissymétriques, chacun présentant une minuscule facette symétrique qui était l'image miroir de l'autre et ne pouvait être superposée. Pasteur sépare donc les cristaux hémédriques de gauche des cristaux hémédriques de droite et observe séparément leurs solutions à l'aide de la lumière polarisée produite par un polarimètre, appareil conçu par Biot. Les cristaux de gauche ont dévié le plan de polarisation vers la droite et les cristaux de droite vers la gauche. En mélangeant ensemble le même volume des deux solutions, faites à partir de cristaux de droite et de gauche de poids égal, le mélange était optiquement neutre et ne devait pas le plan de polarisation alors qu'ils s'annulaient mutuellement. Lorsque Biot, d'abord sceptique, est témoin de la découverte de Pasteur, il proclame :

« Mon cher garçon, j'ai tant aimé la science dans ma vie, que ceci me touche au cœur » [3].

Comme avec son père 20 ans plus tôt, nous voyons Pasteur, jeune diplômé d'université, dans la position de « professeur » démontrant à Biot, le vieux maître, la vérité de la question ! Biot est en effet stupéfait par la découverte de Pasteur, car les spécialistes français et allemands avaient déjà passé des années à essayer de comprendre cette énigme stéréochimique. Biot aurait pu être vexé ou envieux qu'un si jeune scientifique ait fait une découverte aussi importante dans son propre domaine de spécialité. Au contraire, Biot adopte dès lors une attitude très bienveillante à l'égard de Pasteur, comme l'atteste leur abondante correspondance [2]. Au cours des 13 années suivantes, jusqu'à la mort de Biot, une complicité et une amitié scientifiques véritablement chaleureuses se développent entre les deux hommes malgré leur différence d'âge. Biot encadre et guide Pasteur dans la complexité des relations humaines et les méandres politiques de la science française et européenne du milieu du XIX^e siècle. Bien que Biot ait parfois, comme un père, réprimandé l'impulsivité de Pasteur, le ton général de ses lettres à Pasteur était souvent paternel, gentil et affectueux. Biot perd son fils unique en 1850, et on ne peut que se demander si, au fil des ans, Louis Pasteur n'est pas devenu une sorte de fils de substitution pour le vieil homme, et lui un père scientifique pour Pasteur lui-même. Même des décennies après la mort de Biot, Pasteur a mentionné leur relation filiale dans un discours prononcé lors de l'inauguration de la statue d'Olivier de Serres (père de l'industrie française de la soie) à Aubenas, en Ardèche, en mai 1882. Pasteur dit : « Un homme dont la bonté à mon égard a été vraiment paternelle (Biot) avait pour devise *Per vias rectas...* » [4].

Les importantes découvertes de Pasteur dans le domaine de la stéréochimie, qui ont conduit à sa relation étroite avec Jean-Baptiste Biot, ont également contribué à la reconnaissance de Pasteur par la communauté scientifique en France et en Allemagne. Les conseils bienveillants de Biot ont aidé Pasteur non seulement sur le plan scientifique à cette période critique de sa carrière, alors qu'il commençait ses études sur la fermentation, mais ont également permis à Pasteur de recevoir la Légion d'honneur en 1853 des mains de Napoléon III, et finalement d'obtenir le titre convoité de membre de l'Académie française des sciences en 1862.

4. L'influence du portrait et du pastel sur la science de Louis Pasteur

À l'insu de beaucoup, le père de Pasteur, Jean-Joseph, était un artiste de talent. L'un de ses tableaux représente une scène touchante de la guerre péninsulaire, où un soldat français portant un chapeau bicorne distinctif vient d'enterrer un camarade tombé au combat. Louis Pasteur note au dos du tableau qu'il a été peint par son père en 1826 [7]. Le talent artistique personnel de Louis Pasteur, peut-être influencé par celui de son père, s'est manifesté très tôt puisqu'il a réalisé près de 40 portraits de 13 à 18 ans au crayon, au pastel, au fusain et en lithographie [8–11]. En fait, des années plus tard, le très respecté portraitiste et paysagiste finlandais Albert Edelfelt (1884–1905), qui a peint le célèbre portrait de Louis Pasteur dans son laboratoire, a commenté la grande qualité artistique des portraits au pastel de Louis Pasteur, qu'il voyait lors de ses fréquentes visites à la résidence Pasteur [8]. Edelfelt, qui s'est d'abord lié d'amitié avec le fils de Louis Pasteur, Jean-Baptiste Pasteur (1851–1908), critique d'art pour la revue *Le Moniteur universel*, est ensuite devenu un ami intime de toute la famille Pasteur [8, 12].

Bien que, pour des raisons qui restent obscures, Pasteur n'ait plus dessiné artistiquement après l'adolescence, à l'exception d'un seul croquis de sa femme allaitant un de leurs enfants, il est resté extrêmement intéressé par l'art et les artistes, dont beaucoup étaient ses amis les plus proches [8–10]. Même pendant ses années les plus chargées, Pasteur prend toujours le temps de visiter les musées et les expositions d'art à Paris et à l'étranger. Il ne manquait jamais le « Salon » qui se tenait au début du mois de mai à Paris et qui était sans doute la plus grande manifestation artistique annuelle du monde occidental de 1748 à 1890 [11].

Pour en revenir aux études de Pasteur sur la stéréochimie, des publications récentes de Gal [13], Hansen [11], et Vantomme et Crassous [3] présentent un argument convaincant (bien que spéculatif) selon lequel il pourrait y avoir un lien entre les compétences artistiques acquises par Pasteur au cours de ses premières années à Arbois en dessinant et en réalisant des lithographies et sa capacité ultérieure à discerner la chiralité (images miroir) des facettes hémédriques sur les cristaux gauche et droit de paratartrate. Le petit-fils de Pasteur a noté que les dessins et

les pastels de son grand-père révélaient un puissant don d'observation et un rare souci de précision [7]. Gal partage ce point de vue et suggère que la sensibilité artistique de Pasteur et son expérience ont joué un rôle important dans sa découverte de la chiralité moléculaire. Gal [13] et Vantomme et Crassous [3] soulignent ensuite l'importance de l'utilisation de la lithographie par Pasteur, une technique qui requiert la capacité de visualiser comment l'image miroir d'un dessin gravé sur la pierre apparaîtra sur le papier.

5. Influences littéraires et philosophiques dans une société en mutation

Les écrivains et les écrits de la Restauration des Bourbons, période de cohabitation malaisée entre l'ancien et le nouveau, sont considérés comme transitoires. La mesure dans laquelle certains traits personnels des auteurs ou leurs philosophies ont influencé Louis Pasteur pendant son adolescence et sa vie de jeune adulte est spéculative, mais le fait que, dans sa correspondance avec ses parents, Pasteur lui-même mentionne ces auteurs, leurs œuvres et, dans une certaine mesure, la façon dont ils l'ont influencé, suggère qu'ils l'ont effectivement touché et qu'ils ont pu jouer un rôle important dans la formation non seulement de ses croyances, arguments et hypothèses à l'époque, mais aussi de ses jugements de valeur plus tard dans la vie.

À la fin de son adolescence, dans sa correspondance avec ses parents, Pasteur mentionne quatre auteurs qui l'ont inspiré [2]. Le premier est Joseph Droz (1773–1850), historien, éthicien, philosophe et écrivain. Il est membre de la prestigieuse Académie française à laquelle il est élu en 1824. Écrivain prolifique et figure intellectuelle majeure du début du XIXe siècle, Droz est né dans la ville de Besançon où Louis Pasteur a obtenu son baccalauréat. Les deux hommes partageaient un même esprit franc-comtois et une profonde affection pour les gens et les traditions de cette région de l'est de la France. De tous les auteurs que Pasteur a lus pendant son adolescence, Droz a certainement eu le plus grand impact. Il a lu deux des livres de Droz : *Essai sur l'art d'être heureux* et *De la philosophie morale*, qui semblent être devenus sa référence éthique. A propos de *De la philosophie morale*, Pasteur écrit à ses parents le 7 décembre 1840 :

Je n'ai jamais rien lu de plus sage, de plus moral et de plus vertueux. Rien n'est mieux écrit. A la fin de l'année, je vous apporterai tous ces ouvrages de M. Droz. On éprouve, en les lisant, un charme irrésistible qui pénètre l'âme et l'enflamme des sentiments les plus sublimes et les plus généreux. Il n'y a pas une seule lettre exagérée dans ce que je vous raconte. Aussi, je ne lis le dimanche, pendant les offices, que les ouvrages de M. Droz, et je crois, en agissant ainsi, malgré tout ce que pourrait dire un cagotisme irréfléchi et imbécile, me conformer aux plus belles idées religieuses.

La philosophie essentielle de Droz, qui a si profondément marqué le cœur et l'âme de Pasteur à l'âge de 18 ans, peut se résumer ainsi : « L'homme doit tendre à la perfection de lui-même ; il doit avoir la passion du bien et le souci du bonheur de ses semblables [14] ».

Xavier Boniface Saintine (1798–1865) était un dramaturge et romancier français. En 1836, Saintine écrit un roman sentimental populaire, *Picciola*, qui attire le jeune Pasteur. Dans cette histoire, un ancien soldat qui a perdu confiance en l'homme est incarcéré pour avoir comploté contre Napoléon. Le prisonnier remarque une petite plante qui pousse entre les pavés de la cour de sa prison. Cette petite plante devient bientôt le centre de toute son attention, jusqu'à l'obsession et la passion, représentant pour le prisonnier le symbole de la liberté, de la vie et de l'amour. La beauté délicate de cette minuscule plante à fleurs, qui pousse librement dans un environnement aussi misérable, met en lumière pour le prisonnier la beauté et la force de la nature. Il s'identifie alors à la plante pour transcender sa propre condition et décide d'enrichir son esprit et son âme entre les murs désolés de sa cellule de prison. Pasteur dans une lettre à ses parents le 31 mai 1841 dit qu'il trouve ce livre « très intéressant » et qu'il serait « très instructif » pour ses sœurs de le lire [14].

Une autre source d'inspiration pour Pasteur était Silvio Pellico (1789–1859), un écrivain, poète et dramaturge italien qui militait pour la réunification de l'Italie. En raison de ses affiliations politiques, Pellico a été arrêté en 1820, jugé et condamné à mort en

1822, mais sa peine a finalement été commuée en 15 ans de prison dans des conditions abjectes. Pendant son emprisonnement, il compose une tragédie, mais ne pouvant l'écrire, il est contraint de s'en remettre à sa mémoire. Finalement, sa peine de prison a été réduite à un total de huit ans. A sa libération, Pellico rédige un simple mémoire narratif de ses malheurs et de ses souffrances en prison intitulé « Mes prisons » ou « Mes dix ans de prison » (1832) qui sera traduit dans plusieurs langues européennes et apportera la gloire à Pellico. Pasteur recommande ce livre à ses sœurs en disant : « Je voudrais qu'elles lisent cet ouvrage intéressant où l'on respire à chaque page un fin parfum de religion qui élève et ennoblit l'âme » [2].

La dernière des quatre, Félicité Robert de Lamennais (1782–1854), était un prêtre catholique, un philosophe et un théoricien politique français. Il fut l'un des intellectuels les plus influents de la période de la Restauration des Bourbons en France (1814–1830), écrivant de nombreux pamphlets et considéré comme le précurseur du catholicisme libéral et social. Une source décrit de Lamennais comme ayant eu « une nature exubérante, une intelligence vive mais indocile, une imagination brillante mais très impressionnable, et une volonté résolue jusqu'à l'obstination et véhémence jusqu'à l'excès » [15]. Pasteur ne dit pas dans sa correspondance pourquoi exactement il a été attiré par les pamphlets de de Lamennais, mais l'idée que les traits de caractère décrits ci-dessus, si semblables à ceux de Pasteur, ont résonné en lui est une hypothèse raisonnable.

Dans les écrits de ces auteurs et dans leurs philosophies, quelques thèmes récurrents apparaissent : la piété filiale, l'évolution de la pensée religieuse, la beauté et la force de la Nature, la liberté, la perte de la liberté, la reconquête de la liberté, l'affliction, le sérieux, l'importance d'un apprentissage constant et régulier, la recherche du perfectionnement par rapport aux expériences de la vie, qu'elles soient positives ou négatives. Si Pasteur a pris le temps d'écrire à ses parents au sujet de ces livres, ils ont dû avoir un impact sur lui. La richesse de leur contenu et de leur philosophie a certainement nourri intellectuellement et donné matière à réflexion à l'adolescent Louis Pasteur.

L'essor littéraire et philosophique du début du XIXe siècle s'accompagne d'un essor scientifique et technologique. La théorie et la pratique scientifiques connaissent également des transitions

avec l'amélioration des microscopes et l'avènement d'autres instruments optiques, qui permettent d'approfondir l'étude des phénomènes chimiques, physiques et biologiques. L'arrivée à l'âge adulte de Pasteur durant cette période expansionniste du début des années 1840 aurait sans aucun doute eu un impact majeur sur lui et sa science. L'essor économique concomitant et les changements sociétaux rapides de la même période ont entraîné des transformations sociales progressives, stimulées par des mouvements tels que les utopistes saint-simoniens qui militaient pour une transformation immédiate et radicale de la société. Elle a également marqué le début, pour une grande partie de l'Europe, de la transformation d'une société essentiellement rurale en une société industrielle.

Sous l'influence de cette myriade de développements et de changements, l'esprit de Pasteur est stimulé et il devient avide d'en apprendre encore plus, aidé par le fait que la technologie appropriée pour le faire devient maintenant disponible.

Lorsque Pasteur retourne à Paris en 1842, après une tentative ratée quatre ans plus tôt en raison d'un mal du pays aigu, il a énormément mûri ; il a investi beaucoup de temps dans ses études et a augmenté sa base de connaissances. On a l'impression, d'après sa correspondance avec ses parents, que les études occupaient la majeure partie de son temps, y compris les week-ends. Lorsque, des années plus tard, lors d'une réunion d'école à Arbois, les fils de ses camarades de classe lui demandent comment il a fait pour faire tant de découvertes diverses et réussies, Pasteur répond : « Persuadez-vous que c'est dans un travail assidu, sans autre don particulier que celui de la persévérance dans l'effort, joint peut-être à l'attrait de tout ce qui est grand et beau, que j'ai trouvé le secret de ces succès » [6].

Sur la base de ce qui précède, je suis de plus en plus convaincu que le soi-disant « génie » de Pasteur était en fait une combinaison de tous ses traits personnels réunis au moment précis où la théorie pouvait être remise en question par l'expérimentation, facilitée par les nouvelles technologies disponibles.

6. Origines de la recherche « motivée » ou « ciblée » de Pasteur

L'un des aspects de l'œuvre de Pasteur qui a été mentionné à plusieurs reprises par les auteurs est le

lien entre ses découvertes fondamentales grâce à des recherches expérimentales précises et l'application directe des résultats à l'industrie et à l'amélioration du bien-être des animaux et des hommes. On cite souvent Pasteur pour avoir dit « il n'y a pas de sciences appliquées, seulement des applications de la science ».

Au milieu du XIXe siècle, la relation entre la recherche expérimentale et les applications concrètes n'est pas rare. Cela peut être lié, du moins en partie, aux développements et à la compétitivité croissante des industries européennes au cours de leurs diverses révolutions industrielles. Par exemple, en 1800, Napoléon était déjà résolu à faire de l'industrie française une industrie supérieure à celle de toutes les autres nations, en particulier l'Angleterre. Cela a conduit à la création de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale en 1801. Il est intéressant de noter que le professeur de chimie de Pasteur, Jean-Baptiste Dumas (1800–1884), également un mentor de longue date, a été président de cette société de 1845 à 1864. Les propres activités de recherche de Pasteur ont donc coïncidé avec un environnement du milieu du XIXe siècle où recherche et applications directes allaient de pair.

Dans un article d'opinion paru dans *EMBO reports*, Antoine Danchin en souligne l'importance et insiste sur le besoin accru de cette relation essentielle entre la recherche pour générer des connaissances et les applications pratiques, surtout dans le monde d'aujourd'hui. Il explique que ce que certains considèrent aujourd'hui comme une « dichotomie entre la recherche visant à générer des connaissances et l'application de ces connaissances au profit de l'humanité semble être un développement récent ». Il explique qu'il y a 100 ans, Louis Pasteur a évité ce débat en citant les contributions majeures, et pourtant oubliées, de Pasteur à la science comme un exemple parfait de la manière dont la recherche et ses applications ne sont pas séparées l'une de l'autre. Pour Pasteur, la recherche visant à générer des connaissances et les applications de ces connaissances au profit de l'industrie, puis de l'humanité, étaient en fait inséparables. La « motivation » derrière tout cela, selon Danchin, était la curiosité, la créativité et le fait que les découvertes entraînaient davantage de connaissances, ce qui permettait de trouver d'autres moyens d'améliorer les processus et notre bien-être. Comme le dit Danchin,

« Pasteur a développé ce que nous pourrions appeler la recherche ‘motivée’ » [16].

Vantomme et Crassous [3] abordent également la relation entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée dans le contexte de Pasteur. Leur point de vue rejoint celui de Danchin en ce sens qu'ils considèrent que le sens de la découverte de Pasteur est lié à la capacité de s'étonner, d'être conscient de quelque chose d'inhabituel, d'avoir une pensée critique et d'essayer d'imaginer une interprétation. Les auteurs soulignent que le travail fondamental et les connaissances de base conduisent à des découvertes révolutionnaires. Ils considèrent Pasteur comme un expérimentateur de grand talent, doté de capacités déductives exceptionnelles, et comme un génie dans le sens où ses nombreuses recherches partaient toujours d'observations quotidiennes et d'une question d'intérêt appliqué (« science ciblée »), dont il profitait pour développer des principes scientifiques très fondamentaux et acquérir une compréhension des phénomènes généraux. Une qualité apparemment essentielle dans ce processus de recherche « motivée » est l'implacable persévérance de Pasteur pendant l'expérimentation, une capacité qu'il disait avoir apprise de son père et qu'il a mentionnée à plusieurs reprises tout au long de sa vie.

Que Pasteur ait développé le concept de recherche « motivée » ou « ciblée » ou qu'il l'ait simplement mis à profit pour faire ses découvertes, il ne fait aucun doute qu'entre ses mains, cette méthode a été particulièrement fructueuse. Pasteur a compris l'importance de prendre en compte les demandes et les besoins de la société. Les études approfondies de Pasteur sur la fermentation alcoolique et sa compréhension du fait que l'altération ou les « maladies » du vin et de la bière étaient causées par des micro-organismes indésirables qui interféraient avec le processus normal de fermentation en sont un bon exemple. Cela l'a poussé à expérimenter et à développer le traitement thermique de la bière et du vin, connu sous le nom de « pasteurisation », qui désactiverait les micro-organismes indésirables et préserverait la bière et le vin. Les recherches « motivées » de Pasteur sur le sujet ont coïncidé avec le développement et l'expansion des industries brassicoles et vinicoles en Europe.

Pasteur et ses collaborateurs ont également appliqué une approche de recherche « motivée »

lorsqu'ils ont étudié les maladies des vers à soie qui ravageaient l'industrie séricicole dans le sud de la France (ils l'ont fait à la demande de Jean-Baptiste Dumas, originaire de la région la plus touchée par les épidémies). Pasteur a démontré qu'un agent pathogène parasite était à l'origine de la maladie de la pébrine et que des agents pathogènes bactériens étaient responsables d'une autre maladie appelée flacherie. L'étude des maladies du ver à soie a jeté les bases de la théorie germinale des maladies. La découverte par Pasteur que le parasite de la maladie de la pébrine pouvait être transmis par les œufs des femelles infectées (transmission héréditaire ou verticale) l'a également amené à mettre au point un nouveau procédé d'ensemencement ingénieux (grainage cellulaire) par lequel, grâce à une observation microscopique, seuls les œufs de papillons femelles vérifiés exempts de corpuscules de la maladie de la pébrine étaient sélectionnés. Les œufs ainsi sélectionnés ont donné des vers à soie sains qui ont produit des cocons de grande qualité. Non seulement ce procédé d'ensemencement a partiellement rajeuni l'industrie de la sériciculture en France et en Europe, mais en 1911, le procédé d'ensemencement de Pasteur a été promulgué au Japon sous le nom de « Sericulture Act of 1911 » en tant que méthode officielle de prévention de la pébrine chez les producteurs d'œufs de vers à soie [17].

7. Conclusion

Alors, qu'est-ce qui a rendu Pasteur et son travail si exceptionnels ? Je suis enclin à croire que la relation profondément affectueuse de Pasteur avec son père pendant sa petite enfance, et en particulier leur expérience unique d'apprentissage commun, a créé un lien spécial — une sorte de « bourgeon » émotionnel et intellectuel rare qui s'épanouira plus tard dans la vie. Il y a aussi l'association scientifique filiale de Pasteur avec Jean-Baptiste Biot, où une fois de plus Pasteur jouait le rôle du « professeur » en expliquant ou en démontrant ses découvertes, mais là encore la relation était équilibrée par leur profond respect mutuel et leur chaleureuse amitié. Pasteur a eu une chance incroyable d'entrer dans la sphère intellectuelle de Biot, qui était l'un des physiciens les plus éminents et les plus réputés de l'époque, doté de vastes connaissances, d'une expérience insurmontable, d'une profonde sagesse et de relations

avec l'élite intellectuelle française et européenne. Ces deux relations filiales ont sans doute été déterminantes pour faire de Pasteur ce qu'il était. En outre, des influences artistiques, philosophiques et littéraires ont contribué à façonner l'esprit du jeune Louis. Enfin, on ne peut oublier la pensée profonde de Pasteur, son sens aigu de l'observation et son inépuisable expérimentation méthodique qui ont également contribué à ses découvertes et à leurs applications.

On pourrait dire que l'ensemble de ces influences n'a rien d'extraordinaire, que beaucoup auraient pu vivre des expériences similaires, tout comme n'importe laquelle des nombreuses étincelles produites par un silex peut allumer le feu. On ne peut certainement pas nier que l'environnement sociétal, économique, scientifique et technologique des années 1840 a servi d'amadou remarquable. Comme des graines tombant sur un sol fertile, l'esprit et l'âme du jeune Louis étaient peut-être ainsi préparés à s'engager dans cet environnement favorable et à en tirer profit.

La transformation en cours de l'Europe en une puissante société industrielle a également joué son rôle dans la formation de Pasteur et de ses découvertes. Les industries de la fermentation et les industries connexes étaient en plein essor et disposaient de fonds considérables, mais elles avaient également besoin de résoudre des problèmes complexes d'altération liés à des « maladies » ou à des contaminations microbiennes qui pouvaient ruiner leurs produits et mettre en péril leurs industries. À l'époque, la recherche était de plus en plus « motivée », c'est-à-dire qu'elle visait à résoudre des problèmes complexes liés à des processus industriels et à leur réussite (comme dans le brassage, la fabrication du vin et du vinaigre, l'élevage des vers à soie sans maladie), et s'appuyait sur une expérimentation méthodique et des connaissances scientifiques approfondies. Ce solide environnement industriel à vocation scientifique et technologique a donné à Pasteur l'occasion d'approfondir ces problèmes et de les résoudre.

Malgré deux siècles d'études et de recherches sur les origines de l'esprit scientifique exceptionnel de Pasteur, nous n'en sommes toujours pas certains. J'ai néanmoins essayé d'apporter quelques éléments de réflexion pour continuer à nourrir cette spéculation. Quoi qu'il en soit, Louis Pasteur reste l'une des figures scientifiques les plus marquantes du XIXe siècle, un

homme dont les découvertes ont changé le monde et sont toujours d'une importance capitale aujourd'hui.

Remerciements

Je remercie sincèrement Antoine Danchin de m'avoir incité à écrire mon point de vue personnel sur Louis Pasteur pour cette édition spéciale des Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de France destinée à célébrer le bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur. Je remercie également Ruairí Ó hEithir pour sa relecture attentive de l'article et pour ses commentaires, suggestions et corrections utiles.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] E. Duclaux, *Pasteur: The History of a Mind*, W.B. Saunders, Philadelphia and London, 1920.
- [2] L. Pasteur Vallery-Radot, *Correspondance de Pasteur 1840–1895*, vol. I–IV, Flammarion, Paris, 1940.
- [3] G. Vantomme, J. Crassous, “Pasteur and chirality: A story of how serendipity favors the prepared minds”, *Chirality* **33** (2021), p. 597–601.
- [4] R. Vallery-Radot, *The Life of Pasteur*, Doubleday & Page, New York, 1925.
- [5] J. Delumeau, D. Roche, *Histoire des pères et de la paternité*, Larousse, Paris, 2000.
- [6] R. Vallery-Radot, “Lettres ouvertes aux instituteurs de France”, *Manuel général de l'instruction primaire: Journal hebdomadaire des instituteurs* **67** (1900), no. 36, p. 805–808, https://www.persee.fr/doc/magen_1257-5593_1900_num_67_36_38938.
- [7] L. Pasteur Vallery-Radot, *Images de la Vie et Œuvre de Pasteur*, Flammarion, Paris, 1956.
- [8] R. E. Weisberg, B. Hansen, “Collaboration of art and science in Albert Edelfelt's portrait of Louis Pasteur: Making of an enduring medical icon”, *Bull. Hist. Med.* **89** (2015), no. 1, p. 59–91.
- [9] B. Hansen, R. E. Weisberg, “Louis Pasteur (1822–1895), his friendships with artists Max Claudet (1840–1893) and Paul Dubois (1829–1905), and his public image in the 1870s and 1880s”, *J. Med. Biogr.* **25** (2015), no. 1, p. 9–18.
- [10] B. Hansen, R. E. Weisberg, “Louis Pasteur's three artist compatriots—Henner, Pointelin and Perraud: A story of friendship, science and art in the 1870s and 1880s”, *J. Med. Biogr.* **25** (2015), no. 1, p. 18–27.
- [11] B. Hansen, “Pasteur's lifelong engagement with the fine arts: Uncovering a scientist's passion and personality”, *Ann. Sci.* **78** (2021), no. 3, p. 334–386.

- [12] J. Bindé, “Le peintre et ami de la famille Pasteur”, in *Albert Edelfelt - Lumières de Finlande*, BeauxArts Hors série, Petit Palais, Paris, 2022.
- [13] J. Gal, “Pasteur and the art of chirality”, *Nat. Chem.* **9** (2017), p. 604-605.
- [14] L. Pasteur Vallery-Radot, “Discours au Centenaire de l’Academie des Sciences, Belles-Lettres et Arts de Besançon”, 1952, <https://www.academie-francaise.fr/centenaire-de-lacademie-des-sciences-belles-lettres-et-arts-de-besancon>.
- [15] Catholic Encyclopedia, <https://www.newadvent.org/cathen/08762a.htm>.
- [16] A. Danchin, “Motivated research”, *EMBO Rep.* **11** (2010), no. 7, p. 488.
- [17] T. Hukuhara, “Epizootiology: prevention of insect diseases”, in *Epizootiology of Insect Diseases* (J. R. T. Fuxa, Y. Tanada, eds.), J. Wiley & Son, New York, 1987, p. 497-512.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Philippe Bruniaux

Pasteur the Arboisien

Volume 345, issue 3 (2022), p. 121-141


Published online: 9 November 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio1.84>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Pasteur the Arboisien

Pasteur l'Arboisien

Philippe Bruniaux^a

^a Arbois, Jura, France

E-mail: philippe.bruniaux@wanadoo.fr

Abstract. Louis Pasteur was born in Dole on December 27, 1822. The Pasteur family left the town of Dole in August 1825. After five years in Marnoz, Jean-Joseph Pasteur rented a tannery in Arbois in 1830.

In the 1831 register of house visits, he is mentioned at 83 rue de Courcelles: "Pasteur Jean-Joseph, tanner, age 39, from Besançon. Jeanne Etienne Roqui his wife, 37 years old, from Marnoz 4 children: Jeanne-Antoine 11 years old. Louis 9 years old. Joséphine 5 years old. Emilie 3 years old. A worker, Eloy Dole, 25 years old, from Poligny". At that time, Arbois and its suburbs had nearly 7000 inhabitants. The young Pasteur first attended the mutual education school and then the municipal college. After failing in Paris in 1838 to prepare for the baccalaureate, Pasteur studied rhetoric in Arbois and then, in 1839, at the royal college in Besançon. In 1842, Pasteur entered the École normale supérieure. In 1849 he became a professor at the faculty of Strasbourg, 1854 professor and dean of the new faculty of sciences of Lille, 1857 Pasteur was at the Ecole normale supérieure as administrator and director of scientific studies.

In spite of his high functions, Pasteur and his family always came back to Arbois, it was a return to their roots.

"If there is no Arbois, there is no Pasteur," said the writer and academician Erik Orsenna.

Résumé. Louis Pasteur est né à Dole le 27 décembre 1822. La famille Pasteur quitte la ville de Dole en août 1825. Après cinq années à Marnoz Jean-Joseph Pasteur loue une tannerie à Arbois en 1830.

Sur le cahier des visites domiciliaires de 1831, il est mentionné au 83 rue de Courcelles : « Pasteur Jean-Joseph, tanneur, âgé de 39 ans, originaire de Besançon. Jeanne Etienne Roqui son épouse, âgée de 37 ans, originaire de Marnoz 4 enfants : Jeanne-Antoine 11 ans. Louis 9 ans. Joséphine 5 ans. Emilie 3 ans. Un ouvrier Eloy Dole âgé de 25 ans, originaire de Poligny ». À cette époque Arbois et ses faubourgs comptent près de 7000 habitants. Le jeune Pasteur suit d'abord de l'école d'enseignement mutuel puis du collège municipal. Après l'échec parisien de 1838 pour préparer la baccalauréat, Pasteur fait sa rhétorique à Arbois puis à la rentrée de 1839 c'est le collège royal de Besançon. En 1842, Pasteur entre à l'École normale supérieure. En 1849 il devient professeur à la faculté de Strasbourg, 1854 professeur et Doyen de la nouvelle faculté des sciences de Lille, 1857 Pasteur est à l'Ecole normale supérieure comme administrateur et directeur des études scientifiques.

Malgré ses hautes fonctions, Pasteur et sa famille reviennent toujours à Arbois, c'est le retour aux sources.

« S'il n'y a pas Arbois, il n'y a pas Pasteur » a évoqué l'écrivain et académicien Erik Orsenna.

Keywords. Louis Pasteur, Arbois, Jura, Vaccination, Biography.

Mots-clés. Louis Pasteur, Arbois, Jura, Vaccination, Biographie.

Published online: 9 November 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

1. Water stories: the Cuisance

The summer of 1883 was rainy. The vines had just finished flowering in early July. Already, the winegrowers were predicting a harvest of mediocre quality. The water swells in the turbulent streams of the Cuisance River that crosses Arbois.

Pasteur and his family were vacationing in the town, as they did every year, in the house that everyone called "*the Château de la Cuisance*".

The Cuisance is born from two karstic resurgences gushing out at an altitude of 350 m, in the heart of two valleys that are called "*reculées*" in the Jura: the Cul des Forges and the grotte des Planches. The water seeps into the plateau to resurface at the foot of the 150 m high cliffs, at the source. Loaded with limestone by dissolution of the rock it has crossed, the water flows forming unusual natural basins and the famous waterfall of Tufs. Other waterfalls line its course, some of which are in the heart of Arbois, one of which is very close to the "*Château de la Cuisance*".

Pasteur knew this river since his childhood. The walls of his father's tannery were bathed in its cold waters and fishing with his friends was one of the favorite activities of the local kids.

The springs of the Cuisance are also a favorite place for family picnics during the vacations. Adrien Loir, Pasteur's nephew by marriage, tells an anecdote: "My brother, an ensign, who was spending a few days in Arbois, had Mrs. Pasteur invite a family composed of the mother and her two daughters, one of whom was to become my sister-in-law, without the project being official. The father, Intendant General Mony, had remained in Paris. We knew my brother's aspirations. There was a walk to the sources of the Cuisance and, after the classic lunch on the grass, Pasteur said to my future sister-in-law: "You know, Miss, that spurned lovers rush from the top of this rock. You are not going to allow Maurice to follow this example". This is how the marriage proposal was made in front of the whole family.

But the water of the Cuisance also questions the scientist curious to understand each phenomenon. During his work on wines, Pasteur established a relevant analogy. Listening to the winegrowers explaining the racking of a wine, Pasteur notes: "the racking must be done in breezy weather, because the north

wind sticks the wine": "*One day he had a fine white wine. It was cold, -north wind-. The wind from the rain came all of a sudden and immediately all the wine became cloudy*".

Pasteur then notes in his laboratory notebook the comparison with the water of the Cuisance: "*Influence of the north wind on the transparency of the water of the river Arbois by the wind of the rain one does not see the bottom of the water [...]. When the wind blows, you can see a pin at a depth of 8 or 10 feet. The water sticks by the wind. Also by the wind of rain the moss, which is at the bottom of the water, which covers the stones, detaches itself and comes to the surface. When the wind blows, it stays at the bottom of the water and is even difficult to detach.*

Explanation: when it is the wind that blows, the barometric pressure is higher, the carbonic acid does not release in the water, and it remains dissolved. So no carbonate of lime in suspension. On the other hand, when the wind blows, the barometer drops, the carbonic acid is released and the foam is lifted by the gas bubbles that form a balloon [...] [1].

2. The summer of 1883 at 83 rue de Courcelles ARBOIS (Jura)

In 1883, Pasteur needed a great deal of willpower and patience to return to the vineyard of his childhood. The train journey required almost 10 hours. But Pasteur had a love of the country that he was able to communicate to his wife and children. As proof, the description made by Jean-Baptiste Pasteur to his friend René Vallery-Radot in 1879, a few months before his marriage to his sister Marie-Louise: "[... *Our shady alleys are everyone's paths, our green corners are the woods of the surrounding mountains, our mossy banks exist only in your imagination, the cooling brooks are reduced to a torrent that crosses Arbois under the name of the Cuisance, and our castle is none other than the most modest of dwellings located in the middle of a small town, without the slightest garden either in front or behind. It is here that my father spent all his childhood and this house, partly inhabited by my father's sister and her family, he always wanted to see it again, to meet there every year with us, to keep it, by a feeling of pity for the venerated memory of the grandfather Pasteur. Come then, my dear René, and*



Figure 1. In the laboratory of the house of Arbois.

come quickly, you will see neither park nor turrets, but you will find in a superb country, in the middle of a family that adores you, a hospitality that you should expect [...]" [2].

The 1883 vacations began earlier than usual on July 12 and were particularly long, three months.

Indeed, on July 14, Pasteur had to go to Dole for great festivities. The previous year, a municipal delegation from the city of Dole had gone to Arbois to explain his project to the scientist. The idea was to place a marble plaque on the outside of the house where Pasteur was born.

But the scientist must not be very informative about the situation of this house, moreover his father had died 17 years before.

In the minutes of the city council of Dole, the house is at 41 rue des tanneurs. On July 14, Pasteur was facing the number 43... A recent historical study [3] shows that Pasteur was born in an apartment of a beautiful mansion on the rue Granvelle, whose large façade also faces the rue des tanneurs. But for the emerging Pasteurian legend, a modest tannery in which the father would have worked laboriously suited the image better.

This was the first time that the scientist returned to his native town, and he wrote to the writer Désiré Nisard about it in a letter dated July 17: "In the last few days, it is the town of Dole, where I was born, that has surpassed even the tributes of Aurillac. My parents left Dole when I was two years old and since then I had never seen the street where they lived [...]" [4].

Faced with the magnitude of the Dole tribute to Pasteur, which marked the cult of the great man during his lifetime, Arbois did not let itself be supplanted.

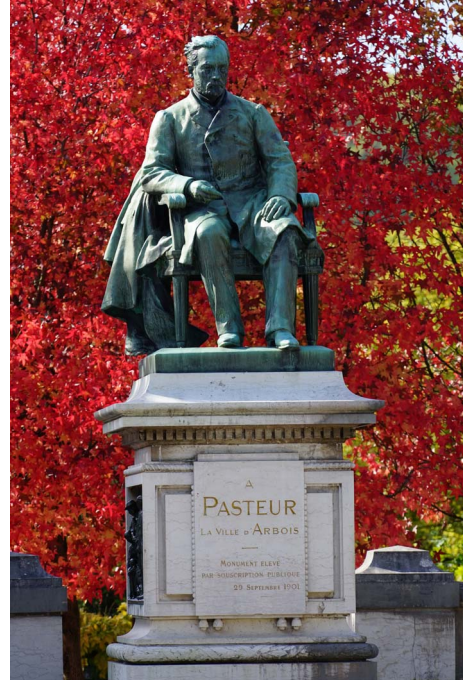


Figure 2. Pasteur Monument in Arbois.



Figure 3. Pasteur resting in the park of the house in Arbois (oil on wood panel, painted by Jean-Baptiste Pasteur, son of the scientist).

The people of Arbois also wanted to show their deep attachment to Pasteur and his family by organizing a counter-demonstration.

From the morning of the 12th, flyers circulated in the city and invited each inhabitant to take part in it. This ovation, adds the leaflet, “has no official character, it is a spontaneous homage addressed by the inhabitants of Arbois to their illustrious and dear compatriot”. A Parisian journalist from Voltaire tells how Arbois paid tribute to the scientist on July 13: “All the notabilities of Arbois are there. These people seem happy to be able to shake the hand of the one who adds one more illustration to those of which Franche-Comté is teeming”.

When the music stops and after the words of welcome, the students offer Pasteur, in the name of their comrades, an enormous and magnificent bouquet. He is moved, “embraces the pupils and in a language as eloquent by the ideas as by the form, thanks his compatriots for this demonstration which had a so particular character of cordiality”. He expressed the joy he felt each year to return to this beautiful corner of France where a part of his childhood and youth was spent.

And then, addressing the crowd massed in front of the door of the house: “It is a demonstration of good democracy”, says Pasteur, “[...] You greet the point of departure and the point of arrival. You celebrate the son of the simple tanner, reached by the effort of his work. But what you must also remember is the one who, in charge of his family, did not shrink from any sacrifice to give his children a good and complete education. The memory of my father, my dear compatriots, must be present in this celebration”.

The words are frequently interrupted by applause and greeted with cries of “Long live Pasteur!”

The honorary principal of the college, Belot, declares: “[...] At the moment when a neighboring city is preparing to celebrate the glory of having seen you born, [...] we feel the need to come and show you our sincere affection, and to claim from you, for the city of Arbois, the honor to count you among its children. Is it not indeed this house, which is still your favorite place to stay, which sheltered your young years, which saw you grow and develop under the affectionate vigilance of a father [...]? Wasn't it the college of Arbois that witnessed your first successes in letters and sciences? Is it not the memory of those delightful years of childhood and youth that, every year, invites you to come again to enjoy the aspect of our green or purple hillsides, and to breathe the pure air of our mountains, while resting from your labors and your immense work?”

Allow us therefore to give you the title of child and citizen of Arbois; and if, less fortunate than our neighbors, we cannot give you a more striking demonstration of what we feel for the eminence of your merit and your talent, at least receive the assurance of all our respect of all our sympathy of all our love.”

The celebration lasted more than an hour; each Arboisien went to shake the hand of their compatriot, “as simple as all of them, and that the honors left affable and benevolent” [5].

After these festive days, Pasteur participated in another ceremony that he particularly appreciated: the distribution of prizes at the Arbois College. On August 5, he presided over the ceremony. It was an opportunity to bring up his memories because Pasteur loved his school. Then he addressed the young students: “What I love in you is youth and all that it awakens of hope; what I love in you to the point of tenderness is the house that you live in, with its old courtyard and its old trees, this room where I once received a few prizes, not always the first ones”.

Nevertheless, Pasteur yearned to find the calm and pleasure of being a grandfather. In the morning his little daughter Camille, three years old, comes with her grandmother to wake him up. The moments of tenderness do not last long because Pasteur has to work.

Nevertheless, he knew how to gather all his family in this house that had not undergone any major changes for almost half a century. However, between 1874 and 1883, the house was constantly being renovated, resulting in a complete restructuring. The “*Château de la Cuisance*” was patiently fitted out. As early as 1874, while the sister of the scientist Virginie and her family continued the tannery activity, major works were already undertaken, which significantly modified the appearance of the house. Pasteur installed his apartment there. Then, in 1879, when he bought the neighboring house, he had a laboratory and a study built. After 1880, when he owned the entire house, he improved the first floor.

On August 13, 1883, Pasteur wrote to his friend from Saline, the geologist Jules Marcou: “[...] We are all together at the moment in Arbois. The repairs I have made to my father's house will allow me to accommodate everyone quite comfortably [...]”.

Finally, Mrs. Pasteur's wish to have more room to accommodate the whole family, her son

Jean-Baptiste and his wife Jeanne, her daughter Marie-Louise and her husband René Vallery-Radot and their children, but also her sister Amélie, her husband Joseph Loir, their children, her second sister Zevort and friends, is fulfilled. Some summers, with family, nannies, maids, the house shelters up to twenty people who according to Mrs. Pasteur make “quite a lot of noise” and are very happy to be together [6].

3. The testimony of Max Claudet

Max Claudet, sculptor, ceramist and friend of Pasteur, lives near Arbois, in Salins-les-Bains. Country lunches are part of his vacation memories.

During the summer of 1883, Max Claudet agreed to Pasteur's request, unless the proposal came from the artist: to create a commemorative ceramic dish. “My dear Claudet, Your kindness is inescapable. I hasten to answer your questions. For the record:

Member of the Academy of Sciences

Member of the French Academy

Member of the Academy of Medicine

Grand Cross of the Legion of Honor and not Grand Officer which is the rank below.

As for the four discoveries, you could formulate them as follows:

Dissymmetry Fermentations Wines Beers Virulent diseases

Racemic acid. Life without air. Silkworms. Vaccines”.

With Max Claudet, it is a frank and sympathetic friendship. The families received each other as this menu, watercolored by the artist, testifies that the guests knew how to be cheerful and above all were not devoid of wit.

“*Menu d'un ignorant pour un savant*”, Soup of a one year old volunteer, Chop without microbes, Potatoes with today's student, Inoculated chicken, Egg with non-spontaneous generation, Salad with racemic acid, Cream with little Camille, Heated wine of Salins, Unheated Champagne”.

Max Claudet even went so far as to reveal in the press his visit in the summer of 1883 to Arbois.

At Mr. Pasteur's, Claudet wrote in *L'Express de Lyon* of January 7, 1884 [5]. “The public always has a false idea of a great man. Seeing him on a pedestal, he judges him badly. [...]

Leaving the Arbois train station, after passing a few houses in the suburb of Couturette [Courcelles], you come to a stone bridge over the beautiful Cuisance river; on your right, a little below the road, you see a two-story house, recently refurbished, an iron gate that is always open and that lets you in to a door on which you read an inscription: Louis Pasteur. It is in this place that the great scientist comes to spend his vacations with his numerous family.

On a beautiful morning, I rang the bell at this door and entered a large antechamber of the simplest kind; at the back of the room, near a glass door that opens onto the garden, one can see on a pedestal the bust of my master Perraud, the friend of the house. A maid took me to the second floor, a vast laboratory. On the walls, one can see flowers painted by the son of Mr. Pasteur. Another staircase to climb, and I arrived in a room without any other ornament than a shelf full of books; while entering I saw, behind a large table loaded with papers, the great scientist wearing a small hat [...]. He was working; he welcomed me with his beautiful smile and a good handshake: “I was expecting you,” he said, and turning to a young man who had just stopped writing on a small table, and pointing to him with his hand: “Mr. Vallery-Radot, my son-in-law. You see, he added, even though I'm still on vacation, I don't have a moment to myself; I'm making recommendations to my mission in Egypt, which has just left to study cholera; all this is bothering me, I didn't sleep last night, I keep thinking about it, I'm going to finish. In the meantime, I leave you with my son-in-law”.

Vallery-Radot is young; also one is quickly at ease with him. We leaned against the window. [...] He announced to me for the end of the year a volume in which he would explain to the people of the world the great discoveries of his father-in-law.

So as not to disturb Mr. Pasteur, we went for a walk in the garden behind the house [...]; soon Mrs. Pasteur came to join us, good and affable as usual; then came to group successively three charming and pretty women, the daughter, the daughter-in-law and the mother-in-law of Mr. Pasteur [...]; only his son was missing. We finally discovered him sitting on a stone in the river, drawing pictures of three beautiful houses on the other side of the water.

Soon the bell rang for lunch. It's a bell I had placed yesterday, said Mrs. Pastor, I had trouble getting

everyone together, they're always at the four corners of the house. We went into the dining room. It is difficult to get an idea of the liveliness of this gathering of young people. Mr. and Mrs. Pasteur are not the least cheerful. So much laughter!

"There is only youth, said Mr. Pasteur, it's like that every day here; so the people of Arbois who pass by on the bridge and who hear us, stop and open their eyes wide".

When lunch was over, we went to the billiard room. While we were having coffee, a maid brought us little Camille Radot and Mr. Pasteur's two little nieces, three charming babies, pink and blond; nothing was funnier than to see them kissing and playing on the carpet. Mr. Pasteur's little girl went to get a box of candy, and with her shy and embarrassed look, wanted to show it off to everyone.

Looking at these three charming children, one could see all his joy and affection shining in the grandfather's eyes.

How nice, children, he said.

Some visitors arrived, and the living room was soon full. I had to think of leaving this hospitable house.

"Goodbye, said Mr. Pasteur, holding out his hand to me, I am waiting from Lyon for my brother-in-law, Mr. Loir, and other relatives, and we will all go together to see you in Salins.

-No barbarians, replied Vallery-Radot, laughing".

4. Library secrets

But this hubbub did not keep Pasteur from his work.

The farthest and quietest room on the second floor, on the street side, is the library. Bright and austere at the same time, the walls are painted a dark brown. The huge pearwood bookcase gathers books, notebooks. The shelves also hide the memories of youth: Pasteur's first dictionary, prize books in college. The other two walls are filled with trompe l'oeil cupboards and a glass bookcase containing the reports of the Academy of Sciences, scientific volumes but also notebooks of translated foreign scientific articles that Pasteur regularly annotated.

A large table is transformed into a sober desk, with its desk pad, inkwell, penholder, and the cap of the Master. Next to it, more modest in size, is a table that

serves as a desk for Adrien Loir, Pasteur's assistant-preparator, and for René Vallery-Radot. Here Pasteur found the calm and serenity for his considerable work of writing: notes and communications to academies, synthesis of works, reading of translations of scientific articles consigned in notebooks.

Pasteur liked to open the window. To the left, his gaze dominated the waters of the Cuisance and its waterfall, and in the distance, the hillsides. To the right, the rue de Courcelles, then when he looks up: the chapel of the Hermitage and the bell tower of Notre-Dame church. Opposite, the house of his friend Jules Vercelet. One of the rooms served him for some years as a laboratory to study fermentation.

With the window open, the softness penetrates into the working room. The smells of tan are now gone, and in autumn the city smells of fresh grapes.

With the window open, the interrupted murmur of the water or the hooves of a horse at a trot lull the work. Sometimes voices burst out in the local dialect. The work is also punctuated by the sound of the bells of the church Saint-Just.

Pasteur is there in a form of silence and solitude.

The previous year, drafts spread out on the big table, he was busy preparing his acceptance speech to the French Academy. In 1883, Pasteur and René Vallery-Radot were side by side, in a happy complicity. These two had found each other, a symbiosis that benefited the ambitions of both of them. They had a common project, which would forge, even before the discovery of the rabies vaccine, the Pasteurian legend. As early as 1880, René Vallery-Radot expressed the wish to write a biography about his father-in-law. "We are thinking about the book in question" wrote Mrs. Pasteur to her daughter, "but we have not yet done anything to satisfy René. Your father is resting completely, while meditating on new projects of work. What concerns his biography does not seem to seduce him much [...]. P.S. In fact your father has already thought of a project for a program [...]" [7]. René insists, Mrs. Pasteur talks again about this project to her husband: "It will be long, very long and not convenient at all. However, we will try to please big René whom we embrace with you [...]" [8] she confides to her daughter on July 29.

In his unpublished memoirs, René Vallery-Radot recounts this ambitious project and gives details about the summer of 1883: "I dreamed of being

introduced by him to the history of his work. He had reserved for me in his study a table close to his own. The cabinet has remained intact with its large glass bookcase, then along the two back walls separated from each other by a closet of boards with shelves full of life. Every morning I was with him. As soon as his mail was unpacked, his letters read and most of them answered, his scientific notes taken and prepared, he prepared himself with an affectionate smile for my ignorant interrogation [...]. He wished, and I wished like him, that my Pasteurian instruction would begin with a few notions on molecular asymmetry. Then came the chapter on his research on fermentations, [...] the problem of so-called spontaneous generations [...]. He resumed his studies on wine and vinegar [...]. Behind these diseases, as later behind the silkworm disease, he foresaw the assimilation to contagious diseases, both of them falling under what he modestly called the germ theory, a theory that was soon to be called a doctrine and that was to transform hygiene, medicine and surgery [...]. Finally, in connection with anthrax and rabies, the discovery of vaccine viruses came to light. It was a sequence that would delight the thoughts of the most educated men [...] I listened with a joy of spirit and of heart to this alternately ardent and restrained speech. Almost always it was about these recent experiences and the hopes they raised. [...] But after this initiation, made easy by his admirable gift of clarity, I was eager to know the whole of his feelings and ideas.... At the end of the day, when, at the urging of Mme Pasteur, he agreed to take a walk on the road to Besançon, my pressing questioning began again". This joint work is productive. René Vallery-Radot completes his book in October. Pasteur is delighted to have found a professional biographer in his family.

He writes to his son Jean-Baptiste on the 15th and tells him how pleased his son-in-law is to have completed his book. Pasteur himself is relieved and even happier. "What a vacation I have had! I have not given even one hour to my own studies. I am more tired than when I arrived. But finally this book had to be done: it is done. Praise be to God!" By mutual agreement, the author and the co-author have already decided on a definitive title: "Mr. Pasteur. His life and work, by an anonymous person". Pasteur wanted his son to approve and informed him that Mr. Laurent (husband of Pasteur's niece, a professor of literature)

who had read the book, had given a very favorable judgment. "He found the dissymmetry hard and we ended up removing any scientific words. It is very clear and clearer even with the vulgar language... It is still quite abstract, but very pleasant to read and one feels the underside which is great [...]".

But the laborious atmosphere is sometimes suspended by the welcome of friends or Arbois wine-makers wishing to have some information about their wines. René Vallery-Radot reports that "whoever wanted to come in", "in the morning, it was a perpetual coming and going in his office. Recommendations, apostilled jobs, it was up to the one who would ask for his support, to the one who would ask him for advice".

Pasteur did not lose sight of his goal: science and experimentation. In 1883, the laboratory at the Château de la Cuisance was completed. City gas lighting had been inaugurated on September 17, 1865: the Pasteur family could therefore take advantage of this technical advance. The laboratory was equipped with several gas burners, an oven with a boiler, and running water from a large reservoir located in the first floor courtyard.

5. The summer of 1883: science in effervescence

In 1883, Pasteurian science had already reached many milestones.

Through his work on airborne germs, his studies and discussions on fermentation and putrefaction, and his successes with wine, beer and silkworm diseases, Pasteur was naturally led to extend his investigations to animal diseases. He himself had sensed the resemblance between the role of microorganisms in wine diseases and those likely to cause infectious diseases. Pasteur announced his germ theory in 1878, and his first work on infectious animal diseases dates from 1880. In 1883, vaccines against chicken cholera, sheep anthrax, and swine mullet were in production and used by veterinarians. Pasteur and his collaborators were already working on rabies vaccination.

During the vacations, Pasteur resumes his correspondence with Achille Maucuer, a veterinarian in Bollène, Vaucluse, in order to obtain news about the herd of pigs that had been vaccinated against red mullet a few months earlier.

It was Louis Thuillier, born in Amiens on May 4, 1856, and a preparator in Pasteur's laboratory, who discovered the infectious agent of the pig rouget or porcine erysipelas during an epizootic raging in the Vienne department. The tiny, rod-shaped bacterium is called the bacillus of rouget or *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

At Pasteur's request, Louis Thuillier informed Adrien Loir of the manipulations necessary for the cultures of the mullet, cholera. Indeed, the production of vaccines should not be suspended by the vacations, so Adrien Loir is in charge of preparing and sending the doses to the veterinarians.

In one of his letters to Achille Maucuer, Pasteur relates that, since August, the whole Loir family was already on holiday but that Adrien did not remain inactive: "[...] I have a small installation which allows him to prepare the vaccine for mullet, because it is preferable, as for anthrax, to take two doses of equal strength, two weeks apart" [9].

Pasteur's vaccination process requires the passage of the pig's red mullet microbe through rabbits. Infectious products from a pig that has died of rouget or their cultures inoculated into rabbits always make them sick and perish. If rabbit to rabbit is inoculated with red shiner, the microbe becomes acclimated on the rabbit. All animals die quickly. Cultures of the blood of these rabbits in sterilized media become progressively easier, more abundant.

It is these cultures, as well as those of chicken cholera, that Loir realizes in Arbois by using the incubator or oven installed by his uncle.

Loir uses the usual technique: culture in a medium specific to the microscopic organism, in this case calf broth for red mullet, chicken broth for cholera, then dilution in a series of balloons.

Adrien Loir recounts: "I continued to ship the chicken cholera vaccine and the mullet vaccine. Each time I was sowing these vaccines, Pasteur was standing next to me. At that time, we had a Verick No. 7 objective to look at under the microscope; we did not know how to use immersion objectives, nor did we know how to stain microbes. All microorganisms were looked at directly by taking them from the culture liquids" [10]. The vaccines were sent in small light wooden boxes.

In the Arbois laboratory, in one of the cupboards, balloons of "chicken broth of August 28, 1883" and balloons of "calf broth 1p1" are still visible, sterile,

ready to be inoculated. The chicken ones are made according to the usual preparation of chicken muscle broths neutralized by potash and sterilized.

On a shelf in the laboratory, there is a vaccine that was probably made by Adrien Loir from May cultures brought to Arbois: "August 16, cholera vaccine for hens sown by tube on May 25, p. 95"; in Pasteur's notebook, on page 95, we read the origin of the culture that was used to make this vaccine: "May 25. The new culture is sown with good chicken broth which is immediately introduced in closed tubes with a little air. At the same time, under the wing, 6 new chickens are inoculated" [11].

However, another disease took up both men's attention: rabies.

In 1831, when he was a child, Pasteur had undoubtedly witnessed, as a helpless spectator, the cauterization with red-hot irons in the nearby forge of the inhabitants of the area bitten by a rabid wolf. Nothing foreshadowed that he would become the fighter of this terrible disease.

Work on rabies began around 1880 and the rabies virus was also cultured in live animals. The virus had to pass from rabbit to rabbit or from dog to dog in order to obtain a fixed virus. The final development of the vaccine by process of attenuation of the rabies virus, by desiccation of marrow in the air with potash in a bottle with double tubing intervenes.

As on every vacation, despite the distance of 500 km, the two laboratories remain in permanent contact thanks to numerous epistolary exchanges: in Arbois, with Pasteur and Adrien Loir, in Paris with Doctor Émile Roux who, in 1883, has just defended his thesis [12] dated July 30 and a preparator Eugène Viala.

For this second fortnight of July 1883, Émile Roux will send to Arbois seven long letters [13]. This devoted collaborator describes the state of the animals cage by cage. Pasteur then crossed out each piece of information after having transcribed them in his register of experiments. Roux gives the details of the daily operations, indicates the inscription of the labels of the biological material of inoculation used so that Pasteur finds himself in his own register of experiments. Moreover, in the strategy of research, for a rigorous method, Roux and Pasteur have common reference points, i.e. identically paginated notebooks of which a double is kept in Paris. In addition to the precision of the labels, Roux

communicates a page number which, in Pasteur's register, refers directly to the experiment commented by his collaborator.

Roux also indicates the important letters that arrived at the laboratory on rue d'Ulm and sends them back to Arbois.

Pasteur and his nephew receive blood samples from the experiments in progress in Paris. These were then examined under the microscope in the laboratory of the "Château de la Cuisance".

On August 23, 1883, Adrien Loir received a white wooden box from the rue Vauquelin, an annex of the Parisian laboratory where the experimental animals were housed. It read "To Loir at Monsieur Pasteur's in Arbois Jura sample". The experiments, most of which were started before the departure for Arbois and then followed from day to day to be recorded in the register, are very numerous.

The historical experimental fact recorded in the register of experiments or written in a letter can be associated with the experimental object, in this case blood samples. Several test tubes containing blood samples in the form of capillary tubes are still stored in the cupboards of the laboratory in Arbois!

The first one dates from August 24. Pasteur asked Viala for some guinea pig blood and asked him to examine it himself as soon as possible under the microscope: "Draw what you see and send it to me. Are the blood corpuscles united, and in the intervals do you see bacterial filaments" [14].

A few days later, after the death of the animal, Pasteur received the sample in Arbois, with the label in Viala's handwriting "4 Sept. Pure heart blood of the guinea pig inoculated in Condé and died in the laboratory during the night of the 3rd to the 4th", Pasteur specifies with his own hand "(1883) (anthrax?)", because doubts sometimes arise during these experiments.

Viala continued the experiments in the laboratory in Paris, he reported to Pasteur on October 9 that a rabbit inoculated with rabies tissue taken from a man who had died of rabies had just died; he hastened to use its bulb to infect two healthy rabbits by trepanning.

Pasteur receives it in Arbois, a tube bears a handwritten label from Viala: "9 Oct. rabbit heart blood 3rd passage, rabid man series dead from 8 to 9 Oct".

On microscopic examination, the scientist reports: "This time very full of spots". The scien-

tist tries absolutely to detect the rabies virus, in vain.

Pasteur also had rabies brains sent to him for histological study, because he was convinced that there must be a difference between a healthy brain and a rabies brain*. Following the method he used to differentiate between right and left paratartrate and tartrate crystals or corpuscles found in silkworm butterflies affected by pebrine, he carefully examined rabies brain preparations for hours. On the histological brain sections, he tries to identify the rabies tissue.

"We didn't use staining," reports Adrien Loir, "It was always the direct method that was used. At that time, there were no immersion lenses and it was a Verik No. 7 lens that was used. I made series of emulsions of healthy brains, then of rabies brains. I placed them under the microscope; I had two, so that Pasteur would not wait. I would develop them and Pasteur, after examining the preparations at length, would say: "Here is a rabid brain and here is a brain that is not. He was rarely wrong, he was unable to specify what he saw, to show it to me, to define it. He would ask my opinion, I must admit that I didn't see the difference. It was a repetition of what happened with Roux in Paris. But in Arbois, the examinations lasted for hours.

In fact, Pasteur discovered in rabies tissue what was later called Negri's corpuscles, named after the Italian Adelchi Negri (1876–1912) who discovered them in 1903. Research has shown that they are specific to rabies tissue. As for the rabies virus, it was observed under microscopy for the first time in 1963.

Finally, the third period is characterized by the specific identification of the rabies antigen, in Negri's bodies, by immunochemical techniques.

6. The drama of the summer of 1883

A cholera epidemic broke out in Egypt. Pasteur learns that the German Robert Koch is about to head a scientific mission engaged in the study and the fight against this disease. The newspapers reported that the cholera epidemic was claiming up to 1500 victims a day in Cairo.

Against the background of Franco-German rivalry, Pasteur spent himself from Arbois to launch a French mission.

Louis Pasteur had been deeply affected by the defeat of 1870, taking refuge in Arbois, when the Prussians approached the city with his family he fled to Switzerland. When cholera broke out in Alexandria, for the fifth time, he formed a team whose mission was to go to Egypt in order to isolate the responsible germ, if possible before Robert Koch.

The Pasteurian mission included Émile Roux and Louis Thuillier, close collaborators, Dr. Isidor Straus, a hospital doctor, and Edmond Nocard, a veterinarian. The objective was set but the financial effort of the state was not sufficient. Pasteur

The scientists start with a list of nine hygiene precautions and barrier gestures to avoid any contagion. In addition, a 19-point protocol written by Arbois to Emile Roux stipulates, among other things, to go down to the best hotel, to examine under a microscope the stools at various times and at different periods of the disease, to try the purification of the microbe by inoculation of various animals, to listen to the account of all the facts observed since the current epidemic etc.

On August 9 the team embarked from Marseille. On August 15 the mission set to work in Alexandria, nine days before the Germans. From Arbois, Pasteur followed every detail.

But Louis Thuillier contracted the disease and died at the age of 26 on September 18. Pasteur learns of the news in Arbois and sinks into sadness. His pain is immense and his days are silent. As always in unhappy moments, he took refuge in his work.

7. The end of the vacations

At the end of the summer, Guyétand, a veterinarian in Dole, reported an epidemic of red mullet. It reached the villages of Chissey and Santans near Arbois. Adrien Loir was asked by his uncle to study it: he went to these villages on September 27 to observe the nature of this epizootic that had begun on August 21.

In his recollections, Adrien Loir specifies in his note: "Up to that day, out of a population of about 200 pigs, 24 had already died. As soon as I arrived, I noticed the symptoms of red mullet on two pigs, one dying and showing red spots on the neck and belly, the other dead with a purplish belly, snout and almost the whole body; I did an autopsy and found the characteristic lesions of the disease". The death was

devastating for the animals. Alone in the field, Adrien Loir confirms the diagnosis, eliminates the hypotheses suggested by the veterinarian, i.e. the corpses of pigs abandoned on the banks of the river. He questioned the inhabitants, investigated their movements and established a chronology of events. He incriminates a contagion between man and animal in a "manu portée" way.

It is certain that a vaccination campaign had to take place, only the study of the newspapers of the district of Dole could affirm it. This epidemiological study by a young and inexperienced preparator seems remarkable and reinforces Pasteur's confidence in his nephew.

Pasteur takes advantage of the last days of his vacation to put all the observations in order and to write a communication that he will read on November 26 and 27 to the academies: The vaccination of the red mullet of pigs with the deadly attenuated virus of this disease by Messrs. Pasteur and Thuillier.

Pasteur begins with a tribute to his collaborator: "Louis Thuillier had entered my laboratory after having obtained the first rank in the competitive examination for the agrégation of Physical Sciences at the École normale.

He was a deeply meditative and silent person. A masculine energy emanated from his person; it struck all those who knew him. Of a tireless work, he was ready for all the devotions".

The long vacations of 1883 ended in mid-October. Pasteur was bedridden for a few days in the small room that had been his father's room. It was also here, on September 10, 1859, that Pasteur's eldest daughter, Jeanne, died of typhoid fever at the age of 10. Memories haunt this dark room. On the wall is a plaster medallion of Napoleon I, daguerreotypes of his father and photographs of his wife. The bookcase where literary and scientific books are mixed, and a small desk with an inkwell with the effigy of Cuvier offered to Pasteur by Ulysse Gayon. The bed in the alcove, with curtains and bedspreads cut from those of Pasteur at the École normale, is small. Pasteur is 1.63 meters tall and at that time the almost sitting position is common for sleeping.

Pasteur contracted the flu. "*Now I suffer from a tooth as if I were your age,*" he wrote to Adrien on October 15.

To find the joys of Arbois, it will be necessary to wait for the next vacations.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

This text was written in part in the atmosphere of Louis Pasteur's library in Arbois. I would like to thank the Academy of Sciences, owner of the house, and

Sylvie Morel, director of the EPCC Terre de Louis Pasteur, for her welcome.

To visit the HOUSE OF LOUIS PASTEUR
83 rue de Courcelles, 39600 Arbois, France
Tel.: 03 84 66 11 72

E-mail: maisonarbois@terredelouispasteur.fr

URL: <https://www.terredelouispasteur.fr>

Version française

1. Histoires d'eau : la Cuisance

L'été 1883 est pluvieux. La vigne vient de finir sa floraison en ce début juillet. D'ores et déjà, les vignes prédisent une récolte de qualité médiocre. L'eau grossit les flots tumultueux de la rivière Cuisance qui traverse Arbois.

Pasteur et sa famille sont comme chaque année en vacances dans la cité, dans cette maison que tout le monde surnomme « le Château de la Cuisance ».

La Cuisance naît de deux résurgences karstiques jaillissant à 350 m d'altitude, au sein de deux vallées qu'on appelle dans le Jura des « reculées » : le Cul des Forges et la grotte des Planches. L'eau s'infiltré dans le plateau pour resurgir au pied des falaises de 150 m, à la source. Chargée en calcaire par dissolution de la roche qu'elle a traversée, l'eau s'écoule en formant d'insolites bassins naturels et la fameuse cascade des Tufs. D'autres cascades jalonnent son cours, dont certaines au coeur d'Arbois, l'une est toute proche du « Château de la Cuisance ».

Pasteur connaît cette rivière depuis son enfance. Les murs de la tannerie paternelle baignent dans ses eaux froides et les parties de pêche avec ses camarades étaient l'une des activités préférées des gamins du pays.

Les sources de la Cuisance sont aussi le lieu privilégié des pique-niques en famille lors des vacances. Adrien Loir, neveu par alliance de Pasteur, rapporte une anecdote : « Mon frère, enseigne de vaisseaux, qui passait quelques jours à Arbois, avait fait inviter par Mme Pasteur une famille composée de la mère et de ses deux filles, dont l'une devait devenir ma belle-sœur, sans que le projet fût officiel. Le père, l'intendant général Mony, était resté à Paris. Nous connaissions les aspirations de mon frère. Il

y eut une promenade aux sources de la Cuisance et, après le classique déjeuner sur l'herbe, Pasteur dit à ma future belle-sœur : « - Vous savez, Mademoiselle, que les amoureux éconduits se précipitent du haut de ce rocher. Vous n'allez pas permettre à Maurice de suivre cet exemple ». Voilà comment fut faite la demande en mariage devant toute la famille réunie.

Mais l'eau de la Cuisance interroge aussi le scientifique curieux de comprendre chaque phénomène. Lors de ses travaux sur les vins, Pasteur établit une analogie pertinente. En écoutant les vigneron expliquant le soutirage d'un vin, Pasteur note : « le soutirage doit se faire par temps de bise, car le vent du Nord colle le vin », « Un jour il avait du vin blanc fin clair. Il faisait froid, -vent du Nord-. Le vent de la pluie est venu tout d'un coup et aussitôt tout le vin est devenu trouble ».

Pasteur note alors dans son cahier de laboratoire la comparaison avec l'eau de la Cuisance : « Influence du vent du Nord sur la transparence de l'eau de la rivière Arbois par le vent de la pluie on ne voit pas le fond de l'eau [...]. Arrive le vent de bise et on verrait une épingle à huit ou dix pieds de profondeur. L'eau se colle par la bise. En outre par le vent de pluie la mousse qui est au fond de l'eau, qui couvre les pierres, se détache et vient à la surface. Par la bise elle reste au fond et se détache même difficilement.

Explication : quand c'est la bise qui souffle, la pression barométrique est plus forte, l'acide carbonique ne se dégage pas dans l'eau, et il y reste dissous. Donc pas de carbonate de chaux en suspension. D'autre part, par le vent, le baromètre descend, l'acide carbonique se dégage et la mousse se soulève par les bulles de gaz qui font ballon [...] » [1].

2. L'été 1883 au 83 rue de Courcelles ARBOIS (Jura)

En 1883, il faut une grande volonté et beaucoup de patience à Pasteur pour revoir le vignoble de son enfance. Le voyage en train nécessite presque 10 heures. Mais Pasteur éprouve cet amour du pays qu'il a su communiquer à son épouse et à ses enfants. Pour preuve, la description faite par Jean-Baptiste Pasteur à son ami René Vallery-Radot en 1879, quelques mois avant son mariage avec sa sœur Marie-Louise : « [...] Nos allées ombreuses sont les chemins de tout le monde, nos coins de verdure sont les bois des montagnes d'alentour, nos bancs de mousse n'existent que dans ton imagination, les ruisseaux roucoulant se réduisent à un torrent qui traverse Arbois sous le nom de la Cuisance, et notre castel n'est autre que la plus modeste des habitations située en pleine petite ville, sans le moindre jardinet ni devant ni derrière. C'est ici que mon père a passé toute son enfance et cette maison, en partie habitée par la sœur de mon père et sa famille, il a toujours tenu à la revoir, à s'y retrouver chaque année avec nous, à la garder, par un sentiment de pitié pour la mémoire vénérée du grand-père Pasteur. Viens donc, mon cher René, et viens vite, tu ne verras ni parc, ni tourelles, mais tu trouveras dans un pays superbe, au milieu d'une famille qui t'adore, une hospitalité à laquelle tu dois bien t'attendre [...] » [2].

Les vacances 1883 débutent plus tôt qu'habituellement le 12 juillet et seront particulièrement longues, trois mois.

En effet, dès le 14 juillet Pasteur doit se rendre à Dole pour de grandes festivités. L'année précédente, une délégation municipale de la ville de Dole s'était rendue à Arbois pour expliciter au savant son projet. Il est alors question d'apposer une plaque en marbre commémorative sur la façade extérieure de la maison dans laquelle Pasteur était né.

Mais le savant ne doit pas être très informatif sur la situation de cette maison, en outre son père est décédé dix-sept ans auparavant.

Dans le compte rendu du conseil municipal de Dole, la maison est au 41 rue des tanneurs. Le 14 juillet Pasteur se trouve face au numéro 43... Force est de constater qu'une étude historique [3] récente démontre que Pasteur est né dans un logement d'un bel hôtel particulier de la rue Granvelle dont la grande façade donne également sur la rue des tanneurs. Mais pour la légende pasteurienne naissante,



FIGURE 1. Dans le laboratoire de la maison d'Arbois (Photo P. Bruniaux).

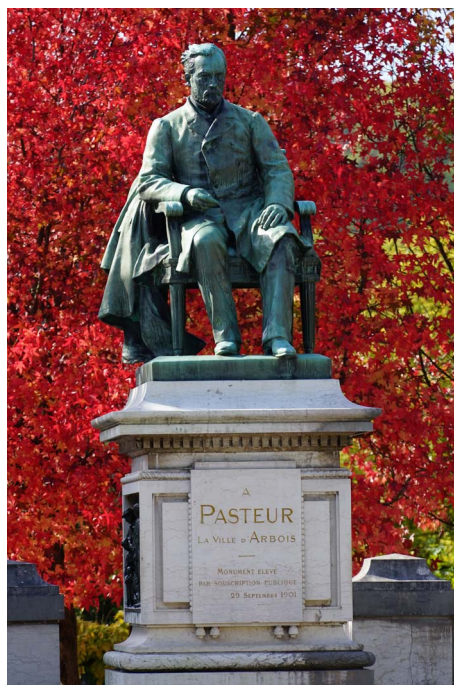


FIGURE 2. Monument Pasteur à Arbois (Photo P. Bruniaux).

une modeste tannerie dans laquelle le père aurait laborieusement travaillé convenait mieux à l'image.

C'est la première fois que le savant revient dans sa ville natale, il s'en ouvre à l'écrivain Désiré Nisard dans un courrier daté du 17 juillet : « Ces jours derniers c'est la ville de Dole, où je suis né, qui a dépassé encore les hommages d'Aurillac. Mes parents ont quitté Dole quand j'avais deux ans et jamais depuis je n'avais revu la rue où ils habitaient [...] » [4].



FIGURE 3. Pasteur se reposant dans le parc de la maison d'Arbois (huile sur panneau de bois, peinte par Jean-Baptiste Pasteur, fils du savant) (Photo P. Bruniaux).

Face à l'ampleur de l'hommage dolois à Pasteur, qui vient marquer de son vivant le culte pour le grand homme, Arbois ne se laisse pas supplanter.

Les Arboisiens tiennent aussi à marquer leur attachement profond à Pasteur et à sa famille, en organisant une contre-manifestation.

Dès le matin du 12, des prospectus circulent en ville et invitent chaque habitant à prendre part à celle-ci. Cette ovation, ajoute le prospectus, « n'a aucun caractère officiel, c'est un hommage spontané adressé par les habitants d'Arbois à leur illustre et cher compatriote ». Un journaliste parisien du *Voltaire* raconte comment Arbois a rendu hommage au savant le 13 juillet : « Toutes les notabilités d'Arbois sont là. Ces gens paraissent contents de pouvoir serrer la main de celui qui ajoute une illustration de plus à celles dont la Franche-Comté fourmille ».

Quand la musique cesse et après les mots de bienvenue, les élèves offrent à Pasteur, au nom de leurs camarades, un énorme et magnifique bouquet. Il est ému, « embrasse les élèves et dans un langage aussi éloquent par les idées que par la forme, remercie ses compatriotes de cette manifestation qui avait un caractère si particulier de cordialité ». Il exprime la joie qu'il éprouve chaque année de revenir dans ce beau

coin de France où s'est passée une partie de son enfance et de sa jeunesse.

Et, s'adressant ensuite à la foule massée devant la porte de la maison : « C'est une manifestation de bonne démocratie », dit Pasteur, « [...] Vous saluez le point de départ et le point d'arrivée. Vous fêtez le fils du simple tanneur, parvenu par l'effort de son travail. Mais ce que vous devez vous rappeler aussi c'est celui qui, chargé de famille, ne recula devant aucun sacrifice pour donner à ses enfants une bonne et complète instruction. Le souvenir de mon père, mes chers compatriotes, doit être présent dans cette fête ».

Les paroles sont fréquemment interrompues par les applaudissements et saluées de cris : « Vive Pasteur ! ».

Le principal honoraire du collège, Belot, déclare : « [...] Au moment où une cité voisine se dispose à célébrer la gloire de vous avoir vu naître, [...] nous éprouvons le besoin de venir vous manifester notre sincère affection, et revendiquer auprès de vous, pour la ville d'Arbois, l'honneur de vous compter au nombre de ses enfants. N'est-ce pas en effet cette demeure, qui aujourd'hui est encore votre séjour de prédilection, qui a abrité vos jeunes années, qui vous a vu croître et grandir sous la vigilance affectueuse d'un père [...] ? N'est-ce pas le collège d'Arbois qui a été le témoin de vos premiers succès dans les lettres et dans les sciences ? N'est-ce pas le souvenir de ces délicieuses années d'enfance et de jeunesse qui, chaque année, vous invite à venir encore au vous réjouir de l'aspect de nos coteaux verdoyants ou empourprés, et respirer l'air pur de nos montagnes, en vous reposant de vos fatigues et de vos immenses travaux ?

Permettez-nous donc de vous donner le titre d'enfant et de citoyen d'Arbois; et si, moins heureux que nos voisins, nous ne pouvons vous faire une manifestation puis éclatante de ce que nous éprouvons pour l'éminence de votre mérite et de votre talent, du moins recevez l'assurance de tout notre respect de tout notre sympathie de tout notre amour ».

La fête a duré plus d'une heure; chaque Arboisien est allé serrer la main de leur compatriote, « aussi simple que tous, et que les honneurs ont laissé affable et bienveillant » [5].

Après ces journées festives, Pasteur participe à une autre cérémonie qu'il apprécie particulièrement : la distribution des Prix au collège d'Arbois. Le 5 août il préside la cérémonie. C'est l'occasion

de faire surgir ses souvenirs car Pasteur aima son collègue. Puis il s'adresse aux jeunes élèves : « *Ce que j'aime en vous c'est la jeunesse et tout ce qu'elle éveille d'espérance; ce que j'aime en vous jusqu'à l'attendrissement, c'est la maison que vous habitez, avec sa vieille cour et ses vieux arbres, cette salle où j'ai reçu autrefois quelques prix, pas toujours les premiers* ».

Néanmoins Pasteur aspire à retrouver le calme et le plaisir de l'art d'être grand-père. Le matin sa petite fille Camille, trois ans, vient avec sa grand-mère le réveiller. Les moments de tendresse ne s'éternisent pas car Pasteur doit travailler.

Néanmoins, il sait réunir tous les siens dans cette demeure qui n'a pas subi de grandes transformations durant près d'un demi-siècle. Pourtant entre 1874 et 1883, la maison ne cessera d'être en travaux aboutissant à une restructuration complète. « *Le château de la Cuisance* » a été patiemment aménagé. Dès 1874, alors que la sœur du savant Virginie et sa famille poursuivent l'activité de tannerie, de grands travaux sont déjà entrepris, ils modifient de manière importante l'aspect de la maison. Pasteur y installe son appartement. Puis à partir de 1879, en achetant la maison voisine, il fait aménager un laboratoire et un cabinet de travail. Après 1880, lorsque toute la maison lui appartient, il améliore le rez-de-chaussée.

Le 13 août 1883, Pasteur écrit à son ami salinois, le géologue Jules Marcou : « [...] *Nous sommes tous réunis en ce moment à Arbois. Les réparations que j'ai faites à la maison paternelle me permettront de loger tout mon monde assez confortablement [...]* ».

Finalement le souhait de Mme Pasteur d'avoir plus de place pour accueillir toute la famille, son fils Jean-Baptiste et son épouse Jeanne, sa fille Marie-Louise et son époux René Vallery-Radot et leurs enfants, mais aussi sa soeur Amélie, son mari Joseph Loir, leurs enfants, sa seconde soeur Zevort et des amis est exaucé. Certains étés, avec famille, nourrices, bonnes, la maison abrite jusqu'à une vingtaine de personnes qui selon Mme Pasteur font « pas mal de bruit » et sont fort heureuses de se trouver réunies [6].

3. Le témoignage de Max Claudet

Max Claudet sculpteur céramiste et ami de Pasteur habite proche d'Arbois, à Salins-les-Bains. Les déjeuners campagnards font partie des souvenirs de vacances.

Durant l'été 1883, Max Claudet accède à la demande de Pasteur, à moins que la proposition vienne de l'artiste : créer un plat en céramique commémoratif. « Mon cher Claudet, Votre obligeance est inépuisable. Je m'empresse de répondre à vos questions. Pour mémoire :

Membre de l'Académie des sciences

Membre de l'Académie française

Membre de l'académie de médecine

Grand-croix de la Légion d'Honneur et non grand-officier qui est le grade en dessous.

Quant aux quatre découvertes vous pourriez les formuler ainsi :

Dissymétrie Fermentations Vins Bières Maladies virulentes

Acide racémique. Vie sans air. Vers à soie. Vaccins ».

Avec Max Claudet, c'est une amitié franche et sympathique. Les familles se reçoivent comme en témoignage ce menu aquarellé par l'artiste et montrant que les convives savaient être enjoués et surtout n'étaient pas dénués d'esprit.

« Menu d'un ignorant pour un savant », Soupe d'un volontaire d'un an, Côtelette sans microbes, Pommes de terre à l'étudiant d'aujourd'hui, Poulet inoculé, Oeuf à la génération non spontanée, Salade à l'acide racémique, Crème à la petite Camille, Vin de Salins chauffé Champagne non chauffé ».

Max Claudet va même jusqu'à dévoiler dans la presse sa visite de l'été 1883 à Arbois.

Chez M. Pasteur écrit Claudet dans *L'Express de Lyon* du 7 janvier 1884 [5] : « Le public se fait toujours une fausse idée d'un grand homme. Le voyant sur un piédestal, il le juge mal. [...] »

En quittant la gare d'Arbois, après avoir passé quelques maisons du faubourg de Couturette [Courcelles], on trouve un pont en pierre jeté sur la jolie rivière de la Cuisance; sur votre droite, un peu en contrebas de la route, vous apercevez une maison à deux étages, remise à neuf depuis peu, une grille en fer toujours ouverte vous laisse pénétrer jusqu'à une porte sur laquelle vous lisez une inscription : Louis Pasteur. C'est dans ce lieu que le grand savant vient passer ses vacances avec sa nombreuse famille.

Par une belle matinée, je sonnai à cette porte, et je pénétraï dans une grande antichambre des plus simples; au fond de la pièce, près d'une porte vitrée qui donne sur le jardin, on aperçoit sur un socle

le buste de mon maître Perraud, l'ami de la maison. Une domestique me fit monter au premier étage, vaste laboratoire. Sur les murs, l'on voit des fleurs peintes par le fils de M. Pasteur. Encore un escalier à gravir, et j'arrivai dans une chambre sans autre ornement qu'un rayonnage bondé de livres; en entrant j'aperçus, derrière une grande table chargée de papiers, le grand savant coiffé d'une petite toque [...]. Il était en train de travailler; il m'accueillit avec son beau sourire et une bonne poignée de main : « Je vous attendais, » me dit-il, et se tournant vers un jeune homme qui venait de cesser d'écrire sur une petite table, et me le désignant de la main : « *M. Vallery-Radot, mon gendre. Vous voyez, ajouta-t-il, quoiqu'en vacances je travaille toujours, je n'ai pas un moment à moi; je suis en train de faire des recommandations à ma mission d'Égypte, qui vient de partir pour étudier le choléra; tout cela me tracasse, je n'en ai pas dormi cette nuit, j'y pense continuellement, je vais terminer. En attendant, je vous, laisse avec mon gendre.* »

Vallery-Radot est jeune; aussi est-on vite à son aise avec lui. Nous nous accoudâmes sur la fenêtre. [...] Il m'annonça pour la fin de l'année un volume où il expliquerait aux *gens du monde* les grandes découvertes de son beau-père.

Pour ne pas troubler M. Pasteur, nous allâmes faire un tour dans le jardin se trouvant derrière la maison [...]; bientôt Mme Pasteur vint nous rejoindre, bonne et affable comme d'habitude; puis vinrent se grouper successivement trois charmantes et jolies femmes, la fille, la belle-fille et la belle-mère de M. Pasteur [...]; il ne manquait plus que son fils. Nous finîmes par le découvrir assis sur une pierre dans la rivière, tirant le portrait de trois belles maisons qui se trouvaient de l'autre côté de l'eau.

Bientôt on sonna le déjeuner. C'est une cloche que j'ai fait placer hier, me dit Mme Pasteur, j'avais du mal à réunir tout mon monde, ils sont toujours aux quatre coins de la maison. Nous passâmes dans la salle à manger. Il est difficile de se faire une idée de l'entrain de cette réunion de jeunes gens. M. et Mme Pasteur n'en sont pas les moins gais. Aussi que de francs éclats de rire !

« Il n'y a que la jeunesse, me disait M. Pasteur, c'est tous les jours comme cela chez nous; aussi les gens d'Arbois qui passent, sur le pont et qui nous entendent, s'arrêtent en ouvrant de grands yeux ».

Le déjeuner fini, on passa au salon-billard. Pendant que nous prenions le café, une bonne, nous

amena la petite Camille Radot et les deux petites nièces de M. Pasteur, trois charmants bébés, roses et blonds; rien n'était plus drôle que de les voir s'embrasser et jouer sur le tapis. La petite fille de M. Pasteur alla chercher une boîte de bonbons, et, avec son petit air timide et embarrassé, voulut en faire les honneurs à tout le monde.

En regardant ces trois charmants enfants, on voyait briller dans les yeux du grand-père toute sa joie et toute son affection.

Que c'est gentil, les enfants, me dit-il.

Quelques visites arrivèrent, et le salon fut bientôt comble. Il me fallut songer à quitter cette maison si hospitalière.

« Au revoir, me dit M. Pasteur en me tendant la main, j'attends de Lyon mon beau-frère, M. Loir, et d'autres parents, nous irons tous ensemble vous voir à Salins, nous serons une vingtaine ce sera une vraie invasion.

-Pas de barbares, répliqua en riant Vallery-Radot. »

4. Secrets de bibliothèque

Mais ce brouhaha n'écarte pas Pasteur de son travail.

La pièce la plus éloignée et la plus calme, au second étage, côté rue, est la bibliothèque. Lumineuse et austère à la fois, les murs sont peints d'un brun sombre. L'énorme bibliothèque en poirier regroupe livres, cahiers. Les étagères cachent aussi les souvenirs de jeunesse : premier dictionnaire de Pasteur, livres de prix au collègue. Les deux autres pans de murs sont comblés par des placards en trompe-l'œil et une bibliothèque vitrée renfermant les comptes rendus de l'académie des sciences, des volumes scientifiques mais aussi des cahiers d'articles scientifiques étrangers traduits que Pasteur annote régulièrement.

Une grande table se transforme en un bureau sobre, avec son sous-main, encrier, porte-plume, et le calot du Maître. À côté, plus modeste en dimension, une table qui sert de bureau à Adrien Loir, aide-préparateur de Pasteur ou à René Vallery-Radot. Ici Pasteur trouve le calme et la sérénité pour son travail considérable de rédaction : notes et communications aux académies, synthèse de travaux, lecture des traductions d'articles scientifiques consignés dans des cahiers.

Pasteur aime à ouvrir la fenêtre. À gauche, son regard domine les flots de la Cuisance et sa cascade,

dans le lointain les coteaux. À droite, la rue de Courcelles, puis lorsqu'il lève les yeux : la chapelle de l'Ermitage et le clocher de l'église Notre-Dame. En face, la maison de son ami Jules Vercelet. Une des pièces lui servit pendant quelques années de laboratoire afin d'étudier la fermentation.

Fenêtre ouverte, la douceur pénètre dans le cabinet de travail. Les odeurs de tan sont maintenant révolues, et à l'automne la ville embaume la vendange fraîche.

Fenêtre ouverte, le travail est bercé par le murmure interrompu de l'eau ou les sabots d'un cheval au trot. Parfois des éclats de voix dans le patois du pays. Le travail est aussi rythmé par le son des cloches de l'église Saint-Just.

Pasteur est là dans une forme de silence et de solitude.

L'année précédente, brouillons étalés sur la grande table, il est accaparé par la préparation de son discours de réception à l'Académie française. En 1883, Pasteur et René Vallery-Radot sont côte à côte, dans une connivence heureuse. Ces deux-là se sont bien trouvés, une symbiose qui profite aux ambitions de l'un et de l'autre. Ils ont un projet commun, qui va forger, avant même la découverte du vaccin contre la rage, la légende pasteurienne. Dès 1880, René Vallery-Radot formule le souhait d'écrire une biographie sur son beau-père. « Nous pensons au livre en question » écrit Mme Pasteur à sa fille, « Mais nous n'avons encore rien fait pour satisfaire René. Ton père se repose tout à fait, tout en méditant de nouveaux projets de travaux. Ce qui regarde sa biographie n'a pas à l'air de le séduire beaucoup [...] ». P.S. En réalité ton père a pensé déjà à un projet de projet de programme [...] » [7]. René insiste, Mme Pasteur reparle de ce projet à son mari « Ce sera long, très long et pas commode du tout. On tâchera cependant de faire plaisir au gros René que nous embrassons avec toi [...] » [8] confie-t-elle à sa fille le 29 juillet.

René Vallery-Radot raconte, dans ses souvenirs inédits, ce projet ambitieux et donne des détails sur l'été 1883 : « Je rêvais d'être initié par lui à l'histoire de ses travaux. Il m'avait réservé dans son cabinet de travail une table proche de la sienne. Le cabinet est resté intact avec sa grande bibliothèque vitrée, puis le long des deux murs du fond séparés l'un de l'autre par un placard de planches aux rayons chargés de vie. Tous les matins j'étais auprès de lui. Dès que son

courrier était dépouillé, ses lettres lues et la plupart répondues, ses notes scientifiques prises et préparées, il s'apprêtait avec un sourire affectueux à mon interrogatoire d'ignorant [...]. Il désirait et je souhaitais comme lui que mon instruction pasteurienne débutât par quelques notions sur la dissymétrie moléculaire. Puis arriva le chapitre de ses recherches sur les fermentations, [...] le problème des générations dites spontanées [...]. Il reprenait ses études sur le vin et le vinaigre [...]. Derrière ces maladies comme plus tard derrière la maladie des vers à soie, il entrevoyait l'assimilation aux maladies contagieuses, les unes et les autres relevant de ce qu'il appelait modestement la théorie des germes, théorie qui allait bientôt s'appeler doctrine et qui allait transformer l'hygiène, la médecine et la chirurgie [...]. Enfin à propos de la maladie charbonneuse et de la rage apparaissait en pleine lumière la découverte des virus vaccins. C'était un enchaînement à ravir la pensée des hommes les plus instruits [...] J'ai écouté avec une joie d'esprit et de cœur cette parole tour à tour ardente et contenue. Presque toujours il s'agissait de ces expériences récentes et des espoirs qu'elles suscitaient. [...] Mais après cette initiation rendue facile par son admirable don de clarté, j'étais avide de savoir l'ensemble de ses sentiments et de ses idées [...]. A la fin de la journée, lorsque sur les instances de Mme Pasteur, il consentait à faire une promenade sur la route de Besançon, mon questionnement pressant recommençait ». Ce travail commun est productif. René Vallery-Radot achève son livre en octobre. Pasteur est ravi d'avoir trouvé un biographe professionnel dans sa famille.

Il écrit à son fils Jean-Baptiste le 15 et lui annonce la satisfaction de son gendre d'avoir achevé son livre. Pasteur lui-même est soulagé et encore plus heureux. « [...] Quelles vacances j'ai passées ! Je n'ai pas même donné une heure à mes propres études. Je suis plus fatigué qu'en arrivant. Mais enfin ce livre devait se faire : il est fait. Dieu soit loué ! ». D'un commun accord, l'auteur et le co-auteur ont déjà arrêté un titre définitif : « M. Pasteur. Sa vie et son œuvre, par un anonyme ». Pasteur souhaite que son fils approuve et l'informe que M. Laurent (mari de la nièce de Pasteur, professeur de lettres) qui a lu le livre, a porté un jugement très favorable. « Il a trouvé dure la dissymétrie et nous avons fini par supprimer tout mot scientifique. C'est très clair et plus clair même avec le langage vulgaire... C'est encore assez abstrait, mais très

agréable à lire et on sent bien le dessous qui est grand [...] ».

Mais l'atmosphère laborieuse est parfois suspendue par l'accueil d'amis ou de vigneron arboisiens souhaitant quelques indications sur leurs vins. « Entraîné qui voulait » rapporte René Vallery-Radot, « le matin, c'était un va-et-vient perpétuel dans son cabinet. Recommandations, emplois apostillés, c'était à qui solliciterait son appui, à qui lui demanderait un conseil ».

Pasteur ne perd pas de vue le but poursuivi : la science et l'expérimentation. En 1883, le laboratoire du château de la Cuisance est complétement achevé. L'éclairage au gaz de ville avait été inauguré le 17 septembre 1865 : la famille Pasteur peut donc profiter de cette avancée technique. Le laboratoire comporte plusieurs becs de gaz installés, une étuve avec une chaudière, et l'eau courante grâce à une grande à une réserve située dans la cour du rez-de-chaussée.

5. L'été 1883 : la science en effervescence

La science pasteurienne a déjà franchi beaucoup d'étapes en 1883.

Par ses travaux sur les germes de l'air, ses études et discussions sur les fermentations et la putréfaction, grâce à ses succès concernant le vin, la bière et les maladies du ver à soie, Pasteur se trouve naturellement conduit à étendre ses investigations aux affections animales. Il avait lui-même pressenti la ressemblance entre le rôle des micro-organismes dans les maladies des vins et ceux susceptibles d'engendrer les maladies infectieuses. Pasteur a annoncé sa théorie des germes en 1878, et ses premiers travaux sur les maladies infectieuses animales datent de 1880. En 1883, vaccin contre le choléra des poules, contre le charbon du mouton, contre le rouget du porc sont en production et utilisés par les vétérinaires. Pasteur et ses collaborateurs se penchent déjà sur la vaccination antirabique.

Durant les vacances, Pasteur reprend ses relations épistolaires avec Achille Maucuer, vétérinaire à Bollène dans le Vaucluse afin d'avoir des nouvelles du cheptel de porcs qui avait été vacciné contre le rouget quelques mois auparavant.

C'est Louis Thuillier, né à Amiens le 4 mai 1856, et préparateur dans le laboratoire de Pasteur qui découvre l'agent infectieux du rouget du porc ou érysipèle porcin lors d'une épizootie sévissant dans le

département de la Vienne. La bactérie minuscule, en forme de bâtonnet, est appelée bacille du rouget ou *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

À la demande de Pasteur, Louis Thuillier a mis au courant Adrien Loir, des manipulations nécessaires pour les cultures du rouget, du choléra. En effet, la production de vaccins ne doit pas être suspendue par les vacances, Adrien Loir est donc chargé de préparer et d'envoyer les doses auprès des vétérinaires.

Dans une de ses lettres à Achille Maucuer, Pasteur relate que, depuis le mois d'août, toute la famille Loir est déjà en villégiature mais qu'Adrien ne reste pas inactif : « [...] J'ai une petite installation qui lui permet de préparer le vaccin du rouget, car il est bien préférable, comme pour le charbon d'en prendre deux d'une égale force, à quinze jours d'intervalle » [9].

Le procédé de vaccination de Pasteur nécessite le passage du microbe du rouget du porc par les lapins. Les produits infectieux d'un porc mort du rouget ou leurs cultures inoculées aux lapins les rendent toujours malades et les font périr. Si l'on inocule le rouget de lapin à lapin, le microbe s'acclimate sur le lapin. Tous les animaux meurent rapidement. Les cultures du sang de ces lapins dans les milieux stérilisés deviennent progressivement plus faciles, plus abondantes.

Ce sont ces cultures, ainsi que celles du choléra des poules, que Loir réalise à Arbois en utilisant l'étuve ou four à incubation installé par son oncle.

Loir a recours à la technique habituelle : culture dans un milieu propre à l'organisme microscopique, en l'occurrence du bouillon de veau pour le rouget, du bouillon de poule pour le choléra, ensuite dilution en série de ballon.

Adrien Loir raconte : « Je continuais à expédier le vaccin du choléra des poules et celui du rouget. Chaque fois que je semais ces vaccins, Pasteur se mettait à côté de moi. Nous avions à cette époque, pour regarder au microscope, un objectif no 7 de Verick; nous ignorions l'usage des objectifs à immersion, nous ignorions aussi la coloration des microbes. Tous les micro-organismes étaient regardés directement en les prenant dans les liquides de culture » [10]. Les vaccins sont envoyés dans des petites boîtes de bois clair.

Dans le laboratoire d'Arbois, dans un des placards, des ballons de « *bouillon de poule du 28 août 1883* » et des ballons de « *bouillon de veau 1p1* » sont encore

visibles, stériles, prêts à être ensemencés. Ceux de poules sont réalisés selon la préparation habituelle des bouillons de muscles de poules neutralisés par la potasse et stérilisés.

Sur une étagère du laboratoire subsiste un vaccin sans doute réalisé par Adrien Loir à partir de cultures du mois de mai apportées à Arbois : « *16 août semence vaccin choléra des poules semé par tube du 25 mai p. 95* » ; dans le cahier de Pasteur à la page 95, nous lisons l'origine de la culture qui a servi à faire ce vaccin : « *25 mai. Onensemence la culture nouvelle du bon [bouillon] de poules qu'on introduit de suite en tubes fermés avec un peu d'air- En même temps, sous l'aile, on inocule 6 poules neuves* » [11].

Mais une autre maladie accapare les deux hommes : la rage.

En 1831, alors enfant, Pasteur avait sans doute été marqué, spectateur impuissant, à la cautérisation aux fers rouges dans la forge voisine d'habitants des environs mordus par un loup enragé. Rien ne présageait qu'il deviendrait le pourfendeur de cette terrible maladie.

Les travaux sur la rage débutent vers 1880. La culture du virus rabique se fait également sur des animaux vivants. Le virus doit passer de lapin à lapin ou de chien à chien, afin d'obtenir un virus dit fixe. La mise au point définitive du vaccin par procédé d'atténuation du virus rabique, par dessiccation des moelles à l'air avec de la potasse dans un flacon à double tubulure intervient.

Comme à chaque vacance malgré la distance de 500 km, les deux laboratoires restent en contact permanent grâce à de nombreux échanges épistolaires : à Arbois, avec Pasteur et Adrien Loir, à Paris avec le docteur Émile Roux qui, en 1883, vient de soutenir sa thèse [12] datée 30 juillet et un préparateur Eugène Viala.

Pour cette deuxième quinzaine du mois de juillet 1883, Émile Roux enverra à Arbois sept longues lettres [13]. Ce collaborateur dévoué lui fait la description de l'état des animaux cage par cage. Pasteur raye alors chaque renseignement après les avoir retranscrits dans son registre d'expériences. Roux donne le détail des opérations journalières, indique l'inscription des étiquettes du matériel biologique d'inoculation utilisé afin que Pasteur se repère dans son propre registre d'expériences. Par ailleurs, dans la stratégie de la recherche, pour une méthode rigoureuse, Roux et Pasteur ont des repères communs,

c'est-à-dire des cahiers paginés à l'identique dont un double est conservé à Paris. En plus de la précision des étiquettes, Roux communique un numéro de page qui, dans le registre de Pasteur, renvoie directement à l'expérience commentée par son collaborateur.

Roux signale également les lettres importantes arrivées au laboratoire rue d'Ulm et les réexpédie à Arbois.

Pasteur et son neveu reçoivent des échantillons de sang, des expériences en cours à Paris. Ceux-ci sont ensuite examinés au microscope dans le laboratoire du « Château de la Cuisance ».

Le 23 août 1883, Adrien Loir reçoit une boîte de bois blanc de la rue Vauquelin, annexe du laboratoire parisien où sont logés les animaux d'expériences. « A Loir chez Monsieur Pasteur à Arbois Jura échantillon ». Les expériences, dont la plupart ont été commencées avant le départ pour Arbois puis suivies au jour le jour pour être consignées dans le registre, sont très nombreuses.

Le fait expérimental historique consigné dans le registre d'expériences ou écrit dans une lettre peut être associé avec l'objet expérimental, en l'occurrence des échantillons de sang. Plusieurs tubes à essai contenant des prélèvements de sang sous forme de tubes capillaires sont encore rangés dans les placards du laboratoire d'Arbois !

Le premier date du 24 août. Pasteur réclame à Viala du sang de cobaye et lui demande de l'examiner lui-même au plus vite au microscope : « dessine ce que tu vois et envoie-moi le dessin. Les globules de sang sont-ils réunis, et dans les intervalles vois-tu des filaments de bactériodie » [14].

Quelques jours plus tard, après la mort de l'animal, Pasteur reçoit à Arbois l'échantillon, avec l'étiquette de la main de Viala « 4 sept. Sang pur cœur du cobaye inoculé à Condé et mort en laboratoire nuit du 3 au 4 », Pasteur précise de sa main « (1883) (charbon ?) », car le doute s'installe parfois au cours de ces expériences.

Viala poursuit les expériences au laboratoire de Paris, il signale à Pasteur le 9 octobre qu'un lapin inoculé d'un tissu rabique prélevé sur un homme mort de rage vient de mourir ; Il s'empresse avec d'utiliser son bulbe pour infecter par trépanation deux lapins sains.

Pasteur le reçoit à Arbois un tube porte une étiquette manuscrite de Viala : « 9 oct. sang du cœur

lapin 3e passage, série homme enragé mort du 8 au 9 oct. ».

À l'examen microscopique, le savant signale : « Cette fois très chargée de points ». Le savant tente absolument de détecter le virus de la rage, en vain.

Pasteur se fait aussi envoyer des cerveaux rabiques pour les étudier au point de vue histologique, car il est persuadé qu'il doit y avoir une différence entre un cerveau sain et un cerveau rabique. Suivant la méthode qui lui a servi pour différencier les cristaux de paratartrate et de tartrates droits et gauches ou les corpuscules découverts dans les papillons des vers à soie atteints de la pébrine, il examine minutieusement pendant des heures, des préparations de cerveau rabique. Sur les coupes histologiques de cerveau, il s'efforce donc de repérer le tissu rabique.

« *Nous ne faisons pas de coloration* » rapporte Adrien Loir, « *C'était toujours la méthode directe qui était employée. Il n'y avait pas encore à cette époque d'objectifs à immersion et c'était un objectif no 7 de Vèrik qui était utilisé. Je faisais des séries d'émulsions de cerveaux sains, puis de cerveaux rabiques. Je les plaçais sous le microscope; j'en avais deux, pour que Pasteur n'attende pas. Je mettais au point et Pasteur, après avoir examiné les préparations longuement, il disait : - « Voilà un cerveau rabique et voilà cerveau qui ne l'est pas. Il se trompait rarement, il était incapable de préciser ce qu'il voyait, de me le montrer, de le définir. Il demandait mon avis, j'avoue que je ne voyais pas de différence. C'était la répétition de ce qui se passait avec Roux, à Paris. Mais à Arbois, les examens duraient ainsi pendant des heures.*

En fait Pasteur a découvert dans le tissu rabique ce qu'on a appelé plus tard les corpuscules de Negri, ils portent le nom de l'Italien Adelchi Negri (1876–1912) qui les a découverts en 1903. La recherche a démontré qu'ils sont spécifiques au tissu rabique. Quant au virus rabique, il a été observé en microscopie pour la première fois en 1963.

Enfin, la troisième période est caractérisée par l'identification spécifique de l'antigène rabique, dans les corps de Negri, par des techniques immunochimiques.

6. Le drame de l'été 1883

Une épidémie de choléra éclate en Égypte. Pasteur apprend que l'allemand Robert Koch est sur point

de prendre la tête d'une mission scientifique engagée dans l'étude et la lutte de cette maladie. Les journaux relatent que l'épidémie de choléra fait au Caire jusqu'à 1500 victimes par jour.

Sur fond de rivalité franco-allemande, depuis Arbois, Pasteur se dépense sans compter pour lancer une mission française.

Louis Pasteur avait été profondément affecté par la défaite de 1870. Réfugié à Arbois, il s'enfuit avec sa famille vers la Suisse lorsque les Prussiens approchèrent de la ville.

Lorsque le choléra éclate à Alexandrie, pour la cinquième fois, il constitue une équipe dont la mission est de partir en Égypte en vue d'isoler le germe responsable, si possible avant Robert Koch.

La mission pasteurienne comprend Émile Roux et Louis Thuillier, proches collaborateurs, le docteur Isidor Straus, médecin hospitalier et Edmond Nocard vétérinaire. L'objectif est fixé mais l'effort financier de l'état n'est pas suffisant. Pasteur

Les scientifiques partent avec une liste de neuf précautions d'hygiène et gestes barrières afin d'éviter toute contagion. En outre, un protocole en dix-neuf points écrit d'Arbois à Émile Roux stipule entre autres de descendre dans le meilleur hôtel, d'examiner au microscope les selles à divers moments et à diverses époques du mal, à essayer la purification du microbe par inoculation d'animaux divers, à écouter le récit de tous les faits observés depuis l'épidémie actuelle, etc.

Le 9 août l'équipe embarque de Marseille. Le 15 août la mission se met au travail à Alexandrie, neuf jours avant les Allemands. Depuis Arbois, Pasteur suit chaque détail.

Mais Louis Thuillier contracte la maladie, il est emporté à l'âge de 26 ans le 18 septembre. Pasteur apprend la nouvelle à Arbois, il sombre dans la tristesse, sa douleur est immense, ses journées restent silencieuses. Comme toujours dans les moments malheureux, il se réfugie dans le travail.

7. La fin des vacances

A la fin de l'été, Guyétand, vétérinaire à Dole, signale une épidémie de rouget. Elle atteint les villages de Chissey et de Santans proches d'Arbois. Adrien Loir est chargé par son oncle de l'étudier : il se rend dans ces villages le 27 septembre pour constater la nature de cette épizootie débutée le 21 août.

Dans ses souvenirs, Adrien Loir précise dans sa note : « Jusqu'à ce jour, sur un effectif de 200 porcs environ, 24 étaient déjà morts. Dès mon arrivée je constate les symptômes du rouget sur deux porcs, l'un mourant et présentant des taches rouges sur le cou et le ventre, l'autre mort ayant le ventre, le groin et presque tout le corps violacé; j'en ai fait l'autopsie et ai trouvé les lésions caractéristiques de la maladie ». La mort est foudroyante pour les animaux. Seul sur le terrain, Adrien Loir confirme le diagnostic, élimine les hypothèses suggérées par le vétérinaire à savoir des cadavres de porcs abandonnés sur les bords de la rivière. Il interroge les habitants, enquête sur leurs déplacements et établit une chronologie des événements. Il incrimine une contagion entre l'homme et l'animal de façon « manu portée ».

Il est certain qu'une campagne de vaccination a dû avoir lieu, seule l'étude des journaux de l'arrondissement de Dole pourrait l'affirmer. Cette étude épidémiologique par un jeune préparateur inexpérimenté paraît remarquable et conforte Pasteur dans la confiance qu'il accorde à son neveu.

Pasteur met à profit les derniers jours de vacances pour mettre en ordre toutes les observations et rédiger une communication qu'il va lire les 26 et 27 novembre aux académies : *La vaccination du rouget des porcs à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie par MM. Pasteur et Thuillier*.

Pasteur débute par un hommage à son collaborateur : « Louis Thuillier était entré dans mon laboratoire après avoir obtenu le premier rang au concours d'agrégation des Sciences physiques à sa sortie de l'École normale.

C'était une nature profondément méditative et silencieuse. Une mâle énergie se dégageait de sa personne; elle a frappé tout ce qui l'ont connu. D'un labeur infatigable, il était prêt à tous les dévouements ».

Les grandes vacances de l'année 1883 s'achèvent mi-octobre. Pasteur est alité quelques jours dans cette petite chambre qui fut celle d'abord de son père. C'est là aussi que le 10 septembre 1859, la fille aînée de Pasteur, Jeanne, décède à l'âge de dix ans d'une fièvre typhoïde. Les souvenirs hantent cette pièce sombre. Au mur le médaillon en plâtre de Napoléon Ier, les daguerréotypes de son père et des photographies de son épouse. Le meuble-bibliothèque où se mêlent livre littéraire et scientifiques, et un petit bureau avec un encrier à l'effigie de Cuvier offert à Pasteur par Ulysse Gayon. Le lit dans l'alcôve, aux ri-

deaux et dessus de lit taillés dans ceux de Pasteur à l'École normale, est petit. Pasteur mesure 1 mètre 63 et à cette époque la position presque assise est courante pour dormir.

Pasteur a contracté une grippe. « Maintenant je souffre d'une dent comme si j'avais ton âge » écrit-il à Adrien le 15 octobre.

Pour retrouver les joies d'Arbois, il faudra attendre les prochaines vacances.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Remerciements

Ce texte a été écrit en partie dans l'ambiance de la bibliothèque de Louis Pasteur à Arbois. Je tiens à remercier l'Académie des sciences propriétaire de la maison et Sylvie Morel directrice de l'EPCC Terre de Louis Pasteur pour son accueil.

Pour visiter la MAISON DE LOUIS PASTEUR
83 rue de Courcelles, 39600 Arbois, France
Tel. : 03 84 66 11 72
E-mail : maisonarbois@terredelouispasteur.fr
URL : <https://www.terredelouispasteur.fr>

References

- [1] NAF 17945, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, Louis Pasteur, « Études sur les vins. Fermentation. 1er cahier. 1863–1864 », 1863–1864, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e1785>.
- [2] NAF 18098, f. 87–88, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, « Correspondance de Louis Pasteur 11 janvier 1877–31 décembre 1883 », 1877–1883, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e16089>.
- [3] P. Bruniaux, « Essai d'une étude historique sur un fait établi par tradition ou les CINQ maisons natales de Pasteur », in *Conférence 27 décembre 2019, Arbois*, 2019.
- [4] Académie des sciences, Archives numérisées de Louis Pasteur, « Lettre signée de Louis Pasteur à Désiré Nisard du 17 juillet 1883 », 1883, https://www.academie-sciences.fr/archivespasteur/397DBIO_24.PDF.
- [5] Pr 108, Archives départementales du Jura, *L'Abeille Jurassienne*, 44^e année (1883), no. 29, <http://archives39.fr/ark:/36595/a011569508780EVLgL9/b6ba3337c5>.
- [6] NAF 18108, f. 314–315, Bibliothèque nationale de France, Département des manuscrits, Mss, « Correspondance de Marie Laurent, Mme Louis Pasteur. Lettres. 1851–1884 », 1851–1884.

- [7] NAF 18108, f. 186–187, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, “Correspondance de Marie Laurent, Mme Louis Pasteur. Lettres. 1851–1884”, 1851–1884, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e24175>.
- [8] NAF 18108, f. 188–189, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, “Correspondance de Marie Laurent, Mme Louis Pasteur. Lettres. 1851–1884”, 1851–1884, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e24175>.
- [9] L. Nicol, *L'épopée pastorienne et la médecine vétérinaire*, Chez l'auteur, Garches, 1974.
- [10] A. Loir, *À l'ombre de Pasteur (souvenirs personnels)*, Le mouvement sanitaire, Paris, 1938.
- [11] NAF 18017, f. 95V°, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, Louis Pasteur, “11^e cahier. Du 10 avril 1882 au 9 Nov. 1883. Avec additions jusqu'à mars 1884”, 1882–1883, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e8209>.
- [12] E. Roux, “Des nouvelles acquisitions sur la rage”, PhD Thesis, Faculté de médecine de Paris, 1883.
- [13] NAF 18106, f. 274–290, Bibliothèque nationale de France, Département des Manuscrits, “Correspondance de Louis Pasteur Pellerin-Susani”, <https://archivesetmanuscrits.bnf.fr/ark:/12148/cc7262k/cd0e22892>.
- [14] MS.5126, Archives Wellcome Library London, Pasteur, Louis (1822–1895), chemist, “Letters to Eugène Viala 1882–1887”, 1882–1887, <https://wellcomecollection.org/works/zb2b4rqf>.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Yves Carton

**Louis Pasteur face à la maladie du ver à soie (1865–1870) : du chimiste
au biologiste**

Volume 25 (2022), p. 315-340

Published online: 14 December 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.204>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Louis Pasteur face à la maladie du ver à soie (1865–1870) : du chimiste au biologiste

*Louis Pasteur faced with silkworm disease (1865–1870) :
from chemist to biologist*

Yves Carton^a

^a IDEEV (CNRS-Univ. Paris Saclay-INRAE-IRD), Laboratoire Evolution, Génomes, Comportement et Ecologie, 12 Route 128, 91190 Gif-sur-Yvette, France
Courriel: y carton@club-internet.fr

Résumé. Louis Pasteur va être amené en 1865, à la demande du gouvernement, à rechercher les causes d'une maladie, la pébrine, qui frappe les élevages du ver à soie, en particulier dans le midi de la France, et y apporter un remède. Il y consacra 5 années de sa vie (1865–1870), années où il va découvrir la biologie, ce qui représente pour lui une réelle rupture épistémologique et un profond changement de paradigme : de chimiste qu'il est, il découvre et se convertit à la biologie. Comment cela s'est-il réalisé, et dans quelles conditions ?

Ces 5 ans de travaux sur les maladies du ver à soie apparaissent comme une réponse à un défi que s'est lancé Pasteur, dans un domaine totalement nouveau pour lui. Il a pu apporter une solution originale pour se débarrasser de ces germes qui infestaient durablement les souches françaises du ver à soie, souches longuement sélectionnées pour leur production en soie. Mais ces résultats vont bien au-delà. Il a pu définir une approche rigoureuse de ce que l'on ne connaissait qu'approximativement : l'infection, la contagion et l'hérédité des maladies. Il a pu en dégager des concepts qui auront plus tard une application bien plus large, à toute pathologie animale ou humaine. Il faut souligner cette capacité de Pasteur à changer radicalement de paradigmes, troquant ceux de la chimie pour ceux de la biologie. A ce moment de son parcours, Louis Pasteur est devenu un biologiste !

Abstract. In 1865, at the request of the government, Louis Pasteur was led to investigate the causes of a disease, the "pebrine", which struck the silkworm farms, especially in the south of France, and to provide a remedy. He devoted 5 years of his life (1865–1870) to it, years in which he discovered biology, which represented for him a real epistemological rupture and a profound paradigm shift: from the chemist he was, he discovered and converted to biology. How did this happen, and under what conditions?

These 5 years of work on silkworm diseases appear as a response to a challenge that Pasteur has launched himself, in a field totally new to him. He was able to bring an original solution to get rid of these germs that permanently infested the French strains of the silkworm, strains long selected for their silk production. But these results go far beyond that. He was able to define a rigorous approach to what was known only approximately: infection, contagion and heredity of diseases. He was able to come up with concepts that would later have a much broader application, to any animal or human pathology. It is necessary to emphasize Pasteur's ability to radically change paradigms, swapping those of chemistry for those of biology. At this point in his career, Louis Pasteur became a biologist !

Mots-clés. Pasteur L., Ver à soie maladie, Microsporidie, Histoire des sciences, Sélection par couple.

Keywords. Pasteur L., Silkworm disease, Microsporidia, Science history, Pair selection.

Note. Cet article complète une étude précédemment publiée et reprend donc pour une large part ce qui est développé dans le chapitre 1 de l'ouvrage « *Immunité innée : De Louis Pasteur à Jules Hoffmann, prix Nobel (1865–2011)* » du même auteur, Editeur ISTE Group, 2019, Londres.

Note. This article expands on a previously published study and thus includes excerpts from chapter 1 of the book "Innate Immunity: From Louis Pasteur to Jules Hoffmann" by the same author, ISTE Press - Elsevier, 2019, London.

Manuscrit reçu le 28 avril 2022, révisé et accepté le 4 juillet 2022.

Avant de se consacrer totalement aux maladies touchant les animaux (le choléra de la poule, le charbon du mouton) et au processus d'infection, mais aussi celles touchant l'homme (la rage), Louis Pasteur va être amené à rechercher les causes d'une maladie, la pébrine, qui frappe les élevages du ver à soie, en particulier dans le midi de la France, et y apporter un remède. Il y consacrera cinq années de sa vie (1865–1870), années où il va découvrir la biologie, ce qui représente pour lui une réelle rupture épistémologique et un profond changement de paradigme : de chimiste qu'il est, il découvre et se convertit à la biologie. Comment cela s'est-il réalisé, et dans quelles conditions ?

L'élevage du ver à soie est une industrie florissante en France, qui s'est vraiment développée dans la première moitié du 19^e siècle. En 1821, 10 000 tonnes de cocons sont produites pour atteindre 26 000 tonnes en 1853. Mais vers 1855, tout va changer, le ver à soie étant la cible d'une maladie mortelle : la pébrine (Figure 1). C'est à partir de cette période que les effets de la pébrine commencent à se faire sentir : on passe à 19 800 tonnes pour l'année 1855, pour tomber à une production de 6500 tonnes en 1863. C'est un désastre national qui s'avère toucher toutes les régions françaises de production de cocons de vers à soie. Chaque famille ou presque de ces régions s'adonnait à cet élevage très saisonnier (mai-juillet) et trouvait un complément de revenu très appréciable.

A partir de 1850, c'est la ruine qui s'installe dans ces régions : on abandonne cette production de cocons de vers à soie, abandonnant par la même la culture du murier, qui couvrait à l'époque des surfaces considérables, jusqu'à 1000 mètres d'altitude dans les Cévennes. Les responsables politiques, pas très au fait des problèmes concernant l'élevage du ver à soie dans ces contrées éloignées de la capitale, vont alors faire appel aux scientifiques pour mieux comprendre cette épizootie et si possible la combattre, à partir des années 1850.

Pasteur est requis en 1865, à la demande du gouvernement, pour étudier la maladie du ver à soie, avec l'obligation de se déplacer sur le terrain. En fait, il est sollicité par son ancien mentor à l'Université, le professeur Jean-Baptiste Dumas (1800–1884), un chimiste renommé, ancien ministre de l'Agriculture et du Commerce et confrère de L. Pasteur à l'Académie des sciences. Il est à l'époque sénateur du Gard, où sévit ce mal : il souhaite trouver un remède à cette maladie, et considère son ancien élève comme l'homme de la situation. Pasteur est, dès cette époque, un chercheur hautement apprécié, en particulier pour ses travaux sur les fermentations, qu'il a développés lors de son séjour à Lille en tant que doyen de la faculté des sciences de la nouvelle Université. Il faut bien comprendre la nature de sa découverte : contrairement aux idées de l'époque (soutenues en particulier par le célèbre professeur de l'université de Giessen, J. von Liebig (1803–1873) qui voit dans la fermentation, un simple processus catalytique, provoqué par un ferment), Pasteur s'oppose totalement à cette conception, reconnaissant à la levure un rôle fondamental dans la fermentation. Pasteur chimiste, a découvert la présence de la levure par l'utilisation du nouveau microscope achromatique : la fermentation est bien l'œuvre d'organismes vivants. C'est donc, auréolé de ces découvertes, que J.-B. Dumas veut lui confier cette mission de lutte contre la maladie du ver à soie.

On comprend que ces recherches sur le ver à soie à partir de 1865 vont détourner L. Pasteur de ses travaux si novateurs sur les fermentations. Mais en fait, ce sera pour lui un véritable apprentissage « biologique » de ce qu'il développera ensuite, concernant ces notions, nouvelles pour l'époque, de germes pathogènes, d'infection, de contagion, de transmission « héréditaire », mais aussi de physiologie.

Pendant cinq ans, de 1865 à 1869, Pasteur va effectuer annuellement un séjour de quatre-cinq mois (sauf deux semaines en 1865) dans la ville d'Alais,



A



B

FIGURE 1. (A) Chenille de 5^e stade du ver à soie, l'espèce *Bombyx mori*, sur une branche de feuilles de murier, unique végétal dont se nourrit cette espèce; (B) Chenille de ver à soie « pébrinée » : on reconnaît les taches noires caractéristiques de la maladie (le poivre en patois se nomme pèbre, d'où le nom de la maladie, pébrine, donnée par de Quatrefages) (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie*, la pébrine et la flacherie, Tome I, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

Gard (renommée Alès de nos jours). Il existe de nombreuses archives et témoignages sur ces séjours. Un excellent ouvrage est paru récemment, relatant tous les détails de la vie et de l'activité de Pasteur, de sa famille et de ses assistants lors de ces cinq séjours, mais avec très peu de données scientifiques précises [1]. Concernant son travail d'investigation scientifique, Pasteur va en rendre compte à l'Académie des sciences, de 1865 à 1870. Pasteur va développer une approche expérimentale rigoureuse, au cours de ces cinq années. Ses comptes rendus et ses lettres à l'Académie n'en restituent souvent que les conclusions, mais il mettra un point d'honneur à publier *in extenso* ses résultats expérimentaux en 1870, dans un ouvrage particulièrement documenté [2,3]. On assiste là aux prémices de la biologie expérimentale moderne. Il existe d'autre part un compte rendu de ces travaux [4], écrit *à posteriori* en 1896, par son élève préféré, Emile Duclaux (1840–1904), qui a participé aux travaux sur la pébrine à Alais et qui dirigera à partir de 1895, l'Institut Pasteur.

1. Les connaissances actuelles sur la maladie du ver à soie

La maladie, dénommée pébrine à l'époque, est provoquée par la microsporidie *Nosema bombycis* (champignons parasites intracellulaires obligatoires). Le cycle [5] (voir encadré) de la microsporidie

comprend une phase infectieuse, dans le milieu environnant, et une phase intracellulaire dans le ver à soie. La phase infectieuse est représentée par des spores (Figure 2) qui, au contact de l'épiderme de la chenille vont germer, libérant un tube polaire qui pénètre dans les cellules directement accessibles : l'épiderme situé sous une cuticule abrasée, l'intestin moyen, la partie profonde des trachéoles. La spore une fois germée dans les cellules, se divise plusieurs fois (au cours de différents cycles cellulaires, sporogonie, mérogonie). Le sang (hémolymphe) et les cellules sanguines (hémocytes) de la chenille sont aussi porteurs de spores, ce qui représente certainement le vecteur principal d'infection des différents organes. L'infection des hémocytes se réalise suivant deux modes : (1) un mode actif par germination du tube polaire pénétrant dans la cellule hémocytaire; (2) un mode passif, l'hémocyte phagocytant la spore de *Nosema*, celle-ci devenant alors directement intracellulaire. Cette « germination » est rapide et peut conduire à l'infection de la plupart des tissus ou organes internes, facilement accessibles : la glande de la soie, les tubes de Malpighi, le système nerveux, le vaisseau dorsal et les gonades. On constate alors une auto-infection systémique, c'est-à-dire généralisée. En fin d'évolution, à la mort de la chenille, les spores formées seront libérées dans le milieu externe.

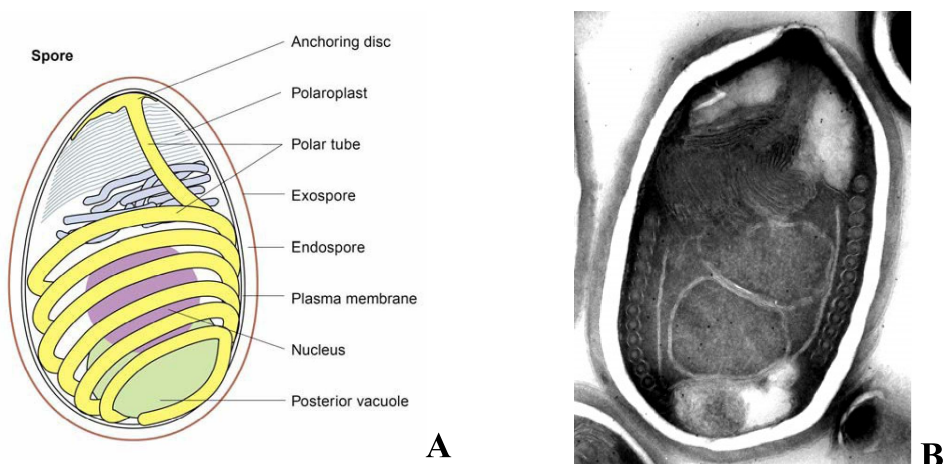


FIGURE 2. (A) Structure schématique d'une spore infestante, avec le système d'injection de son contenu par le tube polaire. (B) Image électronique d'une spore (© Wang [5]). Ces spores, présentes dans les chenilles pébrinées, ont focalisé l'attention de Pasteur, sous le nom de corpuscules.

Il est utile de préciser encore quelques caractéristiques de la maladie, qui ont été à l'origine de tant de spéculations et d'erreurs chez les auteurs ayant étudié cette maladie. A chaque mue larvaire, les chenilles infestées présentent des taches noires sous la cuticule (on a cru avoir un marqueur de la maladie), mais celles-ci disparaissent sur les larves ayant mué récemment.

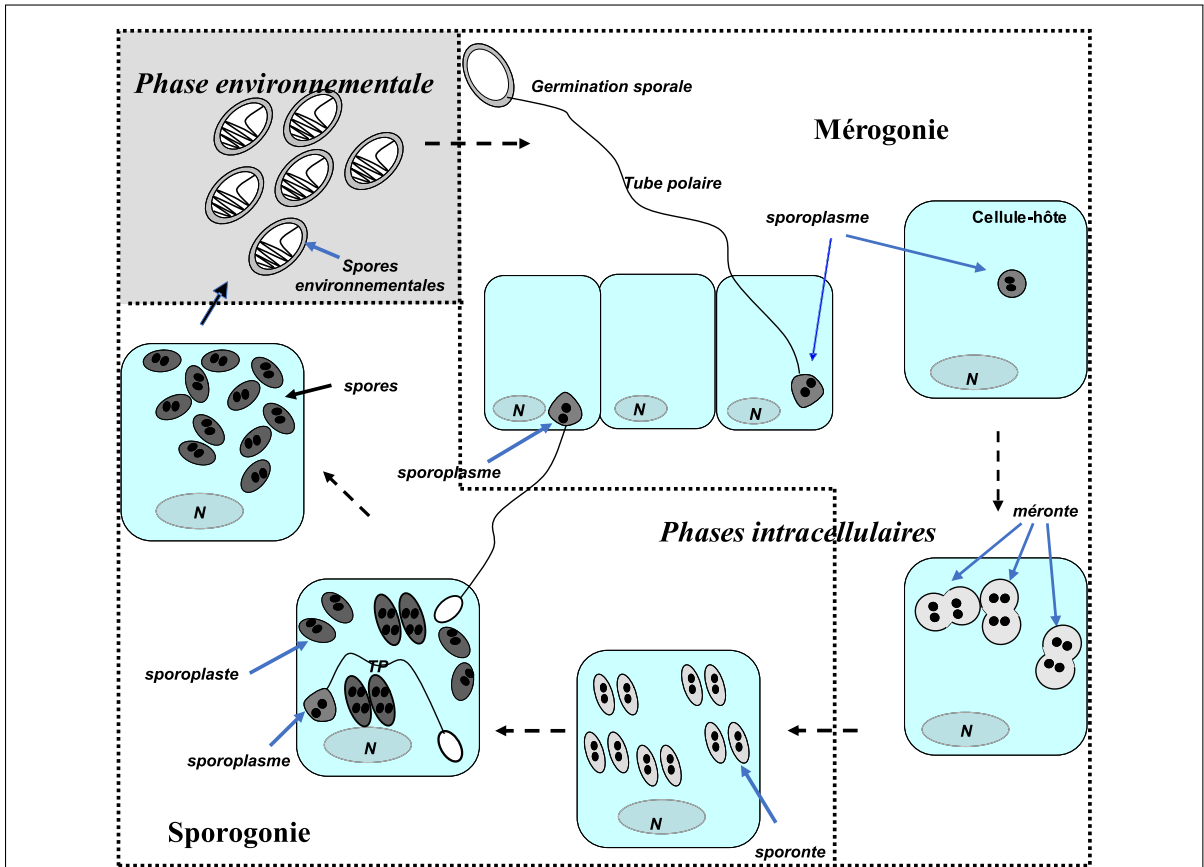
D'autre part, l'infection au niveau de l'intestin ou des trachées, peut se généraliser à tout le corps, les différents organes de la larve ou de l'adulte étant successivement atteints (on parle alors d'infestation « horizontale »). Cela a son importance chez l'adulte concernant les gonades femelles. Si celles-ci sont atteintes, certains ou tous les œufs produits porteront ce parasite, là encore en plus ou moins grande quantité. On a alors une infestation « verticale » par « hérédité ». Il faut noter qu'à l'époque de Pasteur, aucune de ces informations n'étaient disponibles.

D'autre part, le ver à soie présente une particularité biologique : la diapause, c'est-à-dire un arrêt du développement de l'embryon dans l'œuf. Pour faire repartir le développement de l'embryon, il faut mettre les graines en hibernation à une température de 5 ou 6 °C entre 3 et 6 mois maximum, avant de revenir à la température ambiante. Ainsi les œufs n'éclosent pas l'année de la ponte, mais l'année suivante.

2. La trajectoire scientifique de L. Pasteur avant 1865

Il est utile de revenir sur le parcours de L. Pasteur, avant qu'il soit sollicité en 1865 par Louis Behic, Ministre de l'Agriculture, du Commerce et des Travaux publics (certainement sur les conseils de J.-B. Dumas), pour étudier la maladie du ver à soie.

Né à Dole (Jura) en 1822, il fait ses études secondaires à Besançon puis à Paris. Il intègre l'Ecole normale supérieure en 1843. Il a suivi avec passion les cours de J.-B. Dumas, chimiste à la Sorbonne avec qui il se liera. De 1845 à 1847, il est agrégé-préparateur à l'Ecole de la rue d'Ulm. En 1847, il soutient deux thèses d'état (physique et chimie) où il établit un parallèle entre la forme extérieure d'un cristal (acide tartrique), sa constitution moléculaire et son action sur la lumière polarisée : les cristaux dissymétriques font dévier la lumière polarisée tandis que les cristaux qui ont un plan de symétrie en sont incapables. Après un an à Dijon, il est nommé professeur à l'université de Strasbourg en 1849. Travaillant alors sur l'alcool amylique (produit par la fermentation de l'amidon de la pomme de terre), il fait l'hypothèse, vérifiée, que la dissymétrie moléculaire de l'alcool amylique est due à l'action de « ferments » (bactéries ou levures), la dissymétrie moléculaire étant encore étroitement liée à la vie.



Cycle de vie de *Nosema bombycis* (redessiné par C. Texier d'après Cali et Takvorian (1999) et Wang Jian-Yang (2007)).

Le cycle de vie de *N. bombycis* se divise en une phase environnementale (infectieuse) et une phase intracellulaire (mérogonie et sporogonie). Tous les stades de développement de *N. bombycis* sont diplocaryotiques. Au cours de la phase environnementale infectieuse, des conditions environnementales appropriées sont requises pour activer les spores matures, ce qui conduit à l'extrusion du tube polaire (germination) et au dépôt du sporoplasme dans le cytoplasme de la cellule-hôte. Pendant la phase intracellulaire, le sporoplasme de *N. bombycis* (comme les autres stades) est en contact direct avec le cytoplasme de la cellule-hôte. Il mûrit en méronte qui se multiplie par fission binaire (mérogonie). La paroi commence à se mettre en place au début de la sporogonie. Chaque sporonte produit alors deux sporoblastes qui chacun forme deux spores matures (sporogonie). Dimorphisme sporal : *N. bombycis* termine son cycle de vie par deux séquences de sporulation qui conduisent à la formation de deux types de spores : (i) une « spore primaire ou spore interne » avec un tube polaire présentant un petit nombre de tours de spires, et qui peut germer rapidement après sa formation et permettre l'infection des cellules voisines, et (ii) une « spore environnementale ou spore externe ». Tous les stades de développement de *N. bombycis* peuvent être présents dans une même cellule-hôte : (1) méronte, (2) méronte et sporonte, (3) méronte, sporonte et sporoblaste, (4) méronte, sporonte, sporoblaste et spore. N, noyau de la cellule-hôte; TP, tube polaire touchant tous les organes.

(Mes remerciements à C. Texier, laboratoire des microorganismes, Université Clermont-Ferrand, pour m'avoir fourni ce schéma)

En 1854, il est nommé professeur de chimie à l'Université de Lille dont il devient le Doyen. Il va alors s'intéresser à la fermentation de la betterave (l'alcool produit peut prendre un goût acide) et à la conservation de la bière (pendant l'été, les bières s'acidifient sans cause apparente). Travaillant à la demande des industriels de la région, Pasteur va faire, entre 1854 et 1857, des observations fondamentales sur les fermentations (alcoolique, lactique et acétique), montrant le rôle joué par les levures. Il va s'emparer aussi d'un nouvel outil, geste peu commun pour un chimiste : le microscope. Cela lui permet de visualiser les germes à l'origine de la fermentation.

En 1857, il est de retour à Paris, étant nommé administrateur chargé de la direction des études à l'École normale supérieure. Dès 1863, il s'intéresse à la fermentation du vin, et le problème de son acidification. Il propose de chauffer le vin à 57 °C afin de tuer les germes et résout ainsi le problème de sa conservation et de son transport, c'est la pasteurisation (ce procédé de conservation, utilisé jusqu'aux années 1930, fut peu à peu abandonné). Ce principe sera aussi appliqué à la fabrication de la bière. En 1862, il est élu à l'Académie des sciences, mais dans la section de minéralogie !

En 1865, Pasteur (Figure 3), tout auréolé par ces découvertes, est donc sollicité par le Ministre de l'agriculture et du commerce, pour reprendre la question de la pébrine, pour laquelle aucune solution n'a été proposée. Cette maladie est apparue vraisemblablement dès 1843, divisant par quatre la production de soie, entre 1855 et 1865 [6] ! En fait, c'est le professeur J.-B. Dumas, alors sénateur du Gard et ancien Ministre de l'Agriculture et du Commerce, qui propose Pasteur pour entreprendre ce travail. Il le fréquente aux réunions de l'Académie des sciences et apprécie son ancien élève pour sa capacité d'approche originale des problèmes. Il est chaudement recommandé au ministre, comme l'homme de la situation. Pasteur est au départ peu enthousiaste, avançant son incompetence totale dans ce domaine et alléguant qu'il n'a jamais vu de sa vie une chenille du ver à soie ou son cocon ! Dumas lui répondra : « tant mieux, vous n'aurez d'idées que celles qui vous viendront de vos propres observations. » Pasteur voit peut-être dans cette mission une occasion de se familiariser avec les processus biologiques qu'il maîtrise encore mal. Il écrit dans sa



FIGURE 3. Louis Pasteur en 1872 à la fin de sa mission officielle, à la demande du gouvernement, de venir étudier la maladie qui ravage les élevages du ver à soie dans le Midi de la France (© livre de R. Valléry-Radot, *La vie de Pasteur*, Flammarion, 1900).

réponse à Dumas : « [ce sujet] est peut-être dans le cadre de mes études présentes. »

3. Les travaux réalisés sur la maladie avant 1865

L'Académie des sciences, saisie par le gouvernement concernant les dégâts que cause cette maladie dans les élevages semi-industriels du ver à soie, avait nommé en 1858 une commission de trois membres, dont Armand de Quatrefages (1810–1892), médecin, professeur d'anthropologie au muséum, qui devra se déplacer sur le terrain dès le 27 avril 1858. La mission doit comprendre l'origine de cette pathologie, et si possible la combattre : « Il était nécessaire de recueillir des faits précis qui permissent de décider si le mal était ou non épidémique et héréditaire. » [7] Une première piste, suggérée par de nombreux éleveurs de terrain (on les nomme éducateurs), concerne le mûrier lui-même : une feuille malade

ne serait-elle pas à l'origine de cette maladie ? Cela expliquait la présence des deux premiers commissaires botanistes qui concluent : « Elle [la Commission] n'a pu voir entre l'état de la feuille et les maladies des vers à soie aucune relation directe, bien que cette opinion soit encore celle de quelques éducateurs. » [8] La mission de ces deux autres membres s'arrêtera donc après ce constat.

C'est donc au zoologiste de Quatrefages, qu'est revenue la tâche de mieux comprendre cette maladie, et si possible d'y porter remède. Après un séjour de trois mois à Valleraugue (département du Gard en mai, juin et juillet 1858) il est en mesure d'en faire un compte rendu préliminaire à l'Académie le 26 juillet 1858 [8, p. 140]. Ce rapport contient déjà des détails intéressants : « Un premier fait général ressort de ces investigations, c'est que les désastres [...] sont le résultat non pas d'une seule maladie, mais bien de plusieurs maladies. » L'auteur suggère aussi la possibilité d'une transmission verticale de la maladie : « La mauvaise qualité des œufs des vers à soie tachés rentre donc dans la catégorie de ces faits d'hérédité ». Un autre aspect de la maladie, signalée par les auteurs italiens, concerne la présence de corpuscules (ce sont les spores), qui vont beaucoup les intriguer. Ces corpuscules, décrits sous diverses appellations : « M. de Quatrefages a trouvé dans les vers atteints de diverses maladies, et en particulier de négrone, les corpuscules regardés par M. Lébert (professeur à l'Université de Zurich) comme un champignon monocellulaire, et appelés par lui panhistophyton. »

De Quatrefages va compléter son étude dans un rapport présenté le 21 mars 1859 devant l'Académie [9]. Il va très vite déduire de ses observations (ou le plus souvent d'observations qui lui sont rapportées par des éducateurs), sans pour autant avoir réalisé lui-même des expériences, que la pébrine se transmet soit par contagion : « Placés sur la même litière que les vers très malades, ils ont bientôt été tachés, mais ils ont conservé les allures de vers bien portants, et la maladie n'a pas pris chez eux une grande gravité » [10] soit par infection : « une maladie est infectante lorsqu'elle peut se communiquer à des distances plus ou moins éloignées [...] les vers provenant de la graine la plus saine par son origine et sa provenance, élevée dans un pays où règne le mal actuel, sont presque universellement atteints à des degrés divers », ou par hérédité « je crois pouvoir

tirer des faits précédents la conclusion suivante : le mal présente tous les caractères d'une affection héréditaire. » [10, p. 83] Toutefois, de Quatrefages aurait pu avoir une hypothèse de travail intéressante, qui restera sans suite : il faut « opérer avec des œufs fécondés et pondus par des parents entièrement exempts de la maladie. »

En effet, la question qui reste en suspens porte sur la recherche d'un diagnostic fiable de la maladie, permettant de reconnaître les individus indemnes de la maladie. Dans ses observations lors de sa mission de 1858, de Quatrefages porte toute son attention sur les taches noires qui apparaissent sous l'épiderme des vers pébrinés : De ce que l'on sait maintenant [5] ces taches foncées correspondent très certainement à un phénomène de mélanisation de l'hémolymph de la chenille, avec dépôt de ce matériel mélanique noir sous la cuticule, en réaction à la présence de la microsporidie. Toutefois, ces taches ne subsistent pas après les mues (l'ancienne cuticule est remplacée par une nouvelle cuticule), ce qui empêchera d'avoir un diagnostic précis.

De Quatrefages rédigea alors deux rapports conséquents, de 380 pages et 120 pages, respectivement, sur ses missions de 1858 et 1859, publiés en 1860 [10, p. 83], [11] ! Dans cette abondante littérature, où se côtoient anecdotes et observations, il est difficile de se faire une idée précise de l'approche scientifique qu'il veut donner à son travail sur cette maladie. Pasteur ne manquera pas d'ailleurs de montrer combien ces travaux sont imprécis. Toutefois, certains indices qui auront leur importance par la suite sont déjà relevés par de Quatrefages, en particulier cette présence de corpuscules observés par les auteurs italiens. Toutefois, il ne les retrouve pas toujours dans les chenilles infestées : « Plusieurs vers, même fortement pébrinés, dont j'ai examiné le sang, n'en présentaient aucune trace. » [10, p. 83] De Quatrefages a donc observé sans le savoir l'agent de la maladie, n'y accordant aucune importance. Suite à sa mission de 1859, il va proposer quelques pistes pour traiter la maladie, en particulier comment produire de la graine saine. Il veut insister sur la taille des élevages, de petites éducations lui paraissant beaucoup moins sujettes à la maladie.

En fait, de Quatrefages propose de faire produire de la graine exempte de la maladie, en retenant des parents sains : « et n'hésite pas à déclarer que par un examen sérieux des insectes, on peut prévoir si

la graine pondue par eux sera mauvaise, c'est-à-dire infectée du vice héréditaire. » Mais comme on le constate, ses critères de diagnostic ne sont pas les plus adéquats. Son attention va se concentrer sur la présence ou non de taches, en ne retenant pas la présence de corpuscules : « La présence de ces corpuscules serait-elle, comme ils [les auteurs italiens] le pensent, un signe réel d'infection [...] Mes recherches personnelles ne me permettent pas encore de répondre à cette question. »

Voilà, énoncé de façon très succincte, l'état des connaissances vers 1860, au moment où Pasteur va être désigné pour prendre en charge cette épizootie. On se rend compte que les propositions de De Quatrefages, noyées dans des textes fleuves, ne peuvent en aucun cas être vraiment comprises et appliquées par les éducateurs du midi de la France, souvent très éloignées des centres urbains et peu au fait de ce que peuvent proposer les scientifiques.

4. L'année 1865. Le premier contact de Pasteur avec la maladie : élaboration d'un véritable programme de recherches

Avant son départ, il a lu les travaux réalisés en France ou à l'étranger sur le sujet, en particulier ceux de De Quatrefages. Pasteur arrive à Alès le 7 juin 1865, à une période où la plupart des éducations sont sur le point de se terminer avec la formation de cocons. A Alès, Il va séjourner jusqu'au 15 juin, pour revenir ensuite le 25 juin pour trois jours (pour être auditionné par le Comice agricole).

Dès son retour, il est en mesure de faire une communication à l'Académie [12] texte fondateur qui préfigure son projet de recherches pour les années à venir. De suite, il a voulu établir quelques pistes d'investigation. L'une d'elles, qui s'avérera la plus déterminante, concerne les corpuscules : « Une chose m'avait particulièrement frappé à la lecture des travaux de M. de Quatrefages; c'était l'existence, dans le corps des vers malades, de corpuscules microscopiques regardés par beaucoup d'auteurs comme indice de la maladie, bien qu'une grande obscurité règne encore sur la nature, la signification et l'utilité pratique que l'on peut tirer de la présence ou de l'absence de ces petits corps singuliers [...] en premier soin, dès que je fus installé dans une petite magnanerie aux environs d'Alais, fut d'apprendre à les reconnaître et à les distinguer. [...] J'acquis peu à peu

la conviction que la présence des corpuscules doit être regardée, en effet, comme un signe physique de la maladie régnante. » Toutefois, il doit absolument accumuler des faits pour confirmer cette idée, qui reste une hypothèse en 1865 : « Néanmoins, c'est là une opinion dont la certitude importe à un tel degré, que j'ai l'intention de rechercher de nouveaux faits qui la confirment. On ne saurait trop l'étayer de preuves péremptoires. » Une occasion favorable va se présenter. Dans la magnanerie où il s'est installé, deux chambrées (élevages) sont menées en parallèle, le propriétaire les ayant démarrées avec des graines d'origine différente. L'une (a) est issue de graines japonaises d'origine connue et apparemment saines et qui s'est développée à merveille donnant de nombreux cocons alors que l'autre (b), issue de graines japonaises d'origine inconnue, a un développement très retardé et produira peu de cocons. A sa grande surprise, car contraire à ce qu'il espérait les individus (a) présentent par analyse microscopique de nombreux corpuscules alors que les individus (b) n'en contiennent que très peu. Il en déduit donc dans un premier temps « qu'une chambrée peut aller très-mal, sans que ses vers montrent le caractère physique des corpuscules; qu'au contraire une chambrée peut aller très-bien, et que presque tous ses papillons, même les plus beaux, peuvent contenir de ces mêmes corpuscules. »

Etant en fin d'éducation, cela va le favoriser : il peut analyser les chrysalides et les papillons pour la chambrée (a) alors que pour la chambrée (b), il ne peut rechercher les corpuscules que dans des chenilles âgées : Il en déduit « que ce n'est pas dans le ver qu'il faut chercher les corpuscules, indice de l'affaiblissement de l'animal, mais dans la chrysalide, dans la chrysalide à un certain âge, et mieux encore dans le papillon. » Un de ses points de vue mérite qu'on s'y attarde : « Si les vers de la deuxième et mauvaise chambrée n'avaient pas de corpuscules, ils porteraient cependant en eux-mêmes la constitution physiologique malade qui devait les faire apparaître plus tard en abondance. » Pasteur, à cette date, ne croit pas que le corpuscule est à l'origine de la maladie, mais découvre que les corpuscules peuvent apparaître que tardivement, chez le papillon ! D'ailleurs, contrairement à ses travaux précédents sur les fermentations, il peut écrire : « Je me hasarde à dire que mon opinion présente est que les corpuscules ne sont ni des animaux ni des végétaux, mais des corps plus ou

moins analogues aux granulations des cellules cancéreuses ou des tubercules pulmonaires. »

Duclaux résume bien la situation et les convictions de Pasteur, en cette année 1865 : « Corpuscules et maladie des vers à soie étaient donc deux choses distinctes. On pouvait s'être très bien porté et comporté, comme les vers de la première éducation, et donner cependant des chrysalides corpusculeuses. On pouvait se porter très mal, comme les vers de la seconde, et ne pas contenir de corpuscules ? Nous savons aujourd'hui que si Pasteur n'en trouvait pas, c'est qu'il les cherchait mal, ou encore qu'il confondait, dans son inexpérience, deux maladies, l'une où le corpuscule a un rôle, l'autre où il n'en a point. Mais cela, Pasteur ne le savait pas, ne l'ayant découvert que plus tard. » [4, p. 195] Pasteur note toutefois un fait qui s'avérera fondamental plus tard concernant ces corpuscules, mais qu'il ne retient pas : « J'aurais désiré pouvoir traiter ici de la nature des corpuscules [...] Ils ne m'ont point paru être libres, comme les auteurs le pensent, dans le corps de l'animal, mais bien contenus dans des cellules de volumes très-variables à parois fort lâches. » Ce qu'il voit certainement, ce sont des mérontes intracellulaires de la microsporidie *Nosema*.

Ses écrits reflètent sa ferme croyance dans le raisonnement déductif, se basant avant tout sur l'observation. Il peut dégager un résultat très utile pour la suite : « La présence des corpuscules devient un indice manifeste du mal lorsqu'on le recherche dans les chrysalides âgées, et principalement dans les papillons. » On retrouve les prémices de sa démarche scientifique qui va le guider au cours des quatre prochaines années : « La graine malade est-elle celle qui renferme des corpuscules, et la graine saine celle qui n'en contient pas ? » ou encore « Si les papillons sont peu chargés de corpuscules, leur graine fournira des vers qui n'en montreront pas ou qu'en montreront qu'exceptionnellement tout à la fin de leur vie, et la chambrée pourra se bien comporter. »

Il va donc, à partir de ce diagnostic de la maladie, qui reste encore à confirmer, proposer une solution pour « guérir » les souches contaminées. Cela a déjà été proposé par les auteurs italiens, mais sans résultat probant, faute d'une bonne connaissance de l'étiologie de la maladie et d'un diagnostic précis et sûr. Il propose, toujours dans la même communication : « Si ces principes sont vrais, si j'ai bien observé les faits sur lesquels ils s'appuient, il doit y avoir un



FIGURE 4. Femelle de *Bombyx mori*, le ver à soie, en train de pondre sur un linge devant recueillir les œufs pondus. Le mâle a été désaccouplé de la femelle et est placé dans un repli de linge, où viendra le rejoindre la femelle. Ce système proposé par Pasteur, permet d'analyser un broyat de la femelle et du mâle sous le microscope, plusieurs jours ou mois après leur mort. Il a été montré que les corpuscules, agent de la maladie de la pébrine, se conservaient parfaitement dans un organisme mort. Si ces broyats révèlent la présence de corpuscules, les œufs pondus seront aussi porteurs de ces germes, donc détruits (L. Pasteur, *Études sur la maladie des vers à soie, la pébrine et la flacherie*, Tome I, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

moyen infaillible d'obtenir une graine privée absolument de toute constitution malade originelle, résultat précieux, industriellement parlant, puisque les graines saines donnent toujours une récolte la première année, même dans les localités les plus éprouvées. Ce moyen consistera à isoler, au moment du grainage, chaque couple mâle et femelle (Figure 4). Après le désaccouplement, la femelle, mise à part, pondra ses graines, puis on l'ouvrira, ainsi que le mâle, afin d'y rechercher les corpuscules. S'ils y sont absents et également dans le mâle, on numérotera cette graine qui sera conservée comme graine abso-

lument pure et élevée l'année suivante avec des soins particuliers. » Ce travail, écrit après à peine deux semaines d'observations précises, contient en quelque sorte le projet de recherches des années futures.

5. L'année 1866 : Que de problèmes à résoudre ?

Pasteur rejoint Alès le 8 février 1866 pour s'installer dans de mauvaises conditions, dans un petit hôtel bruyant et une magnanerie peu fonctionnelle. Il est accompagné par deux de ses agrégés-préparateurs de l'école de la rue d'Ulm : Désiré Gernez (1834–1910) et Eugène Maillot (1841–1889), ainsi qu'un photographe. Gernez prend vite conscience de l'exaspération de son patron par les mauvaises conditions de travail ; prospectant le dimanche, il découvre (Figure 5) une maison sise dans les faubourgs d'Alès, au Pont-Gisquet, beaucoup plus confortable, possédant une orangerie qui deviendra le laboratoire avec une magnanerie au premier étage. Pouvant s'installer dès le 18 février dans cette nouvelle demeure, l'ambiance de travail va grandement s'améliorer : « Je ne crois pas qu'il y ait eu jamais, réuni autour d'un chef, une communauté plus unie et plus laborieuse » [13, p. 465] écrira Emile Duclaux (1840–1904), le plus brillant des assistants, qui a rejoint Pont-Gisquet en avril 1866, en remplacement de Maillot. Dès leur emménagement, Pasteur fait procéder à une désinfection des locaux au soufre et à la chaux, en particulier la magnanerie installée au 1^{er} étage. Il faut bien comprendre l'ambiance studieuse et parfois tendue qui règne dans cette équipe. Pasteur sait qu'on attend très vite des résultats tangibles, ce qui le rend très nerveux. Heureusement, Madame Marie Pasteur, accompagnée de sa fille Louise âgée de 8 ans, a pu enfin rejoindre son mari début juin. Mme Pasteur va alors participer à la vie de cette communauté, prenant en charge la gestion de la maison.

Il connaît aussi un surcroît de tension par l'hostilité de certains éleveurs qui ne comprennent pas qu'on puisse approcher cette maladie grâce à un microscope, en plus utilisé par un savant arrivé de Paris ! L'un des chefs de file de la contestation est Eugène de Masquard, un personnage singulier ; il se définit comme agriculteur, ancien filateur à Alais et ancien graineur en Briançon (Lombardie) ! Il s'est lancé dans le commerce de la graine dès le début de la crise et voit certainement d'un mauvais œil tout ce

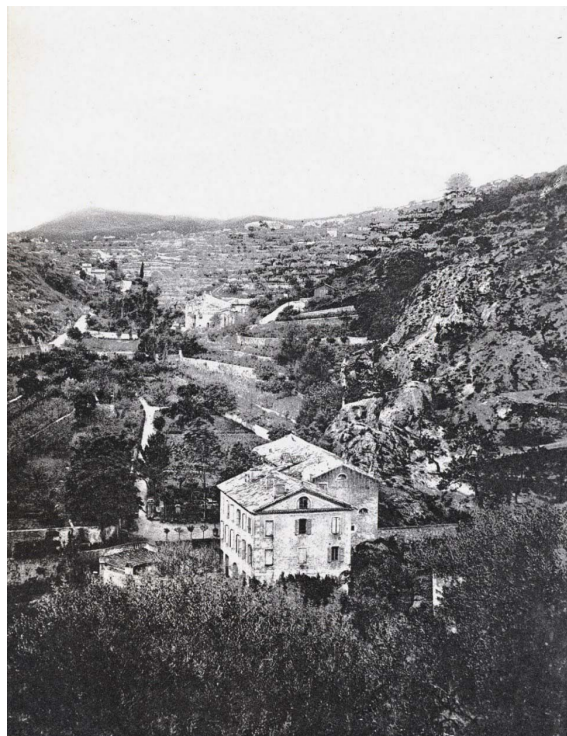


FIGURE 5. Maison de Pont-Gisquet à Ales (Gard) dans laquelle, Pasteur, sa famille et ses assistants, ont séjourné chaque année pendant plusieurs mois, de 1866 à 1869. On reconnaît derrière la maison principale, le bâtiment qui abritait une orangerie en rez-de-chaussée (où Pasteur et ses assistants ont développé leurs recherches) et à l'étage une magnanerie (où s'effectuaient les éducations, c'est-à-dire les élevages du ver à soie) (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie, la pébrine et la flacherie*, Tome I, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

qui peut contrarier son lucratif commerce. De plus, il a proposé son « bienveillant concours » à Pasteur qui ne répond pas à ses avances, « avec la morgue qui distingue les gens officiels. » Il lui fera parvenir toutefois une épreuve de son ouvrage [14] que Pasteur retournera avec ce commentaire peu encourageant : « Dieu me garde de suivre le conseil que vous me donnez dans votre ouvrage, de substituer à mes expériences de laboratoire des courses dans deux ou trois villages [...] j'ai mon idée et je la poursuis. » [1, p. 99] On prend conscience avec ce personnage de l'hostilité latente qui sévissait dans la communauté des éleveurs, mais surtout de graineurs.

Quelles sont les avancées scientifiques obtenues au cours de cette mission de 1866 ?

On apprend par Duclaux [4, p. 200] que Pasteur a produit à Paris à son retour de mission de 1865 de la graine avec son procédé de grainage, espérant cette année une graine indemne de corpuscules. Mais la méthode utilisée pour rechercher les corpuscules dans les tissus sous le microscope n'est pas adéquate : « C'est qu'en effet, à ce moment-là, on enlevait avec des ciseaux une partie de la peau de l'abdomen : on étalait ce lambeau sur la lame de verre, on raclait un peu du tissu adipo-cellulaire qu'il emporte avec lui, et on examinait ce fragment après l'avoir étalé sous la lamelle. » En fait, Pasteur à cette époque ne croit absolument pas à l'origine parasitaire de la maladie mais simplement une réaction de l'organisme à la maladie. Voilà ce qu'écrit Duclaux : « Si Pasteur avait considéré ces corpuscules comme des parasites, il aurait sûrement conclu qu'il pouvait y en avoir ici et non là, et qu'il fallait les chercher autrement qu'en un point. Mais il était convaincu que le corpuscule, signe tardif d'une maladie préexistante, était un produit de transformation, ou, pour employer l'expression médicale, un produit de régression des cellules des tissus. Or dans cette hypothèse, il devait y en avoir partout. La méthode de recherche, imparfaite parce qu'elle était née d'une idée fautive, trompa Pasteur et l'enfonça davantage dans son idée. » Pasteur est conforté dans son idée par le fait qu'ayant rapporté à Paris des cocons apparemment indemnes de la maladie, il analyse les adultes après éclosion : « En réalité, elle [la femelle] en contenait aussi, comme le montra [en 1866] le résultat des éducations, où quelques corpuscules apparurent non chez les vers et les chrysalides provenant de cette graine, mais chez les papillons. Cette apparition, spontanée en apparence, des corpuscules dans une éducation qui semblait devoir en être exempte, confirma naturellement Pasteur dans son opinion au sujet de l'origine intérieure du corpuscule. » On comprend mieux cette erreur d'interprétation par ce que l'on connaît maintenant de la maladie : elle progresse lentement de tissu en tissu pour se généraliser, en particulier chez le papillon adulte.

En fait, cette difficulté sera levée quand Pasteur choisira de faire un broyage de l'individu, comme le souligne Duclaux : « Ce n'est que plus tard qu'on s'est mis à broyer le papillon dans un mortier pour étudier

une goutte de la bouillie au microscope. Le second procédé est le seul à peu près sûr. »

Pasteur va faire connaître ses résultats de ses cinq mois de recherches par une communication faite à l'Académie le 23 juillet 1866, et publiée sous la forme exceptionnelle d'un article de dix-sept pages, dérogeant à la règle des quatre pages, ce qui montre l'importance qu'attachent les Académiciens à ces travaux [15]. Pasteur veut chercher à confirmer son hypothèse au sujet des corpuscules, à savoir qu'ils sont un marqueur de la maladie : « Il n'y a donc pas à conserver le moindre doute sur cette assertion, les vers corpusculeux sont des vers très-malades. En d'autres termes, la présence des corpuscules est un signe de maladie. » Mais une difficulté surgit : « Je viens de dire que le ver corpusculeux était toujours malade. Mais la réciproque n'est pas vraie. Un ver malade n'est pas toujours corpusculeux. », ou encore « je prétends que le mal existe le plus souvent en l'absence des corpuscules. » Nous verrons plus tard que se greffe peut-être sur ces chambrées malades, une autre pathologie, celles des morts-flats. Mais pour l'instant, Pasteur n'envisage absolument pas cette éventualité, que de Quatrefages avait pourtant signalée, comme vu précédemment. Mais il va pouvoir apporter une première explication à ce dilemme : « Ces chambrées dont je parle, issues de graines sans corpuscules, composées de vers non corpusculeux, dont les cocons nouvellement formés contiennent des chrysalides non corpusculeuses, sont des chambrées malades, parce que, si au lieu de nous borner à observer au microscope les graines, les vers, les chrysalides jeunes, nous observons les chrysalides âgées et les papillons, tous sans exception offriront des corpuscules en plus ou moins d'abondance. Or j'ai prouvé tout à l'heure que la présence des corpuscules était le signe certain d'un mal profond chez le ver. Il n'est pas possible que leur présence ne soit pas également un signe de maladie chez les papillons. » Il précise sa pensée : « L'Académie doit voir clairement où est le point vif de mon raisonnement et de mes observations. Elle doit pressentir la conséquence à laquelle je veux arriver. C'est que le papillon sain est le papillon non corpusculeux [...] L'on peut trouver dans la connaissance de ce simple fait le salut de la sériciculture. » Pasteur entrevoit là ce phénomène de contamination progressive des tissus, jusqu'à l'atteinte des organes reproducteurs. Il assiste au phénomène sans en connaître l'origine : « Je crois que les

papillons étaient fréquemment corpusculeux, pas assez cependant pour altérer la graine au point de faire échouer les chambrées. » Il saisit que la contamination ne touche pas tous les ovocytes : « Cela tient-il à ce que, parmi les œufs d'une ponte appartenant à un mâle et à une femelle très malades, il peut y avoir quelques œufs sains. » Pasteur est témoin de cette progression de la maladie au sein d'un même individu, au cours de ses différents stades : « Le développement des corpuscules altère, selon moi, à des degrés très divers les humeurs et les liquides du corps des papillons. Sans doute ils peuvent assez peu se multiplier, ou se multiplier dans des organes qui intéressent à un assez faible degré la fonction de reproduction pour que la graine des parents corpusculeux ne soit pas malade sensiblement. »

Fort de son diagnostic qu'il pense fiable, Pasteur va mettre en pratique la méthode qu'il a exposée l'année précédente pour produire une graine saine, le grainage cellulaire : « Peut-on préparer de bonne graine tout à fait pure en petite quantité, on procédera par grainage cellulaire. Les mâles et les femelles des divers couples, qui auront été numérotés, seront étudiés après la ponte, et l'on mettra à part la graine des couples sains. » (Figure 6) D'ailleurs cette analyse des adultes morts peut se faire après un long délai. Il a pu constater que les corpuscules se conservent très bien dans les animaux morts conservés à sec ou dans l'alcool : « Les corpuscules ne sont nullement détruits, même par un long séjour dans l'alcool. J'ai trouvé ces petits corps en grande abondance dans des papillons qui m'ont été remis par mon savant confrère, M. Peligot, et qu'il avait conservés dans l'alcool depuis l'année 1852. » En fait, les corpuscules issus des animaux morts correspondent aux spores décrites dans le cycle lors de la phase infectieuse, présente dans le milieu externe.

Pasteur pense déjà à la manière dont il fera bénéficier la population de ses découvertes : « Si des études ultérieures sanctionnaient l'efficacité de ce moyen, on pourrait peut-être placer des microscopes, un ou deux, dans les mairies ou dans les comices, à l'époque des grainages, sous la direction d'une personne qui se serait rendu familier l'emploi de cet instrument pour la reconnaissance du caractère dont nous parlons. On viendrait là étudier les papillons destinés au grainage. » Il fait déjà produire par son équipe des graines par cette méthode du grainage cellulaire, qu'il conservera jusqu'à l'année suivante,



Lacherbauer phot.

Photographe Dujardin, p^{de} Garnier

FIGURE 6. Procédure de sélection cellulaire proposée par Pasteur. Il suggère de réaliser un tel élevage, couple isolé dès l'éclosion, pour le mettre à l'abri de toute contamination par la pébrine et la maladie des morts-flats. Ceci est particulièrement recommandé pour régénérer une race indigène du ver à soie, lorsque celle-ci est sévèrement infestée (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie, Tome I La pébrine et la flacherie*, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

prouvant le bien-fondé de sa méthode. Il apparaît que le broyage des adultes est maintenant la technique retenue, permettant de relever toute présence

de corpuscules, aussi rares soient-ils. Mais Pasteur va consacrer une grande partie de son temps à préciser la nature des corpuscules : « Je me suis attaché uniquement, cette année comme l'an dernier, à l'étude de ces petits corps, appelés de divers noms, corpuscules vibrants, corpuscules de Cornalia. ». Nous allons constater que son intuition concernant la nature des corpuscules va le conduire dans une impasse.

Il semble être parti d'un *a priori* dont il ne peut pas se défaire, basé sur un faux constat : « Je prétends que le mal existe le plus souvent en l'absence des corpuscules. » Pasteur maintient son opinion de 1865, à savoir que ces corpuscules ne sont ni des animaux, ni des végétaux : « Mes observations de cette année m'ont fortifié dans l'opinion que ces organites ne sont ni des animalcules ni des végétaux cryptogamiques. » Cela est d'autant plus étonnant qu'à plusieurs reprises dans son texte, il est amené à parler d'infection : « [...] ce qui tend à établir l'infection dans les chambrées ».

Il va alors être confronté aux travaux d'autres auteurs, dont ceux d'Edouard Balbiani (1825–1899), professeur au Collège de France, qui considère les corpuscules comme des parasites. Dans une communication faite le 27 août 1866 à l'Académie [16], Balbiani écrit, certainement en référence aux travaux de Pasteur : « Parmi toutes les opinions contradictoires qui ont été émises sur la nature des corpuscules de la pébrine, la plus discutable, à mon avis, est celle qui consiste à les assimiler à des éléments anatomiques soit normaux, soit plus ou moins altérés [...] Il y a plus de huit ans que cette opinion a été réfutée par M. le professeur Lebert. » De plus, il propose une méthode colorimétrique qui permettrait de reconnaître les œufs sains des œufs contaminés. Pasteur, piqué au vif, lui répond dans une communication [17], au sujet de cette méthode : « Malheureusement, les observations dont il s'agit sont inexactes, et il n'y a rien à en attendre, selon moi, pour la distinction de la bonne et de la mauvaise graine. » On reconnaît là le ton cassant de Pasteur, voulant réaffirmer la justesse de sa méthode toujours contestée : « Quant à la production de la bonne graine, point capital pour l'industrie, que tout ce qui a été écrit à l'Académie depuis la lecture de ma Note sur la maladie dite actuelle des vers à soie concourt à établir directement ou indirectement qu'un moyen assuré d'avoir de la graine irréprochable, dans l'état actuel des choses, consisterait à faire grainer des papillons privés de

corpuscules. » Toutefois, ses conceptions sur les corpuscules semblent évoluer : « Pour ce qui est des opinions émises par M. Balbiani sur la nature des corpuscules, bien que je ne les partage pas, j'apporterai beaucoup de soin à les examiner, pour deux motifs parce qu'elles sont d'un observateur habile, et que je n'ai encore sur les objets qu'elles concernent que des vues préconçues, auxquelles je ne tiens pas plus que de raison [...]. Si je ne crois pas, quant à présent, que les corpuscules soient des parasites, si je les assimile à des organites, à des globules du sang, à des globules du pus, etc., c'est que je ne les ai jamais vus se reproduire [...] Tant qu'on n'aura pas démontré le mode de génération des corpuscules, l'idée que ce sont des parasites manquera de base » mais il ajoute : « Je suis tout prêt à me ranger à l'avis du savant qui démontrera qu'il a été plus loin que moi sur la génération des corpuscules, que j'ai cherchée, avec l'idée d'un parasitisme possible, sans pouvoir la découvrir. »

On pourrait croire, à la lecture de ces comptes-rendus que la question est réglée. En fait, il n'en est rien. Pasteur n'a toujours pas résolu la relation entre la maladie et la présence de corpuscule. Il semble prendre « l'effet pour la cause et la cause pour l'effet. », comme l'écrit E. Duclaux en 1896 [4, p. 197].

Pasteur comme il s'y était engagé, vient avant son départ d'Alais, rendre compte de ses travaux, devant le Comice agricole d'Alais, à sa séance extraordinaire du 26 juin 1866. Cela est nécessaire car la profession est encore bien sceptique sur l'utilité des travaux de ce savant venu de Paris. Pasteur, encore très prudent, tente de faire comprendre aux éducateurs présents le sens de ses travaux. Il insiste sur l'importance des corpuscules, comme moyen de diagnostic (en retenant le papillon adulte pour la diagnose), beaucoup plus que les taches, dont la présence est plus aléatoire. Certainement, il propose l'utilisation d'un microscope qui pourrait être mis à la disposition des éducateurs ou du moins de personnes formées à l'observation des corpuscules.

D'autre part, Pasteur ne néglige certainement pas de rappeler combien est important la propreté des locaux, qui peuvent être contaminés d'une année sur l'autre, si rien n'est nettoyé. Mais ce n'est toujours pas pour autant que Pasteur va accepter la notion de germe infectieux, ce qui reste assez troublant, démontrant par là son esprit entêté : « On serait bien tenté de croire, quand on songe surtout que les corpuscules ressemblent beaucoup à des spores de mu-

cédinées, qu'un parasite analogue à la muscardine a envahi les chambrées, et que telle est la source du mal. Ce serait une erreur. Cette poussière était chargée de corpuscules parce qu'il y avait eu dans l'éducation beaucoup de vers corpusculeux morts dans les litières, pourris, desséchés, et que les corpuscules de leurs cadavres et de leurs déjections s'étaient disséminés partout. » [18] Pasteur, en scientifique rigoureux, tient à ce que les résultats expérimentaux soient aussi accessibles, et donc publiés. A la séance du 12 janvier 1867, Pasteur présente l'ensemble de ses expérimentations, sous forme de vingt-neuf tableaux. Ceux-ci sont alors publiés dans le numéro de février 1867 du *Messenger agricole du Midi* [19] et repris dans leur intégralité dans l'ouvrage de Pasteur [3, p. 181-194] publié en 1870.

A son retour sur Paris, Pasteur dépose un échantillon de ces poussières sur le bureau de l'Académie, le 23 juillet 1866 : « Je dépose sur le bureau de l'Académie un peu de la poussière de la magnanerie dont je parle. En l'examinant au microscope, l'Académie pourra se convaincre de l'effrayante multiplication de ces petits corps que je regarde toujours comme une production qui n'est ni végétale ni animale, incapable de reproduction, et qu'il faudrait ranger dans la catégorie de ces corps réguliers de forme que la physiologie distingue depuis quelques années par le nom d'organites, tels que les globules du sang, les globules du pus. » [15, p. 134] Il évoque déjà, sans le vouloir, l'importante question des germes pathogènes de maladies qui se propagent dans le milieu ou l'air ambiants, question qu'il abordera plus tard. Mais il faut préciser que ces corpuscules, présents dans les poussières des magnaneries ne se conservent pas très longtemps vivants.

Une expérimentation menée à l'automne 1866 par un de ses assistants, D. Gernez, devrait remettre en cause sa conception sur les corpuscules, prouvant leur caractère infectieux. Pasteur présente ces résultats à la séance de l'Académie le 26 novembre 1866 [20]. Avec des graines saines, Gernez a effectué un élevage, sous deux conditions : chenilles élevées avec des feuilles de murier, indemnes ou trempées dans une solution aqueuse de poussières de magnaneries contaminées. Alors que le premier lot se développe parfaitement, le 2^e lot de chenilles ne donne que quelques cocons avec des chrysalides toutes corpusculeuses, donnant des papillons malades, ne pouvant s'accoupler. Pasteur reconnaît un

« genre d'infection par les voies digestives » et considère que « c'est un mode d'inoculation de la maladie régnante que l'on pourrait appeler naturel, inhérent aux éducations de mauvaises graines, bien qu'il ait échappé jusqu'à présent à l'attention des praticiens et des savants. »

6. L'année 1867 : Les premiers résultats obtenus sur la pébrine

Le séjour de Pasteur s'effectue du 21 janvier au 25 juin 1867. Il est accompagné de son épouse et de sa fille Marie-Louise, âgée de neuf ans. Il retrouve dans la maison de Pont-Gisquet Gernez, son assistant, arrivé le 17 janvier. Duclaux, son autre assistant, ne pourra le rejoindre que le 5 juin. Il continue à faire des visites de magnaneries, cherchant à voir les résultats obtenus par les éducateurs qui ont accepté de suivre ses recommandations, en particulier pour le grainage. En particulier, le 6 mars, il entreprend une grande tournée dans le département avec Gernez, et bien au-delà puisqu'il poursuivra jusqu'à Perpignan [1, p. 134].

La mission de 1867 va être décisive pour Pasteur. Il va, comme le prouvent les trois communications sous forme de lettres adressées à Dumas, entre le 24 avril et le 21 mai, publiées dans les comptes rendus de l'Académie, reconnaître enfin le statut parasitaire de la maladie et l'existence souvent concomitante de deux maladies dans les mêmes éducations : la pébrine et la maladie des morts-flats.

Pasteur, après avoir réussi de bonnes préparations de corpuscules pour l'observation au microscope, écrit : « Vous savez que jusqu'à présent j'ai considéré les corpuscules des vers à soie, dits de *Cornalia*, comme des organites que l'on devait ranger à côté de tous ces corps réguliers de forme, mais ne pouvant s'engendrer les uns les autres, tels que les globules du sang, les globules du pus, les granules d'amidon, les spermatozoïdes, que les physiologistes désignent sous le nom d'organites [...]. Ces études nouvelles m'ont offert l'occasion de constater rigoureusement la génération des corpuscules par scissiparité, tout au moins dans les circonstances que je vais indiquer [...]. Je viens de reconnaître qu'il est très facile de rencontrer, en nombre immense, des corpuscules à tous les états d'une division spontanée [...]. J'ai observé dans les corpuscules un détail de structure qui avait passé inaperçu. Je veux parler de

l'existence dans chaque organe d'un noyau dont la netteté de contour ne le cède en rien à celui des corpuscules eux-mêmes [...] Les noyaux ont exactement la forme ovale des corpuscules. Or, il est possible de reconnaître, et cela confirme, ce me semble, la réalité de l'existence du mode de génération dont je parle, que ces noyaux se divisent en même temps que les corpuscules; en outre, il arrive fréquemment qu'il y a dans le noyau des traces de divisions, avant même qu'on en aperçoive dans les corpuscules. » [21] Il est indéniable qu'une étape est franchie par Pasteur dans son approche de la maladie : il vient indéniablement d'observer des mérontes en division en cours pour produire des sporontes. Le statut parasitaire de ces corpuscules, agent de la pébrine, lui permet enfin de résoudre cette contradiction qu'il entretenait sur les capacités infectieuses réelles de ces corpuscules.

Il peut d'ailleurs s'en convaincre avec les résultats qu'il obtient à partir de la graine qu'il a sélectionnée l'année précédente, par sa méthode de grainage cellulaire (Figure 6), justifiant aussi par là-même l'efficacité de sa méthode. Il peut écrire à Dumas dès le 30 avril 1867 [22] : « C'est l'an dernier seulement que j'ai pu me procurer convenablement des graines provenant de papillons privés de corpuscules [...] pourvu que dans la chambrée on n'élève que des graines provenant de papillons non corpusculeux, la maladie des corpuscules ne se déclarera, ni dans les vers, ni dans les chrysalides, ni dans les papillons; en d'autres termes, le procédé de grainage que j'ai indiqué peut prévenir d'une manière absolue la maladie des corpuscules. » Il va enfin pouvoir réaliser sans contestation possible une expérience de contamination : « Car je m'empresse d'ajouter que, s'il est facile d'éloigner cette maladie d'une manière plus ou moins complète, il n'est pas moins aisé de la faire naître quand on veut et où l'on veut. »

L'expérience suivante est des plus significatives : « A une portion d'un de ces lots de vers qui devaient conduire à des papillons privés de corpuscules d'une façon si radicale, j'ai donné au moment de la montée un seul repas de feuilles corpusculeuses. A cet effet, j'ai passé sur les feuilles un pinceau trempé dans de l'eau où j'avais broyé un ver chargé de corpuscules. Or, il est arrivé que tous les papillons fournis par cette portion de vers se sont montrés corpusculeux. Le but de la recherche que je

me suis proposée dans ces dernières années est donc atteint. »

Pasteur annonce aussi dans sa lettre qu'il a découvert que les éducations pouvaient souffrir de la présence de deux maladies, ce qui conduisait à une certaine confusion dans l'ignorance de cette situation, comme on l'a vu, pour l'interprétation de ses résultats. Pasteur va alors s'employer dans sa nouvelle communication du 21 mai 1867 [23] à montrer comment il a découvert cette situation nouvelle pour lui : « J'ai ajouté, contrairement à l'opinion générale, que cette maladie des corpuscules n'était pas tout le mal dont souffrait la sériciculture, qu'elle était associée à une autre affection confondue à tort avec elle, mais qu'il faut soigneusement en distinguer, parce que dans un grand nombre de circonstance deux maladies n'ont pas de rapport, au moins direct. » Duclaux cite d'ailleurs le désarroi de Pasteur quand il découvre cette double infestation dans ses éducations, ce qui apparaît pour lui la négation de toutes les expériences qu'il a réalisées jusqu'à maintenant : « Il n'y a rien de fait, il y a deux maladies. » [4, p. 219] Pasteur a eu l'occasion de visiter autour d'Alès divers magnaneries. Pour certaines éducations malades, il reconnaît les signes caractéristiques de la pébrine. Par contre pour d'autres chenilles, l'étiologie de la maladie est totalement différente. Il doit alors admettre qu'une autre forme de pathologie touche certaines de ces éducations, la flacherie, dont on sait maintenant que c'est une maladie virale et/ou bactérienne.

Pasteur, dès son retour, adresse le 25 juillet le premier rapport officiel de mission au Ministre de l'agriculture, du Commerce et des Travaux publics : « Aujourd'hui que je crois être arrivé, sous les réserves que je ferai en terminant ce Rapport, à une solution qui me paraît définitive, je m'empresse d'en informer votre Excellence. » [2, p. 214–228] Il annonce sa découverte comme quoi seule une analyse par broyat des papillons adultes permet de détecter une souche infestée. Il explique, contrairement à tout ce qui a été proposé jusqu'à maintenant, en particulier la recherche des corpuscules dans des graines saines ou infestées (c'était la méthode proposée par les scientifiques italiens), combien le grainage cellulaire a l'énorme avantage de produire exclusivement de la graine saine.

Il met aussi en garde sur l'aspect contagieux de la maladie et les précautions à prendre : « Jusqu'ici j'ai donné ma principale attention au caractère

contagieux de la maladie des corpuscules. Les expériences dont je vais parler ne laissent aucun doute quant à la réalité de ce caractère et elles jettent un jour tout nouveau sur la maladie sur son apparition et sa propagation dans les chambrées. » Il insiste sur les conséquences plus ou moins néfastes du développement de la maladie suivant le stade infesté : « Quant à l'intensité de la maladie, elle dépend de l'âge auquel les vers sont soumis à l'empoisonnement. » Si l'infection se fait après la 4^e mue, cela aura peu de conséquences et la montée des chenilles sur les rameaux pour se muer en chrysalides fera sans problème (Figure 7). On voit que Pasteur comprend certains aspects de l'étiologie du Bombyx : il pointe du doigt sans le comprendre vraiment cette gradation dans l'infection des tissus de la chenille.

Il retrouve encore cette opposition à l'Académie, avec certains de ses confrères. Ainsi, le professeur Nicolas Joly de l'université de Toulouse qui deviendra membre correspondant en 1873, et qui s'est occupé aussi de la maladie du ver à soie [24] met en doute l'originalité des résultats de Pasteur : « Il vient de paraître dans les Comptes rendus de l'Institut (séance du 23 juillet 1866), un travail auquel ce corps savant a fait l'accueil le plus favorable, on pourrait dire le plus exceptionnel. L'auteur de ce travail a été proclamé et s'est proclamé lui-même le sauveur de la sériciculture en détresse [...] [je me suis] empressé de lire l'œuvre nouvelle de M. Pasteur, espérant y trouver la solution des difficultés [...] Eh bien ! je le dis avec autant de regret que de franchise, mon espoir a été déçu [...]. J'ai acquis la conviction qu'aucun des faits qui s'y trouvent n'est entièrement nouveau, qu'aucune des idées qu'il exprime (une ou deux peut-être exceptées), n'appartient en propre à l'auteur [...]. Le sage n'affirme rien qu'il ne prouve [...] il n'a rien découvert et malheureusement rien sauvé. » [25] Pasteur peut constater que la partie n'est pas encore gagnée ! Mais cela semble renforcer sa détermination à vaincre cette maladie.

7. L'année 1868 : Le grainage industriel et la maladie des morts-flats

Pasteur et sa famille rejoignent la villa de Pont-Gisquet à Alais (Gard) le 17 mars 1868, accompagnés par Maillot, son agrégé-préparateur à l'Ecole Normale Supérieure. Pasteur voit avec une réelle satisfaction, suite à sa demande faite au



FIGURE 7. Montée de la chenille du 5^e stade du ver à soie sur la bruyère, pour se transformer en chrysalide et tisser son cocon. Ici sont représentés des chenilles atteintes de la maladie des morts-flats (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie, la pébrine et la flacherie*, Tome I, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

gouvernement, l'arrivée à la préfecture du Gard à Nîmes de caisses renfermant quarante microscopes. Le Préfet, avec l'accord de l'Inspecteur d'académie, décide que les instituteurs, en cours de formation à l'Ecole Normale ou déjà en poste, recevront une formation dans ce sens.

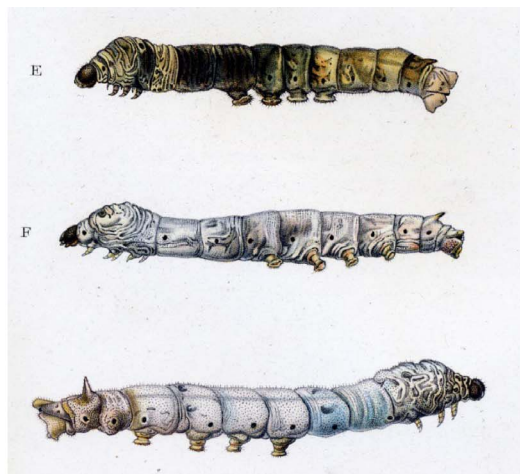
Sur le plan scientifique l'année 1868 va se révéler particulièrement féconde pour la résolution des différents problèmes encore en suspens : le grainage industriel, c'est-à-dire à grande échelle et la flacherie. Pas moins de quatre communications sont soumises à l'Académie ; Pasteur est en mesure, dans une lettre du 20 mars 1868 présentée en séance du 6 avril [26], de communiquer sur la réussite de sa méthode concernant le grainage industriel. Il est alors constaté par la profession la réussite de ce grainage développée à partir de chambrées entières : « Le grainage de la chambrée de Sauve s'est accompli dans les meilleures conditions, et la graine qui en est résulté [...] C'est une nouvelle épreuve publique, et sur une vaste échelle, des moyens de régénération que je préconise » [...] « en m'appuyant sur les résultats de mes recherches antérieures, je dois regarder comme démontré qu'aucune des deux cent cinquante éducations faites avec la graine de la chambrée de Sauve ne pourra périr de la maladie des corpuscules » [...] « cela posé, vous apprendrez avec une grande satisfaction que je viens de visiter les établissements d'essais précoces de Saint-Hippolyte et de Ganges [...] que la graine dont il s'agit y a été éprouvée, que l'éducation est terminée dans le premier de ces établissements, qu'elle s'achève dans le second, et que dans l'un et dans l'autre tout a marché à souhait. » Pasteur a tout lieu d'être satisfait : Il a fait tester sa propre méthode par les professionnels eux-mêmes : « elle constitue [...] la première graine industrielle sur laquelle une épreuve publique ait été faite pour juger en dernier ressort la valeur pratique de mes opinions. »

Pasteur doit aussi s'intéresser à la flacherie, une pathologie présente qu'il a beaucoup de mal à maîtriser (Figure 8). Il y a un aspect de cette maladie qui l'intrigue : la transmission verticale ou non du germe ? : « Désirant élucider cette question si importante de l'hérédité de la maladie des morts-flats, j'ai préparé, en 1867, plusieurs pontes provenant de celles de mes petites éducations qui avaient eu cette maladie, mais dont quelques vers avaient résisté, formé de beaux cocons et fourni des papillons de bel aspect, privés de corpuscules. J'ai envoyé aux essais précoces de Saint-Hippolyte plusieurs lots de semblables pontes réunies. Sur sept lots ainsi choisis dans sept éducations distinctes, six ont échoué à divers âges, surtout à la quatrième mue, de la maladie des morts flats. Plus de doute par conséquent la ma-

ladie des morts-flats peut être héréditaire et frapper une chambrée, indépendamment de toutes conditions sur le mode d'éclosion de la graine, sur l'aération de la chambrée, sur le trop grand froid ou sur la trop grande chaleur que les vers ont à supporter, conditions qui peuvent sans doute provoquer d'une manière accidentelle cette même maladie. » En effet, une croyance est vivace chez les éducateurs comme quoi la maladie apparaît en fonction de « mauvaises » conditions d'élevage. En fait, il observe là sans le savoir, la flacherie typique, avec une action pathogène de virus actuellement reconnus, certainement transmissibles via les œufs.

20 jours plus tard, le 10 avril, Pasteur envoie un nouveau rapport à l'Académie qui est présenté à la séance du 15 avril 1868 [27]. Il rappelle les résultats récents et insiste sur cette erreur qui est souvent faite par les graineurs, à savoir si une chambrée est un succès, on peut la destiner au grainage : « neuf fois sur dix au moins la graine se montrera détestable à la récolte suivante, et beaucoup d'éducateurs assureraient même que dix fois sur dix il en sera ainsi. » Il évoque alors ce commerce des graines achetées dans d'autres pays, soi-disant indemnes de la maladie. Ces graines dont on ne connaît ni la provenance exacte ni la qualité sanitaire se retrouvent sur les marchés français : « Cette situation, aggravée par toutes sortes de fraudes, est intolérable. »

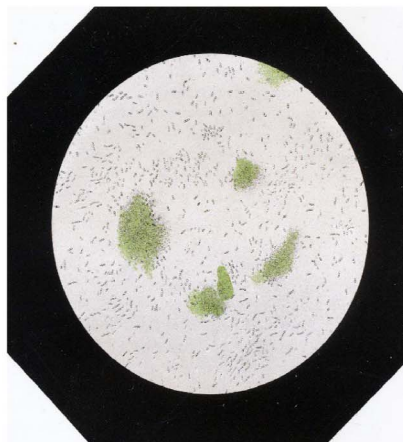
Mais Pasteur n'oublie jamais de rappeler les conditions d'élevage qui peuvent déterminer la réussite ou non d'une chambrée, compte tenu des conditions d'hygiène maintenues ou non dans les élevages. Une expérience démonstrative est citée, illustrant parfaitement la contamination possible d'une chambrée lorsque celle-ci est élevée dans une magnanerie qui développe d'autres chambrées. Deux éducateurs, M. Mazel et Mme Meynadier ont démarré leur chambrée à partir d'un même lot de graines acheté à Montpellier (M. Pujol). En juin 1867, ces chambrées sont particulièrement réussies avec des cocons de taille exceptionnelle. Pasteur est sollicité pour analyser ces cocons par divers acheteurs potentiels pour les destiner au grainage. Il constate que la chambrée Mazel est indemne de corpuscules alors que la chambrée Meynadier est fortement infectée. Pasteur veut absolument éclaircir ce mystère et visite les deux magnaneries : « La graine Pujol n'avait pas la maladie des corpuscules ; cela est prouvé par la chambrée Mazel. Mme Meynadier



A



B



C.

FIGURE 8. (A) chenilles de 5^e stade atteintes de la maladie des morts-flats ou flacherie. (B) germes présents dans le tube digestif de la chenille malade, décrits par Pasteur sous le nom de vibrions, correspondant à des bacilles en sporulation. (C) germes présents dans le tube digestif de la chenille malade, décrit par Pasteur sous le nom de ferments en chapelet, correspondant à un streptocoque (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie*, la pébrine et la flacherie, Tome I, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

a élevé la graine Poujol sous le même toit que deux autres graines de Portugal et de pays, qui avaient, elles, au plus haut degré, et déjà sous forme de vers, la maladie des corpuscules. L'échec de ces graines a été complet. » Pasteur sur le terrain, comprend alors ce que peut être une contamination horizontale.

Pasteur n'a toujours pas réussi à déterminer l'agent de la flacherie et donc de proposer un diagnostic. Sa 3^e communication présentée à la

séance de l'Académie le 29 juin 1868 [28] s'intéresse à cette maladie, confirmant ce qu'il a déjà constaté au niveau de l'intestin moyen de la chenille, à savoir différentes formes de bactéries. Il est bien sûr à l'époque impossible pour Pasteur d'envisager l'existence de virus filtrants, autre germe de cette maladie. Il teste l'influence de hautes températures sur les œufs; à partir d'un même lot d'œufs, une moitié est soumise pendant 48 h à une température variante

entre 34 et 40 °C alors que l'autre moitié est maintenue à 16 °C. Ensuite les deux lots sont mis en développement dans des conditions identiques mais seule la graine chauffée donnera une descendance sans maladie. Cette piste de recherche semble n'avoir pas été poursuivie.

Pasteur rentre à Paris le 5 juillet 1868 et rédige son rapport officiel au ministre de l'Agriculture [3, p. 247–282], compte rendu scientifique très complet avec tableaux d'expériences. Ce rapport est présenté à la séance du 14 septembre 1868 de l'Académie [29]. Il reprend toutes les données obtenues au cours de l'année 1868, en particulier les premiers essais de grainage industriel. Pasteur fait remarquer toutefois que la mise en place d'une telle production de graines sera d'autant plus indemne de la maladie des corpuscules que le graineur s'astreindra à démarquer sa souche avec sa méthode proposée dès 1865 : il veut parler du grainage cellulaire par couples isolés, certainement la méthode la plus rationnelle pour « curer » une souche, même si : « confectionner une aussi grande quantité de graines par couples isolés paraît être au premier aperçu un travail excessif. Sa réalisation est cependant très facile. » Dans ce rapport, Pasteur abordera aussi la maladie des morts-flats, dont il a déjà montré l'aspect héréditaire. Pasteur, dès le mois d'octobre doit reprendre ses cours à la Sorbonne. En plus il doit suivre les travaux qui se réalisent à la rue d'Ulm pour la construction de son nouveau laboratoire; Enfin, il est toujours critiqué si ce n'est harcelé, pour « sa méthode microscopique » dans le traitement de la pébrine, dont plusieurs éducateurs ou journalistes se gaussent. Pasteur, furieux, peut leur répondre sur un ton acerbe. Ainsi, un certain marquis de Bimard commente sans le comprendre le dernier rapport de Pasteur. Ce dernier lui répond : « Laissez-moi vous le dire, Monsieur le marquis, sans aigreur et avec toute la déférence que comporte votre honorabilité à laquelle je crois autant que vous voulez bien croire en la mienne, vous ne connaissez pas le premier mot de mes recherches, de leurs résultats, des principes certains qu'elles ont établis et de l'importance pratique qu'elles ont déjà acquise. » [1, p. 160]

On comprend que Pasteur avec tous ces soucis, vit dans un stress permanent. Le 19 octobre 1868, au retour d'une séance à l'Institut, il est atteint d'une hémorragie cérébrale, conduisant à une paralysie de la partie gauche de son corps. Au cours des jours

qui suivent, son état s'améliore mais il lui reste une paralysie de l'avant-bras et de la main ainsi qu'une gêne dans sa jambe gauche. Il est en mesure de dicter à Gernez son assistant, une courte communication présentée à la séance du 26 octobre 1868 de l'Académie [30]. Il suggère une procédure pour diagnostiquer une infection de morts-flats dans une graine exempte de corpuscules. Pasteur n'a pas poursuivi, en particulier rechercher au niveau de la poche stomacale la présence du streptocoque en chapelet. Mais dans toutes ces expériences sur les morts-flats, l'hypothèque virale n'est pas levée et ne peut l'être, puisque inconnue à l'époque.

8. L'année 1869 : faire approuver sa méthode par les éducateurs

Pasteur, toujours déterminé à faire valoir sa méthode, envisage dès décembre de rejoindre le Gard, malgré son handicap physique. Le départ est fixé au 18 janvier 1869, accompagné de son épouse et de sa fille ainsi que des domestiques. Ses assistants sont aussi de la mission : Gernez et Maillot font partie du voyage alors que Raulin et Duclaux viendront plus tard; Pasteur a souhaité séjourner d'abord à Saint Hippolyte-du-Fort, localité où s'effectuent divers essais d'élevage et de grainage sous la supervision de M. Jean-jean, le maire et ami de Pasteur. En fait, l'hébergement à étage ne convenant pas vraiment à Pasteur, l'équipe rejoint avec plaisir la grande propriété de Pont-Gisquet dès fin mars, très confortable pour un convalescent.

Toutefois le laboratoire de l'orangerie est déplacé au collège d'Alès, où vont travailler les assistants sous la direction de Pasteur, lui interdisant ainsi toutes ces expériences fastidieuses qui empiétaient souvent sur son sommeil les années précédentes et lui évitant trop de fatigue. Il va consacrer son temps à faire accepter sa méthode au sein de la profession, n'hésitant pas à utiliser toutes ses relations pour y parvenir. Ainsi, il s'adresse à l'Empereur, Napoléon III, qui a toujours porté une oreille attentive et bienveillante à ses travaux : « Je viens demander à L'Empereur de faire en sorte que la justice et la lumière soient faites sur la valeur et l'utilité pratique de mes études. » [31] Il sera de retour à Paris le 30 juin 1869.

Les publications de Pasteur pour cette année 1869 vont se partager entre ses résultats scientifiques et ses lettres-plaidoyers pour faire accepter sa méthode

de sélection pour le grainage. Le 11 janvier, il fait publier sa correspondance [32] avec le maréchal Vaillant, ministre de la maison de l'Empereur, très versé sur l'éducation du ver à soie, qu'il pratique aux Tuileries et son chalet de Vincennes. Il rappelle qu'il a proposé au maréchal Vaillant d'analyser ses papillons avant grainage pour les répartir en deux classes, indemnes ou porteurs de corpuscules, pour ensuite pratiquer une sélection cellulaire. Les résultats prédits par Pasteur se révèlent totalement vérifiés : « Les papillons des premiers vers, de ceux qui étaient exempts de maladie, sont eux-mêmes irréprochables, et j'affirme, par avance, que la graine qu'ils ont pondue, si vous voulez bien l'élever en 1869, vous donnera les plus beaux produits. Quant aux papillons sortis de la graine que j'avais condamnée, ils étaient tellement mauvais pour la reproduction, malgré la réussite partielle que vous avez obtenue, que je me crois autorisé à prédire l'échec le plus radical de leur graine. »

Pasteur, à la séance du 19 juillet 1869 de l'Académie, est en mesure de communiquer [33] la lettre reçue du maréchal Vaillant sur les données obtenues, à partir des prédictions qu'il avait formulées sur les deux lots de graines sélectionnées en 1868. Vaillant lui communique ces résultats par une lettre qui est aussi publiée aux Comptes Rendus de l'Académie des Sciences [34]. Les prédictions de Pasteur s'avèrent totalement justes : « Vous m'aviez prévenu, les choses se sont passées, en 1868, absolument comme vous les aviez annoncées. » Certainement Pasteur ressent un vif plaisir à présenter lui-même ces résultats à la séance, obtenus par une tierce personne, de surcroît un personnage important de l'Empire. Il fait la démonstration qu'à partir d'une souche contaminée, il est possible en trois ans de sélectionner une lignée stable et indemne de corpuscules. Cela est extrêmement important pour les éducateurs qui ont alors la possibilité de régénérer les races indigènes françaises, auxquelles ils tiennent tant pour leur productivité, bien supérieure aux races japonaises importées.

Pasteur recherche tous les travaux réalisés par d'autres scientifiques confirmant l'efficacité de sa méthode. Un appui important va venir du Professeur Cornalia, directeur du Muséum d'Histoire Naturelle de Milan et spécialiste incontesté en sériciculture. Ce dernier lui a adressé une lettre, approuvant la recherche des corpuscules par broyat de papillons

adultes : « Le Rapport [...] a vraiment marqué un grand progrès dans la question [...] vous avez établi comme un axiome que la graine saine provenant de papillons sains et cultivés avec des soins particuliers doit fournir non seulement un bon produit, mais encore des papillons sains, qui, à leur tour, donneront de la graine saine. C'est ainsi qu'est proclamée, avec l'autorité de votre parole, l'utilité du microscope. » Cette lettre, très détaillée, est présentée et intégralement publiée (à la demande de Pasteur ?) lors de la séance du 15 mars 1869 [35], et lui apporte un soutien appuyé : « Rien de mieux que d'examiner les papillons avant ou après la ponte, afin de refuser tout ce qui proviendra d'un couple infecté. Cette méthode, plus rationnelle quoique plus difficile à suivre, que vous avez proclamée, et que je crois la seule capable de régénérer nos races, si on la combine avec les soins d'éducation, a été expérimentée à Milan l'année dernière, avec un succès complet. » Pasteur est là encore ravi de transmettre cette lettre, si élogieuse, à ses collègues de l'Académie.

Pasteur, compte tenu de cette dernière remarque de Cornalia, en cette année de 1869, doit devoir apporter des preuves sur les deux types de transmissions de la flacherie, par infection et par mode héréditaire. C'est ce qu'il relate dans sa communication transmise pour lecture à la séance du 31 mai 1869 [36]. Il a transmis des lots de graines à Cornalia, provenant de papillons présentant dans l'intestin ce germe en chapelet, provoquant la maladie des morts-flats. Il teste lui-même ces graines, convaincu du résultat prédit : « Les sept lots de graine ont péri de cette maladie alors que des graines de même race et de même origine, mais dont les papillons producteurs étaient sains, ont donné de très-belles réussites. » Il reconnaît que la maladie des morts-flats se présente sous deux formes différentes : l'une présentant des vibrions à noyaux, l'autre des ferments en chapelet, observations qu'il a déjà faites en 1868. Il insiste aussi sur les risques d'infection dès le premier stade, en enjoignant aux éducateurs à ce que les chenilles nouvellement écloses ne s'agglomèrent pas. Il doit aussi répondre [37] à M. Raybaud-Lange, homme très respecté dans la profession, pour couper court à sa « découverte », comme quoi la flacherie est provoquée par les gaz ammoniacaux ! : « Or il est évident a priori que le contenu du canal intestinal de vers sains qui ne renferme aucun organisme. » Tant de spéculations circulent dans la presse locale, ce qui oblige souvent

Pasteur à batailler et à rectifier des propositions faites par des personnages ou des institutions de la profession.

En terminant sa mission, lorsqu'il rédige cette lettre à Dumas le 22 mai 1869, et que son travail se termine à Alès définitivement, Pasteur va rendre un hommage appuyé à ses collaborateurs, qui tout au long de ces cinq années, ont secondé le « maître » avec dévouement, abnégation et parfois sans retour : « En communiquant à l'Académie les résultats qui précèdent, et dont vous avez bien voulu contrôler vous-même quelques-uns au milieu de nous, dites bien, je vous prie, à nos savants Confrères avec quel zèle je suis secondé ici par le dévouement de MM. Gernez, Duclaux, et Raulin (Figure 9). N'oubliez pas davantage M. Maillot, qui, sur la demande de M. le Sénateur Comte de Casabianca, a consenti à s'éloigner de nous pour aller en Corse appliquer mon procédé de grainage. Ses éducations sont achevées, et toutes avec succès, tandis que les échecs sont généraux dans l'île cette année. M. Maillot a élevé six lots de graines toutes confectionnées en France d'après ma méthode. »

Pasteur, revenu à Paris, doit le 4 octobre 1869 [38] dans une séance de l'Académie, répondre au scepticisme des auteurs d'un rapport en 1868 de la Commission des soies de Lyon : « Le compte rendu qu'elle fit paraître au mois de septembre de l'an dernier était loin d'être favorable à ma méthode de grainage. » Il propose alors l'envoi de sept lots de graines, dont il connaît l'état sanitaire, saine ou infectée. Cette expérience à l'aveugle va se réaliser à Lyon. En octobre 1869, la Commission lui fait connaître les résultats qu'elle a obtenus : « Les tableaux de la marche de nos éducations, notés jour par jour et joints à ce Rapport, vous démontrent avec quelle saisissante exactitude les prédictions de M. Pasteur se sont réalisées. » Pasteur, très satisfait, ajoute à ces propos lors de la séance : « Émanant d'une Commission d'autant plus scrupuleuse dans la recherche de la vérité, que son précédent Rapport la rendait circonspecte et lui donnait moins de confiance dans l'exactitude de son appréciation nouvelle, les conclusions de la Commission confirment d'une manière éclatante celles des Communications de notre illustre confrère M. le Maréchal Vaillant, de MM. Cornalia et Henri Mares [...]. Je puis donc assurer avec confiance à l'Académie que le problème que je me suis posé, il y a cinq ans, est résolu. La Sériciculture peut faire revivre, si elle le



FIGURE 9. Un des agrégés-préparateurs au microscope dans le laboratoire de l'orangerie de la maison de Pont-Gisquet à Alès (Gard). Cette photographie, non légendée, ne permet pas de reconnaître le personnage (certainement Duclaux ?) (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie*, tome 2 *Notice et documents*, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

veut, son ancienne prospérité, non par la connaissance d'un remède que, pour ma part, je n'ai jamais cherché, mais par l'application d'une méthode sûre et pratique de confection de la bonne graine. » Nous avons, à cette séance du 4 octobre 1869, le moment tant attendu depuis cinq ans par Pasteur, de prouver à ses collègues académiciens que ses travaux de recherches ont porté leurs fruits.

9. L'année 1870 : séjour à Villa Vicentina (Trieste, Italie)

Le maréchal Vaillant, son confrère à l'Institut, président du Comité de sériciculture, l'entretient aussi dès octobre, d'un projet qui lui tient à cœur : « Au

moment d'une reprise d'attaques contre Pasteur, le maréchal eut l'idée de provoquer une expérience décisive qui rendrait service à tous, aux Français comme aux étrangers. Il y avait en Illyrie, à six lieux de Trieste, une terre appelée Villa Vicentina, qui appartenait au prince impérial, la vigne et le mûrier poussaient sur ce vaste domaine. Depuis des années, le produit des cocons y était nul. Le maréchal Vaillant, ministre de la maison de l'Empereur, désira, d'une part, ne pas laisser improductif le domaine princier et, d'autre part, mettre à même son confrère de l'Institut de vaincre d'une manière sans réplique l'opposition faite par l'ignorance et la jalousie. » [39] L'Empereur souscrit avec ferveur à ce projet, tenant en haute estime le scientifique. Pasteur saisit cette opportunité, trouvant ce lieu propice à sa convalescence, voyant qu'il pourrait répéter à un niveau industriel ses essais, et ayant la possibilité de terminer son ouvrage. Il se procure des graines dans des éducations du Midi, dont il est certain qu'elles appliquent sa méthode de sélection, pour les importer dans la propriété à Villa Vicentina, près de Trieste (Italie nord-orientale). Le 25 novembre 1869, Pasteur et sa famille au complet s'installent à la villa Elisa du domaine. Toutes les installations sont disponibles dans le domaine pour l'élevage du ver à soie, adossée à une cinquantaine d'ouvriers agricoles formés à l'élevage du ver à soie. Pasteur va passer plus de sept mois dans cette propriété magnifique, au milieu d'un parc de 60 hectares, sa santé s'améliorant et son moral aussi. Il sera de retour le 7 juillet 1870.

Là encore, Pasteur va transformer ce séjour en véritable mission scientifique. Il donnera un compte rendu détaillé de l'ensemble de ses expérimentations effectuées à Villa Vicentina, lors la séance du 18 juillet 1870 de l'Académie [40] : « Au mois d'octobre dernier, M. le Maréchal Vaillant me fit part du désir de l'Empereur, de soumettre à une grande expérience pratique mon procédé de confection de la semence saine des vers à soie, procédé qui résume l'ensemble de mes études de ces dernières années [...]. Il fallait que, par des éducations dirigées en vue de la reproduction, j'établisse la possibilité de la préparation sur place d'une quantité de graines plus ou moins considérable, tout au moins suffisante pour les besoins de la propriété de Villa-Vicentina en 1871. En résumé, [...] l'épreuve tentée à la demande de l'Empereur a eu le résultat le plus satisfaisant. L'Académie ne s'étonnera pas que je lui offre les pré-

misses du Rapport par lequel je devais rendre compte à M. le Maréchal Vaillant de la mission que Sa Majesté avait daigné me confier. L'intérêt persévérant que la Compagnie a témoigné à l'étude de la maladie des vers à soie et à mes propres travaux, m'obligeait à l'instruire la première du succès qui couronne ses efforts et les miens. » On assiste lors de cette séance du 17 juillet 1870 à la consécration de Pasteur devant ses pairs, qui a voué ces cinq dernières années à résoudre le problème lié aux maladies du ver à soie.

Pasteur a souhaité aussi laisser une synthèse de ces cinq années de recherches, sous forme d'un ouvrage. Dès l'automne 1869, Pasteur avait commencé à dicter à Madame Pasteur les premières lignes d'un ouvrage qu'il souhaite rédiger sur l'éducation du ver à soie. C'est une compilation de l'ensemble de ses travaux qu'il va mettre à la disposition des scientifiques et des éducateurs. Au départ prévu comme un petit opuscule, cela devient un ouvrage en deux volumes [2,3] totalisant 607 pages. Seul le volume I a une vocation scientifique (le volume II rassemble les notes, rapports, communications, notices publiées dans divers journaux, officiels ou non). Ce volume reflète parfaitement l'esprit de synthèse de Pasteur qui, après cinq années, de prospections, d'essais, de tâtonnements et de fausses voies d'investigation mais aussi de réussites scientifiques, est en mesure de proposer une synthèse de ses travaux, en deux parties consacrées respectivement à la pébrine et à la flacherie. Cet ouvrage présente tous les résultats quantitatifs des expériences réalisées (ce qui ne figurait que rarement dans ses communications souvent lues à l'Académie). Ceci est fait avec méthode, l'expérience témoin étant toujours rappelée pour montrer la signification du résultat.

Un chapitre traite d'une question encore peu abordée et intitulée : « *De la nature des corpuscules et de leur mode de génération* ». Il va reconnaître enfin que ces corpuscules sont des parasites avec un cycle de reproduction. Bien sûr ses moyens d'investigation ne lui permettent pas de comprendre la totalité du cycle complexe des microsporidies, mais « j'ai donné une grande attention à ce difficile sujet d'études, et M. Duclaux, de son côté, dans les divers séjours qu'il a faits dans le Midi avec moi, a employé également un temps considérable dans cette recherche. » [2, p. 151] Pasteur observe « des corpuscules ovales, les uns très-pâles et homogènes, d'autres également pâles, mais avec une ou plusieurs

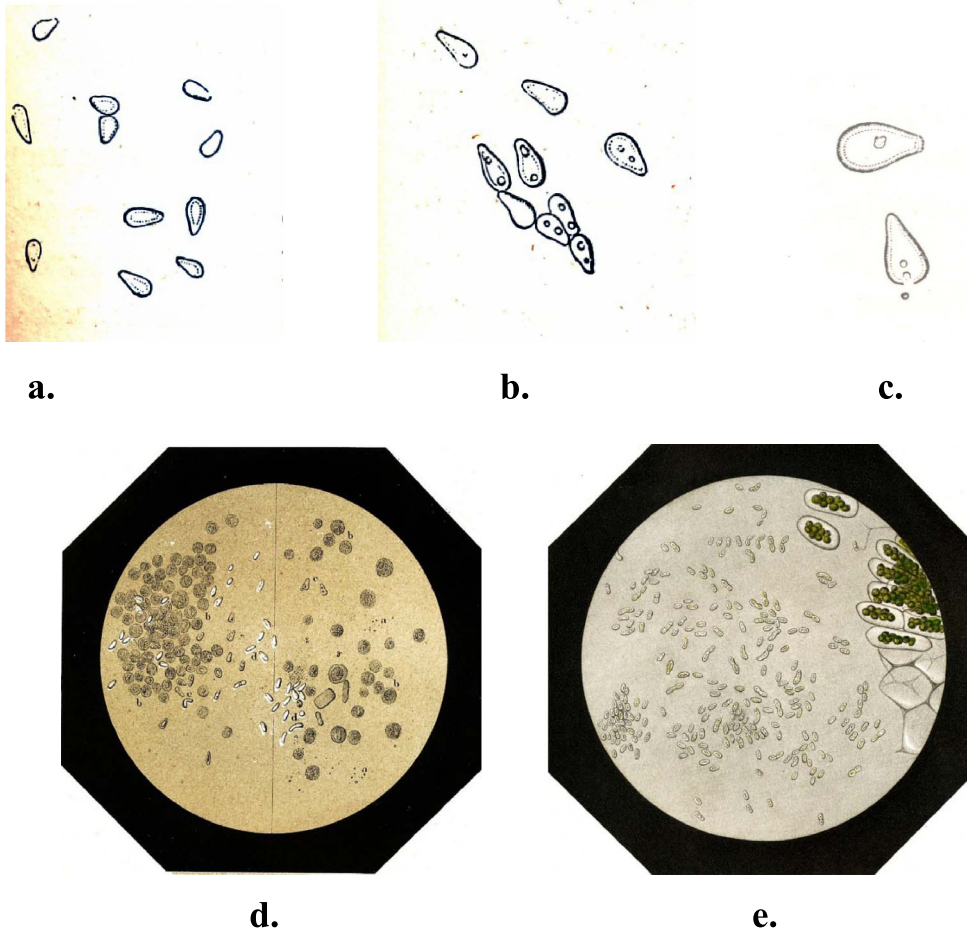


FIGURE 10. Illustration des corpuscules de la pébrine, avec les légendes originales de Pasteur. (a) *Corpuscule pyriforme à double membrane*; (b) *Corpuscule pyriforme à double membrane, dans quelques corpuscules, il y a deux granulins*; (c) *corpuscule avec deux granulins intérieurs*; (d) *corpuscule avec un granulins extérieur, comme si ce dernier granule était sorti du corpuscule à cet endroit*; (e) *formation et développement des corpuscules, en voie de division spontanée* (L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie*, tome 1, la pébrine et la flacherie, Gauthier-Villars, Paris, 1870).

vacuoles, [...] d'autres enfin ayant la forme brillante des corpuscules ordinaires. » Cela correspond aux différents stades de développement reconnus actuellement, méronte, sporonte et sporoplaste (Figure 10). La forme brillante correspond à une spore prête à être libérée dans le milieu externe, protégée par ses coques. Plus intéressante est cette observation où le développement de la microsporidie est reconnu comme endocellulaire : « Mais ce qui frappe surtout l'attention, c'est une foule de cellules rondes. Les unes paraissent pleines et homogènes, les autres finement granuleuses; enfin, il en est beaucoup qui montrent dans leur contenu des formes plus ou

moins accusées de corpuscules ovales, lesquels, à leur tour, ont des granulations dans leur intérieur [...] Tout annonce par conséquent que les corpuscules, du moins ceux qui sont encore très-pâles et qui se trouvent libres en dehors des cellules, ont été engendrés dans celles-ci et que les granulins (nucléoles) de ces corpuscules sont en relation directe avec les granulations propres à ces mêmes cellules. » [2, p. 153] Il faut très certainement considérer ces « granulins » comme les deux noyaux des formes dikaryotiques ? mais l'observation avec le microscope dont il dispose ne peut aller beaucoup plus loin : « Avec un fort grossissement et un objectif à immersion, ce

granulin se montre muriforme à sa surface et quelquefois, un peu allongé, comme s'il était formé de deux ou trois petites masses ajoutées bout à bout. On a essayé de figurer ces apparences dans le premier des contours ci-joints. L'autre représente fidèlement un corpuscule avec deux granulins intérieurs. » [2, p. 155] Il va apercevoir, sans vraiment l'interpréter, des sporontes associés deux à deux « Quelquefois même, on voit des cellules qui ressemblent à des abricots, et qui sont comme formées de deux corpuscules associés, voyageant ensemble dans le liquide. » [2, p. 166]

Le développement intracellulaire de la microsporidie est aussi approché, sans qu'il puisse apporter un enchaînement logique à ces différentes formes de développement, maintenant reconnu comme un cycle très complexe pour la microsporidie : « Maintenant, comment ces corpuscules, une fois formés à l'intérieur de la cellule, se séparent-ils ? Les cellules paraissent formées d'une espèce de sarcode, de matière diffuse et gélatineuse douée d'une certaine cohésion, Il semble donc que le corpuscule se sépare de la cellule à l'état sarcodique, et que ce soit ensuite qu'il prenne la forme et l'aspect ordinaire, après s'être plus ou moins divisé transversalement lorsqu'il était encore sous sa forme jeune et pâle. » [2, p. 167]

L'ouvrage représente la somme de tous les travaux réalisés par Pasteur et ses collaborateurs, qu'il souhaite associer à ce travail, non dans les publications, ce qui ne se faisait pas à l'époque, mais dans sa conclusion : « Au premier rang je dois placer mes chers élèves et amis, MM. Gernez, Duclaux, Maillot et Raulin, qui, ensemble, ou séparément, ont partagé avec moi, depuis 1866, la tâche ardue que j'avais acceptée, en 1865, avec tant d'hésitation. Sans leur collaboration active et intelligente, il m'eût été impossible de mener à bonne fin une entreprise qui, depuis quinze années, avait déroulé tant d'efforts. Je me souviendrai toujours que c'est par les échanges de notre mutuelle et sincère affection que nous avons souvent réussi à charmer notre solitude de Pont-Gisquet. »

10. Conclusion

Ces cinq ans de travaux sur les maladies du ver à soie apparaissent comme une réponse à un défi que s'est lancé Pasteur en 1865, dans un domaine totalement nouveau pour lui. Il a pu apporter une solution originale pour se débarrasser de ces germes qui

infestaient durablement les souches françaises du ver à soie, souches longuement sélectionnées pour leur production en soie. Mais ces résultats vont bien au-delà. Il a pu définir une approche rigoureuse de ce que l'on ne connaissait qu'approximativement : l'infection, la contagion et l'hérédité des maladies. Il a pu en dégager des concepts qui auront plus tard une application bien plus large, à toute pathologie animale ou humaine. Il faut souligner cette capacité de Pasteur à changer radicalement de paradigmes, troquant ceux de la chimie pour ceux de la biologie. A ce moment de son parcours, Louis Pasteur est devenu un biologiste !

Les processus infectieux qu'il a découverts, il les mettra à profit dans ses études ultérieures sur le choléra de la poule, le charbon du mouton, le rouget du porc et enfin la rage chez l'homme. Il va très vite prendre conscience de ces notions encore très vagues de la résistance de l'hôte et de la virulence du parasite. En fait, il en a saisi la portée avec ses investigations sur la pébrine : « Un ver qui aurait de rares corpuscules à sa naissance peut-il les perdre et se guérir ? C'est un point que je réserve. Je n'ai pas d'exemples avérés de ce fait. » [15, p. 127] Il est en mesure d'envisager un état de défense chez le ver à soie, on ne parle pas encore d'immunité, qui pourrait éliminer, ou du moins neutraliser, le germe infestant : « Ou bien quelques œufs moins malades donnent-ils des vers qui reviennent à la santé pendant l'éducation ? » [15, p. 131] Nous verrons que ce questionnement chez Pasteur concernant la résistance reviendra dans les années suivantes avec beaucoup plus d'acuité. Il est aussi conscient d'une immunité dite naturelle qui pourrait exister dans certaines races : « Il y aurait un intérêt majeur à pouvoir comparer, avant toute éducation, la vigueur relative des diverses races de ver à soie. » [3, p. 265] Le recrutement d'E. Metchnikoff en 1888, un chercheur venu de Russie, répondra en quelque sorte à cette permanente interrogation de Pasteur concernant l'immunité [41]. Ce chercheur jouera un rôle considérable au sein de ce nouvel Institut récemment construit, en particulier dans le domaine de l'immunité. C'est en 1908 qu'il se verra attribuer le prix Nobel pour ses travaux sur la phagocytose.

Les travaux sur ces deux maladies du ver à soie ont certainement préparé Pasteur à ses recherches futures, car il vient de découvrir une maladie infectieuse, la flacherie, provoquée par un agent banal,

qui se trouve dans l'environnement. Son élève Duclaux, totalement associée à ces recherches de 1866 à 1869, le fera très justement remarquer : la maladie des morts-flats a été un véritable apprentissage pour Pasteur vis-à-vis des futures maladies infectieuses qu'il allait étudier dans les années à venir. Duclaux, dans son ouvrage [4, p. 225–228] dédié à son Maître, peut faire le rapprochement avec celles-ci : « Le plus simple examen montre que, comme dans le typhus, le choléra, ce sont les organes digestifs qui sont malades [...] son siège est dans l'intestin, et le temps qui sépare le moment de la contagion de celui de la mort peut varier de 12 heures à trois semaines et même davantage, car toujours quelques vers échappent à la mort. » L'équipe a certainement pris conscience très tôt qu'une variabilité existait parmi les vers à soie du point de vue de leur résistance : « Des vers qui se ressemblaient vis-à-vis du corpuscule ne se ressemblent donc plus vis-à-vis des germes de la flacherie. Et c'est ainsi que Pasteur rencontrait pour la première fois cette notion si neuve de la réceptivité microbienne, différente dans les divers individus d'une même espèce. » Une autre notion émergera aussi avec ces recherches sur la flacherie : « Des bacilles empruntés à une fermentation artificielle de feuilles de mûrier, amènent, par exemple, la mort en 8 ou 15 jours. Si on contagionne des animaux nouveaux avec la matière du canal digestif des premiers, la mort survient en 6 à 8 jours. Le virus a donc augmenté d'intensité par suite de son passage au travers de l'organisme. » Ils décèlent là une notion qui prendra toute son importance en pathologie microbienne ou virale : l'augmentation de la virulence d'une souche par passages successifs sur l'hôte.

Pasteur a été très marqué par ces recherches sur le ver à soie. Duclaux le résume très bien avec cette anecdote : « On voit quelle préparation excellente lui avaient fait ces études sur la flacherie, et combien il avait raison de recommander aux jeunes médecins, qui plus tard apprirent le chemin de son laboratoire, de lire ces deux volumes sur la maladie des vers soie : les grands enseignements de la pathologie microbienne s'y trouvent déjà. »

L'auteur

Y. Carton, diplômé de sérologie et immunologie de l'Institut Pasteur (1965) et docteur d'état de l'Université Paris VI (1968). Il a travaillé sur la génétique de la

drosophile (gènes de résistance). Pour son mérite, il s'est intéressé à l'histoire des sciences dans différents domaines (darwinisme, entomologie, immunité innée).

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] J. Drulhon, *Louis Pasteur, Cinq années dans les Cévennes au pays de l'arbre d'or*, Hermann, Paris, 2009, 265 pages.
- [2] L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie, Tome I La pébrine et la flacherie*, Gauthier-Villars, Paris, 1870, 322 pages.
- [3] L. Pasteur, *Etudes sur la maladie des vers à soie, Tome II Notes et documents*, Gauthier-Villars, Paris, 1870, 285 pages.
- [4] E. Duclaux, *Pasteur, histoire d'un esprit*, Charaire, Sceaux, 1896, 400 pages.
- [5] J.-Y. Wang, « Interactions Microsporidies-insectes in vivo : dissémination de *Nosema bombycis* (Microsporidia) dans son hôte *Bombyx mori* (Lepidoptera) et caractérisation de protéines structurales majeures de *N. bombycis* impliquées dans l'invasion », Thèse, Université d'Auvergne, 2007 (disponible sur : <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.593.62&rep=rep1&type=pdf>), 133 pages pages.
- [6] J.-M. Legay, G. Chavancy, *Nat. Sci. Soc.*, 2004, **12**, 413-417.
- [7] J. Decaisne, E.-M. Peligot, A. de Quatrefages, *C. R. Acad. Sci.*, 1859, **XLVIII**, 552-573.
- [8] A. de Quatrefages, *C. R. Acad. Sci.*, 1858, **XLVII**, 140-144.
- [9] A. de Quatrefages, *C. R. Acad. Sci.*, 1859, **XLVIII**, 552-573.
- [10] A. de Quatrefages, *C. R. Acad. Sci.*, 1860, **XXX**, 3-382.
- [11] A. de Quatrefages, *C. R. Acad. Sci.*, 1860, **XXX**, 521-640.
- [12] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1865, **LX**, 506-512.
- [13] E. Duclaux, « Le laboratoire de M. Pasteur », in *Le centenaire de l'Ecole normale (1795–1895)*, Ecole Normale Supérieure, Paris, 1895, 458-468.
- [14] E. de Masquard, *Les maladies des vers à soie (Muscardine, Gattine, Pébrine, Corpusculine, Morts-flats, Grasserie, Négrone, etc.) : causes, nature et moyen de les prévenir ou d'en diminuer considérablement les ravages, avec l'exposé pratique de nouvelles règles pour la culture du mûrier, les magnaneries, l'éducation et le grainage, et précédées d'un aperçu historique sur l'art d'élever les vers à soie en France, depuis leur introduction jusqu'à nos jours*, Librairie agricole de la maison rustique, Paris, 1868, 58 pages.
- [15] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1866, **LXIII**, 126-142.
- [16] E. Balbiani, *C. R. Acad. Sci.*, 1866, **LXIII**, 388-391.
- [17] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1866, **LXIII**, 441-444.
- [18] L. Pasteur, *Bull. Comice d'Alais*, 1866, **I**, 517-525.
- [19] L. Pasteur, « Nouvelle note sur la maladie du ver à soie, présentée par M. L. Pasteur à la Commission impériale de sériciculture dans sa séance du 12 janvier 1867 », in *Messenger agricole du Midi*, Imprimerie Gras, Montpellier, 1867.
- [20] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1866, **LXIII**, 898-903.
- [21] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1867, **LXIV**, 835-836.

- [22] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1867, **LXIV**, 1109-1113.
- [23] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1867, **LXIV**, 1114-1120.
- [24] N. Joly, *Journal d'agriculture pratique et d'économie rurale pour le midi de la France, 4ème série*, 1876, **4**, 35.
- [25] N. Joly, *Journal d'agriculture pratique et d'économie rurale pour le midi de la France*, 1866, **XVIII**, 385-403.
- [26] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1868, **LXVI**, 690-695.
- [27] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1868, **LXVI**, 721-729.
- [28] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1868, **LXVI**, 1289-1292.
- [29] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1868, **LXVII**, 581-583.
- [30] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1868, **LXVII**, 814-815.
- [31] L. Pasteur, *Correspondance de Pasteur, 1840-1895, tome II*, Pasteur Valéry-Radot, Flammarion, 1931, 451-452 pages.
- [32] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXVIII**, 79-82.
- [33] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXIX**, 158-160.
- [34] J. B. P. Vaillant, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXIX**, 160-163.
- [35] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXVIII**, 628-639.
- [36] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXVIII**, 1229-1234.
- [37] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXVIII**, 1433-1434.
- [38] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1869, **LXXIX**, 744-748.
- [39] R. Valéry-Radot, *La vie de Pasteur*, Flammarion, Paris, 733 pages.
- [40] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, 1870, **LXXI**, 182-185.
- [41] Y. Carton, *Immunité Innée : de Louis Pasteur à Jules Hoffmann, prix Nobel (1865-1870)*, Iste Londres, 309 pages.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Jean-Pierre Changeux

Louis Pasteur, molecular dissymmetry, therapeutic chemistry and neuropharmacology

Volume 345, issue 3 (2022), p. 7-20

Published online: 21 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbiol.81>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Louis Pasteur, molecular dissymmetry, therapeutic chemistry and neuropharmacology

Louis Pasteur, la dissymétrie moléculaire, la chimie thérapeutique et la neuropharmacologie

Jean-Pierre Changeux[®] ^a

^a Collège de France et CNRS-Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, F75015 Paris, France

E-mail: changeux@noos.fr

Abstract. Louis Pasteur is celebrated as the founding father of microbiology. But he was a chemist by training and discovered molecular dissymmetry experimentally. All his life, his constant preoccupation will be to apply the method and strategies of the fundamental sciences to living processes, “from the molecule to the brain”. His fundamental aim will be, beyond the biology of microbes, the chemistry of life, a disposition which signs the originality of his work. More unexpectedly, Pasteur was at the origin of therapeutic chemistry—which his successors, and especially Daniel Bovet, brilliantly illustrated at the Pasteur Institute and which they would pursue with the pharmacology of the nervous system or “neuropharmacology”.

Résumé. Louis Pasteur est célébré comme le père fondateur de la microbiologie. Mais Il est chimiste de formation et découvre expérimentalement la dissymétrie moléculaire. Toute sa vie, sa constante préoccupation sera d’appliquer la méthode et les stratégies des sciences fondamentales aux processus vivants, « *de la molécule au cerveau* ». Sa visée fondamentale sera, au-delà de la biologie des microbes, *la chimie de la vie*, une disposition qui signe l’originalité de son œuvre. De manière plus inattendue, Pasteur se trouve à l’origine de la chimie thérapeutique — que ses successeurs, et tout particulièrement Daniel Bovet — ont brillamment illustrés à l’Institut Pasteur et qu’ils poursuivront avec la pharmacologie du système nerveux ou « *neuropharmacologie* ».

Keywords. Louis Pasteur, Molecular dissymmetry, Medical chemistry, Microbiology, Neuropharmacology.

Mots-clés. Louis Pasteur, Dissymétrie moléculaire, Chimie thérapeutique, Microbiologie, Neuropharmacologie.

Published online: 21 October 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

Louis Pasteur is celebrated by the scientific community and by the general public as the founding father of microbiology. But what is microbiology if not

the science of living organisms that have in common their “small size”? . . . They are alive but we can only see them under the microscope or . . . not at all. In a

very singular way, Pasteur became interested in these microscopic organisms—microbes or “germs”—not because of their size but, from the outset, from the point of view of the chemist and even the physicist. His constant preoccupation has always been to apply the method and strategies of the basic sciences to living processes, whatever the scale of the organism concerned: today we would say “from the molecule to the brain”. His fundamental aim was, throughout his work, went beyond the biology of microbes, to the chemistry of life. In this brief article, I would like to show that this disposition and experience of a chemist is the sign of the originality of Pasteur’s entire work (see also Duclaux [1], Debré [2], Raichvarg [3], Grimoult [4]). Above all, it gives rise to a lesser-known aspect of his scientific progeny: the origin and development of therapeutic chemistry—which his successors, and especially Daniel Bovet, brilliantly illustrated at the Pasteur Institute—and, more unexpectedly, of the therapeutic chemistry of the nervous system or “neuropharmacology”.

The young Pasteur received from his Jura family of tanners a solid common sense and a taste for work, as well as an interest in art from his mother. He attended primary and secondary school in Arbois. Despite several failures, his family environment encouraged him to pursue higher education. He had not chosen his path yet. He painted many pastel portraits of his family members, all of which were full of realism and psychological truth and already showed a keen sense of observation. In 1840, he obtained the baccalaureate in literature and then, in 1842, after another failure, the baccalaureate in science with a mediocre grade in chemistry! He succeeded in the entrance exam to the Ecole Normale Supérieure but judged his rank to be insufficient (15/22), a trait that denoted an intellectual ambition that would animate him until his death. Aware of his limitations, the young Pasteur decided to continue his education at the Lycée Saint Louis in Paris. In 1843, he attended classes given at the Sorbonne by the chemist Jean-Baptiste Dumas, which impressed him and he was finally admitted—fourth—to the École Normale Supérieure. It was then that he asked Dumas to receive him in his laboratory for private lessons... on Sunday afternoons! Gifted with an audacious imagination, he knew how to combine rigor and concentration and loved working with his hands. Inspired by Dumas, the young Pasteur became passionate about chemistry. His first teachers

recognized his precocious talent for a discipline that would mark him for life. He became an associate professor of chemistry in the laboratory of Antoine-Jérôme Balard at the Ecole Normale Supérieure and devoted himself to research. In 1847, he submitted his thesis for the doctorate in science at the Faculty of Science in Paris.

At the time, two theses were required to obtain a doctorate: one in chemistry and the other in physics. As a beginner, the young Pasteur practiced handling laboratory products and the reactions to which they contributed. He chose the commonplace reaction of bringing ammonia gas into contact with arsenic chloride, which he followed at various temperatures and in varying proportions. He examined the products obtained and compared them with the chemical equations involved. In doing so, and encouraged by the laboratory environment, he examined the crystalline forms of arsenious acid present among these products and noted a diversity of crystalline forms—or dimorphism—without, however, dwelling on them. This went on to be his chemistry thesis. His physics thesis focused on a physical property that the young researcher was able to measure with a device—the polarimeter—developed by his eminent neighbor at the Collège de France: Professor Jean-Baptiste Biot. It was the optical activity of certain acid solutions, and their ability to deviate the plane of polarization of the light reflected by a crystal, in other words, their rotatory power. Pasteur showed that reagents with the same crystal form have the same rotatory power: a rather banal conclusion. In the context of the laboratory, crystalline diversity and rotatory power are constantly debated. But the young Pasteur did not understand the link between the two. The intellectual framework of the young Pasteur’s first contribution was thus set up. His exceptional capacity for astonishment and his power of synthesis would follow.

The scientific context of Antoine-Jérôme Balard’s chemistry laboratory at the Ecole Normale Supérieure aroused the enthusiastic curiosity of the young Pasteur. According to Grimoult [4] the laboratory benefited from a short visit in 1847 of Auguste Laurent, professor at the faculty of Bordeaux, who was interested in the relation between the atomic composition of a crystal and its three-dimensional shape. Pasteur resumed, in this context, the examination of dimorphism and noted that sulfur crystal-

lizes in several distinct crystalline forms, in particular, in straight and oblique rectangular prisms that he interpreted on the basis of stable chemical equilibria. A note presented four years earlier to the Academy by the physicist Jean-Baptiste Biot (October 14, 1844) created in Pasteur, in his own words “a first movement of the spirit towards discovery”. The author was a German researcher, Eilhard Mitscherlich, and his paper dealt with tartaric acid, discovered in 1770 in the tartar of wine barrels, and para-tartaric acid (also called racemic by Gay Lussac), which had just been isolated and was the subject of a lively debate with the famous Swedish chemist Jöns Jacob Berzelius. Berzelius noted that tartrate and para-tartrate have the same number of elements, the same chemical composition, but have a difference in solubility: he called them isomers. Mitscherlich brought an essential complementary difference: “tartrate turns the plane of polarized light and para-tartrate is indifferent”. Mitscherlich claimed that tartrate and para-tartrate crystals were identical. The young Pasteur took exception to this. There must be a difference in structure since the rotatory properties of their solutions are different, he thought!

The astonishment combined with a keen sense of observation incited the young Pasteur to observe the shape of the crystals more carefully than Mitscherlich had done. And he discovered that the optically active tartrate crystals were asymmetrical: one side was more elongated than the other and only one was affected by a particular small truncation. If there is a relationship between hemihedrality and rotatory power, then what about para-tartrate? Pasteur, with his characteristic taste for effort, examined dozens of crystals obtained under multiple conditions to discover that para-tartrate is not homogeneous. It is a mixture of two crystalline forms, not superimposable on each other, left and right, like each of the two hands (from where the term of chiral originates). Moreover one of them is identical to the shape of the tartrate crystal. Under the microscope, he separated the two kinds of crystals manually, and put them in solution. He observed them with the polarimeter and noticed a rotation effect of the plane of polarization of the light in an opposite direction for each sample. Their mixture no longer “rotated” the plane of polarization of light, it cancelled their effect, which explained why, at the beginning, the para-tartrate, or racemate, is inactive. Pasteur communicated his



Figure 1. Models in cork of “left” and “right” tartrate crystals realized by the young Louis Pasteur with his own hands.

discovery directly to Biot, but Biot remained doubtful. He summoned Pasteur to his laboratory at the Collège de France where he asked Pasteur to repeat the experiment, but reserved the right to put into solution and examine himself, with a polarimeter, the two populations of crystals separated by Pasteur and put into solution. He confirmed Pasteur’s discovery. With emotion, the older Biot took the younger researcher in his arms and declared his admiration. However, before the publication in the *Compte Rendus* of his Note [5] entitled “Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline, la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotative”, the discovery had to be validated by a commission of the Academy which included its most eminent members. On May 15, 1848, Pasteur repeated his experiment once again before this distinguished panel. He further enhanced the value of his discovery by illustrating a brilliant and well-argued speech with cork models of the “left” and “right” crystals of tartrate that he had made with his hands (Figure 1). He convinced his audience. As Grimoult [4] notes, Pasteur always knew how to accompany his scientific discoveries with an effective media promotion . . .

Initiating a tireless race for honors that he would carry on until the end of his life, Pasteur married the daughter of the rector of the University of Strasbourg in 1849, received the prize of the Paris Pharmaceutical Society (1853), the Legion of Honor (1853) and then the Rumford Medal (1856) . . . and the Academy was in his sight. This incited him to pursue his research with an uncommon relentlessness. He tried to understand the origin of this dissymmetry

that he had discovered with tartrate, explored other chemical combinations, tried to inter-convert right and left forms, to create dissymmetry from symmetrical materials He wondered “if the mysterious influence to which the dissymmetry of natural products is due were to change direction . . . perhaps a new world would open up to us”.

In his excellent biography *Pasteur: histoire d'un Esprit*, Duclaux [1] reports (on page 43) that in his quest to “separate right and left bodies” Pasteur made a crucial observation that would reorient his research. It was in 1853. Pasteur noticed that a bottle containing a solution of para-tartrate on a shelf in his laboratory became cloudy over time. A living organism developed in it, probably a species of *Penicillium*. Banal: fermentation occurs. But instead of throwing the contents down the sink, Pasteur wondered. He put the solution to the polarimeter and noticed that at the end of fermentation the right salt had disappeared and that “the left salt had been respected”. The living being that contaminated the bottle was able to distinguish between the right and left forms of tartrate and used only the right form to multiply. There is a strong relationship between asymmetry and living beings. We can then exclaim YES “asymmetry is life”! This realization—chemical—of Pasteur would be the foundation of his later works on fermentation and even more of his important microbiological career.

Following this observation, he took an additional step that is of special interest to us. He wondered about the difference in taste between the two forms of asparagine and wrote (1886) that “the active dissymmetrical body which would play a role in the nervous impression, translated by a sweet taste in one case and almost insipid in the other, would be nothing else, according to me, than the nervous matter itself, a dissymmetrical matter like all the primordial substances of life”. Louis Pasteur was not simply a man of microbes; through a visionary intuition, he already conceived the scope of his ideas on the chemistry of living organisms in general and even on the brain.

Pasteur became a professor in Lille in 1854 and changed his intellectual environment. From then on, he became more directly interested in the process of fermentation. He approached this problem in a very applied manner at the request of the industrialists of the Lille region. He would do it with the

methods of the chemist. If he recognized the conceptual role of the researcher “without theory, practice is only a routine given by habit”, Pasteur also knew how to make his theoretical reflection benefit from the practical questions asked by the industry of the time. Pasteur spontaneously abandoned the work he had begun on asymmetry. He did not provide an answer to the fundamental question of its origin.

Twenty years later, in 1874, Jacobus van't Hoff and Joseph Le Bel made a major breakthrough with the discovery of the asymmetry of the carbon atom and the demonstration that optical activity results from the spatial arrangement of the different substituents of a tetrahedral carbon. The two isomers of the tartaric acid molecule are—in space—images of each other in a mirror. Stereochemistry was born. In 1884 Emil Fischer—who studied in Strasbourg, then under German occupation—carried out exceptional work on sugars in Berlin, which led him to establish the stereochemical nature and isomerism of all known sugars. He synthesized 16 isomers of glucose and showed that only four of them are fermentable and have an unambiguous stereochemical relationship. “The enzyme and the glucoside,” he wrote, “must fit together like a key to a lock in order to perform a chemical action on each other” [6]. These “locks” are now known at the atomic level, with the X-ray crystallographic work of Perutz [7], Kendrew [8], and Phillips [9]. The entry point of the ligand-key into the lock—the binding site on the protein molecule—is typically “dissymmetric”. It is carried by the three-dimensional folding of the polypeptide chain, which has no obvious properties of symmetry (see below the exception of allosteric proteins). The “dissymmetrical matter” which, according to Pasteur, characterizes living organisms is, without ambiguity, determined by the spatial organization of their constituent proteins.

Diverted from his fundamental chemistry research by microbiology, Pasteur did not fail to recall his own chemistry work. Of course, the immune response is part of it. However, the chemistry of antibodies was not yet known. There is also the world of bacterial toxins (such as diphtheria toxin) but these are not chemically identified either. In 1889 he presented a note to the Academy on a treatment with an antiseptic “substance” produced by the septic vibrio itself. But it would not be followed up. He

did not directly address the chemistry of medicine in microbiology. However, during his last years he surrounded himself with chemists and at his death in 1895 it was an eminent chemist, Emile Duclaux, who took over the direction of the Pasteur Institute (from 1895 to 1904). In 1898, Duclaux created a new building which was to be called the Institute of Biological Chemistry. In 1910 Ernest Fourneau, a specialist in “pure or biological” chemical synthesis, who had established a working relationship with the Poulenc company, was recruited. His laboratory developed very actively with a budget that became one of the most important of the Pasteur Institute (8.6%). In 1929, a young biologist from a Calvinist family in Geneva, Daniel Bovet [10], joined his laboratory (Figure 2). Although his thesis was in zoology and comparative anatomy, Bovet immediately followed in the intellectual tradition of Louis Pasteur in structural chemistry and, very specifically, in steric recognition, “of the dissymmetry of the primordial substances of life”. Like Pasteur, he had the constant desire to apply chemical science to human health through “the verification of the clinician”. Bovet was also inspired by Paul Ehrlich’s chemotherapy project with its four magic G’s: *geld*–silver, *geduld*–patience, *geschick*–competence and *gluck*–chance, which he would constantly test. He was naturally interested in antibacterial agents and especially in Pontosil, a dye synthesized in Ehrlich’s environment. He tried to understand its mode of action and was surprised that the product was active on streptococcus *in vivo*, in animals, but not *in vitro*. With Tréfouël, another student of Fourneau, Bovet showed that *in vivo* Pontosil is actually transformed into a colorless substance, which is the active principle. It is the para-amino-phenyl sulfamide already synthesized in the laboratory of Fourneau. The product acted as an anti-vitamin and thus as a bacteriostatic. It took the place—acting as a competitive inhibitor—of para-amino-benzoic acid, a natural precursor of folic acid, an essential metabolite of the living cell. Bovet discovered the first antibiotic [10].

On this basis, Bovet enriched the Pastorian concept of molecular dissymmetry by creating a rigorous causal link between the steric structure of a molecule and its physiological action. He proposed a “relationship between isosterism and competitive phenomena in the field of pharmacotherapy” (this is the title of his 1957 Nobel lecture [10]). There is

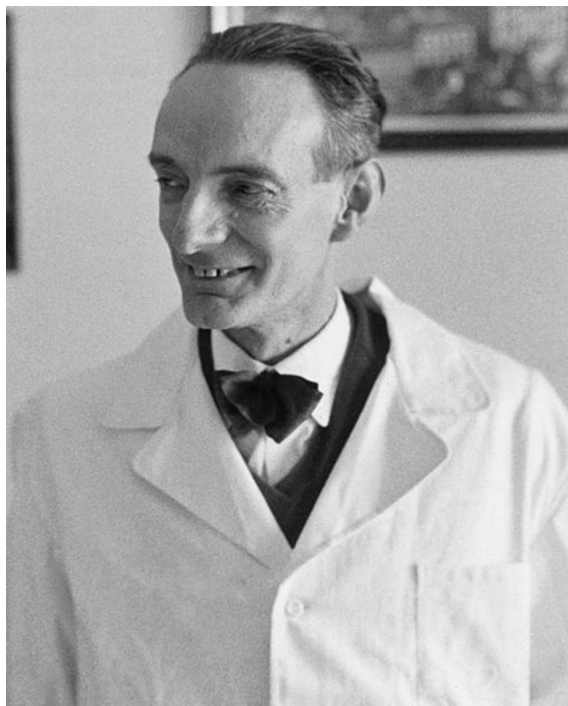


Figure 2. Portrait of Daniel Bovet.

a structural analogy—mimicry—between synthetic pharmacological agents and endogenous physiological signals. Bovet, using Pasteur’s term, laid the foundations of therapeutic chemistry.

In the 1930s, Bovet and Fourneau set out to find an anti-malarial agent, a program that is still relevant today. They found among the many compounds synthesized (by chance?) a dioxane F883 compound which produces sympatholytic effects and thus antagonizes adrenalin and noradrenalin. Others have the opposite action and produce sympathomimetic effects. Unexpectedly—a first at the Pasteur Institute—Bovet directed his research towards the pharmacology of the nervous system. This was followed in 1937, with Anne-Marie Staub, by the discovery of the first synthetic antihistamine, thymoxyethyl-diethyl-amine. Finally, following in Claude Bernard’s footsteps, he became interested in curare, the paralyzing poison of the Amazonian Indians’ arrows. Bovet succeeded where Claude Bernard had failed by linking the chemistry of curare to its toxic effects. In 1946 he synthesized the first product whose blocking activity on the neuromuscular junction *in vivo* is similar to that of curare. It is a

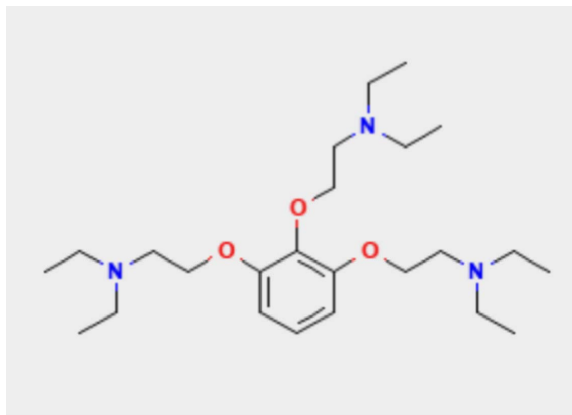


Figure 3. The molecule of flaxedil.

compound of two quinoline nuclei with one quaternary ammonium each, then he produced the homologue with three quaternary ammoniums—the now famous flaxedil or gallamine (Figure 3). In 1946 with France Tazieff-Depierre and Courvoisier, he introduced flaxedil into the clinic, which had been used by generations of anesthetists as a muscle relaxant. Finally, they synthesized a bis-quaternary, succinylcholine, which acted as a depolarizing curare. For these discoveries and many others, he received the Nobel Prize in 1957 [10] ... after leaving the Pasteur Institute ..., which had not known—or wanted—to retain him!

Even though he is recognized as one of the founding fathers of therapeutic chemistry, Bovet was also a committed scientist. With Feldberg and Nachmansohn, he led a fierce fight against certain electrophysiologists—like Eccles—to defend the intervention of chemical neurotransmission in the central nervous system. He struck hard. With Longo, as early as in 1954, he recorded EEGs in rabbits that indicate wakefulness and sleep states. He showed that atropine blocks the desynchronization states caused by eserine and that diethazine antagonizes the convulsive states caused by nicotine in curarized rabbits. There is no doubt that the neurons of our brain are organized in an immense network of chemical communications, which takes over and modulates the electrical signaling [10]. Bovet mentions in this regard “special receptors for adrenalin, acetylcholine and histamine, which could be specific proteins whose configuration is complementary to that of the trans-

mitter itself,” [10]. With 50 years of advance, he anticipated the intervention of pharmacological receptors in the control of states of consciousness (see [11]). Bovet created, at the Pasteur Institute, neuropharmacology, a discipline that would later be enriched in France by the discovery of psychotropic agents such as chlorpromazine by Laborit and then Delay and Deniker at the Hôpital Sainte Anne.

The birth and development of molecular biology at the Pasteur Institute in the 1960s with the work of Monod, Jacob and Lwoff and their teams gave a new impetus to the Pasteur-Bovet chemotherapeutic approach. I had the privilege of contributing to this in a somewhat unexpected way. In 1959 Jacques Monod recruited me as a thesis student in his laboratory. Among the many possible themes that he put forward with François Jacob, and which, for the most part, concerned the regulation of biosynthesis in the colibacillus, one of them caught my attention, precisely because it was an odd man out. It was about understanding the mechanism of feedback inhibition of the first enzyme of a bacterial biosynthetic pathway by its final product, a discovery made independently by Umbarger [12] and by Yates and Pardee [13]. Monod considered the interest of this intracellular regulation to be less than that of the operon on which he was working intensively with Jacob. On the other hand, the problem seemed fundamental to me and I was passionate about it: to understand how the inhibitor molecule blocks the action of the enzyme on its substrate despite obvious differences in structure. There are two models: the interaction is direct with steric competition for the same site—à la Bovet [10], or indirect and involves two categories of topographically distinct and non-overlapping sites—described as “no-overlapping” by Changeux [14]. The first data on threonine deaminase [14] as well as those on aspartate trans-carbamylase [15] argue in favor of the second mechanism. It would be widely confirmed later with other systems. Monod then coined the term allosteric (from the Greek $\alpha\lambda\lambda\omicron\varsigma$, *allos*: other and $\sigma\tau\epsilon\rho\epsilon\acute{o}\varsigma$, *stereós*: solid) to designate it. My dissertation work continued with the analysis of the cooperative effects already noted by Umbarger and concluded with the proposal of a model (cited 9822 times) of a molecular switch (switch) between discrete and symmetric conformational states (active vs. resting), which assigns binding cooperativity to

the structural cooperativity of the regulatory protein (Monod–Wyman–Changeux [16]). The molecule is postulated to result from the assembly of several individually asymmetric subunits (or protomers) into a symmetric cooperative oligomer (as Perutz had shown with hemoglobin [7]). This does not interfere in any way with the Pastorian concept of asymmetry since the binding sites are located either within each protomer or at the interface between protomers, and are thus intrinsically lacking in symmetry. Only the oligomer is cooperative and symmetric.

Changeux extended the allosteric model to intercellular communications present in eukaryotic organisms and especially in the brain at the level of neurotransmitter receptors [17]. The first neurotransmitter receptor was identified at the Pasteur Institute [18] and shown to behave like an authentic allosteric protein, although with features of its own [19]. The acetylcholine receptor site(s) is topographically distinct from the ion channel (60 Å away) and several allosteric modulator binding sites identified in the synaptic and transmembrane domains of the receptor molecule. A new pharmacology will develop in the “allosteric” mode. The torch was passed on by France Tazieff-Depierre who was a close collaborator of Daniel Bovet and whom I met by chance, at Pasteur, at the end of my thesis, during the last months of my military service (1965). Combat gases, such as sarin, are powerful inhibitors of acetylcholinesterase—the enzyme that destroys acetylcholine at the synapse—and the search for antidotes was (and still is) an important research topic for the national defense. On this occasion she offered me a rich collection of cholinergic derivatives synthesized by Fourneau, including

Versión française

Louis Pasteur est célébré par la communauté scientifique et par le grand public comme le père fondateur de la microbiologie. Mais qu'est-ce que la microbiologie sinon la science des organismes vivants qui ont en commun d'avoir « une petite taille » ?... Ils sont vivants mais on ne les voit qu'au microscope ou ... pas du tout. De manière très singulière, Pasteur s'est intéressé à ces organismes microscopiques — microbes ou « germes » — non pas du fait de leur taille mais, dès l'origine, du point de vue du chimiste et même du physicien. Sa constante préoccupation a toujours été

the famous flaxedil, which I tested *in vitro* both on acetylcholinesterase [20] and on the newly identified nicotinic receptor [18]. She also introduced me to Professor Chen Yuan Lee from Taiwan who gave me the precious snake venom toxin bungarotoxin which allowed the isolation of the nicotinic receptor.

Since then, allosteric pharmacology has developed considerably. It includes benzodiazepines, the most prescribed psychoactive drugs, which are powerful positive allosteric modulators of the GABAA receptor [21, 22]. About 80 allosteric modulators are used clinically [23, 24]. These are, for example, Aniracetam, Cinacalcet, Maraviroc and especially anti-receptor monoclonal antibodies [25]. The allosteric database lists 82,070 substances as potential modulators and 538 as effective allosteric drugs. The introduction of the concept of allosteric modulation has a major impact on our understanding of the mode of action of drugs on the brain and on rational drug design. But it also opened the way to a deeper understanding of higher brain functions [11].

In 1972, Jacques Monod created a Molecular Neurobiology Unit at the Pasteur Institute, followed by the creation of the Department of Neuroscience in 2002. Molecular biology of the brain and its pathologies has become one of the main priorities of the Pasteur Institute. The tradition of Pasteur as a chemist continues. As Pasteur himself wrote, “It is only by remaining for a long time in the same studies that one can hope to see a little better than his predecessors.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

d'appliquer la méthode et les stratégies des sciences fondamentales aux processus vivants, quelle que soit l'échelle de l'organisme concerné : on dirait aujourd'hui « de la molécule au cerveau ». Sa visée fondamentale fut, à travers toute son œuvre, au-delà de la biologie des microbes, *la chimie de la vie*. Dans ce bref article, je souhaiterais montrer que cette disposition et expérience de chimiste signe l'originalité de l'ensemble de l'œuvre de Pasteur (voir également Duclaux [1], Debré [2]; Raichvarg [3], Grimoult [4]). Surtout elle donne lieu à un aspect moins connu de

sa descendance scientifique : l'origine et le développement de la chimie thérapeutique — que ses successeurs, et tout particulièrement Daniel Bovet — ont brillamment illustré à l'Institut Pasteur et, plus inattendu, de la chimie thérapeutique du système nerveux ou « neuro-pharmacologie ».

Le jeune Pasteur reçoit de sa famille jurassienne de marchands tanneurs un solide bon sens et le goût du travail, ainsi que, de sa mère, l'intérêt pour l'art. Il suit ses études primaires et secondaires à Arbois. En dépit de plusieurs échecs, son environnement familial l'encourage à poursuivre des études supérieures. Il n'a pas encore choisi sa voie. Il réalise de nombreux portraits au pastel des membres de sa famille tous empreints de réalisme et de vérité psychologique et qui montrent déjà un sens aigu de l'observation. En 1840, il obtient le baccalauréat en lettres puis, en 1842, après un nouvel échec, le baccalauréat en sciences avec une note médiocre... en chimie ! Il réussit au concours d'entrée à l'École Normale Supérieure mais juge son rang insuffisant (15/22), trait qui dénote une ambition intellectuelle qui l'animera jusqu'à sa mort. Conscient de ses limites, le jeune Pasteur décide de poursuivre sa formation au Lycée Saint Louis à Paris. Il assiste en 1843 aux cours donnés à la Sorbonne par le chimiste Jean-Baptiste Dumas qui l'impressionnent et est finalement admis — quatrième — à l'École Normale Supérieure. C'est alors qu'il demande à Dumas de le recevoir dans son laboratoire pour des leçons particulières... le dimanche après-midi ! Doué d'une imagination audacieuse, il sait allier rigueur et concentration et aime travailler de ses mains. Inspiré par Dumas, le jeune Pasteur se passionne pour la chimie. Ses premiers maîtres reconnaissent son talent précoce pour une discipline qui le marquera pour la vie. Il devient agrégé-préparateur de chimie, dans le laboratoire d'Antoine-Jérôme Balard à l'École Normale Supérieure et se consacre désormais à la recherche. Il soutiendra en 1847 ses thèses pour le doctorat en sciences à la faculté des sciences de Paris (https://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur-cite_note-10).

A l'époque deux thèses étaient nécessaires pour accéder au doctorat : l'une en chimie l'autre en physique. Débutant, le jeune Pasteur s'exerce à la manipulation de produits du laboratoire et aux réactions auxquelles ils contribuent. Il choisit la réaction banale de mise en contact du gaz ammoniac avec le chlorure d'arsenic qu'il suit à diverses températures

et en proportions variables. Il examine les produits obtenus et les confronte aux équations chimiques concernées. Ce faisant, encouragé par l'environnement du laboratoire, il examine les formes cristallines de l'acide arsénieux présent parmi ces produits et note une diversité de formes cristallines — ou dimorphisme — sans toutefois s'y attarder. Ce sera sa thèse de chimie. Celle de physique portera sur une propriété physique que le jeune chercheur va pouvoir mesurer avec un appareil — le polarimètre — mis au point par son éminent voisin du Collège de France : le professeur Jean-Baptiste Biot. Il s'agit de l'activité optique de certaines solutions acides, et leur capacité de dévier le plan de polarisation de la lumière réfléchi par un cristal, en d'autres termes, leur pouvoir rotatoire. Il montre que des réactifs ayant la même forme cristalline possèdent le même pouvoir rotatoire : une conclusion assez banale. Dans le contexte du laboratoire, diversité cristalline et pouvoir rotatoire sont constamment débattus. Mais le jeune Pasteur n'a pas compris le lien entre les deux. Le cadre intellectuel de la première contribution du jeune Pasteur se trouve mis en place. Son exceptionnelle capacité d'étonnement et son pouvoir de synthèse feront la suite.

Le contexte scientifique du laboratoire de chimie d'Antoine-Jérôme Ballard à l'École Normale Supérieure va susciter la curiosité enthousiaste du jeune Pasteur. Selon Grimoult [4] le laboratoire aurait bénéficié en 1847 d'une courte visite de Auguste Laurent professeur à la faculté de Bordeaux qui s'intéressait à la relation entre la composition atomique d'un cristal et sa forme en trois dimensions. Pasteur reprend, dans ce cadre, l'examen du dimorphisme et note que le soufre cristallise sous plusieurs formes cristallines distinctes, en particulier en prismes rectangulaires droits et obliques qu'il interprète sur la base d'équilibres chimiques stables. Une note présentée quatre ans plus tôt à l'Académie par le physicien Jean-Baptiste Biot (le 14 octobre 1844) va créer chez Pasteur, selon ses termes « un premier mouvement de l'esprit vers la découverte ». L'auteur est un chercheur allemand Eilhard Mitscherlich et porte sur l'acide tartrique découvert en 1770 dans le tartre des tonneaux de vin et l'acide paratartriques (appelé aussi racémique par Gay Lussac) qui vient d'être isolé et fait l'objet d'un vif débat avec le célèbre chimiste suédois Jöns Jacob Berzélius. Berzelius note que tartrate et paratartrate ont le même nombre d'éléments,

la même composition chimique, mais possèdent une différence de solubilité : il les qualifie d'isomères. Mitscherlich apporte une différence complémentaire essentielle : « le tartrate tourne le plan de la lumière polarisée et le paratartrate est indifférent ». Mitscherlich prétend que les cristaux de tartrate et de paratartrate sont identiques. Le jeune Pasteur s'insurge. Il faut qu'il y ait une différence de structure puisque les propriétés rotatoires de leurs solutions sont différentes pense-t-il !

L'étonnement joint à un sens aigu de l'observation incitent le jeune Pasteur à observer la forme des cristaux plus attentivement que Mitscherlich ne l'avait fait. Et il découvre que les cristaux de tartrate — optiquement actif — sont asymétriques : un de leurs côtés est plus allongé que l'autre et un seul est affecté par une petite troncature particulière. S'il existe une relation entre hémihédrie et pouvoir rotatoire, alors qu'en est-il du paratartrate ? Pasteur, avec le goût de l'effort qui le caractérise, examine des dizaines de cristaux obtenus dans de multiples conditions pour découvrir que le paratartrate n'est pas homogène. Il est un mélange de deux formes cristallines, non superposables l'une de l'autre, gauche et droite, comme chacune des deux mains (d'où le terme de formes chirales). De plus l'une d'elles est identique à la forme du cristal de tartrate. Sous le microscope, il sépare manuellement les deux sortes de cristaux, et les met en solutions. Il les observe avec le polarimètre et constate un effet de rotation du plan de polarisation de la lumière dans un sens opposé pour chaque échantillon. Leur mélange ne « tourne » plus le plan de polarisation de la lumière, il annule leur effet, ce qui explique que, au départ, le paratartrate, ou racémate, soit inactif. Pasteur communique directement sa découverte à Biot mais celui-ci reste dubitatif. Il convoque Pasteur dans son laboratoire au Collège de France où il demande à Pasteur de refaire l'expérience, mais se réserve de mettre en solution et d'examiner lui-même, au polarimètre, les deux populations de cristaux séparés par Pasteur et mis en solution. Il confirme la découverte de Pasteur. Avec émotion, le vieux Biot prend dans ses bras le jeune chercheur et lui confirme son admiration. Toutefois, avant la publication aux *Comptes Rendus* de sa Note [5] intitulée *Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline, la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotative*, la découverte doit être validée par une commission



FIGURE 1. Modèles en liège des cristaux « gauche » et « droit » de tartrate réalisés de ses mains par le jeune Louis Pasteur.

de l'Académie qui inclut ses membres les plus éminents. Le 15 mai 1848 Pasteur répète une fois de plus son expérience devant ce distingué aréopage. Mieux, il valorise sa découverte en illustrant un discours brillant et très argumenté avec des modèles en liège des cristaux « gauche » et « droit » de tartrate qu'il a fait de ses mains (Figure 1). Il convainc son auditoire. Comme le note Grimoult [4], Pasteur a toujours su accompagner ses découvertes scientifiques d'une promotion médiatique efficace ...

Initiant une inlassable course aux honneurs qu'il mènera jusqu'à la fin de sa vie, Pasteur se marie en 1849 avec la fille du recteur de l'Université de Strasbourg, reçoit le prix de la société de Pharmacie de Paris (1853), la Légion d'honneur (1853) puis la médaille Rumford (1856) ... et l'Académie est en ligne de mire. Ce qui l'incite à poursuivre sa recherche avec un acharnement hors du commun. Il s'efforce de comprendre l'origine de cette dissymétrie qu'il a découverte avec le tartrate, explore d'autres combinaisons chimiques, tente d'interconvertir forme droite et forme gauche, de créer la dissymétrie à partir de matériaux symétriques... Il s'interroge « si l'influence mystérieuse à laquelle est due la dissymétrie des produits naturels venait à changer de sens ou de direction... peut-être un monde nouveau s'offrirait à nous ».

Dans son excellente biographie *Pasteur : histoire d'un Esprit*, Duclaux [1] rapporte (à la page 43) que dans sa quête de « séparer les corps droits et gauches » Pasteur fait une observation capitale qui va réorienter sa recherche. Nous sommes en 1853. Pasteur a remarqué que sur une étagère de son

laboratoire un flacon contenant une solution de paratartrate se trouble avec le temps. Un organisme vivant s'y développe, vraisemblablement une espèce de *Penicillium*. Banal : une fermentation se produit. Mais au lieu d'en jeter le contenu dans l'évier, Pasteur s'interroge. Il passe la solution au polarimètre et constate qu'en fin de fermentation le sel droit a disparu et que « le sel gauche a été respecté ». L'être vivant qui contamine le flacon est capable de distinguer entre la forme droite et la forme gauche du tartrate et n'utilise que la forme droite pour se multiplier. Il existe une relation forte entre dissymétrie et être vivant. On peut alors s'exclamer OUI « la dissymétrie c'est la vie » ! Cette prise de conscience — chimique — de Pasteur sera fondatrice de ses travaux ultérieurs sur les fermentations et plus encore de son importante carrière microbiologique.

A la suite de cette observation, il franchit une étape supplémentaire qui nous intéresse spécialement. Il s'interroge sur la différence de goût entre les deux formes droite-gauche de l'asparagine et écrit (1886) que « le corps dissymétrique actif qui jouerait un rôle dans l'impression nerveuse, traduite par un goût sucré dans un cas et presque insipide dans l'autre, ne serait autre chose, selon moi, que la *matière nerveuse elle-même*, une matière dissymétrique comme toute les substances primordiales de la vie ». Louis Pasteur n'est pas simplement l'homme des microbes, par une intuition visionnaire, il conçoit déjà la portée de ses idées sur la chimie du vivant en général et même sur celle du cerveau.

Pasteur devient professeur à Lille en 1854, il change d'environnement intellectuel. Désormais il va s'intéresser plus directement au processus de la fermentation. Il aborde cette problématique de manière très appliquée sur la sollicitation des industriels de la région Lilloise. Il le fera avec la méthode du chimiste. S'il reconnaît le rôle conceptuel du chercheur « sans la théorie, la pratique n'est que la routine donnée par l'habitude », Pasteur sait également faire bénéficier sa réflexion théorique des questions pratiques qui lui sont posées par l'industrie de l'époque. Pasteur abandonne spontanément les travaux qu'il avait engagés sur la dissymétrie. Il n'apportera pas de réponse à la question fondamentale de son origine.

Vingt ans plus tard, en 1874, Jacobus van 't Hoff et Joseph Le Bel réalisent un progrès majeur avec la découverte de l'asymétrie de l'atome de carbone et la démonstration que l'activité optique résulte

de l'arrangement spatial des différents substituants d'un carbone tétraédrique. Les deux isomères de la molécule d'acide tartrique sont — dans l'espace — images l'une de l'autre dans un miroir. La stéréochimie est née. En 1884 Emil Fischer — qui a fait ses études à Strasbourg alors sous occupation allemande — réalise à Berlin un travail exceptionnel sur les sucres qui l'amène à établir la nature stéréochimique et l'isomérisation de tous les sucres connus. Il synthétise seize isomères du glucose et montre que seuls quatre d'entre eux sont fermentescibles et présentent une parenté stéréochimique non ambiguë. « L'enzyme et le glucoside, écrit-il, doivent s'adapter l'un à l'autre comme une *clé* à une *serrure* pour pouvoir effectuer une action chimique l'une sur l'autre » [6]. Ces « serrures » sont désormais connues au niveau atomique, avec les travaux de cristallographie aux rayons X de Perutz [7] Kendrew [8] et de Phillips [9]... Le point d'entrée de la clé-ligand dans la serrure — le site de liaison sur la molécule protéique — est typiquement « dissymétrique ». Il est porté par le repliement tridimensionnel de la chaîne polypeptidique qui ne présente aucune propriété évidente de symétrie (voir ci-après l'exception des protéines allostériques). La « matière dissymétrique » qui selon Pasteur caractérise les organismes vivants est, sans ambiguïté, déterminée par l'organisation spatiale de leurs protéines constitutives.

Détourné de ses recherches de chimie fondamentale par la microbiologie, Pasteur ne manquera pas par la suite de rappeler ses propres travaux de chimie. Bien entendu la réponse immunitaire en fait partie. Toutefois la chimie des anticorps n'est pas encore connue. Il y a aussi le monde des toxines bactériennes (comme la toxine diphtérique) mais celles-ci ne sont pas non plus identifiées chimiquement. En 1889 il présente une note à l'Académie sur un traitement par une « substance » antiseptique produite par le vibron septique lui-même. Mais ce sera sans suite. Il n'abordera pas directement la chimie du médicament en microbiologie. Cependant au cours de ses dernières années il s'entoure de chimistes et à sa mort en 1895 c'est un chimiste éminent Emile Duclaux qui prend la direction de l'Institut Pasteur (de 1895 à 1904). Il crée en 1898 un nouveau bâtiment qui portera le nom d'Institut de Chimie Biologique. En 1910 Ernest Fourneau spécialiste de la synthèse chimique « pure ou biologique », et qui a établi des relations de travail avec la firme Poulenc, est recruté.

Son laboratoire se développe très activement avec un budget qui devient l'un des plus importants de l'Institut Pasteur (8.6%). En 1929 entre dans son laboratoire un jeune biologiste issu d'une famille calviniste genevoise et particulièrement dynamique : Daniel Bovet [10] (Figure 2). Même si sa thèse est en zoologie et anatomie comparée, Bovet s'inscrit immédiatement dans la tradition intellectuelle de Louis Pasteur en chimie structurale et, très spécifiquement, de la reconnaissance stérique, « de la dissymétrie des substances primordiales de la vie ». Il a, comme Pasteur, le constant désir d'appliquer la science chimique à la santé des hommes par la « vérification du clinicien ». Bovet s'inspire également du projet de chimiothérapie de Paul Ehrlich avec ses quatre G magiques : geld–argent, geduld–patience, geschick–compétence et gluck–chance qu'il mettra constamment à l'épreuve. Il s'intéresse tout naturellement aux agents antibactériens et spécialement au Pontosil, colorant synthétisé dans l'entourage de Ehrlich. Il tente de comprendre son mode d'action et s'étonne que le produit est actif sur le streptocoque *in vivo*, chez l'animal, mais pas *in vitro*. Avec Tréfouël, autre élève de Fourneau, Bovet montre que *in vivo* le Pontosil est en réalité transformé en une substance incolore qui est le principe actif. Il s'agit du para-aminophenyl sulfamide déjà synthétisé dans le laboratoire de Fourneau. Le produit agit comme un anti-vitamine et intervient de ce fait comme bactériostatique. Il prend la place — il agit comme inhibiteur compétitif — de l'acide para-amino-benzoïque précurseur naturel de l'acide folique, métabolite essentiel de la cellule vivante. Bovet découvre le premier antibiotique [10].

Sur cette base, Bovet enrichit le concept pastorien de dissymétrie moléculaire en créant un lien rigoureux de causalité entre la structure stérique d'une molécule et son action physiologique. Il propose une « relation entre isostérisme et phénomènes compétitifs dans le champ de la pharmacothérapie » (c'est le titre de sa conférence Nobel de 1957 [10]). Il y a analogie structurale — mimétisme — entre les agents pharmacologiques de synthèse et les signaux physiologiques endogènes. Bovet en reprenant le terme même de Pasteur jette les bases de la chimie thérapeutique.

Dans les années 30, Bovet et Fourneau partent à la recherche d'un agent anti-malaria, un programme toujours d'actualité. Ils trouvent parmi les

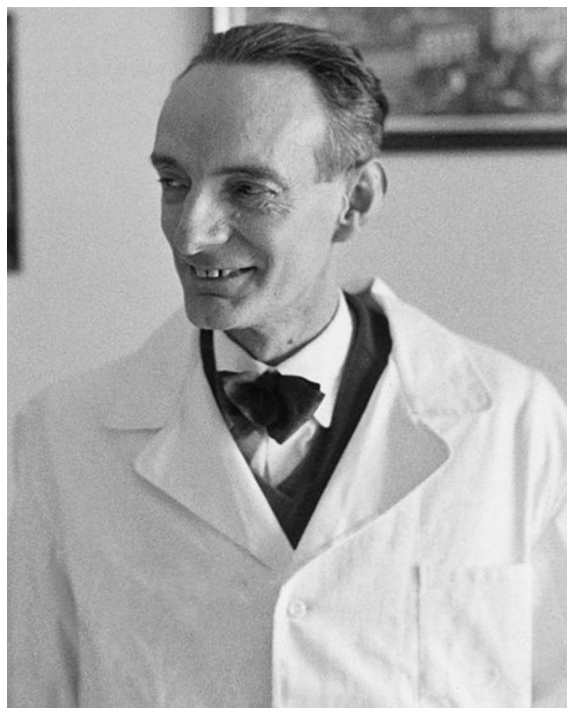


FIGURE 2. Portrait of Daniel Bovet.

multiples composés synthétisés (par hasard ?) un composé du dioxane F883 qui produit des effets sympatho-*lytiques* et donc antagonise l'adrénaline et la noradrénaline. D'autres ont l'action opposée et produisent des effets sympatho-*mimétiques*. Circonstance inattendue — une première à l'Institut Pasteur — Bovet oriente sa recherche vers la pharmacologie du système nerveux. S'ensuit, en 1937, avec Anne-Marie Staub, la découverte du premier antihistaminique de synthèse le thymoxy-ethyl-diethyl-amine. Enfin, emboitant le pas de Claude Bernard, il s'intéresse au curare, le poison paralysant des flèches des Indiens d'Amazonie. Bovet réussit là où Claude Bernard a échoué en reliant la chimie du curare à ses effets toxiques. En 1946 il synthétise le premier produit dont l'activité bloquante sur la jonction neuromusculaire *in vivo* est semblable à celle du curare. C'est un composé de 2 noyaux quinololéique avec chacun un ammonium quaternaire, puis il produit l'homologue à trois ammoniums quaternaires — le désormais célèbre flaxedil ou gallamine (Figure 3). En 1946 avec France Tazieff-Depierre et Courvoisier, il introduit en clinique le flaxedil qui

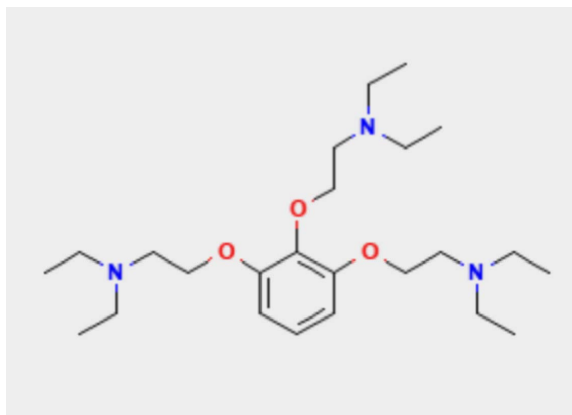


FIGURE 3. La molécule de flaxédil.

est utilisé depuis par des générations d'anesthésistes comme myorelaxant. Enfin ils synthétisent un bisquaternaire la succinyl-choline qui agit comme curare dépolarisant. Pour ces découvertes et bien d'autres, il reçoit le prix Nobel en 1957 [10]... après avoir quitté l'Institut Pasteur... qui n'avait pas su — ou voulu — le retenir !

Même s'il est reconnu comme un des pères fondateurs de la chimie thérapeutique, Bovet est aussi un scientifique engagé. Avec Feldberg et Nachmansohn, il mène un combat acharné contre certains électrophysiologistes — comme Eccles — pour défendre l'intervention de la neurotransmission chimique dans le système nerveux central. Il frappe fort. Avec Longo, dès 1954, il enregistre chez le lapin les EEG qui signent les états de veille et de sommeil. Il montre que l'atropine bloque les états de désynchronisation causés par l'ésérine et que la diéthazine antagonise les états convulsifs provoqués par la nicotine chez le lapin curarisé. Il n'y pas de doute, les neurones de notre cerveau s'organisent en un immense réseau de communications chimiques qui prennent le relais et modulent la signalisation électrique [10]. Bovet mentionne à ce propos des « récepteurs spéciaux pour l'adrénaline, l'acétylcholine et l'histamine qui pourraient être des protéines spécifiques dont la configuration est complémentaire de celle du transmetteur lui-même » [10]. Avec 50 ans d'avance il anticipe l'intervention des récepteurs pharmacologique dans le contrôle des états de conscience (voir [11]). Bovet crée, à l'Institut Pasteur, la neuropharmacologie une discipline qui s'enrichira, par la suite, en

France, de la découverte des agents psychotropes comme la chlorpromazine par Laborit puis Delay et Deniker à l'Hôpital Sainte Anne.

La naissance et l'épanouissement dans les années 60 de la biologie moléculaire à l'Institut Pasteur avec les travaux de Monod, Jacob et Lwoff et de leurs équipes vont donner un nouvel essor à l'approche chimiothérapeutique de Pasteur-Bovet. J'ai eu le privilège d'y contribuer de manière quelque peu inattendue. En 1959 Jacques Monod me recrute comme étudiant en thèse dans son laboratoire. Parmi les nombreux thèmes possibles qu'il avance avec François Jacob, et qui, pour la plupart, portent sur la régulation de la biosynthèse chez le colibacille, l'un d'entr'eux retient mon attention, précisément parce qu'il n'en fait pas partie. Il s'agit de comprendre le mécanisme de la rétro-inhibition ou « feed-back inhibition » du premier enzyme d'une voie de biosynthèse bactérienne par son produit final, découverte faite indépendamment par Umbarger [12] et par Yates and Pardee [13]. Monod juge l'intérêt de cette régulation intra cellulaire moindre que celui de l'opéron sur lequel il travaille intensément avec Jacob. Par contre le problème me paraît fondamental et me passionne : comprendre comment la molécule inhibitrice bloque l'action de l'enzyme sur son substrat en dépit de différences de structure évidentes. Deux modèles se présentent : l'interaction est directe avec compétition stérique pour un même site — à la Bovet [10], ou indirecte et engage deux catégories de sites topographiquement distincts et non chevauchants — qualifiés de « no-overlapping » par Changeux [14]. Les premières données sur la thréonine désaminase [14] comme celles sur l'aspartate transcarbamylase [15] plaident en faveur du second mécanisme. Il sera largement confirmé par la suite avec d'autres systèmes. Monod forge alors le terme allostérique (du grec $\alpha\lambda\lambda\omicron\varsigma$, allos : autre et $\sigma\tau\epsilon\rho\epsilon\omicron\varsigma$, stereós : solide) pour le désigner. Mon travail de thèse se poursuit avec l'analyse des effets coopératifs déjà notés par Umbarger et se conclut avec la proposition d'un modèle (cité 9822 fois) de commutateur moléculaire (switch) entre états conformationnels discrets et symétriques (actif vs repos), qui assigne la coopérativité de liaison à la coopérativité de structure de la protéine régulatrice (Monod-Wyman-Changeux [16]). La molécule est postulée résulter de l'assemblage de plusieurs sous-unités individuellement asymétriques (ou protomères) en

oligomère coopératif symétrique (comme l'avait montré Perutz avec l'hémoglobine [7]). Cela n'interfère en aucune manière avec de concept pastorien de dissymétrie puisque les sites de liaison sont situés soit au sein de chaque protomère, soit à l'interface entre protomères, et sont donc intrinsèquement dépourvus de symétrie. Seul l'oligomère est coopératif et symétrique.

Le modèle allostérique est étendu par Changeux aux communications intercellulaires présentes dans les organismes eucaryotes et spécialement dans le cerveau au niveau des récepteurs de neurotransmetteurs [17]. Le premier récepteur de neurotransmetteur est identifié à l'Institut Pasteur [18] et montré se comporter comme une authentique protéine allostérique, bien qu'avec des traits qui lui sont propres (rev [19]). Le(s) site(s) récepteur(s) de l'acétylcholine est(sont) topographiquement distinct(s) du canal ionique (à 60Å de distance) et plusieurs sites liant des modulateurs allostériques identifiés dans les domaines synaptique et transmembranaire de la molécule de récepteur. Une nouvelle pharmacologie va se développer sur le mode « allostérique ». Le passage du flambeau aura été réalisé par France Tazieff-Depierre qui fut une proche collaboratrice de Daniel Bovet et que je rencontrais par chance, à Pasteur, à la fin de ma thèse, à l'occasion des derniers mois de mon service militaire (1965). Les gaz de combats, du type sarin, sont des inhibiteurs puissants de l'acétylcholinestérase — l'enzyme qui détruit l'acétylcholine à la synapse — et la recherche d'antidotes était (est toujours) un sujet de recherche important pour la défense nationale. A cette occasion elle m'offre une riche collection de dérivés cholinergiques synthétisés par Fourneau, incluant le fameux flaxédil, que j'essayais *in vitro* tant sur l'acétylcholinestérase [20] que sur le nouvellement identifié récepteur nicotinique [18]. C'est elle aussi qui me fit rencontrer le Pr Chen Yuan Lee de Taiwan qui me confia la précieuse toxine de venin de serpent la bungarotoxine qui permit l'isolement du récepteur nicotinique.

Depuis une pharmacologie allostérique s'est considérablement développée. Elle inclut les benzodiazépines, les drogues psychoactives les plus prescrites, puissants modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA_A [21, 22]. Environ 80 modulateurs allostériques sont utilisés en clinique (rev [23, 24]). Ce sont par exemple, Aniracetam, Cinacalcet, Maraviroc et surtout des anticorps mo-

noclonaux anti-récepteurs [25]. L'*allosteric database* mentionne 82 070 substances comme modulateurs *potentiels* et 538 comme drogues allostériques *efficaces*. L'introduction du concept de modulation allostérique a un impact majeur dans notre compréhension du mode d'action des drogues sur le cerveau et la conception rationnelle de médicaments. Mais elle a aussi ouvert la voie à une compréhension plus approfondie des fonctions supérieures du cerveau [11].

En 1972 une Unité de Neurobiologie Moléculaire est créée à l'Institut Pasteur par Jacques Monod suivie en 2002 de la mise en place du Département de Neurosciences. La biologie moléculaire du cerveau et de ses pathologies est devenue une des principales priorités de l'Institut Pasteur. La tradition de Pasteur chimiste se perpétue. Comme l'écrivait Pasteur lui-même « C'est seulement en demeurant longtemps dans les mêmes études que l'on peut espérer voir un peu mieux que ses devanciers ».

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] E. Duclaux, *Pasteur: Histoire d'un esprit*, Charaire, Sceaux, 1896.
- [2] P. Debré, *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris, 1994.
- [3] D. Raichvarg, *Louis Pasteur: l'empire des microbes*, Gallimard, Paris, 1995.
- [4] C. Grimoult, "Pasteur", in *le mythe au cœur de l'action (ou le combattant)*, Ellipses, Paris, 2021.
- [5] L. Pasteur, "Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline, la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotative", in *Compte Rendu des séances de l'Académie des sciences, séance du lundi 3 janvier 1848*, vol. 26, Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences, Paris, 1848, p. 535-538.
- [6] E. Fischer, "Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie", *Z. Phys. Chem.* **26** (1898), p. 60-87.
- [7] M. G. Perutz, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. North, "Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5 Å. Resolution, obtained by X-ray analysis", *Nature* **185** (1960), p. 416-422.
- [8] J. C. Kendrew, G. Bodo, H. M. Dintzis, R. G. Parrish, H. Wyckoff, D. C. Phillips, "A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by X-ray analysis", *Nature* **181** (1958), p. 662-666.
- [9] L. Johnson, D. Phillips, "Structure of some crystalline lysozyme-inhibitor complexes determined by X-ray analysis at 6 Å resolution", *Nature* **206** (1965), p. 761-763.

- [10] D. Bovet, "The relationships between isosterism and competitive phenomena in the field of drug therapy of the autonomic nervous system and that of the neuromuscular transmission", *Nobel Lect.* **11** (1957), p. 552-578.
- [11] E. Koukoulis, J.-P. Changeux, "Do nicotinic receptors modulate high-order cognitive processing?", *Trends Neurosci.* **43** (2020), p. 550-564.
- [12] H. Umbarger, "Evidence for a negative-feedback mechanism in the biosynthesis of isoleucine", *Science* **123** (1956), p. 848.
- [13] R. Yates, A. Pardee, "Control of pyrimidine biosynthesis in *Escherichia coli* by a feed-back mechanism", *J. Biol. Chem.* **221** (1956), p. 757-770.
- [14] J.-P. Changeux, "The feedback control mechanism of biosynthetic L-threonine deaminase by L-isoleucine", *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **26** (1961), p. 313-318.
- [15] J. Gerhart, A. Pardee, "The enzymology of control by feedback inhibition", *J. Biol. Chem.* **237** (1962), p. 891-896.
- [16] J. Monod, J. Wyman, J. P. Changeux, "On the nature of allosteric transitions: a plausible model", *J. Mol. Biol.* **12** (1965), p. 88-118.
- [17] J.-P. Changeux, "On the allosteric properties of Biosynthesized L-threonine deaminase. VI. General discussion", *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris)* **47** (1965), p. 281-300, PhD thesis University of Paris (1964).
- [18] J.-P. Changeux, M. Kasai, C. Y. Lee, "Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **67** (1970), p. 1241-1247.
- [19] J.-P. Changeux, "The nicotinic acetylcholine receptor: a typical 'allosteric machine'", *Philos. Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **373** (2018), no. 1749, article no. 20170174.
- [20] J.-P. Changeux, "Responses of acetylcholinesterase from *Torpedo marmorata* to salts and curarizing drugs", *Mol. Pharmacol.* **2** (1966), p. 369-392.
- [21] L. Sternbach, G. Archer, J. Earley, R. Fryer, E. Reeder, N. Wasyliv, L. Randall, R. Banziger, "Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXV. Structure-activity relationships of aminoalkyl-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones", *Med. Chem.* **8** (1965), p. 815-821.
- [22] H. Möhler, T. Okada, "Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system", *Science* **198** (1977), p. 849-851.
- [23] J.-P. Changeux, A. Christopoulos, "Allosteric modulation as a unifying mechanism for receptor function and regulation", *Cell* **166** (2016), p. 1084-1102.
- [24] C. Draper-Joyce, R. Bhola, J. Wang, A. Bhattarai, A. Nguyen, I. Cowie-Kent, K. O'Sullivan, L. Chia, H. Venugopal, C. Valant, D. Thal, D. Wootten, N. Panel, J. Carlsson, M. Christie, P. White, P. Scammells, L. May, P. Sexton, R. Danev, Y. Miao, A. Glukhova, W. Imlach, A. Christopoulos, "Positive allosteric mechanisms of adenosine A₁ receptor-mediated analgesia", *Nature* **597** (2021), p. 571-576.
- [25] S. Hinke, A. Cieniewicz, T. Kirchner, K. D'Aquino, R. Nanjunda, J. Aligo, R. Perkinson, P. Cooper, K. Boayke, M. Chiu, S. Jarantow, E. Lacy, Y. Liang, D. L. Johnson, J. Whaley, R. Lingham, A. Kihm, "Unique pharmacology of a novel allosteric agonist/sensitizer insulin receptor monoclonal antibody", *Mol. Metab.* **10** (2018), p. 87-99.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Antoine Danchin

Pasteur and “motivated” research

Volume 345, issue 3 (2022), p. 109-119

Published online: 14 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.89>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Pasteur and “motivated” research

Pasteur et la recherche « motivée »

Antoine Danchin^{® a}

^a School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, The University of Hong Kong,
21 Sassoon Road, Pokfulam, 999077 SAR Hong Kong, China

E-mail: antoine.danchin@normalesup.org

Abstract. Pasteur's originality in the way he developed pure research is to have understood the importance, for society, of the underlying motivation. Curiosity, of course, is a strong motivation, which explains why we seek to understand the origin of life. But, in front of the immensity of the possible choices, why not, also, choose to start from questions of economic interest (diseases of beer and wine, diseases affecting the silk industry ...) Finally, of course, health is a constant preoccupation, but the diseases, which have no borders, often come from tropical countries and Asia especially. It is therefore necessary to settle there, but not to come and impose one's point of view, but on the contrary to use the knowledge coming from the local culture in order to open new ways of understanding the reality of the world.

Résumé. L'originalité de Pasteur dans sa façon de développer la recherche pure est d'avoir compris l'importance, pour la société, de la motivation sous-jacente. La curiosité, bien sûr, est une motivation forte, qui explique pourquoi nous cherchons à comprendre l'origine de la vie. Mais, devant l'immensité des choix possibles, pourquoi ne pas, aussi, choisir de partir de questions d'intérêt économique (maladies de la bière et du vin, maladies affectant l'industrie de la soie ...) Enfin, bien sûr, la santé est une préoccupation constante, mais les maladies, qui n'ont pas de frontières, viennent souvent des pays tropicaux et de l'Asie spécialement. Il est donc nécessaire de s'y installer, mais pas pour venir imposer son point de vue, mais au contraire pour utiliser les connaissances issues de la culture locale afin d'ouvrir de nouvelles voies de compréhension de la réalité du monde.

Keywords. Pasteur's quadrant, Speculative research, Research policy, Research applications, HKU Pasteur Research Centre Ltd, Abduction, Pastorian spirit.

Mots-clés. Quadrant de Pasteur, Recherche spéculative, Politique de la recherche, Applications de la recherche, HKU Pasteur Research Centre Ltd, Abduction, Esprit pastorien.

Published online: 14 October 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

Like Louis Pasteur in his time, and long before the terrible economic and political crisis we are experiencing today, we, the actors of the academic world,

should have found a way to inspire the political power to value speculative research. This highly original human activity is crucial for the future not only

of our country but of the world in general. The man whose birth we are honoring today did not hesitate to dare to do so and to do so persistently, for example when recalling the words of Claude Bernard [1, p. 213]:

“One can contribute to the advancement of science by two distinct ways: 1° by the impulse of discoveries and new ideas; 2° by the power of the resources deployed for work and scientific development. In the evolution of science, invention is without question the essential part. However, new ideas and discoveries are like seeds: it is not enough to give them birth and to sow them; they must be nurtured and developed by scientific culture. Without this they either die or emigrate, and then we see them flourish and bear fruit in the fertile soil they have found far from the country that saw their birth.”

But Pasteur’s way of engaging in this path was original to him and it remains completely new. Discussed many times, the Pastorian vision of research still deserves to be recalled. History highlights how human insatiable curiosity has continuously increased our common knowledge, and especially quickly when the Greek philosopher-scholars created Science. It is often forgotten that this invention is not a solitary path, an ivory tower, because it is immersed in the collective management of the common good. To be sure, Science was invented in the same place and at the same time as Democracy, true democracy, the one that should be named Democracy of the City (emphasizing the good side of politics, since the πόλις is the Greek city). Alas, modern times have replaced this admirable form of collective government with the derisory dictatorship of the individual, which creates not solidarity but competition, ignorance erected as a principle, as well as its corollary, the right of the strongest. Now this contemporary pseudo-democracy goes hand in hand with a profound alteration of the idea of what Science is: the absence of any measure delimiting what is scientifically valid leads straight to obscurantism and to “anti-science” based on the corrupt idea that knowledge is the result of a vote, most often anonymous.

Pasteur’s political contribution in this field was to understand that it was not only possible but also desirable to place the quest for any production of pure knowledge in a context where politics had a say, but this was not at all cost. For Pasteur, far from slowing down the progress of knowledge, deciding which paths are most important to explore at a given moment for economic or even political reasons can, and should, help produce the most profound conceptual knowledge.

1. From curiosity-driven research to research applications

This is particularly true because, apart from mathematics, which is often satisfied with paper and pencil, the research that produces our common knowledge is based on the invention and use of particularly costly techniques. Science is a social activity that cannot be summed up simply by invoking an ideal that would be that of the sole construction of models based on a hypothetico-deductive approach. Indeed, one must also include the socio-economic context and the psychological motivations of the researchers, without forgetting the evolutionary context that comes from the very nature of the human being, a social animal that inherits a very rich past, of which an inescapable character is the exploration of the environment. Exploring is a constant trait shared by all living organisms. Among the different modes of these explorations, the reflexivity of human thought leads most of us to seek to understand the origins of all things. Thus, Pasteur, a chemist with a passion for open questions, is known for his contribution to the question of the origins of life.

But for what concerns us here, he is also and above all praised by the general public for his role in identifying the microbial causes of disease and, of course, his contribution to hygiene and vaccination. How did Pasteur go from observing the asymmetry of living organisms to studying diseases? It is the observation of the inevitable contamination of natural environments by “germs” that makes the transition. But rather than sideline the question of the political involvement of research, Pasteur very explicitly insisted on the idea that in order to achieve useful applications, it was necessary first and foremost to apply something discovered elsewhere in a purely intellectual and somewhat “free” quest. The sentence:

“No, a thousand times no, there is not a category of sciences to which one can give the name of applied sciences. There is Science and the applications of Science, linked together as the fruit to the tree that has borne it” [1, p. 215]

is continually repeated, but rarely are the modes and consequences of what it means, and especially its deployment in time, emphasized [2]. The exploration of the world is always *motivated*. The universe is infinitely varied and the number of questions we can ask ourselves about it is infinite. We must therefore make choices to explore this or that. Science, which produces models of the world, cannot direct our choices. This is where motivation comes in. And if we go back to the origin of Science, we easily notice that these are very common motivations that preceded it: between land surveyor and mathematician-geometer there is only a difference of degree. But one quickly comes to the idea that finding a generic approach to a common practice, but always instantiated in the unlimited variety of specific data, will ultimately be more efficient than starting the procedure over and over again. Geometric abstraction quickly improves surveying, but, in an extraordinary sense, it also immediately opens up an infinite number of abstract domains whose depth no one could imagine. The boundaries remained blurred between science (ἐπιστήμη) and technique (τέχνη) until the moment when Greek thought understood the interest of producing models, justified by a rationality of its own based on the rules of logic and calculation, confronted with the world in its concrete reality. Science then discovered that understanding the world can be achieved because it is easy to explore a model, whereas for the world itself it is not. The progress consists then in confronting these models with reality and to continue in a recursive way the procedure, based on the research of the *inadequacy* between the model and the reality.

In this context there was not, at the beginning, the idea of a Science for Science, as Art was Art for Art. So the dialogue between science and technology, between the creation of new knowledge and the applications of this knowledge, has regularly resurfaced in the limelight. This soon led to the excess, typical of political speeches, which allows one to believe that it is enough to want to find and invent: “We want researchers who find”. This is an oxymoron, since the

very idea of discovery is that something that did not exist emerges, like the magician pulling the rabbit out of the hat. Even if there is a true scientific method, the logic of discovery is an illusion, despite the Popperian discourse [3]: one must first seek to find (even by accident, that “serendipity” of the English that names accidental discovery). But, once again, let us quote Pasteur:

“Ersted, a Swedish physicist, was holding a copper wire, connected at its ends to the two poles of a Volta battery. On the table was a magnetized needle placed on a pivot, and he suddenly saw (by chance, you may say, but remember that in the fields of observation chance favors only prepared minds), he suddenly saw the needle move and take a position very different from that assigned to it by terrestrial magnetism. A wire crossed by an electric current makes a magnetized needle deviate from its position: here, gentlemen, is the birth of the current telegraph.” [4]

This presupposes that one has kept in the back of one’s mind the idea of searching for what one has just encountered by chance, and this is similar to the principle that makes a systematic use of the procedure, the *abduction* process popularized nowadays by artificial intelligence: facing a forest at night, you shoot in the dark, and if you hear a cry, then that gives you the means to begin your quest; if not, you try again. We only know how to produce the conditions for discovery, and this is what university training should encourage [5].

2. Application-driven research

The reasons for the choices made must then be motivated, if only because of the enormous human, financial and time investments involved. By *motivated research*, without being more precise, we retain here the following, based on a reflection of the mathematicians Jean-Pierre Aubin and Georges Haddad, and intended to discriminate between various avenues in the political choices to be made in order to develop Science [7]. Each of us has particular interests, and it is not absurd to take as motivation, upstream

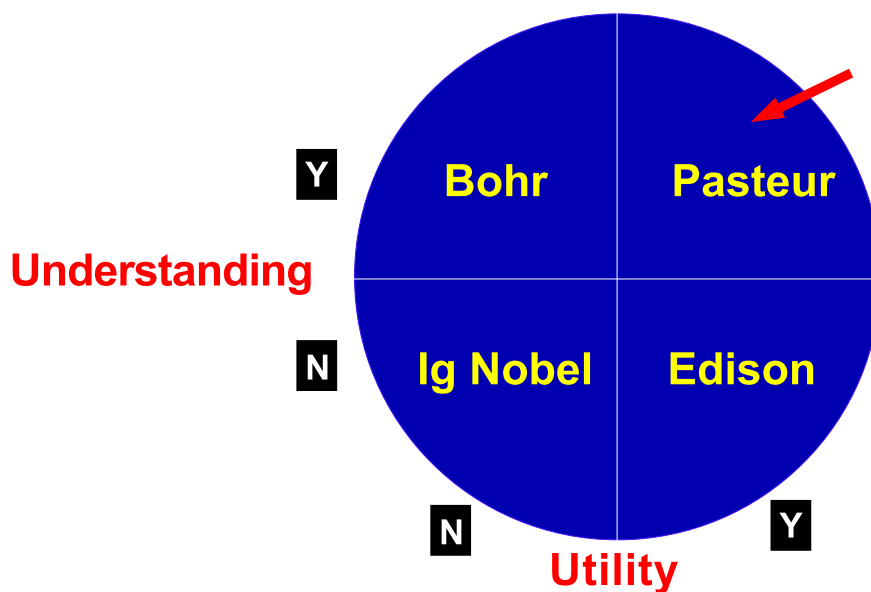


Figure 1. Stokes’ “Pasteur’s quadrant” revisited. Stokes notes that if we put science and practical uses of interest in parallel, we find people who are either interested in knowledge for knowledge’s sake (understanding the infinitely large and the infinitely small in particular), or, on the contrary, people who seek to respond to a common demand without worrying about the reasons that allow the technique or the products they invent to function [2]. Niels Bohr wanted to understand the intimacy of atoms and was not at all interested in the applications of what he discovered. On the contrary, Thomas Edison, faced with the difficulties of lighting using candles, invented the electrically powered heating filament that lights up. There is an alternative to each of these ways of doing things, and Pasteur gives us its best illustration. Why not choose social demand as a pretext for understanding the intimacy of the Real? This is Pasteur’s quadrant in the diagram. But of course, beyond Stokes’ vision, there is still a fourth category, which illustrates the last quadrant of the utility/knowledge question. Some works, unfortunately still quite numerous, have neither conceptual interest, nor applications. These are the works that are illustrated each year by the Ig-Noble (“ignoble”) prize and which, beyond making us laugh, should question the nature of many scientific works [6].

of speculative research, the interests expressed by a large number of our fellow citizens. As we have recalled, questions of origin are frequently asked and arouse great interest: this explains the immense interest in Pasteur’s initial work (to date, one can find nearly twenty million pages with the Google search engine about the origin of life, in French, for example, and 75 million in English!) But there are many concrete problems that can only be solved after a very deep reflection upstream. In his book *Pasteur’s quadrant*, Donald Stokes highlighted, in 1997 [2], that the identification of these questions leads to an original way of developing research: it is by wanting to solve a problem whose applications are particularly useful that one naturally motivates the creation of

new fields of conceptual exploration. This is exactly what Pasteur understood (Figure 1).

Unlike Edison, for example, who invented only technologies of immediate practical interest, Pasteur’s way of doing things was to start from social motivation (breweries and wine cellars for beer and wine diseases, silkworms in the Rhône valley, ...) to develop original speculative research, especially that which is at the basis of modern microbiology. With this way of doing things there is no opposition between the construction of a research motivated by social interest, and the creation of speculative knowledge, but on the contrary a particularly rich and fruitful complementarity in its consequences and easily justifiable to the general public.

3. Research motivated by ultramarine public health applications

A generally shared motivation is that of health, but Pasteur's celebrated role in the field of hygiene and the fight against pathogenic micro-organisms, which is widely debated, will not be developed here. We will only consider the political aspect of these researches, underlining the idea particularly dear to Pasteur that Science is a universal common good, because it highlights the central conceptual function of this human activity. This vision was, from 1891, at the origin of the creation of outstations of the Pasteur Institute all over the world, especially in regions affected by viral, parasitic or bacterial diseases. Pasteur's era was, of course, that of the colonization of the world, based on the idea of the "generosity" of the French Revolution, which implied that France brought about universal values, essential for all peoples. But the Pastorian vision, which was perceptible in the behavior of many of the physicians recruited by Pasteur to conduct research on diseases in distant countries, was significantly different and very original for the time: it did not have the idea of imposing a way of doing things, but on the contrary, assumed learning by doing [8]. These countries knew nothing of Western cultures and any creation of a local structure implied an anthropological vision in which even a rudimentary knowledge of the history of local civilizations was essential. This perception is clearly visible in the contribution of the pioneers of the extension of Pastorian thought, mainly in Asia. It may also be noted for our purposes that the nature of this anthropological context is particularly clear in the structure of local languages, in social codes and in the alteration of the world produced by the history of each society. This leads us to distinguish first of all two great classes of perception of the world, a Greco-Latin hypothesis-driven vision, based on hypothesis and deduction, and an Anglo-American data-driven vision, based on the collection of facts and empiricism, which form the core of Western civilizations. But Asia immediately opens up a third way of organizing thought to those who know how to observe it. It is the one found more particularly in China, and which deserves to be considered with attention. It is based on the pre-eminence of the role of context in all circumstances, as can be seen in the importance of emptiness in Chinese paintings, which contrasts with the fullness,

leaving no room for free interpretation, in Western paintings.

Taking into account the differences between the French vision and the vision of the people living in these distant countries was at the heart of Pasteur's motivation and that of the pioneers of what was to become the network of Pasteur Institutes. To do this, it was necessary to recruit people who were familiar with the reality of Asia and who knew microbes and diseases well. This was the case in 1890 with the young physician Albert Calmette who, having joined the Colonial Health Service, was assigned to the medical service of the battleship *La Triomphante*. He had travelled through the China Sea and made a stopover in Hong Kong and Pasteur proposed to him to found a laboratory in Saigon (in French Indochina) to prepare vaccines against rabies and smallpox. Here, it is easy to see the importance of the context, well understood by Calmette because, in order to select the producers of animal vaccines, he did not impose the use of animals used in France but chose local buffaloes as the best adapted. These animals, and others locally better adapted, were then chosen in other institutes in the Far East as a source of vaccine production.

This Pastorian way of taking into account local civilizations is particularly well illustrated in the case of China [8]. Because of France's participation in the military occupation of that country, the presence of French medicine there was important at the beginning of the 20th century, at a time when the idea of spreading the concepts of Pasteur's vision was at its peak. As early as 1906, two projects for the creation of a Pasteur Institute in China were developed. The first one proposed Peking as the site of creation, while the second one chose Chengdu, the capital of Sichuan. After many difficulties, Dr. Aimé-François Legendre, who had visited this province for a long time [9], created a Pasteur Institute in the latter city in 1908. Its activity began in 1911 with the arrival of its first director, Dr. Henri Jouveau-Dubreuil. This Institute remained active from 1911 to 1920, despite the difficult political and military situation, and then in a limited way until 1927. In addition to continuing Calmette's policy, and in order to use the local livestock, the Pastorians negotiated with local Muslim farmers, accommodating widely varying cultural perceptions and attitudes. The bulk of the work was preparing smallpox vaccines, with some 400,000

doses annually, and a very high success rate. Some equipment was also sent to Peking, but this did not result in the establishment of an institute in that city, despite the onset of a terrible epidemic of pulmonary plague, which reached Peking in 1911.

Much later a Pasteur Institute was established in Shanghai in a particularly unstable political context, and it ceased its activity at the time of the seizure of power by the new government in Peking in 1949. The Pastorian motivation did not disappear, however, but China remained without a Pasteur Institute. It was not until 2000, through a joint venture with the University of Hong Kong, that the Institut Pasteur renewed its historical ties with China, one of the most important places for the discovery of emerging diseases. To reiterate the Pastorian motivation, when I created with Kwok Yung Yuen the HKU-Pasteur Research Centre Ltd in Hong Kong at the beginning of 2000, we chose two famous quotes of Louis Pasteur translated into English to serve as epigraph to the website of the Centre:

Science does not make claim to any country, for knowledge is the heritage of humanity, the torch that lights up the world [10]

and, especially appropriate for the anniversary we are celebrating, an excerpt from Pasteur's jubilee speech of 1897:

Version française

Comme Louis Pasteur en son temps, et bien avant la terrible crise économique et politique que nous subissons aujourd'hui, nous, acteurs du monde académique, aurions dû trouver le moyen d'inciter le pouvoir politique à mettre en valeur la recherche spéculative. Cette activité humaine très originale est capitale pour l'avenir non seulement de notre pays mais du monde en général. Et celui dont nous honorons aujourd'hui la naissance n'avait pas hésité à l'oser et le faire avec insistance, rappelant pour cela les mots de Claude Bernard [1, p. 213] :

« On peut concourir à l'avancement des sciences par deux voies distinctes :
1° par l'impulsion des découvertes et

I invincibly believe that science and peace will triumph over ignorance and war, that peoples will unite not to destroy but to edify, and that the future will belong to those who will have done the most for suffering humanity [11].

A century after the first generalized world conflict, the world is again at a turning point. Let us hope that Pasteur's certainty will be strong enough to put an end to the reigning madness.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

It is the Pastorian motivation that led me to attempt the return of Pastorian thought to China, and I wish to thank here all those who made it possible, in particular the pioneers, Bernard Esambert, James (Ziang Mien) Kung (now deceased), and Maxime Schwartz, and in Hong Kong, Patrick (Yiu Chung) Cheng, Shiu Kum Lam and Kwok Yung Yuen. The others are too numerous to be named here, but they will recognize themselves in the effort they made in the history of a structure that has now unfortunately been dismantled.

des idées nouvelles; 2° par la puissance des moyens de travail et de développement scientifique. Dans l'évolution des sciences, l'invention est sans contredit la partie essentielle. Toutefois, les idées nouvelles et les découvertes sont comme des graines : il ne suffit pas de leur donner naissance et de les semer; il faut encore les nourrir et les développer par la culture scientifique. Sans cela elles meurent ou bien elles émigrent, et alors on les voit prospérer et fructifier dans le sol fertile qu'elles ont trouvé loin du pays qui les a vues naître. »

Mais la façon qu'avait Pasteur de s'engager dans cette voie lui était originale et reste tout à fait nouvelle. Discutée à de nombreuses occasions, la vision pastoriennne de la recherche mérite toujours d'être rappelée. L'histoire souligne comment l'insatiable curiosité humaine a continûment accru notre savoir commun, et spécialement vite lorsque les savants-philosophes grecs ont créé la Science. On l'oublie souvent, cette invention n'est pas une voie solitaire, une tour d'ivoire, parce qu'elle est plongée dans la gestion collective du bien commun. C'est que la Science a été inventée au même endroit et en même temps que la Démocratie, la véritable démocratie, celle qu'on devrait nommer Démocratie de la Cité (soulignant le bon côté de la politique, puisque la πόλις est la cité grecque). Hélas, les temps modernes ont remplacé cette forme admirable du gouvernement collectif par la dérisoire dictature de l'individu, qui crée non la solidarité mais la compétition, l'ignorance érigée en principe, ainsi que son corollaire, le droit du plus fort. Or cette pseudo-démocratie contemporaine va de pair avec une altération profonde de l'idée de ce qu'est la Science : l'absence de tout critère délimitant ce qui est scientifiquement valide conduit tout droit à l'obscurantisme et à l'« anti-science » fondée sur l'idée grotesque que la connaissance est le résultat d'un vote, le plus souvent anonyme. L'apport proprement politique de Pasteur dans ce domaine a été de comprendre qu'il était non seulement possible mais encore souhaitable de placer la quête et la production de la connaissance pure dans un contexte où le politique avait son mot à dire, mais pas n'importe comment. Pour Pasteur, loin de ralentir les progrès du savoir, décider des voies les plus importantes à explorer à un moment donné pour des raisons économiques ou même politiques peut, et doit aider à produire le savoir conceptuel le plus profond.

1. De la recherche motivée par la curiosité aux applications de la recherche

C'est particulièrement vrai parce qu'en dehors de la mathématique, qui souvent se satisfait d'un papier et d'un crayon, la recherche qui produit notre savoir commun est fondée sur l'invention et l'usage de techniques particulièrement coûteuses. La Science est une activité sociale impossible à résumer simplement en invoquant un idéal qui serait celui de

la seule construction de modèles fondés sur une approche hypothético-déductive. Il faut en effet y ajouter le contexte socio-économique et les motivations psychologiques des chercheurs, sans oublier le contexte évolutif qui provient de la nature même de l'être humain, animal social qui hérite d'un passé très riche, dont un caractère incontournable est l'exploration de l'environnement. Explorer est un trait constant partagé par tous les organismes vivants. Parmi les différentes modes de ces explorations, la réflexivité de la pensée humaine conduit la plupart d'entre nous à chercher à comprendre les origines de toutes choses. C'est ainsi que, chimiste passionné par les questions ouvertes, Pasteur est connu pour sa contribution à la question des origines de la vie.

Mais pour ce qui nous occupe ici, il est aussi et surtout loué par le grand public pour son rôle dans l'identification des causes microbiennes des maladies et, bien sûr, sa contribution à l'hygiène et à la vaccination. Comment Pasteur est-il passé à l'observation de la dissymétrie du vivant à l'étude des maladies ? C'est l'observation de la contamination inévitable des environnements naturels par des « germes » qui fait la transition. Mais plutôt que de mettre la question de l'implication politique de la recherche à l'écart, Pasteur a, très explicitement, insisté sur l'idée que pour parvenir à des applications utiles, il fallait d'abord et avant tout appliquer quelque chose découvert par ailleurs dans une quête purement intellectuelle et en quelque sorte « gratuite ». La phrase :

« Non, mille fois non, il n'existe pas une catégorie de sciences auxquelles on puisse donner le nom de sciences appliquées. Il y a la Science et les applications de la Science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté » [1, p. 215]

est continuellement ressassée, mais il est rare que les modes et les conséquences de ce qu'elle signifie, et en particulier sa mise en pratique dans le temps soient soulignées [2]. L'exploration du monde est toujours *motivée*. L'univers est infiniment varié et le nombre des questions que nous pouvons nous poser à son propos est infini. Il nous faut donc faire des choix pour explorer ceci ou cela. La Science, productrice de modèles du monde, ne saurait diriger nos choix. C'est là qu'intervient la motivation. Et si l'on remonte

à l'origine de la Science on remarque facilement que ce sont des motivations très courantes qui l'ont précédée : entre arpenteur et mathématicien-géomètre il n'y a qu'une différence de degré. Mais on parvient vite à l'idée que trouver une approche générale à une pratique courante, mais instanciée dans des données variées toujours spécifiques, sera finalement plus efficace que de recommencer à chaque fois la procédure. L'abstraction géométrique permet vite d'améliorer l'arpentage, mais, et c'est en un sens extraordinaire, elle ouvre aussitôt une infinité de domaines abstraits dont personne ne pouvait imaginer la profondeur. Les frontières sont restées floues entre la science (*ἐπιστήμη*) et la technique (*τέχνη*) jusqu'au moment où la pensée grecque a compris l'intérêt de produire des modèles, justifiés par une rationalité propre fondée sur les règles de la logique et du calcul, confrontés avec le monde dans sa réalité concrète. La Science a alors découvert que comprendre le monde peut se réaliser parce qu'il est facile d'explorer un modèle alors que ce n'est pas le cas du monde lui-même. Le progrès consiste alors à confronter ces modèles avec la réalité et de poursuivre de façon récursive la procédure, en se fondant sur la recherche de l'*inadéquation* entre le modèle et la réalité.

Dans ce contexte il n'y avait pas, à l'origine, l'idée d'une Science pour la Science, comme l'Art a été l'Art pour l'Art. Aussi le dialogue entre science et techniques, entre création d'un savoir nouveau, et applications de ce savoir, est-il réapparu régulièrement sur le devant de la scène. Cela a bientôt conduit à l'excès, typique des discours politiques, qui permet de croire qu'il suffit de vouloir pour trouver et inventer : « Nous voulons des chercheurs qui trouvent ». Il s'agit d'une phrase oxymore puisque l'idée même de découverte est qu'on fait apparaître quelque chose qui n'existait pas, comme le magicien fait sortir le lapin du chapeau. Même s'il existe une véritable méthode scientifique, la logique de la découverte est une illusion, malgré le discours poppérien [3] : il faut d'abord chercher pour trouver (même par accident, cette « *serendipity* » des anglais qui nomment ainsi la découverte accidentelle). Mais, à nouveau invoquons Pasteur :

« Ersted, physicien suédois, tenait en mains un fil de cuivre, réuni par ses extrémités aux deux pôles d'une pile de Volta. Sur la table se trouvait une

aiguille aimantée placée sur un pivot, et il vit tout à coup (par hasard, direz-vous peut-être, mais souvenez vous que dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés), il vit tout à coup l'aiguille se mouvoir et prendre une position très différente de celle que lui assigne le magnétisme terrestre. Un fil traversé par un courant électrique fait dévier de sa position une aiguille aimantée : voilà, messieurs, la naissance du télégraphe actuel. » [4]

Cela suppose qu'on ait gardé dans le fond de son esprit l'idée de chercher ce qu'on vient de rencontrer par hasard, et cela s'apparente au principe qui systématise la chose, l'« abduction » systématisée de nos jours par l'intelligence artificielle : face à une forêt la nuit, vous tirez dans le noir, et si vous entendez un cri, alors cela vous donne le moyen de commencer votre quête ; sinon, vous réessayez. On ne sait que produire les conditions de la découverte et c'est d'ailleurs cela que devrait favoriser la formation universitaire [5].

2. Recherche motivée par les applications

Il convient alors de motiver les raisons des choix faits, ne serait-ce qu'en raison des énormes investissements humains, financiers et temporels que cela suppose. Par « recherche motivée », sans plus préciser, nous retenons ici la chose suivante, fondée sur une réflexion des mathématiciens Jean-Pierre Aubin et Georges Haddad, et destinée à opérer une discrimination dans les choix politiques à faire pour développer la Science [7]. Chacun d'entre nous a des intérêts particuliers, et il n'est pas absurde de prendre comme motivation, en amont de la recherche spéculative, les intérêts manifestés par un grand nombre de nos concitoyens. Nous l'avons rappelé, les questions d'origine sont fréquemment posées et suscitent un très grand intérêt : cela explique l'immense intérêt pour le travail initial de Pasteur (on trouve à ce jour près de vingt millions de pages avec le moteur de recherche Google à propos de l'origine de la vie, en français, par exemple, et 75 millions en anglais !). Mais il y a des quantités de problèmes concrets qui ne peuvent trouver de solution qu'après une réflexion très approfondie en amont. Dans son livre *Pasteur's quadrant*, Donald Stokes a mis en lumière,

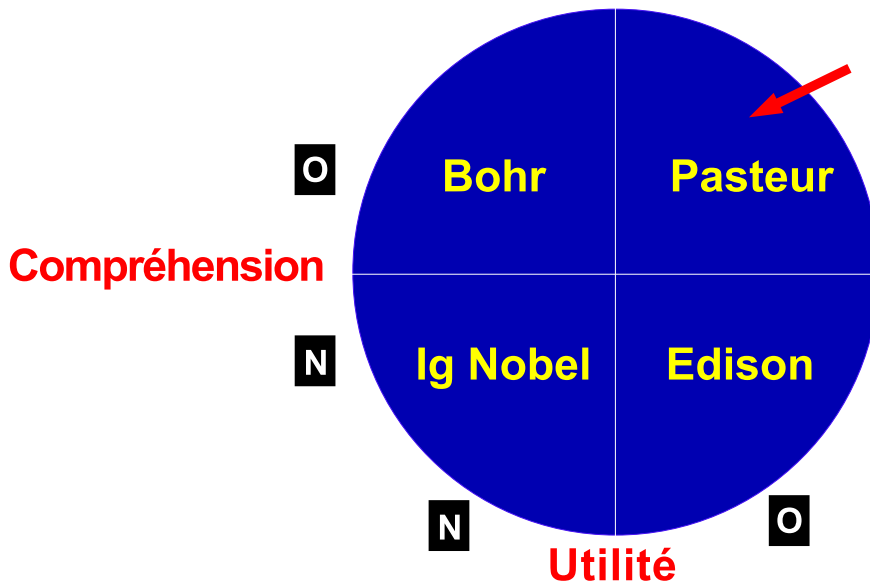


FIGURE 1. Le « quadrant de Pasteur » revisité. Stokes remarque que si l'on met en parallèle la science et les usages pratiques désirés on trouve des personnes qui s'intéressent ou bien à la connaissance pour la connaissance (comprendre l'infiniment grand et l'infiniment petit en particulier), ou bien au contraire des personnes qui cherchent à répondre à une demande commune sans se soucier des raisons qui permettent à la technique ou aux produits qu'ils inventent de fonctionner [2]. Niels Bohr veut comprendre l'intimité des atomes et il ne s'intéresse nullement aux applications de ce qu'il découvre. Au contraire Thomas Edison, devant les difficultés de l'éclairage à la chandelle, invente, alimenté à l'électricité, le filament chauffant qui éclaire. Il existe une alternative à chacune de ces façons de faire, et c'est Pasteur qui l'illustre. Pourquoi ne pas choisir la demande sociale comme prétexte à comprendre l'intimité du Réel ? C'est le « quadrant Pasteur » du diagramme. Mais bien sûr, au-delà de la vision de Stokes, il y a encore une quatrième catégorie, qui illustre le dernier quadrant de la question utilité / connaissance. Certains travaux, malheureusement toujours très nombreux, n'ont ni d'intérêt conceptuel, ni d'applications. Ce sont ces travaux qui sont chaque année illustrés par le prix Ig-Noble (« ignoble ») et qui, au-delà de faire rire, devraient interroger sur la nature de bien des travaux scientifiques [6].

en 1997 [2], que l'identification de ces questions conduit à une façon originale de développer la recherche : c'est en voulant résoudre un problème dont les applications sont particulièrement utiles qu'on motive naturellement la création de nouveaux domaines d'exploration conceptuelle. C'est très exactement ce qu'avait compris Pasteur (Figure 1).

À la différence d'Edison, par exemple, qui n'inventait que des technologies d'intérêt pratique immédiat, la façon de faire de Pasteur était de partir de la motivation sociale (les brasseries et les chais de vinification pour les maladies de la bière et du vin, les magnaneries de la vallée du Rhône pour celles du ver à soie, ...) pour développer une recherche spé-

lative originale, spécialement celle qui est à la base de la microbiologie moderne. Avec cette façon de faire, il n'y a aucune opposition entre la construction d'une recherche motivée par l'intérêt social, et la création de la connaissance pure, mais au contraire une complémentarité particulièrement riche et fructueuse dans ses conséquences et facilement justifiable auprès du public général.

3. Recherche motivée par les applications en santé publique à l'étranger

Une motivation généralement partagée est celle de la santé, mais le rôle célébré de Pasteur dans le

domaine de l'hygiène et de la lutte contre les micro-organismes pathogènes, largement débattu, ne sera pas développé ici. Nous ne retiendrons que l'aspect politique de ces recherches, soulignant l'idée particulièrement chère à Pasteur que la Science est un bien commun universel, parce que cela met en évidence la fonction conceptuelle centrale de cette activité humaine. Cette vision a été, à partir de 1891, à l'origine de la création d'antennes de l'Institut Pasteur partout dans le monde, en particulier dans les régions affectées par des maladies virales, parasitaires ou bactériennes. L'époque de Pasteur était, bien sûr, celle de la colonisation du monde, à partir de l'idée issue de la « générosité » de la Révolution qui impliquait que la France apportait des valeurs universelles, essentielles pour tous les peuples. Mais la vision pastorienne, bien visible dans le comportement de bien des médecins recrutés par Pasteur pour animer la recherche sur les maladies dans les pays lointains, était sensiblement différente et très originale pour l'époque : elle n'avait pas l'idée d'imposer une façon de faire, mais au contraire supposait apprendre. Ces pays ignoraient tout de la culture occidentale et toute création d'une structure locale supposait une vision anthropologique où la connaissance, même rudimentaire, de l'histoire des civilisations locales était essentielle. Cette perception est bien visible dans la contribution des pionniers de l'extension de la pensée pastorienne, en Asie principalement [8]. On peut aussi noter pour notre propos que la nature de ce contexte anthropologique est particulièrement claire dans la structure des langues locales, dans les codes sociaux et dans l'altération du monde produite par l'histoire de chaque société. Cela conduit à distinguer d'abord deux grandes classes de perception du monde, une vision gréco-latine, fondée sur l'hypothèse et la déduction et une vision anglo-américaine, fondée sur la collection des faits et l'empirisme, qui forment le cœur des civilisations occidentales. Mais l'Asie ouvre immédiatement à qui sait l'observer une troisième façon d'organiser la pensée. C'est celle qu'on trouve plus particulièrement en Chine, et qui mérite d'être considérée avec attention. Elle est fondée sur la prééminence du rôle du contexte en toutes circonstances, comme on le voit dans l'importance du vide dans les peintures chinoises, qui contraste avec le plein, ne laissant aucune place à l'interprétation libre, dans les peintures occidentales.

Prendre en compte les différences entre la vision française et la vision des personnes vivant dans ces pays lointains était au cœur de la motivation de Pasteur et des pionniers de ce qui devait devenir le réseau des Instituts Pasteur. Pour cela il fallait recruter des personnes au fait de la réalité de l'Asie et connaissant bien les microbes et les maladies. Ce fut le cas en 1890 du jeune aide-médecin Albert Calmette qui, entré dans le corps de santé colonial, avait été affecté au service médical du cuirassé *La Triomphante*. Il avait ainsi parcouru la mer de Chine et fait escale à Hong-Kong et Pasteur lui proposa de fonder à Saigon (en Indochine française) un laboratoire préparant les vaccins contre la rage et la variole. Ici, il est facile de constater l'importance du contexte, bien compris par Calmette car, pour sélectionner les producteurs de vaccins animaux, il n'impose pas l'usage des animaux utilisés en France mais choisit les buffles locaux comme les mieux adaptés. Ces animaux, et d'autres localement mieux adaptés, ont ensuite été choisis dans les autres instituts en Extrême-Orient comme source de production de vaccins.

Cette façon pastorienne de prendre en compte les civilisations locales est particulièrement bien illustrée dans le cas de la Chine [9]. En raison de la participation de la France à l'occupation militaire de ce pays, la présence de la médecine française y était importante au début du XX^e siècle, à une époque où l'idée de diffuser les concepts de la vision de Pasteur était à son apogée. Dès 1906, deux projets de création d'un Institut Pasteur en Chine ont été élaborés. Un premier propose Pékin comme site de création, tandis que le second choisit Chengdu, la capitale du Sichuan. Après bien des difficultés, le docteur Aimé-François Legendre qui avait longuement visité cette province [9], crée un Institut Pasteur dans cette dernière ville en 1908. Son activité débute en 1911 avec l'arrivée de son premier directeur, le Dr Henri Jouveau-Dubreuil. Cet Institut restera actif de 1911 à 1920, malgré la situation politique et militaire difficile, puis de façon limitée jusqu'en 1927. Outre la poursuite de la politique de Calmette, et pour utiliser le cheptel local, les Pasteuriens négocient avec les agriculteurs musulmans locaux, en s'accommodant de perceptions et d'attitudes culturelles très variées. L'essentiel du travail consistait à préparer des vaccins contre la variole, avec quelque 400 000 doses annuelles, et un pourcentage de réussite très élevé.

Certains équipements ont également été envoyés à Pékin, mais cela n'a pas abouti à la création d'un institut dans cette ville, malgré le début d'une terrible épidémie de peste pulmonaire, qui a atteint Pékin en 1911.

Bien plus tard un Institut Pasteur est créé à Shanghai dans un contexte politique particulièrement instable, et il cesse son activité au moment de la prise de pouvoir par le nouveau gouvernement de Pékin en 1949. La motivation pastoriennne ne disparaît pas, cependant, mais la Chine reste longtemps sans un Institut Pasteur. Ce n'est qu'en 2000 au travers de la création d'une co-entreprise avec l'Université de Hong Kong, que l'Institut Pasteur renoue ses liens historiques avec la Chine, l'un des lieux les plus importants pour la découverte des maladies émergentes. Et pour reprendre la motivation Pastoriennne, lorsque j'ai créé avec Kwok Yung Yuen le HKU-Pasteur Research Centre Ltd à Hong Kong au début de l'année 2000 nous avons choisi deux citations célèbres de Louis Pasteur traduites en anglais pour servir d'épigraphie au site internet du Centre :

La science n'a pas de patrie, parce que le savoir est le patrimoine de l'humanité, le flambeau qui éclaire le monde [10]

et, spécialement approprié pour l'anniversaire que nous célébrons, un extrait du discours de Pasteur lors de son jubilé de 1897 :

[Je crois] invinciblement que la Science et la paix triompheront de l'ignorance et de la guerre, que les peuples s'entendront, non pour détruire, mais pour édifier, et que l'avenir appartiendra à ceux qui auront le plus fait pour l'humanité souffrante. [11]

Un siècle après le premier conflit mondial généralisé le monde est à nouveau à un tournant. Souhaitons que la certitude de Pasteur soit assez forte pour mettre fin à la folie régnante.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Remerciements

C'est la motivation pastoriennne qui m'a conduit à tenter le retour de la pensée pastoriennne en Chine, et je souhaite remercier ici tous ceux qui l'ont permis, en particulier les pionniers, Bernard Esambert, James (Ziang Mien) Kung (aujourd'hui disparu), et Maxime Schwartz, et à Hong Kong, Patrick (Yiu Chung) Cheng, Shiu Kum Lam et Kwok Yung Yuen. Les autres sont trop nombreux pour être nommés ici se reconnaîtront dans l'effort qu'ils ont fourni dans l'histoire d'une structure aujourd'hui malheureusement démantelée.

References

- [1] L. Pasteur, "Pourquoi la France n'a pas trouvé d'hommes supérieurs au moment du péril", in *Œuvres complètes. Tome VII : Mélanges scientifiques et littéraires* (L. Pasteur Vallery-Radot, ed.), Masson, Paris, 1939, p. 673.
- [2] D. E. Stokes, *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*, Brookings Institution Press, Washington, DC, USA, 1997.
- [3] K. Popper, *The Logic of Scientific Discovery*, Basic Books, New York, NY, USA, 1959.
- [4] L. Pasteur, "Discours prononcé à Douai, le 7 décembre 1854, à l'occasion de l'installation solennelle de la Faculté des lettres de Douai et de la Faculté des sciences de Lille", in *Œuvres complètes. Tome VII : Mélanges scientifiques et littéraires* (L. Pasteur Vallery-Radot, ed.), Masson, Paris, 1939, p. 131-132.
- [5] A. Danchin, C. Ouzounis, T. Tokuyasu, J.-D. Zucker, "No wisdom in the crowd: genome annotation in the era of big data—current status and future prospects", *Microb. Biotechnol.* **11** (2018), p. 588-605.
- [6] A. A. Skolnick, "Is it Ig Nobler for science to suffer the slings & arrows of outrageous foolery?", *JAMA* **279** (1998), p. 979-981.
- [7] J.-P. Aubin, G. Haddad, "L'aventure des savoirs dans la vie académique de ce siècle", in *UNESCO, Conférence mondiale sur l'enseignement supérieur*, Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture, Paris, France, 2009.
- [8] C.-L. Liu, "Relocating Pastorian medicine: accommodation and acclimatization of Pastorian practices against smallpox at the Pasteur Institute of Chengdu, China, 1908–1927", *Sci. Context* **30** (2017), p. 33-59.
- [9] A.-F. Legendre, *Le far-west chinois : deux années au Setchouen*, PLON, Paris, France, 1905.
- [10] L. Pasteur, "Toast porté le 12 septembre 1876 au banquet du congrès saricicole international de Milan", in *Œuvres complètes. Tome VII : Mélanges scientifiques et littéraires* (L. Pasteur Vallery-Radot, ed.), Masson, Paris, 1939, p. 309.
- [11] L. Pasteur, "Discours de M. Pasteur lu par son fils", in *Jubilé de M. Pasteur (27 décembre 1892)*, Gauthier-Villars et Fils, Paris, France, 1893, p. 25.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Patrice Debré

Pasteur at the Academy of Medicine: from hygiene to germ theory

Volume 345, issue 3 (2022), p. 83-92


Published online: 4 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.82>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Pasteur at the Academy of Medicine: from hygiene to germ theory

Pasteur à l'Académie de médecine : de l'hygiène à la théorie des germes

Patrice Debré[®] *a, b, c*

^a APHP Département d'immunologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

^b Sorbonne Université, Inserm U1135, CNRS ERL 8255, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France

^c Académie Nationale de Médecine, France

E-mail: patricedebre@gmail.com

Abstract. In the 19th century, the applications of the scientific discoveries of Louis Pasteur to medicine had difficulty in imposing themselves within the French medical community and its National Academy. Among those concerning infectious diseases, their prevention by hygiene and their etiology by microbes are described here. Louis Pasteur found it difficult to convince and had to fight, to show through the surgical practice of asepsis and examples of infections induced in animal models (anthrax), the modes of transmission of germs and their pathogenicity.

Résumé. Les applications des découvertes scientifiques de Louis Pasteur à la médecine ont eu du mal à s'imposer au XIX^e siècle auprès de la communauté médicale française et de son Académie Nationale. Parmi celles qui concernent les maladies infectieuses, leur prévention par l'hygiène et leur étiologie par les microbes sont ici décrites. Louis Pasteur eut du mal à convaincre et dut combattre, pour montrer à travers la pratique chirurgicale de l'asepsie et des exemples d'infections induites dans des modèles animaux (anthrax), les modalités de transmission des germes et leur pathogénicité.

Keywords. Louis Pasteur, Hygiene, Microbe, Infection, Academy of Medicine, Medical doctors.

Mots-clés. Louis Pasteur, Hygiène, Microbe, Infection, Académie de Médecine, Médecins.

Published online: 4 October 2022, *Issue date:* 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

When Pasteur entered the Academy of Medicine on March 25, 1873, he was convinced that his work on fermentation and spontaneous generation would enable him to impose his theories on germs and to prevent their morbid effects through hygiene. He will

take over the principles of asepsis and antiseptics to discuss and spread them, and will extend them to attack the causes of infectious diseases by their prevention. Elected, however, with a single majority vote, he will be ready to bear the medical community's

chilliness towards experimental research, to make his election a new platform. For their part, if the doctors welcomed a chemist into their company, it was to seconder them, not for him to enact new laws. It was a question of recruiting a renowned candidate to participate in their work, but also in their doubts and questionings. Pasteur, with the assurance of scientific reasoning and the strength of his concepts, came up against a series of oppositions, whether of principle, argument or ignorance. Among his numerous actions and interventions with physicians, including those on vaccines or the identification of germs, we will limit ourselves to two series of them which tend to prove that microbes are responsible for infections: some are indirect and are based on the practice of hygiene measures, the others concern his studies on the transmission and acquisition of infectious diseases [1].

1. From hygiene measures to the concept of infections [2, 3]

When Pasteur was welcomed in this assembly, it still resounded with the recent debates on the results of Jean Antoine Villepin. Professor at the Val-de-Grâce, Villepin had come in 1865 to read a note to the assembly on the cause and nature of tuberculosis. He had suggested that it was a contagious and inoculable disease. Three years of discussion followed. Many academics were vehemently opposed. "In Tuberculosis, a diathetic constitutive disease, it is the terrain that is everything, not the seed", stated one of them, Herman Pidoux. Others, such as Pierre Adolphe Pirory, imagined that infectious accidents, particularly septicemia, were due exclusively to the poor ventilation of hospital wards.

Pasteur understood how the interpretation of his discoveries had led to the success of Joseph Lister and his followers. As soon as he entered the Academy, Alphonse Guérin, then dean of the Faculty of Medicine and responsible for the creation of the Laboratory of Anatomy and Pathological Chemistry, asked him to come and observe the benefits of dressings with absorbent cotton, which limited abscesses, a phenomenon that he linked to infectious fevers, which were then poorly defined. But others opposed these views. Thus, one of his colleagues, the surgeon Aristide Auguste Verneuil, advocates a theory based on a local toxicant, linked to the putrid

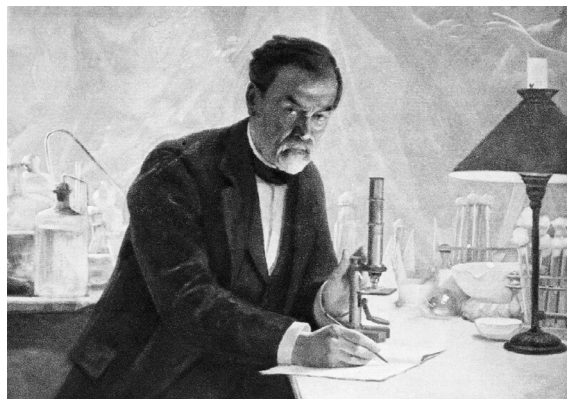


Figure 1. Louis Pasteur in his Lab.



Figure 2. Louis Pasteur and cholera.

de-composition of tissues. Pasteur realized that the use of absorbent cotton, applied to wounds, was the same process he had long used to sterilize his pipettes, and which he had used to argue his theories

on spontaneous generation. Rather than engage in useless struggles, he used his new colleagues to find new grounds for experimentation: hospitals. The Hôtel-Dieu was the first of these where he went to examine Guérin's techniques for dressing wounds. When, a few years later, Joseph Lister approached him with his method of asepsis, Pasteur easily made the connection and understood that the filtration of germs by absorbent cotton and their destruction by phenolic water avoided contamination, by two mechanisms that he reproduced successfully in the laboratory. He was not alone in preaching the good word to surgeons. Just Lucas Championniere, who went to Lister's house to observe his procedures, was also the defender of such practices. Against an administration that was opposed to it, he had introduced scissors to cut nails, as well as brushes and soaps to the surgeons. But, in addition to the reticence of the hospital administration, the application of phenic acid had unleashed sharp criticism. People protested against these methods which forced surgeons to walk in clogs to avoid staining their boots, and irritated the eyes.

Pasteur will multiply the lessons to show the role of germs in the suppuration of wounds. But he will remain misunderstood for a long time. It is necessary to evoke the surgical interventions of that time. They were performed in small rooms cluttered with furniture or in amphitheatres. The needs of science brought the operating rooms closer to the autopsy rooms. One goes from one to the other all the more easily as one sees an interest in comparing the symptoms of the living with the organic lesions of the cadavers. This is the famous anatomical-clinical method advocated by Giovanni Battista Morgagni a century earlier. Spectators, family members, students, assist to the operation. The operating field is poorly lit. The surgeon is operating in an outfit reminiscent of the butchers of the slaughterhouse. The old frock coat is stained with pus and blood. The skill of the surgeon is measured by the state of his coat. The more it is stained, the more he is proud of it. During the operation the surgeon did not hesitate to take the scalpel between his teeth. At the Academy of Medicine, there was violent criticism questioning the secondary infection. The surgeon Leon Le Fort, who jointly rejected the operative method of Lister and Guérin, was one of those who shouted the loudest to deny the germ theory, which he considered

unacceptable in its application to surgical technique. Elsewhere, it was the position of Armand Després who denied both asepsis and antisepsis, making himself the vestal of French pus and the defender of dirty dressings.

One understands thus the difficulties that Pasteur had to impose his views on hygiene. How many times he had to explain how and why it was necessary to sterilize hands and surgical instruments. Not only did he have to convince surgeons to flame their instruments, but he also had to convince them that this gesture served to remove and destroy invisible microbes. When, in a moment of discouragement, he turned to Claude Bernard, who sat not far from him at the Academy of Medicine, the latter was quick to reassure him by mentioning the influence he had on the younger generations. "There will be something left of you. This morning my surgeon Gosselin came to probe my bladder. A young intern, who claims to follow your doctrines, accompanied him. Gosselin washed his hands after probing me. The intern washed his hands before..." [4].

In fact, Pasteur did not limit himself to Lister's recommendations on disinfectants, praising their effectiveness. He would be one of those who sought to go beyond antisepsis through asepsis. He never mentioned Ignatius Semmelweiss, whom it seems he had never heard of. But he would discover his principles, and indeed apply them. He never shook hands unless he was forced to do so, and in his laboratory he even washed his hands with soap several times a day. He never used anything but perfectly clean instruments. Lint, sponges and strips were sterilized with boiled water. However, asepsis spread later than antisepsis. It did not appear in Paris until the end of the 1870s and was not really applied until the end of the 1880s. Beyond prejudices and habits, the slowness to implement hygiene measures was also due to the absence of a clear demonstration of the role of germs. Pasteur understood that he could not be satisfied with indirect arguments. To say that the absence of germs was correlated with the absence of infection was not to say that they were the cause.

2. From microbes to the causes of infections [5]

Pasteur's work on the possible correlation between fermentation and infectious diseases was the subject of much debate in the academy. But there were two

opposing camps: some attributed infectious phenomena to an alteration of tissues, others to microbes. From 1877 onwards, it became clear to Pasteur that he had to demonstrate this. He started to do so by making a detour into veterinary medicine in connection with anthrax, the anthrax disease that was decimating herds. Pasteur's experiments will come after many others whose main defect is to have failed to reach conclusions accepted by all. A doctor, Charles Davaine, made the first observation. Neighbor of a farmer who had lost 12 sheep in eight days because of this disease, he had studied a blood sample taken from one of the corpses. Microscopic examination showed him bacteria. When he inoculated rabbits with the blood of the corpses, he saw them die quickly. The comparison may have seemed simple, but the blood could also contain other elements than bacteria and the hypothesis was fought. In particular, two professors of the Val-de-Grâce repeating the experiment, no longer with blood from infected sheep, but from cows, had found opposite results. As they did not observe any bacteria in the blood of the carcasses, they concluded that the bacteria was an epiphenomenon. At most, it was admitted that the difference was related to the fact that they were different animal species. This left no conclusion. About fifteen years later, a young doctor from Hanover, Robert Koch, who would achieve fame by discovering the tuberculosis bacillus, had the idea of looking for a medium for the anthrax bacteria. He has the idea to take drops of the aqueous humor in the eye of an ox or a rabbit and will observe that a few hours later the microscope is invaded by bacteria, better that they are able to sporulate. The inoculation of such microbes, sporulated or not, gives the anthrax disease. But a French physiologist, Paul Bert, will make the contradiction bounce and lead Pasteur to enter the fray. He announces that it is possible to kill the bacillus by means of compressed oxygen, but that the disease still occurs. The disease and death can occur without the microbe showing itself. We owe to Pasteur the last experiment, the one that will bring convincing arguments to admit that an infectious disease, in this case anthrax, is indeed due to the microbe. Pasteur had noticed that a germ, even a very diluted one, multiplies sufficiently if it is put in a favorable environment, an adequate culture medium and an oven at 37 degrees. The experiment is quite simple, but it had to be invented. To demonstrate

that the bacterium transmits the disease, it was sufficient to dilute a drop of carbonaceous blood, while encouraging microbial proliferation. With the help of a veterinarian in Chartres, he obtained a blood sample from an animal that had recently died of anthrax. A drop is diluted in a suitable medium, urine. After a period of culture that allows the germ to reproduce and the blood to dilute, Pasteur takes a drop and performs ten or so passages, taking the time between each one to put the sample back in the oven so as to let the bacteria multiply. The only thing left to do was to inject a rabbit with a drop of the product resulting from the last passage, which thus contained a large number of bacteria and a tiny quantity of the original blood. The result is unmistakable. The inoculation kills as surely as the carbonated blood. The plasma is so diluted that it cannot be held responsible. The experiment is conclusive: the disease can only be transmitted by bacteria. As for the contradictory experiments, he managed to show that the corpses of the Val-de-Grâce and Paul Bert's experiment were due to the deadly power of another bacterium that escaped microscopic examination and reproduced without air, a so-called anaerobic bacterium that could not be killed by compressed air.

3. From infection to disease [6]

Infection does not necessarily mean the appearance of symptoms and a disease. Pasteur was the first to demonstrate that there was an incubation period and, moreover, that there were healthy carriers, in whom a simple change of environment could trigger symptoms and disease. In the Academy of Medicine Pasteur had bitter enemies. Gabriel Colin was one of those who questioned Pasteur's theories. A professor at the veterinary school of Maisons-Alfort, he did not believe that anthrax was caused by a bacillus, let alone one discovered by Pasteur, and he believed in the existence of another virulent agent, which he could not, however, put in evidence. In a slow, monotone voice, he expressed doubts that he took as proof, but he spoke so much that many academics finally paid attention to him and took his arguments into consideration. Pasteur had reminded us that it was necessary to wait for proliferation to obtain bacteria, and that it was almost impossible to recognize them in a drop of blood, but it was difficult to believe him. It was the same for a disease, Colin as well as

many others refused to admit that an incubation period was necessary, that the infection could be inapparent. Pasteur was willingly irritated by these contradictory debates. On one occasion, when anthrax was discussed, he claimed that anthrax could not be transmitted to chickens. Colin immediately claimed the contrary. Pasteur wrote to him and offered him a bacterial culture broth and suggested that he inoculate healthy chickens with it to prove his claim. Colin was quick to accept. When they met a few weeks later Pasteur ironically asked about the chickens. Colin retorted that the hen had not yet died, but that it would be done in a few days. The matter dragged on so long that it was not until the start of the academic vacations that Pasteur, who refused to give up, questioned his colleague again. Colin sheepishly confessed that he was mistaken and that anthrax was not transmissible to chickens. The poor animals did not die, at least not of disease, because a dog took advantage of the opening of the cages to devour them. Pasteur, will answer him by proving that on the contrary the disease can appear under certain conditions. The following Tuesday, March 19, 1878, he left the rue d'Ulm with a cage in his hand. In the cage were three hens that he proudly placed on the presidential desk in the middle of the academy session. The first hen was alive and well and was a non-inoculated control, he said. The second one, which was also alive and well, had received the bacillus and had not died. The third one did, however. He explained that the latter had been immersed in cold water to lower the body temperature, and that this particular circumstance had allowed the bacillus to multiply. This is what we observe in winter, when we catch a good cold with the window open. For if it is true that chickens are usually resistant to the disease, Pasteur had hypothesized that they could be "healthy carriers" and that something protected them from the disease. He had the idea that certain immunity controlled the microbes and that this immunity decreased when the body temperature dropped. The first hen that served as a control had been dipped in cold water without being inoculated. There was one last experiment that Pasteur did in his laboratory because of the lack of a night session at the Academy: to plunge a hen into a cold bath, inoculate it, then remove it and reheat it before the disease caused death. The outcome was in line with the hypothesis, the hen was cured. But Colin was not defeated. He asked for an

autopsy. Pasteur agreed on the condition that the autopsy would be performed before a scientific commission of which Colin would be a member in order to record the experimental conclusions for a report. The commission will meet in the following days to examine three dead hens that have received doses of bacteria after being immersed in cold baths. During the dissection on the marble, the experimenters will notice the proliferation of carbonaceous bacteria in a serosa at the level of the inoculation point. Colin was defeated. Pasteur, who always knew how to take advantage of a victory to give lessons, condescendingly pointed out to him that it was necessary to understand the work that one was criticizing before contradicting it. The role of cooling is however less simple than it appears and could have led to new questions. For if one of the first hypotheses evoked was the effect of cold water on circulation, another mechanism may evoke that of temperature on the cells and mediators of immunity whose multiple components such as cytokines, at that time, had not yet been identified. Temperature acts on innate responses and decreases the secretion of interferon when it is low [7].

4. Conclusions

Pasteur's relations with physicians and their discussions, particularly during sessions at the Academy of Medicine, led him to provide indirect evidence through hygiene, and direct evidence through the experimental transmission of microbes to animals, that these are responsible for infections, and that these can be asymptomatic. Of course, these were not the only scientific results of his medical confrontations. Others, such as the identification of numerous bacteria found in hospitals, or the studies on rabies, deal with his interest in human pathology and his interactions with his colleagues at the Academy. This work has lost none of its topicality. Recent epidemics, such as HIV, Ebola and SARS-CoV-2, show the interest of a return and a new look at Pasteur's original demonstrations concerning the role of microbes in order to understand the preventive measures that are necessary during such infections.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Version française

Lorsque Pasteur intègre le 25 mars 1873 les bancs de l'académie de médecine, il y entre, persuadé que ses travaux sur la fermentation et la génération spontanée vont permettre d'imposer ses théories sur les germes, et d'en prévenir leurs effets morbides par l'hygiène. Il reprendra à son compte, pour les discuter et les divulguer, les principes de l'asepsie et de l'antisepsie, et les prolongera pour s'attaquer aux causes des maladies infectieuses par leur prévention. Élu cependant à une seule voix de majorité, il sera prêt à supporter la frilosité du milieu médical à l'égard des recherches expérimentales, pour faire de son élection une nouvelle tribune. De leur côté, si les médecins accueillent un chimiste dans leur compagnie, c'est pour les seconder, non pour qu'il leur édicte de nouvelles lois. Il s'agissait de recruter un candidat renommé pour qu'il participe à leurs travaux mais aussi à leurs doutes et leurs questionnements. Pasteur avec l'assurance du raisonnement scientifique et fort de ses concepts se heurtera à une série d'oppositions qu'elles soient de principe, argumentées ou d'ignorance. Parmi ses nombreuses actions et interventions auprès des médecins, dont celles sur les vaccins ou l'identification des germes, nous nous limiterons à deux séries d'entre elles qui tendent à prouver que les microbes sont responsables des infections : les unes sont indirectes et reposent sur la pratique des mesures d'hygiène, les autres concernent ses études sur la transmission et acquisition des maladies infectieuses [1].

1. Des mesures d'hygiène au concept des infections [2, 3]

Quand Pasteur est accueilli dans cette assemblée, celle-ci résonne encore des récents débats sur les résultats de Jean Antoine Villepin. Professeur au Val-de-Grâce, ce dernier était venu en 1865 lire à l'assemblée une note sur la cause et nature de la tuberculose. Il avait suggéré qu'il s'agissait d'une maladie contagieuse et inoculable. Trois ans de discussion s'en étaient suivis. De nombreux académiciens s'y opposaient avec véhémence. « A la Tuberculose, maladie constitutionnelle diathésique, c'est le terrain qui est tout ce n'est pas la semence », énonçait, l'un d'entre eux, Herman Pidoux. D'autres, tel Pierre Adolphe Piorry, imaginaient que les accidents

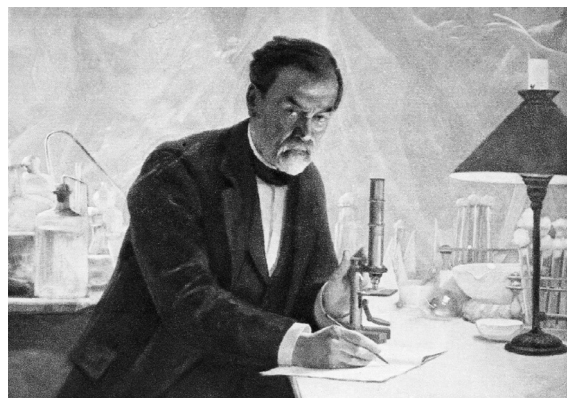


FIGURE 1. Louis Pasteur dans son laboratoire.



FIGURE 2. Louis Pasteur et le choléra.

infectieux, particulièrement les septicémies, étaient dus exclusivement à la mauvaise aération des salles d'hôpital.

Pasteur avait compris comment l'interprétation de ses découvertes avait conduit au succès de Joseph Lister et de ses disciples. À peine est-il entré à l'Académie, qu'Alphonse Guérin, alors doyen de la faculté de médecine, et responsable à ce titre de la création du laboratoire d'anatomie et de chimie pathologique, lui demande de venir observer les bénéfices des pansements effectués avec de la ouate, qui limitent les abcès, un phénomène qu'il rattache aux fièvres infectieuses alors mal définies. Mais d'autres s'opposent à ces vues. Ainsi, un de ses collègues, le chirurgien Aristide Auguste Verneuil, prône une théorie fondée sur un toxique local, lié à la décomposition putride des tissus. Pasteur se rendra compte que l'utilisation du coton ouaté, appliqué aux plaies, est le procédé même qu'il utilise depuis longtemps pour stériliser ses pipettes, et dont il s'était servi pour argumenter ses théories sur la génération spontanée. Plutôt que de se lancer dans des luttes inutiles, il se servira de ses nouveaux collègues pour trouver de nouveaux terrains d'expérimentation : les hôpitaux. L'Hôtel-Dieu sera le premier d'entre eux où il se rendra pour examiner les techniques de Guérin pour les pansements des plaies. Lorsque quelques années plus tard, Joseph Lister s'adresse à lui et lui fait part de sa méthode d'asepsie, Pasteur fera aisément un rapprochement et comprendra que la filtration des germes par le coton ouaté et leur destruction par l'eau phéniquée évitent la contamination, par deux mécanismes qu'il reproduira avec succès en laboratoire. Il n'est pas seul à prêcher la bonne parole auprès des chirurgiens. Just Lucas Championnière, qui s'était rendu chez Lister pour observer ses procédés se faisait aussi le défenseur de telles pratiques. Contre une administration qui s'y opposait, il avait introduit auprès des chirurgiens des ciseaux pour couper les ongles, ainsi que des brosses et des savons. Mais, outre les réticences de l'administration hospitalière, l'application d'acide phéniqué avait déchaîné des critiques acérées. On protestait contre ces méthodes qui obligeaient les chirurgiens à marcher en sabots pour ne pas tacher leurs bottes, et irritaient les yeux.

Pasteur multipliera les leçons pour montrer le rôle des germes dans la suppuration des plaies. Mais il restera longtemps incompris. Il faut évoquer les interventions chirurgicales d'alors. Elles se font dans les petites salles encombrées de meubles ou des amphithéâtres. Les nécessités de la science ont rapproché les salles opératoires des salles d'autopsie.

On passe de l'une à l'autre d'autant plus facilement qu'on voit un intérêt à comparer les symptômes des vivants aux lésions organiques des cadavres. C'est la fameuse méthode antomoclinique prônée par Giovanni Battista Morgagni un siècle plutôt. Spectateurs, membres de la famille, étudiants, assistent à l'opération. Le champ opératoire est mal éclairé. Le chirurgien opère dans une tenue qui rappelle celle des bouchers d'abattoir. La vieille redingote est tachée de pus et de sang. L'habileté du chirurgien se mesure à l'état de sa blouse. Plus elle est maculée, et plus il en est fier. Pendant l'intervention le chirurgien n'hésitait pas à prendre le bistouri entre ses dents. A l'Académie de médecine, il y avait de violentes critiques remettant en cause l'infection secondaire. Le chirurgien Léon Le Fort qui rejetait conjointement la méthode opératoire de Lister et Guérin sera un de ceux qui criaient le plus fort pour nier la théorie des germes, inacceptable selon lui dans ses applications à la technique chirurgicale. Ailleurs, c'était la position d'Armand Després qui niait conjointement l'asepsie et l'antisepsie, se sacrant lui-même en vestale du pus français pour se faire le défenseur du pansement sale.

On comprend ainsi les difficultés que Pasteur eut à imposer ses vues sur l'hygiène. Combien de fois il eut à expliquer comment et pourquoi il fallait stériliser les mains et les instruments chirurgicaux. Il devait non seulement convaincre les chirurgiens de passer leurs instruments à la flamme, mais que ce geste servait à écarter et détruire d'invisibles microbes. Lorsque, lors d'un moment de découragement, il s'adressait à Claude Bernard qui siégeait non loin de lui à l'académie de médecine, celui-ci s'empressait de le rassurer en évoquant l'influence qu'il avait sur les jeunes générations. « Il restera quelque chose de vous. Ce matin mon chirurgien Gosselin est venu pour sonder ma vessie. Il était accompagné d'un jeune interne, qui se réclame de vos doctrines. Gosselin s'est lavé les mains après m'avoir sondé. L'interne s'est lavé les mains avant . . . » [4].

De fait Pasteur ne se limitera pas aux recommandations de Lister sur les désinfectants, en en vantant l'efficacité. Il sera de ceux qui recherchent à dépasser l'antisepsie par l'asepsie. Il ne fera jamais allusion à Ignace Semmelweiss dont il semble qu'il n'ait jamais entendu parler. Mais il découvrira ses principes, et d'ailleurs les appliquera. Il ne serrait jamais les mains à moins qu'il n'y soit forcé et, dans son laboratoire, allait jusqu'à les laver savonner plusieurs

fois par jour. Il n'utilisait jamais que des instruments d'une propreté parfaite. Charpie, éponges et bandes-lettes étaient stérilisées à l'eau bouillie. Mais l'asepsie va se répandre plus tardivement que l'antisepsie. Elle n'apparaît à Paris qu'à la fin des années 1870 et ne sera véritablement appliquée qu'à la fin des années 1880. Au-delà des préjugés et des habitudes, la lenteur à mettre en place les mesures d'hygiène tenait aussi à l'absence d'une démonstration claire sur le rôle des germes. Pasteur comprit ainsi qu'il ne pouvait se contenter d'arguments indirects. Dire que l'absence des germes était corrélée avec celle de l'infection, n'affirmait pas qu'ils étaient en cause.

2. Des microbes aux causes des infections [5]

Certes les travaux de Pasteur à propos d'une possible corrélation entre fermentation et maladies infectieuses avaient fait l'objet de nombreux débats à l'académie. Mais deux camps s'opposaient : les uns attribuaient les phénomènes infectieux à une altération des tissus, les autres aux microbes. A partir de 1877, il devint clair à Pasteur qu'il fallait qu'il en apporte la démonstration. Il va s'y lancer en faisant un détour par la médecine vétérinaire à propos de l'anthrax, la maladie du charbon qui décimait les troupeaux. Les expériences de Pasteur viendront après nombre d'autres dont le principal défaut est de n'avoir su emporter de conclusions admises par tous. La première observation revient à un médecin, Charles Davaine. Voisin d'un fermier qui avait perdu en huit jours 12 moutons à cause de cette maladie, il avait étudié un échantillon de sang prélevé sur un des cadavres. L'examen microscopique lui avait montré des bactéries. Inoculant le sang des cadavres à des lapins, il les voit mourir rapidement. Le rapprochement pouvait paraître simple mais le sang pouvait aussi compter d'autres éléments que des bactéries et l'hypothèse avait été combattue. En particulier deux professeurs du Val-de-Grâce répétant l'expérience, non plus à partir de sang de moutons infectés, mais de vaches, avaient trouvé des résultats opposés. N'ayant pas observé la moindre bactérie dans le sang des cadavres, ils avaient conclu que la bactérie était un épiphénomène. Tout au plus avait-on admis que la différence était liée au fait qu'il s'agissait d'espèces animales différentes. On était resté ainsi sans conclusion. Une quinzaine d'années plus tard un jeune médecin de Hanovre, Robert Koch, qui parviendra à la

gloire en découvrant le bacille de la tuberculose, a l'idée de rechercher un milieu de culture pour les bactéries charbonneuses. Il a l'idée de prélever des gouttes de l'humeur aqueuse dans l'œil d'un bœuf ou d'un lapin et observera que quelques heures plus tard le microscope est envahi de bactéries, mieux qu'elles sont capables de sporuler. L'inoculation de tels microbes, sporulés ou non, donne la maladie du charbon. Mais un physiologiste français Paul Bert va faire rebondir la contradiction et conduire Pasteur à entrer en lice. Il annonce qu'il est possible de faire périr le bacille au moyen d'oxygène comprimé, mais que la maladie se déclare cependant. La maladie et la mort peuvent survenir sans que le microbe se montre. On doit donc à Pasteur la dernière expérience, celle qui apportera des arguments convaincants pour admettre qu'une maladie infectieuse, en l'occurrence le charbon, est bien due au microbe. Pasteur avait remarqué qu'un germe, même très dilué, se multiplie suffisamment s'il est mis dans un environnement favorable, milieu de culture adéquat et étuve à 37 degrés. L'expérience est assez simple, encore fallait-il l'inventer. Pour démontrer que la bactérie transmet la maladie, il suffisait de diluer une goutte de sang charbonneux, tout en favorisant la prolifération microbienne. À l'aide d'un vétérinaire de Chartres, il se procurera un échantillon de sang d'un animal récemment mort du charbon. Une goutte est diluée dans un milieu propice, l'urine. Après un temps de culture qui laisse au germe le temps de se reproduire, et au sang celui de se diluer, Pasteur prélèvera une goutte et effectuera une dizaine de passages prenant le temps entre chacun de remettre le prélèvement à l'étuve de manière à laisser les bactéries se multiplier. Il ne restera plus qu'à injecter à un lapin une goutte du produit résultant du dernier passage, qui contenait ainsi un grand nombre de bactéries et une infime quantité du sang d'origine. Le résultat ne souffre pas de contradiction. L'inoculation tue aussi sûrement que le sang charbonneux. Le plasma est si dilué qu'il ne peut en être tenu pour responsable. L'expérience est concluante : la maladie ne peut qu'être transmise par les bactéries. Quant aux expériences contradictoires, il parviendra à montrer que les cadavres du Val-de-Grâce et l'expérience de Paul Bert sont dus au pouvoir mortel d'une autre bactérie qui échappe à l'examen microscopique et se reproduit sans air, bactérie dite anaérobie, celle-ci ne pouvant être tuée par l'air comprimé.

3. De l'infection à la maladie [6]

Infection ne signifie pas assurément l'apparition de symptômes et d'une maladie. Pasteur fut le premier à démontrer qu'il y avait un temps d'incubation et, par ailleurs, des porteurs sains, chez lesquels une simple modification de l'environnement pouvait déclencher des symptômes et la maladie. À l'Académie de médecine Pasteur avait des ennemis acharnés. Gabriel Colin était l'un de ceux qui mettait en doute les théories pastoriennes. Professeur de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort il ne croyait pas que le charbon soit dû à un bacille, encore moins découvert par Pasteur, et il croyait à l'existence d'un autre agent virulent qu'il ne pouvait cependant mettre en évidence. D'une voix monocorde et lente, il énonçait des doutes qu'il prenait pour des preuves mais il parlait tant que nombre d'Académiciens finissaient par lui prêter attention et prendre ses arguments en considération. Pasteur avait beau rappeler qu'il fallait attendre la prolifération pour observer des bactéries, et qu'il était quasi impossible de les reconnaître au sein d'une goutte de sang, on avait mal à le croire. Il en était de même pour une maladie, Colin comme beaucoup d'autres refusait d'admettre qu'il fallait un temps d'incubation, que l'infection puisse être inapparente. Pasteur était volontiers excédé par ces débats contradictoires. Un jour où il est question de maladie charbonneuse, il avait affirmé que la maladie du charbon ne pouvait se transmettre aux poules. Immédiatement Colin prétendit le contraire. Pasteur lui écrivit alors pour lui proposer un bouillon de culture bactérienne et lui suggérer de l'inoculer à des poules saines pour démontrer son affirmation. Colin s'empresse d'accepter. Quand ils se rencontrent quelques semaines plus tard Pasteur demande avec ironie des nouvelles des poules. Colin rétorque que la poule n'est pas encore morte mais que sera chose faite dans quelques jours. L'affaire traîne si bien qu'il fallut attendre la rentrée des vacances Académiques pour que Pasteur qui refusait de lâcher prise interroge à nouveau son collègue. Colin penaud lui avoue qu'il s'est trompé et que le charbon n'est pas transmissible aux poules. Les pauvres bêtes ne sont pas mortes, du moins de maladie, car un chien a profité de l'ouverture des cages pour les dévorer. Pasteur, lui répondra en lui prouvant qu'au contraire la maladie peut apparaître sous certaines conditions. Le mardi suivant, 19 mars 1878, Il quittera la rue d'Ulm une cage

à la main. Dans la cage étaient trois poules qu'il dépose fièrement sur le bureau présidentiel en pleine séance de l'académie. La première poule bien vivante est un contrôle non inoculé, énonça-t-il. La seconde qui était également bien vivante avait bien reçu le bacille, et n'en était pas morte. La troisième l'était cependant. Il explique que cette dernière avait été plongée dans l'eau froide pour abaisser la température du corps, et que cette circonstance bien particulière avait permis au bacille de se multiplier. C'est ce qu'on observe l'hiver, quand on attrape un bon rhume, fenêtre ouverte. Car s'il est exact que les poules sont ordinairement réfractaires à la maladie, Pasteur avait émis l'hypothèse qu'elles pouvaient être « porteurs sains » et que quelque chose les protégeait de la maladie. Il avait l'idée alors qu'une certaine immunité contrôlait les microbes et que celle-ci diminuait lorsque la température du corps baissait. La première poule qui servait de contrôle avait été plongée dans l'eau froide sans être inoculée. Il restait une dernière expérience que faute d'une séance de nuit à l'Académie, Pasteur effectuera dans son laboratoire : plonger une poule dans un bain froid, l'inoculer, puis la retirer et la réchauffer avant que le mal entraîne la mort. L'issue fut conforme à l'hypothèse, la poule guérit. Mais Colin ne s'avouera pas vaincu pour autant. Il demandera qu'on pratique une autopsie. Pasteur acceptera à condition qu'elle soit faite devant une commission scientifique dont Colin ferait partie pour consigner les conclusions expérimentales pour un procès-verbal. La commission se réunira les jours suivants pour examiner trois poules mortes qui ont reçu des doses de bactéries après avoir été plongées dans des bains froids. Les expérimentateurs pourront constater lors de la dissection sur le marbre, la prolifération de bactéries charbonneuse dans une sérosité au niveau du point d'inoculation. Colin s'avouera vaincu. Pasteur, qui savait toujours profiter de la victoire pour donner des leçons, lui fera remarquer avec condescendance qu'il faut bien comprendre les travaux que l'on critique avant de les contredire. Le rôle du refroidissement est cependant moins simple qu'il n'apparaît et aurait pu conduire à de nouvelles questions. Car si une des premières hypothèses évoquées avait été l'effet de l'eau froide sur la circulation, un autre mécanisme peut faire évoquer celui de la température sur les cellules et médiateurs de l'immunité dont les multiples composants telles les cytokines, à cette époque, n'étaient pas encore identifiés.

La température agit en effet sur les réponses innées et diminue la sécrétion d'interféron lorsqu'elle est basse [7].

4. Conclusions

Les relations de Pasteur avec les médecins et leurs discussions, notamment lors des séances à l'Académie de médecine, le conduira à apporter des preuves indirectes par l'hygiène, directe par la transmission expérimentale des microbes à l'animal, que ceux-ci sont responsables des infections, et que celles-ci peuvent être asymptomatiques. Certes ce ne furent pas les seules retombées scientifiques de ses confrontations médicales. D'autres telles l'identification de nombreuses bactéries trouvées dans les hôpitaux, ou les études sur la rage traitent de son intérêt pour la pathologie humaine et ses interactions avec ses collègues de l'Académie. Ces travaux ne perdent rien de leur actualité. Les épidémies récentes, telles celles du VIH, Ebola et SARS-CoV-2 montrent l'intérêt d'un retour et d'un nouveau regard sur les démonstrations princeps de Pasteur concernant le rôle des microbes pour bien comprendre

les mesures préventives qui s'imposent lors de telles infections.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] P. Debré, *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris, France, 1994.
- [2] L. Pasteur, "Observations verbales à l'occasion de M. Alph. Guerin", *C. R. Acad. Sci. Paris* **78** (1874), p. 867-868.
- [3] L. Pasteur, J. Guerin, A. Guerin, "Observations sur « le pansement ouaté »", *Bull. Acad. Med.* **5** (1878), p. 712-723.
- [4] P. Debré, L. Pasteur, C. Bernard, "Autour d'un conflit posthume", *Biologie Aujourd'hui* **211** (2017), p. 161-164.
- [5] L. Pasteur, "La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie", *Bull. Acad. Med.* **7** (1878), p. 432-453.
- [6] L. Pasteur, "Discussion sur l'étiologie du charbon", *Bull. Acad. Med.* **7** (1878), p. 253-262.
- [7] E. F. Forman, J. A. Storer, M. E. Fitzgerald, B. R. Wasik, L. Hou, H. Shao, P. E. Turner, A. M. Pyle, A. Iwasaki, "Temperature dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112** (2015), p. 633-640.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Guy Dirheimer

Louis Pasteur, chargé du cours de chimie à l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg (1849–1850)

Volume 25 (2022), p. 289-293

Published online: 26 October 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.209>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Louis Pasteur, chargé du cours de chimie à l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg (1849–1850)

Louis Pasteur, lecturer in chemistry at the School of Pharmacy of Strasbourg (1849–1850)

Guy Dirheimer^a

^a Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS, 2 allée Konrad Roentgen, 67084 Strasbourg Cedex, France

Courriel: guy.dirheimer.febs@wanadoo.fr

Résumé. Les registres comportant les copies du courrier de l'École supérieure de pharmacie de Strasbourg, rendus récemment à la Faculté de pharmacie de Strasbourg, ont été transcrits par Guy Dirheimer. Ces lettres n'avaient jamais été publiées *in extenso*. Dans cet article nous publions et commentons celles de l'École et du rectorat de Strasbourg qui concernent Louis Pasteur qui y enseigna la chimie du 1^{er} juin 1849 à fin 1850.

Abstract. The registers containing the mail from the "Ecole supérieure de pharmacie de Strasbourg", recently returned to the Strasbourg Faculty of pharmacy, were transcribed by Guy Dirheimer. These letters had never been published in full. In this article we publish and comment on those of the "Ecole supérieure" and the rectorate of Strasbourg which concern Louis Pasteur who taught chemistry there from June 1, 1849 to the end of 1850.

Mots-clés. Louis Pasteur, Charles Émile Kopp, Jean, François Persoz, Charles Frédéric Oppermann, École supérieure de pharmacie de Strasbourg, Faculté des sciences de Strasbourg.

Keywords. Louis Pasteur, Charles Émile Kopp, Jean, François Persoz, Charles Frédéric Oppermann, School of Pharmacy of Strasbourg, Faculty of Science of Strasbourg.

Manuscrit reçu le 7 juillet 2022, accepté le 19 juillet 2022.

Au 19^e siècle, il était d'usage de recopier l'ensemble du courrier envoyé ou reçu dans des registres. Tout le courrier envoyé par l'École de pharmacie de Strasbourg, créée en 1803 et devenue après 1835, École supérieure de pharmacie de Strasbourg [1], fut ainsi recopié. Il en était de même du courrier reçu du rectorat de Strasbourg. Ces registres ont été ai-

mablement restitués à la Faculté de pharmacie de Strasbourg, en 2013, par la Faculté de pharmacie de Nancy, où ils étaient entreposés depuis 1871 suite à l'annexion de l'Alsace-Moselle par le Reich allemand. Cela nous a permis d'en transcrire six entre 2013 et 2021 [2].

Deux registres couvrent la période au cours de laquelle Louis Pasteur y enseigna. Il s'agit, en premier, de la correspondance de l'École supérieure de pharmacie de Strasbourg de 1842 à 1856, et, en second, de la correspondance du rectorat de Strasbourg relative à cette École de 1839 à mars 1855. Cette correspondance n'a pour l'instant pas été publiée *in extenso*. Rappelons que l'École comprenait, en 1849, trois professeurs titulaires et deux professeurs adjoints (équivalents aux professeurs sans chaire), aidés de deux agrégés, pour vingt-deux étudiants [3]. Les cinq professeurs enseignaient les matières suivantes : chimie, histoire naturelle médicale (botanique, zoologie), pharmacie, matière médicale, toxicologie et physique. S'y ajoutaient des travaux pratiques [4].

Le nom de Pasteur apparaît dans quatre lettres de l'École et dans neuf lettres du recteur. C'est dans une lettre de M. Jean, François Persoz, directeur de l'École, adressée au recteur le 21 mai 1849, que sa nomination est citée [5]¹ : « *La nomination de M. Kopp à l'assemblée législative laisse sans professeur 2 branches importantes de l'enseignement de l'école de Ph^{ie} de Strasbourg, la Chimie générale et la Physique. L'intérêt du service exigeant que ces 2 cours ne restent pas interrompus au milieu de l'année scolaire, en l'absence de tout agrégé, après avoir pris l'avis de mes collègues, j'ai cru devoir demander à M. M. Bertin, prof^r de Physique à la faculté des Sciences, et Pasteur, suppléant de Chimie à la même faculté, un concours nécessaire et que ces 2 honorables fonctionnaires sont tout disposés à nous prêter. Si donc cet arrangement vous paraît, comme à moi, M. le Recteur, satisfaire aux besoins du moment, je vous prie de vouloir bien :*

1° autoriser M. M. Bertin et Pasteur à entrer en fonctions dès le 1^{er} juin prochain.

2° soumettre à l'approbation de M. le M^{tre} de l'Instruction publique ces dispositions en insistant pour qu'elles soient admises jusqu'à la fin de l'année scolaire, vu les inconvénients qui résulteraient d'un nouveau changement de professeur avant cette époque [6].

3° enfin, demander que les 2 traitements fixes dont jouissait M. Kopp, comme prof^r adjoint chargé de

l'enseignement de la Physique et comme suppléant du cours de Chimie, soient attribués à M. M. Bertin et Pasteur. »

Suite à cette lettre, le recteur écrivit le 25 mai 1849 au ministre de l'instruction publique [6] : « *Aux termes de l'art. 84 de la loi électorale, M. Kopp professeur adjoint à l'école de pharmacie de Strasbourg, est réputé démissionnaire par le seul fait de son élection à l'assemblée législative.* » Rappelons qu'après la révolution de février 1848, qui avait renversé Louis Philippe, roi des Français, la République avait été proclamée le 24 février. Une Assemblée nationale constituante avait été élue le 23 avril. Elle siégea jusqu'en mai 1849, puis une Assemblée nationale législative fut élue les 13 et 14 mai 1849. Le professeur Charles Émile Kopp y fut élu représentant du peuple (député). La lettre du recteur continuait : « *Il y a lieu par conséquent de pourvoir au remplacement de ce fonctionnaire, non seulement dans la chaire de toxicologie et de physique, dont il a le titre, mais dans la chaire de chimie générale, dont il a la suppléance pendant le congé accordé au titulaire M Persoz.* » En effet, le professeur Persoz, directeur de l'École, avait pris un congé d'un an pour se rendre à Paris, continuer ses recherches et faire cours à la Sorbonne. Sur les cinq professeurs, il n'en restait donc que trois : Charles Frédéric Oppermann (cours de pharmacie), faisant fonction de directeur, Frédéric Kirschleger (cours de botanique) et Ignace Léon Oberlin (cours de matière médicale). La lettre du recteur continuait par : « *Pour ne point interrompre le service, j'autorise M le directeur de l'école de pharmacie, sur sa demande, que je joins à ce rapport, à confier prov^t l'enseig^t de M. Kopp, à MM Bertin et Pasteur, le 1^{er} professeur de physique à la f^{te} des Sciences, le second suppléant de la chaire de chimie à la même faculté. J'ai l'h^r de vous exposer, M le M^{tre}, que M Pasteur peut être chargé des deux cours de chimie que faisait précédemment M Persoz. Quant à M Bertin, il peut aussi remplacer d'autant plus utilement M. Kopp dans la chaire de Toxicologie et de physique que la toxicologie étant terminée, il ne reste à faire pendant l'été que le cours de physique. La combinaison que je présente n'est d'ailleurs que provisoire. Elle donnera le tems de statuer sur les mesures à prendre pour le remplacement définitif de M. Kopp.*

Il semble toutefois à M le Directeur de l'école, dont je partage l'opinion, que vous vouliez bien approuver les dispositions proposées pour prévenir, d'ici à la

¹ Ces transcriptions conservent l'orthographe originale des documents cités, bien que cette orthographe ait évolué (par exemple, temps est écrit tems). Nous avons également conservé les tournures de phrases, les mots anciens ainsi que les abréviations (ct pour courant, prov^t pour provisoirement, h^r pour honneur, f^{te} pour faculté, enseig^t pour enseignement, cijt pour ci-joint, etc.).

prochaine rentrée, les inconvénients qui résulteraient pour la direction des études d'un nouveau changement avant cette époque.

Ce n'est même qu'avec la conscience qu'ils ne seront pas exposés à ce changement, qui porterait atteinte à la dignité de l'enseignant de la faculté des Sciences à laquelle ils appartiennent que MM Bertin et Pasteur ont accepté la mission que je leur ai confiée en attendant votre approbation.

Il y aura lieu, M le M^{tre}, d'autoriser avec cette approbation que les deux traitements dont jouissait M. Kopp comme professeur adjoint chargé de l'enseignement de la toxicologie et de la physique et comme suppléant du cours de chimie, soient attribués à MM Bertin et Pasteur à partir du 1^{er} juin. »

Le même jour le recteur écrivit au directeur de l'École [7] : « Par lettre de ce jour, pour assurer le service de l'école de Pharmacie, vous me proposez de confier jusqu'à la fin de l'année scolaire, les deux cours de physique et de chimie, dont était chargé M. Kopp, qui vient d'être nommé à l'assemblée législative, à MM Bertin et Pasteur, professeurs de physique et suppléant de chimie à la faculté des sciences de cette ville qui veulent bien nous prêter leur concours dans la circonstance. Vous me priez en même temps de soumettre ces dispositions à l'approbation de M le Ministre, et, en attendant les deux professeurs dont il s'agit et auxquels seraient attribués les traitements dont jouissait M. Kopp à entrer en fonction dès le 1^{er} du mois prochain.

Je ne puis, M le Directeur, qu'approuver pour ce qui me concerne, ces propositions qui doivent assurer l'enseignement de l'école; j'autorise donc MM Bertin et Pasteur à commencer dès le 1^{er} Juin prochain les cours de physique et de chimie.

Je fais du reste, de cette mesure et de celles qui en devait être la conséquence, l'objet d'un rapport que j'adresse aujourd'hui même à M le Ministre. »

Le recteur confirma les nominations du ministre au directeur de l'École le 8 juin [8], alors que les cours étaient censés commencer le 1^{er} juin! : « Aux termes d'une lettre du 4 du c^t M le M^{tre} a décidé qu'il y avait lieu de remplacer provisoirement M. Kopp, professeur à l'école de pharmacie de Strasbg, élu membre de l'assemblée législative, savoir dans la chaire de toxicologie et de physique par M Bertin professeur de physique à la f^{té} des Sciences; par M Pasteur, suppléant de la chaire de chimie à la même faculté.

M Bertin touchera à ce titre le traitement de la chaire de toxicologie et de physique, et M Pasteur le traitement de la suppléance du cours de chimie de l'école de pharmacie.

Je vous prie, M le Directeur, d'assurer l'exécution de ces dispositions. »

Le directeur réagit le même jour en écrivant à Bertin et Pasteur : « J'ai l'honneur de vous informer que par une décision du 4 de ce mois, M. le M^{tre} de l'Instruction publique a approuvé la disposition par suite de laquelle vous avez été appelés à remplacer provisoirement M. Kopp, prof^t de l'École de Ph^{ie} de cette ville, élu membre de l'assemblée législative, dans la chaire de Toxicologie et de Physique et dans la suppléance du cours de chimie.

Vous toucherez à ce titre le traitement attaché à la chaire et à la suppléance et qui est de 1500 francs pour l'année » [9].

On peut se demander à quoi correspondrait actuellement cette somme? A l'époque, le traitement d'un instituteur se montait, tout en étant très variable selon les sources, à environ 900 francs par an. Actuellement un professeur des écoles touche, à sa titularisation, environ 2000 euros par mois, soit 24 000 euros par an. On peut donc, très grossièrement, calculer que 1500 francs de 1849 correspondent à environ 40 000 euros de 2022.

Cependant, les nominations de Bertin et Pasteur n'étaient que provisoires, et elles durent être prolongées, comme cela ressort d'une lettre du recteur au ministre, en date du 12 novembre 1849 [10] : « Les cours des f^{tés} et de l'École de Ph^{ie} de Strasbourg ont recommencé. Cependant, d'une part le congé accordé pour la dernière année scolaire de M Persoz, titulaire de la chaire de chimie de la f^{té} des Sciences, de celle de l'école de Ph^{ie}, directeur de ce d^{er} établissement, n'a point encore été renouvelé pour cette année, bien que M Pasteur chargé l'an dernier de la suppléance de ces deux chaires ait reçu lui-même un suppléant dans la chaire de physique du lycée de Dijon; d'une autre aucune décision n'a encore pourvue ni à la chaire de toxicologie vacante à l'école de Ph^{ie}, ni à la direction de cette école, malgré les termes pressants de mon rapport du 13 8^{bre} d^{er}. » Rappelons qu'avant de venir à Strasbourg, Louis Pasteur était, suite à ses deux agrégations de physique et de chimie, professeur au lycée de Dijon.

La lettre continuait : « Dans l'intérêt du service, M Pasteur consent à faire encore en ce moment, avec le

cours de chimie de la f^{té} des sciences celui de l'école de Ph^{ie}, M Oppermann, qui continue de remplacer M Persoz en qualité de D^{teur} de cette école, s'est chargé de commencer le cours de Toxicologie qu'il a donné précédemment avec zèle et succès, mais je vous prie, M le M^{tre} de vouloir bien régulariser cet état de choses par une approbation qui m'autorise à faire toucher à ces différents professeurs le traitement attaché aux fonctions qu'ils remplissent tous provisoirement, et prendre du reste, aussitôt que possible, la décision qui doit, ou le rendre définitif, s'il y a lieu, ou le modifier pour toute la présente année scolaire. » Le 27 novembre, le recteur écrivit au directeur de l'École [11] : « Je vous transmets cijt extrait certifié conforme d'un arrêté en date du 21 du c^t, par lequel M Persoz, directeur et professeur de chimie à l'école de pharmacie de cette ville, a obtenu, sur sa demande, un congé d'un an, à partir du 1^{er} c^t, pendant lequel il sera remplacé par vous dans les fonctions de directeur de la dite école et suppléé dans sa chaire de chimie par M Pasteur, d^r ès Sciences. Le même arrêté détermine la part de traitement que recevront M Persoz ainsi que son suppléant et l'attribution du principal du Directeur. »

Le 29 décembre, nouvelle lettre du recteur au ministre [12] : « J'ai l'h^t de vous transmettre une délibération à la date de ce jour, par laquelle l'école de pharmacie exprime le vœu que M Pasteur, chargé du cours de chimie dans cet étab^t pendant le congé accordé à M le Directeur Persoz soit autorisé de prendre part aux examens.

Je m'associe à ce vœu de l'école de pharmacie. M Pasteur trouvera dans ces 500 f qui resteraient sans destination si l'allocation ne lui en était faite une compensation à la position intérimaire qu'il occupe à Strasbg.

Son titre de suppléant à la chaire de chimie à la f^{té} des Sciences l'exclut d'ailleurs aux termes de la décision du 11 Juillet 1843 de la participation aux examens de la faculté des Lettres, avantage dont trois de ses collègues sont en possession. »

Cependant le ministre refusa cette proposition, ainsi que le recteur l'écrivit au directeur le 18 février 1850 [13] : « M le Ministre de l'Instruction publique a pris connaissance, en conseil de l'Univ^{ité} de la délibération en date du 29 X^{b^{re}}, par laquelle l'école Supérieure de Pharmacie de Strasbourg exprimait le vœu que M Pasteur, chargé du cours de chimie, comme

suppléant de M le Directeur Persoz, fut autorisé de prendre part aux examens.

De l'avis du conseil, M le M^{tre} a décidé à la date du 25 Janvier dernier, qu'il n'y avait pas lieu d'adopter la proposition faite par l'école en faveur de M Pasteur qui n'est pas Pharmacien. »

D'après le ministre, Pasteur était donc assez bon pour faire le cours, mais pas assez bon pour interroger les étudiants sur son propre cours! Gageons qu'il a dû apprécier!

Une lettre de mars 1850 indique que Persoz ne ferait pas cours à Strasbourg [14] : « M le Ministre a chargé M Persoz, professeur de chimie à la faculté des Sciences et à l'école de pharmacie de Strasbg. et directeur de cette école, en congé à Paris, de la suppléance de la chaire de chimie à la faculté des Sciences de Paris, pendant le second semestre de l'année scolaire 1849–50. M Persoz a déclaré à cet effet renoncer pendant la durée de la dite suppléance au traitement de la chaire de chimie de l'école de pharmacie de Strasbourg. » Pasteur continua donc de faire le cours de chimie à la place de Persoz à l'École jusqu'à fin 1850, ce qui ressort d'une lettre du 3 décembre 1850 qu'écrivit Oppermann à Persoz, rue Madame, 53, à Paris [15] : « M. le Directeur, Au moment de la reprise des cours, M. le Recteur, ne recevant rien du ministère qui vous concernait, demande qu'il fut statué sur v^l. position pendant l'année scolaire 1850–51. M. le M^{tre} lui a répondu le 29 du mois d^{er} que, n'ayant reçu de vous aucune demande, il ne pouvait que l'inviter à lui faire connaître vos intentions et à lui adresser immédiatement des propositions. En suite de cette lettre M. le Recteur vient de m'écrire à l'effet d'obtenir les renseignements dont il a besoin pour répondre au Ministre. Veuillez donc, je vous prie, me mettre, par le retour du courrier, à même de satisfaire au désir du Chef de l'Académie.

Depuis le commencement du mois je vous remplace dans les fonctions de Directeur et M. Pasteur dans celles de professeur de chimie à n^l. école, en vertu d'une autorisation rectorale. Il n'en pouvait être autrement; il fallait assurer le service; mais il importe, vous le comprendrez de reste, que cet état de choses soit régularisé sans retard si vous ne devez pas nous revenir encore cette année. » Le ministre répondit finalement à cette demande par l'intermédiaire de l'École qui écrivit à Persoz à Paris le 25 janvier 1851 [16] : « M. le Directeur, Je m'empresse de vous informer que nous avons reçu réponse de M. le M^{tre} à la demande de prolongation de congé que vous avez faite. L'arrêté mi-

nistériel, en date du 17 du c^t, qui statue sur cette demande, porte que vous devez reprendre vos fonctions au commencement du 2^o 6^{tre} de l'année scolaire 1850–51 et je suis spécialement chargé de vous informer de cette disposition.

L'arrêté nomme en outre M. Loir suppléant de votre cours à l'école de ph^{ie}, le M^{tre} ayant accueilli le désir exprimé par M. Pasteur d'en être déchargé. »

Pasteur donna donc des cours à l'École de pharmacie du 1^{er} juin 1849 à fin 1850, soit pendant dix-neuf mois. Son remplaçant fut « *M Loir (Joseph Jean-Adrien), né à Paris le 18 Juillet 1816, Pharmacien de l'école de Paris, licencié ès Sc. physiques, agrégé de l'école de pharmacie de la dite ville,* » qui avait été candidat au poste de professeur adjoint à l'École de Strasbourg le 13 octobre 1849 [17]. Il n'avait pourtant été proposé qu'en deuxième ligne par l'École, mais le ministre l'avait nommé le 28 novembre 1849 [18], de préférence à M. Caillot, qui avait pourtant été proposé en première ligne par l'École : « *Je vous adresse la copie certifiée conforme d'un arrêté en date du 28 9^{bre} d^{er} par lequel, sur la présentation régulière de l'école Supérieure de Pharmacie de Strasbourg et de l'académie des Sciences, M le M^{tre} a nommé M Loir, Lic. ès Sc. physiques, actuel^t agrégé de l'école Supérieure de Pharmacie de Paris, professeur adjoint de Toxicologie et de physique à l'école Supérieure de Pharmacie de Strasbourg, en remplacement de M. Kopp, démissionnaire.*

Je vous prie M le Directeur, d'installer M Loir dans ses nouvelles fonctions et de lui remettre acte de sa nomination. »

Finalement Loir, qui, à plusieurs reprises, avait été « *appelé à suppléer M. Pasteur dans le cours de Chimie de la f^{te} des Sciences et s'est acquitté de cette suppléance avec succès et désintéressement* », fut nommé à la chaire de chimie qu'occupait Persoz [19]. Loir était le beau-frère de Pasteur. L'enseignement de la chimie continua donc à être en bonnes mains à l'École, même après le retrait de Pasteur.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Reconnaissance

Je remercie le Dr Gilbert Eriani de m'avoir aidé dans la présentation de cet article.

Références

- [1] Loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803) et ordonnance du 28 novembre 1835.
- [2] Transcriptions réalisées par Guy Dirheimer et déposées aux Archives départementales du Bas-Rhin sous les références : 100 J 538 : École de pharmacie de Strasbourg. Registre de correspondance des années 1803-1810. 100 J 700 : École de pharmacie de Strasbourg - Registre de la correspondance envoyée par la Faculté (le registre contient également des listes de pharmacies, herboristeries et drogueries). Années 1811-1835. 100 J 527 : Registre de correspondance du Rectorat relatif à l'École de Pharmacie puis à l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg. Années 1839-1855. 100 J 821 : Registre de correspondance de l'École supérieure de pharmacie de Strasbourg. Années 1842-1856. 100 J 822 : Registre de correspondance de l'École supérieure de pharmacie de Strasbourg. Années 1855-1858. 100 J 823 : Registre des séances du Conseil d'administration. Années 1843-1866.
- [3] « Lettre du 15 juin 1850 au Représentant du peuple Président de la commission chargée de l'examen du budget de l'État pour 1851 », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 59-60.
- [4] P. Duquénois, *Bull. Soc. Pharm. Strasbourg*, 1959, 2, 32-37.
- [5] « Lettre du 21 mai 1849 au recteur », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 57 bis.
- [6] « Lettre du 25 mai 1849 au Ministre », in *Registre des lettres du rectorat*, 170-171.
- [7] « Lettre du 25 mai 1849 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 171.
- [8] « Lettre du 8 juin 1849 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 172.
- [9] « Lettre du 8 juin 1849 à M.M. Bertin et Pasteur, Prof^t de Physique et Supp^t de Chimie à la f^{te} des Sciences », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 58.
- [10] « Lettre du 12 novembre 1849 au Ministre », in *Registre des lettres du rectorat*, 178.
- [11] « Lettre du 27 novembre 1849 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 179.
- [12] « Lettre du 29 décembre 1849 au Ministre », in *Registre des lettres du rectorat*, 180.
- [13] « Lettre du 18 février 1850 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 181.
- [14] « Lettre du 18 mars 1850 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 182.
- [15] « Lettre du 3 décembre 1850 à M. Persoz », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 62.
- [16] « Lettre du 25 janvier 1851 à M. Persoz », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 62 bis.
- [17] « Lettre du 13 octobre 1849 au Ministre », in *Registre des lettres du rectorat*, 177.
- [18] « Lettre du 4 décembre 1849 au Directeur », in *Registre des lettres du rectorat*, 179.
- [19] « Lettre du 9 novembre 1852 au recteur », in *Registre des lettres de l'École supérieure de pharmacie*, 67 bis-68.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Henri Monteil

Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination

Volume 25 (2022), p. 307-313

Published online: 12 October 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.208>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



*Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte*
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination

Louis Pasteur as a bacteriologist : from virulence mitigation to vaccination

Henri Monteil^a

^a Université de Strasbourg, France

Courriel : henri.monteil@orange.fr

Résumé. Parmi les nombreuses contributions de Louis Pasteur aux sciences, l'étude des maladies infectieuses touchant les animaux et l'Homme a constitué un point de départ de nos connaissances sur leurs origines, leur prophylaxie et leur prévention. Les streptocoques, le choléra des poules, le charbon et le rouget du porc furent les premières démarches bactériologiques qui ont conduit à énoncer les principes de la protection contre ces maladies. Le concept de vaccination devait en découler et s'avérer fructueux, perdurant jusqu'à nos jours.

Abstract. Among Louis Pasteur's many contributions to science, the study of infectious diseases affecting animals and humans was a starting point for our knowledge of their origins, prophylaxis and prevention. Streptococcus, hen cholera, anthrax, and swine erysipelas were the first bacteriological approaches that led to the formulation of the principles of protection against these diseases. The concept of vaccination was to emerge from this and prove successful, continuing to the present day.

Mots-clés. Louis Pasteur, Streptocoques, Choléra des poules, Maladie du charbon, Rouget du porc, Vaccination.

Keywords. Louis Pasteur, Streptococci, Chicken cholera, Anthrax, Swine erysipelas, Vaccination.

Manuscrit reçu le 10 mai 2022, révisé et accepté le 19 juillet 2022.

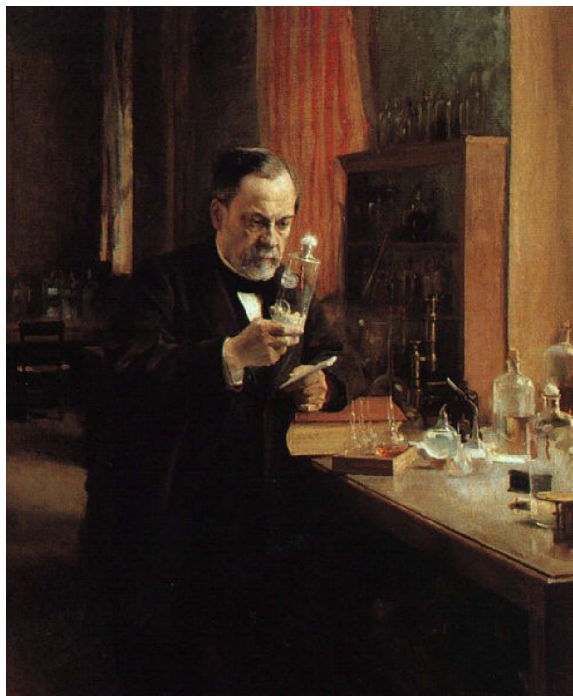


FIGURE 1. Pasteur examinant une moelle de lapin rabique en cours de dessiccation. (Albert Edelfelt 1885 Musée d'Orsay).

1. Introduction

Durant une période allant de 1877 à 1887 Louis Pasteur, physicien et chimiste de formation, sera microbiologiste apparaissant même aux yeux de certains comme le fondateur de cette discipline. Ses contributions furent certes importantes mais l'existence de bactéries et de parasites était déjà connue, les hypothèses concernant le rôle de microorganismes dans des maladies infectieuses avaient déjà été émises. Les explications de Pasteur dans la maladie des vers à soie ou sur les fermentations avaient amené le concept de contagion entre des éléments sains et d'autres infectés. L'abandon définitif de la théorie de la génération spontanée, déjà combattue par Lazzaro Spallanzani en 1786, avait conduit Pasteur à prôner les notions d'hygiène et d'asepsie, revivifiant les idées auparavant jugées vaines du hongrois Ignaz Semmelweis à Vienne en 1846. Ces idées furent ensuite largement amplifiées en 1880 par le Britannique Joseph Lister, père de l'antisepsie dans la chirurgie opératoire en préconisant l'usage du phénol comme antiseptique.

2. Les cocci

Louis Pasteur s'intéresse aux maladies humaines présumées infectieuses; il recherche dans le pus des plaies, dans les furoncles, dans le sang et les sécrétions des femmes mortes de fièvre puerpérale la présence de microorganismes. Pasteur fit connaître à l'Académie des Sciences en 1878, sous le nom de vibrio pyogénique, un « germe » qu'il avait isolé du pus d'un furoncle de l'un de ses collaborateurs (Émile Duclaux), d'une ostéomyélite et de l'eau de la Seine. Mais c'est le chirurgien écossais Alexander Ogston qui, en 1881, décrira cette bactérie (le terme de germe communément employé est impropre) isolée dans un abcès du genou, arrangée en forme de grappe de raisin sous le nom de staphylocoque. Plus tard en 1884 c'est l'allemand Anton Julius Friedrich Rosenbach qui l'isolera, le cultivera et lui donnera le nom de *Staphylococcus aureus*. (Étymologie : du grec « *staphulé* » grappe de raisin et « *coccus* » graine, pépin). Il faut souligner toutefois que les staphylocoques, avec leur morphologie caractéristique en grappe de raisin, avaient été parfaitement vus et reconnus auparavant par Koch, Weigert, Ehrlich, Müller... dès 1839.

A la séance de l'Académie de Médecine du 18 mars 1879, L. Pasteur annonce « les raisons qui lui font penser que la fièvre puerpérale est due à un microorganisme disposé en chaînettes qu'il avait observé dans le pus d'un abcès chez une accouchée infectée » [1]. Plus tard le 4 mai 1880 il rapportera l'observation d'un même « germe » en chaînettes dans le sang et les lochies d'une femme infectée dans le service d'Hervieux. L. Pasteur affirmera que ce « germe » est à l'origine de l'infection puerpérale et se propage par les mains et les objets [2].

Il convient cependant de rappeler que cette affirmation largement diffusée par les hagiographes de Pasteur le considérant comme l'auteur initial et lui en accordant la paternité, n'était pas la première observation. En effet, dès 1869 à Strasbourg, deux pathologistes Pierre-Léon Coze et Victor-Timothée Feltz [3] observaient à la suite d'une petite épidémie de fièvre puerpérale à la Maternité de l'Hôpital Civil de nombreux « points » disposés en chaînettes dans le sang d'une femme décédée. Ils retrouvaient ce même caractère dans le sang d'une femme morte de septicopyohémie [4–10]. Parallèlement ils effectuaient les premiers essais de pouvoir pathogène expérimental en reproduisant l'infection chez le la-

pin par l'inoculation du sang d'une malade morte de fièvre puerpérale [11]. La lecture de ce communiqué incitera Robert Koch, médecin cantonal à Wollstein, à entreprendre ses recherches bactériologiques sur les maladies contagieuses. Ainsi les auteurs strasbourgeois avaient été, dix ans auparavant, les précurseurs dans la connaissance des streptocoques, nommés en 1883 par A.J.F. Rosenbach chirurgien de Göttingen, avec une première espèce *Streptococcus pyogenes*. Le chirurgien allemand Albert Christian Théodore Billroth avait déjà en 1872 indiqué leur présence dans un abcès du sein, de même qu'Alexander Ogston en 1881. Friedrich Feltheisen, microbiologiste allemand, les avait indiqués en 1882 dans le prélèvement d'un érysipèle.

Coze et Feltz utilisèrent des milieux liquides stériles pour tenter de cultiver les éléments qu'ils observaient au microscope. C'est au cours de ces manipulations que, deux tubes s'étant brisés des spores de *Penicillium* s'étaient introduites à l'intérieur et s'étaient développées. On ne pouvait plus voir de traces d'une quelconque fermentation. Ce phénomène d'antagonisme, plus tard on parlera d'antibiose, n'attire pas leur attention et sans le savoir ils passent à côté du produit excrété par les *Penicillium* : la pénicilline, qui ne sera reconnue que beaucoup plus tard par Alexander Flemming. Feltz continuera ses travaux à Nancy, après le transfert en 1872 de la Faculté de Médecine et de l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg. Il fera de nombreuses publications de 1873 à 1886 dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Il échangera de nombreux courriers avec l'Académie des Sciences et L. Pasteur qui, en résumé, veut convaincre son correspondant que ce qu'il a observé n'est rien d'autre que la bactériodite charbonneuse. Pasteur soutient qu'il y a identité entre la bactériodite du charbon et le bâtonnet de la fièvre puerpérale. Feltz doit reconnaître une erreur qu'il n'a nullement commise car les morphologies décrites sont diamétralement opposées : d'un côté des grains en chapelets, de l'autre des formes bacillaires allongées. Toutefois en 1880 Pasteur oubliera les critiques adressées à Feltz à propos des fièvres puerpérales, il affirmera qu'elles sont la conséquence du développement d'organismes se présentant sous la forme de longs chapelets de graines [12,13].

On attribue également à Pasteur une autre paternité, celle du pneumocoque. Dans la salive d'un enfant mort de la rage à l'Hôpital Sainte-Eugénie dans

le service d'Odilon Lannelongue, il constate en 1880 la présence d'un microorganisme déprimé en son milieu, entouré d'une sorte de gangue (la capsule ainsi dénommée plus tard) en forme de 8. Il inocule la salive et le mucus à un lapin qui ne présentera aucun symptôme de la rage. Il en conclut qu'il est en présence d'une maladie nouvelle qui se reproduit indéfiniment par inoculation en déployant les mêmes symptômes et montrant les mêmes lésions caractéristiques. La bactérie sera décrite plus précisément par Charles Talamon en 1882 comme l'agent de la pneumonie et nommée *Diplococcus pneumoniae* à Vienne en 1886, par l'autrichien Anton Weichselbaum. Elle porte maintenant le nom de *Streptococcus pneumoniae*.

3. Le choléra des poules

L'histoire du choléra des poules remonte à 1780. Le bacille en fut observé pour la première fois par Moritz, un vétérinaire alsacien, cité dans le Dictionnaire de médecine, de chirurgie et d'hygiène vétérinaires de L. H. J. Hurtrerd d'Arboval refondu par A. Zundel en 1875. La maladie était bien connue depuis deux siècles sous le nom de « typhus des poules » ou de « peste des volailles » ; elle faisait des ravages dans les élevages de gallinacées. L'un des symptômes caractéristiques était la diarrhée qui l'avait fait nommer « choléra des poules » lors de l'épizootie de 1835–1836. Son caractère contagieux avait été démontré en 1851 et la maladie avait été reproduite par l'inoculation de divers produits pathologiques. Elle fut étudiée en 1877 par des vétérinaires de Turin dont Sebastiano Rivolta et Edoardo Perroncito en 1878, puis par (Jean-Joseph) Henry Toussaint en 1879 à l'École vétérinaire de Toulouse.

En 1879, H. Toussaint obtint la première culture du bacille du choléra des poules à partir du sang en utilisant comme milieu de culture liquide de l'urine neutralisée mais échoua dans les subcultures. Il adressa à Pasteur une tête de coq qui lui permit de réussir cultures et subcultures en utilisant un bouillon de muscle de poule neutralisé par de la potasse et stérilisé à 110 °C. L. Pasteur reproduisit la maladie, toujours mortelle pour les poules, à condition d'utiliser des cultures jeunes. C'est au décours de cette expérimentation qu'il découvrit en 1880 le principe de l'atténuation par le simple vieillissement des cultures au contact de l'air. Partant en vacances, il laissa à Charles Chamberland le soin de repiquer

les cultures, nécessité obligatoire pour les cultures en milieu liquide. Mais Ch. Chamberland, passionné de pêche à la ligne, déserta le laboratoire un dimanche pour les bords de Seine et omit les repiquages. A son retour Pasteur faillit jeter ces vieilles cultures puis se ravisant il les injecta à une première poule qui survécut. Recommencant avec plusieurs poules, il obtint le même résultat : une maladie légère mais non mortelle. Il inocula ensuite avec une culture jeune deux lots de poules dont l'un avait reçu auparavant une vieille culture. Il constate la survie de ce dernier lot de poules et la mort de toutes les autres. Il comprit l'immense portée de cette constatation.

Reliant ces résultats à l'obtention en 1796 par le médecin anglais Edward Jenner d'une protection contre la variole par le cow-pox ou vaccine, il adopta le terme de vaccination « qu'il me soit permis d'employer le mot vacciner pour exprimer le fait de l'inoculation à une poule du virus atténué ». Dès lors Pasteur s'emploie à étudier divers procédés pour atténuer la virulence microbienne et appliquer la vaccination au plus grand nombre de maladies de nature infectieuse.

Le bacille du choléra des poules connaîtra une application inattendue : celle de la lutte biologique. Pasteur avait proposé au gouvernement australien de répandre des bouillons de culture sur la nourriture des lapins qui proliféraient en Nouvelle-Galles du Sud, mais celui-ci finalement renoncera à cette tentative. Pasteur l'expérimentera la même année à Reims chez madame Pommery. Celle-ci se désolait que de nombreux lapins creusant des terriers au-dessus de ses caves fassent tomber des voûtes des pierres qui endommageaient les bouteilles de champagne. Pasteur envoya son neveu Adrien Loir à Reims pour arroser les terriers avec ses bouillons de culture. Le lendemain on ne dénombrait plus aucun lapin vivant. Ainsi le choléra des poules a-t-il constitué la première arme bactériologique [14].

Le bacille du choléra des poules portera le nom de genre de *Pasteurella* donné en 1887 par le bactériologiste Count Trevisan en l'honneur de Pasteur qui lui-même en 1880 l'avait appelé *Bacterium cholerae galinarum*. Il compte plusieurs espèces dont la principale est *Pasteurella multocida*.

4. Le charbon

Au milieu du XIX^e siècle une maladie mortelle, le charbon (appelée anthrax par les Anglo-saxons),

s'attaque aux troupeaux d'ovidés mais également aux équidés et bovidés sans épargner l'homme. La maladie, dont le nom évoque la teinte noire que prend le sang des animaux charbonneux et les pustules sur la peau des sujets contaminés, a déjà fait l'objet de divers travaux. En 1850, Casimir Joseph Davaine avec le dermatologue Pierre Rayer a montré la présence d'un microorganisme dans le sang des animaux morts du charbon. Rayer fait la première description du bacille qui prendra plus tard le nom de *Bacillus anthracis*. Il décrit le résultat de l'inoculation du sang d'animaux charbonneux à des moutons sains et constate que le sang des animaux inoculés acquiert les mêmes caractéristiques que celui des moutons atteints initialement. Davaine montre en 1863 que le bacille peut se transmettre directement d'un animal à l'autre, il apporte ainsi la preuve que le bacille est bien l'agent causal de la maladie charbonneuse. C. Davaine montre en 1873 que le sang charbonneux dilué dans de l'eau perd sa virulence quand il est chauffé à 55 °C pendant 5 min. Au contraire, dans le sang séché les bactéries conservent leur pouvoir pathogène même à une température de 100 °C. Pasteur présente la possibilité d'un traitement curatif de cette maladie. R. Koch, en Allemagne en 1873, voit les mêmes organismes disposés en bâtonnets que Davaine en 1863 avait appelé « bactériidies ». Koch précise les éléments épidémiologiques du charbon animal. En 1874, il découvre la phase sporulée et ainsi le double mode de reproduction : soit par scission soit par la formation de spores. Koch réussira enfin la culture du bacille en 1876.

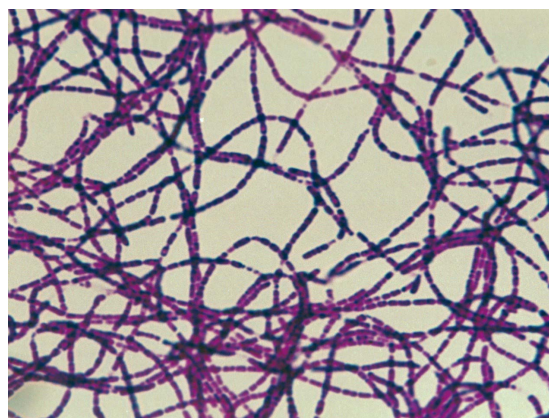


FIGURE 2. *Bacillus anthracis* (coloration de Gram Gx 1000, H. Monteil).

Le ministère de l'Agriculture demande au début de 1879 à Pasteur de se pencher sur cette terrible calamité. Pasteur savait depuis ses études sur les fermentations que les microorganismes responsables de la putréfaction étaient des organismes anaérobies vivant dans l'intestin à l'abri de l'oxygène. Après la mort, ces éléments pénètrent dans le sang privé d'oxygène, se développent et essaient dans différents organes; l'un d'eux, le vibrion septique, découvert par Pasteur, est particulièrement actif. De ces constatations Pasteur déduit que, si on inocule du sang charbonneux prélevé moins de 15 heures avant la mort et selon la température ambiante, on provoque la mort par le charbon de l'animal inoculé. En revanche, si l'on fait la même expérience avec le sang d'un animal charbonneux plus de 15 heures après sa mort, on provoque une septicémie mortelle mais pas le charbon. Pasteur, en collaboration avec Charles Chamberland et Jules Joubert, entreprend dès lors de préciser les conditions qui favorisent la croissance et la diffusion de la bactériémie du charbon. Il constate que si certains animaux sont plus ou moins réfractaires, les gallinacées le sont totalement. La culture du bacille du charbon est impossible au-dessus de 44 °C, or la température interne des oiseaux oscille entre 41 °C et 42 °C. En refroidissant les poules de 42 °C à 37 °C puis en les inoculant avec du sang charbonneux, Pasteur provoque leur mort. A l'inverse, en inoculant une poule refroidie puis en la réchauffant au moment où elle aurait dû succomber, il la sauve de la maladie.

Dans cette perspective on lui demande son avis sur le traitement du charbon des bovidés mis au point par un vétérinaire de Lons-le-Saunier M. Louvrier (l'animal est maintenu à une température élevée par des frictions, un liniment à base de térébenthine et des enveloppements chauds). Pasteur accompagné de Ch. Chamberland et E. Roux se rend dans le Jura : il ne peut conclure à l'efficacité du traitement mais il observe l'existence d'un état réfractaire chez les animaux guéris d'une première atteinte ou d'une inoculation antérieure. Ch. Chamberland de son côté en 1880 avait également pris part à la vérification de l'usage du vaccin anti-charbonneux du professeur à l'École vétérinaire de Toulouse, H. Toussaint, qui avait obtenu une atténuation à l'aide d'un antiseptique, le phénol (ce qui constituait une antériorité dans l'usage d'un antiseptique à cette fin).

En mai 1881, à Pouilly-le-Fort près de Melun, aura lieu la célèbre expérience publique de vaccination contre le charbon sur un ensemble de cinquante moutons dont les détails et le déroulement ont fait l'objet de longs développements hagiographiques [15]. Cette expérience couronnée de succès montra que tous les animaux non vaccinés étaient morts alors que les vaccinés avaient survécu. Cet événement eut un immense retentissement dans l'opinion et parmi les éleveurs, la vaccination fut par conséquent largement étendue.

Toutefois en avril 1881, avant d'établir le protocole de Pouilly-le-Fort, Chamberland et Pasteur avaient fait une expérience comparative entre le vaccin atténué par l'oxygène et celui traité par un antiseptique, le bichromate de potassium. Ils constatèrent que le deuxième était plus efficace. Pasteur l'utilisa à Pouilly-le-Fort mais dans les publications, il laissa penser que le succès était à mettre au crédit du vaccin atténué par l'oxygène. Adrien Loir [16] en 1938 confirma que c'était bien le vaccin atténué au bichromate qui avait été employé en lieu et place. Gerald L. Geisson [17] dans son étude critique de l'œuvre de Pasteur a longuement commenté cette interprétation des faits : Pasteur avait annoncé prématurément l'efficacité de son vaccin mais a ensuite dissimulé la réalité, ne voulant pas reconnaître la priorité du vaccin de Toussaint qui était en compétition.

5. Le rouget du porc

En 1877 un vétérinaire, Achille Mancuer de Bollène dans le Vaucluse, alerte L. Pasteur sur le mal rouge des porcs ou rouget qui avait tué plus de 20 000 porcs dans la vallée du Rhône.

Le bacille du rouget du porc est isolé pour la première fois par R. Koch en 1878 chez la souris inoculée avec un sang putréfié (*Bacillus muriseptica*). En 1882, l'allemand Friedrich Loeffler collaborateur de Koch, cultive la bactérie à partir des vaisseaux cutanés du porc. La même année, Pasteur avait proposé à son collaborateur Louis Thuillier d'étudier cette maladie dans la Vienne et avait trouvé un bacille identique chez des porcs morts du rouget. Isolé puis inoculé à des porcs, il provoquait le mal rouge. En novembre 1882, L. Pasteur en compagnie de L. Thuillier et d'A. Loir (aide-préparateur) se rend à Bollène.

Après avoir atténué la virulence du microbe par l'oxygène et lui avoir fait subir des passages successifs chez le lapin, il obtint un vaccin utilisable chez les porcelets de quatre à cinq mois en deux inoculations. Les vaccinés furent soumis durant un an à la surveillance du vétérinaire. Le 4 septembre, A. Mancuer écrivait à L. Pasteur : « il n'y aura bientôt plus à Bollène, à Saint Restitut, à Mondragon et dans tout l'arrondissement d'Orange que des porcs vaccinés qui demeurent vivants. C'est une réussite complète ».

La bactérie ne prendra sa dénomination définitive qu'en 1909 avec A.J.F Rosenbach : *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

6. Conclusion et perspectives

Louis Pasteur a marqué son époque par ses travaux en microbiologie, une première partie de son œuvre en ce domaine fut bactériologique. Le savant posera les bases de l'atténuation de la virulence bactérienne par les actions isolées et combinées de l'oxygène, du vieillissement, de la chaleur et d'agents chimiques. Ce sont ces constatations qui l'amènèrent à entreprendre la mise au point d'un traitement contre la rage, maladie mortelle touchant l'homme et les animaux, dont l'agent causal ne fut reconnu que plus tard comme un virus. Pasteur appliquera ses méthodes à l'atténuation des « virus » en utilisant le tissu nerveux des animaux comme « bouillon de culture ». Son expérimentation aboutira le 6 juillet 1885 à la vaccination du petit alsacien originaire de Villé, Joseph Meister mordu par un chien enragé, à l'aide de moelles de lapins avirulentes. Ces principes généraux seront largement appliqués dans l'élaboration d'anatoxines (toxines détoxifiées) de vaccins contre des infections bactériennes ou virales.

Il faut toutefois reconnaître que cette œuvre fut réalisée dans un contexte propice puisque de nombreux travaux en ce domaine avaient été menés parallèlement voire antérieurement, en France mais aussi à l'étranger. Pasteur parfois les ignora ou même les combattit vigoureusement avec passion. En bactériologie, on ne saurait ignorer les apports de Robert Koch qui, grâce à son assistant Walther Hesse et à son épouse Fannie, mit au point les milieux solides de culture (gélatine et agar) et d'isolement permettant d'obtenir des cultures pures. R. Koch décrit en outre, de nombreuses espèces bactériennes (bacille de la tuberculose — *Mycobacterium tuberculosis* —

1882; vibriion cholérique — *Vibrio cholerae*-1884). Il énonça le fameux postulat de Koch [18].

Louis Pasteur demeure aujourd'hui le créateur du concept montrant le rôle des micro-organismes à l'origine des maladies infectieuses. Promoteur de la vaccination par l'atténuation de la virulence de certains agents infectieux, il a ouvert la voie de la prophylaxie et de la protection de l'homme et des animaux. Louis Pasteur est considéré comme un bienfaiteur de l'humanité.



FIGURE 3. Le laboratoire de Pasteur : représentation d'une séance de vaccination contre la rage dans le laboratoire de l'École Normale, rue d'Ulm (ou une des annexes de la rue Vauquelin). Pasteur debout parmi la foule des curieux et des mordus dirige les inoculations réalisées par le Dr Grancher, professeur à la Faculté de Médecine. Ce tableau a été peint en 1886 par Laurent Lucien Gsell (parent de madame Pasteur), il orne un mur du hall de l'Institut de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg. (Photo H. Monteil).

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] L. Pasteur, *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1879, **8**, 483-494.
- [2] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1880, **90**, 1033-1044.

- [3] H. Monteil, *Hist. Sc. Méd.*, 2000, **34**, 141-146.
- [4] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 6, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1866, 115-125 pages.
- [5] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 10, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1866, 208-209 pages.
- [6] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 11, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1866, 225-229 pages.
- [7] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 18, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1867, 217-220 pages.
- [8] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 1, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1869, 1-4 pages.
- [9] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 3, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1869, 27-30 pages.
- [10] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 4, *Gaz. Méd.*, Strasbourg, 1869, 38-42 pages.
- [11] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1879, **88**, 1216-1217.
- [12] M. Pasteur Vallery-Radot, *Œuvres de Pasteur*, Masson, Paris, 1926, 4 tomes.
- [13] A. Perrot, M. Schwartz, *Le neveu de Pasteur ou la vie aventureuse d'Adrien Loir, savant et globe-trotter (1862-1941)*, Odile Jacob, Paris, 2020.
- [14] M. Pasteur Vallery-Radot, *Œuvres de Pasteur*, Masson, Paris, 1939, 7 tomes.
- [15] M. Vallery-Radot, *Pasteur, un génie au service de l'homme*, Pierre-Marcel Favre, Lausanne, 1985.
- [16] A. Loir, *A l'ombre de Pasteur*, Le mouvement sanitaire, Paris, 1938.
- [17] G. L. Geison, *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1995.
- [18] T. D. Brock, *Robert Koch, A Life in Medicine and Bacteriology*, ASM Press, Washington DC, 1999.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Gérard Orth

Pasteur and the veterinarians

Volume 345, issue 3 (2022), p. 71-81


Published online: 14 October 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.90>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Pasteur and the veterinarians

Pasteur et les vétérinaires

Gérard Orth^{® a}

^a Département de Virologie, Institut Pasteur, 25 Rue du Docteur Roux, 75724 Paris

Cedex 15, France

E-mail: gorth@pasteur.fr

Abstract. Pasteur's work on fermentations has variously influenced the conception that veterinarians had of the origin of virulent diseases. Jean-Baptiste Chauveau asserted as early as 1866 the specificity of contagious diseases and their exogenous origin. Henri Bouley was initially a supporter of the spontaneity of these diseases. He became an advocate of the germ theory when Pasteur unambiguously demonstrated the causal role of anthrax bacteria in 1877. Pasteur then had a fruitful collaboration with veterinarians during his work on chicken cholera, swine erysipelas, contagious pleuropneumonia and rabies. After Pasteur's experience at Pouilly-le-Fort, Henri Bouley and Edmond Nocard, a disciple of Pasteur, were strong advocates for the adoption of vaccinations by veterinarians and farmers. Nocard's work on various contagious animal diseases greatly contributed to the foundation of veterinary microbiology.

Résumé. Les travaux de Pasteur sur les fermentations ont diversement influencé la conception qu'avaient les vétérinaires de l'origine des maladies virulentes. Jean-Baptiste Chauveau a affirmé dès 1866 la spécificité des maladies contagieuses et leur origine exogène. Henri Bouley a d'abord été un partisan de la spontanéité de ces maladies. Il est devenu un défenseur de la théorie des germes quand Pasteur a démontré sans ambiguïté, en 1877, le rôle causal de la bactérie charbonneuse. Pasteur a ensuite eu une fructueuse collaboration avec des vétérinaires lors de ses travaux sur le choléra des poules, le rouget du porc et la péripneumonie contagieuse. Après l'expérience de Pasteur à Pouilly-le-Fort, Henri Bouley et Edmond Nocard, un élève de Pasteur, ont été les fervents avocats de l'adoption des vaccinations par les vétérinaires et les agriculteurs. Les travaux de Nocard sur diverses maladies animales contagieuses ont grandement contribué à fonder la microbiologie vétérinaire.

Keywords. Louis Pasteur, Veterinarians, Anthrax diseases, Henry Bouley, Jean-Baptiste Chauveau, Edmond Nocard.

Mots-clés. Louis Pasteur, Vétérinaires, Maladies charbonneuses, Henry Bouley, Jean-Baptiste Chauveau, Edmond Nocard.

Published online: 14 October 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

In his famous communication on "The theory of germs and its applications to medicine and surgery", Louis Pasteur recalled that his work on fermentations,

spontaneous generation, putrefaction and asepsis were at the origin of his research on contagious diseases [1]. The purpose of this article is

first to analyze the influence that these princeps discoveries had on the conception that veterinarians had of the origin of virulent diseases, before Pasteur showed in 1877 that the bacteridia of Davaine was indeed the agent of anthrax [2], and that he successfully carried out the first anti-anthrax vaccination experiment in 1881 [3]. This conception opposed the Veterinary School of Alfort and the Parisian elite dominated by Henri Bouley to the Veterinary Schools of Lyon and Toulouse, embodied by Jean-Baptiste Chauveau, Pierre-Victor Galtier and Henri Toussaint. The School of Alfort was initially in favor of the spontaneity of virulent diseases, while the Schools of Lyon and Toulouse were convinced, very early on, of the specificity and exogenous origin of contagious diseases [4, 5]. The purpose of this article is also to expose the role that Henri Bouley and Edmond Nocard then played in the acceptance of the germ theory and the implementation of vaccinations by rural veterinarians, in contact with breeders undergoing heavy economic losses due to epizootics [5, 6].

1. The Alfort school, the Parisian veterinary elites, and the germ theory

The Alfortian Eloi Barthélemy had established as early as 1823 that anthrax, one of the deadliest livestock diseases, was transmissible by inoculation to various animal species [7, 8]. On sime Delafond could have concluded from his work, as early as 1860, that the bacteridium played a specific role in the etiology of this zoonosis [9]. However, the teachers of Alfort, in the first place Henri Bouley and Gabriel Colin and their disciples, have long been spontaneists. They had ended up admitting the notion of contagion but considered that contagious diseases had an endogenous origin. These teachers exerted their influence within the Academy of Medicine and within the Central Society of Veterinary Medicine created in 1849. The *Recueil de médecine vétérinaire* and the *Bulletins et Mémoires de la Société Centrale* gave a national audience to the members of this Society [10]. André Sanson and Henri Bouley have devoted columns to debates on spontaneous generation and the nature of virulent diseases, without being convinced by Pasteur's theories [7, 10]. Henri Bouley converted to Pasteur doctrines in 1877. Edmond Nocard, his pupil, was a brilliant disciple of Pasteur. They attracted the support of the

Parisian veterinary elite, with the notorious exception of Colin [7]. Four figures stand out: Henry Bouley, On sime Delafond, Gabriel Colin and Edmond Nocard.

1.1. *Henry Bouley, a spontaneist who became an advocate of Pasteurian doctrines*

Henri Bouley (1814–1885), clinician, orator and popularizer of great talent, was a figurehead of veterinary medicine in the 19th century. His multiple responsibilities within education (General Inspector of Veterinary Schools, professor at the Natural History Museum), the Central Society of Veterinary Medicine (founding member), learned societies (Academy of medicine, Academy of sciences, Society of agriculture) and the veterinary press (Editor-in-chief of the *Recueil de Médecine Vétérinaire* since its creation) gave it a preponderant position very early on [7]. Bouley was initially a supporter of the spontaneity of virulent diseases. He wrote, among other things, “I have said and maintain that horse glanders is more often a spontaneous disease than a communicated disease... that it depends on the abnormal, extraneous conditions in which we force the horse to live, that exhausting work is one of the main causes” [7]. Having become a contagionist, Bouley was at the origin of the creation, in 1876, of the Consultative Committee on Epizootics and inspired the law on animal health policy of July 21, 1881 which changed the status of veterinarians [11]. Bouley converted to the germ theory in 1877, when Pasteur established without ambiguity, by the method of successive cultures, that the bacteridium was the agent of anthrax diseases. Having become a friend of Pasteur, he was the most fervent defender of the germ theory and vaccinations. He published, in the *Recueil de médecine vétérinaire* and the *Bulletins et Mémoires de la Société Centrale de médecine vétérinaire*, all the writings of Pasteur, those of his disciples and competitors (Chauveau, Toussaint and Galtier) and those of Colin, his opponent. He commented on them in his “Epistles” and criticized Colin's theories [7, 10]. Bouley promoted the election of Pasteur to the Central Society of Veterinary Medicine in 1880 [7]. Under his influence, veterinarians adhered with fewer reservations than physicians to Pasteurian ideas.

1.2. *On sime Delafond, on the way to specificity*

On sime Delafond (1805–1861), professor at Alfort, could have been the first to demonstrate the bacterial etiology of a disease [7, 8]. In charge of studying an epizootic of anthrax in Beauce, he had concluded that the disease resulted from an overly rich diet, before Rayer and Davaine observed “little filiform bodies” in the blood of anthrax sheep. Delafond undertook the study of these “little filiform bodies”. He actually has a detailed description and conducted many inoculation experiments on various animal species. He cultivated the anthrax agent in watch glasses, fifteen years before Robert Koch (1843–1910) obtained a pure culture from it and demonstrated its sporulated form. In presenting his work in 1860, Delafond affirmed the diagnostic and prognostic significance of the “baguettes”, but did not dare to conclude on their causal role [9]. What the physician Casimir Davaine (1812–1882) did in 1863, inspired by the work of Pasteur on the butyric ferment. Davaine thus provided the first proof of the microbial origin of a disease transmissible to humans [7, 8].

1.3. *Gabriel Colin, the irreducible adversary of Pasteur*

Gabriel Colin (1825–1896), an excellent physiologist from the School of Alfort, was an obstinate opponent of Pasteur from 1874, during debates aroused by the origin of putrefaction. An advocate of the spontaneity of contagious diseases, Colin disputed that bacteridium is the cause of anthrax. He opposed Pasteur on many occasions at the Academy of Medicine [7]. Pasteur has repeatedly expressed his feelings about Colin’s controversies [12]. Thus Pasteur wrote, after a discussion prompted by his work on the survival of bacteria in the soil, “Once again, there are a thousand ways to lead to error, and these are the ones that you always follow”. But Colin’s criticisms led Pasteur to experiments that confirmed his conclusions [12].

1.4. *Edmond Nocard, early disciple of Pasteur*

Edmond Nocard (1850–1903), an Alfortian teacher and clinician, was one of Pasteur’s most respected lieutenants [13]. An extraordinary experimenter, he founded veterinary microbiology. Nocard took part in the first anti-anthrax vaccination campaigns with Émile Roux and Charles Chamberland. He was

trained in the methods of nascent microbiology in Pasteur’s laboratory. Pasteur greatly benefited from his knowledge of veterinary medicine. Nocard participated in the mission to study cholera in Egypt during which Louis Thuillier (1856–1883) died of this disease. Nocard’s work on the agents of various contagious animal diseases (cow mastitis, bovine farcy, ulcerative lymphangitis in horses, bovine pleuropneumonia, psittacosis, etc.) brilliantly illustrated the Pasteurian method [13]. His collaboration with his friend Émile Roux (1853–1933) made it possible, among other things, to improve the culture of the tubercle bacillus and to achieve the first culture of a mycoplasma, the agent of bovine pleuropneumonia [14]. He contributed to the success of Roux’s work on anti-diphtheria serotherapy. The rules of prophylaxis and hygiene that Nocard deduced from his work on two animal diseases transmissible to humans, tuberculosis and glanders and their detection using tuberculin and mallein, had important consequences in France. Nocard obtained that bovine tuberculosis be added to the list of contagious diseases in 1888. The substance of Nocard’s work is contained in a masterful work, “Les maladies microbiennes des Animaux”, published with his pupil Emmanuel Leclainche [15].

2. **The veterinary schools of Lyon and Toulouse and Pasteurian theories**

Unlike the Alfortians, the teachers of the School of Lyon, followers of the experimental approach advocated by Claude Bernard, were quickly inspired by Pasteur’s work on fermentations and were contagionists and specificists. Among the followers of Pasteurian theories are Jean-Baptiste Chauveau, his pupils Saturnin Arloing and Henri Toussaint, and Victor Galtier [4, 7, 8]. These representatives of the Lyon school were competitors of Pasteur.

2.1. *Jean-Baptiste Chauveau, an emulator of Pasteur, a great head of school*

Jean-Baptiste Chauveau (1827–1917) was first a physiologist. He carried out pioneering work on the metabolism of living organisms and cardiac physiology and became a microbiologist from 1863 [16]. His work on the vaccinia and horsepox viruses led him to show the corpuscular nature of virulent agents, to

oppose Colin, and to conclude as early as 1866 that “virulent diseases have no other causes than contagion; this always proceeds from a special agent... whom vital spontaneity is powerless to create from scratch” [17]. Pasteur underlined the great interest of Chauveau’s experiments. In collaboration with his pupil Saturnin Arloing (1846–1911), Chauveau showed the inoculability of tuberculosis in calves by digestive contamination. He advocated the uniqueness of human and bovine tuberculosis, opposing Robert Koch, and recommended, as early as 1872, an inspection of meat for health purposes. Chauveau’s work on the relative resistance of Algerian sheep to anthrax led him to attribute immunity to “poisoning” by a toxic substance generated by bacterial proliferation [18]. A hypothesis in contradiction with the Pasteurian theory which postulated that immunity should reside “in the disappearance of some substance consumed in the life of the microbe” [8]. Chauveau was a great school leader. He provided constant support for the work of his favorite pupil, Henri Toussaint. We owe Arloing and Cornevin the discovery of the agent of symptomatic anthrax, *Bacterium chauvei*. Chauveau succeeded Bouley in various important functions and, like him, he was an emblematic figure in 19th century veterinary medicine.

2.2. *Pierre Victor Galtier, a pioneer in rabies studies*

Pierre Victor Galtier (1846–1908) undertook his work on rabies before the beginning of Pasteur’s studies [19]. Galtier demonstrated, as early as 1879, the transmissibility of rabies from dogs to rabbits by subcutaneous inoculation of rabies saliva [20]. He made the rabbit an animal of choice for the diagnosis of the disease. In 1881, he reported the possibility of immunizing sheep by intravenous inoculation with rabies saliva, without causing rabies. He claimed, incorrectly, that the nervous tissue of rabid animals did not contain virus detectable by rabbit inoculation. Pasteur opposed Galtier. He transmitted rabies to rabbits by intracerebral inoculation of rabies nerve material and reported the ineffectiveness of vaccination of dogs by intravenous injection of rabies nerve tissue. But Roux and Nocard then had to show that “the injection of rabies marrow into the veins of sheep does not give them rabies and gives them immunity” [21].

2.3. *Henri Toussaint, at the origin of the inactivation of microbes by an antiseptic*

Henri Toussaint (1847–1890), professor at the Veterinary School of Toulouse, was a respected competitor of Pasteur [7, 8]. Toussaint was the first to cultivate the bacterium responsible for fowl cholera, without obtaining successive cultures, unlike Pasteur, to whom he had sent the microbe. Pasteur was thus able to create his first vaccine, an attenuated bacterium which gives the disease without killing and protects against virulent inoculation, in accordance with the non-recurrence of contagious diseases [22]. After providing evidence of the parasitic nature of anthrax shortly after Pasteur, Toussaint proposed vaccination procedures using defibrinated anthrax blood inactivated by heat [23] or by an antiseptic (carbolic acid). He considered, like Chauveau, that his vaccines did not contain virulent bacteridia and that their activity resulted from a soluble bacterial substance. Pasteur quickly challenged the principle and effectiveness of the heat-inactivated vaccine [24] and Toussaint had to admit that the animals vaccinated according to his protocols had been vaccinated with attenuated and unkillable bacteridia. Henri Toussaint’s brilliant career remained unfinished, due to rapidly declining health. His pioneering work paved the way for the production of killed vaccines using antiseptics.

3. Pasteur and field veterinarians

Pasteur has benefited greatly from his collaboration with practicing veterinarians. They gave Pasteur the benefit of their clinical observations, provided him with samples, or housed inoculated animals [6, 8]. Pasteur took advantage of their knowledge of farms and rendering plants during his studies on anthrax in Brie and Beauce. After the success of the Pouilly-le-Fort and Chartres experiments in 1881, Bouley and Nocard mobilized veterinarians to confirm the effectiveness of anti-anthrax vaccination [6, 8, 25]. Mortality was about ten times lower in vaccinated sheep, despite some failures due to vaccine instability or insufficient attenuation [6, 8, 25]. Pasteur’s correspondence highlights the role played by Daniel Boutet, Hippolyte Rossignol, Achille Maucuer and Jean-Aim  Bourrel in his work [26].

3.1. *Daniel Boutet, a reference in terms of anthrax diseases*

Daniel Boutet (1819–1891), veterinarian in Chartres, was the one who knew best the anthrax diseases of domestic animals in the middle of the 19th century. Boutet participated with Rayer, Davaine and Delafond in the historical experiments on the causes of anthrax carried out in 1850, under the auspices of the Medical Association of Eure-et-Loir. He published a summary of these studies [27]. Boutet transmitted to Pasteur the blood which enabled him to carry out his first study on anthrax [7]. Shortly after the Pouilly-le-Fort experiment, Boutet organized a second successful public anti-anthrax vaccination experiment near Chartres [9,25,28]. Boutet was then an apostle of vaccination in Beauce [9,25].

3.2. *Hippolyte Rossignol, promoter of the Pouilly-le-Fort experiment*

Hippolyte Rossignol (1837–1919), veterinarian in Melun, had met the possibility of an anti-anthrax vaccination with skepticism. On his proposal, a first public vaccination experiment was organized in May 1881, on his farm in Pouilly-le-Fort, in the presence of many veterinarians [3]. Pasteur was thus able to demonstrate the effectiveness of his vaccine administered according to a protocol comprising two inoculations of bacteria differing in their degree of attenuation. This success prompted vaccination campaigns in Brie, under the impetus of Roux, Chamberland and Nocard. Pasteur then used the burial pits of dead unvaccinated sheep at Pouilly-le-Fort to study the role of worms in anthrax transmission [8]. Rossignol's collaboration with Pasteur continued until 1885, during work on bovine pleuropneumonia.

3.3. *Achille Maucuer, the instigator of Pasteur's work on swine erysipelas*

Achille Maucuer (1845–1923), veterinarian in Bollène (Vaucluse), was a direct collaborator of Pasteur [29]. Maucuer had drawn Pasteur's attention to swine erysipelas as early as 1877, but their collaboration did not begin until 1881, after the isolation of the swine erysipelas agent by Louis Thuillier (1856–1883). Pasteur and Thuillier stayed in Bollène twice.

It was in Bollène that Pasteur discovered that rabbits were sensitive to the swine erysipelas agent. Successive passages in rabbits then enabled him to obtain an attenuated virulent vaccine and, thus, to discover a new method of attenuating virulence [30]. It was in Bollène that Pasteur and Thuillier tested the effectiveness of this vaccine. Maucuer continued their work and studied the duration of the protection conferred. Pasteur repeatedly underlined the boundless zeal of Achille Maucuer and the warmth of his welcome [29].

3.4. *Jean-Aim  Bourrel, the expert on canine rabies*

Jean-Aim  Bourrel (1822–1892), veterinarian in Paris, was a specialist in canine rabies. He published a "Complete Treatise on Rabies in Dogs and Cats". Bourrel provided Pasteur with the dogs suffering from furious rabies and sullen rabies which enabled him to undertake his work on this disease in December 1880. He housed and observed dogs vaccinated by Pasteur then tested by trepanation or bite, in the aim of assessing the quality and duration of acquired immunity [19].

4. Conclusions

The conception that veterinarians had of the origin of virulent diseases was variously influenced by the work of Pasteur on fermentations. Jean-Baptiste Chauveau affirmed as early as 1866 the specificity of virulent diseases and their exogenous origin, while Henri Bouley was initially a supporter of the spontaneity of contagious diseases and their endogenous origin [5]. But Bouley became the strongest supporter of the germ theory when Pasteur published his "Study on Anthrax Diseases" [10]. Pasteur then continued his fruitful collaboration with veterinarians during his studies on gangrenous septicemia, septic vibrio, chicken cholera, swine erysipelas, contagious pleuropneumonia and canine rabies [12,26]. Bouley advocated vaccinations with veterinarians after Pasteur's experiments at Pouilly-le-Fort and Chartres [8,25]. He inspired the law on animal health policy, which gave veterinarians a monopoly on the prevention of epizootics and charged them with ensuring compliance with the rules of public health, by entrusting them with the meat inspection [11]. Edmond

Nocard, Pasteur's pupil, took over from Bouley. According to Émile Roux "Nocard took his part in the struggles which brought about the triumph of the microbial doctrines. No one has contributed more than him to getting veterinarians and farmers to accept Pasteurian vaccinations" [31]. And, after the founding of the Institut Pasteur, Camille Guérin, creator of

BCG with Albert Calmette, and Gaston Ramon, the inventor, among others, of toxoids, perpetuated the link uniting veterinarians to Louis Pasteur [13].

Conflicts of interest

The author declares no competing financial interests.

Version française

Dans sa célèbre communication sur « La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie », Louis Pasteur a rappelé que ses travaux sur les fermentations, la génération spontanée, la putréfaction et l'asepsie ont été à l'origine de ses recherches sur les maladies contagieuses [1]. Le propos de cet article est d'abord d'analyser l'influence qu'ont eu ces découvertes princeps sur la conception qu'avaient les vétérinaires de l'origine des maladies virulentes, avant que Pasteur ne montre en 1877 que la bactéridie de Davaine était bien l'agent du charbon [2], et qu'il ne réalise avec succès la première expérience de vaccination anti-charbonneuse en 1881 [3]. Cette conception a opposé l' cole vétérinaire d'Alfort et l'élite parisienne dominées par Henri Bouley aux écoles vétérinaires de Lyon et de Toulouse, incarnées par Jean-Baptiste Chauveau, Pierre-Victor Galtier et Henri Toussaint. L' cole d'Alfort a d'abord été favorable à la spontanéité des maladies virulentes, alors que les écoles de Lyon et de Toulouse ont été acquises, très tôt, à la spécificité et à l'origine exogène des maladies contagieuses [4, 5]. L'objet de cet article est aussi d'exposer le rôle qu'ont ensuite joué Henri Bouley et Edmond Nocard dans l'acceptation de la théorie des germes et la mise en œuvre des vaccinations par les vétérinaires ruraux, au contact des éleveurs subissant de lourdes pertes [5, 6].

1. L' cole d'Alfort, les élites vétérinaires parisiennes, et la théorie des germes

L'alforien Eloi Barthélemy avait établi dès 1823 que le charbon, l'une des maladies les plus meurtrières du bétail, était transmissible par inoculation à diverses espèces animales [7, 8]. Onésime Delafond aurait pu conclure de ses travaux, dès 1860, que la bactéridie jouait un rôle spécifique dans l'étiologie de

cette zoonose [9]. Cependant, les enseignants d'Alfort, en premier lieu Henri Bouley et Gabriel Colin et leurs élèves, ont longtemps été des spontanéistes. Ils avaient fini par admettre la notion de contagion mais considéraient que les maladies contagieuses avaient une origine endogène. Ces enseignants ont exercé leur influence au sein de l'Académie de médecine et au sein de la Société centrale de médecine vétérinaire cr e e en 1849. Le Recueil de médecine vétérinaire et les Bulletins et Mémoires de la Société Centrale ont donné une audience nationale aux membres de cette Société [10]. André Sanson et Henri Bouley ont consacré des chroniques aux débats sur la génération spontanée et la nature des maladies virulentes, sans être convaincus par les théories pasteuriennes [7, 10]. Henri Bouley s'est converti aux doctrines pasteuriennes en 1877. Edmond Nocard, son élève, a été un brillant disciple de Pasteur. Ils ont entraîné l'adhésion des élites vétérinaires parisiennes, à l'exception notoire de Colin [7]. Quatre figures se détachent : Henri Bouley, Onésime Delafond, Gabriel Colin et Edmond Nocard.

1.1. *Henry Bouley, spontan iste, devenu avocat des doctrines pasteuriennes*

Henri Bouley (1814–1885), clinicien, orateur et vulgarisateur de grand talent, a été une figure de proue de la médecine vétérinaire au XIX  siècle. Ses multiples responsabilités au sein de l'enseignement (inspecteur général des écoles vétérinaires, professeur au Muséum d'histoire naturelle), de la Société centrale de médecine vétérinaire (membre fondateur), de sociétés savantes (Académie de médecine, Académie des sciences, Société nationale d'agriculture) et de la presse vétérinaire (rédacteur-en-chef du Recueil de médecine vétérinaire depuis sa création)

lui ont conféré, très tôt, une position prépondérante [7]. Bouley a d'abord été un partisan de la spontanéité des maladies virulentes. Il a écrit, entre autres, « J'ai dit et je maintiens que la morve du cheval est plus souvent une maladie spontanée qu'une maladie communiquée . . . qu'elle dépend des conditions anormales, extra-naturelles dans lesquelles nous forçons le cheval à vivre, que le travail épuisant en est une des causes principales » [7]. Devenu contagionniste, Bouley a été à l'origine de la création, en 1876, du Comité consultatif des épizooties et a inspiré la loi sur la police sanitaire des animaux du 21 juillet 1881 qui a changé le statut des vétérinaires [11]. Bouley s'est converti à la théorie des germes en 1877, quand Pasteur a établi sans ambigüité, par la méthode des cultures successives, que la bactéridie était l'agent des maladies charbonneuses. Devenu un ami de Pasteur, il a été le plus fervent défenseur de la théorie des germes et des vaccinations. Il a publié, dans le Recueil de médecine vétérinaire et les Bulletins et Mémoires de la Société Centrale de médecine vétérinaire, tous les écrits de Pasteur, ceux de ses émules et concurrents (Chauveau, Toussaint et Galtier) et ceux de Colin, son adversaire. Il les a commentés dans ses «  p tres » et a pourfendu les théories de Colin [7, 10]. Bouley a promu l'élection de Pasteur à la Société centrale en 1880 [7]. Sous son influence, les vétérinaires ont adhéré avec moins de réserves que les médecins aux idées pasteurienues.

1.2. *Onésime Delafond, sur le chemin de la spécificité*

Onésime Delafond (1805–1861), professeur à Alfort, aurait pu, le premier, démontrer l'étiologie bactérienne d'une maladie [7,8]. Chargé d'étudier une épizootie de charbon en Beauce, il avait conclu que le « sang de rate » résultait d'un régime alimentaire trop riche, avant que Rayet et Davaine n'observent des « petits corps filiformes » dans le sang de moutons charbonneux. Delafond a entrepris l'étude de ces « petits corps filiformes ». Il a en fait une description détaillée et a procédé à de nombreuses expériences d'inoculation à diverses espèces animales. Il a cultivé la bactérie dans des verres de montre, quinze ans avant que Robert Koch (1843–1910) n'en obtienne une culture pure et ne mette en évidence sa forme

sporulée. En présentant ses travaux en 1860, Delafond a affirmé la signification diagnostique et pronostique des « baguettes », mais n'a pas os  conclure à leur rôle causal [9]. Ce qu'a fait, en 1863, le médecin Casimir Davaine (1812–1882), inspiré par les travaux de Pasteur sur le ferment butyrique. Davaine a ainsi apporté la première preuve de l'origine microbienne d'une maladie transmissible à l'homme [7,8].

1.3. *Gabriel Colin, l'adversaire irréductible de Pasteur*

Gabriel Colin (1825–1896), excellent physiologiste de l' cole d'Alfort, a été un adversaire opiniâtre de Pasteur dès 1874, lors de débats suscités par l'origine de la putréfaction. Partisan de la spontanéité des maladies contagieuses, Colin a contesté que la bactéridie soit la cause du charbon. Il s'est opposé à Pasteur à de multiples reprises à l'Académie de médecine [7]. Pasteur a exprimé de nombreuses fois le sentiment que lui inspiraient les controverses de Colin [12]. Ainsi Pasteur écrivait-il, après une discussion suscitée par son travail sur la survie de la bactéridie dans le sol, « Encore une fois, il y a mille chemins pour conduire à l'erreur, et ce sont ceux-là que vous suivez toujours ». Mais les critiques de Colin ont conduit Pasteur à des expériences qui l'ont conforté dans ses conclusions [12].

1.4. *Edmond Nocard, disciple de la première heure de Pasteur*

Edmond Nocard (1850–1903), enseignant et clinicien alfortien, a été l'un des lieutenants les plus respectés de Pasteur [13]. Expérimentateur hors du commun, il a fondé la microbiologie vétérinaire. Nocard a participé aux premières campagnes de vaccination anti-charbonneuse avec Émile Roux et Charles Chamberland. Il a été formé aux méthodes de la microbiologie naissante dans le laboratoire de Pasteur, rue d'Ulm. Pasteur a grandement bénéficié de ses connaissances en médecine vétérinaire. Nocard a participé à la mission chargée d'étudier le choléra en Egypte au cours de laquelle Louis Thuillier (1856–1883) est mort de cette maladie. Les travaux de Nocard sur les agents de diverses maladies animales contagieuses (mammites des vaches, farcin du bœuf, lymphangite ulcéreuse du cheval, péripneumonie bovine, psittacose . . .) ont

brillamment illustré la méthode pasteurienne [13]. Sa collaboration avec son ami Émile Roux (1853–1933) a permis, entre autres, d’améliorer la culture du bacille tuberculeux et de réussir la première culture d’un mycoplasme, l’agent de la péripneumonie bovine [14]. Il a contribué au succès des travaux de Roux sur la sérothérapie antidiphthérique. Les règles de prophylaxie et d’hygiène que Nocard a déduites de ses travaux sur deux maladies animales transmissibles à l’homme, la tuberculose et la morve et leur détection à l’aide de la tuberculine et de la mall ine, ont eu des conséquences importantes en France. Nocard a obtenu que la tuberculose bovine soit ajoutée à la liste des maladies contagieuses en 1888. La substance des travaux de Nocard est contenue dans un ouvrage magistral, « Les maladies microbiennes des animaux », publié avec son élève Emmanuel Leclainche [15].

2. Les écoles vétérinaires de Lyon et de Toulouse et les théories pasteurienues

A l’opposé des Alforiens, les professeurs de l’ cole de Lyon, adeptes de la démarche expérimentale prônée par Claude Bernard, se sont vite inspirés des travaux de Pasteur sur les fermentations et ont été des « contagionnistes, sp cifistes ». Parmi les adeptes lyonnais des théories pasteurienues figurent Jean-Baptiste Chauveau, ses élèves Saturnin Arloing et Henri Toussaint, et Victor Galtier [4, 7, 8]. Ces représentants de l’ cole lyonnaise ont été des concurrents de Pasteur.

2.1. Jean-Baptiste Chauveau, un émule de Pasteur, un grand chef d’ cole

Jean-Baptiste Chauveau (1827–1917) a d’abord été un physiologiste. Il a réalisé des travaux pionniers sur le métabolisme des organismes vivants et la physiologie cardiaque et est devenu un microbiologiste à partir de 1863 [16]. Ses travaux sur les virus de la vaccine et du horsepox l’ont amené à montrer la nature corpusculaire des agents virulents, à s’opposer à Colin, et à conclure dès 1866 que « les maladies virulentes n’ont pas d’autres causes que la contagion; celle-ci procède toujours d’un agent spécial... que la spontanéité vitale est impuissante à créer de toutes pièces » [17]. Pasteur a souligné le grand intérêt des expériences de Chauveau. En collaboration

avec son élève Saturnin Arloing (1846–1911), Chauveau a montré l’inoculabilité de la tuberculose à des veaux par contamination digestive. Il a prôné l’unicité des tuberculoses humaine et bovine, s’opposant à Robert Koch et a préconisé dès 1872 une inspection des viandes à but sanitaire. Les travaux de Chauveau sur la résistance relative des moutons algériens au charbon l’ont conduit à attribuer l’immunité à un « empoisonnement » par une substance toxique engendrée par la prolifération bactérienne [18]. Une hypothèse en contradiction avec la théorie pasteurienne qui postulait que l’immunité devait résider « dans la disparition de quelque substance consommée dans la vie du microbe » [8]. Chauveau a été un grand chef d’ cole. Il a apporté un soutien constant aux travaux de son élève préféré, Henri Toussaint. On doit à Arloing et Cornevin la découverte de l’agent du charbon symptomatique, *Bacterium chauvei*. Chauveau a succédé à son ainé Bouley dans diverses fonctions importantes et, comme lui, il a été une figure emblématique de la médecine vétérinaire du XIX  siècle.

2.2. Pierre Victor Galtier, un pionnier des études sur la rage

Pierre Victor Galtier (1846–1908) a entrepris ses travaux sur la rage avant le début des études de Pasteur [19]. Galtier a montré, dès 1879, la transmissibilité de la rage du chien au lapin par inoculation sous-cutanée de salive rabique [20]. Il a fait du lapin un animal de choix pour le diagnostic de la maladie. En 1881, il a rapport  la possibilité d’immuniser le mouton par inoculation intraveineuse de salive rabique, sans provoquer la rage. Il a affirmé, à tort, que le tissu nerveux d’animaux enragés ne contenait pas de virus décelable par inoculation au lapin. Pasteur s’est opposé à Galtier. Il a transmis la rage au lapin par inoculation intracérébrale de substance nerveuse rabique et a rapport  l’inefficacité d’une vaccination du chien par voie injection intraveineuse de tissu nerveux rabique. Mais Roux et Nocard devaient ensuite montrer que « l’injection de moelle rabique dans les veines des moutons ne leur donne pas la rage et leur confère l’immunité » [21].

2.3. *Henri Toussaint, à l'origine de l'inactivation des microbes par un antiseptique*

Henri Toussaint (1847–1890), professeur à l' cole vétérinaire de Toulouse, a été un concurrent respecté de Pasteur [7, 8]. Toussaint a, le premier, cultivé la bactérie responsable du choléra des poules, sans en obtenir des cultures successives, à la différence de Pasteur, à qui il avait adressé le microbe. Pasteur a ainsi pu créer son premier virus-vaccin, une bactérie atténuée qui donne la maladie sans tuer et protège contre une inoculation virulente, en conformité avec la non-récidive des maladies contagieuses [22]. Après avoir apporté des preuves de la nature parasitaire du charbon peu après Pasteur, Toussaint a proposé des procédés de vaccination utilisant du sang charbonneux défibriné inactivé par la chaleur [23] ou par un antiseptique (l'acide phénique). Il considérait, comme Chauveau, que ses vaccins ne contenaient pas de bactéridies virulentes et que leur activité résultait d'une substance bactérienne soluble. Pasteur a rapidement contesté le principe et l'efficacité du vaccin inactivé par la chaleur [24] et Toussaint a dû admettre que les animaux vaccinés selon ses protocoles l'avaient été par des bactéridies atténuées et non tuées. La brillante carrière d'Henri Toussaint est rest e inachevée, en raison d'une santé rapidement déclinante. Ses travaux pionniers ont ouvert la voie à la production de vaccins tués à l'aide d'antiseptiques.

3. Pasteur et les vétérinaires de terrain

Pasteur a tiré grand profit de sa collaboration avec des vétérinaires praticiens. Ils ont fait bénéficier Pasteur de leurs observations cliniques, l'ont pourvu en prélèvements, ou ont hébergé des animaux inoculés [6, 8]. Pasteur a tiré parti de leur connaissance des exploitations agricoles et des clos d'équarrissage lors de ses études sur le charbon en Brie et en Beauce. Après le succès des expériences de Pouilly-le-Fort et de Chartres en 1881, Bouley et Nocard ont mobilisé les vétérinaires pour confirmer l'efficacité de la vaccination anti-charbonneuse [6, 8, 25]. La mortalité a été environ dix fois plus faible chez les moutons vaccinés, en dépit de certains échecs dus   l'instabilité du vaccin ou à son atténuation insuffisante [6, 8, 25]. La correspondance de Pasteur met en valeur le rôle qu'ont joué Daniel Boutet, Hippolyte Rossignol, Achille Maucuer et Jean-Aimé Bourrel dans ses travaux [26].

3.1. *Daniel Boutet, une référence en matière de maladies charbonneuses*

Daniel Boutet (1819–1891), vétérinaire à Chartres, a été celui qui connaissait le mieux les maladies charbonneuses des animaux domestiques au milieu du XIX  siècle. Boutet a participé avec Rayet, Davaine et Delafond aux expériences historiques sur les causes du charbon effectuées en 1850, sous l'égide de l'Association médicale d'Eure-et-Loir. Il a publié un résumé de ces études [27]. Boutet a transmis à Pasteur le sang qui lui a permis d'effectuer sa première étude sur le charbon [7]. Peu après l'expérience de Pouilly-le-Fort, Boutet a organisé près de Chartres une deuxième expérience publique de vaccination anti-charbonneuse couronnée de succès [9, 25, 28]. Boutet a ensuite été un apôtre de la vaccination en Beauce [9, 25].

3.2. *Hippolyte Rossignol, promoteur de l'expérience de Pouilly-le-Fort*

Hippolyte Rossignol (1837–1919), vétérinaire à Melun, avait accueilli avec scepticisme la possibilité d'une vaccination anti-charbonneuse. Sur sa proposition, une première expérience publique de vaccination a été organisée, en mai 1881, dans sa ferme de Pouilly-le-Fort, en présence de nombreux vétérinaires [3]. Pasteur a ainsi pu démontrer l'efficacité de son virus-vaccin administré selon un protocole comportant deux inoculations de bactéridies différant par leur degré d'atténuation. Ce succès a suscité des campagnes de vaccination en Brie, sous l'impulsion de Roux, Chamberland et Nocard. Pasteur a ensuite utilisé les fosses d'enfouissement des moutons non vaccinés morts à Pouilly-le-Fort pour étudier le rôle des vers dans la transmission du charbon [8]. La collaboration de Rossignol avec Pasteur s'est poursuivie jusqu'en 1885, à l'occasion de travaux sur la péripneumonie bovine.

3.3. *Achille Maucuer, l'instigateur des travaux de Pasteur sur le rouget*

Achille Maucuer (1845–1923), vétérinaire à Bollène (Vaucluse), a été un collaborateur direct de Pasteur [29]. Maucuer avait attiré l'attention de Pasteur sur le rouget du porc d s 1877, mais leur collaboration n'a débuté qu'en 1881, après l'isolement de

l'agent du rouget par Louis Thuillier (1856–1883). Pasteur et Thuillier ont séjourné   Bollène à deux reprises. C'est à Bollène que Pasteur a découvert que le lapin était sensible à l'agent du rouget. Des passages successifs chez le lapin lui ont ensuite permis d'obtenir un vaccin virulent atténué et, ainsi, de découvrir une nouvelle méthode d'atténuation de la virulence [30]. C'est à Bollène que Pasteur et Thuillier ont éprouvé l'efficacité de ce vaccin. Maucuer a poursuivi leurs travaux et a étudié la durée de la protection conférée. Pasteur a souligné à diverses reprises le zèle sans borne d'Achille Maucuer et la chaleur de son accueil [29].

3.4. Jean-Aimé Bourrel, l'expert de la rage canine

Jean-Aimé Bourrel (1822–1892), vétérinaire à Paris, a été un spécialiste de la rage canine. Il a publié un « Traité complet de la Rage chez le chien et le chat ». Bourrel a procuré à Pasteur les chiens atteints de rage furieuse et de rage mue qui lui ont permis d'entreprendre ses travaux sur cette maladie en décembre 1880. Il a hébergé et observé des chiens vaccinés par Pasteur puis éprouvés par trépanation ou morsure, dans le but d'apprécier la qualité et la durée de l'immunité acquise [19].

4. Conclusions

La conception qu'avaient les vétérinaires de l'origine des maladies virulentes a été diversement influencée par les travaux de Pasteur sur les fermentations. Jean-Baptiste Chauveau a affirmé dès 1866 la spécificité des maladies virulentes et leur origine exogène, alors qu'Henri Bouley a d'abord été un partisan de la spontanéité des maladies contagieuses et de leur origine endogène [5]. Mais Bouley est devenu le plus fervent défenseur de la théorie des germes quand Pasteur a publié son «  tude sur les maladies charbonneuses » [10]. Pasteur a ensuite poursuivi sa fructueuse collaboration avec les vétérinaires lors de ses études sur la septicémie gangreneuse, le vibrion septique, le choléra des poules, le rouget du porc, la péripneumonie contagieuse et la rage canine [12, 26]. Bouley s'est fait l'avocat des vaccinations auprès des vétérinaires après les expériences de Pasteur   Pouilly-le-Fort et à Chartres [8, 25]. Il a inspiré la loi sur la police sanitaire des animaux, qui a donné aux vétérinaires le monopole en matière de

prévention des épizooties et les a chargés de veiller à l'observance des règles de la salubrité publique, en les chargeant de l'inspection des viandes [11]. Edmond Nocard, l'élève de Pasteur, a pris la relève de Bouley. Selon Émile Roux « Nocard a pris sa part des luttes qui ont amené le triomphe des doctrines microbiennes. Nul n'a plus contribué que lui à faire accepter par les vétérinaires et les agriculteurs les vaccinations pastoriennes » [31]. Et, après la fondation de l'Institut Pasteur, Camille Guérin, créateur du BCG avec Albert Calmette, et Gaston Ramon, l'inventeur, entre autres, des anatoxines, ont perpétué le lien unissant les vétérinaires à Louis Pasteur [13].

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêts à déclarer.

References

- [1] L. Pasteur, J. Joubert, C. Chamberland, "La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie", *Bull. Acad. Natl. Med.* **7** (1878), p. 432-453.
- [2] L. Pasteur, J. Joubert, "Etude sur la maladie charbonneuse", *C. R. Acad. Sci.* **84** (1877), p. 900-906.
- [3] L. Pasteur, C. Chamberland, E. Roux, "Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-le-Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse", *C. R. Acad. Sci.* **92** (1881), p. 1378-1383.
- [4] G. Ramon, "Ce que Pasteur doit aux vétérinaires et ce que la médecine vétérinaire doit à Pasteur", *Rec. Med. V t.* **112** (1936), p. 220-224.
- [5] L. Nicol, *L' pop e pastorienne et la médecine vétérinaire*, Chez l'auteur, Garches, 1974.
- [6] R. Rosset, "Pasteur et les vétérinaires", *Bull. Acad. V t. Fr.* **148** (1995), p. 405-414.
- [7] L. Nicol, "Pasteur et l'Académie vétérinaire", *Bull. Acad. V t. Fr.* **125** (1972), p. 545-565.
- [8] I. Strauss, *Le charbon des animaux et de l'homme. Leçons faites à la Faculté de médecine de Paris*, A. Delahaue et E. Lecrosnier, Paris, 1887.
- [9] O. Delafond, "A propos de la maladie régnante", *Rec. Méd. Vét.* **7** (1860), p. 726-788.
- [10] S. Rosolen, "Que trouve-t-on dans le Bulletin et Mémoires de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire au temps de Louis Pasteur ?", *Bull. Acad. V t. Fr.* **Janvier** (2022), article no. 175.
- [11] R. Hubscher, "L'invention d'une profession : les vétérinaires au XIXe siècle", *Rev. Hist. Mod. Contemp.* **43** (1996), p. 686-708.
- [12] L. Pasteur, in *Œuvres. Tome VI : Maladies virulentes, virus-vaccins et prophylaxie de la rage* (L. Pasteur Valléry-Radot, ed.), Masson, Paris, 1933.
- [13] G. Orth, J. L. Guénet, "L'oeuvre scientifique d'Edmond Nocard (1850–1903)", *Bull. Soc. Fr. Hist. Méd. Sci. V t.* **2** (2003), p. 100-110.

- [14] E. Nocard, E. Roux, "avec la collaboration de MM. Borrel, Salimbeni et Dujardin-Baumetz, Le microbe de la péripneumonie", *Ann. Inst. Pasteur* **12** (1898), p. 240-262.
- [15] E. Nocard, E. Leclainche, *Les maladies microbiennes des animaux*, Masson, Paris, 1896.
- [16] A. Arsonval, "Eloge funèbre de Jean-Baptiste Chauveau", *C. R. Acad. Sci.* **164** (1917), p. 65-66.
- [17] A. Chauveau, "Production expérimentale de la vaccine naturelle improprement appelée vaccine spontanée", *Bull. Acad. Natl. Med.* **34** (1866), p. 558-568.
- [18] A. Chauveau, "Du renforcement de l'immunité des moutons algériens, à l'égard du sang de rate, par les inoculations préventives. Influence de l'inoculation de la mère sur la réceptivité du fœtus", *C. R. Acad. Sci.* **91** (1880), p. 148-151.
- [19] R. Rosset, "Pasteur et la rage. Le rôle des vétérinaires : P. V. Galtier et J. A. Bourrel en particulier", *Bull. Acad. V t. Fr.* **58** (1985), p. 425-447.
- [20] P.-V. Galtier, " tudes sur la rage", *C. R. Acad. Sci.* **89** (1879), p. 444-446.
- [21] E. Nocard, E. Roux, "Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage, par injections intraveineuses de virus rabique", *Ann. Inst. Pasteur* (1888), p. 341-353.
- [22] L. Pasteur, "Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules", *C. R. Acad. Sci.* **90** (1880), p. 239-248.
- [23] H. Toussaint, "Procédé pour la vaccination du mouton et du jeune chien", *C. R. Acad. Sci.* **91** (1880), p. 303-304.
- [24] L. Pasteur, J. Chamberland, E. Roux, "De la possibilité de rendre les moutons réfractaires au charbon par la méthode des inoculations préventives", *C. R. Acad. Sci.* **92** (1881), p. 662-665.
- [25] C. Chamberland, *Le charbon et la vaccination charbonneuse d'après les travaux récents de M. Pasteur*, B. Tignol, Paris, 1883.
- [26] L. Pasteur, in *Correspondance, 1840-1895. Tome III : L'étape des maladies virulentes : virus-vaccins du choléra des poules, du charbon, du rouget, de la rage, 1877-1884* (L. Pasteur Vallery-Radot, ed.), Flammarion, Paris, 1951.
- [27] D. Boutet, "Résumé d'expériences sur les affections charbonneuses de l'homme et des principales espèces domestiques", *Bull. Acad. Natl. Med.* **17** (1852), p. 644-646.
- [28] L. Pasteur, "Une statistique au sujet de la vaccination préventive contre le charbon, portant sur quatre-vingt-cinq mille animaux", *C. R. Acad. Sci.* **95** (1882), p. 1250-1252.
- [29] D. Wrotnowska, "Le "rouget du porc". Pasteur et Achille Maucier", *Rev. Hist. Sci.* **26** (1973), p. 339-364.
- [30] L. Pasteur, L. Thuillier, "La vaccination du rouget des porcs à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie", *C. R. Acad. Sci.* **97** (1883), p. 1163-1169.
- [31] E. Nocard, *1850-1903. Discours prononcés à la cérémonie d'inauguration du monument élevé à sa mémoire*, Masson, Paris, 1906.

Louis Pasteur et les maladies des vers à soie : un regard épistémologique sur les recherches sur la pébrine

Louis Pasteur and the silk worm diseases: an epistemological view on the researches on pebrine

Claude Debru¹

1 Centre d'archives en philosophie, histoire et édition des sciences (UMS 3610 CNRS/École normale supérieure)

Correspondance :
45 rue d'Ulm, Paris
claude.debru@ens.fr

Résumé

Les travaux de Pasteur sur les maladies des vers à soie, de 1865 à 1870, ont constitué un tournant qui lui a permis de passer de la microbiologie à la médecine vétérinaire, puis à la médecine humaine. Une relecture épistémologique de l'histoire de ses recherches montre comment s'effectue le passage d'une conception erronée de la maladie dite pébrine à une conception justifiée comme maladie contagieuse due à un parasite. Ce passage a pu se produire par l'alliance de diverses méthodes utilisées avec constance, microscopie, statistique comparative, observations longitudinales des conséquences d'intoxications expérimentales, mises en évidence par l'autopsie de phénomènes jusqu'alors inconnus dans l'organisme malade,

cette dernière ayant apporté la preuve finale du caractère infectieux de la maladie.

Abstract

Pasteur's works on the silkworm diseases, from 1865 to 1870, were a turning point that allowed him to proceed from microbiology to veterinary and human medicine. Rereading the history of his research from an epistemological point of view allows to show the transition from an erroneous conception of the disease named pebrine to a justified conception of the disease as a contagious one due to a parasite. This transition could take place thanks to the alliance of various,

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

persistently used methods, such as microscopy, comparative statistics, longitudinal observations of the consequences of experimental intoxications, autopsy revealing previously unknown phenomena in the diseased organism. This last method brought the final proof of the infectious character of the disease.

Mots clés

autopsie, maladie contagieuse, intoxication expérimentale, microscopie, pébrine, statistique comparative

Keywords

autopsy, contagious disease, experimental intoxication, microscopy, pebrine, comparative statistics

Revisiter l'œuvre de Louis Pasteur (1822-1895) à l'occasion du bicentenaire de sa naissance est l'occasion de revenir sur sa propre pratique de méthodologies qui ont généralement caractérisé la biologie expérimentale moderne et ont donné lieu à des développements scientifiques majeurs, même s'ils n'étaient pas toujours sans antécédents et s'ils se situaient dans un contexte scientifique, celui du développement de la biochimie, où s'activaient un certain nombre de chercheurs. Pour autant, la carrière scientifique de Pasteur reste assez unique en son genre, par une sorte d'enchaînement naturel qui l'entraîne d'un thème à un autre, de la découverte de la dissymétrie, parfois dite « moléculaire », des produits organiques naturels à l'étude des fermentations, à celle des micro-organismes responsables des altérations qui peuvent en affecter les produits, comme le vin ou la bière, puis à celle des maladies animales, avant d'aboutir à la vaccination antirabique.

Parmi ces développements, les études sur les maladies des vers à soie ont formé un tournant dans la carrière de Pasteur. À la demande de l'empereur Napoléon III, inquiet pour l'économie viticole, il travailla pendant deux années, de 1863 à 1865, sur les maladies du vin, ce qui donna lieu, en 1866, à la publication de l'ouvrage *Études sur le vin* (1866).

C'est dans ce contexte que Pasteur fut également sollicité par les pouvoirs publics, inquiets pour la sériciculture méridionale qui était durement frappée par les maladies des vers à soie, et qu'il s'engagea, en 1865, dans des travaux nouveaux pour lui et de longue durée.

En effet, c'était la première fois que Pasteur, qui n'était ni biologiste ni vétérinaire, étudiait une épizootie. La résolution pratique des problèmes mal connus des mécanismes des maladies des vers à soie, problèmes déjà bien étudiés par ailleurs, en particulier par des chercheurs italiens, mais controversés, ainsi que l'établissement de techniques efficaces en vue d'enrayer la propagation de ces maladies, ont nécessité de la part de Pasteur six années de recherches intensives, entre 1865 et 1871, consacrées principalement à la maladie dite pébrine, travaux qui ne furent vraisemblablement pas étrangers à l'hémiplégie qui le frappa en 1868 et dont il ne se remit jamais complètement.

Ces recherches sur un terrain inconnu furent caractérisées par l'alliance de méthodes diverses d'observation et d'expérience et par le tournant, quelque peu tardif de sa part, d'une conception initialement erronée, celle d'une maladie constitutionnelle de l'organisme malade, à une conception justifiée, celle de la nature parasitaire de la pébrine, hypothèse déjà soutenue par d'autres chercheurs. Selon un jugement de Patrice Debré: « *C'est la chenille d'Alès qui a conduit Pasteur de la microbiologie à l'art vétérinaire et à la médecine* » (Debré, 1994, 239). Dans son introduction à la traduction anglaise de l'ouvrage de Pasteur Vallery-Radot, *La Vie de Pasteur* (1900), le clinicien canadien William

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Osler a écrit que la maladie des vers à soie a fourni à Pasteur « *une opportunité de première importance, qui non seulement a changé tout le cours de sa carrière, mais a eu une grande influence sur le développement de la science médicale. [...] L'histoire du brillant succès qui a suivi des années d'application à l'étude du problème sera lue avec un intérêt profond par tout étudiant en sciences* » (Osler, 1926, IX). C'est cet intérêt profond que nous souhaitons entretenir.

Style de la recherche et style de sa narration

Pour cela, c'est le style de la recherche de Pasteur, avec l'interaction fondamentale de l'observation et de l'expérience, leur progrès conjoint, l'évolution de l'interprétation, qui va nous occuper, en relisant, citant abondamment et commentant des textes rassemblés dans le tome IV des *Œuvres complètes* (Pasteur, 1926). Ce volume est principalement constitué par une relation *a posteriori* des travaux de Pasteur fondée sur ses notes de laboratoire rapportant les résultats de séries expérimentales et de discussions des résultats, à quoi s'ajoutent divers textes originaux d'articles ou de correspondances.

En prenant connaissance de ces textes, l'auteur de ces lignes, littéraire de lointaine origine et lecteur plus récent de Pasteur, a été frappé par la fermeté et la précision de son écriture, bon exemple de la qualité de l'écriture scientifique française du dix-neuvième siècle, avec sa recherche d'un maximum de concordance entre les mots et les choses, d'une désignation adéquate, mais non garantie, des observations, dans le contexte d'une terminologie mal fixée. Dans ces textes, la place tenue par le « raisonnement expérimental », cher à Claude Bernard, et par l'argumentation est frappante. La difficulté d'interpréter les résultats d'expériences systématiques, mais longtemps insuffisantes est sensible au lecteur actuel qui tente rétrospectivement de saisir la pensée de Pasteur. Cette difficulté rend compte à la fois de

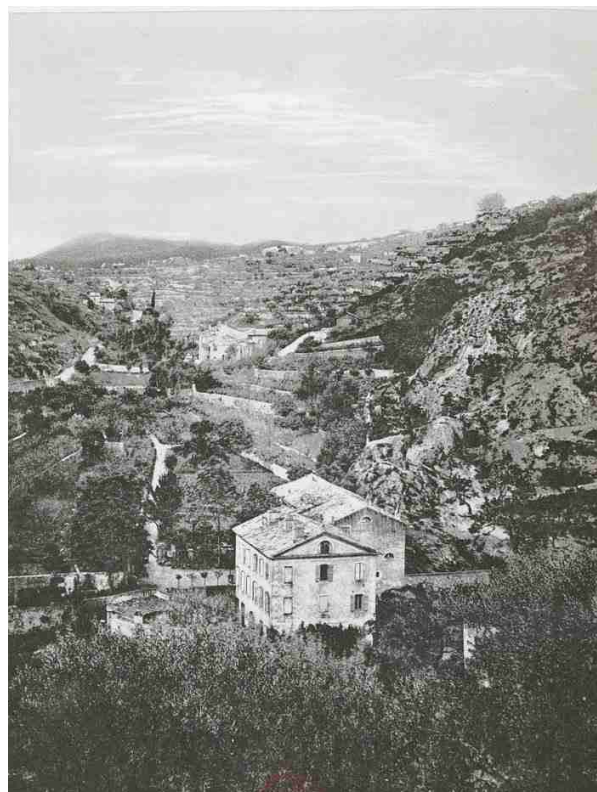


Figure 1. Habitation de Pont-Gisquet, près d'Alais, où ont été faites les expériences dont les résultats sont exposés dans l'ouvrage Etudes sur la maladie des vers à soie (BNF, Pasteur, 1870, 10).

la dynamique de la recherche, des hésitations sensibles d'un chercheur prisonnier d'idées préconçues, de son entêtement (effet d'une très forte personnalité, parfois assez assertorique), et de sa propre difficulté à corriger ses erreurs, ce qu'il ne finit par faire que sous la condition d'expériences répétées et suffisamment concluantes.

P. Debré rapporte une intéressante anecdote. Peu de temps après son arrivée à Alès, Pasteur rend visite à l'entomologiste Jean-Henri Fabre (1823-1915) en Avignon, qui lui donne des cocons que Pasteur examine pour la première fois. Fabre commente: « *Cette magnifique assurance me frappa. Ignorant chenille, cocon, chrysalide, métamorphose,*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Pasteur venait régénérer le ver à soie. Les antiques gymnastes se présentaient nus au combat. Génial lutteur contre le fléau des magnaneries, lui pareillement accourait à la bataille tout nu, c'est-à-dire dépourvu des plus simples notions sur l'insecte à tirer du péril. J'étais abasourdi; mieux que cela, j'étais émerveillé. [...] Encouragé par le magnifique exemple des cocons sonnait aux oreilles étonnées de Pasteur, je me suis fait une loi d'adopter la méthode ignorante dans mes recherches sur les insectes» (Debré, 1994, 207).

C'est bien une sorte de « méthode ignorante » que Pasteur a appliqué aux maladies des vers à soie. Comme l'a affirmé le chimiste et homme politique français Jean-Baptiste Dumas (1800-1884), qui avait convaincu un Pasteur fort réticent de se lancer dans l'aventure : « *Tant mieux que vous ne sachiez rien sur la question ; vous n'aurez d'autres idées que celles qui vous viendront de vos propres observations* » (Pasteur, 1926, 60).

L'observation, d'une théorie à l'autre

Très pragmatiquement, Pasteur s'est d'abord attaché à l'observation des métamorphoses subies par l'insecte *Bombyx mori* dans son cycle vital, qui comprend l'état de chenille ou « ver à soie », et des conditions favorisant ses maladies dans les magnaneries. Dans son ouvrage *La Vie des vers à soie*, le biologiste Jean Rostand (1894-1977) a écrit que le ver à soie est l'un des insectes « qui ont bien mérité de la science » (Rostand, 1943, 20). Il décrit ainsi le cycle vital du papillon *Bombyx mori* : à la suite de l'accouplement entre papillons mâle et femelle, la femelle pond des œufs fécondés, les « graines », qui se développent en chenilles (« vers à soie »), lesquelles se nourrissent des feuilles du mûrier. Au bout de quelques semaines, les chenilles filent un cocon soyeux dans lequel elles s'enferment pour se transformer en nymphes ou chrysalides, presque immobiles. Des nymphes sortent les

papillons mâles et femelles, qui, à peine échappés de leurs cocons, s'unissent et produisent la nouvelle génération. Ce sont les cocons qui forment la matière première pour l'industrie de la filature. L'élevage (ou « éducation ») des vers à soie constitue l'activité des magnaneries. Les vers montent sur des branches de bruyère où ils mangent avec avidité des feuilles de mûrier jusqu'à la production des cocons.

Tout en présentant systématiquement les travaux de nombreux autres observateurs, en particulier de l'entomologiste et embryologiste français Édouard-Gérard Balbiani (1823-1895) qu'il discute fréquemment, Pasteur reprend donc le problème *ab initio*, ne se fiant qu'à ses propres expériences. La nature parasitaire de la maladie, que Pasteur eut tant de mal à admettre, a été pourtant établie par Antoine Béchamp (1816-1908), médecin, chimiste et pharmacien qui en réclama la priorité par rapport à Pasteur, par Balbiani, par le zoologiste bavarois Franz von Leydig (1821-1908), par H. Frey et Hermann Lebert (Frey et Lebert, 1856, 389). Ces derniers naturalistes, dans une communication le 17 novembre 1856 à la Société de recherche naturaliste de Zurich, concluent à une maladie parasitaire, soumise aux influences climatiques générales, lesquelles ne peuvent être exclues.

Pasteur, qui n'était ni médecin ni biologiste, voyait pour sa part dans la pébrine une maladie interne, analogue au pus, ou aux granulations des cellules cancéreuses. Le zoologiste et anthropologiste français Armand de Quatrefages (1810-1892), qui a proposé les noms de « pébrine » ou maladie du poivre et « maladie de la tache », en raison des taches qui apparaissent sur les vers malades, y voyait d'une manière analogue une sorte de « gangrène intérieure » (Pasteur, 1926, 95). L'assimilation de la pébrine à une maladie interne n'était pas la seule erreur de Pasteur, qui a eu du mal à distinguer les différentes maladies des vers à soie. Les taches apparentes n'étaient pas le seul caractère de

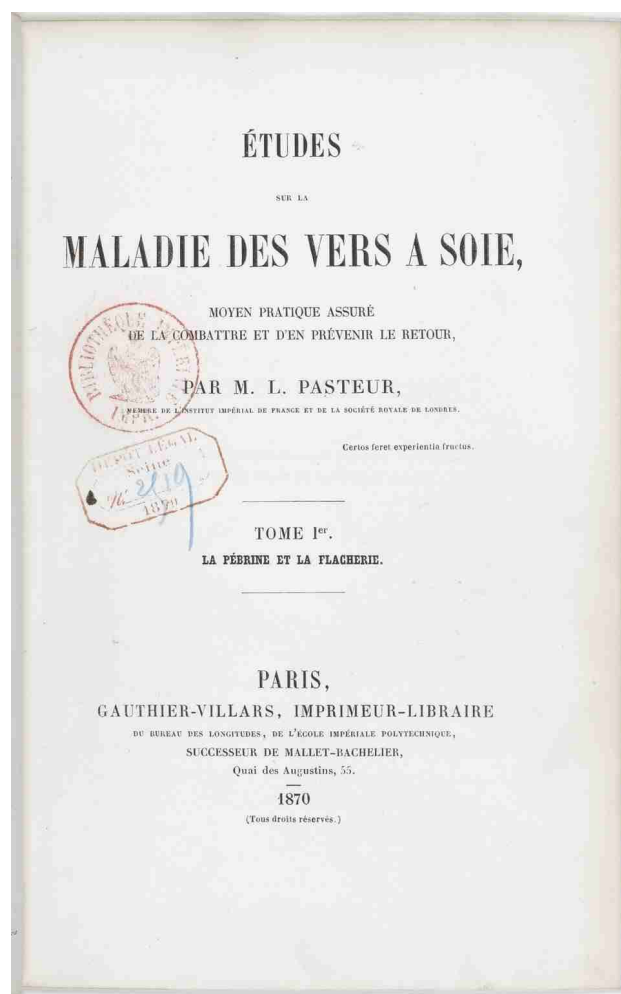
Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

la pébrine. S'y ajoutaient des corpuscules, visibles au microscope, vus de cette manière par l'entomologiste italien Emilio Cornalia (1828-1882), et observables tout au long du cycle de vie de l'insecte malade.

L'observation de ces corpuscules par des méthodes plus perfectionnées de préparation du matériau a été finalement l'un des éléments qui ont contraint Pasteur à adopter la théorie parasitaire, en se soumettant aux preuves quasiment irrécusables de l'identité entre la manifestation de la maladie et sa cause. La causalité a émergé par l'absorption de ce qui était d'abord conçu comme effet ou symptôme dans le cadre d'une conception interne de la maladie. Le corpuscule n'était plus signe ou effet, mais cause.

En effet, Pasteur a pu discerner dans les manifestations de la maladie certains objets dont la présence et, surtout, les propriétés comportementales (auto-reproduction des corpuscules) plaidaient en faveur de leur identification à la maladie elle-même et, par suite, à sa cause. S'imposait ainsi une conception du type d'un réalisme causal. En effet, d'une part, l'agent pathogène, le corpuscule lui-même, devenait toujours discernable comme marque constante de la maladie à partir d'un certain moment après une infection artificielle.

D'autre part, la propriété de multiplication des corpuscules observés dans les intestins (innovation expérimentale), puis dans l'ensemble de l'organisme infecté, a fini par convaincre Pasteur de leur nature d'organisme vivant, ce qu'il lia à la reconnaissance de leur nature parasitaire. Pasteur n'a pu effectuer cette révolution conceptuelle, longtemps appelée de leurs vœux par ses disciples, qu'après avoir longtemps erré, sans pouvoir établir sa conception préférée d'une maladie interne. À la décharge de Pasteur, il faut reconnaître que la confusion régnait partout, tant dans une pharmacopée aussi proliférante qu'inefficace que dans des observations qui furent entièrement reprises.



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Figure 2. L'ouvrage où Pasteur présente une synthèse de ses résultats (BNF, Pasteur, 1870, 21).

Comment contrôler la diffusion de la maladie

Trouver le moyen de produire des graines saines pour la sériciculture, tel était le problème pratique que Pasteur avait d'abord à résoudre (Pasteur, 1926, 47). Il est de fait que la solution de ce problème pratique, par une méthode de sélection de graines saines déjà envisagée dans son principe par M. Osimo à Padoue, a été acquise bien avant que Pasteur ait reconnu, pour sa part, la nature parasitaire

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

de la maladie. La solution de ce problème pratique a reposé sur l'examen des taches et des corpuscules, et de leur évolution au cours du cycle de vie de l'insecte, surveillant ainsi le développement de l'infection, ce qui permettait de sélectionner les graines saines à partir de papillons exempts de corpuscules (*cf. infra*).

Notons que la notion d'infection n'avait pas à l'époque le même degré de précision qu'aujourd'hui, restant proche de l'idée de souillure qui se répand. Au tout début de ses recherches, Pasteur s'est beaucoup intéressé aux conditions physiques dans les élevages : température, humidité, éclairage, saisonnalité, cherchant à établir une corrélation avec la maladie encore vue comme interne. L'étude de ces conditions de milieu l'amena à des jugements sur la « faiblesse » des graines, base pour sa pratique de sélection des graines indemnes.

Une diversité de méthodes pour aborder le problème théorique

Pasteur a fini par venir à bout du problème de la nature de la pébrine par la mise en œuvre concomitante de toute une panoplie de méthodes diverses, dont il n'avait certes pas l'exclusivité. L'usage systématique du microscope complété par l'usage du dessin, celui de la photographie préférée au dessin, car plus objective, celui de la photographie microscopique, ont permis de mieux établir la séméiologie. *« Chose digne de remarque et qui peut servir à montrer combien était urgente la nécessité d'études approfondies, faites avec esprit de suite, au milieu des populations intéressées, je rappellerai que les corpuscules des vers à soie étaient connus depuis 1849 ; [...] néanmoins, dans ce centre séricicole par excellence de la ville d'Alais, au sein d'un département dont la fortune agricole est presque entièrement dans la culture du mûrier, personne encore n'avait vu au microscope les corpuscules déjà tant étudiés ailleurs. À peine comptait-on dans toute la France quatre ou cinq*

personnes qui s'en étaient occupées » (Pasteur, 1926, 57). Une méthode particulièrement significative a été de présenter les observations (les siennes et celles d'autres observateurs) en y mettant de l'ordre sous forme de tableaux statistiques comparatifs, utilisant ainsi la méthode comparative que la simple observation, répandue chez les sériciculteurs locaux qui cherchaient plutôt à établir l'efficacité des remèdes, ne comprenait pas : *« Dans les essais tentés par les éducateurs pour juger de leur efficacité, il en est très peu où l'on ait senti la nécessité d'épreuves comparatives »* (Pasteur, 1926, 49).

Pasteur a également procédé à l'utilisation réglée de techniques de préparation et d'observation du matériau, préférables à d'autres dans certains cas, pour mettre en évidence la présence parfois inapparente des corpuscules dans l'organisme et leur multiplication, fournissant ainsi des arguments décisifs. Il a procédé à des analyses au cours du temps et du cycle de vie. Il a procédé à des intoxications expérimentales et à des autopsies. Il a multiplié les expériences en faisant varier les conditions expérimentales. Cet acharnement expérimental dans la recherche de preuves rapproche Pasteur de Claude Bernard. Que Pasteur (tout comme Claude Bernard dans ses travaux sur le curare) se soit longtemps trompé au début de ses expériences tient sans doute à la difficulté d'établir une interprétation solide de phénomènes au départ incomplètement observés. Comme il l'a écrit, *« dans les sciences expérimentales, la vérité ne peut être distinguée de l'erreur, tant qu'on n'a pas établi des principes certains par une observation rigoureuse des faits »* (Pasteur, 1926, 39).

Quelques grandes étapes de la recherche

Dans ce qui suit, nous ne pourrions examiner du point de vue méthodologique que quelques moments clés, grandes étapes du long

itinéraire de Pasteur: en premier lieu la démonstration du caractère contagieux de la maladie et la description de la marche de la contagion dans les stades du développement de l'insecte, puis les deux moments liés de l'admission du caractère parasitaire de l'infection et de la démonstration du phénomène d'autoreproduction des corpuscules. La présentation d'une démarche parfois très contournée ne pourra être que simplifiée.

« Lorsque j'arrivai à Alais, au mois de juin 1865, dès mes premières conversations avec les éducateurs qui pouvaient être le mieux informés, je fus surpris de l'incertitude générale des opinions. Personne n'avait eu, jusque-là, la patience de suivre des expériences précises pouvant conduire à un but connu et assigné à l'avance. On attendait du temps et des efforts d'autrui un remède aux souffrances. [...] Je résolus d'adopter une ligne de conduite bien différente. Concentrer mes observations sur un point déterminé, choisi le mieux possible, et n'en abandonner l'étude qu'après avoir établi quelques principes qui permissent d'avancer d'un pas sûr au milieu du dédale des idées préconçues, telle fut mon ambition » (Pasteur, 1926, 54-55).

Comment des observations incomplètes entraînent des erreurs d'interprétation

Nous allons examiner comment des observations, initiales mais nécessairement incomplètes, sur deux chambrées différentes ont pu orienter Pasteur vers des conclusions erronées, tout en indiquant un chemin à parcourir. « Pendant que je poursuivais mes premières études, une circonstance remarquable vint fixer mon attention. Dans la magnanerie où j'avais installé mes observations microscopiques, il y avait deux éducations: l'une achevée; l'autre offrant des vers après la 4^{ème} mue, et devant, sous peu de jours, monter à la bruyère. La première chambrée provenait de graines du Japon portant l'estampille de la Société d'acclimatation, l'autre

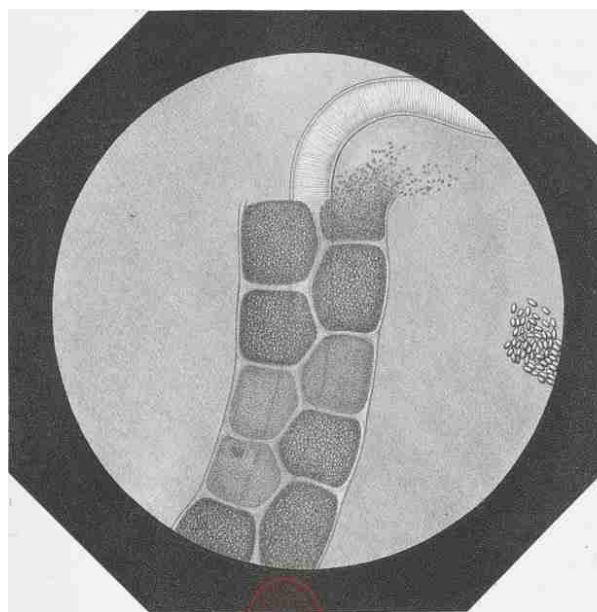


Figure 3. Portion antérieure d'une des glandes de la soie dans un ver très corpusculeux (BNF, Pasteur, 1870, 21).

de graines japonaises de reproduction, qui avaient été fournies par un enfant du pays. La première chambrée avait très bien marché, et on commençait pour ce motif un grainage portant sur 35 kg des cocons qu'elle avait produits. La deuxième chambrée, au contraire, avait la plus mauvaise apparence. Or, en examinant au microscope une multitude de chrysalides et de papillons de la chambrée qui remplissait de joie son propriétaire, j'y trouvai, pour ainsi dire constamment, les corpuscules dont je viens de parler, tandis que l'examen des vers de la mauvaise chambrée ne m'en offrait qu'exceptionnellement. Ces faits étaient-ils accidentels, propres seulement aux sujets des deux chambrées? En aucune façon. À mesure que je multipliai les observations microscopiques sur des sujets d'autres éducations, ces résultats prirent un caractère de plus en plus général. Je me crus dès lors autorisé à affirmer qu'une chambrée peut aller très mal sans que la majorité de ses vers montrent le caractère physique des corpuscules; qu'au contraire, une chambrée

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

peut aller très bien, et que tous ses papillons, même les plus beaux, peuvent contenir ces mêmes corpuscules. On comprend tout l'intérêt que devait offrir l'étude des cocons de la mauvaise chambrée. Dès leur apparition, je m'empressai de les observer, et successivement à leurs divers âges, d'abord les vers pendant qu'ils filaient, puis les chrysalides et enfin les papillons. Parmi les vers filant leur soie, bon nombre continuaient de ne montrer ni taches, ni corpuscules; mais dans les chrysalides, surtout dans les chrysalides âgées, les corpuscules étaient fréquents; enfin, pas un seul des papillons n'en était privé, et ils y étaient à profusion» (Pasteur, 1926, 58).

Quelle est donc la valeur du signe constitué par la présence des corpuscules manifestée à certains stades du cycle de vie (chrysalide, papillon) ? « Je pensai qu'il fallait conclure de ces faits, [...] que ce n'est pas dans le ver qu'il faut chercher les corpuscules, indices de l'affaiblissement de l'animal, mais dans la chrysalide, dans la chrysalide à un certain âge, et, mieux encore, dans le papillon. Sans doute, la constitution d'un ver peut être assez mauvaise pour que, déjà à l'état de ver, il montre abondamment les corpuscules, et qu'il ne puisse filer sa soie; mais il me paraissait que c'était là, en quelque sorte, une exception, et que, le plus souvent, les vers sont malades sans qu'il y ait de signe physique qui l'indique, et qu'il en est encore de même des chrysalides dans les premiers jours de leur existence, et que le caractère de la présence des corpuscules devient un indice manifeste du mal lorsqu'on le recherche dans les chrysalides âgées et dans les papillons» (Pasteur, 1926, 58).

Et Pasteur de poursuivre son raisonnement mêlant séméiologie et considérations pragmatiques: « Au point de vue de l'industrie, la maladie n'est redoutable qu'autant que le ver est assez affaibli pour qu'il ne puisse filer sa soie. Il importerait peu, à la rigueur, qu'une maladie affectât l'animal, s'il pouvait toujours faire son cocon. D'autre part, n'est-il pas logique d'admettre que le ver sera d'autant plus malade

dès l'origine, et plus éloigné ultérieurement de pouvoir monter à la bruyère, qu'il proviendra d'une graine issue de parents plus chargés de corpuscules au moment de la fonction de reproduction? En dehors du raisonnement, tous les faits m'avaient paru conduire à cette manière de voir, et j'arrivai à penser que la maladie devait être regardée comme affectant de préférence la chrysalide et le papillon, qu'en d'autres termes, c'est à cet âge de l'animal qu'elle se manifeste plus apparente, et sans doute aussi plus dangereuse pour sa postérité. Les faits et les considérations qui précèdent, exposés dans la Note que je présentai au Comice agricole d'Alais, le 26 juin 1866, et à l'Académie, au mois de septembre de la même année, donnaient à l'étude de la maladie une direction nouvelle; ils paraissaient conduire aux principes suivants: 1°) On avait tort de chercher exclusivement le signe du mal, le corpuscule, dans les œufs ou dans les vers; les uns et les autres pouvaient porter en eux le germe de la maladie, sans offrir de corpuscules distincts et visibles au microscope. 2°) Le mal se développait surtout dans les chrysalides et les papillons, c'était là qu'il fallait le rechercher de préférence. 3°) Il devait y avoir un moyen infaillible de se procurer une graine saine, en ayant recours à des papillons exempts de corpuscules. Je m'empressai d'adopter ce mode nouveau d'obtenir des graines pures, malgré l'état très avancé des éducations et des grainages au moment où mes études m'avaient conduit à l'essayer» (Pasteur, 1926, 59).

Ce texte, narration a posteriori, est révélateur de la coexistence de diverses causes d'erreur dans la conclusion pastoriennne, tout autant que de directions fructueuses. La présence des corpuscules dans les vers fut d'abord considérée comme un indice non obligatoire d'un état d'affaiblissement manifesté plus clairement dans les chrysalides et les papillons, ce qui impliquait une conception de la maladie à la fois essentielle à l'organisme porteur et évolutive. Mais ce texte suscite également deux autres commentaires. Un

regard rétrospectif (celui de Pasteur comme celui de son lecteur) y perçoit les prémisses d'une solution pratique, à savoir la sélection de papillons exempts de corpuscules pour produire des graines saines. Le même regard rétrospectif y perçoit la nécessité de poursuivre l'examen systématique de la présence des corpuscules tout au long du cycle de vie de l'insecte, ce qui n'est pas sans conséquences théoriques sur la nature de la maladie. Complexité de l'exploration pastoriennne, entrelacement de vues erronées, fondées sur des observations qui devaient s'avérer incomplètes, et d'une progression constante de la recherche.

Découvrir le mode de reproduction des corpuscules

Comme Pasteur l'indique le 9 décembre 1866, dans une lettre au zoologiste allemand Franz von Leydig, pour qui les corpuscules de vers à soie sont des parasites se reproduisant comme tels : « *Toutes mes recherches pour découvrir un mode de reproduction des corpuscules sont restées infructueuses. Les corpuscules des vers à soie me paraissent être des organites, des éléments anatomiques, des corps analogues aux globules du sang, du pus, de la féculé, en un mot à tous ces corps de l'organisme animal ou végétal qui, très réguliers de formes, sont organisés, mais non susceptibles de reproduction par génération. [...] L'apparition du corpuscule chez le ver à soie me semble procéder d'une transformation des tissus* » (Pasteur, 1926, 135).

Comment donc Pasteur est-il arrivé à une conclusion fort différente, à savoir que la maladie des vers à soie est une maladie qui se propage par contagion et est due à un parasite ? Cette démonstration n'a pu être effectuée que par étapes, l'interprétation des expériences n'étant nullement univoque.

La question est la suivante : « *La pébrine peut-elle se communiquer des vers malades aux vers sains, soit au contact, soit à distance ? On a fait,*



Figure 4. Vers sains (BNF, Pasteur, 1870, 101).

à ce sujet, beaucoup d'hypothèses et très peu d'expériences » (Pasteur, 1926, 100). Celles que Pasteur entreprend « *ne laissent aucun doute sur le caractère contagieux et infectieux de la pébrine* » (Pasteur, 1926, 102). « *Un de mes premiers soins, en 1866, a été de rechercher l'influence que pouvaient avoir les poussières des magnaneries pour la propagation du fléau. [...] En observant ces poussières au microscope, je fus surpris de l'effrayante proportion de corpuscules qu'elles renfermaient dans la plupart des cas, particulièrement lorsque les éducations avaient été détruites par la pébrine. [...] Dans le but de reconnaître si ces poussières peuvent servir à propager le fléau, je pris des vers très sains (circonstance qui m'était prouvée par la marche des lots témoins) et je leur donnai chaque jour un repas de feuilles saupoudrées*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

avec les poussières dont je viens de parler. La mortalité des lots à repas de poussières fut énorme, et elle se manifesta dès le second ou le troisième jour après le commencement de l'expérience» (Pasteur, 1926, 102-103). D'où la nécessité d'un nettoyage parfait des magnaneries, l'importance des questions d'hygiène.

Pourtant, Pasteur se refuse à tirer de ces observations certaines conclusions. « Il paraît naturel de conclure des observations précédentes que la maladie est contagieuse et que les poussières des magnaneries chargées de corpuscules à la veille d'une campagne nouvelle peuvent provoquer une grande mortalité dans les éducations. Toutefois, nous verrons que ce serait une erreur grave que de rapporter à la pébrine la maladie communiquée par les poussières dont il s'agit. Je démontrerai bientôt que les corpuscules de ces poussières sont des organismes sans vie, incapables de se reproduire, et que c'est pour ce motif que les vers morts dans les expériences que je viens de résumer n'étaient point corpusculeux. La maladie inoculée par ces poussières était la maladie des morts-flats » (Pasteur, 1926, 103-104).

Il s'agit de la deuxième maladie du vers à soie, la flacherie, longtemps mal distinguée par Pasteur de la pébrine. Il fallait donc poursuivre, multiplier les expériences. Quant à la démonstration annoncée, elle n'a pas eu lieu.

Dans une communication faite à l'Académie des sciences le 23 juillet 1866, qui a d'importantes conséquences pratiques, Pasteur décrit la présence ou l'absence des corpuscules dans la graine, le ver, la chrysalide, le papillon. « Pour décider de cette alternative, nous attendrons que la chrysalide soit sur le point de se transformer en papillon ; mieux encore, nous attendrons que le papillon soit sorti de son cocon, afin de l'étudier au microscope. S'il est corpusculeux, nous dirons que la graine dont il est issu, que le ver d'où il provient, que la chrysalide qui lui a donné naissance étaient malades, du moins très prédisposés à le devenir, ou que la

*maladie est survenue dans la chambrée pendant le cours de l'éducation. L'Académie doit voir clairement où je veux en venir. Elle doit pressentir la conséquence à laquelle je veux arriver. C'est que le papillon sain est le papillon non corpusculeux ; par suite, que la graine vraiment saine est celle qui provient de papillons non corpusculeux, et que l'on peut trouver dans la connaissance de ce simple fait le salut de la sériciculture. Il faut donc que toutes les observations concourent à établir que le papillon qui a des corpuscules est malade et que celui qui n'en a pas est relativement très sain » (Pasteur, 1926, 438). « Telles sont quelques-unes des observations qui me conduisent à proposer cette année le mode de grainage que j'avais déjà indiqué un peu timidement l'an dernier. Pour faire à coup sûr de la bonne graine, adressons-nous d'abord aux papillons non corpusculeux » (Pasteur, 1926, 440). Les expériences de Pasteur l'ont donc conduit, entre autres, à proposer une méthode de sélection (cf. *supra*) qui va améliorer le rendement de la sériciculture, alors même qu'il n'avait pas encore admis la vraie nature parasitaire de la maladie et qu'il ne pouvait pas rassembler toutes les pièces du puzzle.*

Comment Pasteur a-t-il été amené à changer d'avis, et à admettre que les corpuscules sont des causes, non des effets ou des signes ? S'étant livré à une critique serrée de certains auteurs (Balbiani ou auteurs italiens) qui l'ont critiqué lui-même, Pasteur remarque : « Il est des sujets qu'il vaut mieux aborder l'esprit libre d'idées préconçues et sans la connaissance des travaux qui les concernent, alors que la part n'a pas encore été faite entre les vérités et les erreurs que ces travaux renferment » (Pasteur, 1926, 63).

Et il ajoute : « Contrairement aux assertions de ces observateurs, nous verrons que le corpuscule est un organisme d'une nature particulière, qui ne se trouve chez les vers, dans les chrysalides et dans les papillons, que s'il a été introduit dans le corps de l'insecte, soit par la nourriture, soit par piqûre à l'aide

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

d'un objet qui en était recouvert. C'est donc une erreur de croire que les corpuscules sont normaux dans les vers à soie soumis à une diète prolongée, ou dans les papillons sains avancés en âge» (Pasteur, 1926, 63).

À la recherche de preuves

Les preuves accumulées par Pasteur dans plusieurs séries d'expériences à partir de 1867 relèvent principalement de deux registres : la contagion par la nourriture, l'examen anatomique des organismes infectés révélant la présence constante des corpuscules. «*Les premières notions propres à donner raison aux vues de M. Leydig, et à faire admettre que les corpuscules sont réellement une espèce parasite du genre psorosperme, se trouvent peut-être dans une publication faite par M. Tigri, professeur à Sienne. Elles ont été beaucoup mieux précisées ultérieurement par M. Balbiani en 1866. [...] J'ai donné beaucoup d'attention à ce difficile sujet d'études, et M. Duclaux [Emile Duclaux (1895-1904), biologiste, médecin, chimiste, espérantiste], de son côté, dans les divers séjours qu'il a faits dans le Midi avec moi, a employé également un temps considérable dans cette recherche. L'exposé suivant est l'expression de notre commune opinion. [...] Nous adoptons l'opinion de Leydig, c'est-à-dire que les corpuscules nous paraissent rentrer dans le genre psorospermie de Müller ou dans un genre voisin, mais leurs modes de formation diffèreraient dans des points essentiels de celui que je viens de rappeler, d'après une publication de M. Balbiani*» (Pasteur, 1926, 137-138).

Pasteur, qui a procédé depuis longtemps à une description anatomique attentive et parfois exubérante des diverses formes de corpuscules, s'attache désormais à étudier les processus de la contagion, étant donné que le caractère contagieux de la maladie des corpuscules lui paraît indubitable (Pasteur, 1926, 105). Il étudie le cours temporel de la maladie, au long de plusieurs semaines, à la

suite de l'infection de vers sains par des corpuscules de papillons malades, et procède à des examens microscopiques.

La première d'une série d'expériences, débutée le 16 avril 1868, donne lieu à l'observation suivante :

«Le 10 mai, un ver de belle apparence est arrivé à maturité. Je ne vois sur sa peau aucune tache de pébrine, même à la loupe. Je le place sur la bruyère, mais il en descend bientôt et va se fixer dans un coin du panier où je le vois faire tous les mouvements d'un ver en train de filer son cocon. Pendant vingt-quatre heures, je l'observe à maintes reprises, et je le vois constamment occupé au même mouvement, mais, chose étrange, pas le moindre fil de soie n'est sorti de sa filière. Alors j'en fais l'autopsie et je trouve la glande de la soie entièrement remplie de corpuscules. Il n'y a pas la plus petite portion de cet organe qui offre la moindre transparence; dans toute sa longueur il est blanc, porcelaine. Le 11 mai, il ne reste plus que six vers vivants dans le panier des contagionnés [...] il n'en est pas dont tous les tissus ne soient remplis de corpuscules. Dans le panier du lot témoin, la montée à la bruyère a commencé le 8 mai; le 11, tous les vers filent leur soie, un seul est mort depuis le début de l'expérience. Plus tard, on a étudié les papillons nés de ces vers; tous, à l'exception de deux, se sont montrés exempts de corpuscules» (Pasteur, 1926, 109).

D'autres expériences suivent. «*L'examen de tous les vers dans les essais dont nous venons de parler a été faite avec un soin minutieux, tissu par tissu, organe par organe. [...] En opérant de cette manière, s'il existe des corpuscules, même en petit nombre, on parvient à les découvrir. Mais, supposons qu'au lieu d'agir ainsi, on ait broyé le ver tout entier dans un peu d'eau pour examiner ensuite une goutte de la bouillie au microscope. Ce serait miracle, dans de telles conditions, que d'y rencontrer les corpuscules, tant ils sont rares dans les premiers temps de*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

leur développement. Eh bien, l'examen des chrysalides ne peut être fait qu'en les broyant intégralement» (Pasteur, 1926, 111).

Des données nouvelles

Poursuivant ce type d'expériences de contagion par la nourriture infectée, en suivant l'apparition des corpuscules tant dans les vers que dans les chrysalides et les papillons, Pasteur parvient à la conclusion suivante: «*Les expériences précédentes jettent une vive lumière sur la maladie qui nous occupe, et permettent de se rendre un compte exact de sa funeste influence dans les éducations» (Pasteur, 1926, 116).* En effet, en introduisant l'autopsie des vers ou des chrysalides, Pasteur recueille des données nouvelles et insoupçonnées de ceux qui s'en tiendraient à des observations de surface. «*Lorsque je commençai mes études sur la maladie des corpuscules, la recherche de ces petits corps dans la chrysalide et le papillon était complètement négligée. Les personnes, en très petit nombre, surtout en France, qui connaissaient le parasite, concentraient leur attention sur les œufs ou sur les vers. Quand on voulait savoir si, dans une chambrée, les vers étaient malades, on examinait au microscope une goutte de sang d'un certain nombre d'entre eux, et, suivant qu'on voyait ou non des corpuscules, on jugeait que les vers étaient malades ou sains» (Pasteur, 1926, 73-74).* Plus loin, il ajoute: «*Nous voyons, en outre, combien il était illusoire de rechercher la maladie dans les vers par le caractère des taches ou par l'examen des corpuscules dans une goutte de sang, comme on le faisait généralement lorsqu'il s'agissait de décider si l'éducation serait propre à la reproduction. Chrysalides et papillons peuvent être chargés de corpuscules et les vers qui leur ont donné naissance ne pas offrir la moindre tache de pébrine, ni déceler le parasite aux yeux les plus exercés. Quant à la contagion du mal, non seulement elle est indiscutable, mais ses effets sont immenses, incalculables, car on peut admettre que, dans une éducation*

quelconque, tous les papillons corpusculeux le sont précisément par le fait de la contagion» (Pasteur, 1926, 118-119).

Rapportant une nouvelle série d'expériences d'examen microscopique de l'intestin de vers contagionnés par l'ingestion de broyats de vers corpusculeux, effectuées à partir du 24 avril 1869, Pasteur conclut: «*Par les observations dont je viens de rendre compte, on voit que le mode de division par scission, indiqué par le Dr. Lebert et constaté par moi avec plus de certitude en 1867, n'est qu'un des modes de propagation des corpuscules. En entrant dans tous les détails qui précèdent, j'ai eu principalement pour but de faire comprendre au lecteur la marche habituelle de la contagion, sa lenteur au début, les particularités qu'elle offre dans divers organes, et dans un même organe avec le temps, et surtout le genre d'observations par lequel M. Duclaux et moi nous avons réussi à fixer nos opinions sur les divers modes de multiplication des corpuscules» (Pasteur, 1926, 149-150).* La lenteur de la contagion a été en effet un obstacle important à la compréhension de ce processus dans son ensemble.

Le 24 avril 1867, depuis Alès, Pasteur avait écrit à Jean-Baptiste Dumas l'importante lettre suivante: «*M. Leydig, dès 1853, avait assimilé les corpuscules à des psorospermies, et cette opinion a été soutenue récemment par M. Balbiani. Comme ces parasites ont, paraît-il, un mode de génération exceptionnel, qui n'a rien de commun avec ceux que je viens de rappeler, j'ai dû chercher à contrôler les descriptions de M. Balbiani. Je n'y ai point réussi; mais ces études nouvelles m'ont offert l'occasion de constater rigoureusement la génération des corpuscules par scissiparité, tout au moins dans les circonstances que je vais indiquer. Lebert, en 1856, avait admis l'existence de ce mode de génération des corpuscules, tout en n'étant que médiocrement satisfait lui-même de ses preuves, et, depuis lors, personne à ma connaissance n'avait pu voir le nombre considérable de corpuscules en voie de division qu'aurait exigé l'existence d'un*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

pareil développement de ces petits corps. S'ils se multiplient, disait-on, par scissiparité à la façon des vibrions, etc., comment ne voit-on pas toujours, dans le champ du microscope, parmi des milliers de corpuscules, bon nombre de corpuscules doubles, triples, ou prêts à le devenir? Telle était l'objection, et, comme à beaucoup d'observateurs, elle m'avait paru irréfutable. Mais je viens de reconnaître qu'il est très facile de rencontrer, en nombre immense, des corpuscules à tous les états d'une division spontanée. Il suffit de considérer la tunique interne de l'estomac des vers corpusculeux. Je ne veux rien préjuger encore sur le mode de formation des corpuscules des autres tissus; mais à coup sûr, dans la tunique interne de l'estomac, les corpuscules se forment par scissiparité, perpendiculairement au grand axe» (Pasteur, 1926, 498-499). Pasteur ajoute l'observation dans les corpuscules de noyaux qui se divisent en même temps qu'eux. Cette lettre à Dumas est le témoignage d'une étape clé de la réflexion de Pasteur.

Une fois admise, finalement, la nature vivante des corpuscules comme parasites, Pasteur n'a donc eu de cesse d'effectuer ses propres expériences en vue de décrire le processus de reproduction des corpuscules dans l'organisme infecté, se réappropriant, en quelque sorte d'autorité, le sujet. On ne saurait contester l'honnêteté de la démarche expérimentale pastoriennne, parfois mise en cause par certains historiens concernant l'expérience de Pouilly-le-Fort de vaccination anti-charbonneuse (Geison, 1995). Pasteur a multiplié les hypothèses et les expériences, a poussé toujours plus loin l'investigation, jusqu'à acquérir une certitude. L'exemple de Pasteur montre aussi éloquemment que l'erreur, comme moment positif de la recherche de la vérité, fait partie du progrès scientifique.

Le philosophe catholique Jean Lacroix, longtemps chroniqueur au *Monde*, y a publié en 1967 une recension de l'ouvrage de François Dagognet, *Méthodes et doctrines dans l'œuvre de Pasteur* (Presses universitaires de France, 1967), dans laquelle il écrit, s'agissant de

Pasteur : «*La chimie même lui sert à faire le partage entre le vivant et le non-vivant et à dégager l'existence de ce qui dépasse la chimie. Ultime paradoxe, qui n'est que le même porté aux extrêmes limites, ce génie n'a rien découvert de franchement nouveau. Bien avant Pasteur, microbes et vaccins par exemple sont connus ou utilisés. Mais la plupart des éléments qu'il re-découvre sont connus, épars, éparpillés; il a su les fonder, les replacer dans un ensemble qui les soutient et les assume. Plus et mieux qu'un expérimentateur, il est un organisateur de pensées, un constructeur, le champion d'une "vision du monde". Ses expériences, en quelque sorte il les déduit: il avance en bâtissant des expériences démonstratives. Puissance de l'idée! Si la pratique achève le savoir et le vérifie, elle porte aussi en elle des germes d'erreur. C'est sa doctrine qui a entraîné cet esprit ferme et rationnel dans un monde invisible et plein de contradictions. Certes, cette doctrine ne va pas sans erreur. Jamais le vrai et le faux n'ont été autant mêlés. Mais c'est avec elle qu'il avance* » (Lacroix, 1967, p. 9).

Par les temps actuels de pandémie et de graves questions climatiques, fréquenter l'œuvre de Pasteur revient aussi à illustrer et à défendre la méthodologie scientifique et l'importance pour la société de cette manière très particulière de poser des problèmes et d'inventer des solutions. C'est enfin retrouver le sens de l'ensemble qui relie tous les êtres vivants au milieu qu'ils forment et qui constitue leurs conditions d'existence.

Je remercie Hervé This et Nadine Vivier pour leurs conseils.

Références

Dagognet F. 1967. *Méthodes et doctrines dans l'œuvre de Pasteur*, Presses universitaires de France, Paris.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Debré P. 1994. *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris.

xxxxx

Geison G. 1995. *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton.

Lacroix J. 1967. *Pasteur*, Le Monde, 2 septembre 1967, 9.

Lebert H, Frey H. 1856. *Beobachtungen über die gegenwärtig im Mailandschen herrschende Krankheit der Seidenraupe, der Puppe und des Schmetterlings*, Naturforschende Gesellschaft in Zürich, 1, 374-389.

Osler W. 1926. *Introduction*. In Pasteur Vallery-Radot P, *The Life of Pasteur*, Garden City Publishing Co, New York, V-XXI.

Pasteur L. 1926. *Études sur la maladie des vers à soie*, In Pasteur Vallery-Radot (ed), *Œuvres de Pasteur*, tome IV, Masson, Paris (réédition de Pasteur L. 1870. *Études sur la maladie des vers à soie. Moyen pratique assuré de la combattre et d'en prévenir le retour. Vol. 1 La pébrine et la flacherie. Vol. 2 Notes et documents*, Gauthier-Villars, Paris).

Pasteur L. 1866. *Études sur le vin*, Victor Masson et fils, Paris.

Rostand J. 1943. *La vie des vers à soie*, Gallimard, Paris.

Vallery-Radot P. 1900. *La vie de Pasteur*, Hachette, Paris.

Edité par

Nadine Vivier

Rapporteurs

Hervé This

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique « Notes historiques » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

4 juin 2022

Accepté

10 septembre 2022

Publié

6 octobre 2022

Citation

Debru C. 2022. *Louis Pasteur et les maladies des vers à soie: un regard épistémologique sur les recherches sur la pébrine/Louis Pasteur and the silk worm diseases: an epistemological view on the researches on pebrine*, *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture*, 2022, 3, 1-14. <https://doi.org/10.58630/pubac.not.a2441>.



Claude Debru est membre de l'Académie d'agriculture de France et professeur émérite de philosophie des sciences au Centre d'archives en philosophie, histoire et édition des sciences (UMS 3610 CNRS / École normale supérieure).

Le financement des débuts de l'Institut Pasteur : analyse des souscriptions (1886-1891)

Financing the early years of the Institut Pasteur: an analysis of the fundraising campaign (1886-1891)

Gabriel Galvez-Behar¹

1 Université de Lille, CNRS, UMR 8529 - IRHiS - Institut de Recherches Historiques du Septentrion, F-59000 Lille, France

Correspondance :

*Domaine universitaire du Pont de Bois, 59653 Villeneuve d'Ascq cedex
gabriel.galvez-behar@univ-lille.fr*

Résumé

La création de l'Institut Pasteur de Paris, entre 1886 et 1888, constitue l'apogée de la carrière de Louis Pasteur, ainsi qu'une rupture dans l'organisation de la science en France. Les modalités de financement sont elles-mêmes originales, car elles reposent sur le lancement d'une souscription, souvent présentée comme un large mouvement populaire. L'analyse de différents états de cette souscription donne une image plus nuancée, mettant en lumière l'importance de certaines élites parisiennes – et en particulier la haute banque –, ainsi que le rôle de territoires en province où les travaux de Pasteur avaient pu être déjà mis à profit.

Abstract

The creation of the Pasteur Institute (Paris) between 1886 and 1888 was the high point of Louis Pasteur's career and a breakthrough in the organization of science in France. Its funding was itself original, being based on the launching of a subscription often presented as a large popular movement. The analysis of different statements on this subscription gives a more nuanced picture highlighting the importance of certain Parisian elites - and in particular the High Bank - as well as the role of territories in the provinces where Pasteur's work had already been put to use.

Mots clés

Institut Pasteur, histoire, financement

Key words

Pasteur Institute, history, funding

1. Introduction

Le développement des travaux de Louis Pasteur n'a pas seulement été le résultat d'un génie et d'un investissement individuels. La dimension collective de ces travaux a été soulignée depuis longtemps par l'historiographie et par la sociologie (Salomon-Bayet, 1986 ; Latour, 2001 ; Perrot et Schwartz, 2013). À cet égard, la création de l'Institut Pasteur de Paris, entre 1886 et 1888, peut apparaître comme un résultat de ce processus de recherche collective, résultat d'autant plus inédit qu'il se présente comme une organisation originale dans le contexte scientifique de l'époque (Morange, 1991 ; Löwy, 1994 ; Hage et Mote, 2008 ; Hage et Mote, 2010 ; Moulin, 2015). En effet, essentiellement dédié à la recherche, l'Institut Pasteur est créé sous une forme autonome des institutions universitaires ou académiques de l'époque. Dans une certaine mesure, on peut considérer que la création de l'Institut Pasteur marque l'avènement d'une nouvelle étape de l'institutionnalisation de la recherche scientifique en France.

Sa création repose notamment sur la mobilisation de ressources inédites, grâce à une souscription nationale et internationale qui renvoie à un autre aspect des travaux de Pasteur : leur dimension économique. Cette dernière a été mise en avant de diverses manières par l'historiographie, soit pour offrir une analyse démystificatrice des recherches pasteuriennes (Geison, 1995), soit pour insister sur l'ancrage des travaux de Pasteur dans l'économie de son temps (Carnino, 2014). Plus récemment, on a montré comment la défense de la propriété scientifique de Pasteur avait conduit ce dernier à articuler publications scientifiques et prises de brevets d'invention pour

laisser toujours ouverte la possibilité de collaborations industrielles, notamment autour de son brevet sur la bière de 1871 : Pasteur apparaît ainsi comme un véritable entrepreneur scientifique, mettant à profit l'ambivalence de ses travaux et réinvestissant les ressources obtenues grâce à ces derniers dans de nouvelles recherches (Galvez-Behar, 2018).

Ce modèle économique s'inscrit dans un contexte plus global de relative rareté des ressources financières publiques, qui encourage le recours à des financements philanthropiques, surtout pour développer des initiatives nouvelles (Paul, 1985 ; Fox, 2012). Or, comme le note Jean-Luc Marais, les libéralités en faveur des établissements d'enseignement ou des sociétés savantes restent relativement moins importantes que pour les établissements religieux ou de bienfaisance (Marais 1999). Il est cependant intéressant de remarquer que le lancement de la souscription pour l'Institut Pasteur se situe précisément au moment où les dons et les libéralités en faveur des sociétés savantes commencent à se développer de manière significative. L'objectif de cette note est de mieux comprendre les ressorts de la souscription lancée en 1886 pour financer la création de l'Institut Pasteur.

2. Matériel et méthodes

L'analyse du financement des débuts de l'Institut Pasteur repose sur l'étude de plusieurs sources détenues par les archives de l'Institut Pasteur.

2.1. Présentation des sources

Conservés sous la cote CAD REG par le pôle Archives du Centre de ressources en information scientifique de l'Institut Pasteur, les procès-verbaux du Conseil d'administration permettent de comprendre la mise en place et la gestion de la souscription. En toute rigueur, les documents se rapportant aux premières séances de cette instance sont, en fait, les comptes rendus du comité de patronage institué afin de créer

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

l'Institut qui, par définition, n'existe pas encore. En effet, pour faire face à la saturation du laboratoire de l'École normale supérieure, où Pasteur et son équipe procèdent à la vaccination contre la rage, l'Académie des sciences propose, le 1^{er} mars 1886, la création d'une commission destinée à hâter la création d'un « établissement vaccinal contre la rage » (Académie des sciences, 1886, 469). Une semaine plus tard, cette commission adopte le principe de création d'un tel établissement nommé « Institut Pasteur » et lance une souscription dont l'emploi des fonds est supervisé par un comité de patronage.

Ce dernier est composé de membres de l'Académie des sciences et de l'Institut, ainsi que de représentants du monde de la banque : Edmond Jurien de la Gravière, alors vice-amiral et membre de l'Académie des sciences ; Léon Athanase Gosselin et Joseph Bertrand, respectivement vice-président et secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences ; Louis Pasteur, Alfred Vulpian, Étienne-Jules Marey, Paul Bert, Charles Richet, Jean-Martin Charcot, Charles Mangon, Charles de Freyssinet, membres de la même académie ; Camille Doucet, secrétaire perpétuel de l'Académie française ; Henri Wallon, secrétaire perpétuel de l'Académie des inscriptions et belles-lettres ; Henri de Laborde, secrétaire perpétuel de l'Académie des beaux-arts ; Jules Simon, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences morales et politiques ; Pierre-Joseph Magnin, gouverneur de la Banque de France ; Albert Christophle, gouverneur du Crédit foncier ; Alphonse de Rothschild, membre de l'Institut ; Jules-Auguste Béclard, doyen de la Faculté de médecine de Paris, secrétaire perpétuel de l'Académie de médecine ; Paul Brouardel, professeur à la Faculté de médecine de Paris et président du Conseil consultatif d'hygiène publique de France ; et Joseph Grancher, professeur à la Faculté de médecine de Paris (Académie des sciences, 1886, 531-532).

Les premières séances consignées dans le registre sont donc celles de ce comité. L'Institut Pasteur ne prend une existence légale qu'à partir du 21 mai 1886, date à laquelle sont adoptés ses statuts sous la forme d'une société anonyme.

Suite à une remarque du Conseil d'État, ces derniers sont modifiés le 20 mai 1887 pour permettre à l'Institut d'obtenir la reconnaissance d'utilité publique. Entre-temps, l'Institut continue de percevoir des souscriptions qui font l'objet de mises au point régulières au sein du comité de patronage, devenu conseil d'administration, puis d'un bilan, qui constitue la deuxième source au fondement de cette note.

Le document intitulé *Résumé des souscriptions recueillies en France, en Alsace-Lorraine et à l'étranger* est conservé sous la cote DR.FND.1.

Ce document est composé de six parties :

- (1) un relevé du montant de la souscription à différentes dates (31 décembre 1886, 31 décembre 1887, 31 décembre 1888 et 26 juin 1899, date du document), indiquant le nombre approximatif des souscripteurs (plus de 100 000) ;
- (2) un relevé des souscriptions de certaines institutions (les Chambres parlementaires françaises, le gouvernement russe, le sultan de l'Empire ottoman, l'empereur du Brésil et Marguerite Boucicaut, dirigeante du Bon Marché) ;
- (3) la mention, sans montant, des souscriptions des conseils généraux et municipaux ;
- (4) une liste de 46 souscripteurs français ;
- (5) un relevé des montants souscrits en Alsace-Lorraine et dans des pays étrangers (5a) avec le détail de certaines souscriptions (5b) ;
- (6) le détail des souscriptions effectuées en Grande-Bretagne.

Plusieurs remarques peuvent être émises à propos de ce document. Tout d'abord, malgré sa date relativement précoce dans la vie de l'Institut, il porte sur une partie importante de la souscription, qui ralentit de manière très significative à partir de 1889. Lors de l'assemblée générale de l'Institut du 28 mars 1891, sont mentionnés les montants de la souscription au 1^{er} janvier 1890 (2 520 345,68 F) et au 1^{er} janvier 1891 (2 531 548,78 F). Enfin, il faut noter un décalage avec le montant évoqué par le gouverneur du Crédit foncier lors de l'inauguration de l'Institut Pasteur, le 14 novembre 1888. À cette date, Christophle

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

mentionne un montant de souscription de 2 586 680 francs (Christophle, 1888, 21). Le décalage peut s'expliquer par la prise en compte dans ce dernier montant des intérêts engendrés par le capital. Nous avons retenu comme montant de la souscription ceux qui figurent dans le document commenté. L'ensemble de ces données permet d'établir l'évolution de la souscription de son origine à 1891 (tableau 1).

Les 46 souscripteurs français mentionnés dans ce document représentent une partie très notable de l'ensemble. Leurs dons représentent 907 500 F soit 36,82 % du total arrêté au 26 juin 1889 (ou 35,85 % de l'ensemble arrêté au 1^{er} janvier 1891). Bien que ce document ne soit qu'un résumé de plus de 100 000 souscriptions répertoriées au *Journal officiel*, conformément à la décision de l'Académie des sciences, comme plus aucune souscription n'y figure plus à partir de 1889, on peut légitimement penser que la liste des 46 souscripteurs français de 1889 correspond à celle des principales souscriptions effectuées jusqu'en 1891 (tableau 2).

Par ailleurs, on notera que les montants des souscriptions étrangères mentionnés en (5) sont bien distincts des montants mentionnés en (1). En effet, les 1 000 francs donnés par l'empereur du Brésil ne sont pas repris en (5) où n'apparaît aucune ligne « Brésil ». En revanche, le détail donné en (5a) est bien inclus dans les montants indiqués par pays dans la rubrique (5b) : la Tunisie apparaît ainsi pour un montant de 993 F en (5a) et la ville de Tunis également en (5b). Enfin, en ce qui concerne le détail des souscriptions britanniques, dont le montant total s'élève à 11 812,25 F dans la rubrique (5a), il faut souligner ce qui semble être un ajout postérieur correspondant à la souscription de 40 000 F du lord-maire de Londres. Toutes ces indications permettent d'établir le tableau des souscriptions étrangères en reprenant les montants souscrits par des souverains ou des gouvernements mentionnés dans la rubrique 1°) (tableau 3).

Enfin un dernier document, conservé sous la même cote (DR.FND.1) et intitulé *Souscriptions des conseils généraux et des conseils municipaux. Situation au 20 juin 1891*, présente, département

Tableau 1. Évolution du montant de la souscription pour l'Institut Pasteur (1886-1889) (Source : Institut Pasteur de Paris, Centre de ressources en information scientifique, Pôle Archives, DR FND 1, Résumé des souscriptions recueillies en France, en Alsace-Lorraine et à l'étranger. Montants arrondis au franc inférieur).

Date	Montant
31 décembre 1886	1 804 361
31 décembre 1887	2 005 411
31 décembre 1888	2 449 923
26 juin 1889	2 464 969
1 ^{er} janvier 1890	2 520 345
1 ^{er} janvier 1891	2 531 548

par département, les montants de souscriptions versées à cette date par les conseils généraux, les chefs-lieux de départements, les chefs-lieux d'arrondissements et les autres communes. Pour toutes ces dernières villes, le document dénombre de manière synthétique l'ensemble des villes existantes et les villes ayant réellement versé une souscription (tableau 4).

Pour établir les analyses, cette documentation a fait l'objet d'un certain nombre d'opérations.

2.2. Méthodologie

La documentation rassemblée présente l'inconvénient de porter sur des dates différentes et de ne pas porter sur le même type de données. Ainsi, alors que le document intitulé *Souscriptions des conseils généraux...* présente l'avantage d'un relevé établi par département, le document intitulé *Résumé de la souscription...* ne comporte que des données agrégées au niveau national (sauf pour certains souscripteurs). Afin

de pouvoir établir une base de comparaison commune, on a tout d'abord établi un tableau de synthèse (tableau 5) à partir des hypothèses suivantes :

– on considère que le montant total de la souscription correspond au montant indiqué pour le 1^{er} janvier 1891, soit 2 531 548,78 francs ;

– on considère que la répartition par conseils généraux et communes au 20 juin 1891 est la même au 1^{er} janvier 1891. Cela revient à considérer qu'aucun conseil général ou aucune commune n'a voté une nouvelle souscription entre le 1^{er} janvier et le 20 juin 1891, ce qui, vu le très fort ralentissement des souscriptions en 1890, est assez vraisemblable ;

– on considère que l'augmentation de la souscription depuis le 26 juin 1889, soit 66 579,08 francs, est intégralement due à des souscripteurs français ne comptant pas parmi les principaux souscripteurs. Il s'agit d'une hypothèse assez forte car, tout d'abord, une somme de 40 000 francs attribuée au lord-maire de Londres apparaît bien ajoutée au document *Résumé des souscriptions...* mais reste à être attestée par ailleurs ; d'autre part, à supposer que seuls des souscripteurs français soient à l'origine de cette augmentation, il est possible que certains aient pu figurer *a posteriori* parmi les principaux souscripteurs. Toutefois, la modestie de ce montant par rapport au montant global (soit 2,63 % du total) laisse penser que cette hypothèse n'introduit pas de biais important dans l'analyse ;

– sur cette base, on procède à la répartition en pourcentage de la souscription globale en introduisant une catégorie « Autres souscripteurs français ». Il est à noter que le montant de souscriptions françaises est obtenu par extrapolation et qu'il en va de même pour cette dernière catégorie.

Afin de mieux comprendre l'origine des principaux souscripteurs mentionnés dans le document *Résumé des souscriptions*, on a procédé à une distinction entre souscripteurs individuels et souscripteurs institutionnels. Pour les premiers, il n'a pas été jugé opportun d'attribuer une qualité professionnelle, du fait de l'importante assise sociale des personnes concernées. Ainsi le duc

d'Aumale aurait pu tout aussi bien être qualifié d'ancien militaire ou de rentier. Les souscripteurs institutionnels ont été classés selon une typologie d'activité. On notera qu'on aura ainsi distingué la souscription de la banque Alphonse de Rothschild de celle faite par Alphonse de Rothschild lui-même. Par ailleurs, afin de pouvoir mettre le rôle des banques en perspective, nous les comparons avec la liste des actionnaires de la Société des bières inaltérables créée en 1873 par Louis Pasteur (Galvez-Behar, 2018) (tableau 6) : comme on le verra, la comparaison fait apparaître un recours similaire à la haute banque, mais de milieux différents.

Enfin une cartographie des données rassemblées dans le document *Souscriptions des conseils généraux...* représente les montants versés par les conseils généraux et les communes par nombre d'habitants de chaque département concerné (carte 1). On établit une autre représentation cartographique pour chaque chef-lieu de préfecture (carte 2). Le nombre d'habitants repose sur les données de recensement de 1886 mises en ligne par l'INSEE.

3. Résultats

L'analyse de ces données permet de mieux appréhender la portée géographique de la souscription et de dresser une cartographie à la fois sociale et géographique de cette dernière.

3.1. Une portée internationale relativement faible

Alors que la souscription est souvent présentée comme d'une grande portée internationale, l'essentiel des dons proviennent de souscripteurs français qui fournissent entre 84,1 et 86,75 % du total. Les souscriptions allemandes sont, pour l'essentiel, des souscriptions provenant des départements d'Alsace-Lorraine annexés en 1871 (et que les documents, contrairement à nous, ne font pas apparaître sous la rubrique « Allemagne »). Le premier pays étranger à financer l'Institut est la Russie, grâce à un don du

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Tableau 2. Principaux souscripteurs français de l'Institut Pasteur au 26 juin 1889 (Source : cf tableau 1. Les noms sont retranscrits dans l'ordre du document. Montants arrondis au franc inférieur).

Nom/institution	Montant	Nom/ institution	Montant	Nom/ institution	Montant
Chambres	200 000	Rothschild frères	40 000	Veuve Joseph Grancher	10 000
Veuve Boucicaud	250 000	Stern, A. et J.	10 000	Veuve Pommery	10 000
Institut de France	30 000	Lazard frères	5 000	Dagnan	6 000
Académie de médecine de Paris	10 000	Hirsch, baron de	5 000	Madame James de Rothschild	6 000
Conférence Scientia	22 500	Cahen d'Anvers	4 000	Mme Adolphe de Rothschild	5 000
Société des agriculteurs de France	1 000	Demachy et Seillière	4 000	Monsieur Adolphe de Rothschild	5 000
Cour de cassation	1 000	Hottinguer et Cie	4 000	Duc d'Aumale	5 000
Chambre des notaires de Paris	3 000	Comte Pillet Will	4 000	Comte de Paris	5 000
Chambre des avoués de Paris	1 000	Vernes et Cie	4 000	Prince de Joinville	5 000
Caisse des victimes du Devoir	1 000	Mallet frères et Cie	4 000	Veuve Jules Holtzer	5 000
Société des compositeurs et auteurs dramatiques	1 000	Girod, André et Cie	4 000	Maréchal	5 000
Banque de France	40 000	Compagnie d'Assurances générales	5 000	Veuve Etiesne	3 000
Crédit foncier de France	40 000	Cercle du Louvre	4 000	Mlle Lassence	3 000
Comptoir d'escompte de Paris	10 000	Cécile Furtado Heine	60 000	M. Bischoffsheim	2 000
Banque de Paris et des Pays-Bas	5 000	Comte Laubespain	40 000	Le Bon Marché	2 000
Chambre Syndicale des agents de change	6 000	Comte Greffulhe	10 000	Le Louvre	2 000

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Tableau 3. Montants des souscriptions effectuées à l'étranger (Source : Institut Pasteur de Paris, Centre de ressources en information scientifique, Pôle Archives, DR FND 1, Résumé des souscriptions recueillies en France, en Alsace-Lorraine et à l'étranger. La catégorie « Amérique » figure telle quelle dans la source sans qu'il soit possible de distinguer les pays concernés. Montants arrondis au franc inférieur).

Pays	Souverain ou gouvernement	Autres	Total
Allemagne		48 740	48 740
<i>dont</i>			
<i>Alsace-</i>			
<i>Moselle</i>		48 635	48 635
Amérique		14 947	14 947
Autriche-			
Hongrie		1 779	1 779
Belgique/ Luxem- bourg		8 907	8 907
Brésil	1 000	0	1 000
Egypte		50	50
Espagne/ Colonies		9 169	9 169
Grande- Bretagne/ Colonies		11 812	11 812
Italie		11 016	11 016
Japon		100	100
Portugal		50	50
Roumanie		1 660	1 660
Russie	97 837	105 862	203 699
Suisse		1 746	1 746
Tunisie		993	993
Turquie	9 814	10 069	19 884
Total	108 651	226 904	335 555

gouvernement impérial de 40 000 roubles, soit environ 100 000 francs. Cet investissement particulièrement important est à mettre en lien avec les relations qui s'établissent précocement avec la Russie, à la fois en raison de la prise en charge des patients russes du groupe dit de « Smolensk » en 1886 (Thirion, 2020) ainsi qu'en raison de la collaboration avec Élie Metchnikoff, fondateur d'un institut de prophylaxie antirabique à Odessa en 1886.

Par rapport aux Russes, les souscriptions britanniques apparaissent peu importantes, alors que Pasteur est bien intégré aux milieux scientifiques, voire industriels britanniques. Membre de la *Royal Society of London* depuis 1869, récipiendaire de plusieurs récompenses académiques britanniques, il a également joué un rôle important dans le développement de l'industrie brassicole au début des années 1870 en Grande-Bretagne (Wrotnowska, 1974). Pourtant Pasteur souligne dès les débuts de la souscription les difficultés voire les obstacles qu'elle rencontre outre-Manche. La souscription du lord-maire de Londres, qui n'est pas reportée de manière tout à fait claire dans les documents analysés, vient cependant nuancer l'idée d'une contribution en retrait des soutiens britanniques.

3.2. Le poids de Paris et de ses milieux d'affaires

Quoi qu'il en soit, la souscription en faveur de l'Institut Pasteur apparaît comme essentiellement nationale, et il revient de s'interroger sur la provenance des fonds en France. Les documents présentés ne permettent pas de connaître avec précision l'origine géographique de l'ensemble des souscripteurs. Seule une analyse de l'ensemble des souscriptions, soit de manière intégrale, soit grâce à un sondage, permettrait d'avoir une idée précise de cette répartition. La documentation réunie permet cependant de produire plusieurs résultats. Les dons émanant de souscripteurs localisés à Paris représentent, en effet, au minimum 35,52 % du montant total de la souscription. Si l'on calcule cette part sur la partie de la souscription dont l'origine géographique est connue, le ratio s'élève à

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Tableau 4. Récapitulatif des souscriptions versées ou votées par les conseils généraux ou les conseils municipaux au 20 juin 1891 (Source : Institut Pasteur de Paris, Centre de ressources en information scientifique, Pôle Archives, DR FND 1, Souscriptions des conseils généraux et des conseils municipaux. Situation au 20 juin 1891. Montants arrondis au franc inférieur).

	Nombre total	Nombre ayant versé	Nombre ayant voté mais pas encore versé	Nombre d'ayant pas encore répondu	Montant total versé ou voté
Départements	90	85	1	4	72 350
Chefs-lieux de départements	90	75	2	13	38 200
Chefs-lieux d'arrondissement	290	180	2	108	31 140
Autres communes	35799	7846	69	27884	270 350
Total					412 040

54,28 %. Il apparaît donc clairement une nette sur-représentation des souscripteurs parisiens, individuels et institutionnels, puisque la population du département de la Seine ne représente que 7,56 % de la population française en 1886. Même si l'on fait abstraction des souscriptions institutionnelles, le taux minimum des souscriptions individuelles parisiennes s'élève à 31,51 %.

Cette sur-représentation parisienne résulte essentiellement du poids des souscripteurs individuels de premier ordre. Le don de 250 000 francs de Marguerite Boucicaut ou celui de 60 000 francs de Cécile Furtado-Heine en sont les plus emblématiques. Deux groupes se détachent particulièrement. Le premier est celui formé par le comte de Paris, le duc d'Aumale et le prince de Joinville, membres éminents de la maison d'Orléans, qui souscrivent pour 5 000 francs chacun, alors même que le prétendant orléaniste est touché par l'adoption de la loi d'exil de 1886. Alors que Pasteur s'était caractérisé par sa proximité avec la maison de l'empereur Napoléon III, ce soutien de la maison d'Orléans témoigne peut-être d'une diversification des

appuis. Le second groupe de grands souscripteurs individuels est constitué des grands noms de la Haute Banque parisienne qu'il s'agisse des Rothschild, de Furtado-Heine, voire de Greffulhe. Comme on l'a déjà signalé, il convient cependant de distinguer les souscriptions à titre personnel et celles qui sont effectuées à titre institutionnel. Ce groupe correspond en fait à l'un des réseaux de confessions minoritaires étudiés par Stéphane Baciocchi et Christian Topalov dans leur sociographie des philanthropes parisiens : le « réseau israélite [qui] réunit, pour l'essentiel, les membres de trois grandes familles bourgeoises de confession juive, d'origine allemande et s'occupant de banque » (Topalov, 2019, 284). La présence d'un tel réseau souligne en creux la faiblesse relative du réseau catholique – ou « réseau de l'archevêché » selon Baciocchi et Topalov – en dépit de l'importante contribution du comte Laubespin. Elle contribue aussi à conférer à l'Institut Pasteur, initiative non confessionnelle, le statut d'une de ces « grandes œuvres neutres de tendance républicaine » (Topalov, 2019, 285) auxquelles le réseau philanthropique israélite se

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
 (N3AF)
Note historique

Tableau 5. Répartition de la souscription (en francs et en pour cent).

	26 juin 1889	1 ^{er} janvier 1891	20 juin 1891	Estimation	% du total
Étranger	335 555			335 555	13,25 %
France	[2 129 413]			[2 195 992]	86,75 %
Principaux souscripteurs	907 500			907 500	35,85 %
dont Paris	887 500			887 500	35,06 %
Conseils généraux			72 350	72 350	2,86 %
dont Seine			5000	5000	0,20 %
Chefs lieux de départements			38 200	38 200	1,51 %
Chefs lieux d'arrondissements			31 140	31 140	1,23 %
Autres communes			270 350,78	270 350,78	10,68 %
Dont Seine			5 756	5 756	0,23 %
Autres souscripteurs				[876 452, 07]	34,62 %
Montant total de la souscription	2 464 969	2 531 548		2 531 548	100 %

trouve impliqué lorsqu'il dépasse un engagement confessionnel.

Les femmes jouent un rôle tout à fait particulier au sein de ce segment des grands souscripteurs. Le montant des dons effectués par elles atteint 347 000 francs, soit 80 % des grandes souscriptions individuelles (38 % si l'on tient compte aussi des grandes souscriptions institutionnelles). Encore faut-il remarquer l'importante concentration déjà mentionnée autour des contributions de Marguerite Boucicaut (Perrin, 2020) et de Cécile Furtado Heine. Pour autant, le rôle des épouses de James et d'Adolphe Rothschild n'est pas anodin, car ce sont bien les femmes qui permettent souvent le lien entre différents réseaux du monde des philanthropes parisiens. Toutefois, contrairement à ce qui pouvait se faire pour certaines œuvres ou institutions de

bienfaisance, ce rôle des femmes dans la souscription ne donne lieu à aucune ouverture de la gouvernance de l'Institut à leur endroit.

Si l'on s'intéresse aux souscripteurs institutionnels, le poids des établissements bancaires est, en effet, particulièrement significatif. Il représente *a minima* 7,23 % de la souscription totale (10,63 % si l'on prend en compte les souscriptions individuelles dues à des personnalités appartenant ou liées au milieu bancaire). Dans ce groupe de souscripteurs, il est possible de distinguer les établissements bancaires comme la Banque de France, le Crédit foncier, la Banque de Paris et des Pays-Bas ou le Comptoir d'escompte, d'une part, et la haute banque, de l'autre, qui est particulièrement présente, à commencer par la banque Rothschild.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
 (N3AF)
Note historique

Tableau 6. Liste des actionnaires de la Société des bières inaltérables au 5 mars 1873 (Source : Archives nationales, Minutier central, MC/ET/709 et Almanach national, Paris, Berger-Levrault, 1873.).

Nom (en gras figurent les administrateurs)	Qualité	Montant souscrit (francs)
Soubeyran (Jean Marie Georges, baron de)	<i>Membre de l'Assemblée nationale - Député de la Vienne (bonapartiste) - Sous-gouverneur du Crédit foncier et du Crédit agricole</i>	50 000
Lebegue (Charles Adrien comte de Germiny)	<i>Trésorier payeur général de la Seine inférieure - Régent de la Banque de France Membre des conseils d'administration du Crédit foncier et du Crédit agricole</i>	25 000
Pasteur (Louis)	<i>Membre de l'Institut</i>	25 000
Schnapper (Antoine Maurice)	<i>Banquier - Membre du Conseil d'administration de la Banque de Paris et des Pays-Bas</i>	25 000
Artus (François Marie, marquis de Scepeaux)	<i>Propriétaire - Actionnaire fondateur de la Banque de Paris et des Pays-Bas</i>	20 000
Beauchamp (Louis Évariste Robert de)	<i>Propriétaire - Membre des conseils d'administration du Crédit foncier et du Crédit agricole</i>	20 000
Leusse (Louis Paul, comte de)	<i>Propriétaire - Ancien député du Bas-Rhin</i>	15 000
Haber (Samuel de)	<i>Banquier - Censeur de la Banque de Paris et des Pays-Bas</i>	10 000
Reiset (Jules)	<i>Membre du Conseil général de la Seine-inférieure - Correspondant de l'Académie des sciences</i>	10 000
Ayguevives (Jacques Auguste, comte de)	<i>Propriétaire - Membre du conseil d'administration du Crédit agricole - Conseiller général de la Haute-Garonne</i>	5 000
Brazon (Armand)	<i>Propriétaire - Chef de division-adjoint au Crédit foncier</i>	5 000
Burns (Walter)	<i>Propriétaire</i>	5 000
Haber (Adolphe de)	<i>Banquier</i>	5 000
Lenormand (Ariste)	<i>Propriétaire</i>	5 000
Pillet Will (Frédéric, comte)	<i>Propriétaire - Régent de la Banque de France Vice-secrétaire de la Caisse d'épargne et de prévoyance de Paris</i>	5 000
Reiset (Frédéric)	<i>Conservateur des musées nationaux</i>	5 000
Sugny (Francisque de)	<i>Membre de l'Assemblée nationale - Député de la Loire (légitimiste)</i>	5 000
Walsh (vicomte)	<i>Propriétaire</i>	5 000
Waru (Adolphe de)	<i>Propriétaire - Ancien régent de la Banque de France</i>	5 000

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
 Academic Notes from the French Academy of Agriculture
 (N3AF)
 Note historique

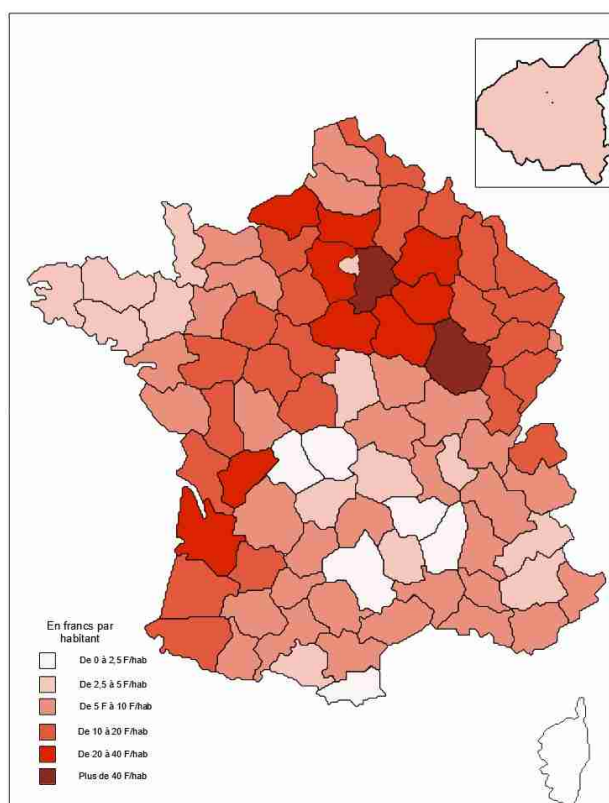


Figure 1. Montants versés par les conseils généraux et les communes par nombre d'habitants de chaque département concerné.

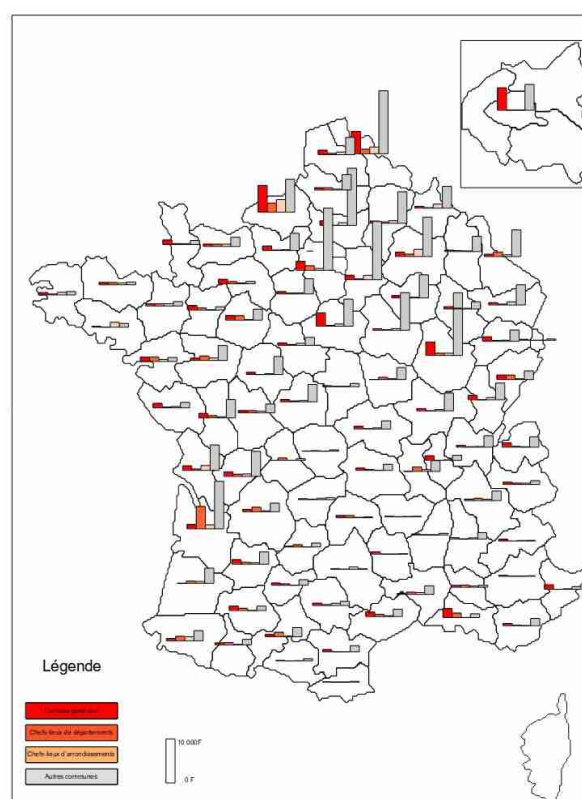


Figure 2. Représentation cartographique des montants versés pour chaque chef-lieu de préfecture.

La comparaison avec la liste des actionnaires de la Société des bières inaltérables créée en 1873 autour de Louis Pasteur permet de mettre en relief la continuité et la nouveauté de certains soutiens. Lors de la création de cette société pour exploiter les brevets de Pasteur sur la bière (Galvez-Behar, 2018), les actionnaires reposaient largement sur deux principaux groupes : un groupe autour du Crédit foncier et du Crédit agricole, d'une part, un autre autour de la Banque de Paris et des Pays-Bas, d'autre part. Ces deux groupes se retrouvent dans la souscription de 1886, puisque le Crédit foncier organise et finance la souscription, tandis que la Banque de Paris et des Pays-Bas effectue un don de 5 000 francs. Par ailleurs, Frédéric Pillet-Will, actionnaire pour 5 000 francs en 1873, souscrit à hauteur de 4 000 francs pour l'Institut Pasteur. Cette continuité entre les actionnaires de

1873 et certains des principaux souscripteurs de l'Institut souligne l'engagement des banques dans le financement de ce dernier, engagement renforcé par le don de 40 000 francs de la Banque de France.

Entre-temps, cependant, les rapports des milieux financiers et du pouvoir politique ont changé (Stoskopf, 2002). Georges de Soubeyran, dirigeant du Crédit foncier et figure bonapartiste, avait été l'acteur charnière de la levée de fonds pour la Société des bières inaltérables en 1873. Il a cependant été révoqué de son poste à la tête du Crédit foncier à l'initiative de Léon Say en 1878. C'est donc son successeur, Albert Christophle, qui est largement à la manœuvre dans l'organisation de la souscription. En fait, les principaux souscripteurs traduisent l'importance des milieux du centre gauche qui, autour de Léon

Say, ancien ministre des Finances, membre de l'Institut, forment l'alliance entre les milieux d'affaires et la grande bourgeoisie républicaine (Garrigues, 1997). S'il n'est pas formellement membre du comité de patronage, Say a sans doute joué un rôle important dans la souscription. Lorsqu'il propose à Louis Pasteur de se présenter aux élections législatives de 1885 sous les couleurs du centre gauche et des modérés, Pasteur décline sa proposition en raison de son projet « d'organiser un service contre la rage » (Pasteur, 1951, 34). C'est bien Léon Say qui fait circuler dans le *Journal des débats* du 30 août 1885 la nouvelle de l'existence d'un nouveau traitement contre la rage. Enfin, c'est encore lui qui sert d'intermédiaire, à propos de l'élaboration d'un buste pour chacun des grands souscripteurs, avec le baron Alphonse de Rothschild.

La présence de la banque Rothschild et de la famille Rothschild est une autre caractéristique de ce groupe des grands souscripteurs. Si l'on regroupe les contributions de la banque Rothschild et des membres de la branche parisienne, l'apport s'élève à 56 000 francs. Par ailleurs, on sait la grande influence que Alphonse de Rothschild, membre de l'Institut et du comité de patronage, possède au sein de la Banque de France, qui apporte également 40 000 francs. Ce soutien relève du mécénat médical et scientifique pratiqué par James de Rothschild à partir de 1852 et poursuivi par son fils Alphonse (Grange, 2016, 424-30).

Au-delà des grandes souscriptions individuelles et de celles de plusieurs membres de la Haute Banque, il faut souligner le poids des souscriptions institutionnelles centrées sur Paris. Promulguée au *Journal officiel* le 17 juin 1886, la loi ouvrant au ministère de l'Instruction publique et des Beaux-arts un crédit extraordinaire de 200 000 francs à l'effet de contribuer à la souscription a été votée à la quasi-unanimité à la Chambre des députés le 29 mai 1886. Présentée comme étant une souscription des Chambres, alors même qu'elle a été sollicitée par le Gouvernement, elle constitue le principal apport des pouvoirs publics. Les autres institutions sont essentiellement savantes avec les contributions de l'Institut de France (30 000 F) et

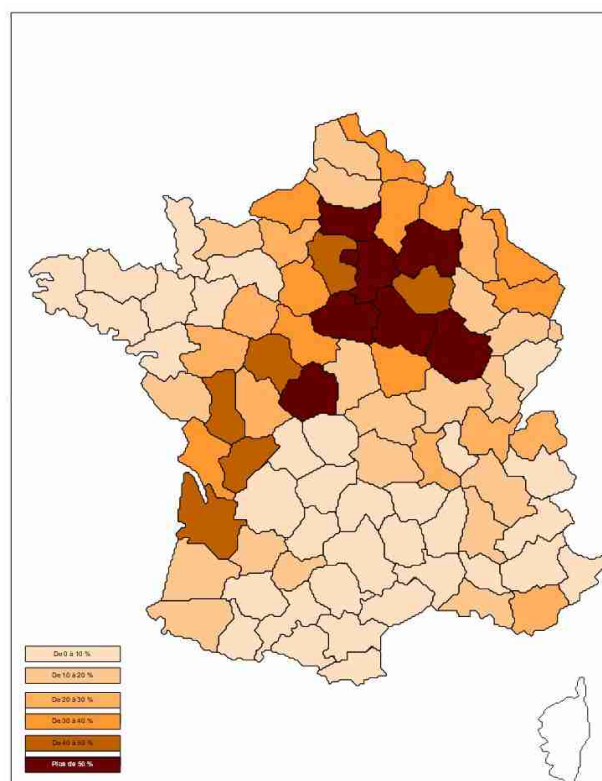


Figure 3. Répartition des sommes versées dans chaque département, conseil généraux et communes confondues, rapportées au nombre d'habitants.

celle de l'Académie de médecine de Paris (10 000 F). L'essentiel des contributions publiques provient donc des conseils généraux et des communes.

3.3. Un ancrage territorial inégal

L'analyse des souscriptions des conseils généraux et des communes fait apparaître une hétérogénéité certaine tant d'un point de vue géographique qu'institutionnel.

Tout d'abord, la répartition des sommes versées dans chaque département, conseil généraux et communes confondues, rapportées au nombre d'habitants, font apparaître un engagement plus marqué des départements du nord de la France

et d'une frange du Sud-Ouest Atlantique (carte 1). En fait, il faut noter l'importance d'un large Bassin parisien, où se détache plus particulièrement la Seine-et-Marne, se prolongeant jusqu'à la Côte-d'Or qui s'avère être l'un des départements les plus impliqués. Dans le Sud-Ouest, le département de la Gironde se détache plus particulièrement. En revanche, la Bretagne et un large tiers Sud-Est se caractérisent par des souscriptions bien moins importantes.

La distinction des versements entre conseils généraux et communes laisse apparaître quelques différences supplémentaires (carte 2). Si l'on met le conseil général de la Seine à part, ce sont les conseils généraux du Nord et de la Seine-Maritime qui se caractérisent par les versements les plus importants. Dans le premier cas, cet engagement est conforme à celui des communes mais pas dans le second. Les contributions des conseils généraux du Loiret et de la Côte-d'Or sont également notables. Par ailleurs, dans certains cas comme ceux des Bouches-du-Rhône et du Rhône, les versements des conseils généraux dépassent ceux de l'ensemble des communes du département, ce qui traduit une participation d'autant plus limitée à l'effort de souscription que les montants – respectivement 2 000 et 1 000 francs – sont plutôt modestes. Enfin, dans la plupart des cas, ce sont bien les versements par les communes qui assurent près de 80 % des contributions des différentes divisions territoriales. Toutefois seules 22 % des communes françaises ont participé à la souscription nationale. Là encore, des différences sont perceptibles (carte 3) et les départements de l'est du Bassin parisien se caractérisent par une part relativement importante de communes amenées à voter une subvention à l'Institut.

Enfin, les principaux points d'appui de la souscription s'avèrent être les territoires où les recherches pasteurienues ont joué un rôle économique important. Non seulement le chef-lieu du département du Nord a accueilli Pasteur de 1854 à 1857, mais encore la présence de ce dernier a-t-elle été l'occasion de collaborations

fructueuses avec les brasseurs et les producteurs d'alcool, qui ont mis à profit ses travaux sur les fermentations. Il en va de même, sans aucun doute, avec les viticulteurs de la Côte-d'Or ou avec ceux de la Gironde. La création de l'Institut Pasteur contre la rage peut ainsi mobiliser les collaborations mises en place avec le monde industriel et agricole.

4. Conclusion

L'analyse du *Résumé des souscriptions recueillies en France, en Alsace-Lorraine et à l'étranger* permet de nuancer largement l'idée selon laquelle l'Institut Pasteur aurait fait l'objet d'une mobilisation générale et homogène. Elle suggère, au contraire, que le financement de l'Institut Pasteur repose sur plusieurs points d'appui essentiellement nationaux, centrés sur Paris et sur les territoires où les travaux de Louis Pasteur préalables à la vaccination antirabique ont pu être mis en valeur. Dans une large mesure, Pasteur reconvertit là le capital social accumulé pendant toute sa carrière.

Cette étude fait aussi apparaître des vides et des absences. La liste des grands souscripteurs met ainsi en évidence une absence relative d'autres secteurs des élites françaises (Charle, 1987) comme les grands industriels, par exemple. D'un point de vue géographique, également, la faiblesse du soutien d'une grande partie du Sud-Est de la France – et plus particulièrement d'une ville comme Marseille, par exemple – incite à relativiser le discours unitaire autour de l'Institut Pasteur. Même au sein de l'espace parisien, la souscription de l'Institut Pasteur repose, dans ce premier temps, sur une synthèse incomplète des différents réseaux philanthropiques.

Bien entendu, un tel résultat mériterait d'être confronté à l'analyse de l'ensemble des souscriptions individuelles et notamment les plus modestes. Bien que ces dernières ne modifient pas le tableau d'ensemble du fait de leur faible poids relatif, leur analyse, notamment spatiale, permettrait de préciser cette géographie des soutiens et de l'enracinement du projet pastorien.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Références

- Académie des sciences. 1886. Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des sciences, 102.
- Carnino G. 2014. *Louis Pasteur. La science pure au service de l'industrie*, Le Mouvement Social, 248, 9-26.
- Charle C. 1987. *Les élites de la république : 1880-1900*, Fayard, Paris.
- Christophle A. 1888. *Annales de l'Institut Pasteur. Inauguration de l'Institut Pasteur. 14 novembre 1888*, Masson, Paris.
- Fox R. 2012. *The Savant and the State: science and cultural politics in nineteenth-century France*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Galvez-Behar G. 2018. *Louis Pasteur ou l'entreprise scientifique au temps du capitalisme industriel*, Annales. Histoire, Sciences Sociales, 73-3, 627-56.
- Garrigues J. 1997. *La république des hommes d'affaires (1870-1900)*, Aubier, Paris.
- Geison G. 1995. *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton.
- Grange C. 2016. *Une élite parisienne : les familles de la grande bourgeoisie juive (1870-1939)*, CNRS Éditions, Paris.
- Hage J., Mote J. 2010. *Transformational Organizations and a Burst of Scientific Breakthroughs: The Institut Pasteur and Biomedicine, 1889-1919*, Social Science History 34, 13-46.
- Hage J., Mote J. 2008. *Transformational organizations and institutional change: the case of the Institut Pasteur and French science*, Socio-Economic Review 6, 313-336.
- Latour B. 2011. *Pasteur : guerre et paix des microbes*, La Découverte, Paris.
- Löwy I. 1994. *On hybridizations, networks and new disciplines: The Pasteur Institute and the development of microbiology in France*, Studies in History and Philosophy of Science Part A, 25-5, 655-688.
- Marais JL. 1999. *Histoire du don en France de 1800 à 1939. Dons et legs charitables, pieux et philanthropiques*, Presses universitaires de Rennes, Rennes.
- Morange M. 1991. *L'Institut Pasteur : contributions à son histoire*, La Découverte, Paris.
- Moulin AM. 2015. *The Pasteur Institute and Its International Network*. ELS, <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0003411.pub2>, last access 2022-08-26.
- Pasteur L. 1951. *Correspondance générale, 1885-1895*, Flammarion, Paris.
- Paul HW. 1985. *From Knowledge to Power: The Rise of the Science Empire in France, 1860-1939*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Perrin M. 2020. *Une femme de bien(s) : Marguerite Boucicaut, « Dame patronnesse » du Bon Marché*, Droits, 72, 207-238.
- Perrot A, Schwartz M. 2013. *Pasteur et ses lieutenants : Roux, Yersin et les autres*, Odile Jacob, Paris.
- Salomon-Bayet C. 1986. *Pasteur et la révolution pastoriennne*, Payot, Paris.
- Stoskopf N. 2002. *Les patrons du Second Empire. Banquiers et financiers parisiens*, Picard, Paris.
- Thirion AV. 2020. *Pasteur et les Russes de*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Smolensk, 1886, Mémoire de l'Université de Paris, 2020.

Topalov C (ed). 2019. *Philanthropes en 1900*, Créaphis éditions, Londres - New York- Paris – Genève.

Wrotnowska D. 1974. *Pasteur et la Royal Society of London*. In *Proceedings of the XXIII congress of the history of medicine*, London, 2-9 September 1972. Wellcome Institute for the History of Medicine, 647-53.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique « Notes historiques » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Edité par

Nadine Vivier, membre de l'Académie d'agriculture de France.

Reçu

28 août 2022

Accepté

16 octobre 2022

Publié

7 novembre 2022

Edité par

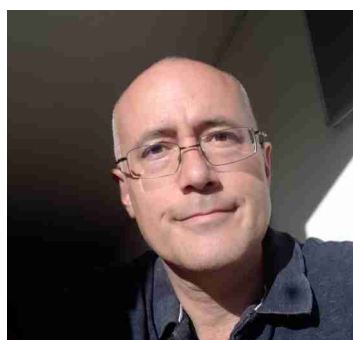
Nadine Vivier, membre de l'Académie d'agriculture de France

Rapporteurs

1. Nicolas Stoskopf, université de Haute Alsace
2. anonyme

Citation

Galvez-Behar G. 2022. *Le financement des débuts de l'Institut Pasteur : analyse des souscriptions (1886-1891)/Financing the early years of the Institut Pasteur: an analysis of the fundraising campaign (1886-1891)*, *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture*, 2022, 14(5), 1-15. <https://doi.org/10.58630/pubac.not.a902017>.



Gabriel Galvez-Behar est professeur d'histoire contemporaine, doyen de la Faculté des Humanités à l'Université de Lille.

Louis Pasteur à Lille : de la chimie à la microbiologie

Louis Pasteur in Lille: from chemistry to microbiology.

Jean-Michel Lecerf¹

1 Service Nutrition & Activité Physique, Centre Prévention Santé Longévité, Institut Pasteur de Lille

Correspondance :

1 rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex

jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr

Résumé

Louis Pasteur fut le premier doyen de la faculté des sciences de Lille, de 1854 à 1857. Tout en accomplissant avec énergie ses missions administratives et d'enseignement, il a poursuivi ses recherches en cristallographie sur la déviation du plan de polarisation par des molécules semblables. Il a mis à profit des sollicitations d'industriels de la région, en particulier autour du sucre de la betterave, pour étudier les origines des processus de fermentation. Cela fut le point de départ de ses travaux ultérieurs.

Abstract

Louis Pasteur was the first dean of the Science

Faculty of Lille from 1854 to 1857. While he carried out energetically his administrative and teaching duties, he continued his research on crystallization on the deviation of the plane of polarization by similar molecules. He took advantage of requests from regional industries, particularly about beet sugar, to study the origin of fermentation process. This was the starting point of his later works.

Mots clés

Louis Pasteur, Faculté des sciences de Lille, cristallographie, microbiologie, fermentation, industrie du sucre de betterave

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Keywords:

Louis Pasteur, Science faculty of Lille, crystallization, microbiology, fermentation, beet sugar industry

Avant d'arriver à Lille

Louis Pasteur a 32 ans quand il est nommé doyen de la faculté des sciences de Lille de l'Académie de Douai. C'est un décret du 21 août 1854 qui délimita les circonscriptions de chaque académie ; celle de Douai comprenait les départements de l'Aisne, des Ardennes, du Nord, du Pas-de-Calais, de la Somme. Jean-Jacques Guillemin en est le recteur de 1854 à 1865. Le 12 octobre 1854, le ministre de l'Instruction publique, Hippolyte Fortoul, adresse au recteur Guillemin ses instructions quant à l'application de ce nouvel enseignement des facultés des sciences : « Quelles sont l'organisation et la direction de l'enseignement scientifique qui peuvent le mieux s'approprier aux tendances de l'activité intellectuelle, aux besoins de l'industrie manufacturière ou agricole, à la nature de l'exploitation des richesses du sol ? » Guillemin note dans sa réponse : « La chimie est la branche de l'enseignement qui sera appelée au succès le plus brillant. Le professeur qui sera chargé de ce cours n'aura qu'à choisir entre les différentes questions qui préoccupent la population du Nord. » Par décret du 2 décembre 1854, Pasteur est nommé professeur de la nouvelle faculté des sciences de Douai, à Lille, et par arrêté du même jour, doyen de cette faculté (Wrotnowska, 1975).

Sa carrière avait commencé en 1843 avec l'obtention de sa licence ès sciences et, en 1846, l'obtention de l'agrégation en physique à l'École normale supérieure. Il est alors nommé professeur de physique au lycée de Tournon. Le chimiste Auguste Balard, qui avait décelé en lui d'étonnantes capacités, obtient qu'il soit maintenu

comme agrégé préparateur de chimie à l'École normale supérieure. Dès novembre 1846, Pasteur tente sa chance auprès du chimiste Jean-Baptiste Dumas, membre de l'Académie des sciences, qui venait de fonder l'École centrale, pour obtenir un poste de répétiteur accessoire de physique ou, mieux, de chimie ; il n'obtient pas le poste.

Dépouillant les bulletins de l'Académie des sciences de la bibliothèque de l'École normale supérieure, et guidé par Auguste Laurent, professeur de chimie à Bordeaux, en disponibilité chez Balard, Pasteur se penche sur une note de l'illustre chimiste allemand Eilhard Mitscherlich, sur la déviation de la lumière polarisée de façon différente par deux sels : le tartrate + et le paratartrate de même forme cristalline et de même composition élémentaire que le tartrate + (This, 2022a). Le mystère des tartrates commence à hanter le jeune Pasteur (Darmon, 1995). Existe-t-il une relation entre la morphologie des cristaux et l'effet de déviation de la lumière polarisée par les substances en solution ? Le 23 août 1847, il soutient ses thèses de chimie et de physique. Cette dernière est intitulée *Étude des phénomènes relatifs à la polarisation des liquides*. Dans sa thèse de chimie, il établit l'existence de deux types, monobasique et dibasique, de l'acide arsénieux, ces deux types possédant des morphologies cristallines légèrement différentes. Ce dimorphisme se retrouve dans l'acide antimonieux.

Début 1848, il présente une note sur la cristallisation du soufre en reproduisant les travaux de Mitscherlich. Puis, grâce aux techniques apprises auprès de Laurent et à partir de cristaux obtenus par ce dernier, il présente des recherches sur le sulfate de potassium (This, 2021). En mars 1848, il présente à l'Académie des sciences le résultat de ses recherches *Recherches sur le dimorphisme*, et, en mai de la même année, *Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire*. Aux yeux de Pasteur, la déviation de la lumière polarisée par des

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

solutions de tartrate + reflète l'arrangement d'objets élémentaires (alors indistinctement nommé atomes, ou molécules) dans leurs assemblages. Établir un tel parallélisme de la chimie et de la cristallographie constitue un but, d'emblée atteint, de la démarche du jeune Pasteur (Debru, 2007).

Dès lors, il ne compte plus du tout retourner à Besançon comme professeur de collège, où il exerçait alors. En novembre 1847, Dumas et Louis Jacques Thenard interviennent à son insu en faveur de sa candidature à la faculté des sciences de Bordeaux. Le 3 avril 1848, apprenant qu'un poste se libère à la faculté de Montpellier, il adresse à Paul Carnot, alors ministre de l'Instruction publique et des cultes, une requête pour ce poste, sans succès. En octobre, il apprend qu'il est nommé professeur au collège de Dijon. Balard fait alors état à Jean-Baptiste Biot, membre de l'Académie des sciences, des travaux de Pasteur. Ce dernier lui demande une démonstration de sa thèse sur les propriétés optiques du tartrate et du paratartrate, qu'il réalise au domicile du vieux savant.

Alors qu'il songeait à reprendre possession de ses fonctions de préparateur de chimie à l'École normale supérieure, il est nommé en 1849 professeur suppléant de chimie à l'Académie de Strasbourg. Or le nouveau recteur de cette académie, M. Laurent, à une fille, Marie, que Pasteur rencontrera lors de la réception inaugurale et qui deviendra son épouse le 29 mai 1849. Ne pouvant être nommé en titre par suite des congés successifs demandés par le professeur titulaire Jean-François Persoz, suivant les conseils de Biot, il cherche à obtenir une autre chaire. Dès 1852, il écrit à son ami M. Chappuis : « Si je ne suis pas nommé à Paris aux vacances prochaines, il est probable que je demanderai à être envoyé comme doyen à la nouvelle faculté de Lille. » Pressenti par le ministre, il accepte d'occuper ce nouveau poste le 7 septembre 1854 en ces termes : « Veuillez croire, Monsieur le Ministre, que je ferai tous mes efforts pour créer à Lille un enseignement capable de rendre des services distingués à la science et à l'industrie du pays. » Il



Figure 1. Pasteur en 1857 : doyen de la faculté des sciences de Lille.

est nommé par décret le 7 décembre et est installé solennellement le même mois (Gérard, 1995).

Se félicitant du nouvel enseignement des « sciences appliquées » (plus tard, en 1863, il écrira « il n'existe pas de sciences appliquées mais des applications de la science »), il poursuit ainsi son discours : « Une ère de prospérité nouvelle va s'ouvrir pour les facultés des sciences, plus spécialement dans un pays où l'industrie la plus florissante vient chaque jour demander à la science une découverte à appliquer »

A la faculté des sciences

Pasteur consacre dès lors toute son énergie au développement des « sciences appliquées », tout

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

en faisant l'éloge de la théorie, fustigeant « les esprits étroits qui dédaignent tout ce qui dans les sciences n'a pas une application immédiate. Sans la théorie, la pratique n'est que la routine donnée par l'habitude. » Dès le 2 mars 1855, Pasteur et deux de ses collègues de la faculté des sciences, Alcippe Mahistre et Henri de Lacaze-Duthiers, sont cooptés comme membres de la Société impériale des sciences, de l'agriculture et des arts de Lille (Wrotnowska, 1975). Cette société, fondée en 1802, fonctionne comme une académie, réunissant scientifiques et artistes en vue d'échanges interdisciplinaires, leur permettant de faire connaître leurs travaux grâce à la publication des *Mémoires de la Société*.

En 1857, Pasteur en devient le président. C'est devant cette société qu'il présentera son fameux mémoire sur *La fermentation appelée lactique*, en témoignage de l'estime dans laquelle il tenait ceux qui travaillaient avec lui au sein de cette compagnie et de la qualité de son intégration lilloise. Cette société s'installe de plus en plus solidement dans la vie publique de Lille et acquiert une notoriété croissante.

Quelques mois plus tard, il rejoindra le comice agricole de l'arrondissement de Lille, dont il préside la commission de chimie, de physique et d'histoire naturelle à partir du mois de novembre. Cette double appartenance le conduit à entreprendre des travaux sur les engrais, dont l'enjeu économique est fondamental. En effet, le préfet du Nord le nomme comme expert auprès du Conseil général pour l'analyse chimique des engrais et du guano, notamment en raison de fraudes. En 1856, il sera membre de la Commission de distillation de la betterave et président de la Commission du lait. En effet, avant la présentation de son *Mémoire sur la fermentation appelée lactique*, il avait présenté à l'Académie des sciences, en août 1855, un *Mémoire sur l'alcool amylique* et un *Mémoire sur le sucre de lait* en février 1856, en lien avec des fraudes relatives à l'ajout d'eau dans le lait.

Tout en organisant l'enseignement des « sciences appliquées » à la faculté des sciences, il poursuivait ses travaux, stimulés par des sollicitations industrielles ou agricoles locales

(Wrotnowska, 1975). Placée sous l'obédience du doyen de la faculté des sciences, l'École professionnelle du Nord intéresse Pasteur. Il en modifie l'enseignement, instaurant, à la suite de trois années de cours, une quatrième année facultative pour les élèves qui voudraient suivre l'enseignement des « sciences appliquées » à la faculté. Lors de la fondation de la faculté des sciences, à peine nommé, Pasteur fixe l'ouverture des cours au lundi 8 janvier 1855. La mission prioritaire du doyen est en effet l'installation d'un nouvel enseignement. Le certificat de capacité pour les « sciences appliquées » doit être accordé après examens subis au terme de deux années d'étude. Tout est à inventer dans ce nouvel ordre d'enseignement : le niveau des cours et des conférences, les manipulations et travaux pratiques ; des visites d'usines et industries sont à prévoir.

Dès le 5 octobre 1855, il propose la fondation d'un prix établi auprès de la faculté des sciences pour l'enseignement pratique, avec une médaille d'or de 150 à 200 francs, décernée à la suite d'un concours de fin d'année entre les élèves inscrits, lors de la séance solennelle de rentrée des facultés. L'ensemble du programme couvert par l'enseignement des « sciences appliquées » à la faculté des sciences de Lille (de l'Académie de Douai) est très vaste : mathématiques, mécanique et géométrie, physique générale et industrielle, chimie générale analytique et appliquée (spécialement prise en main par Pasteur), histoire naturelle, zoologie, botanique, cours de dessin (Pasteur peignait et dessinait quand il était jeune, produisant de nombreux portraits), cours de littérature française avec une prédilection pour le 17^e siècle, cours d'histoire (de France à partir du 15^e siècle) (ces derniers enseignements étaient dispensés par des professeurs non issus de la faculté des sciences) (Gérard, 1995).

Dès la rentrée scolaire 1855-1856, il organise des visites d'usine, dans des fonderies et des fabriques à Aniche, Douai, Denain, Corbehem, Valenciennes, Saint-Omer. En juillet 1856, il organise une caravane scolaire en Belgique, après avoir préparé cette tournée en avril 1856,

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

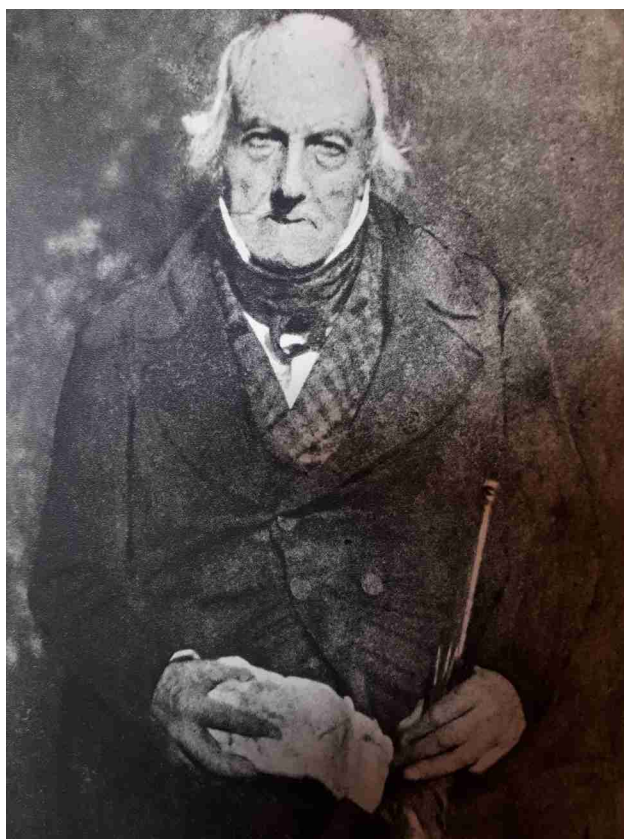


Figure 2. Le physicien Jean-Baptiste Biot (1774-1862).

pour aller visiter les usines métallurgiques et chimiques. Le voyage durera cinq jours, et douze usines seront visitées, dans la métallurgie du zinc, du fer, du plomb, de l'alun, de la chaux, de l'acide sulfurique, de la porcelaine, du papier, des glaces... Sous sa direction, la faculté des sciences de Lille devient l'un des centres universitaires les plus prestigieux de France (Gérard, 1995). Le 7 novembre 1856, il reçoit la médaille Rumford de la *Royal Society of London*, une prestigieuse récompense pour sa découverte de la nature de l'acide racémique et de ses rapports avec la lumière polarisée. A partir de septembre 1857, la direction des études scientifiques de l'École normale supérieure à Paris est vacante. Il se porte candidat et est nommé le 22 octobre 1857, alors que sa candidature à l'Académie des sciences n'est pas retenue, lors de la séance du 9 mars

1857. Il y sera admis plus tard, en 1862. Après sa nomination à l'École normale supérieure, le recteur de l'Académie de Douai, dans son discours de rentrée de la faculté, en novembre 1857, s'exprime : « La faculté de Lille perd un professeur et un savant de premier ordre, et vous avez pu vous-mêmes, Messieurs, apprécier plus d'une fois tout ce qu'il y avait de rigueur et de netteté dans cet esprit doué d'une si grande puissance de travail et d'une si rare aptitude pour les sciences. » Plus tard, son fidèle collaborateur le docteur Émile Roux, dira de lui : « L'œuvre de Pasteur est admirable, elle montre son génie, mais il faut avoir vécu dans son intimité pour connaître toute la bonté de son cœur » (Vallery-Radot, 1900).

Activités scientifiques et industrielles

Louis-Dominique Bigo-Tilloy est un industriel de la bourgeoisie du Nord, d'abord fabricant de fils, puis associé depuis 1845 à son beau-père, Nicolas Tilloy, exploitant d'une fabrique de sucre de betterave à Esquermes, commune de la banlieue lilloise. Il en est le maire depuis 1842 (Martin, 1968). En 1854, il ouvre une distillerie attenante à sa fabrique de sucre, et devient l'un des acteurs nordistes de l'industrie betteravière. Bigo-Tilloy faisait partie des auditeurs des leçons que Pasteur donnait sur l'industrie du Nord. L'un de ses cours est d'ailleurs entièrement consacré à l'exploitation de la betterave. Émile, fils de Louis-Dominique, jeune bachelier en sciences, est inscrit à la faculté, suit aussi les enseignements et mène, avec l'appui de Pasteur, des recherches pour « faire du vinaigre avec de l'alcool de betterave ».

Pasteur, très occupé par ses tâches administratives, ne peut, en 1855, publier qu'un seul travail : son *Mémoire sur l'alcool amylique*, entamé dès 1849, suite aux travaux de Biot. Force est de reconnaître que la compréhension de la chiralité (alors nommée dissymétrie) par Pasteur doit beaucoup aux travaux de ses prédécesseurs, en particulier ceux de Laurent et de Biot (This, 2021).

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Ayant des difficultés à obtenir la substance pure, c'est parce qu'il est plongé au milieu de l'industrie de la distillation de la betterave qu'il peut reprendre ses travaux sur la nature de l'acide amylique, sous-produit des fermentations industrielles. Il établit ainsi que l'alcool amylique est une substance composée de deux isomères : l'un dévie le plan de polarisation de la lumière vers la gauche, l'autre vers la droite. L'entreprise Bigo-Tilloy est confrontée à des pertes sérieuses dans la fabrication de l'alcool de betterave. C'est dans ce contexte, courant 1856, que Pasteur a l'opportunité d'étudier la fermentation du jus de betterave sur une grande échelle. Pasteur vient quotidiennement à l'usine pour y faire des prélèvements de jus fermenté, qu'il ramène à son laboratoire pour mener ses recherches et, simultanément, contrôler les processus et éviter les ennuis de fermentation. Il observe que si les « globules » sont arrondis, la fermentation est normale, si les « globules » s'allongent, l'altération commence, lorsqu'ils sont complètement allongés, la fermentation lactique commence.

Suite à ces premiers travaux, il est d'ailleurs nommé expert dans un procès opposant Bigo-Tilloy à l'un de ses voisins, qui se plaint d'une pollution des eaux. Le début des échanges avec l'entreprise Bigo-Tilloy, en 1856, n'est pas connu avec exactitude, mais c'est le 4 novembre 1856 que, répondant à son appel, Pasteur se rend dans le bureau de Bigo-Tilloy (Martin, 1968). Celui-ci l'interroge : « Mes alcools ne se conservent pas, ne pourriez-vous pas réduire ou retarder leur fermentation, vous qui déjà vous êtes penché sur les problèmes des fermentations tartriques ? »

Pasteur mène donc ses travaux de recherche au service de l'industrie afin d'améliorer la production des alcools et de réduire les nuisances qu'elles entraînent, mais aussi au service de la science et de sa carrière académique, car en dépit de l'échec de son élection à l'Académie des sciences, il ne renonce pas au projet d'y être élu. Il travaille beaucoup. Ainsi son épouse écrit, le 10 décembre 1856, à son beau-père : « Louis continue à travailler avec ardeur. Il est plongé maintenant dans le jus de betterave jusqu'au cou. Il passe ses

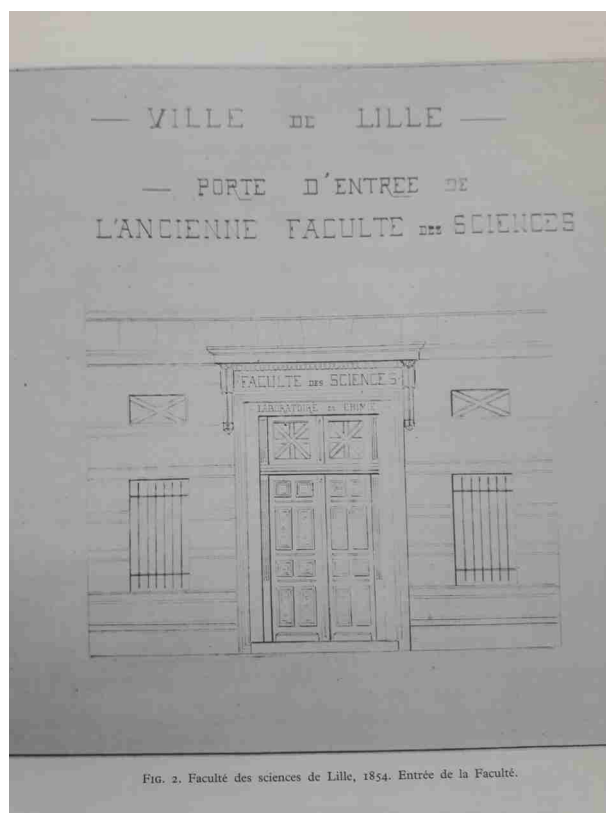


Figure 3. Faculté des sciences de Lille. Entrée de la faculté en 1854.

journées dans une fabrique d'alcool. Il vous a dit sans doute qu'il ne faisait plus qu'une leçon par semaine, ce qui lui donne beaucoup de temps, il en use et en abuse, je vous assure... »

L'appartement des Pasteur, fort beau, est situé au premier étage de la faculté des sciences. Pasteur écrit à Chappuis : « Ce que j'ai toujours envié, un laboratoire où je puisse aller à toute heure, au rez-de-chaussée de mon appartement ; et quelque fois pendant que je dors, le gaz brûle toute la nuit et les opérations continuent leurs cours. »

Son mémoire sur *La fermentation appelée lactique* est l'aboutissement de ces travaux. Dans le préambule, Pasteur écrit : « J'ai été conduit à m'occuper de la fermentation à la suite de mes recherches sur les propriétés des alcools amyliques et sur les particularités fort

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

remarquables de leurs dérivés ». Ce mémoire est aussi considéré comme une base fondatrice de la microbiologie. Trois jours avant sa présentation à la Société des sciences de l'agriculture et des arts de Lille, il dépose un brevet, le premier d'une longue série, *Nouveau procédé de fermentation alcoolique*, où il énonce des principes sur le rôle du ferment : « Les études que j'ai faites sur l'alcool amylique m'autorisent à penser que cet acide est produit par le ferment et non par les sucres comme tout le monde l'admet. » Il suggère en même temps un procédé permettant de neutraliser les acides.

Pasteur poursuivra, à travers le dépôt de brevets, une double volonté, celle de prendre date pour s'imposer auprès de collègues dans le cadre d'un conflit de priorité, corrélée à la défense de la propriété intellectuelle, celle de recherche de fonds pour mener ses travaux (Galvez-Behar, 2018). Suivront alors un brevet sur la fabrication de l'acide acétique (1861), sur la conservation des vins (1865) avec une demi-douzaine de brevets en Espagne, aux États-Unis, en Grande-Bretagne, en Italie, avec la bière dite de « La Revanche », le 28 juin 1871. Puis il crée des sociétés : la Société des bières inaltérables (procédé Pasteur), le 4 mars 1873 ; la Compagnie de vulgarisation des vaccins charbonneux Pasteur (1886) ; la Société anonyme du filtre Chamberland (système Pasteur) en 1886.

La fermentation et les ferments

Pasteur n'a pas découvert la fermentation, il l'a comprise, il l'a expliquée et il a montré sa spécificité selon les ferments et les substrats (Darmon, 1995). Depuis l'antiquité, on sait que la pâte à pain devient pain au contact du levain, que le raisin foulé au pied se transforme en vin, que l'orge germée se transforme en bière. Dans la plupart des civilisations, la fermentation était associée à une sorte de bouillonnement. En hébreu, *vine* vient d'un verbe qui signifie « bouillir » et, dans les civilisations latines, « fermentation » vient de *fevere*, bouillir. Les alchimistes du Moyen Âge accordaient au levain une vertu de transmutation. Au 17^e siècle, Nicolas

Lefevre, Nicolas Lemery et Georg Ernst Stahl voyaient dans la fermentation un phénomène de mort, de putréfaction se communiquant d'un corps en décomposition à un corps sain. Les chimistes démontraient un peu plus tard que la fermentation entraînait le dégagement de dioxyde de carbone et Antoine Laurent de Lavoisier démontrait, balance à l'appui, que la fermentation du raisin décomposait le sucre en dioxyde de carbone et en alcool, avec un poids moléculaire égal. Au 19^e siècle, les théories de l'Allemand Justus von Liebig et du Suédois Berzelius faisaient autorité. Liebig avait fondé une théorie générale des fermentations d'après laquelle tous les phénomènes étaient dus à la décomposition des matières organiques sous l'action de l'oxygène de l'air. Tout au plus admettait-il que le ferment contenait peut-être un élément végétal pouvant favoriser la réaction, mais celui-ci ne pouvait être doué de vie. La fermentation était donc un enchaînement de phénomènes chimiques au même titre que la putréfaction. Berzelius créa un terme, « catalyse », pour parler de phénomènes qu'il ne parvenait pas à expliquer.

Pourtant commençaient à émerger des théories « vitalistes », qui attribuaient aux phénomènes vitaux des lois particulières issues d'un principe vital (Darmon, 1995). Ainsi, en 1839, Theodor Schwann soutient que la levure est un champignon qui cause la fermentation. Mais il est l'objet d'une raillerie grossière de la part de Liebig. Deux ans plus tard, Mitscherlich démontre que la levure est essentielle à la fermentation, mais elle n'agit pas en tant qu'être vivant. En 1843, Hermann von Helmholtz se demande : « Quel est dans l'air ce quelque chose que la chaleur tue ou rend inerte ? » Pasteur était rebelle à tout dogmatisme : « Mes recherches sont dominées depuis longtemps par cette pensée que la constitution des corps en tant qu'on l'envisage au point de vue de sa dissymétrie ou de sa non-dissymétrie moléculaire, joue un rôle considérable dans les lois les plus internes de l'organisation de l'être vivant, et intervient dans leurs propriétés physiologiques les plus intimes. » Ainsi s'explique

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

que l'alcool amylique, issu de la fermentation de la fécule de pomme de terre qui tourne le plan de polarisation, est d'origine organique puisque de structure moléculaire dissymétrique (Debru, 2007). A Lille, de retour après l'échec de sa candidature à l'Académie des sciences, il scrute les fermentations malades des jus de betterave dans la fabrique de l'industrie Bigo et se lance dans l'étude du lait aigri. Il y observe un ferment formé de globules plus petits que ceux de la levure de bière. Les micro-organismes (« animalcules ») qui avaient échappé à l'attention des chimistes qui les prenaient pour des produits de la fermentation lactique, s'agglutinent en une substance grise. Il les isole, et les ensemence dans une solution sucrée contenant de la chaux. Là, ils se reproduisent et bourgeonnent comme la levure de bière ; il s'agit bien d'une nouvelle levure, organisée, vivante : la levure lactique. Ainsi les perturbations constatées au cours des processus de fermentation alcoolique aboutissant de façon imprévue à l'élaboration d'un composé anormal, l'acide lactique, résultent du développement d'une levure parasite, différente de celle qui produit normalement l'alcool. La fermentation est donc causée par une levure donnée ; la déviation aboutissant à un autre produit est la conséquence de la présence puis du développement d'une autre espèce de levure. Il étudie ainsi la fermentation de l'acide tartrique, la fermentation alcoolique (effectuée par la levure de bière) ou la fermentation lactique (effectuée par un ferment lactique).

D'où la conclusion de son mémoire : « J'ai raisonné dans l'hypothèse que la nouvelle levure est organisée, que c'est un être vivant et que son action chimique sur le sucre est corrélative de son développement et de son organisation. » Il relie ainsi les processus vitaux à des propriétés singulières de structure (Debru, 2007). « Tous les produits essentiels de la vie sont dissymétriques » écrit-il. Ce concept de « dissymétrie moléculaire » (ce terme employé par Pasteur et d'autres à côté de « dissymétrie optique » dans les années 1850, ne peut pas être interprété avec le sens de molécule que nous avons aujourd'hui) fut pour lui une voie d'entrée dans la microbiologie. Il établit

ainsi le rôle causal et vital des micro-organismes dans la fermentation. Il s'intéresse dès lors aux conditions les plus propres à mettre en évidence la présence et l'activité des micro-organismes, et aux paramètres qui influencent leur vitalité, laquelle se traduit par l'intensité des fermentations.

En démontrant que la fermentation avait pour origine un germe vivant, qu'il était possible d'isoler et d'ensemencer afin d'obtenir une culture pure sur des milieux de culture spécifiques, Pasteur se trouvait aux sources vives d'une science nouvelle qu'on nommera vingt ans plus tard « microbiologie ». Son étude sur la fermentation lactique était la première d'une longue série d'études sur les fermentations ; et les travaux sur ce thème allaient se multiplier jusqu'en 1876 : fermentation acétique (1866), études des maladies du vin, de leurs causes et des moyens de le conserver et le faire vieillir (1866), étude du vinaigre (1867), étude de la bière, ses maladies, causes qui les provoquent, procédé pour les rendre inaltérables avec une théorie nouvelle de la fermentation (Darmon, 1995). En montrant la dissymétrie des « molécules », ses données expérimentales contribueront au développement de la chimie organique, éclairées par les travaux d'autres scientifiques tels les tétraèdres de Joseph Achille Le Bel (1847-1930) et de Jacobus Henricus Van't Hoff (1852-1911), permettant de représenter la disposition des atomes dans l'espace, de comprendre la « dissymétrie moléculaire » et de faire advenir les idées de chiralité (This, 2022a).

Ainsi s'établissait la filiation entre ses recherches cristallographiques et ses travaux sur les fermentations, ce qu'il a explicitement reconnu vingt-cinq ans plus tard lors d'une de ses conférences : « Lorsque, entraîné, enchaîné devrais-je dire, par une logique presque inflexible de mes études, j'ai passé des recherches de cristallographie et de chimie moléculaire à l'étude des ferments, j'étais tout entier à la pensée d'introduire la dissymétrie dans les phénomènes chimiques » (Pasteur Vallery-Radot, 1943). Ses études le conduisent directement à affirmer que cette fermentation est un acte de vie, qui ne

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

peut être introduit que par l'introduction d'un être vivant. Contre Liebig, il démontre que c'est en vivant, et non pas en mourant, que le micro-organisme produit la fermentation ; ses études contiennent le germe de ses travaux sur les générations dites spontanées, qui l'ont conduit à l'étude des maladies contagieuses, précédé en cela par Joseph Lister et Ignace-Philippe Semmelweis. Il n'est jamais revenu à ses recherches sur la « dissymétrie moléculaire », mais il songeait toujours à les reprendre et notait des projets d'expérience qui n'ont jamais été réalisés. Son petit-fils raconte que dans les dernières années de sa vie, on l'entendait plus d'une fois dire avec regret : « Ah que n'ai-je une nouvelle existence devant moi ! Avec quelle joie je reprendrais ces études sur les cristaux » (Pasteur Vallery-Radot, 1968).

Poursuite de ses relations lilloises

Son départ de Lille, en 1857, ne met pas fin à ses relations avec Lille. En 1873 est fondée la Société industrielle du nord de la France (Gérard, 1995). Son premier président élu est Frédéric Kuhlmann. A partir de 1877, un prix prestigieux est institué sous la dénomination de Grande Médaille d'or Kuhlmann. Pasteur avait publié en 1874 dans les bulletins de la société un article apprécié sur un nouveau procédé de fabrication de la bière. Il est alors décidé de l'honorer de la grande médaille d'or de la Fondation Kuhlmann en 1888, distinction qui devait lui être remise le 20 juin 1889. Malheureusement, atteint depuis le 19 octobre 1868 d'un accident vasculaire cérébral, dont les séquelles se faisaient de plus en plus sentir, il ne peut se rendre sur place. Son nom est acclamé lorsque la distinction lui est accordée. Son fils lit une lettre très chaleureuse, dans laquelle Pasteur remercie de son haut témoignage d'estime « la très distinguée Société Industrielle du Nord de la France dont le siège est dans la grande cité lilloise qui me fut si chère, et elle me rappelle le souvenir d'un homme qui m'a accueilli avec tant de bienveillance, Monsieur



Figure 4. Photographie du médaillon miniature de Monsieur BIGO-TILLOY.

Kuhlmann ». Le 29 mai 1894, Pasteur est invité à Lille pour la séance solennelle de la Société de secours des amis de la science, fondée en 1857 par Louis-Jacques Thenard, un de ceux qui avaient conseillé Pasteur au début de sa carrière. Il peut s'y rendre. C'est la même année, début novembre 1894, que Pasteur reçoit à Paris une délégation du Conseil municipal de Lille venue lui demander de confier à un de ses élèves la mission d'organiser et de diriger à Lille un institut en tout point semblable à celui de la rue d'Ulm, pour la préparation des sérums thérapeutiques (antidiphtériques, car la diphtérie sévit à Lille), que la municipalité avait décidé de fonder. Dans sa réponse du 18 novembre 1894, il écrit au maire de Lille, M. Géry Legrand : « Permettez-moi de vous présenter monsieur le docteur Calmette, dont la collaboration nous était

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

infiniment précieuse et qui nous a paru à monsieur le docteur Roux et à moi, l'expérimentateur le mieux indiqué pour diriger les services que veut organiser si généreusement la ville de Lille, pour la préparation du sérum antidiphthérique et la direction du laboratoire d'hygiène. »

L'Institut Pasteur de Lille est fondé (Bachorz, 1984). Une souscription publique dans la région du Nord recueille 252 000 francs. La municipalité donne plus de 500 000 francs et offre un terrain d'un hectare, boulevard Louis XIV. Toutefois, au fur et à mesure des travaux, il apparaît que ces sommes ne suffisent pas. Qu'à cela ne tienne ! Albert Calmette vient de recevoir d'une association d'industriels 300 000 francs en remerciement de ses recherches accomplies sur la fermentation de l'alcool de riz : il verse immédiatement l'intégralité du pécule aux entrepreneurs chargés de la construction de « son » Institut. Calmette a alors 32 ans, l'âge que Pasteur avait lorsqu'il avait été nommé premier doyen de la faculté des sciences de Lille. Pourtant ce n'est pas de gaieté de cœur que le jeune médecin fait ses bagages : « Je ne me sens aucun goût pour cet exil sous un ciel gris » déclare-t-il à ses proches. Il y restera jusqu'en 1919 (Hermant et Scherpereel, 2013).

Épilogue

Un cours temporaire annuel de brasserie a été maintenu pendant des dizaines d'années à l'Institut Pasteur de Lille. Les travaux avec les industriels de la région dans le domaine de la brasserie, malterie, amidonnerie, industrie sucrière se sont poursuivis. Un prestigieux laboratoire de microbiologie des eaux et un laboratoire de microbiologie des aliments sont créés et mènent des travaux de recherche fondamentale et appliquée. En 1982, un service de nutrition est créé à l'Institut Pasteur de Lille, poursuivant des collaborations avec l'industrie agro-alimentaire. Un service de vaccination internationale est installé. Des travaux sur le BCG, créé par Calmette, se poursuivent. L'œuvre continue.

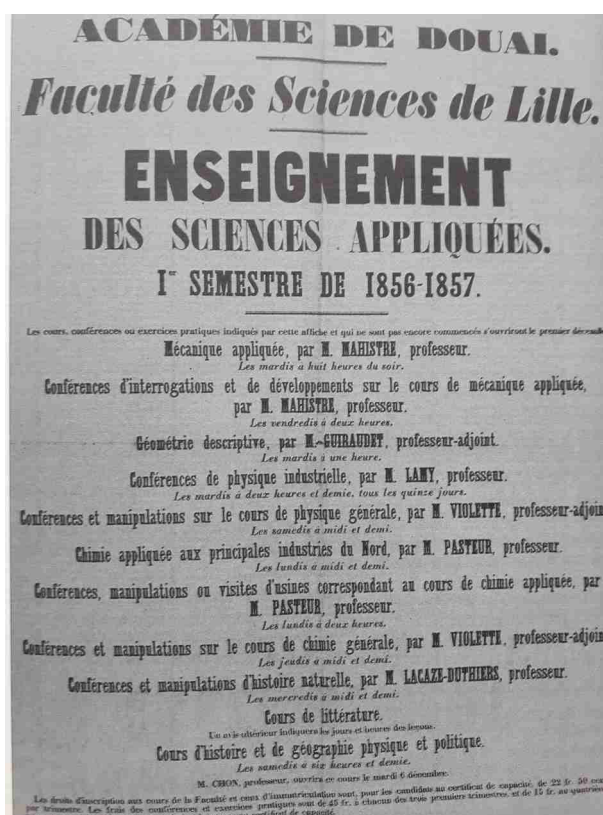


Figure 5. Affiche de l'enseignement de la faculté des sciences de Lille en 1857.

Références

- Bachorz B. 1984. *Albert Calmette, un savant dans son siècle*, NPN Médecine, 4, 61, 43-48.
- Darmon P. 1995. *Pasteur*, Librairie Arthème Fayard, Paris.
- Debru C. 2007. *L'interdisciplinarité et la transdisciplinarité dans l'œuvre de Louis Pasteur*, Planet vie, <https://planetvie.ens.fr/thematiques/themestransversaux/l.interdisciplinarite:30.11.07>.
- Galvez-Behar G. 2018. *Louis Pasteur ou l'entreprise scientifique au temps du capitalisme industriel – Science et industrie – Essai*, Annales HHS, 73, 3, 629-656.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note historique

Gerard A. 1995. *Louis Pasteur et Lille 1854-1857*, Editions de l'Institut Pasteur de Lille, Lille.

Hermant MJ, Scherpereel P. 2013. *La passion d'épauler – Albert Calmette co-découvreur du BCG*, Du Quesne, Lille.

Martin E. 1968. *Une étape de l'épopée pastorienne Lille – 1854 – 1857*, Dépôt légal n°5944.

Pasteur Vallery-Radot L. 1943. *Les plus belles pages de Pasteur choisies et annotées par Pasteur Vallery-Radot*, Flammarion, Paris.

Pasteur Vallery-Radot L. 1968. *Pages illustrées de Pasteur rassemblées et présentées par Pasteur Vallery-Radot*, Hachette, Paris.

This H. 2021. *Des cristaux d'Auguste Laurent et des techniques d'analyse optique de Jean-Baptiste Biot furent directement à l'origine de la découverte de la chiralité par Louis Pasteur*, Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 9, 1-33.

This H. 2022a. *Louis Pasteur : de la physico-chimie à la biologie*, Comptes rendus Chimie, 25, 237-251 <https://doi.org/10.5802/crchim.179>.

This H. 2022b. *La découverte des acides tartriques : un pas vers la compréhension de la chiralité*, L'actualité chimique 2022, 476, 42-48.

Vallery-Radot R. 1900. *La vie de Pasteur*, Flammarion, Paris.

Wrotnonowska D. 1975. *Louis Pasteur, Professeur et doyen de la Faculté des Sciences de Lille (1854-1857)*, Comité des Travaux Historiques et Scientifiques. Ministère de l'Éducation nationale. Mémoire de la section des Sciences, Paris, Bibliothèque Nationale.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique « Notes historiques » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Édité par

Jean-Christophe Augustin,
membre de l'Académie d'agriculture de France

Rapporteurs

1. Jean-Christophe Augustin, membre de l'Académie d'agriculture de France
2. Michel Federighi, Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

Reçu

13 avril 2022

Accepté

20 septembre 2022

Publié

3 novembre 2022

Citation

Lecerf J-M. 2022. *Louis Pasteur à Lille : de la chimie à la microbiologie/Louis Pasteur in Lille : from chemistry to microbiology*, Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture, 2022, 14(4), 1-11. <https://www.academie-agriculture.fr/publications/notes-academiques/n3af-editorial-notre-ami-dominique-job-1947-2022-our-friend-dominique>.



© sam.bellet

Jean-Michel Lecerf est directeur médical du Centre Prévention Santé Longévité, et chef du Service Nutrition & Activité Physique de l'Institut Pasteur de Lille ; il est membre de l'Académie d'agriculture de France.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Annick Perrot

Pasteur : sous le savant l'artiste

Volume 25 (2022), p. 171-177

Published online: 11 July 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.166>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Pasteur : sous le savant l'artiste

Pasteur: the scientist beneath the artist

Annick Perrot^a

^a Conservateur honoraire du musée Pasteur, Paris, France

Courriel : annick.perrot41@orange.fr

Résumé. Très jeune, Pasteur s'essaya au pastel et à la lithographie avec un réel talent. Cet aspect très ignoré du savant ne l'a pas propulsé vers une carrière artistique mais a certainement développé les dons d'observation, de précision que le chimiste mettra à profit au cours de ses recherches scientifiques. Particulièrement en l'amenant à l'une de ses découvertes capitales, la chiralité de composés chimiques. *A contrario*, il apportera son savoir de chimiste aux étudiants de l'École des beaux-arts, futurs architectes et artistes peintres.

Abstract. As a school boy, Pasteur tried his hand at pastel and lithography with real talent. This largely ignored trait of the scientist did not propel him into an artistic career but certainly helped to develop gifts for observation and precision, which the chemist later took the most of in his scientific work. In particular these talents led him to one of his capital discoveries, the chirality of chemical compounds. Conversely, he later instilled his knowledge of chemistry to students of the School of Fine Arts, as part of their architecture and art courses.

Mots-clés. Pasteur, Pastels, Lithographie, Chiralité, Beaux-arts, Cristallographie.

Keywords. Pasteur, Pastels, Lithography, Chirality, Fine arts, Crystallography.

Notes. (1) D'après sur une conférence donnée le 7 janvier 2022, à l'École normale supérieure, lors de la Journée Georges Bram — 21^e *journée de conférences en histoire des sciences et épistémologie* — « Louis Pasteur, 1822–1895, à la croisée des disciplines ».

(2) Voir également l'article du même auteur paru dans le *Bulletin des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur*, N° 245, 2022.

Notes. (1) Based on a lecture given at the École normale supérieure on January 7, 2022, during Georges Bram Day — *21st day lectures in the history of science and epistemology* — “Louis Pasteur, 1822–1895, at the crossroads of disciplines”.

(2) Also see the article by the same author published in the *Bulletin des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur*, No. 245, 2022.

Manuscrit reçu le 16 février 2022, accepté le 1^{er} mars 2022.

« C'est que le propre des découvertes scientifiques est de se surpasser les unes les autres. Le champ de la science est inépuisable. Plus il est remué, plus grands sont les trésors qu'il offre à nos regards » a écrit Pasteur en 1865 [1].

À l'évidence, Pasteur n'a cessé de remuer « le champ de la science ». La trajectoire de ses découvertes démontre assez qu'il ne s'est privé d'aucune connexion entre les disciplines qu'il aborde.

L'étude des phénomènes de fermentation, des maladies contagieuses toucheront des domaines aussi variés que l'industrie du vin, de la bière, l'agriculture, l'élevage, l'hygiène, la médecine, la chirurgie...

De la cristallographie, jusqu'à la découverte du vaccin contre la rage, chaque découverte découle, s'enrichit de la précédente dans un mouvement ascendant et sans lien apparent qui traverse des domaines fort éloignés les uns des autres. Se pourrait-il que ce mouvement ait pris son origine en dehors de la science? Le docteur en chimie, frais émoulu de l'ENS, n'aurait-il pas été influencé par le jeune Louis, dessinateur? Louis dessinateur? Examinons de plus près ce parcours ignoré qui ne l'a pas conduit à une carrière d'artiste mais qui lui a réservé, peut-être, la clé d'une découverte capitale, la chiralité de composés chimiques.

1. Un pastelliste prometteur

L'écolier Louis Pasteur manifeste un goût irrésistible pour le dessin. Il déploie ce talent méconnu dès ses 13 ans, de 1836 à 1842. Sans doute avait-il pris le goût du dessin auprès de son père, Jean-Joseph, ancien soldat de l'Empire devenu tanneur, qui crayonne et peint volontiers.

Au collège d'Arbois, son talent, certes inné, est guidé et s'épanouit au cours des dix heures hebdomadaires de leçons que prodigue le professeur de dessin Étienne-Charles Pointurier. Lui-même peintre, lithographe et artiste d'un certain renom.

Louis copiait au fusain ou à la mine de plomb des lithographies que Pointurier avait reproduites d'œuvres de maîtres reconnus comme *Atala au tombeau* de Girodet ou bien un détail du *Napoléon sur le champ de bataille d'Eylau* du baron Gros.

Aussi acquiert-il une telle sûreté d'exécution que Pointurier le surnomme « mon petit Michel-Ange ».

Ainsi, un jour, le jeune Louis s'essaie à reproduire un modèle vivant, proche, sa mère Etienne (Figure 1). C'est son premier portrait au pastel, il a 13 ans. À propos de ce pastel, l'écrivain et académicien René Bazin, en 1917, dans « Notes d'un amateur de couleurs » [2], résume bien ce que l'œil perspicace de l'enfant a saisi intuitivement : « Il avait compris et rendu, mieux qu'un dessinateur plus habile, le caractère de la physionomie maternelle. La bouche



FIGURE 1. Jeanne-Etienne Pasteur, née Roqui (1793–1848), mère de Louis Pasteur. Pastel exécuté par Louis Pasteur en 1836. Institut Pasteur — coll. Musée Pasteur.

avait été étudiée comme par un maître. La lèvre supérieure est fine, longue, serrée; l'inférieure est renflée en cerise et légèrement avançante en son milieu. C'est une bouche qui ne ressemble à aucune de celles qu'on fait copier aux élèves des classes de dessin. Elle dit la discrétion, le sérieux de la vie, la possibilité de sourire, la petite grogne facile quand les enfants ne vont pas droit [...] Le génie de l'observation est déjà évident.»

Cet essai l'enhardit à dresser le portrait de plusieurs personnes de son voisinage. En 1837, il dessine à la mine de plomb un de ses camarades et ses deux sœurs : Alfred, Othilie et Arthémie Beschet. Pendant l'été 1838, il revient au pastel pour camper un officier de la garde municipale de Paris, natif d'Arbois, le capitaine Barbier.

Mais Louis est arraché à ses crayons en octobre 1838. Jean-Joseph Pasteur, encouragé par le proviseur du collège, décide que son fils ira préparer l'École normale à Paris. Le séjour sera bref. Vaincu par sa sensibilité, tenaillé par « le mal du pays », Louis revient à Arbois un mois plus tard. En réaction à la solitude éprouvée loin des siens, il reprend ses bâtons de couleurs avec une sorte de frénésie.



FIGURE 2. Sophie Roch (1819–1891). Pastel exécuté par Pasteur en 1839. Institut Pasteur — coll. Musée Pasteur.



FIGURE 3. Jean-Joseph Pasteur (1791–1865), père de Louis Pasteur. Pastel exécuté par Louis Pasteur en 1842. Institut Pasteur — coll. Musée Pasteur.

L'année 1839 est marquée par une profusion de portraits. On en dénombre 18.

Des amis, des voisins, des notables, le maire, les enfants du notaire défilent devant « l'artiste ».

Il faut noter qu'il privilégie le pastel. Le pastel est bien du dessin, les bâtonnets à pastel permettent des nuances variées, un velouté de la carnation. On remarquera également que seul le portait l'intéresse. Il y apporte un geste sûr, une observation attentive au détail qui individualise le modèle (Figure 2).

On voit combien il tente de transposer l'identité propre et originale de chaque individu. Front plissé par une sourde inquiétude, visage matois, expression boudeuse ou souriante, crânerie ou contentement de soi, lumineux visages de jeunes filles, l'impatience que disent les yeux fixes, écarquillés d'un ami d'enfance... Il apporte un soin particulier à traiter les détails vestimentaires, les broderies, les fourrures, les coiffes tuyautées, la poitrine bombée sous le gilet de soie.

Un portrait semble résumer ce qu'il s'attache à reproduire des traits et de la psychologie de son modèle.

Avant que la préparation du baccalauréat ne l'appelle à Besançon, le collégien, pour clore en quelque sorte la série, dessine le plus étonnant et le moins indulgent de ses portraits. On reste un peu interloqué tant le modèle, Claudine Parpandet en religion sœur Constance, est hors du commun. Chassée de son couvent au temps de la Révolution, cette ancienne clarisse de Poligny avait sauvé les reliques de la sainte fondatrice de son ordre, Sainte Colette de Corbie, au mépris de l'échafaud. Pasteur semble fasciné par cette femme volontaire à la physionomie de vieil homme. Il apporte un soin méticuleux à traduire l'impitoyable expression.

En octobre 1839, Pasteur rejoint le collège royal de Besançon où sa réputation l'a précédé. Le cours de dessin est alors professé par Charles-Antoine Flajoulot, personnage excentrique, dont l'atelier a été fréquenté par Gustave Courbet, de trois ans l'aîné de Pasteur.

Il poursuivra à croquer ses amis de collègue et le proviseur Répécaud, jusqu'en 1842, date à laquelle il rejoindra l'ENS!

En quelque six ans, il aura produit près de 40 portraits, magistrale galerie de personnages représentatifs sous la monarchie de juillet.

Le jeune Louis se serait bien vu poursuivre une carrière de pastelliste. Mais son père ne l'entendait pas de cette oreille. Son rêve était que son fils obtienne un poste d'enseignant dans un lycée. La « carrière d'artiste » de Pasteur se termina donc, alors qu'il avait 20 ans. Avant la séparation, un ultime portrait de Jean-Joseph (Figure 3) qui se prête à la pose, un très beau portrait, empreint de noblesse : « On dirait une conscience qui vous regarde », a dit René Bazin.

2. Pasteur aurait-il pu être un grand peintre ?

Certains professionnels de l'art, contemporains de Pasteur, se répandirent en louanges sur ses illustrations. Ainsi, en 1888, le critique d'art Émile Durand-Gréville écrit [3] : « Personne ne regrettera que Pasteur ait choisi la carrière scientifique. Mais s'il l'avait voulu, il serait devenu quelqu'un parmi les peintres et, qui sait ? Peut-être un très grand peintre. » Peut-être... Quoiqu'il en soit, on doit reconnaître dans les œuvres de Pasteur, l'« extrême précision », l'« observation précise et aiguë », l'attention à la réalité, le « soin apporté au moindre détail ». Observation, précision. Ces qualités mises en exergue, ne sont-elles pas celles qui forgent le scientifique en devenir ?

Alors que Durand-Gréville prophétisait un « très grand peintre » si le jeune artiste n'avait choisi une autre voie, le peintre Gérôme aurait dit [4] : « Heureusement que Pasteur s'est dirigé vers la chimie, quel concurrent nous avons eu de moins ! »

On peut avancer une autre conjecture. L'arrivée du daguerréotype, vers 1840, puis de la photographie auraient constitué une sérieuse concurrence pour le type d'art dans lequel excellait Pasteur ! Pour réussir, il aurait sans doute dû changer de style. En aurait-il été capable ? Le dessinateur aurait-il été capable d'autant d'audace que le savant en a manifestée ?

En effet, en art, Pasteur affichera un net penchant pour l'académisme, les « officiels », les membres de l'Académie des beaux-arts. Le scientifique révolutionnaire sera traditionaliste sur le plan artistique : il préférera les styles classiques aux innovations et aux nouvelles formes annoncées par les impressionnistes. Son petit-fils, Louis Pasteur Vallery-Radot, racontera que : « Plusieurs fois, au musée du Luxembourg, passant devant la salle Caillebotte qui contenait des Monet, des Sisley, des Pissaro, des Manet, il

me prenait par la main : “Viens, me disait-il, ne regarde pas cela”, et il m'entraînait vers *Le Rêve de De-taille* » [5].

À l'occasion des voyages qu'il effectuait, il lui arrivait souvent de visiter les musées d'art, les galeries ou d'autres sites encore, s'adonnant ainsi à la contemplation d'œuvres d'art. Ses impressions qu'il écrit à sa femme révèlent son goût conservateur. En 1852, alors qu'il s'arrête à Vienne [6], il s'enthousiasme : « Enfin, j'ai vu dans une de leurs églises le monument le plus admirable, le plus beau des chefs-d'œuvre de Canova : c'est le tombeau de Marie-Christine, archiduchesse d'Autriche. On ne peut rien imaginer de plus attendrissant et de plus remarquable comme œuvre d'art. »

3. L'art et la science

L'art pratiqué par Pasteur dans sa jeunesse aurait-il eu un rôle dans son œuvre scientifique ?

Reprenons ici la thèse avancée par Joseph Gal, un historien des sciences, professeur émérite de l'université du Colorado [7].

Arrêtons-nous un instant sur les premiers travaux de Pasteur qui concernaient la cristallographie. Et qui ouvrent à l'une des découvertes les plus importantes de l'histoire de la chimie.

Dès la fin de ses études à l'École normale, il étudie le tartrate, substance qui se dépose au fond des tonneaux quand se produit la fermentation alcoolique, et une forme plus rare, le paratartrate, parfois obtenue chez des industriels utilisant le tartrate pour le mordantage des tissus. Il étudie surtout l'énigme (relevée dans une note d'Eilhard Mitscherlich) que posent ces deux formes de tartrate : elles ont les mêmes propriétés chimiques, mais des propriétés optiques différentes à l'égard de la lumière polarisée [8].

Sans entrer dans le détail de toutes les observations, allons à la conclusion : Pasteur postule que ces deux formes de tartrate, le lévogyre et le dextrogyre, correspondent à des configurations spatiales différentes des atomes au sein de la molécule, deux formes dissymétriques, chacune étant comme l'image de l'autre dans un miroir, comme le sont nos deux mains (Figure 4). Ce caractère non superposable qu'on nomme aujourd'hui « chiralité ».



FIGURE 4. « Main et son reflet dans une glace ». Dessin de Sellier. Institut Pasteur — coll. Musée Pasteur.

Découverte qui remue le monde scientifique. Jean-Baptiste Biot notamment, qui a 74 ans s'exclame : « Mon cher enfant, j'ai tant aimé les sciences dans ma vie que cela me fait battre le cœur ».

En établissant les principes de la dissymétrie moléculaire, Pasteur fonde la stéréochimie, considérant les molécules comme des objets à trois dimensions. Un siècle plus tard naîtra la biologie moléculaire, dans laquelle la forme des molécules joue un rôle primordial.

Constatant que tous les composés dont les solutions font tourner le plan de la lumière polarisée proviennent de sources végétales ou animales, Pasteur formule une loi, l'une des plus étonnantes : la dissymétrie moléculaire est la marque de la vie. Cela résultait, mais il n'en avait pas conscience, car cela ne devait être compris que trente ans plus tard, du fait que les molécules du vivant contiennent des atomes de carbone qui, lorsqu'ils sont liés à des atomes différents, introduisent la dissymétrie dans les molécules.

Pasteur n'a que 25 ans, docteur à peine frais émoulu de l'ENS, il triomphe d'une énigme que n'avait pu résoudre le grand chimiste Mitscherlich.



FIGURE 5. Charles Chappuis, ami de Pasteur. Lithographie exécutée par Louis Pasteur en 1841. Institut Pasteur — coll. Musée Pasteur.

Selon ce qu'avance Joseph Gal [7], ce qui a permis à Pasteur de reconnaître ce que ces éminents prédécesseurs n'avaient pas su voir, est l'exercice de la lithographie.

Celle-ci consiste à dessiner une image sur une pierre calcaire tendre, avec une encre ou un crayon gras. On applique ensuite une teinture à base d'huile qui n'adhère qu'à l'image sur le calcaire. Une feuille est alors pressée à la surface de la pierre pour transférer de la sorte l'image au papier et obtenir la représentation finale. En raison de ce processus de transfert de la pierre au papier, l'impression finale est l'image inversée de l'originale qui figure sur la pierre. Comme les deux types de cristaux de tartrate!

À vrai dire, Pasteur a fait peu de lithographies. On n'en connaît que deux. Au collège royal de Besançon, en juin 1841, celle d'un de ses camarades de classe de philo, Charles Chappuis (Figure 5), et peu après sur la même pierre (car la pierre est chère) le portrait du proviseur du collège, et il estime « qu'il ne fait pas bon dessiner sur la pierre; car il n'y a rien de plus ingrat ».

Alors qu'il achève le portrait lithographique de Charles Chappuis (Figure 5) il écrit à ses parents 14

juin 1841 [9] : « j'ai achevé hier le portrait que j'avais commencé sur une pierre lithographique. Je n'ai, je crois, rien fait d'aussi bien dessiné et d'aussi ressemblant. Tous ceux qui l'ont vu le trouvent frappant [...]. Seulement, j'ai grand peur d'une chose, c'est que sur le papier le portrait ne soit pas aussi bien que sur la pierre; c'est ce qui arrive toujours; aussi j'ai pris soin en le faisant de le **regarder souvent dans un miroir**. Il est également ressemblant. »

Ainsi, selon la démonstration de Joseph Gal, il est évident que : « Pasteur, artiste adolescent, était parfaitement conscient des effets de l'inversion dans le miroir en 1841, et que le jeune chimiste était déjà sensibilisé, en 1848, à l'idée de l'image inversée non superposable. Ce qui nous laisse donc penser que sa familiarité avec l'image inversée lithographique facilita sa reconnaissance de la chiralité des cristaux. La découverte de la chiralité moléculaire par Pasteur aurait donc été favorisée par son expérience artistique ». Hypothèse séduisante.

L'art, plus exactement une technique artistique, aurait permis d'appréhender un phénomène scientifique physique. Quelques années plus tard, ce sera la discipline scientifique, chimie et physique, qui se connectera aux beaux-arts.

4. Professeur à l'École des Beaux-Arts

Nous quittons le jeune homme. Par un détour insolite, Pasteur va renouer plus tard avec sa première passion. Et apporter son savoir de chimiste aux futurs architectes et artistes peintres.

En 1863, à 41 ans, il est nommé à la nouvelle chaire de « géologie, physique et chimie appliquées aux beaux-arts », à l'École des Beaux-Arts de Paris [10].

Pendant 4 ans, devant des élèves d'abord ébahis, ce professeur inattendu développe ses idées sur la conservation des peintures. Analysant les différentes techniques, les processus de fixation, les liants, leur stabilité... « C'est à la chimie d'indiquer les qualités et les défauts des ingrédients du peintre ». Aux étudiants en architecture, il fait un cours sur les besoins de la construction immobilière en matière de chauffage, d'éclairage et d'aération. Hygiène oblige!

Il prépare méthodiquement comme toujours ses cours, s'initie à la technique de la peinture à l'huile. Pour cela, il enquête. Il commande au peintre Auguste Leloir le portrait de sa fille Cécile (11 ans) et

assiste aux séances de pose en notant ses échanges avec le peintre. Il étudie ce que dit Chevreul sur la loi des contrastes des couleurs, le texte de Vasari, cite abondamment des références, de Antonello de Messine à Van Eyck, de Léonard de Vinci à Mérimée. Il illustre par des exemples pris chez Cimabue, Giotto, Prud'hon, Reynolds, Ingres...

Il veut enseigner le bon usage « scientifique » des matériaux et ingrédients du peintre, pour faire, dit-il « une peinture durable, à tout le moins à ne pas compromettre la durée de [leurs] futures œuvres. »

Par la dimension nouvelle de ses leçons, Pasteur se pose, dans ce domaine, en précurseur du laboratoire du Louvre qui sera créé en 1931. Madeleine Hours (conservateur en chef, maître de recherches au CNRS, qui sera directrice du laboratoire de recherche des musées de France) le rappelle lors d'une exposition présentée au musée Pasteur à l'occasion du cent cinquantième de la naissance du savant [11] : « Pasteur avait préconisé les recherches qui sont celles mises en œuvre de nos jours par toutes les méthodes de la physico-chimie : examen optique de la peinture — étude des pigments par spectrométrie UV, fluorescence X et microsonde électronique — études des liants par spectrométrie IR et chromatographie — rôle des vernis et influence de la lumière sur le vieillissement, etc... » Elle concluait « Ainsi le laboratoire de recherche des Musées de France peut s'honorer de poursuivre les recherches dont Louis Pasteur fut l'initiateur. »

Selon lui, ce sont les architectes qui auront le plus à profiter de l'institution de cette chaire. De fait, les questions de chauffage, d'acoustique, d'éclairage, de ventilation, de résistance des matériaux en général — *ciments, chaux, enduits* — qui doivent être familières à la profession, empruntent sans cesse aux sciences physiques. Il insiste sur la ventilation, l'aération, l'assainissement... nécessité absolue pour chasser les microbes... Pour bien faire comprendre leur rôle dans la santé publique, il n'hésite pas à brandir des exemples terribles de l'infection de l'air par accumulation d'individus dans un même lieu fermé, et propice au développement de fièvres pestilentielles. Notre actualité incite aux mêmes recommandations.

Il annonce comme une sentence « L'application pour but, mais une science exacte pour point d'appui », une manière d'écho à une autre « Il y a la

science et les applications de la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté ».

5. Conclusion

Durant toute sa vie, Pasteur a montré un très grand intérêt pour l'art.

Cet art qui a sans doute inspiré l'une de ses découvertes majeures, la dissymétrie moléculaire, qui par un enchaînement irrésistible, allait le conduire à étudier la fermentation laquelle l'entraînait vers l'étude des maladies contagieuses.

Aussi peut-on dire en effet que sous le savant, se cachait l'artiste!

« Il y a des circonstances où je vois clairement l'alliance possible et désirable de la science et de l'art » a-t-il écrit [10]. La science et l'art dont Pasteur a cru voir la secrète unité.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] L. Pasteur, « Lavoisier : à propos de l'édition complète de ses œuvres par M. Dumas », *Le moniteur universel*, 4 septembre 1885, 3.
- [2] R. Bazin, « Notes d'un amateur de couleurs », in *Les pastels d'un grand savant*, Calmann-Lévy, Paris, 1920, 244-255.
- [3] « M. Pasteur, peintre et dessinateur », *L'intermédiaire des chercheurs et des curieux*, 10 septembre 1888, 541.
- [4] A. Pointelin, « Pasteur et les artistes », *Franche-Comté et Monts Jura*, novembre 1922, **41**, 70-74, numéro spécial 'Le centenaire de Pasteur'.
- [5] V.-R. L. Pasteur, *Mémoires d'un non-conformiste*, Grasset, 1966, p. 24.
- [6] L. Pasteur, *Correspondance de Pasteur (1840-1895) réunie et annotée par Pasteur Vallery-Radot*, vol. I, Flammarion, Paris, 1940, p. 280.
- [7] J. Gal, « Pasteur et les Beaux-Arts », in *Louis Pasteur le visionnaire*, Universcience/Editions de la Martinière, 2017.
- [8] L. Pasteur, « Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire », *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, 1848, **26**, 535-538.
- [9] L. Pasteur, *Correspondance de Pasteur (1840-1895) réunie et annotée par Pasteur Vallery-Radot*, vol. I, Flammarion, Paris, 1940, p. 43.
- [10] L. Pasteur, « Notes pour les leçons de physiques et de chimie appliquées aux Beaux-Arts », in *Œuvres de Pasteur, réunies par Pasteur Vallery-Radot*, vol. VII, Masson, Paris, 1939, 222-262.
- [11] M. Hours, *Éditorial*, documentation Musée Pasteur, [1972], tapuscrit.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Daniel Raichvarg

Silkworm, science worm

Volume 345, issue 3 (2022), p. 35-50


Published online: 8 November 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.94>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

Silkworm, science worm

Ver à soie, ver à science

Daniel Raichvarg^a

^a Université de Bourgogne, Laboratoire CIMEOS, 4 bvd Gabriel F21000 Dijon, France

E-mail: daniel.raichvarg@u-bourgogne.fr

Abstract. From 1865 to 1869, on a “government order”, Louis Pasteur tackled a silkworm disease, the pebrine, which was ruining the economy of southern France. Well beyond the scientific results—he was going to highlight a second disease, the flacherie—and the operational results—he installed techniques to limit the progression of one disease and protected the farms from the other—, this sequence opened the door to what would become Pasteur’s working method: a science involved in practice, a great importance given to the team of collaborators and to innovations of all kinds, in this case, microphotography. It also establishes the characteristics of the socialization of the Pasteurian approach: diffusion of methods among all the social actors concerned, networking of scientists and internationalization of research.

Résumé. De 1865 à 1869, sur une « commande de l’État », Louis Pasteur s’attaque à une maladie du ver à soie, la pébrine, qui ruine l’économie du sud de la France. Bien au-delà des résultats scientifiques — il va mettre en évidence une deuxième maladie, la flacherie — et opérationnels — il installe des techniques pour limiter la progression de l’une et protéger les élevages de l’autre —, cette séquence ouvre la porte à ce qui deviendra la méthode de travail de Pasteur : une science impliquée dans la pratique, une grande importance donnée à l’équipe de collaborateurs et à des innovations de toute sorte, ici la microphotographie. Elle installe aussi les caractéristiques de la mise en société de la démarche pasteurienne : diffusion des méthodes parmi tous les acteurs sociaux concernés, mise en réseau de scientifiques et internationalisation des recherches.

Keywords. Silkworm, Pebrine, Flachery, Practice-involved research, Dissemination of science, Social actors, Scientific illustrations.

Mots-clés. Ver à soie, Pébrine, Flacherie, Recherches impliquées, Diffusion des sciences, Acteurs sociaux, Illustrations scientifiques.

Published online: 8 November 2022, *Issue date:* 10 November 2022

La version française de l’article est disponible à la suite de la version anglaise

“Read the studies on silkworms, that will be, I believe, a good preparation for the work that we are going to undertake”.

In an obituary, Émile Roux, then deputy director of the Pasteur Institute, recalls this advice that Louis Pasteur “never failed to give to those who entered

his laboratory and whom he took as collaborators” [1, p. 530]. These words of Pasteur, taken up by Roux, show that we are often satisfied with rather superfi-

cial images when we approach the sequence of silkworm diseases that took place from 1865 to 1869, if we stick to what is often presented as a scientific investigation perfectly carried out by Pasteur.

For example, in terms of “research policy”, we remember the order given by Jean-Baptiste Dumas, a chemist but also a senator of the Empire, from the Cévennes region but also Pasteur’s revered master, to find a solution to the disease that was eating away at the silkworms in the region: where the naturalists of the Museum were not succeeding with their methods of the past, the chemist, with the aura of his victories in the case of wine, was destined to succeed. At the most anecdotal level, we remember from this stay in the South the memorable meeting, in 1865 and Avignon, with the already well-known entomologist, Jean-Henri Fabre. The latter recounts it in great detail, forty years later, in the 9th series of his *Souvenirs entomologiques* [2, pp. 847–849]. There we learn that, after the formalities of greeting, Pasteur asked Fabre to show him a silkworm cocoon. For the first time in his life, Pasteur held a cocoon in his hand. He brought the cocoon to his ear, shook it and exclaimed in astonishment, “But there is something inside!” “Of course!” confirmed Fabre, “this is the chrysalis”. “Excuse me?”. This man, “thought Fabre incredulously,” is supposed to solve the problems of the silkworm epidemic? Fabre concluded: “After all, the singing master of the great Caruso sang out of tune”. Behind the anecdote, a conflict of scientific approaches: in 1857, Louis Pasteur had published his first dissertation devoted to lactic fermentation. Jean-Henri Fabre, on the other hand, had published a work on the germination and tubers of Orchids, a note on the mode of reproduction of truffles and a memoir on the Meloe, “ungainly beetle”.

On a more strictly scientific level, there are two breaks with the old interpretations that can be read in Pasteur’s own laboratory notebooks. The first break with the old interpretation simply continues the battle against spontaneous generation. As G. Chavancy reminds us that “the seventh notebook [...] presents one of the first experiments intended to clarify the role of corpuscles in pebrine”, a disease caused by a fungus, a microsporidium, which gave black spots. The experiment “implies, however, that he thought that the corpuscles could be the cause of the contagion and not, as had been admitted until then, merely the consequence of the transformation of cer-

tain tissues of the animal under the effect of the disease” [3, p. 142]. It should also be remembered that this was not the first hypothesis that came to Pasteur’s mind, as he initially considered that the “corpuscle” was a symptom of the disease and not its origin. In fact, this corpuscle, which was not yet a “microorganism”, did not have the characteristics of those with which he had been confronted. It is notably following an exchange of letters with Franz Leydig, a German specialist in histology and micrography, that Pasteur evolved. Leydig explained to him in a letter dated December 26, 1866:

“I cannot share your idea that the corpuscles would be histological elements of the sick animal. On the basis of all my observations, the corpuscles are, for me, parasitic formations, which can be called by any specific name. [...] consider this amorphous matter or these confused granulations of which you speak and which seem to you to be a modification of the tissues themselves, to be parasites and even *a matrix of fungi*” [4, p. 149].

The second breakthrough was that not only did Pasteur understand the already well-known pebrine, but he also discovered the contagious nature of another disease that affected silkworms: flacherie, which we now know involves a system of bacteria and viruses. who also hid in the bodies of diseased worms and describes his astonishment, practically live. Pasteur writes [4, p. 212]:

“In the early trials of 1867, out of sixteen clutches from non-corpuscle parents, fifteen succeeded, but the sixteenth perished almost entirely between the fourth molt and the ascent to the heather. The worms died suddenly after having shown the most beautiful appearance; in an education of one hundred worms, I found each day ten, fifteen, twenty dead which became black and rotted with an extraordinary rapidity, often in the interval of twenty-four hours [...]. No matter how hard I looked for the presence of corpuscles in these worms, it was impossible for me to find the slightest trace of them; usually only the vibrios of putrefaction could be seen; finally, these worms never showed the true stains of pebrine.

Obviously, it remains to be convinced that there is another agent and that it transmits the disease. Patrice Debré recalls that at this time Pasteur thinks like a chemist:

“Pasteur will remember that he is a specialist in laboratory vapors. In fact, when he entered the silk-

worm farms affected by the dead-flat disease, he was quickly struck by a sour, unpleasant odor, which was more noticeable near the beds of the sick worms. Trying to identify it, he found that this odor reminded him of the volatile fatty acids that were released during the fermentations he had studied" [5, p. 224].

Fermentation refers him to the silkworm's intestine, which is so important in its physiology. The intestine is crushed and reveals a microorganism that he already knows: bacteria. Only the last step of the demonstration remains: the microorganism ensures the contagiousness of the flachery.

"Mulberry leaves soaked in infusions and covered with a brush of crushed intestines of dead worms from the flachery, droppings of diseased worms or dust from magnaneries affected by the dead-flat disease will make contagious meals. The disease breaks out" [5, p. 226].

It is part of a very particular approach: a multiplication of observations, a diversity of experiments and an incredible meticulousness in the collection of results. Thanks to silkworms, Pasteur launched his next sequence: that of infectious diseases of animals.

In fact, many aspects of modern conceptions of the microbiological approach, but also of hygiene, have their origin in the work on silk: the implication of multiple microorganisms in diseases, the necessity to aerate the rearing places of silkworms, to control well the mulberry leaves that are given to the worms. But it is not only in these directions that we must look for what Pasteur did to the science of his time with the episode of silkworm diseases but, conversely, what the episode of silkworm diseases did to Pasteur and to the science of his time. We are witnessing, so to speak, a new organization of science, both internally and at the societal level.

1. A laboratory as close to the field as possible

In the previous sequences of Pasteur's work, he always took his tools with him: first the microscope in Lille, to observe crystals and, already, yeasts, even bacteria, then his balloons at the top of the Mer de Glace to observe the evolution of the culture media, and then the microscope and the balloons in the Arbois countryside to follow the evolution of the broths and yeasts more closely. The wine sequence, as described by Emile Duclaux, required a place

to work, and local craftsmen to make some instruments. Pasteur had set up a laboratory not far from the vineyards in an old canteen opened in July 1861 for workers on the new Besançon-Bourg-en-Bresse railway line, which also gave Pasteur and his family a direct route from Paris to Arbois, via Mouchard and Dole. To conduct the experiments, the scientist noted in his notebook that he needed a cone lighter, a few small porcelain capsules, graduated tubes of Golaz, a meter, 5 to 10 kg of mercury, two 10 cm³ pipettes, an oil enamel lamp and that it was advisable "to have trestles made in Arbois for the tables before arriving". Emile Duclaux gave a description of this makeshift laboratory [6, p. 476]:

"We had left the traditional canteen sign on the front so that we sometimes saw customers coming in asking for a drink or food. Generally, they stopped at the door, surprised by the strangeness of the furniture, and left without saying a word [...]. It must be said in their defense that, if the room did not resemble a coffee room, it did not resemble a laboratory either."

Duclaux specified that, as there was no gas, "they heated with coals, whose fire was activated [...] with fans" and that, as there was no water, they went, "like Rebekah, to fetch it from the public fountain, or, like Nausicaa, to wash [the] utensils in the river". In short, when they walked "in the streets, to go to the cellars to draw the wine intended for the analyses", they did not pass "without raising some jeers in the rather snide population of the small city".

In the sequence of silkworms, there is no more ambiguity possible. From his first stay in Alès, Pasteur looked for a place where a double installation could be made. A house that resembled the family home in Arbois, precisely for the family: Marie, Marie-Louise and Cécile, who would die of typhoid along the way. But also a laboratory, a real one. An orangery in which major work had to be done, as Marcel Roland [7, p. 15] explains: the interior walls had to be treated with whitewash, disinfected with sulfur, and the woodwork had to be painted with copper sulfate. This was done at Pont-Gisquet.

The professionalization of the "microbiologist" can also be seen when one considers the equipment and products needed. Balloons, stoppers, tubes, dissecting instruments, magnifying glasses, glassware, forceps, flasks, gas nozzles, water baths, ovens and, of course, slides and microscopes... Jimmy Drulhon,

who examined all the notebooks, noted the costs and also pointed out that all of this came from Parisian suppliers [8, p. 141]. It is no longer a question of a makeshift laboratory and there is no longer any improvisation. It is the house of Nachet that is now Pasteur's regular supplier for microscopy. As Maxime Schwartz points out, "Pasteur appears as the creator of the Laboratory, this enclosure where natural phenomena are reproduced in a controlled way". The Laboratory then becomes the place "into which, in a way, nature must be brought, but which, conversely, must know how to move and integrate itself into nature" [9, p. 3].

2. A team of collaborators

Pasteur also stabilized his team. Émile Duclaux, Jules Raulin and Désiré Gernez, who had accompanied him to Arbois, were found. Pasteur also invited Eugène Maillot, who would eventually direct the sericulture station in Montpellier. All of them were former students of the *École normale supérieure*, all of them were former students of Pasteur, all of them were chosen by Pasteur to be "agrégés-préparateurs", a status that Pasteur had established at the ENS. All of them were loyal to Pasteur, all of them were among those whom Annick Perrot and Maxime Schwartz have described as "Pasteur's lieutenants" [10]. We should also note their youth: Désiré Gernez, whom Pasteur described as "my aide-de-camp" [11, p. 310], was born in 1834, Jules Raulin in 1836, Émile Duclaux in 1840 and Eugène Maillot in 1841. Many of them have done or are doing an outside tour as a professor of Physics or other subjects: Gernez is at the *Lycée Louis-le-Grand* in Paris, Raulin at the *Lycée de Caen*, Duclaux at the Faculty of Sciences of Clermont-Ferrand. Pasteur wrote letters to the Minister of Public Instruction for each of his campaigns, such as the one of December 10, 1868: "The assistance of four people is indispensable to me in order to carry out the experiments that I plan", a choice that he submitted to the Minister of Agriculture and the Minister of Public Instruction for authorization [11, p. 411].

We must also add, in this team review, Eugène Viala. A few words pronounced by Roux at the time of his death show perfectly who Viala was and the role of Pasteur in his "recruitments" [12, p. 743]:

"With Eugène Viala disappears, not the oldest, but the oldest of the Pastorians. Eugène Viala was about ten years old when he was employed in the temporary laboratory that Pasteur had set up in Pont-Gisquet for his studies on silkworm diseases. In 1871 Pasteur brought the young boy to Paris, to the laboratory on the rue d'Ulm, where he had appreciated his intelligence and good will. It is thus fifty-eight years since the man whose loss we mourn today became part of the Pasteur family. Eugène Viala's career shows us how a child with only primary schooling, but who was industrious, selfless and capable of understanding beautiful things, could become the precious assistant of an illustrious scholar.

One will also remember that Eugene Viala will have often held the candidates to the vaccination against rabies. "He knew how to welcome them and reassure them with a delicate kindness", commented Roux [12, p. 744].

3. Serial illustrations

We must conclude with another type of collaborator: Peter Lackerbauer (1823–1872), whom the American historian of science Bert Hansen recalls as a very prolific illustrator and who had worked with Claude Bernard [13, p. 352]. But Pasteur made him take on another mission. Not only did he have to draw worms and the like accurately and naturalistically, but he also had to take photographs. Hansen points out that "there are no recollections, letters, or other evidence of how Pasteur worked with Lackerbauer, but we can assume that they were side by side for long periods of time and probably exchanged questions and suggestions" and that "we do not know whether Pasteur regarded Lackerbauer as a colleague or a technical assistant. Let us recall, of course, Pasteur's interest in reproductions of the world: painting, lithography, and then daguerreotyping.

Pasteur explains in his *Studies on Silkworm Disease* in 1870 [4, p. 154]: "Whatever care the skilful draughtsman of these figures, Mr. Lackerbauer, has taken in representing all these forms of corpuscles, it is to be feared that the hand of the artist has added or subtracted something from nature; so we have tried to fix by a photographic proof one of the fields of observation [...] Of course, there is no need to take into account the blurred spots of the figure which were out of focus". Richard Moreau describes with

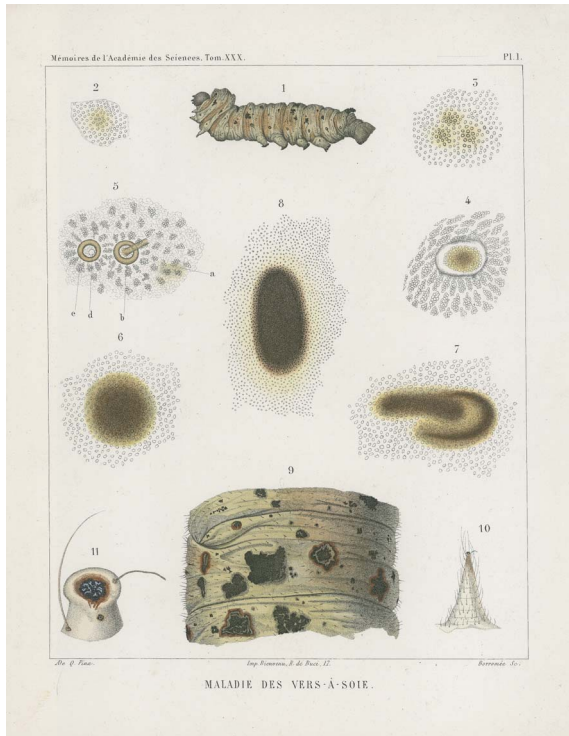


Figure 1. Silkworm disease.



Figure 2. Marie and Louis Pasteur in Arbois.

precision the state of the art of photography at the time and the photographs taken in a sealed envelope deposited at the Academy in March 1869 [14, pp. 406–413], so that we can consider with Maxime Schwartz, that “Pasteur could have been the first to use such a device to examine microorganisms” [15, p. 58].

But Pasteur also put in place a real strategy in accompanying his text with illustrations. The autobiographical frontispiece (the house of Pont-Gisquet in photogravure), the engravings presenting the work of silkworm farmers to anchor the research in the social question, the naturalistic drawings of silkworms and, finally, the microscope views, the only photographs in the book, show that there is a double progression to ensure the scientificization of silkworm education operations [16, pp. 129–145]: in the method of reproduction for printing and in the need to use the microscope as evidence.

In the “silkworm diseases” boxes in the Archives of the Pasteur Museum in Paris, there is a grey-green folder containing drawings, diagrams and photographs. On this folder and above a line

drawn with a pencil, these words perfectly written: “Illustrations for Papa’s book”. From Marie-Louise, without a doubt. Without forgetting Marie Pasteur who, in this sequence more than in any other, played an important role in writing and proofreading [17, p. 93, 131, 136 et pp. 151–174].

4. An engaging science

But the new Pasteurian science is also a science that will move, circulate at all levels of society. Once again, the method becomes an organizer: in the school, with decision-makers, throughout the world. Rather than being applied, the Pasteurian method is involved in practice.

If one must pass through the “experimental magnanerie”, it is a temporary exit to better return to the one that is not, that of daily life. The method will “percolate” into society. If it can “percolate”, it is “thanks to the microscope and to work that is so easy”, writes Pasteur, that he “once accustomed a child of seven or eight years to it” [18, p. 97]. Pasteur’s

microscope is not just a microscope for seeing: as in the case of the dispute over spontaneous generation, Pasteur has changed the nature of what is seen under the microscope. The demonstration is reduced to simple observation because a series of experiments will have allowed it. As later for the work on rabies, there will be no need to see the virus to say that it is there: Pasteur installs here his enterprise of lifting the obstacle of the realism of the infinitely small, before they become, in 1878, “microbes”. The microscope in one hand, of course, but an experimental practice in the other—the notebook allowing to list the different types of diseased worms and to make numerous tables that accompany drawings like those of Émile Duclaux [19], the balloon, later on it will be the Petri dish. The simple submission of cocoon samples to the microscope is at this price. Pasteur’s microscope is not, no longer, the microscope of the naturalist. Hence the tensions with the world of naturalists: Felix-Archimède Pouchet in the case of spontaneous generation, or Armand de Quatrefoies, of the National Museum of Natural History, who went through the region and made a report, a report without follow-up. Well, yes! Jean-Baptiste Dumas gave him a particular follow-up: he called upon Pasteur . . .

As early as 1866, in his note to the Academy of Sciences [18, p. 166], Pasteur proposed, using the classic forms of modalization: “One could perhaps place microscopes, one or two, in the town halls or in the Comices, at the time of the grainings, under the direction of a person who would have become familiar with the use of this instrument for the recognition of the character of which we speak”. He is then pleased to learn that the Commission “has purchased forty microscopes which will be distributed in the various cantons of the department of the Gard, with an instruction written by Mr. de Lachanède, president of the agricultural Comice of Alais”. He estimates, in a letter to Jean-Baptiste Dumas of April 15, 1868 that “this initiative cannot fail to have imitators” [18, p. 243].

In fact, the microscope became the emblem of the struggle, the tool for mobilizing the leaders of the various institutions involved, but also, and perhaps above all, for engaging the population in the struggle and for the local appropriation of scientific methods: a sort of “engaging popularization” through the object and its manipulation. The journalists of the

Progrès Séricicole were not mistaken: “Each educator simply becomes a microscopist” [8, p. 145]. Neither were the elected officials: Adrien Jeanjean, mayor of Saint-Hippolyte-du Fort AND an educator himself, or Stanislas Boffinton, prefect of the Gard. The whole system was then put in place. The prefect had 40 so-called administrative microscopes purchased. For him, one question remains worrying: it is a question of “knowing if there is not a serious disadvantage in entrusting these instruments, by themselves so fragile—in the case where it would be judged convenient to multiply them—, to hands that are not trained” [8, p. 146]. The solution was found, resembling the mobilization of the teachers of the École Normale of the Year II when France lacked gunpowder and had to be taught how to make it from saltpeter. Mr. Deloche, inspector of the academy, who knew his history well, considered that “it seems easy to train either at the École Normale or in meetings prepared for this purpose the student teachers for the future and the teachers in office, for the present [because] the devotion and the zeal of these worthy teachers of childhood has never failed the administration nor the country” and one is sure that, “at the first call that will be made to them, their love of the public good, their patriotism would carry them all to offer spontaneously their assistance for a work in which the prosperity of our unfortunate regions is engaged” [8, pp. 146–147]. Adrien Jeanjean himself takes charge of the training of the teachers of his canton, on a Thursday (the day without classes) and reports to the prefect: “During the lessons, they showed intelligence and a strong desire to respond to the conference that the administration had granted them. I have issued them certificates of aptitude which I have the honor of sending to you at the same time as the acknowledgements of receipt of the microscopes” [8, p. 147].

Finally, the “pasteurization of society”, as Bruno Latour would have said [20], is nestled in all the interstices of society, but BEFORE the pathogenic microbe of humans enters the scene. The microscopes ordered by Prefect Boffinton came from Louis Pasteur’s own establishment: the Maison Nachet, located in Paris, as we have already written. For the occasion, the Maison Nachet adapted its microscopes to the situation: the microscopes had to be simple to use, with an improvement in the functioning of the micrometric screws—they were obviously supplied

with a booklet specifying the instructions for use [8, p. 153].

The microscope then became a new “lieutenant” of Pasteur, who was himself served by his soldiers: the silkworm and its diseases. It is the communicating and organizing object of the Pasteurian adventure, involving and engaging silkworm educators, student educators, sericultural committees, professional and non-professional journals, mayors, prefects, and industrialists, with, however, a sort of epistemological anxiety: it gives the impression that it is enough to see to understand and condenses the time of Pasteurian research (5 years) into a banal, almost immediate observation. A little later, the microscope will also play this role for brewers.

The silkworm and its diseases are also the soldiers of a last movement. In contemporary terms, they could be considered as soldiers of the “globalization of research”—a word coined a few years later by Pierre de Coubertin himself, inventor of the modern Olympic Games, in an article in the newspaper *Le Figaro* of December 13, 1904. Jean-Baptiste Dumas already stated it very clearly during a session in the Senate on June 9, 1865, during which he launched “Operation Pasteur”:

“When the disease was in its infancy fifteen or twenty years ago, it interested only a small number of localities. When, eight or ten years ago, it spread over the whole of France, but over France alone, the manufacturing industry did not yet have to be moved by the sufferings of the agricultural industry; it relied on trade. But today Italy, Spain, Turkey, Asia Minor, and part of China have become victims of a scourge that is spreading around the world” [18, p. 5].

For example, the epidemic of pebrine in Iran in the sericultural region of Gilan from 1860 onwards is mentioned [21, p. 128]. The circulation of pebrine is still not completely understood to this day: it is possible that international trade has favored its circulation from West to East, unintentionally or not. The first to be aware of Pasteur’s discoveries were the Italians. As early as 1867, the Italian consul general in France wrote to Jean-Baptiste Dumas:

“The telegraph having announced the notification that you have just made to the Senate of the important discovery of Monsieur Pasteur who would have found the means to ensure the good reproduction of silkworm seed, the Ministry of Foreign Affairs of

His Majesty Victor-Emmanuel II orders me to provide him with the most detailed news. [...] You will undoubtedly understand, Mr. Senator, how much your notification must have moved the silkworm farmers of Lombardy and how much my Government is concerned to improve their lot” [8, p. 142].

The *bachi da seta* suffer from the same disease as the French silkworms. The letter from the Consul General was dated May 24, 1867, while in the same year Pasteur received a medal from the jury of the Universal Exhibition (April 1–November 3) for his work on wine and what would become pasteurization. In November 1869, Marshal Vaillant, Napoleon III’s Minister of the Household, helped Pasteur travel to the Italian Tyrol to implement his method. Pasteur met his Italian colleague, chemist and sericulturist, Luigi Chiozza. From the Villa Vicentina in the region of Trieste (Friuli), a villa that belonged to the Emperor Napoleon III, Pasteur “tried to organize on a large scale the industrial education of silkworms”, as Marshal Vaillant wrote. A part of Friuli was then under the political domination of Austria: the Austrian seidenraupen were also sick. The Austrian scientist Friedrich Haberlandt also created the experimental sericulture station in Goerz (Gorizia in Italian, Friuli) [22]. Not only did he compare his results with those of Pasteur, but he also advertised them to the Japanese entomologist Nagaatsu Susuki who had come to Europe on a reconnaissance mission. The Japanese left conquered with the “Pasteur method” and his indispensable microscope as a viaticum. Dominating the Chinese province of Zhejiang, a major silk-producing region, they helped set up the first Sericulture Institute in Hangzhou. And in 1896, two members of the Chinese team, including Jiang Shengjin, master of the Institute, visited the sericulture station in Montpellier, directed by Eugène Maillot, to learn the use of the microscope and the graining method [23, pp. 219–221]. This is the silk road in reverse: at the National Silk Museum in Hangzhou, an exhibition panel is dedicated to Louis Pasteur and his work on silk.

5. Conclusion

Pasteur’s work on silk teaches us a great deal about a science conceived in its entirety. Contemporary scientific approaches, whether they concern pebrine or flacherie, continue to refer in their introduction to

the Studies on Silkworm Disease, notably by Japanese, Indian and Chinese researchers [24, 25]. New avenues of work are being pursued, such as those of the silkworm microbiota, which could clarify the understanding of Pasteurian issues, establishing a link between diet and silkworm condition through a new microbial “layer” [26].

Accompanying this globalization of scientific knowledge, cultural and communicational approaches to the new silk routes could also ensure a link between researchers and “sericultural” populations, the meaning of the Silkologies program led by the author of these lines and whose first events were held in 2019 at the Maison des Sciences de l’Homme de Paris-Nord, before the pandemic stopped it. The silkworm and Pasteur’s work thus have a timeless educational value.

Let us conclude by repeating the words of Louis Pasteur in his toast given on September 12, 1876 at the banquet of the international sericultural congress organized in Milan, attended by Italians, Austrians, Japanese, but also Brazilians and Mexicans [27, pp. 309–310]:

“Science has no homeland, because knowledge is the heritage of humanity. [...] Let us fight in the peaceful field of science for the pre-eminence of our respective homelands. [...] You, Italians, work to multiply on the soil of your beautiful and glorious homeland the Secchi, the Brioschi, the Tacchini, the Sella, the Cornalia... You, the proud children of

Austria–Hungary, follow even more firmly than in the past the fertile impulse that a statesman, today your representative at the Court of England, has given to science and agriculture. Let us not forget that the first sericultural station was founded by Austria. You, Japanese, may the cultivation of science be among your principal concerns in the astonishing political and social transformation of which you give the world the marvelous spectacle. We, French, bent under the pain of the mutilated fatherland, show once more that great pains can give rise to great thoughts and great actions”.

It is therefore STILL the work on the silkworm that leads Pasteur to a sentence that should also be contextualized. If “science has no homeland”, the scientist Pasteur has one. Luigi Chiozza insisted, in a letter dated January 2, 1871 [11, p. 502], that Pasteur be offered the direction of a laboratory and a sericulture station. Pasteur replied on January 13 that he was “deeply touched” but that he could not accept “this one nor any other of the same nature, no matter how brilliant one might imagine it. He concluded: “I would believe that I was committing a crime and deserved the punishment of deserters if I went far from my country [...] to seek a material comfort that it could no longer offer me” [11, p. 503].

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Version française

« Lisez les études sur les vers à soie, cela sera, je crois, une bonne préparation aux travaux que nous allons entreprendre ».

Dans une notice nécrologique, Émile Roux, alors sous-directeur de l’Institut Pasteur, rappelle ce conseil que Louis Pasteur « ne manquait pas de dire à ceux qui entraient dans son laboratoire et qu’il prenait pour collaborateurs » [1, p. 530]. Ces mots de Pasteur repris par Roux montrent que l’on se contente souvent d’images assez superficielles quand on aborde la séquence des maladies du ver à soie qui se déroule de 1865 à 1869, si l’on en reste à ce qu’on présente souvent comme une enquête scientifique parfaitement menée par Pasteur.

On en retient, par exemple, en termes de « politique de la recherche » la commande faite par Jean-Baptiste Dumas, chimiste mais aussi sénateur de l’Empire, cévenol mais aussi maître vénéré de Pasteur, pour aller trouver une solution au mal qui rongait les vers à soie de la région : là où les naturalistes du Muséum ne parvenaient à rien avec leurs méthodes du passé, le chimiste, auréolé de ses victoires dans le cas du vin, était destiné à réussir. Au niveau le plus anecdotique, on retient de ce séjour dans le Sud la rencontre mémorable, en 1865 et en

Avignon, avec l'entomologiste déjà bien connu, Jean-Henri Fabre. Ce dernier la raconte avec force détails, quarante en plus tard, dans la 9^{ème} série de ses *Souvenirs entomologiques* [2, pp. 847–849]. Nous y apprenons que, après s'être acquitté des formalités de salutation, Pasteur pria Fabre de lui montrer un cocon de ver à soie. Pour la première fois de sa vie, Pasteur tenait un cocon dans sa main. Il porta le cocon à son oreille, le secoua et s'écria, étonné : « Mais, il y a quelque chose à l'intérieur ! » « Bien sûr ! » confirma Fabre, « ceci est la chrysalide ». « Pardon ? ». « Cet homme, pensa Fabre incrédule, est censé résoudre les problèmes de l'épidémie du ver à soie ? » Fabre de conclure : « Après tout, le maître de chant du grand Caruso chantait faux ». Derrière l'anecdote, un conflit d'approches scientifiques : en 1857, Louis Pasteur avait publié son premier mémoire consacré à la fermentation lactique. Jean-Henri Fabre, de son côté, avait publié un travail sur la germination et les tubercules d'Orchidées, une note sur le mode de reproduction des truffes et un mémoire sur le Méloé, « disgracieux scarabée ».

Au niveau plus strictement scientifique, on retient deux ruptures avec les anciennes interprétations qui se lisent dans les cahiers de laboratoire de Pasteur eux-mêmes. La première rupture ne fait que continuer la bataille contre la génération spontanée. Comme le rappelle G. Chavancy, « le septième cahier [...] présente une des premières expériences destinées à préciser le rôle des corpuscules dans la pébrine », maladie due à un champignon, une microsporidie, qui donnait des taches noires. L'expérience « suppose cependant qu'il pensait que les corpuscules pouvaient être à l'origine de la contagion et non pas, comme il était admis jusque-là de simples conséquences provenant de la transformation de certains tissus de l'animal sous l'effet de la maladie » [3, p. 142]. Il convient aussi de rappeler que ce n'est pas la première hypothèse qui soit venue à l'esprit de Pasteur, considérant d'abord que le « corpuscule » était un symptôme de la maladie et non à son origine. De fait, ce corpuscule non encore « microorganisme » ne possédait pas les caractéristiques de ceux auxquels il avait été confronté. C'est notamment à la suite d'un échange épistolaire avec Franz Leydig, spécialiste allemand d'histologie et de micrographie que Pasteur évolue. Leydig lui explique dans une lettre datant du 26 décembre 1866 :

« Je ne puis partager votre idée que les corpuscules seraient des éléments histologiques de l'animal malade. En me fondant sur toutes mes observations, les corpuscules sont, pour moi, des formations parasites, qu'on les appelle du nom spécifique que l'on voudra. [...] Je considère cette matière amorphe ou ces granulations confuses dont vous parlez et qui vous paraît être une modification des tissus eux-mêmes, pour des parasites et même pour une *matrice de champignons* » [4, p. 149].

La deuxième rupture est que, non seulement Pasteur comprend la pébrine déjà bien connue mais il découvre le caractère contagieux d'une autre maladie qui affectait les vers à soie : la flacherie, dont on sait maintenant qu'elle implique un système de bactéries et de virus, qui se cachait aussi dans les corps de ver malades et décrit son étonnement, pratiquement en direct. Pasteur écrit [4, p. 212] :

« Aux essais précoces de 1867, sur seize pontes provenant de parents non corpusculeux, quinze réussirent, mais la seizième périt presque entièrement entre la quatrième mue et la montée à la bruyère. Les vers mouraient tout à coup après avoir montré la plus belle apparence ; dans une éducation de cent vers, je relevais chaque jour dix, quinze, vingt morts qui devenaient noirs et pourrissaient avec une rapidité extraordinaire, souvent dans l'intervalle de vingt-quatre heures [...]. J'avais beau rechercher dans ces vers la présence des corpuscules, il m'était impossible d'en rencontrer la moindre trace ; on n'y voyait à l'ordinaire que les vibrions de la putréfaction ; enfin ces vers ne montraient jamais les vraies taches de la pébrine ».

Il reste évidemment à se convaincre qu'il y aurait bien un autre agent et que celui-ci transmet la maladie. Patrice Debré rappelle qu'à ce moment Pasteur pense en chimiste :

« Pasteur va se souvenir qu'il est un spécialiste des vapeurs de laboratoire. De fait, pénétrant dans les magnaneries atteintes par la maladie des morts-flats, il est assez vite frappé par une odeur aigre, désagréable, plus nette près des litières des vers malades. Cherchant à l'identifier, il trouve que cette odeur lui rappelle celle des acides gras volatiles qui se dégagent lors des fermentations qu'il a étudiées » [5, p. 224].

La fermentation le renvoie à l'intestin du ver à soie si important dans sa physiologie. L'intestin est broyé et révèle un microorganisme qu'il connaît déjà : des bactéries. Il ne reste plus que la dernière étape de la

démonstration : le microorganisme assure la contagiosité de la flacherie.

« Des feuilles de mûrier trempées dans des infusions et recouvertes au pinceau de broyat d'intestin de vers morts de la flacherie, de déjections de vers malades ou de poussières de magnaneries atteintes de la maladie des morts-flats feront autant de repas contagieux. La maladie se déclare » [5, p. 226].

Il s'inscrit dans une démarche très particulière : une multiplication des observations, une diversité des expérimentations et une incroyable minutie dans la collection des résultats. Grâce aux vers à soie, Pasteur lance sa prochaine séquence : celle des maladies infectieuses des animaux.

De fait, bien des aspects des conceptions modernes de la démarche microbiologique, mais aussi de l'hygiène, trouvent leur origine dans les travaux sur la soie : l'implication de multiples microorganismes dans des maladies, la nécessité d'aérer les lieux d'élevage des vers à soie, de bien contrôler les feuilles de mûriers que l'on donne aux vers. Mais ce n'est pas uniquement dans ces directions qu'il faut chercher ce que Pasteur fait à la science de son temps avec l'épisode des maladies des vers à soie mais, à l'inverse, ce que l'épisode des maladies des vers à soie fait à Pasteur et à la science de son temps. On assiste, pour ainsi dire, à une nouvelle organisation de la science, tant en interne qu'au niveau sociétal.

1. Un laboratoire au plus près du terrain

Dans les séquences précédentes des travaux de Pasteur, il emportait toujours ses outils : d'abord le microscope à Lille, pour observer les cristaux et, déjà, des levures, voire des bactéries, puis ses ballons au sommet de la Mer de Glace pour observer l'évolution des milieux de culture puis le microscope et les ballons dans la campagne d'Arbois pour suivre au plus près l'évolution des bouillons et des levures. La séquence du vin, comme l'a décrite Émile Duclaux, avait nécessité un lieu pour travailler, et des artisans locaux pour fabriquer quelques instruments. Pasteur avait mis en place, non loin des vignes, un laboratoire dans une ancienne cantine ouverte en juillet 1861 pour les ouvriers travaillant sur la nouvelle voie de chemin de fer, la ligne Besançon-Bourg-en-Bresse qui, par ailleurs, ouvre à Pasteur et sa famille le chemin direct entre Paris et Arbois, *via* Mouchard et

Dole. Pour conduire les expériences, le savant note sur son cahier qu'il fallait un cône allumoir, quelques petites capsules de porcelaine, des tubes gradués de Golaz, un mètre, 5 à 10 kg de mercure, deux pipettes de 10 cm³, une lampe d'émailleur à huile et qu'il convenait de « faire faire des tréteaux à Arbois pour les tables, avant d'arriver ». Émile Duclaux a donné une description de ce laboratoire de fortune [6, p. 476] :

« On avait laissé sur la devanture l'enseigne traditionnelle de la cantine de sorte qu'il nous arrivait quelquefois de voir entrer les clients demandant à boire ou à manger. Généralement, ils s'arrêtaient à la porte, surpris de l'étrangeté du mobilier, et s'esquivaient sans mot dire [...]. Il faut dire à leur décharge que, si la salle ne ressemblait pas à une salle de café, elle ne ressemblait pas davantage à un laboratoire. »

Duclaux précisait que, comme il n'y avait point de gaz, « on chauffait avec des charbons, dont on activait [...] le feu avec des éventails » et que, comme il n'y avait point d'eau, ils allaient, « comme Rébecca, la chercher à la fontaine publique, ou, comme Nausicaa, laver [les] ustensiles à la rivière ». Bref, lorsqu'ils se promenaient « dans les rues, pour aller puiser dans les caves le vin destiné aux analyses », ils ne passaient pas « sans soulever quelques brocards dans la population un peu narquoise de la petite ville ».

Dans la séquence des vers à soie, il n'y a plus d'ambiguïté possible. Dès le premier séjour à Alès, Pasteur cherche un lieu où l'on peut procéder à une double installation. Une maison qui ressemble à la maison familiale d'Arbois, pour la famille précisément : Marie, Marie-Louise et Cécile, qui mourra de typhoïde en cours de route. Mais aussi un laboratoire, un vrai. Une orangerie dans laquelle il fallut faire de gros travaux, comme le précise Marcel Roland [7, p. 15] : passer les murs intérieurs au lait de chaux, désinfecter au soufre, badigeonner les boiseries au sulfate de cuivre. Ce sera à Pont-Gisquet.

La professionnalisation du « microbiologiste » se voit aussi quand on considère le matériel et les produits nécessaires. Ballons, bouchons, tubes, instruments de dissection, loupes, verreries, pinces, flacons, becs de gaz, bains-marie, étuves et, bien sûr, lames, lamelles et microscopes... Jimmy Drulhon, qui a dépouillé tous les cahiers, en a noté les coûts et pointé aussi que tout cela vient de fournisseurs parisiens [8, p. 141]. Il ne s'agit plus d'un laboratoire de

fortune et il n'y a plus d'improvisation. C'est la maison Nacet qui désormais est le fournisseur attitré de Pasteur en matière de microscopie. Comme le souligne Maxime Schwartz, « Pasteur apparaît comme le créateur du Laboratoire, cette enceinte où l'on reproduit les phénomènes naturels de façon contrôlée ». Le Laboratoire devient alors le lieu « dans lequel, en quelque sorte, il faut faire entrer la nature, mais qui, inversement, doit savoir se déplacer et s'intégrer à la nature » [9, p. 3].

2. Une équipe de collaborateurs

Pasteur stabilise aussi son équipe. On retrouve Émile Duclaux, Jules Raulin et Désiré Gernez qui l'avaient accompagné à Arbois. Pasteur convie aussi Eugène Maillot qui finira par diriger la station séricicole de Montpellier. Tous sont des anciens élèves de l'École normale supérieure, tous sont des anciens élèves de Pasteur, tous sont choisis par Pasteur pour être des agrégés-préparateurs, statut que Pasteur aura mis en place à l'ENS. Tous seront fidèles à Pasteur, tous feront partie de ceux qu'Annick Perrot et Maxime Schwartz ont qualifiés de « lieutenants de Pasteur » [10]. On notera aussi leur jeunesse : Désiré Gernez, que Pasteur qualifie de « mon aide de camp » [11, p. 310], est né en 1834 Jules Raulin en 1836, Émile Duclaux en 1840 et Eugène Maillot en 1841. Beaucoup ont fait ou font un tour extérieur comme professeur de Physique ou autres : Gernez est au lycée Louis-le-Grand à Paris, Raulin au Lycée de Caen, Duclaux à la faculté des sciences de Clermont-Ferrand. Qu'à cela ne tienne... Pasteur écrira, pour chacune de ses campagnes, des lettres au Ministre de l'Instruction publique, comme celle du 10 décembre 1868 : « L'assistance de quatre personnes m'est indispensable pour mener à bonne fin les expériences que je projette », choix qu'il soumet à l'autorisation du ministre de l'Agriculture et de celui de l'Instruction publique [11, p. 411].

Nous devons aussi ajouter, dans cette revue d'équipe, Eugène Viala. Quelques mots prononcés par Roux lors de sa mort montrent parfaitement qui était Viala et le rôle de Pasteur dans ses « recrutements » [12, p. 743] :

« Avec Eugène Viala disparaît, non pas le plus âgé, mais le plus ancien des Pastoriens. Eugène Viala avait une dizaine d'années lorsqu'il fut employé au laboratoire provisoire que Pasteur avait installé à

Pont-Gisquet pour ses études sur les maladies des vers à soie. En 1871 Pasteur fit venir à Paris, au laboratoire de la rue d'Ulm, le jeune garçon dont il avait apprécié l'intelligence et la bonne volonté. Il y a donc cinquante-huit ans que celui dont nous explorons aujourd'hui la perte fait partie de la famille pastorienne. La carrière d'Eugène Viala nous montre comment un enfant n'ayant fait que des études primaires, mais laborieux, désintéressé et capable de comprendre les belles choses, peut devenir l'auxiliaire précieux d'un illustre savant ».

On se souviendra aussi qu'Eugène Viala aura souvent tenu les candidats à la vaccination contre la rage : « Il savait les accueillir et les rassurer avec une délicate bonté », commentera Roux [12, p. 744].

3. Des illustrations en série

Nous devons terminer avec un autre type de collaborateur : Peter Lackerbauer (1823–1872), dont l'historien des sciences américain Bert Hansen rappelle qu'il était un illustrateur très prolifique et qu'il avait travaillé avec Claude Bernard [13, p. 352]. Mais Pasteur le fait évoluer vers une autre mission. Non seulement il doit dessiner de façon précise et naturaliste les vers et autres, mais il devait prendre des photos. Hansen signale qu'« il n'y a pas de souvenirs, de lettres ou d'autres preuves de la manière dont Pasteur travaillait avec Lackerbauer, mais on peut supposer qu'ils étaient côte à côte pendant de longues périodes et qu'ils échangeaient probablement des questions et des suggestions » et que « nous ne savons pas si Pasteur considérait Lackerbauer comme un collègue ou un assistant technique ». Rappelons évidemment l'intérêt de Pasteur pour les reproductions du monde : peinture, lithographie, puis daguerrotypie.

Pasteur explique dans ses *Études sur la maladie des vers à soie* en 1870 [4, p. 154] : « Quelque soin que l'habile dessinateur de ces figures, M. Lackerbauer, ait mis à représenter toutes ces formes de corpuscules, il faut craindre que la main de l'artiste ait ajouté ou retranché quelque chose à la nature; aussi avons-nous essayé de fixer par une épreuve photographique un des champs d'observation [...] Bien entendu, il n'y a pas à tenir compte des taches brouillées de la figure qui étaient mal *au point* ». Richard Moreau décrit avec précision l'état des techniques en usage dans la

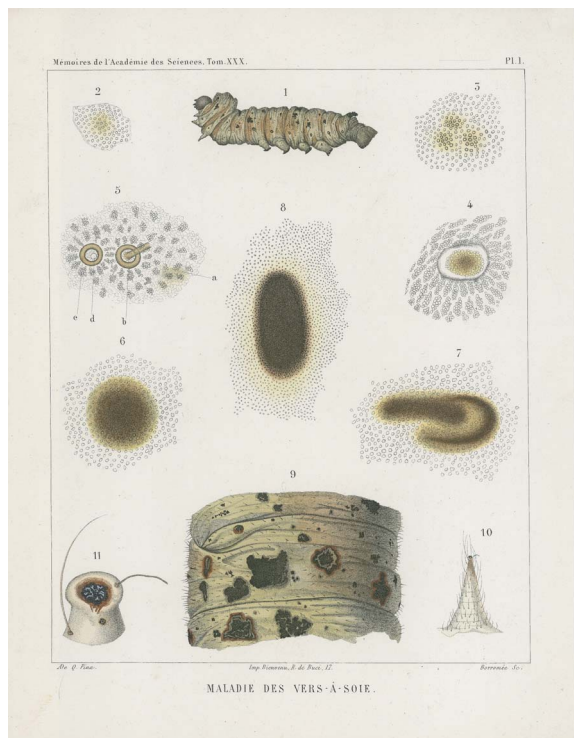


FIGURE 1. Maladie du ver à soie.

photographie à l'époque et les photos réalisées contenues dans un pli cacheté déposé à l'Académie en mars 1869 [14, pp. 406–413], de sorte qu'on peut considérer avec Maxime Schwartz, que « Pasteur pourrait avoir été le premier à utiliser un tel dispositif pour examiner des microorganismes » [15, p. 58].

Mais Pasteur met aussi en place une véritable stratégie dans l'accompagnement de son texte par des illustrations. Le frontispice autobiographique (l'habitation de Pont-Gisquet en photogravure), les gravures présentant le travail des sériciculteurs pour ancrer la recherche dans la question sociale, les dessins naturalistes des vers à soie et, enfin les vues au microscope, seules photographies du livre, montrent qu'il y a une double progression pour assurer la scientifi-cation des opérations d'éducation des vers à soie [16, pp. 129–145] : dans la méthode de reproduction pour l'imprimerie et dans la nécessité d'utiliser le microscope comme preuve.

Dans les cartons « maladies des vers à soie » aux Archives du Musée Pasteur à Paris, on trouve une po-



FIGURE 2. Marie et Louis Pasteur à Arbois.

chette gris-verte contenant des dessins, des schémas, des clichés. Sur cette pochette et au-dessus d'une ligne tracée au crayon, ces mots parfaitement écrits : « Illustrations pour le livre de Papa ». De Marie-Louise, sans aucun doute. Sans oublier Marie Pasteur qui, dans cette séquence plus que dans toute autre, aura joué un rôle important d'écriture et de relecture [17, p. 93, 131, 136 et pp. 151–174].

4. Une science engageante

Mais la nouvelle science pasteurienne est aussi une science qui va se déplacer, circuler à tous les niveaux de la société. De nouveau, la méthode se fait organisante : à l'école, auprès des décideurs, dans le monde entier. Plutôt qu'appliquée, la méthode pasteurienne est *impliquée* dans la pratique.

Si l'on doit passer par la « magnanerie expérimentale », c'est une sortie temporaire pour mieux revenir dans celle qui ne l'est pas, celle du quotidien. La méthode va « percoler » dans la société. Si elle peut « percoler », c'est « grâce au microscope et à

un travail si facile », écrit Pasteur, qu'il y a « habitude jadis un enfant de sept à huit ans » [18, p. 97]. Le microscope de Pasteur n'est pas qu'un microscope pour voir : comme dans le cas de la querelle sur la génération spontanée, Pasteur a fait changer la nature de ce que l'on voit au microscope. La démonstration est réduite à la simple observation parce qu'une série d'expérimentations l'aura permis. Comme plus tard pour le travail sur la rage, il n'y aura pas besoin de voir le virus pour dire qu'il est là : Pasteur installe ici son entreprise de lever de l'obstacle du réalisme des infiniment petits, avant qu'ils ne deviennent, en 1878, des « microbes ». Le microscope dans une main, certes, mais une pratique expérimentale dans l'autre — le carnet de notes permettant de lister les différents types de vers malades et d'en faire de très nombreux tableaux qui accompagnent les dessins comme ceux d'Émile Duclaux [19], le ballon, plus tard ce sera la boîte de Pétri. La simple soumission à l'épreuve du microscope des échantillons de cocon est à ce prix. Le microscope de Pasteur n'est pas, n'est plus le microscope du naturaliste. D'où sans doute les tensions avec le monde des naturalistes : Felix-Archimède Pouchet dans le cas de la génération spontanée, ou Armand de Quatrefages, du Muséum National d'Histoire Naturelle, qui a parcouru la région et rendu rapport, rapport sans suite. Enfin si ! Jean-Baptiste Dumas lui a donné une suite particulière : il a fait appel à Pasteur. . .

Dès 1866, dans sa note à l'Académie des sciences [18, p. 166], Pasteur propose en usant des formes de modalisation classiques : « On pourrait peut-être placer des microscopes, un ou deux, dans les mairies ou dans les Comices, à l'époque des grainages, sous la direction d'une personne qui se serait rendu familier l'emploi de cet instrument pour la reconnaissance du caractère dont nous parlons ». Il se félicite alors d'apprendre que la Commission « a fait acheter quarante microscopes qui vont être distribués dans les divers cantons du département du Gard, avec une instruction rédigée par M. de Lachadenède, président du Comice agricole d'Alais ». Il estime, dans une lettre à Jean-Baptiste Dumas du 15 avril 1868 que « cette initiative ne peut manquer d'avoir des imitateurs » [18, p. 243].

De fait, le microscope va devenir à la fois l'embème de la lutte, l'outil de mobilisation des responsables des différentes institutions parties prenantes mais aussi, et peut-être surtout, d'un engagement

de la population dans la lutte et d'une appropriation locale des méthodes scientifiques : une sorte de « vulgarisation engageante » par l'objet et sa manipulation. Les journalistes du *Progrès Séricicole* ne s'y trompent pas : « Chaque éducateur devient tout simplement un microscopiste » [8, p. 145]. Les élus non plus : Adrien Jeanjean, maire de Saint-Hippolyte-du-Fort et éducateur lui-même ou Stanislas Boffinton, préfet du Gard. Tout le dispositif se met alors en place. Le préfet fait acheter 40 microscopes dits *administratifs*. Pour lui, une question reste préoccupante : il s'agit « de savoir s'il n'y a pas un grave inconvénient à confier ces instruments par eux-mêmes si fragiles — dans le cas où il serait jugé convenable de les multiplier —, à des mains non exercées » [8, p. 146]. La solution est trouvée, ressemblant à la mobilisation des instituteurs de l'École Normale de l'An II quand la France manquait de poudre à canon et qu'il fallait enseigner à en fabriquer à partir du salpêtre. Monsieur Deloche, inspecteur d'académie, qui connaît bien son histoire, considère qu'il « paraît facile de façonner soit à l'École normale soit dans des réunions préparées à cet effet les élèves-maîtres pour l'avenir et les instituteurs en fonction, pour le présent [car] le dévouement et le zèle de ces dignes professeurs de l'enfance n'a jamais fait défaut à l'administration ni au pays » et l'on est sûr que, « au premier appel qui leur sera fait, leur amour du bien public, leur patriotisme les porteraient tous à offrir spontanément leur concours pour une œuvre dans laquelle est engagée la prospérité de nos malheureuses contrées » [8, pp. 146–147]. Adrien Jeanjean lui-même se charge de la formation des instituteurs de son canton, un jeudi (le jour sans classe) et fait rapport au préfet : « Pendant les leçons, ils ont fait preuve d'intelligence et d'un vif désir de répondre à la conférence que l'administration leur a accordée. Je leur ai délivré des certificats d'aptitudes que j'ai l'honneur de vous adresser en même temps que les accusés de réception des microscopes » [8, p. 147].

Enfin, la « pasteurisation de la société », comme l'aurait dit Bruno Latour [20], se niche dans tous les interstices de la société mais AVANT que le microbe pathogène des humains n'entre en scène. Les microscopes commandés par le préfet Boffinton proviennent de l'établissement attitré de Louis Pasteur : la Maison Nachet, sise à Paris comme nous l'avons écrit plus haut. Pour l'occasion, la Maison Nachet

adapte ses microscopes à la situation : les microscopes doivent être simples d'usage avec notamment une amélioration dans le fonctionnement des vis micrométriques — ils sont évidemment fournis avec un fascicule en précisant le mode d'emploi [8, p. 153].

Le microscope devient alors un nouveau « lieutenant » de Pasteur, servi lui-même par ses soldats : le ver à soie et ses maladies. Il est l'objet communicant et organisant de l'aventure pasteurienne, impliquant, engageant éducateurs de vers à soie, éducateurs des élèves, comices séricicoles, journaux professionnels ou non, maires, préfets, industriels avec, cependant, une sorte d'inquiétude épistémologique : il donne à croire qu'il suffit de voir pour comprendre et condense le temps de la recherche pasteurienne (5 ans) en une banale observation quasi immédiate. Un peu plus tard, le microscope jouera aussi ce rôle auprès des brasseurs.

Le ver à soie et ses maladies sont aussi les soldats d'un dernier mouvement. En termes contemporains, on pourrait les considérer comme les soldats de la « mondialisation de la recherche » — mot inventé quelques années plus tard par Pierre de Coubertin lui-même, inventeur des Jeux Olympiques modernes dans un article du journal *Le Figaro* du 13 décembre 1904. Jean-Baptiste Dumas l'énonçait déjà très clairement dès une séance au Sénat le 9 juin 1865, pendant laquelle il lance « l'opération Pasteur » :

« Lorsque le mal était à son début il y a quinze ou vingt ans, il n'intéressait qu'un petit nombre de localités. Quand il y a huit ou dix ans, il s'étendait sur toute la France, mais sur la France seule, l'industrie manufacturière n'avait pas encore à s'émouvoir des souffrances de l'industrie agricole ; elle comptait sur le commerce. Mais aujourd'hui l'Italie, l'Espagne, la Turquie, l'Asie Mineure, une partie de la Chine sont devenues tour à tour victimes d'un fléau qui fait le tour du monde » [18, p. 5].

Il est, par exemple, fait mention de l'épidémie de pébrine en Iran dans la région séricicole de Gilan à partir de 1860 [21, p. 128]. La circulation de la pébrine n'est toujours pas complètement renseignée à ce jour : il se pourrait que les échanges internationaux aient favorisé sa circulation d'Ouest en Est, involontairement ou non. Les premiers à être sensibles aux découvertes de Pasteur sont les Italiens. Dès 1867, le consul général d'Italie en France écrit à Jean-Baptiste Dumas :

« Le télégraphe ayant annoncé la notification que vous avez faite tout dernièrement au Sénat de l'importante découverte de Monsieur Pasteur qui aurait trouvé le moyen d'assurer la bonne reproduction de la semence de vers à soie, le ministère des Affaires étrangères de S. M. Victor-Emmanuel II me donne ordre de lui procurer les nouvelles les plus détaillées. [...] Vous comprendrez sans doute, Monsieur le Sénateur, combien votre notification doit avoir ému les sériciculteurs de la Lombardie et combien mon Gouvernement tient à cœur d'améliorer leur sort » [8, p. 142].

Les *bachi da seta* souffrent du même mal que les vers à soie français. La lettre du Consul général date du 24 mai 1867 alors que, cette même année, Pasteur reçoit une médaille du jury de l'Exposition Universelle (1^{er} avril–3 novembre) pour ses travaux sur le vin et ce qui deviendra la pasteurisation. En novembre 1869, le Maréchal Vaillant, ministre de la Maison de Napoléon III, aide Pasteur à se rendre dans le Tyrol italien pour mettre en œuvre l'application de sa méthode. Pasteur rencontre son collègue italien, chimiste et sériciculteur, Luigi Chiozza. Depuis la Villa Vicentina dans la région de Trieste (Frioul), villa qui appartenait à l'Empereur Napoléon III, Pasteur « tente d'organiser sur une grande échelle des éducations industrielles de vers à soie », comme l'écrit le Maréchal Vaillant. Une partie du Frioul est alors sous la domination politique de l'Autriche : les *seidenraupen* autrichiens eux aussi sont malades. Le savant autrichien Friedrich Haberlandt a aussi créé la station expérimentale de sériciculture de Goerz (Gorizia en Italien, Frioul) [22]. Non seulement il croise ses résultats avec ceux de Pasteur mais il en fait la publicité auprès de l'entomologiste japonais Nagaatsu Sasaki venu en mission de reconnaissance en Europe. Le Japonais repart conquis avec, pour viatique, « la méthode Pasteur » et son indispensable microscope. Dominant la province chinoise du Zhejiang, grande région productrice de soie, ils aident à la mise en place du premier Institut de Sériciculture à Hangzhou. Et, en 1896, deux membres de l'équipe chinoise, dont Jiang Shengjin, maître de l'Institut, viennent en visite à la station séricicole de Montpellier, dirigée par Eugène Maillot, pour apprendre l'usage du microscope et la méthode du grainage [23, pp. 219–221]. C'est la route de la soie à l'envers : au Musée national de la Soie à Hangzhou, un panneau d'exposition est consacré à Louis Pasteur et à ses travaux sur la soie.

5. Conclusion

Les travaux de Pasteur sur la soie en apprennent donc beaucoup sur une science conçue dans sa globalité. Les approches scientifiques contemporaines, qu'elles portent sur la pébrine, la flacherie, continuent de faire référence, dans leur introduction, aux *Études sur la maladie de vers à soie*, notamment par les chercheurs japonais, indiens et chinois [24, 25]. De nouvelles pistes de travail sont suivies, comme celles du microbiote du ver à soie qui pourraient préciser la compréhension des questions pasteurienues, installant un lien entre régime alimentaire et état du ver à soie à travers une nouvelle « couche » microbienne [26].

Accompagnant cette mondialisation des connaissances scientifiques, les approches culturelles et communicationnelles des nouvelles routes de la soie pourraient aussi assurer un lien entre les chercheurs et les populations « séricicoles », sens du programme *Silkologies* mené par l'auteur de ces lignes et dont les premiers événements se sont tenus en 2019 à la Maison des Sciences de l'Homme de Paris-Nord, avant que la pandémie ne l'arrête. Le ver à soie et les travaux de Pasteur ont ainsi une valeur pédagogique intemporelle.

Terminons en reprenant les propos que Louis Pasteur a tenus dans son toast porté le 12 septembre 1876 lors du banquet du congrès séricicole international organisé à Milan, auquel assistent Italiens, Autrichiens, Japonais, mais aussi Brésiliens et Mexicains [27, pp. 309–310] :

« La science n'a pas de patrie, parce que le savoir est le patrimoine de l'humanité. [...] Luttons donc dans le champ pacifique de la science pour la prééminence de nos patries respectives. [...] Vous, Italiens, travaillez à multiplier sur le sol de votre belle et glorieuse patrie les Secchi, les Brioschi, les Tacchini, les Sella, les Cornalia... Vous, les fiers enfants de l'Autriche–Hongrie, suivez plus fermement encore que par le passé l'impulsion féconde qu'un homme d'État aujourd'hui votre représentant à près de la Cour d'Angleterre a donné à la science et à l'agriculture. N'oublions pas que la première station séricicole a été fondée par l'Autriche. Vous, Japonais, puisse la culture des sciences être au nombre de vos principales préoccupations dans l'étonnante transformation politique et sociale dont vous donnez au monde le merveilleux spectacle. Nous, Fran-

çais, courbés sous la douleur de la patrie mutilée, montrons une fois de plus que les grandes douleurs peuvent faire surgir les grandes pensées et les grandes actions ».

Ce sont donc ENCORE les travaux sur le ver à soie qui conduisent Pasteur à une phrase qu'il convient aussi de contextualiser. Si « la science n'a pas de patrie », le savant Pasteur en a une. Luigi Chiozza insista, dans une lettre datée du 2 janvier 1871 [11, p. 502], pour que l'on offre à Pasteur la direction d'un laboratoire et d'une station de sériciculture. Pasteur répondit, le 13 janvier, qu'il a été « vivement touché » mais qu'il ne peut accepter « celle-ci ni aucune autre de même nature si brillante qu'on puisse l'imaginer ». Il concluait : « Je croirais commettre un crime et mériter la peine des déserteurs si j'allais loin de ma patrie [...] chercher une aisance matérielle qu'elle ne peut plus m'offrir » [11, p. 503].

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] É. Roux, "L'œuvre médicale de Pasteur", in *Supplément à l'Agenda du Chimiste*, Hachette, Paris, 1896.
- [2] J.-H. Fabre, *Souvenirs entomologiques, édition complète et annotée par Yves Delange*, vol. 2, Robert Laffont, Paris, 1989, collection Bouquins, 1200 pages.
- [3] G. Chavancy, "Chavancy, La maladie des vers à soie", in *Pasteur, Cahiers d'un savant, coordonné par Françoise Balibar et Marie-Laure Prévost*, collection Manuscrits, CNRS Éditions, Zulma, Paris, 1995.
- [4] L. Pasteur, *Études sur la maladie des vers à soie, moyen pratique assuré de la combattre et d'en prévenir le retour, tome I : la pébrine et la flacherie*, Gauthier-Villars, Paris, 1870.
- [5] P. Debré, *Louis Pasteur*, collection Grandes biographies, Flammarion, Paris, 1995, 576 pages.
- [6] É. Duclaux, "Le laboratoire de M. Pasteur", in *Le centenaire de l'École normale (1795–1895)*, Presses de l'École normale supérieure, Paris, 1994, fac-similé de l'édition de 1895.
- [7] M. Roland, *Pasteur et les vers à soie*, Mercure de France, 1938.
- [8] J. Drulhon, *Louis Pasteur. Cinq années dans les Cévennes au pays de l'arbre d'or*, Hermann, col. Histoire des sciences, Paris, 2009, 266 pages.
- [9] M. Schwartz, *Préface de B. LATOUR, Pasteur, une science, un style, un siècle*, Perrin/Institut Pasteur, Paris, 1995, 192 pages.
- [10] A. Perrot, M. Schwartz, *Pasteur et ses lieutenants*, Odile Jacob, Paris, 2013, 272 pages.
- [11] L. Pasteur, "Lettre au Docteur Godélier le 19 février 1867", in *Correspondance, Tome 2, La seconde étape – Fermentations, Générations spontanées, Maladies des vins, des vers à*

- soie, de la bière, réunie et annotée par Pasteur Vallery-Radot, Gauthier-Villars, Paris, 1940–1951.
- [12] É. Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, G. Masson, Paris, 1926, 9 pages.
- [13] B. Hansen, "Pasteur's lifelong engagement with the fine arts: uncovering a scientist's passion and personality", *Ann. Sci.* **78** (2021), no. 3, p. 334-386.
- [14] R. Moreau, "Le dernier pli cacheté de Louis Pasteur à l'Académie des sciences, La Vie des sciences", *C. R. série générale* **6** (1989), p. 5.
- [15] M. Schwartz, "Le dernier pli cacheté de Louis Pasteur à l'Académie des Sciences", in *Sous le sceau du secret* (E.-D. Carosella, ed.), CNRS éditions, Paris, 2020.
- [16] E. Eastgate Brink, "Ordering the invisible : silk, contagion, and the visual practices of Louis Pasteur", *Antennae J. Nat. Vis. Culture* (2019), p. 129-147.
- [17] A. Desquand, *Madame Pasteur*, DMODMO, Dole, 2013, 522 pages.
- [18] L. Pasteur, *Études sur la maladie des vers à soie, moyen pratique assuré de la combattre et d'en prévenir le retour, tome II, Notes et Documents*, Gauthier-Villars, Paris, 1870.
- [19] L. Pasteur, *Papiers. I - Registres De Laboratoire et Cahiers Divers. LVI–LVII Émile Duclaux*, Cahiers, Paris, 1869, 3 février (f. 1)–19 juin (f. 29v).
- [20] B. Latour, *The Pasteurization of France, Cambridge Mass, Harvard University Press, traduction de Les Microbes : Guerre et paix, suivi de Irréductions*, A. M. Métaillié, collection Pandore, Paris, 1984.
- [21] J.-P. Digard, "Un pan méconnu de la civilisation iranienne : son " système domesticatoire """, *Studia iranica* (2019), p. 48.
- [22] L. Pasteur, *Manuscrit : Programme des recherches comparatives et des travaux scientifiques de la magnanerie expérimentale de Görz en*, conservé aux Archives du Musée Pasteur, Paris, 1869.
- [23] C.-H. Mau, "L'introduction en Chine des techniques européenne de la soie, de la guerre de l'Opium au début du XXe siècle", *Études chinoises* **20** (2001), no. 1-2, p. 201-237.
- [24] S. Rajakumari, C. Padmalatha, A. Ranjitsingh, "Bacteriology of Flacherie in *Bombyx mori* L", *J. Emerg. Technol. Innov. Res.* **5** (2018), no. 9, p. 349-356.
- [25] T. Hukuhara, "The epizootiology of pebrine, one of the great scourges of sericulture", *J. Biochem. Biotech.* **1** (2017), no. 1, p. 1-3.
- [26] B. Chen, K. Du, Y. Shao *et al.*, "Gut bacterial and fungal communities of the domesticated silkworm (*Bombyx mori*) and wild mulberry-feeding relatives", *ISME J.* **12** (2018), no. 9, p. 2252-2262.
- [27] L. Pasteur, *Œuvres de Pasteur réunies par Pasteur Vallery-Radot, Tome VII, Mélanges scientifiques et littéraires*, Masson, Paris.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Maxime Schwartz

The Pasteurian contribution to the history of vaccines

Volume 345, issue 3 (2022), p. 93-107

Published online: 13 September 2022

Issue date: 10 November 2022

<https://doi.org/10.5802/crbio.83>

Part of Special Issue: Pasteur, a visionary

Guest editor: Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1768-3238



Pasteur, a visionary / *Pasteur, un visionnaire*

The Pasteurian contribution to the history of vaccines

La contribution Pasteurienne à l'histoire des vaccins

Maxime Schwartz^a

^a Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F75015 Paris, France

E-mail: maxime.schwartz@pasteur.fr

Abstract. Vaccination, the transmission of “vaccine”, a benign disease of cows, to immunize human beings against smallpox, was invented by Jenner at the end of the eighteenth century. Pasteur, convinced that the vaccine microbe was an attenuated form of the smallpox microbe, showed that, similarly, attenuated forms of other microbes immunized against animal diseases. When applying this principle to rabies, he realized that, in this case, the vaccine was in fact composed of dead microbes. One of his students immediately exploited this result to devise a vaccine against typhoid. The vaccines against diphtheria and tetanus, in 1921, opened a new route, that of immunization with molecules from the pathogenic microbes. Molecular biology then allowed the production of the immunogenic molecules by microorganisms such as yeast, or immunization by genetically modified viruses or messenger RNA inducing our own cells to produce these molecules.

Résumé. La vaccination, transmission de la vaccine, maladie bénigne des vaches, pour immuniser les humains contre la variole, a été inventée par Jenner à la fin du XVIII^e siècle. Pasteur, convaincu que le microbe de la vaccine est une forme atténuée de celui de la variole, montre que des formes atténuées d'autres microbes immunisent des animaux contre des maladies. Lors de l'application à la rage, il comprend que la préparation vaccinale qu'il utilise dans ce cas est en fait constituée de microbes tués. Conclusion aussitôt exploitée par l'un de ses élèves dans la conception d'un vaccin contre la typhoïde. Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos, en 1921, ouvrent une troisième voie, celle de l'immunisation par des molécules provenant des microbes pathogènes. La biologie moléculaire va permettre la production de ces molécules immunogènes par des micro-organismes tels que des levures, ou bien l'immunisation par des virus génétiquement modifiés ou par de l'ARN messenger, conduisant nos propres cellules à produire ces molécules.

Keywords. Vaccines, Pasteur, Rabies, Typhoid, Diphtheria, Tuberculosis, Messenger RNA.

Mots-clés. Vaccins, Pasteur, Rage, Typhoïde, Diphtérie, Tuberculose, ARN messenger.

Published online: 13 September 2022, Issue date: 10 November 2022

La version française de l'article est disponible à la suite de la version anglaise

Since the emergence of the COVID-19 pandemic at the end of 2019, the subject of vaccines has been on everyone's lips. Therefore, it is perhaps worth taking

a look at the history of what is one of the most effective weapons that man has found to fight infectious diseases. In this year when we are celebrating the

bicentenary of Pasteur's birth, it is an opportunity to recall the major role that he and his students or successors at the Pasteur Institute played in this history.

1. Variolisation and vaccination (1796)

The notion of vaccination originated from an observation dating back to Antiquity, namely that people hit by certain epidemic diseases once are generally not hit a second time.

At least since the 16th century, and perhaps since the 11th century, the Chinese took advantage of this observation to protect children against smallpox, an extremely common epidemic disease, which caused pustules on the skin and claimed a very large number of victims. They practiced variolisation, which consisted of taking material from the pustules of patients with a mild form of the disease and inoculating healthy children with it in various ways. The children then usually contracted a mild form of smallpox, but were protected in later epidemics.

The practice was introduced in Europe, and particularly in England, in the early 18th century by Lady Mary Montagu, wife of the English Ambassador to Constantinople. Although effective, the practice was nonetheless very dangerous, causing death at a frequency estimated between 0.5% and 2%.

It was then, at the end of the 18th century, that an English country doctor, Edward Jenner, made a considerable improvement to variolisation. He had noticed that a benign cow disease, vaccinia, resembled smallpox, resulting in pustules on the udder. Cowgirls that contracted this benign disease, with the appearance of a few pustules on their arms, were protected during smallpox epidemics. He then had the idea of transmitting vaccinia from an infected cowgirl to a child and later inoculating the child with smallpox. The child did not contract the disease. The name vaccination was then given to this operation, which was improved over the years, in particular by taking the vaccine pulp directly from the cow. Its generalization, thanks to an international campaign led by WHO was to lead to the worldwide eradication of this disease in 1980 [1].

2. Pasteur's first vaccines: chicken cholera (1879) and anthrax (1881)

Jenner's discovery was based on the existence of a benign disease in animals that was close to a very

dangerous human disease. This was an exceptional situation. Moreover, Jenner was not aware that infectious agents caused smallpox and vaccinia. This was not the case for Pasteur, a century later.

Pasteur assumed that microbes caused both diseases and that vaccinia could represent an attenuated form of smallpox. He then wondered whether attenuated forms of other microbes could also protect against the diseases they caused.

In 1879–1880, he obtained, partly by chance, a first success in the case of chicken cholera, a frequent disease in poultry farms [2]. He showed that by letting age cultures of the bacteria responsible for this disease, now called *Pasteurella multocida*, the bacteria lost their virulence and were attenuated. And when he injected these attenuated bacteria into chickens, they were then protected against the virulent bacteria.

He then attacked the anthrax of sheep and cattle. A disease that was devastating livestock farms in France and other European countries. He had already taken an interest in this disease because, following the work of the Frenchman Casimir Davaine and the German Robert Koch, he had confirmed that it was caused by a particular bacterium, *Bacillus anthracis* [3]. This was the first demonstration that a contagious disease was caused by a microbe. In the case of anthrax, Pasteur showed that, as was the case with chicken cholera, it was possible to obtain an attenuated variety of the responsible bacterium and that the inoculation of this bacterium protected against the virulent bacterium. Following a request from a skeptical veterinarian, he gave a demonstration in a farm of Seine et Marne, in Pouilly-le-Fort in June 1881 [4]. Fifty sheep were put at his disposal. Twenty-five of them were inoculated with the attenuated bacterium and then, a few weeks later, the virulent bacterium was inoculated into the fifty sheep. Only those that had been previously inoculated with the attenuated bacteria survived. This experience convinced a large part of the French population of the validity of his theories on vaccination.

There remained to convert the rest of the world. He was given the opportunity to do so at the International Congress of Medicine in London, in August 1881. During this congress he declared [5]: "I have given to the expression of vaccination an extension that science, I hope, will consecrate as a tribute to the

merits and immense services rendered by one of the greatest men of England, your Jenner.”

Pasteur had thus shown that it was possible to vaccinate against a disease by using the microbe responsible for it, provided that it was possible to attenuate it, make it lose its virulence. It was a method to obtain vaccines. So it is sometimes said that if Jenner invented vaccination, Pasteur invented vaccines.

When Pasteur vaccinated at Pouilly-le-Fort, he had no idea of the mechanism whereby the bacteria were attenuated. It was not until a century later that the attenuation of this bacterium was found to result from the loss of one of two plasmids responsible for its virulence [6]. It should be noted in passing that Pasteur was very lucky because this loss of plasmids is quite chancy and the bacteria used in Pouilly-le-Fort could either have lost neither of their two plasmids, in which case the 25 vaccinated sheep would have died very quickly, or they could have lost both plasmids and, being too attenuated, they would not have immunized and the 25 supposedly vaccinated sheep would have died like the others after being injected with virulent bacteria! Nowadays, in order to vaccinate livestock in case of an epidemic, a strain that has lost one of the plasmids is available and it is no longer necessary to proceed to the attenuation of the virulent strain each time [7].

3. Rabies (1885)

Although the success of the anthrax vaccine had a considerable impact, many people, especially physicians, continued to question Pasteur's theories. To convince them, a disease-affecting human beings had to be tackled. Pasteur chose rabies, which mainly affected dogs and wolves but could also affect humans bitten by rabid animals. Even if it was not very frequent in France, this disease spread terror. As Émile Duclaux [8], a disciple of Pasteur, recalls, “Rabies weighs on the imagination. It evokes visions of legends, of furious patients, inspiring terror in all those around them, tied up and screaming, or suffocating between two mattresses.” For Pasteur, defeating this disease was the assurance of convincing even the doctors of the validity of his theory.

In the search for a vaccine against rabies, Pasteur encountered enormous difficulties due, as we now know, to the fact that the “microbe” of rabies was not a bacterium, like the microbes of chicken cholera or

anthrax, but a virus. He could not see it under the optical microscope nor cultivate it, as he had done with the bacteria of chicken cholera and anthrax.

However, Pasteur managed to “cultivate” the virus by transmitting it from animal to animal. To do this, he took advantage of the observation made in 1879 by the physician Paul-Henri Duboué that the virus was located in the nervous system, in the brain and spinal cord. He also took advantage of the observation, made by the veterinarian Pierre Victor Galtier, that rabies could be transmitted to rabbits, an animal that was much less dangerous to handle than dogs. He maintained his virus by inoculating samples of the spinal cord of a rabbit that had died of rabies into the brain of a healthy rabbit. By transferring his virus from rabbit to rabbit, he obtained what he called a “fixed” virus, which gave a relatively short incubation period, always the same, of about a week. The spinal cord of these rabbits became the source of the virus. Without knowing it, Pasteur was the first virologist!

There remained to attenuate this virus. To do this, he undertook to dry the spinal cords from rabid rabbits in dry air and found that the virulence, as he had hoped, gradually diminished, and that the inoculation of the attenuated cords rendered the dogs immune to non attenuated ones (Figure 1). These tests showed that immunity was obtained after about 15 days. Since it usually takes longer than that for a man bitten by a rabid dog to contract rabies, Pasteur thought that it might be possible, by vaccinating very quickly after the bite, to establish immunity before the virus had time to spread to the brain. We all know how he was led, on July 6, 1885, to vaccinate a human being for the first time, the little 9-year-old Alsatian Joseph Meister, who had been seriously bitten by a rabid dog [9]. To do this, as had been the case for dogs, he used a somewhat unexpected method, similar to mithridatization, an ancient procedure aimed at making people resistant to a poison by having them absorb increasing doses of it. He first inoculated spinal cord that had dried out for 14 days, thus totally devoid of virulence, and then spinal cord that had dried for shorter and shorter periods of time, to end up with a totally virulent one. Joseph Meister did not get rabies, nor did the 350 or so people who were bitten and treated in Pasteur's laboratory during the following 8 months. In view of this spectacular result, the Academy of Sciences launched an interna-



Figure 1. Pasteur in his laboratory at the École Normale Supérieure, by Albert Edelfelt. It shows Pasteur holding a flask in which the spinal cord of a rabbit that died of rabies is suspended.

tional subscription that allowed the construction of the Pasteur Institute.

Scientifically, the most important, but the least known, consequence of this vaccination against rabies was the following. While Pasteur initially thought that his vaccine would be made of live attenuated virus, as had been the case for chicken cholera and anthrax, he came to the conclusion that what he had thought of as an attenuation of the virus during the drying of the spinal cord, was in fact a destruction of the virus. And he concluded that it was not live attenuated virus that induced immunity, but a “vaccinating substance” associated with the virus, probably killed virus [10]. From a theoretical point of view, this totally changed the ideas that he had of the induction of immunity. Initially, Pasteur thought that attenuated microbes depleted in the host a component essential for the development of microbes of the same species and thus of the virulent form. Such

an interpretation could no longer hold if immunization was obtained with killed microbes. On a practical level, this opened the way, next to live attenuated vaccines, to vaccines consisting of killed microbes.

At the same time, the Americans Daniel Salmon and Theobald Smith demonstrated that immunity against *Salmonella* could be induced in animals with killed bacteria [11].¹

The first example of a vaccine based on a killed microbe, and widely distributed, was that against typhoid.

4. Typhoid (1888–1914) (22)

At the end of the 19th century, typhoid fever, caused by an enterobacterium called *Salmonella typhi*, was a widespread and often fatal disease. The contamination most often results from ingestion of water or food contaminated by the stools of sick people. This disease killed two of Pasteur’s daughters, and almost killed his son during the 1870 war.

One of Pasteur’s collaborators, André Chantemesse, became interested in typhoid as soon as he joined Pasteur’s laboratory and immediately began to work on a vaccine. In view of Pasteur’s conclusions in the case of the rabies vaccine, and probably those of Salmon and Smith on another *Salmonella*, he decided to try and immunize animals by using heat killed microbes. In this, his student Fernand Widal assisted him. It was a success, materialized by two articles published in 1888 and 1892 [12, 13].

After this pioneering work, further research was carried out in England and Germany to improve the vaccine [14–16]. Researchers in these two countries conducted the first human trials in 1896–1897. The successes obtained, particularly by the British, led the French to consider vaccinating the troops, where it was known that the disease tended to occur during conflicts. Another major actor intervened at this

¹Today, the rabies vaccine, administered to people bitten by a rabid or presumed rabid animal, is made of virus grown in cultured cells, purified and then inactivated by a chemical agent. Although there have been no cases of human rabies in France since 1924, about 150 countries are still severely affected. It is estimated that about 50,000 people die each year worldwide from this disease. However, according to the WHO, several hundred thousand people could be saved each year thanks to the vaccine.

point, the physician of the Army Health Service, Hyacinthe Vincent. Vincent, a professor at the Val-de-Grâce, was quick to understand the benefits that vaccination against this disease would have for the army. Having experimented on guinea pigs, and then on himself and his students, he convinced the military authorities to implement this vaccination in the army.

At the beginning of 1914, a senator, Léon Labbé, introduced a bill to make the anti-typhoid vaccination compulsory in the whole French army. The law was passed on March 28. The production of the vaccine and its distribution were entrusted to the Val-de-Grâce for the Army and to the Pasteur Institute for the Navy.

The following August, war was declared. From the beginning of the conflict, typhoid raged. The soldiers affected were permanently put out of action and the mortality rate was twelve percent. Faced with this epidemic, which was bound to grow, it was urgent to apply the Labbé law. Vaccination was systematically carried out from October onwards on young recruits.

It soon became clear that vaccination against *Salmonella typhi* alone was not sufficient to protect against typhoid. Indeed, *Salmonella paratyphi* A and B, which are very close to this bacterium, cause a disease almost identical to real typhoid. These bacteria, although closely related, are sufficiently different that immunization against one does not protect against the others. Vaccination against these two paratyphoids was therefore combined with vaccination against typhoid itself. This was the T.A.B. vaccine administered to the armies starting in 1916. Later on, the anti-diphtheria and anti-tetanus valences were added to this vaccine, which thus became the famous TABDT vaccine that all those who have done military service remember because of its rather unpleasant side effects!

The systematic vaccination campaign was a magnificent success. The results were spectacular: while the number of sick people in the armies was about 9000 cases per month at the end of 1914, it was only 130 in 1917. It has been estimated that vaccination protected about one million soldiers from the disease during the war and prevented 150,000 deaths [17].²

5. Diphtheria and tetanus: serotherapy (1894) and vaccines (1923)

In Pasteur's time, diphtheria was a major cause of death among children. In France, tens of thousands of children died in horrible suffering, suffocating from the false membranes that formed in their throats. In 1888–1889, the Pasteurians Émile Roux and Alexandre Yersin showed that the bacterium responsible secreted a toxin responsible for all the symptoms of the disease [18]. Two years later, a Danish physician, Knud Faber, found that the same was true for the bacterium responsible for tetanus, a terrible disease that can result from deep and dirty wounds [19]. In the same year, 1890, Emil Behring and Shibasaburo Kitasato, in Robert Koch's laboratory in Berlin, made a major discovery. Injecting guinea pigs with diphtheria or tetanus toxin partially inactivated with iodine compounds (iodoform, iodine trichloride) protected them against the disease resulting from an injection of the corresponding bacillus. Moreover, the blood of these immunized animals contains an anti-poison, an antitoxin [20]. This consisted, as will be known later, of antibodies.

The Behring group in Germany and the Roux group in France then undertook clinical trials to see if injecting serum from immunized animals, in this case horses, could save children with diphtheria. In 1894, both groups achieved the same result: the survival rate of children treated with what was called "serotherapy" was 75%, whereas it was only 40% for untreated children [21]. Improvements in treatment later increased the survival rate after serotherapy to 90%. As for anti-tetanus serotherapy, still used today in case of deep wounds, it allowed, thanks to the serum prepared by the Pasteur Institute, to save millions of lives on the battlefields of the First World War. Let us add that serotherapy has recently undergone a remarkable revival, through the development of monoclonal antibodies.

But why not inject the partially inactivated toxin directly into children, in order to immunize them preventively, as was done with guinea pigs?

²Today, because of the level of hygiene in our country, typhoid vaccination is no longer necessary. However, it is still

recommended for people traveling to countries where the risk of contamination remains. The current vaccine, made up of molecules from the bacillus, is much more purified and no longer has the very unpleasant side effects of the 1914 vaccine.

The reason was that the toxin could not be inactivated sufficiently to make it risk-free without losing its ability to immunize.

The Pasteurian Gaston Ramon solved this problem in the 1920s. He found that treating the toxin with formalin inactivated it completely without causing it to lose its ability to induce immunity [22]. This inactivated toxin was to become the basic component of the diphtheria vaccine, which is still in use today, and thanks to which diphtheria has disappeared from industrialized countries. The history of tetanus vaccination was similar to that of diphtheria vaccination. Thanks to this vaccine, tetanus cases became exceptional in our countries. Similar work to that of Ramon was carried out simultaneously by the British immunologists Alexander Glenny and Barbara Hopkins [23].

The diphtheria and tetanus vaccines were the first vaccines made up neither of live attenuated microbes nor of killed microbes, but of molecules derived from pathogenic microorganisms, the attenuated toxins.

It is worth noting that Ramon did not only invent vaccines against diphtheria and tetanus. He also discovered the role of adjuvants, those compounds that greatly increase the effectiveness of vaccination [24]. The adjuvants he used were substances that were “irritating” to the tissues. These included: agar-agar, tapioca, corn oil, egg lecithin and saponin. However, soon after, in 1926, British and German researchers obtained superior results with aluminum hydroxide, which has been widely used since then.

We cannot leave this mention of historical vaccines without mentioning the one against tuberculosis.

6. Tuberculosis (1921)

Throughout history, and throughout the world, this disease has been one of the great scourges of humanity. In France, at the beginning of the 20th century, it was known as “the great killer”, causing the death of about 150,000 people each year. The bacterium responsible was identified in 1882 by Robert Koch [25]. Hence the name “Koch’s bacillus”, which is still often used along with its scientific name, *Mycobacterium tuberculosis*.

The great Pasteurian discovery in this field was that of a vaccine against this disease, made in part at the Pasteur Institute in Lille and in part at the Pasteur Institute in Paris. It was the work of a physician,

Albert Calmette, one of Pasteur’s lieutenants, and a veterinarian, Camille Guérin, recruited by Calmette at the Pasteur Institute in Lille in 1897.

In 1900, they began looking for an attenuated variety of the bovine tuberculosis bacillus that also affected humans. They cultivated this bacillus on potato slices impregnated with beef bile and glycerine (the beef bile being there to prevent the aggregation of bacteria). Every three weeks, a small amount of the bacteria that have multiplied are transplanted onto a new potato slice. After 231 successive transplants and 13 years of efforts, Calmette and Guérin obtained in 1921 a bacterial culture that no longer caused tuberculosis but induced protective immunity in newborns against this disease [26]. This was to be BCG, which was for a long time the most widely used vaccine in the world.

Thanks to BCG, but also to the use of antibiotics and improved hygiene conditions, tuberculosis has become rare in developed countries (about 5000 cases per year and a few hundred deaths in France, compared with 150,000 deaths at the beginning of the 20th century). However, it continues to kill about 1.5 million people each year in developing countries.

7. Vaccines and molecular biology (1980–2020)

At this stage, vaccines can be divided into three broad categories: based on live attenuated microbes, killed microbes or molecules from microbes, which can be called “subunit” or “molecular” vaccines (Table 1). The latter are the Holy Grail for the vaccine industry because they are much better defined than the others and less susceptible to side effects. For these subunit vaccines, it has sometimes been possible to chemically synthesize an analogue of the molecule from the microbe, which ensures even greater purity.

Finally, we shall look at the role played in recent years by molecular biology in the development of new vaccines, including those against COVID-19.

The first successful use of molecular biology (genetic engineering) in the design of a vaccine for human use was in the preparation of the vaccine against hepatitis B. This disease was a worldwide problem. At the end of the 1980s it was estimated that about 2 billion people were infected with this virus, 350 million of them suffering from chronic hepatitis and 600,000 dying each year from it. In addition, chronic infection

Table 1. Examples of the three types of vaccines

Living attenuated	Killed	Moleculars (sub-unit)
Smallpox	Pertussis (whole-cell)	Diphtheria
Poliomyelitis (oral)	Poliomyelitis (injected)	Tetanus
Tuberculosis (BCG)	Influenza	<i>Haemophilus influenzae</i> b
Measles	Rabies	Pneumococcus
Mumps	Hepatitis A	Meningococcus
Rubella	Japanese encephalitis	Typhoid Vi
Yellow fever		Pertussis (acellular)
Chickenpox		

can result in primary liver cancer. All conventional approaches to finding a vaccine proved impractical because of the impossibility to grow the virus *in vitro*.

In the mid-1980s, Pierre Tiollais' group at the Pasteur Institute embarked on a highly innovative approach at the time. In collaboration with the group of Francis Galibert, a pharmacist and molecular biologist then at the Saint-Louis Hospital, they were the first to clone and sequence the genome of this virus. The gene coding for the virus envelope protein was then introduced into animal cells which began to continuously secrete empty virus particles. These formed the basis of a vaccine that was put on the market in 1989 [27, 28]. A similar approach was pursued shortly thereafter in the United States, with the animal cells being replaced by yeast. The latter, which was easier to obtain and less expensive, eventually replaced the French vaccine. The COVID vaccines released this year by Novavax and Sanofi Pasteur fall into this same category of genetically engineered viral proteins.

A modern variant in the search for live vaccines is the use of recombinant microorganisms. In this case, genes from a pathogenic microorganism are introduced into the genetic makeup of a non-pathogenic microorganism. Such a recombinant microorganism is likely to induce immunity against the pathogenic microorganism in question. Thus, a veterinary rabies vaccine was constructed in the late 1980s by introducing a rabies virus envelope gene into vaccinia virus [29]. This vaccine, incorporated in baits distributed in forests and fields, contributed to the disappearance from our country of rabies, which was prevalent until a few years before in foxes and other wild animals. The use of a recombinant microorgan-

ism has also been tried, albeit without success, by the Pasteur Institute, in the search for a vaccine against COVID-19. In this case the gene for the virus spike protein (S gene) was introduced into the attenuated measles virus that had long been used on a large scale as a vaccine against this disease. A similar approach was used successfully in AstraZeneca and Janssen vaccines. In these cases, the coronavirus S gene was introduced into an adenovirus, which unlike the previous vaccines (rabies and measles) is a simple vector unable to replicate.

Finally, let us come to the messenger RNA vaccines. Messenger RNA was discovered at the Pasteur Institute in 1961. Its existence was postulated when François Jacob and Jacques Monod presented the famous operon model for the regulation of gene expression in bacteria [30]. It was identified in the following months, independently by François Jacob and François Gros, who were then spending a few months in American laboratories [31, 32]. At that time, no one had the idea of using this messenger RNA as a vaccine, for several reasons. One was the extreme instability of this molecule. The other was that no one was looking for new forms of vaccines, as the existing ones were quite satisfactory.

It was only in the 1990s, following the development of molecular biology and the emergence of new diseases such as AIDS, that the idea of using DNA and then messenger RNA as a vaccine began to emerge. The objective in both cases was to make the cells of the vaccinated person produce the vaccine protein themselves. The success with DNA has been disappointing so far. With messenger RNA, on the other hand, success has been achieved in controlling the COVID-19 pandemic [33]. This required, on the one

hand, finding methods to stabilize the RNA, making it resistant to ribonucleases and immune reactions and, on the other hand, inserting this RNA into lipid microparticles allowing their penetration into cells.

8. Conclusion

In this history of the discovery of vaccines, the question of their mechanism of action has been left aside. This is the domain of immunology, a discipline born precisely from the work on vaccines, but which is no longer limited to the study of protection against infectious agents, and touches on many other fields

Version française

Depuis l'émergence, fin 2019, de la pandémie de COVID-19, le sujet des vaccins est sur toutes les lèvres. Aussi n'est-il peut-être pas inutile de faire un retour sur l'histoire de ce qui est l'une des plus efficaces des armes que l'homme ait trouvées pour lutter contre les maladies infectieuses. En cette année où l'on célèbre le bicentenaire de la naissance de Pasteur, c'est l'occasion de rappeler le rôle majeur que lui-même et ses élèves ou successeurs, à l'Institut Pasteur, ont joué dans cette histoire.

1. Variolisation et vaccination (1796)

La notion de vaccination tire son origine d'une observation datant de l'Antiquité, à savoir que les personnes frappées une première fois par certaines maladies épidémiques ne le sont généralement pas une seconde fois.

Au moins depuis le XVI^e siècle et peut-être depuis le XI^e, les chinois tirèrent parti de cette observation pour protéger les enfants contre la variole, une maladie épidémique, extrêmement fréquente, se traduisant notamment par la présence de pustules sur la peau, et qui faisait un très grand nombre de victimes. Ils pratiquèrent la *variolisation*, qui consistait à prélever du matériel présent dans les pustules de malades atteints d'une forme peu grave de la maladie, et à l'inoculer de diverses manières à des enfants en bonne santé. Les enfants contractaient alors généralement une forme bénigne de variole, mais étaient protégés lors d'épidémies ultérieures.

such as autoimmune diseases, transplant rejection, allergies or cancer.

This article has highlighted the importance of Pasteur's contribution both to the discovery of the vaccine concept and to the development of some of them. By removing the specter of infectious diseases as deadly as smallpox, tuberculosis, diphtheria or poliomyelitis, particularly in developed countries, vaccines have represented a major factor in the increase of life expectancy in the human species.

Conflicts of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Cette pratique fut introduite en Europe, et notamment en Angleterre, au début du XVIII^e siècle par lady Mary Montagu, épouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople. Pour être efficace, cette pratique n'en était pas moins fort dangereuse et l'on a estimé de 0,5% à 2% la fréquence des décès dus à la variolisation.

C'est alors, à la fin du XVIII^e siècle, qu'un médecin de campagne anglais, Edward Jenner, apporta une amélioration considérable à la variolisation. Il avait constaté qu'une maladie bénigne des vaches, la *vaccine*, ressemblait à la variole, se traduisant notamment par l'apparition de pustules sur leur pis. Or les vachères qui contractaient cette maladie bénigne avec apparition de quelques pustules sur leurs bras étaient protégées lors d'épidémies de variole. Il eut alors l'idée de transmettre la vaccine d'une vachère à un enfant et d'inoculer ensuite à celui-ci la variole. Il ne contracta pas la maladie. Le nom de *vaccination* fut alors donné à cette opération, dont le perfectionnement, notamment par prélèvement de la pulpe vaccinale directement chez la vache, et sa généralisation grâce à une campagne internationale menée par l'OMS devait permettre l'éradication mondiale de cette maladie en 1980 [1].

2. Les premiers vaccins de Pasteur : choléra des poules (1879) et charbon (1881)

La découverte de Jenner était fondée sur l'existence, chez l'animal, d'une maladie bénigne proche d'une

maladie humaine fort dangereuse. C'était là une situation exceptionnelle. Par ailleurs, Jenner n'avait pas conscience que variole et vaccine étaient dues à des agents infectieux. Ce qui ne sera pas le cas pour Pasteur, un siècle plus tard.

Celui-ci, en effet, présume que ces deux maladies sont dues à des microbes et suppose que celui de la vaccine pourrait représenter une forme atténuée de celui de la variole. Il se demande alors si des formes atténuées d'autres microbes pourraient également protéger contre les maladies qu'ils provoquent.

En 1879–1880, il obtient, en partie grâce au hasard, un premier succès dans le cas du choléra des poules, une maladie fréquente dans les basses-cours [2]. Il montre qu'en laissant vieillir des cultures de la bactérie responsable de cette maladie, aujourd'hui appelée *Pasteurella multocida*, cette bactérie perd sa virulence, elle est atténuée. Et lorsqu'il injecte ces bactéries atténuées à des poules, celles-ci sont ensuite protégées contre la bactérie virulente.

Il s'attaque ensuite au charbon des ovins et des bovins. Une maladie qui dévastait les élevages, en France comme dans d'autres pays d'Europe. Il s'y était déjà intéressé car, suite aux travaux du Français Casimir Davaine puis de l'Allemand Robert Koch, il avait confirmé qu'elle était due à une bactérie particulière *Bacillus anthracis* [3]. C'était la première démonstration qu'une maladie contagieuse était due à un microbe. Dans le cas du charbon, Pasteur montre que, comme c'était le cas avec le choléra des poules, on peut obtenir une variété atténuée de la bactérie responsable et que l'inoculation de celle-ci protège contre la bactérie virulente. Suite à une demande de vétérinaires sceptiques, il en fait une démonstration à grand spectacle dans une ferme de Seine-et-Marne, à Pouilly-le-Fort en juin 1881 [4]. Cinquante moutons sont mis à sa disposition. À vingt-cinq d'entre eux il fait inoculer la bactérie atténuée puis, quelques semaines plus tard, la bactérie virulente est inoculée aux cinquante moutons. Seuls survivent ceux qui avaient été précédemment inoculés avec la bactérie atténuée. Cette expérience convainc une grande partie de la population française de la validité de ses théories sur la vaccination.

Reste à convertir le reste du monde. L'opportunité lui en est donnée au Congrès international de médecine de Londres, en août 1881. Au cours de ce congrès il déclare [5] : « J'ai donné à l'expression de vaccination une extension que la science, je l'es-

père, consacrera comme un hommage aux mérites et immenses services rendus par l'un des plus grands hommes de l'Angleterre, votre Jenner. »

Pasteur avait donc montré que l'on pouvait vacciner contre une maladie en faisant appel au microbe responsable de celle-ci, à condition de pouvoir l'atténuer, lui faire perdre sa virulence. C'était une méthode pour obtenir des vaccins. Aussi dit-on parfois que, si Jenner a inventé la vaccination, Pasteur a inventé les vaccins.

Lorsque Pasteur procède à la vaccination de Pouilly-le-Fort, il n'a aucune idée du mécanisme intervenant dans l'atténuation de la bactérie. Ce n'est qu'un siècle plus tard que l'on découvrira que l'atténuation de cette bactérie résulte de la perte de l'un des deux plasmides qui lui confèrent la virulence [6]. Notons au passage que Pasteur a eu beaucoup de chance car cette perte de plasmides est assez aléatoire et les bactéries utilisées à Pouilly-le-Fort auraient pu, soit ne perdre aucun de ses deux plasmides, auquel cas les 25 moutons vaccinés seraient morts très rapidement, soit elles auraient pu perdre les deux plasmides et, trop atténuées, elles n'auraient pas immunisé et les 25 moutons prétendument vaccinés seraient morts comme les autres après l'injection des bactéries virulentes! De nos jours, pour vacciner le bétail en cas d'épidémie on dispose d'une souche qui a perdu l'un des plasmides, donc atténuée, et il n'est donc plus besoin de procéder à chaque fois à l'atténuation de la souche virulente [7].

3. La rage (1885)

Même si le succès du vaccin contre le charbon eut un impact considérable, beaucoup continuaient à mettre en doute les théories de Pasteur, particulièrement les médecins. Pour les convaincre, il fallait s'attaquer à une maladie affectant l'homme. Pasteur choisit la rage, qui affectait principalement les chiens et les loups mais qui était susceptible d'affecter les êtres humains mordus par des animaux enragés. Même si elle n'était pas très fréquente en France, cette maladie semait la terreur. Comme le rappelle Émile Duclaux [8], disciple de Pasteur « La rage pèse sur les imaginations. Elle évoque des visions de légende, de malades furieux, inspirant la terreur à tout leur entourage, attachés et hurlants, ou bien asphyxiés entre deux matelas. » Pour Pasteur, vaincre cette maladie, c'était l'assurance de

convaincre même les médecins de la validité de sa théorie.

Dans la recherche d'un vaccin contre la rage, Pasteur rencontre d'énormes difficultés dues, nous le savons maintenant, à ce que le « microbe » de la rage n'est pas une bactérie, comme les microbes du choléra des poules ou celui du charbon, mais un virus. Il ne pouvait donc le voir au microscope optique ni le cultiver, comme il l'avait fait avec les bactéries du choléra des poules et du charbon.

Pasteur parvient pourtant, en quelque sorte, à « cultiver » le virus en le transmettant d'animal en animal. Pour ce faire, il tire parti de l'observation, faite en 1879 par le médecin Paul-Henri Duboué, que le virus se localise dans le système nerveux, dans le cerveau et la moelle épinière. Il met en outre à profit l'observation, faite par le vétérinaire Pierre Victor Galtier, que la rage peut être transmise au lapin, animal beaucoup moins dangereux à manipuler que le chien. Il maintient donc son virus en inoculant de la moelle épinière de lapin venant de mourir de la rage dans le cerveau d'un lapin en bonne santé. En transférant ainsi son virus de lapin à lapin il obtient ce qu'il appellera un virus « fixe » qui donne une durée d'incubation relativement courte et toujours la même, d'environ une semaine. La moelle épinière de ces lapins enrégés devient donc, pour lui, la source de virus. Sans le savoir, Pasteur fut ainsi le premier virologue!

Reste à atténuer ce virus. Pour ce faire, il entreprend de faire sécher ces moelles épinières dans un air sec et constate que la virulence, comme il l'espérait, diminue progressivement, et que l'inoculation des moelles atténuées immunise les chiens contre les moelles virulentes (Figure 1). Ces essais lui montrent que l'immunité est obtenue après une quinzaine de jours. Or il faut généralement plus de temps que cela pour qu'un homme mordu par un chien enrégé ne contracte la rage. Pasteur se dit donc qu'il pourrait être possible, en vaccinant très rapidement après la morsure, d'établir une immunité avant que le virus ne se propage jusqu'au cerveau. On sait comment il est conduit le 6 juillet 1885, à faire vacciner un être humain pour la première fois, le petit Alsacien Joseph Meister, âgé de 9 ans, gravement mordu par un chien enrégé [9]. Pour ce faire, comme cela avait été le cas pour les chiens il fait appel à une méthode quelque peu inattendue, s'apparentant à la mithridatisation, cette ancienne procédure visant à rendre



FIGURE 1. Pasteur dans son laboratoire à l'École Normale supérieure, par Albert Edelfelt. On y voit Pasteur tenir un flacon dans lequel est suspendue la moelle épinière d'un lapin mort de la rage.

résistant à un poison en faisant absorber des doses croissantes de celui-ci. Il fait en effet inoculer d'abord des suspensions de moelles ayant desséché pendant 14 jours, donc totalement dépourvues de virulence, puis des moelles séchées pendant des durées de plus en plus courtes, pour finir avec une moelle totalement virulente. Joseph Meister n'aura pas la rage, non plus que les quelques 350 personnes mordues traitées dans le laboratoire de Pasteur durant les 8 mois qui suivront. Au vu de ce résultat spectaculaire, l'Académie des sciences lance une souscription internationale qui va permettre l'édification de l'Institut Pasteur.

Scientifiquement, la conséquence la plus importante, mais la plus méconnue, de cette vaccination contre la rage fut la suivante. Alors qu'initialement Pasteur pensait que son vaccin serait constitué de virus vivant atténué, comme cela avait été le cas pour le choléra des poules et le charbon, il parvint

à la conclusion que ce qu'il avait considéré comme une atténuation du virus lors de la dessiccation de la moelle était en fait une destruction du virus. Et il conclut que ce n'était pas du virus vivant atténué qui induisait l'immunité, mais une « substance vaccinale » associée au virus, sans doute du virus tué [10]. Sur le plan théorique cela modifiait totalement les idées que l'on pouvait se faire de l'induction de l'immunité. Initialement, Pasteur pensait que les microbes atténués épuisaient dans l'organisme un composant essentiel au développement des microbes de la même espèce et donc de la forme virulente. Une telle interprétation ne pouvait plus tenir si l'immunisation était obtenue avec des microbes tués. Sur un plan pratique, cela ouvrait la voie, à côté des vaccins vivants atténués, à des vaccins consistant en des microbes tués.

Notons qu'au même moment, les Américains Daniel Salmon et Theobald Smith démontraient que l'on pouvait induire chez l'animal une immunité contre une salmonelle avec des bactéries tuées [11].¹

Un premier exemple de vaccin à base de microbe tué, et largement diffusé, fut celui contre la typhoïde.

4. La typhoïde (1888–1914) (22)

A la fin du XIXe siècle, la typhoïde, due à une entérobactérie appelée *Salmonella typhi*, est une maladie très répandue et souvent mortelle. La contamination se fait le plus souvent par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par des selles de malades. Cette maladie avait emporté deux des filles de Pasteur, et avait failli emporter son fils pendant la guerre de 1870.

Un collaborateur de Pasteur, André Chantemesse, s'intéresse à la typhoïde dès son entrée dans le laboratoire de Pasteur et s'engage aussitôt dans la recherche d'un vaccin. Au vu des conclusions de Pasteur dans le cas du vaccin contre la rage, et sans doute

de ceux de Salmon et Smith sur une autre salmonelle, il décide de tenter d'immuniser des animaux en faisant appel à des microbes tués par la chaleur. En cela, il est secondé par son élève Fernand Widal. C'est un succès, matérialisé par deux articles publiés en 1888 et 1892 [12, 13].

Après ces travaux de pionniers, des recherches complémentaires sont effectuées, en Angleterre et en Allemagne, visant à améliorer le vaccin [14–16]. Les chercheurs de ces deux pays effectuent les premiers essais sur l'homme en 1896–1897. Les succès obtenus, notamment par les Britanniques, conduisent les Français à envisager la vaccination des troupes, chez lesquelles on sait que la maladie a tendance à sévir en cas de conflit. Ici s'introduit un autre acteur majeur, le médecin du Service de santé des armées Hyacinthe Vincent. Celui-ci, professeur au Val-de-Grâce, comprend très vite l'intérêt qu'aurait pour l'armée la vaccination contre cette maladie. Ayant expérimenté sur des cobayes, puis sur lui-même et ses élèves, il convainc les autorités militaires de mettre en place cette vaccination dans l'armée.

Début 1914, un sénateur, Léon Labbé, dépose un projet de loi pour rendre obligatoire la vaccination antityphoïdique dans toute l'armée française. La loi est votée le 28 mars. La production du vaccin et sa distribution sont confiées au Val-de-Grâce pour l'Armée de terre et à l'Institut Pasteur pour la Marine.

Le mois d'août suivant, c'est la déclaration de guerre. Dès le début du conflit, la typhoïde sévit. Les soldats touchés sont mis durablement hors de combat, et la mortalité est de douze pour cent. Devant cette épidémie, qui ne peut que prendre de l'ampleur, il est urgent d'appliquer la loi Labbé. La vaccination est pratiquée systématiquement à partir d'octobre sur les jeunes recrues.

Assez rapidement, il s'avère que la vaccination contre la seule *Salmonella typhi* n'est pas suffisante pour protéger contre la typhoïde. En effet, des salmonelles très proches de cette bactérie, les *Salmonella paratyphi* A et B, causent une maladie quasiment identique à la typhoïde véritable. Or ces bactéries, bien que très proches, sont suffisamment différentes pour qu'une immunisation contre l'une ne protège pas contre les autres. La vaccination contre ces deux paratyphoïdes est donc associée à celle contre la typhoïde proprement dite. C'est le vaccin T.A.B. administré aux armées à partir de 1916. À celui-ci seront ultérieurement ajoutées les valences antidiphthérique

¹ Aujourd'hui, le vaccin contre la rage, administré à des personnes mordues par un animal enragé ou présumé tel, est constitué de virus cultivé sur cellules en culture, purifié, puis inactivé par un agent chimique. Même si l'on ne compte plus de cas de rage humaine en France depuis 1924, environ 150 pays en restent durement frappés. On estime à environ 50 000 morts par an dans le monde du fait de cette maladie. Cependant, selon l'OMS, plusieurs centaines de milliers de personnes seraient sauvées chaque année grâce au vaccin.

et antitétanique, et ce sera le fameux vaccin TABDT dont tous ceux qui ont fait le service militaire se souviennent du fait de ses effets secondaires assez déplaisants!

La campagne systématique de vaccination signera un bulletin de victoire. Le résultat sera spectaculaire : alors que le nombre de malades dans les armées était d'environ 9000 cas par mois à la fin de 1914, il n'était plus que de 130 en 1917. On a estimé que la vaccination a protégé environ un million de soldats de la maladie pendant la durée de la guerre et évité 150 000 décès [17].²

5. Diphtérie et tétanos : sérothérapie (1894) et vaccins (1923)

À l'époque de Pasteur, la diphtérie était une cause majeure de mortalité chez les enfants. En France des dizaines de milliers d'entre eux mouraient dans des souffrances horribles, suffoquant du fait des fausses membranes qui se formaient dans leur gorge. En 1888–1889, les pasteurien Émile Roux et Alexandre Yersin montrent que la bactérie responsable sécrète une toxine, responsable de tous les symptômes de la maladie [18]. Deux ans plus tard un médecin danois, Knud Faber, constate qu'il en est de même pour la bactérie responsable du tétanos, cette maladie terrible qui peut résulter de blessures profondes et souillées [19]. La même année, en 1890, Emil Behring et Shibasaburo Kitasato, dans le laboratoire de Robert Koch à Berlin, font une découverte capitale. L'injection à des cobayes de toxine diphtérique ou tétanique partiellement inactivée avec des composés iodés (iodoforme, trichlorure d'iode) les protège contre la maladie résultant d'une injection du bacille correspondant. Bien plus, le sang de ces animaux immunisés contient un antipoison, une antitoxine [20]. Il s'agissait, on le saura plus tard, d'anticorps.

Les groupes de Behring en Allemagne et de Roux en France entreprennent alors des essais cliniques visant à rechercher si l'injection de sérum d'animaux

immunisés, en l'occurrence des chevaux, pourrait sauver des enfants atteints de diphtérie. En 1894, les deux groupes parviennent au même résultat : le taux de survie des enfants traités par ce que l'on a appelé la « sérothérapie » est de 75% alors qu'il n'est que de 40% chez les enfants non traités [21]. Des améliorations apportées au traitement permettront de faire monter le taux de survie après sérothérapie à 90%. Quant à la sérothérapie antitétanique, encore utilisée de nos jours en cas de blessure profonde et souillée, elle permettra, grâce au sérum préparé par l'Institut Pasteur, de sauver des millions de vies sur les champs de bataille de la Première Guerre mondiale. Ajoutons que la sérothérapie a connu récemment un remarquable renouveau, à travers le développement des anticorps monoclonaux.

Mais pourquoi ne pas injecter directement la toxine partiellement inactivée aux enfants, de manière à les immuniser préventivement, comme on le faisait avec les cobayes? C'est qu'on ne savait pas inactiver suffisamment la toxine, afin qu'elle soit dépourvue de risque, sans lui faire perdre sa capacité à immuniser.

Ce problème est résolu dans les années 1920 par le pasteurien Gaston Ramon. Celui-ci constate que le traitement de la toxine par du formol l'inactive totalement sans lui faire perdre sa capacité à induire l'immunité [22]. Cette toxine inactivée allait devenir le constituant de base du vaccin antidiphtérique, encore utilisé actuellement, et grâce auquel la diphtérie a disparu des pays industrialisés. La vaccination contre le tétanos connaîtra la même histoire que celle contre la diphtérie. Grâce à ce vaccin, les cas de tétanos deviendront exceptionnels dans nos pays. Un travail similaire à celui de Ramon a été réalisé simultanément par les immunologistes britanniques Alexander Glenny et Barbara Hopkins [23].

Les vaccins antidiphtérique et antitétanique ont été les premiers vaccins constitués ni de microbes vivants atténués, ni de microbes tués, mais de molécules provenant de micro-organismes pathogènes, les toxines atténuées.

Notons que Ramon n'a pas seulement inventé les vaccins contre la diphtérie et le tétanos. Il a également découvert le rôle des adjuvants, ces composés qui accroissent considérablement l'efficacité de la vaccination [24]. Les adjuvants qu'il a utilisés étaient des substances « irritantes » pour les tissus. Parmi celles-ci, figuraient : l'agar-agar, le tapioca,

²Aujourd'hui, du fait du niveau d'hygiène régnant dans notre pays, la vaccination antityphoïdique n'y est plus nécessaire. Par contre, elle reste recommandée pour les personnes se rendant dans des pays où le risque de contamination demeure. Le vaccin actuel, constitué de molécules provenant du bacille, beaucoup plus purifié, ne présente plus les effets secondaires très désagréables du vaccin de 1914.

l'huile de maïs, la lécithine d'œuf et la saponine. Cependant peu après, en 1926, des chercheurs britanniques et allemands obtiendront des résultats supérieurs avec l'hydroxyde d'aluminium, qui sera très largement utilisé depuis cette date.

On ne peut quitter cette évocation des vaccins historiques sans mentionner celui contre la tuberculose.

6. La tuberculose (1921)

Depuis toujours, et dans le monde entier, cette maladie a été l'un des grands fléaux de l'humanité. En France, au début du XXe siècle, elle était connue comme « la grande tueuse », causant la mort d'environ 150 000 personnes chaque année. La bactérie responsable avait été identifiée en 1882 par Robert Koch [25]. D'où le nom de « bacille de Koch », encore souvent utilisé en même temps que son nom scientifique, *Mycobacterium tuberculosis*.

La grande découverte pasteurienne dans ce domaine fut celle d'un vaccin contre cette maladie, effectuée en partie à l'Institut Pasteur de Lille et en partie à l'Institut Pasteur à Paris. Elle fut l'œuvre d'un médecin, Albert Calmette, l'un des lieutenants de Pasteur et d'un vétérinaire, Camille Guérin, recruté par Calmette à l'Institut Pasteur de Lille en 1897.

En 1900, ils entreprennent de rechercher une variété atténuée du bacille de la tuberculose bovine qui affecte également l'homme. Ils cultivent ce bacille sur des tranches de pomme de terre imprégnées de bile de bœuf et de glycérine (la bile de bœuf étant là pour empêcher l'agrégation des bactéries). Toutes les trois semaines, une petite quantité des bactéries qui se sont multipliées sont repiquées sur une nouvelle tranche de pomme de terre. Après 231 repiquages successifs et 13 années d'efforts, Calmette et Guérin obtiennent en 1921 une culture bactérienne qui ne provoque plus la tuberculose mais qui induit une immunité protectrice contre cette maladie chez le nouveau-né [26]. Ce devait être le BCG, qui sera longtemps le vaccin le plus utilisé au monde.

Grâce au BCG, mais aussi à l'usage des antibiotiques et à l'amélioration des conditions d'hygiène, la tuberculose est devenue rare dans les pays développés (environ 5000 cas par an et quelques centaines de décès en France, à comparer aux 150 000 morts du début du XXe siècle). Cependant, elle continue à tuer environ 1.5 million de personnes chaque année dans les pays en développement.

7. Vaccins et biologie moléculaire (1980–2020)

À ce stade on peut diviser les vaccins en trois grandes catégories : à base de microbes vivants atténués, de microbes tués ou de molécules provenant des microbes, que l'on peut qualifier de vaccins « sous-unitaires » ou « moléculaires » (Tableau 1). Ces derniers constituent le Graal pour les industries du vaccin car ils sont beaucoup mieux définis que les autres et moins susceptibles d'effets secondaires. Pour ces vaccins sous-unitaires on est parfois parvenu à synthétiser chimiquement un analogue de la molécule provenant du microbe, ce qui assure une pureté encore plus grande.

Nous allons voir, pour terminer, le rôle joué ces dernières années par la biologie moléculaire dans le développement de nouveaux vaccins, y compris ceux contre la COVID-19.

La première utilisation réussie de la biologie moléculaire (génie génétique) dans la conception d'un vaccin à usage humain a été la préparation de celui contre l'hépatite B. Cette maladie constituait un problème mondial. À la fin des années 1980 on estimait qu'environ 2 milliards de personnes étaient infectées par ce virus, 350 millions d'entre eux souffrant d'une hépatite chronique et 600 000 décédant chaque année de cette maladie. De plus une infection chronique peut résulter en un cancer primaire du foie. Toutes les approches classiques de recherche d'un vaccin se révélèrent impraticables du fait de l'impossibilité de cultiver le virus.

Au milieu des années 1980 le groupe de Pierre Tiollais, à l'Institut Pasteur, s'engagea dans une approche très novatrice à l'époque. En collaboration avec le groupe de Francis Galibert, un pharmacien et biologiste moléculaire alors à l'hôpital Saint-Louis, ils furent les premiers à cloner et séquencer le génome de ce virus. Le gène codant la protéine d'enveloppe du virus fut alors introduit dans des cellules animales qui se mirent à sécréter de manière continue des particules virales vides. Celles-ci constituèrent la base d'un vaccin mis sur le marché en 1989 [27, 28]. Une approche similaire a été poursuivie peu après aux États-Unis, les cellules animales ayant été remplacées par des levures. Celui-ci, plus facile à obtenir et moins coûteux remplaça finalement le vaccin français. Les vaccins contre la COVID mis cette année sur le marché par Novavax et Sanofi Pasteur entrent dans cette même catégorie de protéines virales produites grâce au génie génétique.

TABLEAU 1. Exemples des trois types de vaccins

Vivants atténués	Tués	Moléculaires (sous-unitaires)
Variole	Coqueluche (à germes entiers)	Diphthérie
Poliomyélite (oral)	Poliomyélite (injectable)	Tétanos
Tuberculose (BCG)	Grippe	<i>Haemophilus influenzae</i> b
Rougeole	Rage	Pneumocoque
Oreillons	Hépatite A	Méningocoque
Rubéole	Encéphalite Japonaise	Typhoïde Vi
Fièvre jaune		Coqueluche (acellulaire)
Varicelle		

Une variante moderne de la recherche de vaccins vivants consiste en l'utilisation de micro-organismes recombinants. Dans ce cas, il s'agit d'introduire dans le patrimoine génétique d'un micro-organisme non pathogène des gènes provenant d'un micro-organisme pathogène. Un tel micro-organisme recombinant est susceptible d'induire une immunité contre le micro-organisme pathogène en question. C'est ainsi qu'un vaccin vétérinaire contre la rage a été construit à la fin des années 1980 par l'introduction d'un gène de l'enveloppe du virus rabique dans le virus de la vaccine [29]. Ce vaccin, incorporé dans des appâts répartis dans les forêts et les champs, a contribué à faire disparaître de notre territoire la rage qui prévalait il y a quelques années encore chez les renards et autres animaux sauvages. C'est également l'utilisation d'un micro-organisme recombinant qui a été tentée, malheureusement sans succès, par l'Institut Pasteur, dans la recherche d'un vaccin contre la COVID-19. Dans ce cas le gène de la protéine de spicule du virus (gène S) a été introduit dans le virus atténué de la rougeole utilisé à grande échelle comme vaccin contre cette maladie. Une approche similaire a été utilisée avec succès dans les vaccins AstraZeneca et Janssen. Dans ces cas, le gène S du coronavirus a été introduit dans un adénovirus, lequel contrairement aux précédents vaccins (rage et rougeole) est un simple vecteur incapable de se répliquer.

Venons-en enfin aux vaccins à ARN messenger. Profitons-en pour rappeler que c'est à l'Institut Pasteur qu'a été découvert l'ARN messenger, en 1961. Son existence a été postulée lors de la présentation par François Jacob et Jacques Monod du fameux modèle de l'opéron, relatif à la régulation de l'expres-

sion des gènes chez les bactéries [30]. Il fut identifié dans les mois qui suivirent, indépendamment par François Jacob et François Gros, alors en séjour pour quelques mois dans des laboratoires américains [31, 32]. À l'époque, personne n'eut l'idée d'utiliser cet ARN messenger comme vaccin, pour de multiples raisons. L'une était l'extrême instabilité de cet ARN. L'autre était que personne n'était à la recherche de nouvelles formes de vaccins, celles qui existaient alors donnant toute satisfaction.

Ce n'est que dans le courant des années 1990, suite au développement de la biologie moléculaire et de l'émergence de nouvelles maladies comme le sida, qu'a commencé à se faire jour l'idée d'utiliser de l'ADN puis de l'ARN messenger comme vaccin. L'objectif, dans les deux cas était de faire en sorte que les cellules de la personne vaccinée produisent elles-mêmes la protéine vacciante. Les succès, avec l'ADN, ont été décevants jusqu'à maintenant. Avec l'ARN messenger, par contre le succès a été au rendez-vous dans le contrôle de la pandémie de COVID-19 [33]. Cela a nécessité, d'une part de trouver des méthodes permettant de stabiliser l'ARN, en le rendant résistant aux ribonucléases et aux réactions immunitaires et, d'autre part, d'insérer cet ARN dans des microparticules lipidiques permettant leur pénétration dans les cellules.

8. Conclusion

Dans cet historique de la découverte des vaccins, la question de leur mécanisme d'action a été laissée de côté. Celle-ci relève de l'immunologie, une discipline née précisément des travaux sur les vaccins mais qui ne se limite plus, aujourd'hui, à l'étude de

la protection contre les agents infectieux, et touche à bien d'autres domaines comme les maladies auto-immunes, le rejet des greffes, les allergies ou le cancer.

Cet article a mis en avant l'importance de la contribution pasteurienne tant à la découverte du concept de vaccin qu'à l'élaboration de certains d'entre eux. En éloignant le spectre de maladies infectieuses aussi meurtrières que la variole, la tuberculose, la diphtérie ou la poliomyélite, particulièrement dans les pays développés, les vaccins ont représenté un facteur majeur dans l'augmentation de l'espérance de vie dans l'espèce humaine.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

- [1] H. Bazin, *L'histoire des vaccinations*, John Libbey Eurotext, Paris, 2008.
- [2] L. Pasteur, "Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement *choléra des poules*", *C. R. hebdomadaires des séances de Acad. Sci.* **90** (1880), p. 239-248.
- [3] L. Pasteur, J. Joubert, "Étude sur la maladie charbonneuse", *C. R. hebdomadaires des séances de Acad. Sci.* **84** (1877), p. 900-906.
- [4] L. Pasteur, C. Chamberland, É. Roux, "Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-Le-Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse", *C. R. hebdomadaires des séances de Acad. Sci.* **92** (1881), p. 1378-1383.
- [5] L. Pasteur, "An address on vaccination in relation to chicken cholera and splenic fever", *Br. Med. J.* **2** (1881), no. 1076, p. 283-284.
- [6] M. Mock, A. Fouet, "Anthrax", *Annu. Rev. Microbiol.* **55** (2001), p. 647-671.
- [7] M. Sterne, "Variation in *Bacillus anthracis*", *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **8** (1937), p. 271-349.
- [8] É. Duclaux, *Pasteur, Histoire d'un esprit*, Masson et Cie, Paris, 1896, 363 pages.
- [9] L. Pasteur, "Méthode pour prévenir la rage après morsure", *C. R. Acad. Sci.* **101** (1885), p. 765-772.
- [10] L. Pasteur, "Lettre de M. Pasteur sur la rage", *Ann. Inst. Pasteur* **1** (1887), p. 1-18.
- [11] D. E. Salmon, T. Smith, "On a new method of producing immunity from contagious diseases", *Proc. Biol. Soc. Wash.* **3** (1884-1886), p. 29-33.
- [12] A. Chantemesse, F. Widal, *De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par des substances solubles*, Charaire, Sceaux, 1888.
- [13] A. Chantemesse, F. Widal, "Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique", *Ann. Inst. Pasteur* **6** (1892), p. 755-782.
- [14] A. E. Wright, M. D. Dub, "On the association of serous haemorrhages with conditions of defective blood-coagulability", *Lancet* **148** (1896), p. 807-809.
- [15] A. E. Wright, D. Semple, "Remarks on vaccination against typhoid fever", *Br. Med. J.* **1** (1897), p. 256-259.
- [16] R. Pfeiffer, W. Kolle, "Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis", *Dtsch. Med. Wschr.* **22** (1896), p. 735-737.
- [17] A. Perrot, M. Schwartz, *Le Génie de Pasteur au secours des Poilus*, Odile Jacob, Paris, 2016, 43-52 pages.
- [18] É. Roux, A. Yersin, "Contribution à l'étude de la diphtérie", *Ann. Inst. Pasteur* **2** (1888), p. 629-661.
- [19] K. Faber, "Die Pathogenie des Tetanus", *Berlin Klin. Woch.* **27** (1890), p. 717-720.
- [20] E. Behring, S. Kitasato, "Ueber das Zustandekommen der Diphterie-Immunität bei Thieren", *Dtsch. Med. Wschr.* **16** (1890), p. 1113-1114.
- [21] E. Roux, L. Martin, A. Chaillou, "Trois cent cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique", *Ann. Inst. Pasteur* **8** (1894), p. 640-661.
- [22] G. Ramon, "Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique [anatoxine]", *C. R. Acad. Sci.* **177** (1923), p. 1338-1340.
- [23] A. T. Glenny, B. E. Hopkins, "Diphtheria toxoid as an immunizing agent", *Br. J. Exp. Pathol.* **4** (1923), p. 283-288.
- [24] G. Ramon, "Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. Pouvoir flocculant et propriétés immunisantes", *Ann. Inst. Pasteur* **38** (1924), p. 1-10.
- [25] R. Koch, "Die Ätiologie der Tuberkulose", *Berlin Klin. Woch.* **19** (1882), p. 221-230.
- [26] A. Calmette, C. Guérin, B. Weill-Hallé, "Essais de prémunition par le BCG contre l'infection tuberculeuse de l'homme et des animaux", *Bull. Acad. Méd.* **91** (1924), p. 787-796.
- [27] F. Galibert, E. Mandart, F. Fitoussi, P. Tiollais, P. Charnay, "Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *Escherichia coli*", *Nature* **281** (1979), p. 646-650.
- [28] M. F. Dubois, C. Pourcel, S. Rousset, C. Chany, P. Tiollais, "Excretion of hepatitis B surface antigen particles from mouse cells transformed with cloned viral DNA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** (1980), p. 4549-4553.
- [29] J. Blancou, M. Artois, B. Brochier, I. Thomas, P. P. Pastoret, P. Desmettre, B. Languet, M. P. Kiény, "Innocuité et efficacité d'un vaccin antirabique recombinant des virus de la vaccine et de la rage administré par voie orale au renard, au chien et au chat", *Ann. Rech. Vet.* **20** (1989), p. 195-204.
- [30] F. Jacob, J. Monod, "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins", *J. Mol. Biol.* **3** (1961), p. 318-356.
- [31] F. Gros, H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, J. D. Watson, "Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*", *Nature* **190** (1961), p. 581-585.
- [32] S. Brenner, F. Jacob, M. Meselson, "An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis", *Nature* **190** (1961), p. 576-581.
- [33] S. Pascolo, "Vaccines against COVID-19: priority to mRNA-based formulations", *Cells* **10** (2021), p. 2716.

PASTEUR, SON NEVEU, ET LA SCIENCE VÉTÉRINAIRE

PASTEUR, HIS NEPHEW, AND VETERINARY SCIENCE

Par Maxime SCHWARTZ¹

(Conférence invitée du 24 novembre 2022 à la séance solennelle de l'Académie vétérinaire de France)

RÉSUMÉ

Né le 27 décembre 1822, Pasteur a débuté sa carrière scientifique en 1848. Ce n'est qu'en 1860 que les vétérinaires ont commencé à s'intéresser à lui, lors de sa réfutation de la théorie de la génération spontanée. Cet intérêt allait s'accroître lors des controverses sur l'origine des maladies contagieuses. Alors que Pasteur défendait l'idée que celles-ci, comme les fermentations, devaient être causées par des microorganismes, de nombreux vétérinaires, derrière Henri Bouley, récusait cette idée. Cependant, Bouley ainsi que beaucoup d'autres, convaincus par les expériences de Pasteur sur le charbon des moutons, abandonnèrent en 1877 l'idée du caractère spontané de ces maladies. Dès lors, Bouley, ainsi que nombre de ses collègues apportèrent un soutien précieux aux recherches de Pasteur sur les vaccins contre le choléra des poules, le charbon, le rouget du porc et la rage. Dans quelques cas, malheureusement, Pasteur ne rendit pas l'hommage qu'ils auraient mérité à des vétérinaires qui avaient joué un rôle de précurseur sur des sujets comme le vaccin contre le charbon (Toussaint) ou la rage (Galtier). Parmi les vétérinaires qui ont côtoyé Pasteur, se détache Edmond Nocard, qui fut véritablement LE vétérinaire de l'équipe de Pasteur. Adrien Loir, neveu par alliance de Pasteur, recruté initialement pour suppléer le bras paralysé de son oncle, qui avait subi un AVC en 1868, allait devenir le principal ambassadeur de la science vétérinaire pasteurienne dans le monde. Il allait porter la bonne parole pasteurienne dans des pays aussi divers que la Russie, l'Australie, la Tunisie, la Rhodésie (Zimbabwe), l'Argentine, le Brésil et le Canada. Bien qu'il soit titulaire d'un doctorat en médecine, ses patients ou sujets d'étude devaient être plus souvent des animaux que des êtres humains. Bien entendu il se consacra dans certains de ces pays à lutter contre la rage, mais, par exemple, il introduisit les vaccinations contre le charbon et la péripneumonie contagieuse bovine en Australie, préconisa des mesures de protection des chevaux contre la dourine au Canada. Une grande partie de son activité concerna la lutte contre les nuisibles par exemple les lapins en Australie, les termites en Rhodésie du Sud ou les rats au Havre où il créa un « haras » de chats ratières. Loir, comme son oncle Pasteur étaient convaincus que les médecines humaine et vétérinaire ne devaient faire qu'une.

Mots-Clés : Louis Pasteur, Adrien Loir, Institut Pasteur, rage, charbon

ABSTRACT

Born on December 27, 1822, Pasteur began his scientific career in 1848. It was not until 1860 that veterinarians began to take an interest in him, when he refuted the theory of spontaneous generation. This interest was to increase during the controversies over the origin of contagious diseases. While Pasteur defended the idea that these, like fermentations, were caused by microorganisms, many veterinarians, behind Henri Bouley, rejected this idea. However, Bouley and many others, convinced by Pasteur's experiments on sheep anthrax, abandoned in 1877 the idea of the spontaneous nature of these diseases. From then on, Bouley, as well as many of his colleagues, provided valuable support for Pasteur's research on vaccines against chicken cholera, anthrax, swine erysipela and rabies. In few cases, unfortunately, Pasteur did not pay the homage they would have deserved to veterinarians who had played a pioneering role on subjects such as the vaccine against anthrax (Toussaint) or rabies (Galtier). Among the veterinarians who worked with Pasteur, Edmond Nocard stands out, since he was truly THE veterinarian of Pasteur's team. Adrien Loir, nephew by marriage of Pasteur, initially recruited to replace the paralyzed arm of his uncle, who had suffered a stroke in 1868, was to become the main ambassador of Pasteurian veterinary science in the world. He was to carry the good word of Pasteur in countries as diverse as Russia, Australia, Tunisia, Rhodesia (Zimbabwe), Argentina, Brazil and Canada. Although he had a doctorate in medicine, his patients or study subjects had to be animals more often than human beings. Of course, he devoted himself in some of these countries to the fight against rabies, but, for example, he introduced vaccinations against anthrax and contagious bovine pleuropneumonia in Australia, advocated measures to protect horses against dourine in Canada. A large part of his activity concerned the fight against pests, for example rabbits in Australia, termites in South Rhodesia or rats in Le Havre where he created a "stud" of "rat cats". Loir, like his uncle Pasteur, were convinced that human and veterinary medicine should be one.

Keywords: Louis Pasteur, Adrien Loir, Pasteur Institute, rabies, anthrax

1. Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur. Courriel : maxime.schwartz@pasteur.fr

L'intérêt porté par Pasteur à l'art vétérinaire est bien connu. « Si j'étais jeune, et même à mon âge si j'étais valide, écrivait-il le 7 septembre 1877 à Henri Bouley, j'irais me constituer élève de l'école d'Alfort. Les lectures des ouvrages vétérinaires me mettent la tête en feu ». Pasteur a beaucoup fait pour convertir les vétérinaires à la démarche scientifique et mettre en valeur leur profession. Inversement, les vétérinaires ont eu un rôle de premier plan dans les travaux de Pasteur sur les maladies infectieuses. Les liens entre Pasteur et le monde vétérinaire lui ont valu, en 1879, d'être élu membre de la Société centrale de médecine vétérinaire, précurseur de l'Académie vétérinaire de France.

COMMENT PASTEUR RENCONTRA LES VÉTÉRINAIRES

Né il y a 200 ans, le 27 décembre 1822, Pasteur est entré dans la science juste après la fin de sa formation de chimiste à l'École normale supérieure. Et il y est entré avec fracas avec ses travaux sur la dissymétrie moléculaire, marque du vivant. Quelques années plus tard, après sa nomination à Lille, en 1854, il commença à s'intéresser aux fermentations et montra qu'elles étaient dues à des microorganismes, chaque fermentation étant due à un microorganisme spécifique. Se posa alors la question de l'origine de ces microorganismes laquelle, à partir de 1859, fut l'objet de débats passionnés. On sait comment Pasteur parvint à réfuter les expériences prétendant démontrer l'existence d'une génération spontanée. « La génération spontanée est une chimère ; chaque fois qu'on y a cru, on a été le jouet d'une erreur » déclarera-t-il le 7 avril 1864 dans le grand amphithéâtre de la Sorbonne. C'est à cette époque que les vétérinaires commencèrent à s'intéresser à Pasteur. En 1855, Henri Bouley, dont nous reparlerons, avait créé une chronique trimestrielle des sciences dans le *Recueil de Médecine Vétérinaire*. La première chronique de 1860 fut consacrée au débat sur la génération spontanée. C'est ainsi que Pasteur, alors âgé de 38 ans, entra dans le monde vétérinaire.

SPONTANÉISTES ET CONTAGIONISTES

Au débat sur la génération spontanée dans les liquides fermentescibles allait se superposer celui de l'origine des maladies infectieuses. Assez rapidement, Pasteur acquit la conviction que ces maladies, comme les fermentations, étaient causées par des microorganismes. Conviction renforcée par ses travaux sur les maladies des vers à soie, conduites de 1865 à 1870. Pour Pasteur, c'était la « théorie des germes ». Cette idée était alors l'objet d'intenses controverses, avant tout chez les médecins et les vétérinaires. Chez ces derniers, le très influent Henri Bouley (Figure 1), rédacteur en chef du *Recueil*, fut pendant un certain temps le porte-drapeau des « spontanéistes », donc des opposants à la doctrine pasteurienne. Par exemple, lors de son intervention de janvier 1864 à la section vétérinaire de l'Académie de médecine, il défendit l'idée que le charbon des moutons ou la morve ne devaient rien aux microbes. Dix ans plus tard, en janvier 1874, il niait ainsi la contagiosité de la rage (Bouley, 1874) : « Ne pourrait-on pas empêcher, par exemple, les chiennes en rut de divaguer par les rues des villes et d'allumer

par leurs effluves tous ces feux dont brûlent leurs poursuivants ? S'il s'en trouve un parmi eux qui soit plus irritable et plus ardent que les autres, n'est-il pas possible que la passion dont il est consumé, que sa rage d'amour ne se transforme en rage véritable ? ».



Figure 1 : Henri-Marie Bouley (1814-1885)

L'année 1877 vit la conversion de Bouley vers le « contagionisme ». Il devint alors un véritable pourfendeur des idées conservatrices. Son éloquence balayait les fâcheux qui s'opposaient aux idées pastoriennes (Rosolen, 2022). La raison de cette conversion fut la démonstration non ambiguë du rôle causal d'une bactérie spécifique dans l'étiologie d'une maladie animale et occasionnellement humaine, le charbon. C'était l'aboutissement d'une longue histoire, à laquelle plusieurs médecins (Rayer, Davaine, Pollender), et vétérinaires (Delafond), tant français qu'allemands, avaient contribué. Ceux-ci avaient détecté des bactéries dans le sang des animaux malades, mais sans parvenir à démontrer de manière totalement convaincante qu'elles étaient la cause de la maladie. Dans un article publié à la fin de 1876, Robert Koch, un Allemand alors médecin de campagne inconnu, rapportait que des cultures de cette bactérie donnaient le charbon aux animaux d'expériences et, surtout, que cette bactérie donnait naissance à des spores très résistantes, susceptibles de survivre dans les champs où étaient morts des animaux atteints de la maladie (Figure 2). Ainsi pouvait s'expliquer l'existence de « champs maudits » où la maladie réapparaissait régulièrement (Perrot & Schwartz, 2014). Avec un peu de mauvaise foi, Pasteur, qui n'appréciait pas de voir sa « théorie des germes » confirmée par un citoyen de ce pays qu'il haïssait depuis la guerre de 1870, prétendit que ses résultats n'étaient pas convaincants et réalisa des expériences complémentaires, communiquées à l'Académie des sciences en avril 1877 et qui, à ses yeux établissaient de façon définitive le rôle de la bactérie (la bactériémie de Davaine ou le

Bacillus anthracis de Koch), dans l'étiologie du charbon (Pasteur, 1877). Les résultats combinés de Koch et de Pasteur furent les premiers à démontrer de manière convaincante le rôle causal d'une bactérie dans l'étiologie d'une maladie infectieuse. Il s'agissait d'une maladie animale, mais la même conclusion fut assez rapidement tirée pour les maladies contagieuses humaines, notamment par Koch pour la tuberculose (1882) et le choléra (1883) et par Yersin pour la peste (1894).

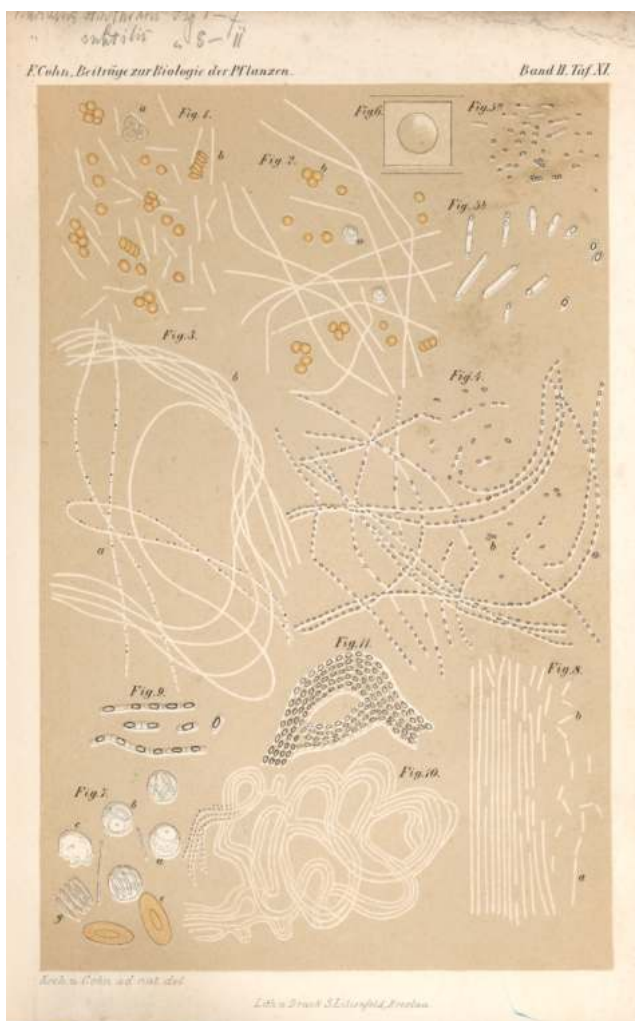
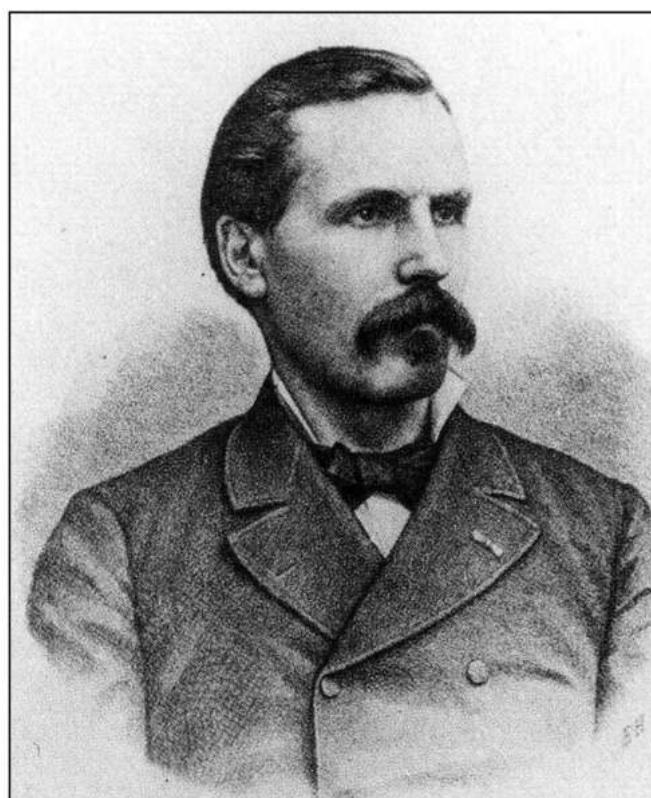


Figure 2 : Formation de spores par le bacille du charbon (Koch). Sur cette planche complexe, provenant de la publication princeps de Robert Koch, on voit en haut à gauche un échantillon de sang provenant d'un animal mort du charbon, avec les globules rouges et les bacilles en forme de bâtonnets. Légèrement à droite puis en dessous on voit les bâtonnets s'allonger pendant la culture, former des filaments dans lesquels apparaissent progressivement des points noirs qui sont des spores.

L'INVENTION DES VACCINS

Une fois établi le rôle causal des microorganismes, appelés microbes depuis 1878, dans les maladies contagieuses, Pasteur n'eut de cesse de tenter de nous protéger contre eux. Ne pourrait-il s'inspirer de la vaccination contre la variole, inventée

un siècle plus tôt par Edward Jenner en Angleterre ? Ce dernier, sans avoir compris que les maladies contagieuses étaient causées par des microbes, avait réussi à protéger les enfants contre la variole en leur transmettant une maladie bénigne des vaches, la vaccine. Pour Pasteur, la vaccine devait être causée par une forme atténuée du microbe de la variole. Aussi pourrait-il peut-être obtenir des formes atténuées de microbes causant d'autres maladies et les utiliser pour protéger contre celles-ci. C'est ce qu'il parvint à réaliser, d'abord pour le choléra des poules, puis pour le charbon. La première allocution de Pasteur à la Société centrale de médecine vétérinaire, le 12 février 1880, également présentée devant l'Académie des sciences, avait pour titre : « Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement 'choléra des poules' ». Il y rend d'abord hommage à « M. Toussaint, Professeur à l'École vétérinaire de Toulouse (Figure 3), qui a démontré, par la culture du petit organisme dans l'urine neutralisée, que celui-ci était bien l'auteur de la virulence du sang ».



Henry Toussaint

(Gravure signée E. H. - Collection privée)

Puis il annonce : « Par certains changements dans le mode de culture, on peut faire que le microbe infectieux soit diminué dans sa virulence. C'est là le point vif de mon sujet ». Et il poursuit : « Prenons quarante poules, inoculons-en vingt avec un virus très virulent, les vingt poules mourront. Inoculons les vingt autres avec le virus atténué, toutes seront malades mais elles ne mourront pas. Laissons-les se guérir et revenons ensuite, pour ces vingt poules, à l'inoculation du virus très infectieux. Cette fois, il ne tuera pas ». Même si elle n'est pas exempte d'une certaine exagération sur les nombres de poules, cette annonce est capitale. Ce n'est rien moins que l'in-

vention des vaccins, la première fabrication d'un vaccin au laboratoire. À la suite cette communication eut lieu une intéressante discussion avec Bouley. Y fut évoqué, notamment, le mécanisme de l'immunité. Pasteur, ayant constaté que, dans les milieux de culture, la croissance des bactéries cesse lorsqu'un composant essentiel du milieu est épuisé, suggéra que les bactéries atténuées pourraient épuiser chez l'hôte un nutriment indispensable à la prolifération ultérieure des bactéries virulentes. Cette idée, Pasteur ne l'abandonnera que cinq ans plus tard, après la découverte du vaccin contre la rage. Mais il faut noter qu'un éminent vétérinaire, Jean-Baptiste Auguste Chauveau, de l'École de Lyon, proposa, dès l'été 1880, une autre hypothèse, particulièrement visionnaire (Nicol, 1974). Selon lui, l'immunité ne résulterait pas de l'épuisement d'un élément essentiel à la prolifération des microbes dans l'organisme, mais plutôt de l'apparition « de quelque chose » qui fait obstacle à sa prolifération, et qui s'accroît avec le nombre des inoculations. Ce « quelque chose » prendra le nom d'anticorps une bonne quinzaine d'années plus tard ! Tandis qu'il cherchait un vaccin contre le choléra des poules, Pasteur en faisait autant pour le charbon. Mais il n'était pas le seul. Le vétérinaire Henry Toussaint, encouragé par les résultats sur le choléra des poules, travaillait avec le même objectif. Dès l'été 1880, il déclarait devant l'Académie des sciences avoir immunisé des chiens et des moutons contre le charbon. Les résultats étaient spectaculaires. Son vaccin consistait en du sang d'animal mort du charbon et traité à 55°C. Par la suite, malheureusement, ces résultats prometteurs ne furent pas confirmés, la vaccination selon Toussaint entraînant un nombre non négligeable de décès. Et cela même si Toussaint ajoutait de l'acide phénique dans le traitement du sang. En bref, Toussaint a sans doute été le premier à montrer que l'on pouvait immuniser des animaux contre le charbon, mais sa technique aurait nécessité de sérieuses améliorations. Pasteur, de son côté, ne travaillait pas avec du sang mais avec des cultures du bacille. En cultivant la bactérie à une température entre 42 et 43°C, température à laquelle elle ne formait pas de spores, elle perdait progressivement sa virulence. Et l'inoculation de ces bactéries atténuées protégeait contre des inoculations ultérieures de bacille virulent. Résultat qu'il présenta le 21 mars 1881 à l'Académie des sciences (Pasteur *et al.* 1881a). Entra alors en scène le vétérinaire Hippolyte Rossignol. En 1881, il lançait une nouvelle revue, la *Presse Vétérinaire*. Pour asseoir son prestige, il lui fallait un coup d'éclat. Il était loin d'être un pastorien convaincu. Dans le numéro de Janvier de sa nouvelle revue on pouvait lire : « Voulez-vous du microbe, on en a mis partout. La microbiologie est aujourd'hui tout à fait à la mode, elle règne en souveraine : c'est une doctrine qu'on ne discute pas, on doit l'admettre sans réplique, du moment surtout que son grand prêtre, le savant Pasteur, a prononcé le mot sacramentel : J'ai dit ». L'annonce de Pasteur lui donna l'occasion du coup d'éclat qu'il recherchait. Il proposa à Pasteur de démontrer publiquement l'efficacité de sa vaccination dans une expérience en vraie grandeur. Il mit à disposition sa ferme à Pouilly-le-Fort, près de Melun et lança une souscription pour financer l'expérience. Succès ou échec, l'opération ne pouvait que profiter à Rossignol et sa revue. On connaît le résultat (Pasteur *et al.* 1881b). Sur 50 moutons mis

à la disposition de Pasteur, seuls les 25 vaccinés survécurent à une inoculation ultérieure de microbe virulent. Ce résultat, auquel fut donnée une importante publicité, eut un impact majeur sur l'acceptation par le public de la théorie de Pasteur selon laquelle on pouvait vacciner contre une maladie contagieuse par l'inoculation d'une forme atténuée du microbe qui la cause. Pasteur a bénéficié d'une chance extraordinaire dans cette expérience et l'utilisation ultérieure de son vaccin. En effet, il n'avait aucune idée du mécanisme de l'atténuation. Celui-ci ne devait être compris qu'un siècle plus tard. La virulence des bactéries est due à des gènes portés par deux plasmides (Figure 4). Or, dans les conditions de culture utilisées par Pasteur, l'un des deux plasmides est souvent perdu, d'où l'atténuation des bactéries. Cependant, cette perte de plasmides est très aléatoire. Si les deux plasmides ne s'étaient pas perdus, la culture serait restée virulente et le « vaccin » aurait tué les animaux. Si les deux plasmides avaient disparu, les bactéries auraient été trop atténuées et n'auraient pas vacciné. Si l'un de ces deux cas s'était produit à Pouilly-le-Fort, la carrière de Pasteur aurait été fortement compromise... ainsi que le développement de la médecine préventive !

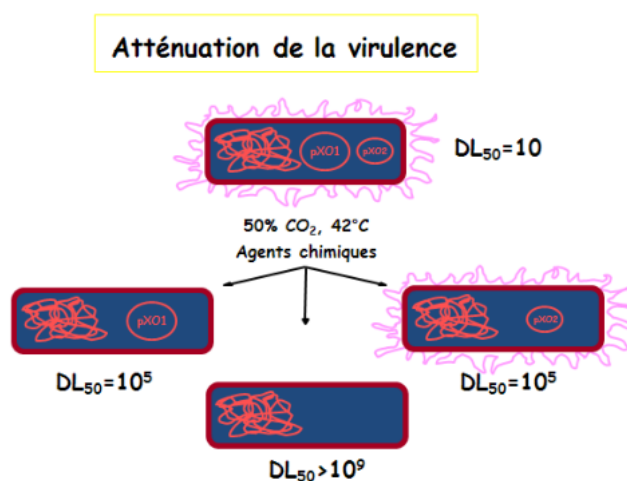


Figure 4 : Atténuation du bacille du charbon. Outre son chromosome, indiqué sur la gauche, le bacille virulent contient deux plasmides, *pXO1*, qui code des toxines, et *pXO2*, qui code une capsule protégeant le bacille contre le système immunitaire. L'atténuation, obtenue par différents traitements, correspond à la perte d'un des deux plasmides. Alors qu'il suffit de 10 bacilles virulents pour tuer la moitié d'un lot de souris (DL₅₀=10), il en faut 100 000 pour parvenir au même résultat avec un bacille atténué (DL₅₀=10⁵). Un milliard de bacilles dépourvus des deux plasmides ne tuent aucune souris (DL₅₀>10⁹).

ÉTUDES SUR LA RAGE

Les travaux sur la rage sont trop connus pour que je m'y appesantisse. Chacun sait comment Pasteur, ne parvenant ni à voir au microscope ni à cultiver le microbe, car c'était en fait un virus au sens moderne du terme, est parvenu à le maintenir par transfert d'animal en animal, en l'occurrence le lapin, puis a procédé à l'atténuation par séchage pendant plusieurs jours de la moelle

épine de lapin rabique en milieu sec et stérile (Figure 5). Broyée puis mise en suspension dans un liquide stérile, cette moelle était injectée à des chiens. Plusieurs inoculations successives étaient faites avec des moelles de moins en moins atténuées. Les chiens survécurent ensuite à l'injection de moelle fraîche, virulente. Ils étaient vaccinés. Survint alors l'épisode historique, le 6 juillet 1885, de la vaccination du jeune Alsacien Joseph Meister, gravement mordu par un chien enragé. À l'issue d'un intense débat de conscience, Pasteur décida de lui appliquer le même protocole. Trois mois plus tard, il annonça à l'Académie que Joseph Meister n'avait pas contracté la rage. La presse quasi unanime, enthousiaste, célébra le « vainqueur de la rage ». Pasteur allait désormais mériter le titre de « bienfaiteur de l'humanité ». C'était la gloire !



Figure 5 : Pasteur examinant une moelle de lapin enragé (tableau de Edelfelt).

La vaccination contre la rage eut une conséquence majeure sur le plan scientifique. En effet, dès l'annonce du succès de la vaccination de Joseph Meister, Pasteur a reconnu que l'immunisation n'était pas due à du virus vivant atténué mais à une « substance vaccinale » associée au virus, sans doute du virus tué (Pasteur, 1886). Cela devait ouvrir la voie à deux nouvelles catégories de vaccins, les microbes tués puis les vaccins sous-unités, constitués de molécules provenant des microbes pathogènes. De plus, la théorie de l'épuisement du milieu par le microbe atténué comme cause de l'immunisation ne pouvait plus tenir ! Une autre théorie devait être imaginée. Ce serait le début de l'immunologie. Les vétérinaires, eurent leur rôle dans la saga du vaccin antirabique. Bien entendu, il y eut les

praticiens, comme Jean-Aimé Bourrel, qui fournirent à Pasteur les chiens, enragés ou non, essentiels à ces études. Cependant, plus que tout autre, c'est Pierre-Victor Galtier, professeur à l'École Vétérinaire de Lyon, qu'il faut évoquer. Son rôle dans la conception du vaccin contre la rage fut considérable, même s'il fut à peine mentionné par Pasteur. En premier lieu, c'est lui qui a montré que l'on pouvait utiliser le lapin, beaucoup moins dangereux que le chien, comme animal d'expérience pour étudier la rage. En second lieu, et surtout, dès 1881, il a montré que l'on pouvait immuniser des moutons contre la rage par l'injection intraveineuse de virus rabique. Un tel procédé eut été très risqué pour une application à l'homme. Cependant c'est bien Galtier qui, le premier, a montré que l'on pouvait immuniser contre la rage, ce qui n'était pas évident a priori.

NOCARD, LE DISCIPLE

Parmi les vétérinaires qui ont côtoyé Pasteur, il en est un qui se détache, car il fut véritablement LE vétérinaire de l'équipe de Pasteur, l'un de ses collaborateurs les plus proches. Il s'agit d'Edmond Nocard (Figure 6).



Figure 6 : Edmond Nocard (1850-1903)

Élève de Bouley, tout comme lui, il devint un pastorien convaincu en 1880 après les travaux de Pasteur sur l'étiologie du charbon. Participant aux expériences sur le charbon, il contribua de façon majeure à la diffusion de la vaccination contre cette maladie auprès des vétérinaires et des agriculteurs.

Comme l'a dit Émile Roux en juillet 1906 lors de l'inauguration du monument à la mémoire de Nocard : « *L'entrée de Nocard au laboratoire de Pasteur a été un heureux événement [...] il apportait ses connaissances vétérinaires, son esprit prompt à comprendre, son activité et cet admirable sens critique qui fit bientôt de lui le conseiller indispensable. De plus il mettait au secours de la science pastoriennne une force de persuasion que peu de personnes ont possédée au même degré que lui* ». Outre ses importants travaux personnels, qui ont été parfaitement décrits par Gérard Orth et Jean-Louis Guénet (Orth & Guénet, 2003), Nocard a ensuite été la cheville ouvrière dans les travaux menés en 1894 et durant les années qui suivirent par Roux et son équipe sur la sérothérapie. Il fut à l'Institut Pasteur le premier enseignant de la « *microbie* » vétérinaire.

ADRIEN LOIR, AMBASSADEUR DE LA SCIENCE VÉTÉRINAIRE PASTEURIENNE

Né en 1862, Adrien Loir était un neveu par alliance de Pasteur. Annick Perrot et moi-même avons rappelé ses aventures extraordinaires dans un récent ouvrage (Perrot & Schwartz, 2020). Pasteur entreprit de lui assurer une formation adéquate et le prit à son service, à l'École normale, en 1882. Recruté pour suppléer le bras paralysé de son oncle, qui avait subi un AVC en 1868, Adrien servait à celui-ci aussi bien de valet de chambre l'aidant à s'habiller lorsqu'ils étaient en déplacement que de préparateur effectuant ses expériences.

Bollène, Vaucluse

À peine était-il entré dans le laboratoire de Pasteur, qu'il accompagna celui-ci, le 15 novembre 1882, dans le Vaucluse, à Bollène, où un jeune vétérinaire, Achille Maucuer s'inquiétait de l'épidémie tragique qui ravageait les élevages porcins dans son département et dans celui du Rhône. Il s'agissait du rouget du porc dont un collaborateur de Pasteur, Louis Thuillier, venait d'identifier la bactérie responsable. Les cultures et la recherche des moyens de l'atténuer en vue de la mise au point d'un vaccin commencèrent à Bollène (Figure 7).



Figure 7 : Plaque posée sur la maison Maucuer en 1923

En août, Thuillier part pour l'Égypte avec la mission pasteurienne chargée de rechercher le germe du choléra, mission au

cours de laquelle il va trouver la mort. Désormais Adrien sera chargé de la suite des travaux sur le rouget. En 1883, il fournira du vaccin pour environ 2 000 porcelets. Ce vaccin, un microbe atténué par passages sur des lapins, est administré en deux inoculations successives. C'est ainsi que, le 26 novembre de cette année-là, Pasteur présente une note à l'Académie des sciences : « *La vaccination du rouget à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie* » On peut y lire que Pasteur et Thuillier étaient accompagnés d'un jeune préparateur, M. Loir. Voici donc Adrien vétérinaire, alors qu'il vient tout juste d'entamer ses études de médecine ! Et nous allons voir que durant toute sa carrière, les patients de Loir seront plus souvent des animaux que des êtres humains !

Saint Pétersbourg, Russie

Trois ans plus tard, en 1886, après la découverte du vaccin contre la rage, Adrien est envoyé en Russie pour y exporter la technique de préparation du vaccin. Et c'est ainsi que, le 14 juillet, il prend le train pour Saint-Pétersbourg, emportant avec lui deux lapins inoculés de rage et devant servir à la fabrication du vaccin. Hébergé dans le plus grand hôtel de Saint-Pétersbourg, il doit par ailleurs travailler dans un petit laboratoire situé à côté des écuries de la Garde impériale. Au prince d'Oldenbourg, de la famille du tsar et qui, en dépit de ses lourdes responsabilités vient tous les jours assister aux inoculations, il fait comprendre que les locaux sont notoirement insuffisants. Adrien craint notamment la contamination par la morve. Le prince prend alors la décision de créer un laboratoire antirabique digne de ce nom, et celui-ci constituera le germe du futur institut Pasteur de Saint-Pétersbourg, qui existe encore aujourd'hui.

Sydney, Australie

Le 31 août 1887, un an après le retour d'Adrien à Paris, le gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud, l'une des colonies britanniques dont la réunion constituera l'Australie, fait paraître à Sydney un appel d'offre pour un procédé permettant d'exterminer les lapins qui causent des dommages considérables à l'agriculture, principale richesse du pays. C'est que ces animaux, importés par un colon trente ans plus tôt, n'avaient pas de prédateurs sur le continent, s'étaient multipliés... comme des lapins, et se comptaient par millions détruisant récoltes et pâturages. Une récompense conséquente serait attribuée à celui qui démontrerait la validité de son procédé. Alléché par la récompense, qui serait fort utile pour doter l'Institut Pasteur alors en construction, Pasteur propose d'utiliser des bactéries pour lutter contre les lapins. La guerre bactériologique, en quelque sorte, comme il l'écrit dans une lettre du 27 novembre 1887 au journal *Le Temps* (Pasteur Valléry-Radot, 1951) : « *Pour détruire des êtres qui se propagent selon les lois d'une progression de vie effrayante, [...] ne faut-il pas [...] un poison comme eux doué de vie, et comme eux, pouvant se multiplier avec une surprenante fécondité ? Je voudrais donc que l'on cherchât à porter la mort dans les terriers de la Nouvelle-Galles du Sud et de la Nouvelle-Zélande, en essayant de communiquer aux lapins une maladie pouvant devenir épidémique* ». Quelle maladie ? Le choléra des poules, qui attaque aussi les lapins mais est inoffensif

sur la plupart des autres animaux. Après avoir envoyé Adrien vérifier la méthode en Champagne, dans la propriété de madame Pommery, il l'expédie à Sydney, avec quelques flacons de la bactérie. Parti à la fin du mois de février 1888 il n'arrive que près de deux mois plus tard. Alors qu'il pensait être accueilli comme le messie, il va rapidement déchanter et va se heurter pendant des mois, pour des raisons diverses, à l'opposition des autorités locales (Figure 8).



Figure 8 : Caricature du procédé Pasteur d'élimination des lapins (1889)

Bref, un an après son arrivée, Adrien Loir n'a toujours pas pu expérimenter en grand la méthode de Pasteur et il doit rentrer à Paris. Cependant, il ne devait pas s'agir d'un retour définitif. En effet, durant son séjour, on avait mis à sa disposition un îlot dans la rade de Sydney, Rodd Island, sur lequel on lui avait installé un laboratoire. Et puis il avait commencé à s'intéresser à deux autres projets. Aussi va-t-il convaincre son oncle de le laisser repartir et il va développer concurrentiellement ces deux projets, dans son laboratoire de Rodd Island, qui va prendre le nom d'Institut Pasteur d'Australie. Les deux autres projets vont avoir un succès considérable et compenser largement, même sur un plan financier, l'échec de l'« opération lapins ». Le premier concerne une maladie, appelée alors *Cumberland disease*, qui fait des ravages dans les troupeaux de vaches et de moutons. Adrien va montrer qu'il s'agit en fait du charbon et il va introduire sur le continent le vaccin que Pasteur a mis au point contre cette maladie. Pour ce faire il va rééditer sur place une démonstration similaire à celle de Pouilly-le-Fort. Ce vaccin,

dont l'usage se poursuivra après son départ d'Australie sera appelé à sauver des millions d'animaux sur le continent. Le second concerne la péripneumonie contagieuse bovine. Cette maladie causait, elle aussi, des ravages dans les élevages. Adrien avait un peu travaillé sur elle lors de ses débuts au laboratoire de Pasteur. Celui-ci lui suggère une technique de vaccination qu'il n'avait pu lui-même expérimenter en France. Adrien la met en place en Australie, produit le vaccin dans son laboratoire et, là encore, rencontre un grand succès. Durant cette période australienne, la vie personnelle d'Adrien connaît des événements notoires. D'une part, il se trouve que Sarah Bernhardt fait une tournée en Australie durant l'été 1891. Et tout indique qu'elle et Adrien Loir auront une liaison, au point que la divine Sarah annulera une semaine de tournée à Brisbane, à la fin de son séjour, pour rejoindre Adrien dans son îlot (Figure 9).



Figure 9 : « Au Dr Loir, Souvenir de nos plus belles matinées à Sydney » Sarah Bernhardt

D'autre part, lors d'un nouveau retour en France, en 1892, Adrien franchit en quelques semaines deux étapes importantes de sa vie. Il termine des études de médecine commencées 9 ans plus tôt et soutient une thèse intitulée *La microbiologie en Australie. Études d'hygiène et de pathologie comparée, poursuivies à l'Ins-*

titut Pasteur de Sydney. Et cinq jours plus tard, il se marie. Les jeunes mariés s'embarquent aussitôt pour Sydney, où Adrien compte bien s'installer. Mais son épouse ne s'y plaira pas et, au grand dam d'Adrien, ils rentrent à Paris. L'Institut Pasteur d'Australie ne survivra guère qu'une dizaine d'années après son départ.

Tunis, Tunisie

À peine Adrien est-il de retour à Paris qu'il est envoyé à Tunis. Il s'agit, cette fois de remédier aux problèmes que connaît ce pays dans la vinification. Mais Pasteur ajoute que son neveu devrait également étudier les maladies épidémiques des animaux et des hommes. Ce à quoi Adrien va rapidement consacrer l'essentiel de son activité. Lors de ce séjour à Tunis, d'une durée de sept ans, et durant lequel il apprit le décès de Pasteur, en 1895, ses activités ont plus été tournées vers la médecine humaine, notamment en développant la vaccination contre la variole. On ne peut cependant omettre que durant son séjour, ayant organisé localement la vaccination contre la rage, Adrien a obtenu la création, en 1900, de l'Institut Pasteur de Tunis. Et qu'il fut apprécié à tel point qu'il fut nommé commissaire de section Tunisie à l'exposition internationale de 1900 à Paris (Figure 10).



Figure 10 : Adrien Loir en 1900, commissaire général de la section Tunisie à l'Exposition universelle

Peu après, pour des raisons liées à sa vie privée, et sur lesquelles il y aurait beaucoup à raconter, Adrien Loir quitte Tunis. Son successeur, Charles Nicolle, donnera à l'Institut un développement considérable, dans un nouveau bâtiment, un Institut Pasteur de Tunis qui est toujours en pleine activité aujourd'hui.

Bulawayo, Rhodésie du Sud

Le 6 septembre 1902, l'Institut Pasteur reçoit une dépêche venant de Londres, demandant d'urgence l'envoi d'un expert en Rhodésie du Sud (aujourd'hui le Zimbabwe), dans la ville de Bulawayo, pour tenter de mettre fin à ce qui semble être une épidémie de rage. Adrien est tout désigné. À peine arrivé, il crée à nouveau un Institut Pasteur, l'Institut Pasteur de Bulawayo (Figure 11).



Figure 11 : Devant l'Institut Pasteur de Bulawayo, Adrien Loir et des indigènes mordus traités contre la rage

Durant les dix-huit semaines qu'il passe sur place, il déploie une activité débordante, notamment :

- Confirmation de la présence de la rage en Rhodésie, conseils pour mettre fin à l'épidémie et mise en place de la vaccination. Le problème est réglé à son départ.
- Démonstration d'une méthode efficace pour lutter contre les termites. Il préconise d'insuffler du gaz sulfureux dans les termitières. Son départ, en janvier 1903, sera fort regretté, comme cela avait été le cas, tant en Australie qu'à Tunis. L'Institut Pasteur de Bulawayo ne survivra guère à son départ, peut-être en raison de l'arrivée, un mois après, de Robert Koch, qui restera un an sur place.

Les Amériques

Après plusieurs missions en Amérique du Sud (Argentine, Brésil), au cours desquelles il répand la bonne parole pasteurienne, Adrien Loir est envoyé au Canada en juin 1906 représenter la France au Congrès de médecine de langue française de l'Amérique du Nord. À l'issue du congrès, il lui est proposé de prolonger son séjour au Canada avec pour mission principale de se rendre dans le Grand Ouest étudier une maladie très contagieuse des chevaux, dont on soupçonne qu'il pourrait s'agir de la dourine. Adrien va donc traverser en train le pays d'est en ouest, confirmer que les chevaux sont bien atteints de dourine et indiquer les mesures qu'il conviendrait de prendre pour s'en débarrasser. Début novembre 1906, Adrien est de retour dans les provinces de l'Est. Et voici qu'on lui offre une chaire de biologie spécialement fondée pour lui. Le 4 février 1907, il est nommé professeur titulaire à la Faculté de médecine de Montréal. C'est

la première fois qu'un professeur français est chargé d'un enseignement officiel dans une faculté de médecine canadienne ! À la fin de 1908, le cumul de ses activités en France et au Canada, s'ajoutant à ses nouvelles charges de famille, finit par avoir raison de l'énergie d'Adrien. C'est la fin de son aventure canadienne.

Le Havre

Le 1^{er} avril 1909, il s'installe au Havre comme directeur du Bureau d'Hygiène, mettant ainsi fin à ses pérégrinations autour du monde. Noter que cet homme, qui a parcouru la Russie, l'Australie, la Tunisie, la Rhodésie, l'Argentine, le Brésil et le Canada, qui a créé quatre Instituts Pasteur et qui a laissé sa marque partout où il est passé, n'a que 46 ans !

Dès sa nomination et pendant trente ans, Loir déploie une activité remarquable, dont le pivot est d'assurer une bonne hy-

giène à la population havraise. Cette activité va prendre des formes multiples, tous azimuts, et qu'il serait trop long de décrire ici. Au Havre, grand port maritime, la question de la lutte contre les rats, pour des raisons sanitaires aussi bien qu'économiques, est au premier plan de ses préoccupations. Ayant compris l'efficacité des chats dans la lutte contre les rats il s'incarne en grand promoteur du félin ! Mais il y a chats et chats ratiers. D'où l'utilité de procéder à une sélection. C'est ainsi qu'il crée un véritable élevage de chats ratiers, un « haras » comme il le nomme, pour fournir des « étalons » à tous ceux qui en font la demande (Figure 12). Et nombreux seront ceux-là, y compris la questure de l'Assemblée nationale.

En 1939, Adrien fait valoir ses droits à la retraite et quitte Le Havre pour Paris, où il s'éteint deux ans plus tard, à 79 ans, le 15 décembre 1941, jour de son anniversaire. Il sera inhumé au cimetière du Père-Lachaise... à deux pas du tombeau de Sarah Bernhardt.



Figure 12 : Adrien Loir (à droite) et le haras des chats ratiers au Havre

CONCLUSION

A l'issue de son périple au Canada, Adrien Loir fait la réflexion suivante, dans son ouvrage *Canada et Canadiens* publié en 1908 (Loir, 1908) : « *Le vétérinaire est un homme de science, au même titre que le médecin [...]. Il n'est donc pas étonnant que, peu à peu, la science médicale et la science vétérinaire se confondent et que les hommes qui étudient ces deux sciences soient placés sur le même plan [...]* ». Pasteur lui-même avait exprimé la même opinion le 12 février 1880 devant la Société centrale de médecine vétérinaire : « *Cependant, ma présence dans ces compagnies [la Société centrale de médecine vétérinaire et l'Académie de médecine], peut*

s'expliquer aisément quand on considère que la science est une, et que c'est l'homme seulement qui, en raison de la faiblesse de son intelligence, y établit des catégories, comme il le fit pour la médecine, pour la religion et pour la politique ». Par la suite, dans une certaine mesure, les deux médecines ont su se compléter. Des vétérinaires prestigieux, comme Camille Guérin et Gaston Ramon, ont laissé leurs noms en médecine humaine. Cependant, malheureusement, les deux médecines n'ont pas toujours avancé la main dans la main. Espérons que l'initiative dite « *One Health* », qui met sur le même plan les santés humaine, animale et environnementale, contribuera à réunir à nouveau les deux médecines, qui se sont si bien complétées du temps de Pasteur.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie l'Institut Pasteur pour l'utilisation de ses images d'archive.

POUR EN SAVOIR PLUS

Numéro spécial Bull. Acad. Vét. France. Pasteur et les vétérinaires. Dupouy-Camet J., Gharbi M. Éd. Tunis : Publipresse ; 2022. Perrot A., Schwartz M. Pasteur, l'Homme et le Savant. Tallandier, Paris, 2022, 260 p.

BIBLIOGRAPHIE

- Bouley H. Recueil de Médecine vétérinaire. 1874 ; 51 : 5.
- Loir A. Canada et Canadiens. Paris : E. Guilmoto ; 1908. Réédité en 2019 par Forgotten Books.
- Nicol L. L'épopée pastorienne et la médecine vétérinaire. Garches : chez l'auteur 21 rue Gustave-Lambert, 1974.
- Orth G, Guénet JL. L'œuvre scientifique d'Edmond Nocard. Bulletin de la Société Française d'Histoire de la Médecine et des Sciences Vétérinaires. 2003 ; 2 : 100-110.
- Pasteur L. Étude sur la maladie charbonneuse (en commun avec M. Joubert). Comptes Rendus Académie des Sciences. 1877 ; 84 : 800-806.
- Pasteur L, Chamberland C, Roux E. De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences. 1881a ; 92 : 429-435.
- Pasteur L, Chamberland C, Roux E. Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-Le-Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences. 1881b ; 92 : 1378-1383.
- Pasteur L. Lettre sur la rage. Bordighera, le 27 décembre 1886. Annales de l'Institut Pasteur. 1886 ; 1 : 1-18.
- Pasteur Vallery-Radot L. Pasteur, Correspondance. 1951, Flammarion, 4, 227.
- Perrot A, Schwartz M. Pasteur et Koch, un duel de géants dans le monde des microbes. Paris : Odile Jacob ; 2014.
- Perrot A, Schwartz M. Le neveu de Pasteur ou la vie aventureuse d'Adrien Loir, savant et Globe-trotter (1862-1941). Paris : Odile Jacob ; 2020.
- Rosolen SG. Que trouve t'on dans les Bulletins et Mémoires de la Société centrale de Médecine vétérinaire au temps de Louis Pasteur. Bull Acad Vét France. 2022. Disponible à https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF_2022/rosolen_SCMV_Pasteur__bavf_2022.pdf.pdf



Des cristaux d'Auguste Laurent et des techniques d'analyse optique de Jean-Baptiste Biot furent directement à l'origine de la découverte de la chiralité par Louis Pasteur

Crystals from Auguste Laurent and the optical analysis techniques from Jean-Baptiste Biot were directly responsible for the discovery of chirality by Louis Pasteur

Hervé This ^{1,2}

1 Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, UMR 0782 SayFood, 75005, Paris, France

2 Group of Molecular Gastronomy, Inrae-AgroParisTech International Centre for Molecular Gastronomy

Correspondance :
herve.this@inrae.fr

Résumé

L'histoire de la séparation de deux des acides tartriques par Louis Pasteur est compliquée, parce que (1) les noms des composés discutés ont changé au cours du temps, (2) les notions de « molécule » et d'« atome » n'étaient pas, au 19^e siècle, celles que nous avons aujourd'hui, (3) les textes historiques sont nombreux et parfois contradictoires, comme on le verra ici par des

exemples choisis, et (4) nombre de commentaires des travaux pastoriens ont été hagiographiques ou nationalistes, dès le vivant de Pasteur, propageant donc des informations erronées. Dans cet article, on établit notamment que, contrairement à une idée répandue, la séparation des deux types de cristaux de tartrates présents dans les mélanges

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

racémiques n'a pas nécessité d'habileté ou d'acuité visuelle particulièrement remarquables, comme cela a été dit ; en revanche, Pasteur a dû apprendre les techniques de cristallisation, afin de former les gros cristaux (jusqu'à plusieurs centimètres de long) qu'il explorait par des techniques d'analyse optique alors modernes. Pasteur doit surtout être crédité d'opiniâtreté dans ses études de cette question, et son travail s'inscrit dans la longue histoire de l'acide tartrique et des tartrates, au cours de laquelle Jean-Baptiste Biot et Auguste Laurent, notamment, ont joué un rôle primordial, souvent mésestimé. Enfin la reconnaissance des divers acides tartriques et des divers tartrates n'est ni le début, ni la fin de l'histoire de la chiralité.

Abstract

The history of Louis Pasteur's separation of two kinds of tartaric acids is complicated, because (1) the names of the compounds discussed changed over time, (2) the notions of molecule and atom in the 19th century were not those we have today, (3) the historical texts are numerous and sometimes contradictory, as will be seen here by selected examples, and (4) many of the commentaries on Pasteur's work have been hagiographic or nationalistic, as early as Pasteur's lifetime. In particular, this article establishes that, contrary to popular belief, the separation of the two types of tartrate crystals present in the racemic mixture did not require particularly remarkable skill or vision, as has been stated; instead, Pasteur must have learned the techniques of crystallization, in order to form the crystals (which were several centimeters long) he was exploring by then-modern optical analysis techniques. Pasteur must above all be credited with persistence in his studies of this question, and his work is part of the long history of tartaric acid and tartrates during which Jean-Baptiste Biot and Auguste Laurent, in particular, played a primordial role, often underestimated. Finally, the recognition of the various tartaric acids and tartrates is neither the beginning nor the end of the history of chirality.

Mots clés

Jean-Baptiste Biot, Auguste Laurent, Louis Pasteur, dissymétrie, chiralité, histoire des sciences, tartrates

Keywords

Jean-Baptiste Biot, Auguste Laurent, Louis Pasteur, disymetry, chirality, history of sciences, tartrates

Introduction

Acides tartrique, racémique, paratartrique, dextroracémique, lévoraçémique... Tartrates, racémates, paratartrates, thannates, bitartrates, hydrogénotartrates... Activité optique, polarisation rotatoire... Asymétrie, dissymétrie, chiralité... Il y a de quoi se perdre dans ces dénominations, pour certaines périmées, tout comme on se perd dans les récits contradictoires des découvertes initiales qui ont conduit aux études de ce qui est aujourd'hui nommé « chiralité » (Mislow, 1999 ; Dunitz, 2019 ; Petitjean, 2020). De surcroît, les textes hagiographiques ont obscurci l'histoire de l'étude des acides tartriques et de leur influence sur la lumière (« activité optique »), notamment en laissant imaginer une habileté manuelle extraordinaire et une acuité visuelle particulièrement aiguë de Louis Pasteur (1822-1895), qui aurait, par un tour de force scientifique, trié les divers acides tartriques, sous le microscope, à la pince (Vallery Radot, 1922 ; Dri, 1999).

Dans le présent article, qui arrive après une longue série d'études de la question du « dédoublement des tartrates » (Gal, 2008, 2011, 2017, 2019 ; Flack, 2009), on veut montrer que c'est plutôt une bonne connaissance de la cristallographie, fondée sur une série de découvertes de physique à propos de la polarisation de la lumière, qui a permis à Pasteur de faire un progrès - et un seulement - dans une longue série d'études scientifiques qu'il n'a pas initiée et à laquelle il n'a pas mis le point final. On notera que le réexamen de cette histoire est



Figure 1. Cristaux de tartre du vin (crédit Lamiot, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons).

une entreprise risquée, au regard des controverses qui ont touché la question des apports de Pasteur (Geison, 1995 ; Gal, 2018) à la chiralité : « *Ne touchez pas aux idoles, il vous en restera de l'or aux doigts* » (Flaubert, 1857).

Ici, nous présentons des faits historiques, notamment à ceux qui ne sont ni chimistes, ni physiciens, en espérant que les autres trouveront des informations précises, parfois nouvelles et toujours référencées, assorties de quelques extraits importants des publications de certains des contributeurs principaux à la question de ce qui est aujourd'hui nommé « chiralité » (Thomson, 1893 ; Bentley, 1995). Le parti a été pris de donner les avancées dans l'ordre chronologique, afin de montrer les alternances en chimie et en physique ; un tableau synthétique des travaux est donné, et l'on arrête l'histoire avec les discussions relatives à la découverte de l'acide tartrique « méso ».

Dans tout le texte, les terminologies périmées, quand elles sont discutées de textes anciens, tout comme les terminologies anciennes ou communes quand elles sont ambiguës, sont signalées par des guillemets. La totalité des extraits les plus longs est donnée en « Matériels supplémentaires ».

Les débuts de la chimie du « tartre du vin »

Le dépôt cristallin qui se forme dans les tonneaux de vin (du latin *tartarum*, qui signifie « dépôt ») était déjà étudié par les alchimistes du Moyen Âge (Delépine, 1935 ; Pobeguïn, 1949 ; Hulliger, 1994) (figure 1) : par des recristallisations successives dans l'eau, ils en extrayaient une matière blanche, nommée « crème de tartre », ou « pierre de vin », ou encore « tartre du vin », qu'ils savaient distinguer du « tartre » plus courant qu'est le carbonate de calcium, déposé notamment dans les canalisations (Manzola et Ben Amor, 2001).

Les opérations de recristallisation effectuées jadis par les alchimistes restent pratiquées dans les laboratoires de chimie modernes (Baumé, 1763 ; Bohm, 1985), parce qu'elles permettent de purifier des composés, les molécules ou ions s'empilant régulièrement sur les germes, ce qui exclut souvent des molécules ou ions d'autres nature (on verra plus loin combien cette observation apparemment anodine fut essentielle pour les travaux de dédoublement des tartrates). Aujourd'hui encore, tous les chimistes apprennent, au cours de leurs études, à produire des monocristaux de grande taille, réguliers, par des cristallisations lentes, que celle-ci résultent d'un chauffage suivi d'un lent refroidissement ou qu'elles soient la conséquence d'une lente évaporation. La compétence est si essentielle que, par exemple, une compétition de croissance de monocristaux est organisée annuellement par l'Institut de chimie du Canada (Institut de chimie du Canada, 2019).

Certaines cristallisations s'obtiennent par chauffage d'une solution (avec un solvant, et des solutés, parmi lesquels le composé d'intérêt), puis d'un refroidissement : on se fonde alors sur la propriété du composé d'intérêt d'être plus soluble dans le solvant liquide chaud que dans le même solvant froid : le mouvement des molécules en phase liquide étant plus rapide à haute température, les molécules du soluté en solution dans le solvant chaud ont une énergie supérieure à l'énergie d'association à un germe

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

solide, de sorte qu'elles restent en solution. Lors du refroidissement de la solution, l'énergie (notamment cinétique) des molécules du solvant et du soluté diminue, de sorte que, quand l'énergie des molécules de soluté devient inférieure à l'énergie d'association à la surface du solide, les molécules de soluté se disposent aux positions énergétiquement favorables de la surface des cristaux et font croître ces derniers, les impuretés restant exclues, en solution (Gibbs, 1906 ; Kelton et Greer, 2010 ; Tipeev *et al.*, 2018). On les élimine avec la solution mère par une simple filtration, qui retient les cristaux du soluté d'intérêt (dans cette dernière description, on a évoqué des molécules, mais l'idée vaut aussi pour des ions).

La mise en œuvre de la cristallisation nécessite du soin, de l'observation, de l'imagination, de l'habileté, de l'expérience (CU Boulder, 2021). Par exemple, l'ajout de solvant chaud gagne à être limité à la solubilisation du solide à purifier. En outre, si l'on refroidit trop vite, des impuretés subsistent entre les nombreux petits cristaux formés ; or, de petits cristaux ayant un rapport surface sur volume supérieur à celui de gros cristaux, des impuretés localisées à la surface des cristaux seront nombreuses à être piégées dans la masse cristallisée quand le refroidissement sera trop rapide. Sans compter que l'on forme alors de nombreux petits cristaux, plus difficiles à étudier, au lieu de former les gros cristaux réguliers visés.

Une autre technique classique de cristallisation est l'évaporation, libre ou ralentie. Cette technique, qui est proposée dans des « boîtes de petit chimiste » (Sentosphère, 2021) et, aussi, lors de séances de travaux pratiques de l'enseignement secondaire ou supérieur (Académie de Reims, 2014), consiste à coller un petit monocristal au bout d'un fil qui trempe dans une solution que l'on fait évaporer lentement (Hulliger, 1994) ; la concentration en composé d'intérêt dans la solution, quand elle augmente en raison de l'évaporation du solvant, conduit au dépôt des molécules du soluté sur le cristal en croissance. On peut améliorer cette technique élémentaire en plaçant le récipient qui contient la

solution du composé à cristalliser dans un récipient plus grand, fermé, de sorte que le solvant s'évapore plus lentement du récipient interne, après avoir saturé l'air au-dessus de la solution de cristallisation, ce qui favorise la formation de gros monocristaux (Mullin, 2001).

Pour en revenir au tartre du vin, il est utile d'indiquer que, le plus souvent, il est principalement fait de cristaux d'un composé qui est couramment nommé (+)-hydrogénotartrate de potassium, ou encore bitartrate de potassium, ou tartrate de monopotassium (Jungnickel et McCormach, 1996), mais que les règles de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA en français, IUPAC en anglais) recommandent plutôt de nommer sans ambiguïté (2R, 3R)-dihydroxybutanedioate de potassium ; le nom (+) tartrate de potassium reste couramment utilisé (Cross et Klyne, 1976) (figure 2).

Toutefois on sait aujourd'hui que le tartre du vin a une composition qui varie selon les conditions de température et d'acidité : le (+) tartrate de potassium est mêlé à plus ou moins d'hydrogénocarbonate de calcium et - nous le verrons plus loin - à d'autres composés qui étaient jadis confondus avec lui.

Les études du tartre du vin conduisirent à la découverte d'un sel analogue, le « tartrate double de sodium et de potassium » par le pharmacien Élie Seignette (1632–1698), entre 1648 et 1663. Aujourd'hui surnommé sel de Seignette ou sel de Rochelle, ce composé fut étudié par le chimiste berlinois Andreas Sigismund Marggraf (1709-1782), en 1764, alors qu'il cherchait des différences entre les bases (ou alcalis) et les sels, distinguant la soude (hydroxyde de sodium) et la potasse (hydroxyde de potassium), comprenant que le chlorure de sodium (qui forme l'essentiel du sel de table) peut s'obtenir par réaction d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium, observant que les composés qui contiennent du potassium colorent une flamme en bleu-violet, alors que la présence de sodium conduit à une flamme jaune. Au cours de ces études, Marggraf explora aussi le tartre du vin, qui,

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

malgré sa réputation d'être acide, semblait aussi être une base (Lenartsson, 2020).

Auparavant Stephen Hales (1677-1761) avait obtenu de l'« air fixé » (du dioxyde de carbone) en faisant réagir des acides avec du « tartre » (Thorpe, 2015, 2021) : un tiers de la masse du tartre était perdue sous forme gazeuse. Ce « tartre » était le carbonate de potassium, et non celui du vin, fait de tartrates, mais les travaux de Hales conduisirent le chimiste britannique Henry Cavendish (1731-1810) à chercher la quantité de base (« alcali ») dans le « tartre soluble » (le tartre du vin) (Partington, 1951), puis Marggraf à ajouter de la chaux (hydroxyde de calcium) au tartre du vin, produisant un composé nouveau (Marggraf, 1762 ; Szabadváry, 1966) : le « tartrate de calcium ».

En 1769, l'étude du tartre du vin fut prolongée par le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), qui fit agir de l'acide sulfurique sur le produit obtenu par Marggraf, produisant un acide qu'il nomma *acidum tartari*, ou « acide tartrique ». Dès 1771, le pharmacien Hilaire Marin Rouelle, dit Rouelle le Cadet (1718-1779), fit usage de cet acide comme médicament et - surtout - pour fixer la couleur des textiles (Nicolle, 1969). D'où la création de sociétés qui produisirent cet acide : nous verrons plus loin comment cette activité industrielle conduisit à la découverte de ce que nous nommons aujourd'hui la « chiralité ».

À ce stade du texte, il devient nécessaire de confronter la terminologie d'« acide tartrique » aux données actuelles : la chimie moderne a appris que trois composés différents ont la même formule brute $C_4H_6O_6$ (on parle aussi de formule élémentaire, puisqu'elle n'indique que les proportions des divers éléments) et la même formule semi-développée $HOOC-CHOH-CHOH-COOH$ (les lettres C, H, O désignent respectivement des atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène). Jadis ces trois composés différents étaient tous indistinctement nommés « acide tartrique », mais, comme indiqué rapidement plus haut, si ce terme reste utilisé, la base du nom internationalement reconnu est « acide 2, 3-dihydroxy-butanedioïque ». Pour distinguer les trois composés qui ont la même

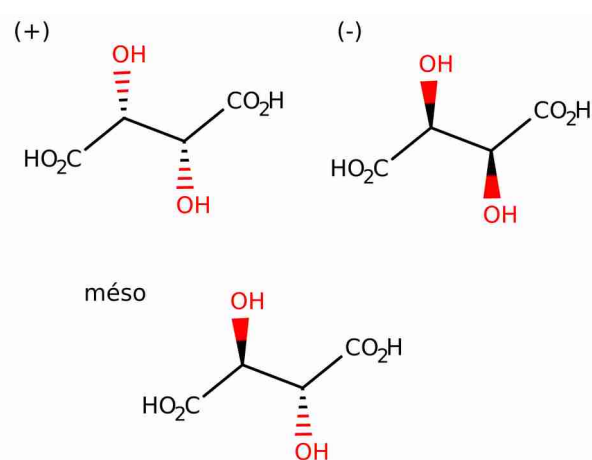


Figure 2. Les trois acides tartriques. Les liaisons chimiques représentées par de simples barres sont dans le plan du dessin ; les liaisons en gras pointent vers l'avant, et les liaisons en pointillés sont vers l'arrière (Juvin et al., 2021). L'établissement de telles formules a notamment nécessité de comprendre que les atomes de carbone étaient « tétravalents », à savoir qu'ils pouvaient établir des liaisons avec quatre atomes voisins, formant des structures tétraédriques. Grâce à ce travail d'August Kekule, puis de ses élèves James Dewar, Wilhelm Körner, Joseph Le Bel et Jacobus Henricus Van't Hoff, les chimistes purent comprendre - bien après le travail de Louis Pasteur sur les acides tartriques et les tartrates - que si les quatre substituants d'un atome de carbone sont tous différents, alors l'assemblage tétraédrique n'est pas superposable à son image dans un miroir. C'est ce qui explique notamment que deux des trois acides tartriques soient images l'un de l'autre dans un miroir (crédit H. This).

formule élémentaire ou semi-développée, et qui étaient jadis confondus, on doit ajouter des précisions : deux d'entre eux, qui sont images l'un de l'autre dans un miroir (comme une main gauche est l'image de la main droite par réflexion), sont désignés par les préfixes

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
 Academic Notes from the French Academy of Agriculture
 (N3AF)
 Note de recherche

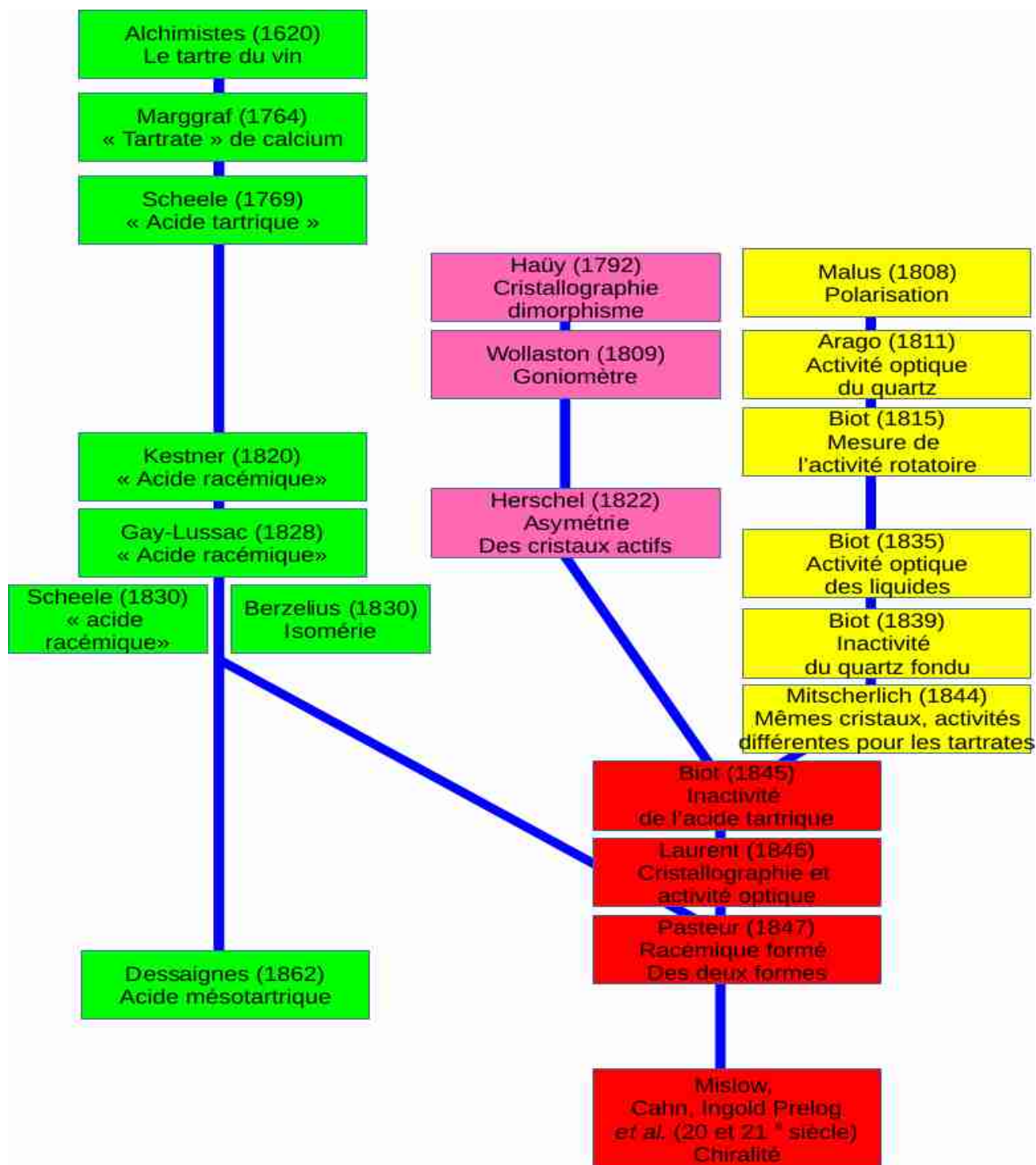


Figure 3. Arbre des développements scientifiques principaux qui ont conduit à la découverte de la chiralité. Nombre de travaux sont omis, tels ceux de Henri Braconnot (1780-1855), de Justus Liebig (1803-1873), de Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) ou d'Edmond Frémy (1814-1894), sur les transformations de l'acide tartrique au cours du chauffage (Frémy, 1838) (crédit H. This).

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

respectifs (2R, 3R)-(+) et (2S, 3S)-(-) (Cross et Klyne, 1976), et le troisième (2R, 3S), qui correspond à une répartition différente des atomes dans l'espace, est nommé méso (figure 2). Dans la suite de ce texte, nous utilisons respectivement les désignations (+) et (-) au lieu de (2R, 3R)-(+) et (2S, 3S)-(-), par simplicité.

Cristaux et lumière

Alors que les chimistes exploraient ainsi le tartre du vin et ses dérivés, les physiciens forgeaient progressivement les méthodes de caractérisation des cristaux et des composés en solution. Il y eut deux types de développements parallèles : la cristallographie, et l'étude de la lumière polarisée (figure 3).

Ainsi, en 1792, René Just Haüy (1743-1822), pionnier de la cristallographie, avait commencé une série d'études, après avoir observé qu'un cristal rhomboédrique cassé laissait apparaître un cristal rhomboédrique plus petit, et il en était venu à proposer que les cristaux soient formés par la juxtaposition de petites unités toutes identiques, qu'il avait nommées « molécules intégrantes », des particules minuscules qui auraient eu une composition chimique fixe et une forme géométrique caractéristique, dite « primitive » (Haüy, 1792, 1801, 1808, 1809 ; Dolomieu, 1801 ; Kunz, 1918 ; Kubinga, 2012) :

« Or, la division du crystal en petits solides similaires a un terme, passé lequel on arriveroit à des particules si petites, qu'on ne pourroit plus les diviser, sans les analyser, c'est-à-dire, sans détruire la nature de la substance. Et je m'arrête à ce terme et je donne à ces corpuscules que nous isolerions si nos organes ou nos instrumens étoient assez délicats, le nom de "molécules intégrantes". Il est très probable que ces molécules sont les mêmes qui étoient suspendues dans le fluide où s'est opéré la cristallisation » (Haüy, 1792).

On observera ici la terminologie « molécules intégrantes », et non l'expression « cellules intégrantes » qui apparaît dans certains commentaires historiques, mais ne figure pas

dans les deux textes les plus anciens de Haüy.

Ce dernier avait également découvert que la même composition chimique élémentaire pouvait conduire à des formes cristallines différentes, et il avait introduit le terme de « dimorphisme », pour désigner cette situation. Le carbonate de calcium fut le premier exemple de composé présentant un dimorphisme, apparaissant sous forme d'aragonite ou sous forme de calcite. Selon Haüy, deux cristaux ayant la même composition chimique et la même structure en termes de « molécules intégrantes » n'auraient pu qu'avoir une forme cristalline unique. Toutefois Haüy avait identifié des exceptions à sa règle : quelques cristaux de quartz présentaient des faces plus inclinées que d'autres, et il avait nommé « plagièdres » ces cristaux asymétriques, les subdivisant en « gauches » et « droits » selon l'orientation des faces.

En 1808, Etienne-Louis Malus (1775-1812) découvrit que la lumière réfléchie contracte de nouvelles propriétés qui la distinguent de la lumière que transmettent les corps lumineux (Arago, 1859 ; Kahr, 2018). Selon François Arago (1786-1853), la découverte eut lieu rue d'Enfer, à Paris : Étienne Louis Malus regardait les rayons du Soleil réfléchis par les fenêtres du palais du Luxembourg à travers un cristal biréfringent, et au lieu de voir les deux images brillantes qu'il attendait, il n'en perçut qu'une. Étonné, il comprit qu'il y avait là un phénomène différent de la biréfringence, découverte par le Danois Rasmus Bartholin en 1669 (Bartholin, 1669). Ce même jour, Malus, utilisant la lumière d'une bougie, parvint à établir ce qui a été nommé « loi de Malus », laquelle stipule que l'intensité d'une lumière polarisée linéairement varie, après la traversée d'un analyseur linéaire, comme le carré du cosinus de l'angle entre la direction de polarisation et la direction de l'analyseur. Il nomma « polarisation » la modification que la lumière subit au cours de la réflexion (Malus, 1808). On verra que Pasteur fut en quelque sorte le petit-fils scientifique de Malus, Jean-Baptiste Biot (1774-1862) en ayant été le fils.

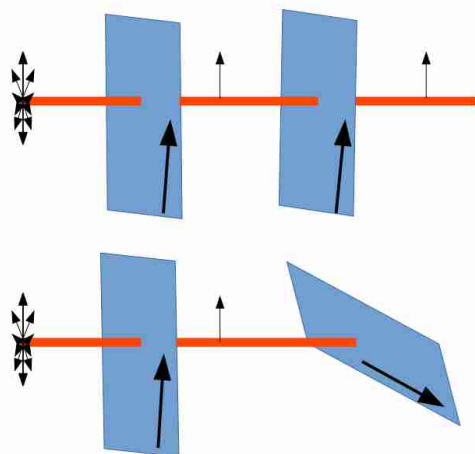


Figure 4. La lumière naturelle (faisceau rouge) n'est pas polarisée. Quand elle traverse un filtre polarisant (premier parallélogramme bleu en haut à gauche), la lumière filtrée est polarisée (flèche noire). Si cette lumière atteint un second filtre polarisant de même direction que le premier (second parallélogramme en haut à droite), elle en sort sans modification (dans un cas idéal sans absorption). En revanche, quand la lumière initialement polarisée atteint un filtre polarisant perpendiculaire au premier (en bas à droite), alors aucune lumière n'est transmise (crédit H. This).

Pour la compréhension de ce qui suit, il est utile de signaler que la lumière peut être décrite par la vibration d'un champ électrique et d'un champ magnétique perpendiculaires entre eux, et tous deux perpendiculaires à la direction de propagation de la lumière. Quand cette dernière traverse un filtre dit polarisant, la direction du champ électrique (par exemple) devient fixe. Quand on dirige cette lumière polarisée sur un filtre polariseur perpendiculaire au premier, elle ne le traverse pas ; mais si on interpose, entre les deux filtres ainsi croisés, un matériau qui fait tourner la polarisation de la lumière d'un certain angle, alors il faut tourner le second filtre d'un angle différent de 90 degrés pour bloquer toute la lumière (figure 4).

En 1809, les études de cristallographie furent

facilitées quand, grâce à des progrès dans la fabrication des lentilles, des miroirs et de la mécanique, le physico-chimiste britannique William Hyde Wollaston (1766-1828) mit au point le goniomètre à réflexion (Mascarenhas, 2020 ; Usselman, 2021) : cet instrument permet des mesures d'angles précises de l'inclinaison des facettes des cristaux, même pour de petits échantillons, en utilisant ces facettes comme miroir. Pour les mesures, un cristal était initialement immobilisé par de la cire sur un berceau monté sur un axe, cet axe étant lié à un disque d'un cercle gradué en degrés et équipé d'un vernier, pour plus de précision. Après avoir ajusté l'orientation du cristal pour que de la lumière soit réfléchi par une de ses faces, on positionne le cercle à zéro, puis on fait tourner le montage jusqu'à observer la réflexion sur l'autre face. On mesure ainsi des angles à la minute d'angle près (Turner, 1998). Plus tard, les cristaux furent placés entre deux pointes que l'on pouvait rapprocher à l'aide d'une vis micrométrique (figure 5).

En 1811, ce sont à nouveau les études de la polarisation de la lumière qui progressent : Arago découvre ce que l'on nomme aujourd'hui la « polarisation rotatoire », ou l'« activité optique », du quartz cristallin (Arago, 1811 ; Arago, 1865 ; Rosmorduc, 1984 ; Ruchon, 2005), alors qu'il s'intéresse initialement aux couleurs des lames minces, sujet initialement étudié au 17^e siècle par les physiciens Robert Boyle (1627-1691), Robert Hooke (1635-1703) et Isaac Newton (1642-1726), puis repris en 1802 par Thomas Young (1773-1829), et en 1807 par John Frederick William Herschel (1782-1871). Il utilise divers matériaux transparents, s'employant à retrouver « l'échelle des teintes » décrite par Newton. Au cours de son étude, il rencontre des effets différents de ceux qu'il avait observés précédemment et qu'il englobe dans un premier temps sous l'appellation de « polarisation colorée » (Arago, 1817). Plus précisément, il constate deux effets différents : l'un avec une plaque de talc de Moscovie ; l'autre avec une plaque de quartz « coupée

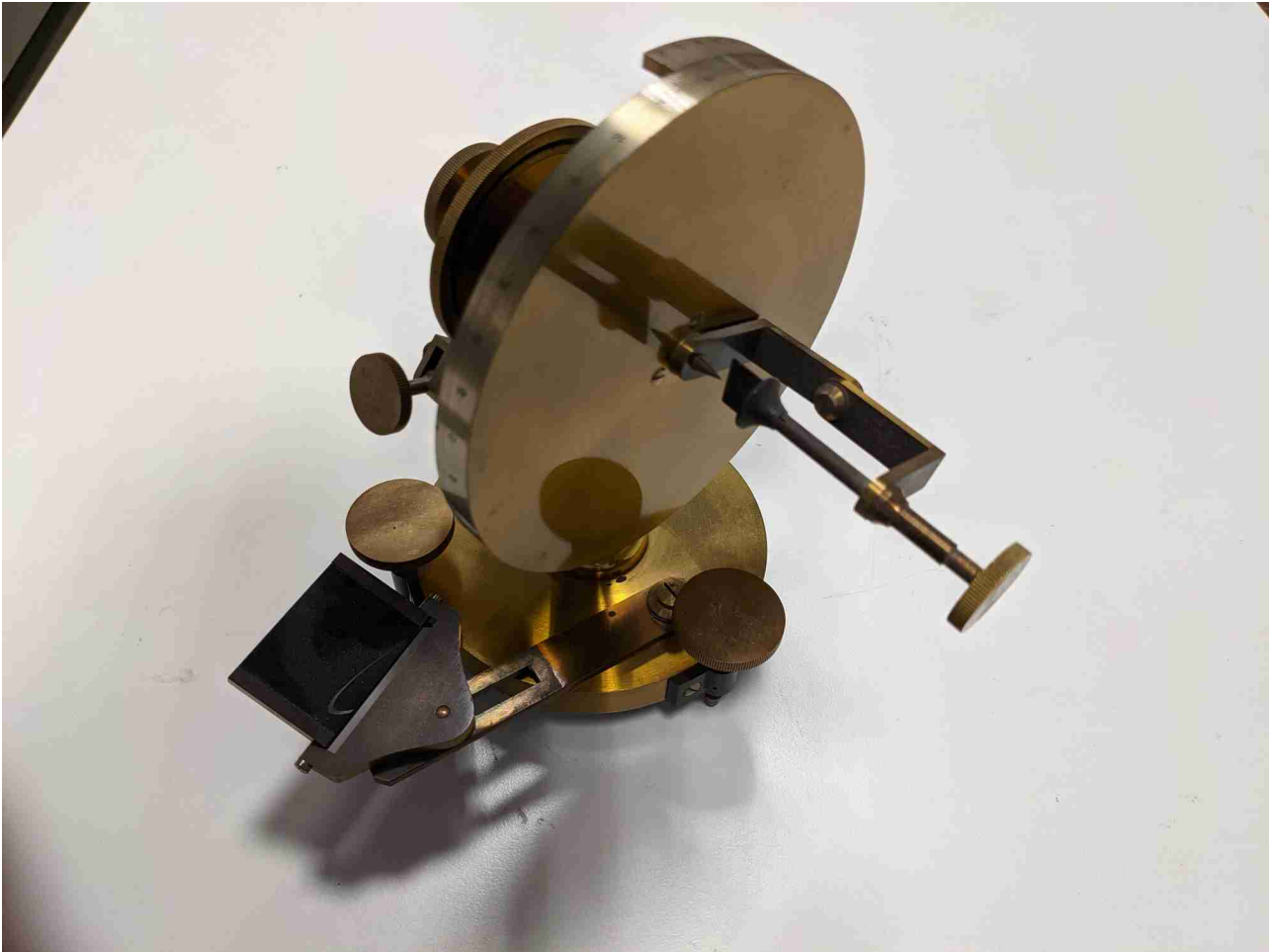


Figure 5. Goniomètre plus perfectionné que l'instrument initial de Wollaston : les cristaux sont placés entre les deux pointes à droite du disque. On compare la lumière qui arrive sur une face supérieure d'un cristal à la lumière qui vient du miroir noir en bas à gauche (crédit H. This).

perpendiculairement aux arêtes du prisme hexaèdre », c'est-à-dire perpendiculairement à l'axe optique, comme on le dira ultérieurement. Le premier effet sera ensuite nommé « polarisation chromatique », le second - qui nous intéresse ici - « polarisation rotatoire ».

Arago montre expérimentalement que l'apparition des deux phénomènes est due à l'utilisation de la « lumière du ciel bleu » qu'il avait auparavant découverte être partiellement polarisée, contrairement à celle que diffuse un ciel couvert. Sa technique était la suivante : la lumière polarisée traversait la plaque de quartz, puis elle était analysée à l'aide d'une lunette à prisme

introduite par Alexis-Marie Rochon (1741-1817). Il obtenait deux images colorées, les deux couleurs étant complémentaires :

« La couleur de chaque image ne varie pas quand on fait tourner la plaque de quartz dans son plan. Quand on tourne l'analyseur de 18° dans un certain sens, l'une des images, qui était d'abord rouge, par exemple, devient successivement orangée, jaune, jaune verdâtre, vert bleuâtre, violacée et enfin rouge ; l'autre image reste toujours complémentaire sans qu'aucune d'elle passe jamais par une teinte neutre » (Mascart, 1891).

Arago interprète qu'à chaque couleur



Figure 6. Jean-Baptiste Biot (1774-1862).

correspondrait une catégorie de « molécules de lumière » : on voit ici combien l'emploi du mot « molécule » était peu fixé, à l'époque, différant considérablement de l'acception de Haüy et de Dolomieu. La traversée du quartz entraînerait une rotation des axes de ces « molécules », rotation différant avec la couleur, d'où la dispersion observée (Arago, 1811).

Jean-Baptiste Biot (1774-1862) fut immédiatement intéressé par la découverte d'Arago, et il se lança dans l'exploration des lois de la « polarisation rotatoire », et cela jusqu'à sa mort en 1862 (figure 6).

Tout d'abord, il mit au point, pour le suivi de la rotation de la polarisation de la lumière à travers les cristaux (Biot, 1811), un montage qu'il conserva ensuite à quelques améliorations près (figure 7). Le polariseur était un miroir d'obsidienne, adapté sur une monture à l'une des extrémités d'un tube métallique (destiné à éviter des lumières parasites). Son inclinaison sur l'axe du tube était réglable à l'aide d'un petit cercle,

polarisant rectilignement le rayon réfléchi, dirigé suivant cet axe. L'autre extrémité du tube portait une monture semblable à la précédente. Sa rotation était repérée par un index sur un cercle gradué. De plus, cette monture portait un disque annulaire, inclinable d'un angle connu autour d'une perpendiculaire à l'axe du tube. C'est sur cet anneau que se fixait la lame cristalline à étudier.

Si Biot a toujours conservé le miroir comme dispositif polariseur, il a employé successivement différents analyseurs : un miroir dans son premier montage de 1811, puis un prisme de spath d'Islande (un carbonate de calcium), puis différents types de prismes biréfringents. Il en est de même de ses contemporains, mais, après 1828, le prisme introduit par le physicien anglais William Nicol (1770-1851) a été de plus en plus fréquemment utilisé, tant comme polariseur que comme analyseur.

Les créateurs de la cristallographie avaient considéré la biréfringence optique comme une particularité de certains cristaux, mais ils n'avaient pas établi de rapport entre cette propriété et la structure des matériaux concernés (Metzger, 1969). Biot, lui, s'intéressa attentivement au sujet, considérant que « ces phénomènes, lorsqu'ils se manifestent dans les corps solides avec les caractères de continuité qui leur sont propres, attestent l'existence d'un mode d'arrangement pareillement continu et fixe ; en un mot ils décèlent un système cristallin intérieur ; ils peuvent, en conséquence, servir pour constater cet état des corps » (Biot, 1816).

C'est porté par cette hypothèse sur la constitution de la matière qu'il découvre que la polarisation change quand la lumière traverse certains liquides organiques, tels l'essence de térébenthine, « l'huile essentielle de laurier », « l'huile essentielle de citron » ou le camphre en solution dans l'éthanol (Biot, 1815 ; Thomson, 1904). Pour explorer le phénomène, il modifie le tube métallique qui évitait les lumières parasites dans son premier montage, afin d'y mettre le



Figure 7. Un polarimètre à prisme pour l'étude des liquides. L'observateur regarde, dans l'oculaire à gauche de l'appareil, la lumière qui est polarisée par l'objectif à droite. Le cylindre central (placé dans un berceau) contient la solution à analyser. On tourne un filtre polarisant solidaire du disque (gradué) jusqu'à ce que plus aucune lumière n'arrive à l'œil (crédit H. This).

liquide à analyser. En 1818, Thomas Johann Seebeck (1770-1831) retrouve le phénomène pour des solutions de sucres (Frankel, 1976), tandis que, cette même année, Biot met en évidence l'existence de deux sortes de quartz, l'une qui provoque une rotation de « l'axe de polarisation » de la lumière vers la droite, l'autre vers la gauche (Biot, 1818). Il pense

que les effets rotatoires du quartz traduisent des caractéristiques de sa constitution, mais l'activité optique de certains liquides et, notamment, de certaines solutions lui font supposer que, dans ce cas, la propriété était d'origine « moléculaire ». Le phénomène, écrit-il, est dû à « une faculté propre à ces molécules indépendamment de leur état

d'agrégation » (Biot, 1817).

La question des molécules, des atomes, des corpuscules, des particules

Dans le texte de Biot (1817), on retrouve donc le mot « molécule », que nous avons vu utilisé plusieurs fois et dont l'acception changeante, au cours des temps, complique la compréhension des progrès de la chimie. Il faut insister, pour bien dire que le concept de « molécule » n'avait pas initialement, et notamment pour Biot, la signification que nous lui donnons aujourd'hui (Fleck, 1963 ; Mauskopf, 1976 ; Fernandez, 2009 ; Banchetti-Robino, 2013). Les contemporains de Biot utilisaient indifféremment les mots « molécule », « corpuscule », « particule ». Le mot « atome », lui, révélait souvent l'adhésion à la théorie atomique de John Dalton (1766-1844), alors controversée parce que spéculative. En effet, après la transformation de la chimie en une science moderne, quantitative, principalement par Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794), les chimistes avaient découvert des « lois » (lois des « proportions définies » et des « proportions multiples »), fondées sur la constance des proportions des « corps simples » contenus dans les « composés chimiques ». Par exemple, quelle que soit la masse d'eau considérée, le rapport entre la masse d'hydrogène et la masse d'oxygène entrant dans la composition de l'eau est toujours de 1 pour 8. En modernisant l'antique théorie « atomique » des Grecs Leucippe et Démocrite, Dalton avait donné à la chimie une base dont un élément essentiel était une liste de « poids atomiques » (Fleck, 1963). Toutefois ces poids ne pouvaient être, à cette époque, connus que par leurs rapports, car on ne disposait alors d'aucune expérience donnant un ordre de grandeur des véritables poids atomiques. Il y avait même souvent des hésitations à propos de ces rapports, et, par exemple, les valeurs données par Dalton pour les corps que nous nommons « divalents » étaient souvent la moitié des valeurs connues aujourd'hui : par exemple, avec $H = 1$, on avait O

$= 8$ (aujourd'hui, pour une masse de 18 grammes d'eau, on sait qu'il y a 2 grammes d'hydrogène et 16 grammes d'oxygène, la formule H_2O reconnaissant que la molécule d'eau comporte deux atomes d'hydrogène pour un atome d'oxygène). C'est à la suite des travaux de Louis-Joseph Gay-Lussac (1778-1850) sur les combinaisons gazeuses, et après de nombreuses études et débats, que les chimistes arrivèrent finalement à préciser les notions d'atome et de molécule telles qu'on les emploie maintenant, fondées sur la notation atomique, mais, notamment en 1848, quand Louis Pasteur dédoublait l'acide tartrique racémique, la théorie atomique était peu acceptée des chimistes (Fleck, 1963 ; Gal, 2017).

Le physicien britannique Oliver Lodge (1851-1940) a témoigné en 1912, soit 64 ans après le travail de Pasteur sur les tartrates (traduction personnelle) : « *Bien que les chimistes aient essayé de se représenter le type d'arrangements ou de groupes d'atomes qui permettraient de rendre compte des propriétés des molécules - notamment leur organisation dans les cristaux et l'inclinaison des faces de ces derniers -, ces mêmes chimistes ont toujours eu la prudence de dire que ces dessins étaient seulement des représentations qui ne devaient pas être considérées littéralement et qui ne correspondaient pas à la réalité ; il fallait les prendre plus ou moins métaphoriquement, d'une manière allégorique, plutôt que comme des données réelles. En fait, on doutait généralement que les arrangements puissent être jamais perçus, et il y avait beaucoup de scepticisme, au moins chez quelques chimistes, à propos de ce que les " atomes de matière " puissent être autre chose qu'une expression utile* » (Lodge, 1912 ; Fleck, 1963).

Pour mieux interpréter les termes d'atome et de molécule, au 19^e siècle, il est bon de rappeler que les idées prévalentes sur la structure des « molécules » dans les cristaux dérivait parfois de l'école d'Adrien-Marie Ampère (1775-1836) qui voyait les « molécules » comme des polyèdres réguliers convexes. Mauskopf (1976)

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

a établi que, au plus fort de son influence, la vision d'Ampère n'a été soutenue que par un petit groupe de scientifiques enclins à la spéculation, sans influence en dehors de ce cercle restreint. On connaissait des composés qui avaient la même composition élémentaire (en termes d'éléments chimiques, donc) et des propriétés chimiques et physiques différentes (des « isomères »), mais on n'avait pas de théorie pour expliquer ce phénomène.

Insistons pour bien montrer que l'on ne doit pas lire le mot « molécule » des textes du 19^e siècle avec notre acception actuelle, car nous verrons combien il faut éviter de penser que Pasteur fut prescient à propos de chiralité : en 1849, soit un an après le travail de Pasteur qui marquera la fin de l'histoire considérée ici en détails, le physicien écossais William Rankine (1820-1872) avait proposé l'hypothèse de « tourbillons moléculaires », qui auraient été des noyaux entourés d'atmosphères élastiques. Toutefois le modèle présentait des défauts, et la présence de l'atmosphère élastique autour des noyaux était arbitraire. Puis, en 1867, William Thomson (1824-1907 ; il est également connu sous le nom de Lord Kelvin, qu'il prit quand il fut anobli en 1866) proposa que le « vrai atome » soit un tourbillon dans un liquide parfait, ce dernier étant l'« éther », un fluide qui aurait rempli l'espace et dont l'existence fut supposée jusqu'aux réfutations expérimentales de la fin du 19^e siècle (Michelson et Morley, 1887). Il associait ainsi la discontinuité de la matière à une certaine continuité. Cette théorie fut bien reçue dans le milieu scientifique, mais Fleck (1963) ne parvient pas à savoir si ce fut en raison d'une valeur reconnue de la théorie ou en raison de l'influence scientifique de Thomson.

En tout cas, à l'époque des études des acides tartriques par Biot, Laurent et Pasteur, la nature des composés organiques était mystérieuse (Gal, 2018). La compréhension moderne de la structure de la matière n'a commencé à s'introduire qu'après la diffusion des travaux d'Amedeo Avogadro (1776-1856) par Stanislas Cannizzaro (1826-1910), lors du congrès international que Friedrich August Kekulé (1829-1896), Charles

Adolphe Würtz (1817-1884) et Karl Weltzien (1813-1870) organisèrent à Karlsruhe, en 1860 : Cannizzaro distribua des copies du résumé du cours de chimie qu'il enseignait à l'université de Gênes et qui avait paru dans la revue italienne *Nuovo Cimento* en 1858. Il y reprenait la théorie atomique introduite par Dalton, modifiée par Avogadro, et il montrait qu'elle permettait de rendre compte de tous les résultats de la chimie de façon cohérente (Compain, 1992) ; tous ne furent pas convaincus, mais l'impulsion était largement donnée.

À l'étranger, la notation atomique était couramment employée, mais, en France, il y eut de longues polémiques avant que triomphe finalement la notation atomique, notamment parce que Marcellin Berthelot (1827-1907), qui était un mandarin établi à la fois scientifiquement, intellectuellement et politiquement, y était très opposé : pendant des années, l'enseignement de la chimie et les publications de chimie continuèrent à faire usage de la notation « équivalentaire » (par exemple, on notait l'eau « OH », au lieu de « H₂O »), à côté de la notation « atomique », qui s'imposait lentement (Jacques, 1987). En France, la notation atomique avait été notamment adoptée par Würtz, Charles Friedel (1832-1899), Édouard Grimaux (1835-1900), Paul Schützenberger (1829-1897), par exemple, tandis que la notation en équivalents était préconisée par Berthelot, Henri Sainte-Claire Deville (1818-1881), Émile Jungfleisch (1839-1916) et d'autres. Les jeunes chimistes étaient partagés, tel Marcel Delépine (1871-1965), qui a ainsi témoigné :

« A titre de souvenir personnel, je me rappelle que lors d'un concours, en 1893 [45 ans après le dédoublement de l'acide tartrique racémique], dans une composition sur les dérivés salicyliques, question sans doute posée par Jungfleisch, je pris la précaution d'employer les deux notations (que je connaissais parfaitement) dans la crainte d'indisposer Jungfleisch en me servant seulement de la notation atomique. Lors de ma licence, à la Sorbonne, en 1890-1891, la chimie minérale était enseignée en notation

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

équivalentaire par Troost, Ditte, Joly, et la chimie organique en notation atomique par Friedel et Salet » (Metz, 1963).

Biot, puis Herschel

Alors que l'on était ainsi loin du succès de la théorie atomique et de la compréhension moderne de la structure des molécules, Biot montra expérimentalement que, dans un mélange de plusieurs solutions optiquement actives, la rotation de la polarisation dépend, d'une part, des concentrations respectives en différentes « substances » dissoutes, et, d'autre part, de leur pouvoir rotatoire propre (Biot, 1817), ce qui, selon lui, achevait « *de prouver que la faculté de faire tourner les axes de polarisation appartient aux particules mêmes des substances qui en jouissent* ». À noter qu'il en viendra ultérieurement, à partir de ce type d'expériences, à définir ce qu'il nommera le « pouvoir rotatoire moléculaire » des corps (Biot, 1838a), avec, on le répète, une idée des « molécules » très différente de la nôtre.

En attendant, il vérifie, pour l'essence de térébenthine, que la propriété existe encore quand le produit est à l'état de vapeur (le montage finit par exploser, déclenchant un incendie des laboratoires). Et Biot de conclure :

« Cette dernière et importante expérience, en confirmant toutes les indications que nous avons tirées des précédentes, achève de montrer que le singulier pouvoir que certaines substances possèdent de faire tourner les axes de polarisation des rayons lumineux est une faculté individuelle à leurs particules [et non « molécules »] ; faculté qu'elles ne peuvent perdre que lorsqu'elles cessent d'être elles-mêmes, par leur décomposition » (Biot, 1817).

Trois ans plus tard, les études des cristaux apportèrent une nouvelle information importante pour l'étude de la matière. Examinant avec soin des cristaux de quartz, Herschel découvre l'existence de facettes qui sont différemment disposées selon les cristaux : inclinées tantôt d'un côté, tantôt du côté opposé, et de leur direction

dépend le sens du pouvoir rotatoire des cristaux. Si ces facettes, nommées « plagiédres » par Haüy, sont inclinées vers la droite, le cristal est généralement dextrogyre (il fait tourner la polarisation de la lumière vers la droite), et vice versa (Herschel, 1822). Herschel reprend la terminologie du cristallographe allemand Christian Weiss (1780-1856), qui parlait d'« hémiedrie » plutôt que de la plagiédrie, comme l'avait fait Haüy.

Même si Biot a ultérieurement montré que la règle esquissée par Herschel souffre d'exceptions, elle a marqué une étape importante de l'étude du problème de l'« acide tartrique ». La question a été reprise par la suite par Gabriel Delafosse (1796-1878), élève de Biot, et par plusieurs autres physiciens (Verdet, 1869). Dès cette époque, on faisait une relation entre polarisation rotatoire et « molécules », comme le disait Herschel :

« Bien qu'il semble très difficile de former une hypothèse définitive pour expliquer le fait, l'impression générale que nous avons était un besoin de symétrie dans la disposition à l'intérieur des molécules [c'est nous qui soulignons], de certaines des forces élémentaires par lesquelles elles agissent sur la lumière » (Duclaux, 1896).

En 1839, quand Marc Antoine Gaudin (1804-1880) réussit à fondre du quartz, Biot montre que, dans cet état, il est optiquement inactif, ce qui amènera Pasteur à admettre ultérieurement que « *le cristal ne doit pas son hémiedrie, comme l'acide tartrique, à l'arrangement des atomes dans la molécule chimique, mais à l'arrangement des molécules physiques dans le cristal total* » (Delépine, 1935).

Ces réflexions ne concernaient que les minéraux, mais, en 1819, le chimiste allemand Eilhard Mitscherlich (1794-1863) proposa une théorie similaire pour les cristaux synthétisés chimiquement : la théorie de l'isomorphisme. Selon Mitscherlich, la ressemblance des cristaux chimiques traduisait celle de leurs « molécules » constitutives, ce qu'il exprimait par la formule « *Même cristal, même chimie* ». Par exemple, ayant observé que les phosphates et les

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

arséniates d'un même métal cristallisent de la même manière, il en concluait qu'ils avaient une « structure atomique » analogue.

Le déclic alsacien

Le cours de ces études fut bouleversé par la préparation d'un nouvel « acide tartrique » par l'entreprise Kestner Père et Fils, à Thann, entre 1822 et 1824 (Rohmer, 1994). La société fabriquait des produits de qualité, comme cela fut reconnu notamment en septembre 1828 lors de la visite du roi Charles X à Mulhouse : parmi les produits choisis dans le meilleur de l'industrie haut-rhinoise, on présenta des textiles de Nicolas Schlumberger, des papiers peints de la société Züber, des locomotives d'André Koechlin, des lithographies de Godefroy Engelmann et des produits chimiques de Kestner Père et Fils. Le rapport fait sur cette exposition fut particulièrement laudatif pour la société thannoise (voir les Matériels supplémentaires 1) (Gay-Lussac, 1826 ; 1828). C'est au début des années 1820, donc, que Charles Kestner avait fait une observation qu'il avait fait connaître au monde scientifique :

« On a remarqué [...] surtout en hiver, des cristaux que nous séparions avec soin parce qu'ils rendaient la cristallisation de l'acide tartrique confuse, lorsqu'ils y restaient mêlés. »

Pasteur découvrira plus tard que cela se produisait également dans d'autres fabriques d'Allemagne, de Suisse ou d'Italie, mais seule la société alsacienne avait été intéressée par le phénomène. Intrigué par le nouvel acide, Gay-Lussac demanda des cristaux « parasites » à Kestner, les analysa, et constata qu'ils avaient les mêmes propriétés chimiques que ceux de l'« acide tartrique », mais quelques propriétés physiques différentes (grosseur, solubilité, par exemple). Il nomma la nouvelle substance « acide racémique » en 1828, du latin *racemus*, « grappe de raisin ».

En 1830, Scheele établit la formule élémentaire de l'« acide tartrique » ($C_4H_6O_6$), et, la même année, le chimiste suédois Jöns Jacob Berzelius

(1779-1848) montra que les compositions élémentaires de l'« acide tartrique » et de l'« acide racémique » étaient identiques, ce qui contribua à sa formulation du concept d'« isomérisation » : deux composés sont isomères s'ils ont la même composition chimique, mais des propriétés différentes (Nicolle, 1969). Berzelius changea à cette occasion l'appellation du second produit pour « acide paratartrique » (le nom « acide thannique » fut aussi utilisé, à cette époque).

Cette découverte intéressa Biot : le 5 novembre 1832, il lut à l'Académie des sciences le compte rendu d'un travail où il signalait l'activité optique de nombreux composés, parmi lesquels l'« acide tartrique » du raisin (Biot, 1835 ; Marbach, 1856). Selon Biot, c'est Herschel qui a découvert les propriétés rotatoires de tartrates, en l'occurrence ceux de potassium et de sodium. Biot lui-même les étudia, en 1835, ainsi que l'acide tartrique en solution qu'il reconnut être également actif et dextrogyre, de même que la plupart de ses sels, à quelques exceptions près, tels quelques sels qui sont lévogyres (le tartrate d'aluminium, par exemple) (Biot, 1835).

Puis, en 1838, Biot montra que l'« acide paratartrique » et ses sels sont inactifs sur la polarisation de la lumière (Biot, 1838b), et, en 1844, il lut à l'Académie une communication de Mitscherlich (Biot, 1844). Cette note étant centrale dans l'histoire des acides tartriques, nous en donnons ici un large extrait, en l'assortissant de commentaires entre crochets (voir la note complète en Matériels supplémentaires 2) :

« M. Mitscherlich m'a prié de communiquer en son nom, à l'Académie le résultat d'une très-belle expérience qu'il a faite, et qu'il m'a donné les moyens de répéter [...]. On savait que l'acide tartrique [ici, l'acide tartrique (+)] possède le pouvoir rotatoire et le communique à toutes ses combinaisons salines [...]. L'acide paratartrique [l'acide racémique, formé, comme on le découvrira plus tard, d'autant d'acide tartrique (+) que d'acide tartrique (-)], au contraire, quoique ayant la même composition pondérale, ne possède pas ce pouvoir, et ne le

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

communiqué à aucune de ses combinaisons salines.

M. Mitscherlich s'est proposé d'examiner si cette opposition se maintiendrait dans des circonstances où les deux corps comparés seraient semblables, non-seulement par la composition chimique, mais encore par la forme cristalline et les propriétés physiques. Il a trouvé ces conditions réunies, avec une remarquable identité, dans les sels doubles formés par les deux acides avec la soude et l'ammoniaque [ici apparaît une erreur que Pasteur soulignera : Mitscherlich n'a pas vu que les cristaux des formes (+) et (-) étaient différents]. Les résultats que ces deux corps lui ont présentés sont décrits par lui-même dans la Note suivante.

“Note de M. Mitscherlich. Le paratartrate et le tartrate (doubles) de soude et d'ammoniaque [on dirait aujourd'hui « de sodium et d'ammonium »] ont la même composition chimique, la même forme cristalline, avec les mêmes angles [on verra que Pasteur réfutera cette identité de forme cristalline], le même poids spécifique, la même double réfraction, et par conséquent les mêmes angles entre les axes optiques. Dissous dans l'eau, leur réfraction est la même. Mais le tartrate dissous tourne le plan de la lumière polarisée, et le paratartrate est indifférent, comme M. Biot l'a trouvé pour toute la série de ces deux genres de sels ; mais ici la nature et le nombre des atomes, leur arrangement et leurs distances, sont les mêmes dans les deux corps comparés [on observe ici une acception du mot « atome » qui ne peut être celle d'aujourd'hui].” »

Ayant présenté la note de Mitscherlich, Biot continue :

« J'ai répété avec soin l'expérience de M. Mitscherlich sur des échantillons cristallisés de son paratartrate qu'il m'avait remis. Une solution dosée de ce sel [...] n'a présenté absolument aucune trace de pouvoir rotatoire. [...] Indépendamment de l'épreuve optique [...], M. Mitscherlich avait désiré que l'on essayât, par les procédés chimiques, si la solution ne présenterait pas quelques indices de tartrate, qui aurait pu se former par un mouvement intestinal, dans les cristaux du paratartrate, lequel était confectionné

depuis plus de six mois. [...] M. Regnault [Henri Victor Regnault (1810-1878)] a fait cet essai par le procédé habituel. [...] Le paratartrate était [...] complètement exempt de tartrate, comme la nullité absolue de son pouvoir rotatoire en donnait d'ailleurs la preuve directe. [...] Dans la dernière phrase de sa Note, M. Mitscherlich dit que la nature, le nombre, l'arrangement et la distance des atomes [on sait maintenant la prudence avec laquelle on doit interpréter ce mot] sont les mêmes dans les deux sels qu'il a comparés. Il conçoit sans doute ici ces atomes [idem] dans la signification habituelle que leur donnent les chimistes, comme représentés, au moins proportionnellement, par les équivalents chimiques des divers principes combinés [voir la discussion précédente à propos de la théorie atomique]. Les caractères d'identité qu'il leur attribue ainsi dans les deux sels sont conformes aux opinions généralement admises aujourd'hui en chimie. Mais, malgré la grande autorité que ces idées me paraissent recevoir ici de son assentiment, ou plutôt à cause de l'importance qu'elles tirent de cette autorité même, j'oserais dire, contrairement au sentiment général, que les résultats de l'analyse chimique ne peuvent donner aucune indication sur le mode d'arrangement, non plus que sur le nombre ou la distance relative des corpuscules réellement atomiques qui constituent les corps [c'est nous qui soulignons] parce que les conditions qu'on en infère sur ces particularités, dérivent d'une extension inexactly donnée à la notion des masses sensibles, que la chimie reconnaît comme équivalentes dans la généralité des réactions. [...] De tels phénomènes ne donnent donc aucune notion qu'on puisse légitimement appliquer aux molécules composantes considérées isolément, en elles-mêmes, pour leur constitution propre, indépendante de leur mode d'agrégation fortuit. Ainsi, toutes les conséquences que l'on voudrait en déduire sur les qualités ou la répartition de ces molécules dans les masses sensibles, comme la généralité des chimistes le fait de nos jours, seraient absolument hypothétiques, et sans fondement même vraisemblable. [...] Les seuls

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

phénomènes dont l'observation et les mesures puissent être légitimement rapportées aux groupes moléculaires constituant eux-mêmes, me semblent donc, dans l'état actuel de nos connaissances, consister uniquement dans les déviations qu'un grand nombre de substances, toutes à la vérité d'origine organique, impriment aux plans de polarisation des rayons lumineux. [...] Lorsqu'on a observé ces phénomènes à travers des épaisseurs finies de ces substances, on peut prouver mathématiquement que le produit numérique ainsi obtenu est proportionnel à la moyenne des déviations qu'une particule moléculaire unique imprimerait au plan de polarisation du rayon lumineux pris pour type si elle était successivement placée dans toutes les positions imaginables relativement à lui. C'est ce produit que j'ai appelé le pouvoir moléculaire spécifique des corps [ici, on voit ce mot « moléculaire », associé à « pouvoir », relatif à la rotation de la direction de polarisation de la lumière traversant une solution ; c'est dans ce sens que Pasteur pourra parler, quelques années plus tard seulement, de « dissymétrie moléculaire », et pas avec le sens moderne, rien dans ses textes des années 1850 ne permettant de penser qu'il ait eu une autre théorie]. L'action dont il résulte étant individuelle, subsiste et s'exerce sans altération, pour l'intensité comme pour le sens, dans toutes les positions relatives que l'on peut faire prendre aux molécules constituant des masses sensibles, à tous les intervalles que l'on peut établir entre elles en les désagrégeant ou en les mêlant avec d'autres substances inactives, et soit qu'on agite la masse qui les renferme ou qu'on la laisse en repos. Ce pouvoir, dans les substances qui le possèdent, ne peut être détruit ou modifié qu'en décomposant leurs groupes moléculaires et en rendant libres les principes qui les constituaient ou en engageant ces groupes mêmes non décomposés dans des combinaisons chimiques avec d'autres substances inactives, de manière à constituer des groupes moléculaires nouveaux. [...] Or il serait difficile de concevoir mécaniquement que ces molécules dissemblables, étant prises en même nombre, placées à égales distances, et arrangées

de la même manière, pussent produire des systèmes matériels, de dimensions sensibles, dont la forme cristalline et les propriétés physiques soient aussi exactement pareilles que dans les deux corps ici comparés ; du moins rien ne saurait en donner l'assurance, et le contraire serait plutôt à présumer. »

Avec cette note, on comprend qu'il n'est pas juste de dire que l'apport de Pasteur fut d'observer que la dissymétrie des cristaux résultait d'une dissymétrie au niveau « moléculaire » (Chambron et Keene, 2017) : cela était supposé bien avant lui... et cela ne renvoie pas aux molécules d'aujourd'hui ! En revanche, la question était, à ce stade : pourquoi l'« acide tartrique » et ses sels, avaient-ils une activité optique, alors que l'« acide racémique » n'en avait pas ? C'est cette question qui fut étudiée par Pasteur.

De Laurent à Pasteur

En 1846, à sa sortie de l'École normale supérieure, Pasteur étudie la chimie dans le laboratoire d'Antoine Jérôme Balard (1802-1876), et c'est Auguste Laurent (1807-1853), professeur de chimie de l'université de Bordeaux accueilli dans le laboratoire de Balard quelques mois après l'arrivée de Pasteur (de la fin 1846 à avril 1847) (Flack, 2009), qui le dirige, l'intéressant à l'étude des cristaux en relation avec la chimie, et, notamment, l'isomorphisme. Pasteur a lui-même écrit :

« [M. Laurent] me fit voir au microscope que ce sel [tungstate de sodium parfaitement cristallisé] en apparence très pur, était un mélange de trois espèces de cristaux distincts, qu'un peu d'habitude des formes cristallines permettait de reconnaître sans peine » (Geison, 1995 ; Dri, 1999).

Pasteur est conscient de sa chance, au point qu'il écrit à son ami Charles Chappuis (1822-1897) (Dri, 1999) :

« Quand il arriverait que ce travail ne mènerait à aucun résultat utile à publier, tu penses que j'y

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

gagnerais beaucoup à manipuler durant plusieurs mois avec un chimiste si expérimenté ».

Il doit à Laurent d'avoir appris à associer deux instruments : le goniomètre des minéralogistes, pour mesurer les angles des faces des cristaux et en déduire leurs axes et leur configuration spatiale, et le polarimètre des physiciens pour mesurer la proportion de lumière polarisée dans un rayon lumineux et la rotation du plan de polarisation de la lumière.

La thèse de chimie de Pasteur, soutenue en 1847, est consacrée à l'acide arsénieux et aux arsénites ; sa thèse de physique est consacrée à la polarisation rotatoire (Pasteur, 1847), avec deux parties : (1) *Étude des phénomènes relatifs à la polarisation rotatoire des liquides* et (2) *Application de la polarisation rotatoire des liquides à la solution de diverses questions de chimie*. Il pose, dans l'introduction :

« Je regarde comme extrêmement probable que la disposition mystérieuse, inconnue, des molécules physiques [et non chimiques], dans un cristal entier et fini de quartz, se retrouve dans les corps actifs, mais, cette fois, dans chaque molécule prise en particulier ; que c'est chaque molécule, prise séparément dans un corps actif, qu'il faut comparer, pour l'arrangement de ses parties, à tout un cristal fini de quartz. » On retrouve là ce qu'avaient déjà écrit Biot et d'autres, avec un usage du mot « molécule » qui n'est pas le nôtre.

Dans son mémoire de thèse, Pasteur rapporte des mesures des pouvoirs rotatoires des divers « tartrates » (des tartrates (+), notamment de sodium, de potassium, d'ammonium), et il apprend à en reconnaître les cristaux particuliers. Il explore également le déplacement des ions constitutifs (la question qui avait intéressé Marggraf) : *« Lorsqu'un acide est versé dans une dissolution saline, l'acide du sel est éliminé en partie, bien qu'il ne puisse ni se précipiter ni se volatiliser dans les circonstances où l'expérience est faite. »* Et il utilise à cette fin l'« acide tartrique » (+), mesurant le pouvoir rotatoire, pour lequel on savait que la rotation dépendait de la concentration (au début de son texte, il rappelait qu'une solution d'« acide tartrique » (+) avait une

rotation deux fois moindre quand elle était allongée d'une partie d'eau ou d'une solution optiquement inactive).

Le 18 janvier 1848, il présente une *Note sur la cristallisation du soufre* (Pasteur, 1848a). Cette fois, il reproduit Mitscherlich, qui avait observé deux types différents de cristaux, pour le soufre, observant avant lui cette occurrence de dimorphisme. Il fait ses armes à la fois dans la reconnaissance des cristaux et dans leur caractérisation géométrique (reconnaissant notamment des cristaux en forme de prismes obliques à base rhombe, dont l'angle des pans est de $90^{\circ} 32'$, avec un angle de la base sur les pans latéraux de $94^{\circ} 6'$). Et il présente à l'Académie des sciences un échantillon de soufre cristallisé dans le sulfure de carbone, par évaporation spontanée à la température ordinaire, sur lequel on voit deux formes cristallines différentes du soufre.

Le 6 mars 1848, il présente des recherches sur le sulfate de potassium (Pasteur, 1848b), taillant une lame à faces parallèles perpendiculairement à l'axe principal du cristal. On note que Pasteur travaille non seulement avec les méthodes de Laurent, mais aussi à partir des cristaux obtenus par Laurent :

« M. Laurent avait eu l'obligeance de me remettre de beaux cristaux de sulfate de potasse, dont plusieurs offraient la base de la forme primitive. La mesure des angles indiquait, par une différence qui ne dépassait pas cependant 20 minutes, que ce double dodécaèdre appartenait bien au prisme rhomboïdal. Néanmoins la régularité d'un de ces cristaux était telle, que je désirai me convaincre autrement que cette forme n'appartenait pas au système hexagonal régulier. ».

On observe aussi que, même si Pasteur a pu être actif, le rythme de publication est « soutenu » ; d'ailleurs la comparaison des textes successifs montre des paragraphes souvent semblables ou identiques.

Le 20 mars 1848, l'article publié est cette fois une présentation générale (aujourd'hui, on parle aussi de « synthèse » ou de « revue ») des divers composés connus pour présenter des

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

cristaux différents (Pasteur, 1848c). Puis vient une note sur l'isomorphisme (Pasteur, 1848d) : un peu plus d'une page, qui fait référence au mémoire précédent, et qui annonce un travail qui suivra. Bien sûr, c'est une pratique courante que de faire des synthèses quand on explore un sujet, mais on ne peut s'empêcher de noter un mode de publication qui n'est guère resserré, avec d'ailleurs une rédaction qui ne l'est pas non plus.

Le 8 mai 1848, soit une semaine avant la date parfois fautive d'attribution du mémoire du 22 mai (Gal, 2008), Pasteur dépose un pli cacheté à l'Académie des sciences (Académie des sciences, 1964) :

« J'ai l'honneur d'adresser à l'Académie des Sciences, sous pli cacheté, les résultats principaux d'un travail sur les Tartrates et les Paratartrates. En étudiant avec soin les formes cristallines de tous les Tartrates quelle que soit d'ailleurs leur formule chimique, j'ai vu qu'il y avait entre toutes ces formes cristallines une relation frappante dans certains angles, indice certain de l'existence d'un groupe moléculaire invariable. Assurément les Chimistes savent bien qu'il y a quelque chose de commun entre tous les sels d'un même acide. Le résultat que je signale en confirmant cette opinion nous montre la relation étroite qui existe entre la constitution moléculaire et la forme cristalline, et j'oserais même dire que ce résultat ouvre en quelque sorte une voie nouvelle de recherches en montrant l'importance des études Physico-chimiques. C'est par de telles études que les plus hautes questions de la Chimie, celles relatives à la constitution moléculaire, seront résolues. [...] Ceci nous montre qu'entre les Tartrates et les Paratartrates la séparation est moins grande qu'on pourrait le croire d'après le fait de leur isomérisation. Le groupe moléculaire commun aux Tartrates existe dans les Paratartrates. Mais où donc est la différence entre ces deux séries de sels ? La voici : Les Tartrates sont tous hémyédres et pyroélectriques ; les Paratartrates ne le sont pas, ou s'ils le sont leur hémyédrie a un tout autre caractère que dans les Tartrates. C'est là qu'est toute la différence entre ces deux séries de sels. [...] Mais ce qui a échappé à la sagacité de M. Mitscherlich c'est

l'hémyédrie du Tartrate. Là est la différence et elle suffit à rendre compte de la différence des propriétés chimiques de ces deux sels et de leur différence d'action sur la lumière polarisée. »

Nous avons vu que le mot « hémyédrie », ou « hémiedrie », désigne des cristaux qui ne sont pas symétriques. La question de la relation entre la forme cristalline, la composition chimique et la cause de la rotation de la polarisation fait l'objet d'un article du 22 mai 1848 (et non du 15, comme cela a été écrit) (Pasteur, 1848e). Cette fois, Pasteur discute les « tartrates » (+), observant que, dans tous, plusieurs facettes se trouvent inclinées de la même manière les unes par rapport aux autres :

« Ces faits cependant nous montrent, en outre, l'étroite relation qui existe entre la forme cristalline et la constitution moléculaire, et le jour que l'on peut jeter, par les études cristallographiques, sur l'arrangement des atomes. »

Et il s'étonne :

« Laissons de côté, pour l'instant, les tartrates et comparons de même les formes cristallines de tous les paratartrates. On trouvera qu'elles présentent entre elles quelque chose de commun, et, ce qui surprendra au premier abord, à cause de l'isomérisation bien connue de ces sels, leur relation est absolument la même que dans les tartrates. »

Et Pasteur d'ajouter :

« Eh bien, par le plus grand des hasards, M. Mitscherlich a été induit en erreur, et M. Biot à son tour. Le paratartrate de soude et d'ammoniaque dévie le plan de polarisation ; seulement, parmi les cristaux provenant d'un même échantillon, il en est qui dévient le plan de polarisation à gauche, d'autres à droite. »

Cette observation, qui est bien l'explication de l'inactivité optique de l'« acide paratartrique », est développée dans un manuscrit plus grandiloquent, en date du 9 octobre, encore 1848 (Pasteur, 1848f) :

« L'étude des questions relatives à la constitution moléculaire des corps a toujours excité le plus vif intérêt. Chacun apprécie l'importance d'une pareille étude, et mesure les

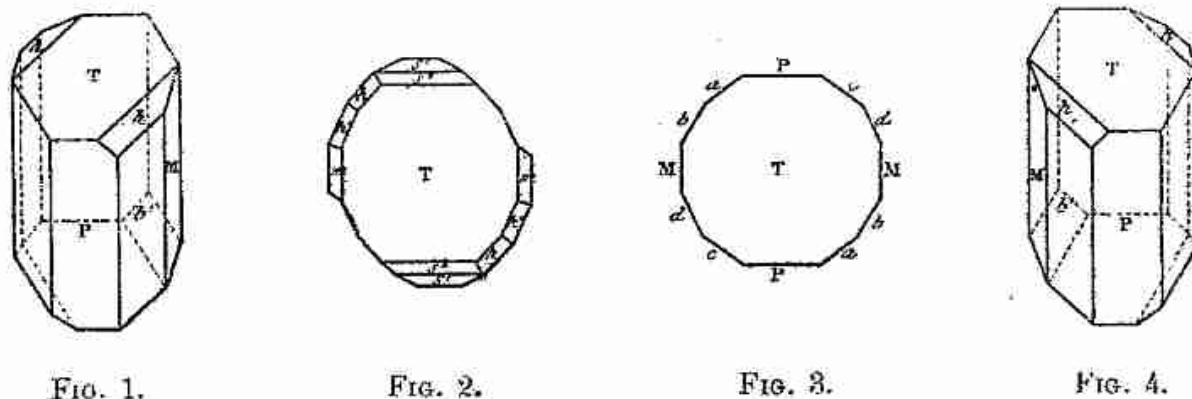


Figure 8. Représentation faite par Pasteur des cristaux d'acide tartrique (+) (à gauche, « Fig. 1 ») et (-) (à droite, « Fig. 4 ») ; les schémas intermédiaires montrent les facettes selon deux vues perpendiculaires (Pasteur, 1848d).

conséquences nombreuses auxquelles peut donner le moindre progrès fait dans cette voie. Pour résoudre ces questions, les recherches purement chimiques ont eu déjà et peuvent avoir à l'avenir une grande influence. Mais il faut y joindre toutes les autres épreuves que fournissent la physique et la cristallographie. »

L'article contient une note qu'il sera intéressant de retenir, pour la discussion de la prétendue habileté exceptionnelle de Pasteur :

« Pour obtenir de beaux cristaux, limpides et très volumineux de tartrate neutre de potasse, il faut ajouter du carbonate de potasse à la solution avant de la mettre à cristalliser, de manière à la rendre sensiblement alcaline. »

Poursuivant son enquête, Pasteur examine les cristaux de « tartrates » et ceux de « paratartrates » (le mélange des formes (+) et (-) en nombres égaux). Il constate que « l'acide tartrique et toutes ses combinaisons [ont] des formes dissymétriques. [...] Toutes ces formes tartriques [ont] individuellement une image dans la glace qui ne leur [est] pas superposable. » Il attribue à cette particularité de structure, qui existe aussi dans le quartz, la cause du pouvoir rotatoire, dans les « molécules » des combinaisons tartriques. L'acide « paratartrique » et ses sels ne possédant pas un tel pouvoir,

Pasteur suppose logiquement que leurs cristaux ne présentent pas cette dissymétrie :

« La dissymétrie de la forme du tartrate correspondra à sa dissymétrie optique ; l'absence de dissymétrie de la forme dans le paratartrate correspondra à l'inactivité de ce sel sur le plan de la lumière polarisée, à son indifférence optique » (Pasteur, 1883).

Pour les besoins de l'analyse faite ailleurs dans ce texte, on observera que Pasteur ne parle pas ici de « dissymétrie moléculaire », mais seulement de « dissymétrie optique », pour les cristaux, et de « dissymétrie des molécules », avec le sens de « molécule » qui n'est pas le nôtre. On observera que si l'on peut effectivement parler aujourd'hui de chiralité des cristaux manipulés par Pasteur (Gal, 2019), il est donc anachronique et erroné de lui attribuer des idées de « chiralité moléculaire » au sens où nous l'entendons aujourd'hui.

Pasteur constate donc que les cristaux de « tartrate de soude » et d'« ammoniaque » examinés portent « les petites facettes accusatrices de la dissymétrie ». Mais il découvre que les cristaux du « paratartrate » correspondant les portent également :

« L'idée heureuse me vint, écrit-il, d'orienter mes cristaux par rapport à un plan

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

perpendiculaire à l'observateur, et alors je vis que dans cette masse confuse des cristaux du paratartrate il y en avait deux sortes sous le rapport de la disposition des facettes de dissymétrie. Chez les uns, la facette de dissymétrie la plus rapprochée de mon corps s'inclinait à ma droite, relativement au plan d'orientation dont je viens de parler, tandis que, chez les autres, la facette dissymétrique s'inclinait à ma gauche. En d'autres termes, le paratartrate se présentait comme formé de deux sortes de cristaux, les uns dissymétriques à droite, les autres dissymétriques à gauche. »

Pasteur sépare alors à la pince (dans un laboratoire de chimie, on n'emploie pas les doigts pour manipuler !) les deux sortes de cristaux repérés dans le « paratartrate », et les dissout séparément dans de l'eau : une des solutions fait tourner la polarisation de la lumière à gauche, et l'autre à droite. En revanche, le mélange des deux solutions est inactif sur la polarisation de la lumière. Pasteur en déduit qu'il existe un « acide tartrique droit » et un « acide tartrique gauche » ; ce que l'on a auparavant baptisé « acide paratartrique » est le mélange, en quantités égales, de ces deux formes, la rotation vers la droite du plan de polarisation de la lumière introduite par une moitié des cristaux étant globalement compensée par la rotation vers la gauche introduite par l'autre moitié. En outre, le pouvoir rotatoire des cristaux droits séparés est le même que celui de l'acide tartrique droit (Pasteur, 1848f).

Pasteur identifie alors le composé droit extrait de l'« acide racémique » à l'acide tartrique droit. Il s'aperçoit, de plus, que les cristaux gauches ont une rotation opposée à celle des cristaux droits (en réalité, l'examen des cahiers de laboratoires montre que la rotation était de $+7^{\circ} 54'$ pour une forme, et de $-6^{\circ} 42'$ pour l'autre ; il attribue cette différence à la difficulté de séparer les gros cristaux des petits cristaux qui sont inclus dans les gros) (Gal, 2019). Il suppose alors que les deux composants de l'« acide racémique » qu'il a séparés ne diffèrent que par des « structures moléculaires » images l'une de l'autre dans un miroir.

Dans un mémoire de 1850, Pasteur donne les nécessaires informations pour estimer l'éventuelle difficulté de la séparation des formes (+) et (-) (Pasteur, 1850a) :

« Dans le Mémoire qui a précédé celui-ci, et auquel l'Académie a bien voulu accorder son approbation, je signalais déjà l'existence de ces deux acides, mais je ne les avais obtenus qu'en quantité excessivement petite. Tout ce que j'avais pu constater, c'est qu'ils avaient des pouvoirs rotatoires inverses. Depuis lors, j'ai pu les produire avec abondance, grâce à l'obligeance extrême avec laquelle M. Kestner, de Thann, l'auteur de la découverte de l'acide racémique, a bien voulu mettre à ma disposition une assez grande quantité de cet acide. Je profite de cette occasion pour remercier ici publiquement cet industriel distingué. Je dois attacher d'autant plus de prix à cette obligeance que ce singulier acide racémique ne se produit plus. Non seulement M. Kestner n'en obtient pas trace dans sa fabrication depuis l'époque de sa découverte, mais il a fait des essais variés pour le reproduire, et il n'y est point parvenu. »

Il faudrait une étude lexicale quantitative pour savoir si un tel texte est idiosyncratique ou simplement daté (« accorder son approbation », « excessivement », « distingué », « obligeance »...). En tout cas, Pasteur poursuit : *« La matière première à l'aide de laquelle je sépare de l'acide racémique les deux acides qui entrent dans sa composition est le racémate double de soude et d'ammoniaque. C'est l'intermédiaire par lequel je suis obligé de passer pour arriver à la préparation de l'acide dextroracémique et de l'acide lévroracémique. Si l'on sature des poids égaux d'acide racémique par de la soude et de l'ammoniaque, et qu'on mêle les liqueurs neutres, il se dépose par refroidissement, ou par évaporation spontanée, un sel double en cristaux d'une grande beauté, et que l'on peut obtenir en trois ou quatre jours avec des dimensions extraordinaires, quelquefois de plusieurs centimètres de longueur et d'épaisseur »* [c'est nous qui soulignons].

Ici, on propose de retenir la dernière phrase :

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Pasteur ayant obtenu des cristaux de plusieurs centimètres de longueur et d'épaisseur, il n'avait pas besoin d'une vue très aiguë pour faire les séparations ; d'ailleurs, pour mesurer les angles des faces, il faut être capable de disposer les cristaux sur le goniomètre, ce qui ne se fait pas avec des objets trop petits. Quant à l'usage d'une pince pour manipuler des composés, elle est de simple rigueur dans un laboratoire de chimie.

Pasteur poursuit :

« En examinant attentivement et un à un les cristaux qui se déposent dans cette opération, j'ai reconnu, ainsi que je l'ai expliqué dans mon premier travail, qu'il y avait deux sortes de cristaux, les uns hémihédres à droite, et les autres hémihédres à gauche, et exactement en même poids, quelle que soit l'époque de la cristallisation. La solution des cristaux hémihédres à droite dévie à droite le plan de polarisation, celle des cristaux hémihédres à gauche dévie à gauche, de la même quantité absolue toutes deux, et à part la disposition des facettes hémihédriques, les deux espèces de cristaux sont d'une parfaite identité sous tous les rapports. »

Plus de détails sont ensuite donnés sur le protocole opératoire, qui est donc la clé du travail, de sorte que nous donnons la totalité du texte :

« Pour isoler ces deux sels l'un de l'autre, il faut examiner successivement chaque cristal, en distinguer le caractère hémihédrique, et mettre ensemble tout ceux dont les facettes hémihédriques ont la même orientation. Si les cristaux s'enchevêtrent, s'ils sont groupés et assis les uns sur les autres, on ne peut faire le triage que j'indique que sur une faible partie de la cristallisation. Autant que possible, il faut des cristaux isolés, très nets, portant les facettes qui accusent l'hémihédrie et son sens. J'ai remarqué que si à une dissolution saturée froide, l'eau mère d'une cristallisation par exemple, on ajoutait une certaine quantité des cristaux mixtes, qu'on fasse dissoudre ceux-ci à chaud dans cette solution, en trois ou quatre jours on avait de très beaux cristaux, isolés, facile à choisir. La quantité de sel solide que l'on ajoute à l'eau mère varie avec la température, mais elle doit être telle que, par refroidissement, il ne se dépose dans les

premières vingt-quatre heures que quelques cristaux seulement. Ceux-ci sont alors très éloignés, et dans les jours suivants on les voit grossir et augmenter en nombre. La dissolution de ce sel perd de l'ammoniaque par évaporation ; il en résulte un dépôt peu abondant de cet acide en très petits cristaux. Pour empêcher la formation de ce sel acide, j'ajoute quelques gouttes d'ammoniaque à la solution au moment où je la mets à cristalliser.

Lorsqu'en suivant ces précautions on a obtenu une belle cristallisation, on décante l'eau mère, on essuie chaque cristal séparément avec du papier buvard froissé entre les mains, et l'on procède au triage des deux espèces de cristaux. J'ajouterai encore qu'il faut toujours retirer une cristallisation le matin, parce que l'élévation de la température de la journée fait redissoudre les cristaux en partie, ce qui fait disparaître les petites facettes hémihédriques.

On conçoit très bien que par ce triage il est difficile d'isoler complètement le dextroracémate du lévroracémate. En séparant deux cristaux inverses, accolés, il se peut qu'une parcelle de l'un reste sur l'autre. Ces cristaux renferment en outre à leur surface, si on ne les a pas bien essuyés, et toujours dans leur intérieur, une petite quantité d'eau mère, et cette eau mère contient les deux sels. La purification est très simple. Il suffit de faire cristalliser séparément le dextroracémate et le lévroracémate extraits par un premier triage. On obtient ainsi les deux espèces de sels très purs, et, bien entendu, le caractère hémihédrique se conserve pour chacun. La solution de lévroracémate ne donne par cristallisation nouvelle aucun cristal qui porte à droite les facettes hémihédriques ; la solution de dextroracémate n'en donne aucun qui les porte à gauche. C'est seulement la cristallisation des dernières portions d'eaux mères qui donnerait des cristaux droit et gauche. »

On le voit : aucune habileté n'était nécessaire pour trier les cristaux, contrairement à ce qui est parfois dit (Kaufmann et Myers, 1975). L'acte essentiel est la cristallisation des cristaux, ainsi que leur reconnaissance, ce

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

qu'il avait appris à faire sous la direction de Laurent et de Delafosse. En outre, une note publiée par Laurent le 12 juin, rarement citée par les historiens, montre bien combien Pasteur a bénéficié des apports de Laurent, pour ce qui concerne les relations entre le cristal et la « molécule » (voir la note complète dans les Matériels supplémentaires 3) (Laurent, 1848) :

« Les recherches que j'ai entreprises sur la chimie organique m'ont conduit, il y a quelques années, à signaler divers rapports qui existent entre la forme cristalline et la composition des corps. Les conclusions auxquelles je suis arrivé, ont été accueillies avec une telle défaveur dans les Annaires de chimie, et par les minéralogistes, que je crois devoir saisir l'occasion qui m'est offerte par les derniers travaux de M. Pasteur, pour rappeler en peu de mots ce que j'ai publié sur ce sujet, en y joignant quelques faits nouveaux qui peuvent s'y rattacher. »

Pour terminer, on observera que Pasteur eut sans doute de la chance, car les répétitions de ses expériences n'ont pas toujours donné les résultats escomptés (Kauffmann et Myers, 1975) : Frederick Stanley Kipping et William Jackson Pope ont dédoublé les tartrates de sodium et d'ammonium (+)(-) par cristallisation fractionnée, à partir de solutions aqueuses de (+)-glucose ou de (-)-fructose (Kipping et Pope, 1925). Initialement ils ont cru que les difficultés de résolution étaient dues à l'influence du sucre asymétrique présent, mais ils identifièrent finalement qu'elles résultaient plutôt de la présence de cristaux optiquement actifs présents dans la poussière du laboratoire de Biot ou de Pasteur. Les résultats de Kauffmann et Myers ont corroboré cette hypothèse, lors de la production de cristaux qui atteignaient 10 millimètres de longueur.

La construction du mythe

Après les études des acides tartriques et des tartrates, Pasteur prolongea son travail avec des études de l'asparagine et de l'acide malique, notamment (Pasteur, 1850b) ; c'est ainsi qu'il en

vient à l'étude des acides aminés connus à l'époque, puis d'autres molécules du vivant (Gal, 2008b). Une dernière citation montre qu'il sut élargir la question :

« Dans mes premiers travaux, accueillis par l'Académie avec tant de bienveillance, j'ai montré qu'il existait une connexion étroite entre l'hémiédrie non superposable et le phénomène de la polarisation rotatoire. Cela posé, une question se présentait naturellement à l'esprit. Toutes les substances, aujourd'hui très nombreuses, qui dévient le plan de polarisation, lorsqu'elles sont en dissolution, ont-elles des formes cristallines hémiédriques ? Réciproquement, l'hémiédrie accuse-t-elle toujours l'existence de la propriété rotatoire ? »

Il se répète quasiment ensuite (Pasteur, 1851). Au total, il y a 53 mémoires consacrés à la « dissymétrie moléculaire », et parfois espacés d'un mois ou deux seulement.

Plus tard, l'histoire qu'il donnera, notamment dans les *Leçons de chimie professées en 1860* (Société chimique de Paris, 1861), ne correspondra pas aux faits :

« Le paratartrate et le tartrate (doubles) de soude et d'ammoniaque ont la même composition chimique, la même forme cristalline avec les mêmes angles, le même poids spécifique, la même double réfraction et, par conséquent, les mêmes angles entre les axes optiques. Dissouts dans l'eau, leur réfraction est la même. Mais le tartrate dissout tourne le plan de la lumière polarisée et le paratartrate est indifférent, comme M. Biot l'a trouvé pour toute la série de ces deux genres de sels ; mais ici la nature et le nombre des atomes, leur arrangement et leurs distances, sont les mêmes dans les deux corps comparés.

Cette note de M. Mitscherlich m'avait singulièrement préoccupé à l'époque de sa publication. J'étais alors élève à l'École normale, méditant à loisir sur ces belles études de la constitution moléculaire des corps, et parvenu, je le croyais du moins, à bien comprendre les principes généralement admis par les physiciens et les chimistes. La note précédente troublait toutes mes idées. »

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Geison (1995) a analysé les cahiers de laboratoire de Pasteur, et montré que l'histoire narrée en 1860 était infidèle. Flack, également (Flack, 2009), signale que les cahiers de laboratoires de Pasteur « montrent clairement » que la recherche qui a conduit à la découverte de la « dissymétrie moléculaire » n'était pas motivée par l'énigme soulignée par Mitscherlich et présentée par Biot (Biot, 1844), ce que confirme la lecture du manuscrit de mars 1848 (Pasteur, 1848c).

Son gendre René Valléry-Radot (1853-1933), homme de lettres, contribuera plus tard à l'édification du « mythe Pasteur » (Valléry-Radot, 1884) :

« M. Balard courut au ministère et parla de son préparateur dans des termes tels que la nomination fut rapportée. M. Pasteur resta au laboratoire de l'École normale. Pour se fortifier dans la science des cristaux, il prit pour guide un travail étendu de M. de La Provostaye. Je répéterai, se disait M. Pasteur, toutes les mesures d'angles, toutes les déterminations de M. de la Provostaye et je comparerai mes résultats aux siens. Le travail de ce physicien, connu par la précision et l'exactitude de ses recherches, avait pour objet l'acide tartrique, l'acide paratartrique et leurs combinaisons salines.

Il y a deux ou trois ans, M. Pasteur, après m'avoir cité textuellement, sur une route du Jura, où nous nous promenions ensemble, cette note de Mitscherlich, me raconta, avec un enthousiasme de savant, le plaisir qu'il avait eu à faire cristalliser l'acide tartrique et ses sels dont les cristaux, disait-il, rivalisent en dimension et en beauté avec les plus belles formes cristallines connues. "J'aurai bien de la peine, lui dis-je, à vous suivre à travers cet acide tartrique, ces tartrates et ces paratartrates. Autant vos autres études m'ont toujours attiré, autant celles qui ont pour point de départ la note de Mitscherlich et le mémoire de M. de La Provostaye m'ont paru, chaque fois que j'ai essayé de m'y remettre, d'un accès difficile. Ah! ajoutai-je, vous auriez bien dû, par égard pour ceux qui aiment à parler de vos

travaux, ne pas faire de découvertes dans cette voie-là !

— Est-il possible, s'écria M. Pasteur avec un singulier mélange d'indignation et d'indulgence, que vous n'ayez jamais entrevu, derrière ces recherches de physique et d'optique moléculaires, de grands horizons ! Si j'ai un regret, c'est de ne pas avoir suivi cette route, moins rude qu'il ne semble, et qui doit conduire, j'en suis convaincu, aux plus belles découvertes. Par un brusque détour, elle m'a subitement jeté dans les fermentations, les fermentations m'ont jeté à leur tour dans l'étude des maladies, mais je reste désolé de n'avoir jamais eu le temps de revenir sur mes pas."

Alors, avec une simplicité d'exposition où l'on sentait l'homme qui a été professeur et qui s'est toujours efforcé de mettre ses idées à la portée de ses auditeurs : "Si l'on envisage, me dit-il, tous les corps de la nature, qu'ils appartiennent au règne minéral, au règne animal, au règne végétal, ou que l'on considère même des objets, fabriqués par la main des hommes, on s'aperçoit qu'ils se distribuent en deux grandes catégories. Les uns ont un plan de symétrie, les autres n'en ont pas. Voici une table, une chaise, un dé à jouer, le corps d'un individu, on peut imaginer un plan passant par ces objets et le corps humain et qui les partage en deux moitiés absolument pareilles. Ainsi, un plan qui passerait par le milieu du siège et du dos d'un fauteuil laisserait à sa droite les mêmes parties que celles qui seraient à sa gauche. De même, un plan vertical qui passerait par le milieu du front, le milieu du nez, de la bouche, du menton d'un individu laisserait à droite un ensemble de parties que l'on retrouverait du côté gauche. C'est bien simple, n'est-ce pas ?" »

Ici pas un mot de Biot ni de Laurent, tout comme dans le texte d'Émile Duclaux, qui fut un élève de Pasteur et rédigea une biographie de ce dernier (Duclaux, 1896).

Biologie et chiralité

Nous ne décrivons pas davantage les travaux de

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Pasteur et, notamment, son insistance sur la chiralité des molécules biologiques ou les relations avec les fermentations, avec, notamment, la capacité qu'ont des micro-organismes de produire des composés chiraux, car cela dépasse le cadre de notre présente étude. En revanche, il faut observer que les travaux de Pasteur ne sont pas la fin de l'aventure scientifique de la chiralité.

Le mot « chiralité » (du grec *cheir*, la main) fut introduit par Thomson le 16 mai 1893 (Thomson, 1894 ; Cross et Klyne, 1976 ; Jonas, 1997 ; Gerlach, 2013) : « *the magnetic rotation as neither right-handed nor left-handed quality (that is to say, no chirality)* », et dans une note en bas de la page 619 :

« *I call any geometrical figure or group of points chiral and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself. Two equal and similar right hands are homochirally similar. Equal and similar right and left hands are heterochirally similar. They are also called enantiomorphs as introduced by German writers I believe. Any chiral object and its image in a plane mirror are heterochirally similar.* » (Traduction personnelle : Je nomme chiral toute figure géométrique ou groupe de points, et je dis qu'il y a chiralité, si l'image de l'objet dans un miroir plan, même avec une idéalisation, ne peut être mise en coïncidence avec l'objet lui-même. Deux mains droites égales et similaires, sont homochiralement similaires. Des mains gauches et droite égales et similaires sont hétérochiralement similaires. Elles sont également énantiomorphes, selon la terminologie introduites probablement par des Allemands. Tout objet chiral et son image dans un miroir plan sont hétérochiralement similaire.)

Cela venait après les travaux du Français Joseph Achille Le Bel (1847-1930) et du Hollandais Jacobus Henricus van't Hoff (1852-1911), qui envisagèrent la disposition des atomes dans l'espace (cette fois, avec l'acception moderne du terme : le travail se situe 17 ans après le congrès de Karlsruhe) (Prelog, 1975). Ils comprirent que des atomes de carbone liés à quatre groupes différents sont non superposables à leur image

dans un miroir, donnant ainsi une explication à la chiralité des molécules, et ils créèrent la « stéréochimie » (le terme est du chimiste zurichois Victor Meyer), c'est-à-dire la chimie qui tient compte de la répartition des atomes dans l'espace.

Un objet, telle une molécule (au sens moderne), est dit aujourd'hui chiral quand il n'est pas identique à son image dans un miroir ; il est achiral sinon. Le mot « chiralité » a remplacé le mot « dissymétrie », qui était utilisé dès avant l'époque de Pasteur, sans doute pour la première fois en 1820 (Gal, 2019) par le minéralogiste suisse Frédéric Soret (1795-1865). Toutes les molécules chirales sont optiquement actives, et les molécules de tous les composés optiquement actifs sont chirales. Le terme « asymétrie », différent du terme « dissymétrie », a été utilisé par van't Hoff, parce qu'il n'y a pas de plan de symétrie à travers un tétraèdre dont les sommets sont occupés par quatre atomes ou groupes d'atomes différents (un tel tétraèdre est chiral) (Mislow, 1999 ; Flapan, 2000 ; Dunitz, 2019 ; Petitjean, 2020 ; Petitjean, 2021 ; Gal, 2019).

Les molécules qui sont images dans un miroir l'une de l'autre sont dites « énantiomères ». Les énantiomères dont la configuration absolue est inconnue peuvent être différenciés par des noms tels que « dextrarotatoires » (préfixe +) ou « lévarotatoires » (préfixe -) selon la direction dans laquelle ils font tourner le plan de polarisation de la lumière. On n'utilise plus les lettres d (pour +) et l (pour -). Les noms des composés chiraux dont la configuration absolue est connue sont assortis des préfixes R, S (R pour *rectus*, droit, et S pour *sinister*, gauche) (Cross et Klyne, 1976).

Aujourd'hui, on sait donc finalement qu'il y a trois stéréoisomères de l'« acide tartrique » : la forme (+), la forme (-), et la forme achirale « méso », ou acide (2R, 3S)-tartrique, qui a un centre de symétrie au milieu de ses deux atomes de carbone centraux, et dont la découverte reste entourée d'un mystère. En effet, Pasteur (1853) écrit avoir découvert un autre acide tartrique optiquement inactif comme produit de réaction

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

du tartrate de quinine, de quinidine et de cinchonidine chauffés pendant « cinq à six heures » à 170 °C :

« Le rôle principal de la cinchonidine, dans cette opération, est de donner un peu de stabilité à l'acide tartrique, et de lui permettre de supporter, sans se détruire, une température qui l'altérerait rapidement s'il était libre. [...] J'ai obtenu, en même temps que le racémique, un acide tartrique sans action aucune sur la lumière polarisée, et jamais résoluble dans les mêmes circonstances que le racémique en acide tartrique droit et en acide tartrique gauche, acide extrêmement curieux, cristallisant parfaitement et donnant des sels qui, par la beauté de leurs formes, ne le cèdent ni aux tartrates, ni aux racémates. [...] La chimie se trouve donc aujourd'hui en possession de quatre acides tartriques : l'acide droit, l'acide gauche, la combinaison des deux ou le racémique, et l'acide inactif, qui n'est ni droit ni gauche, ni formé de la combinaison du droit et du gauche. C'est de l'acide tartrique ordinaire détordu, si je puis me servir de cette expression qui rend grossièrement ma pensée et peut-être va plus loin qu'elle, car on ne saurait avoir trop de prudence dans l'étude de ces questions difficiles ».

On observera que Pasteur ne donne pas de preuve que la nouvelle forme de l'acide tartrique ait été un composé chiral bien identifié, et non un racémate, bien qu'il ait dit en 1860 que l'acide tartrique méso ne pouvait pas se résoudre en acides (2R,3R)- et (2S, 3S)-tartriques (Flack, 2009). Mieux encore, l'article de 1853 est étonnamment succinct, quant aux méthodes mises en œuvre, tout comme aux résultats obtenus.

On peut être d'autant plus surpris que, en 1862, M. Dessaignes (Dessaignes, 1862) décrit une découverte faite par lui d'un corps qu'il nomme acide mésotartrique :

« La production de l'acide tartrique par l'oxydation du sucre de lait, celle de l'acide racémique par l'oxydation de la dulcine, m'ont fait espérer que l'on pourrait obtenir directement l'acide tartrique gauche en traitant par l'acide nitrique la sorbine qui dévie à gauche le plan de polarisation de la

lumière. J'ai donc étudié cette réaction et, en suivant à peu près le procédé de M. Liebig, j'ai produit et isolé deux acides : l'un racémique ordinaire, caractérisé par la forme et la composition de son sel de chaux ; l'autre, l'acide tartrique droit. En effet, mélangé en parties égales avec l'acide ordinaire, il ne forme pas d'acide racémique ; de plus, M. Chautard s'est assuré, à ma prière, qu'il dévie à droite la lumière polarisée. En traitant successivement par l'acétate de chaux et par l'acétate de plomb le sirop acide, dont j'avais séparé, autant que possible, le biracémate et le bitartrate de d'ammoniaque, j'ai obtenu deux acides dont la purification a été longue et difficile. Celui qui est surtout contenu dans le précipité par l'acétate de plomb, et que je propose de nommer acide aposorbique, présente les propriétés suivantes[...]. Le deuxième acide que j'ai extrait du précipité par l'acétate de chaux a été aussi obtenu par moi par la transformation de l'acide tartrique et de l'acide racémique, soumis à l'action très prolongée (au moins 400 heures) de l'acide chlorhydrique bouillant. Quand je le prépare à l'aide de l'acide tartrique, après avoir éloigné par cristallisation l'acide tartrique non altéré et un peu d'acide racémique, après avoir chassé l'acide chlorhydrique au bain-marie, je sature à demi par l'ammoniaque, ce qui donne beaucoup de bitartrate ammoniaque ; je filtre, je concentre la liqueur, qui laisse cristalliser de magnifiques cristaux compliqués par de nombreuses facettes, d'un bisel ammoniaque de l'acide nouveau. Quand je le prépare avec l'acide racémique, je fais cristalliser l'acide racémique non altéré, je chasse l'acide chlorhydrique au bain-marie, sature à moitié par l'ammoniaque et précipite par l'acétate de chaux. Cet acide, que j'appellerai mésotartrique, offre des tables rectangulaires se recouvrant. [...] On voit que cet acide a la composition de l'acide racémique. »

Connaissant la pugnacité de Pasteur, notamment à propos des questions de priorité scientifique, on doit s'étonner qu'il ait laissé Dessaignes publier sa découverte s'il avait véritablement découvert l'acide tartrique méso,

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

et, de surcroît, on comprend difficilement comment les rapporteurs du texte de Dessaignes, à l'Académie des sciences, auraient pu accepter de publier un résultat aussi important s'il avait été déjà obtenu par Pasteur. Or c'est un fait que la communication de Dessaignes a été acceptée, et qu'elle n'a suscité aucune réaction de Pasteur (à notre connaissance). On ajoutera que, dans la communication de Pasteur, en 1853, ce dernier ne dit rien des cristaux pour cet acide mésotartrique qu'il aurait obtenu.

Conclusion

Rétrospectivement, on ne refusera évidemment pas à Pasteur une contribution notable à propos de la chiralité, mais on devra bien la resituer dans le fil complet des travaux qui ont forgé la compréhension actuelle, laquelle a considérablement progressé avec les travaux de Vladimir Prelog, de Robert Sidney Cahn et de Christopher Ingold (Prelog et Helmchen, 1982), qui ont proposé un système cohérent de désignation des molécules chirales, avec l'emploi des lettres R et S pour désigner les configurations absolues des unités stéréogéniques, puis, avec les recommandations de l'IUPAC, qui a finalement émis ses recommandations sur le sens à donner au mot « chiralité » et les pratiques de désignation des composés chiraux (Moss, 1996). Aujourd'hui, les questions de chiralité sont encore largement discutées (Mislow et Bolstad, 1955 ; Mislow et Bicart, 1976-1977 ; Mislow et Siegel, 1984 ; Mislow, 1999 ; Flapan, 2000 ; Prelog, 2016 ; Dunitz, 2019 ; Petitjean, 2020, 2021), et elles sont devenues essentielles en synthèse organique.

Références

Académie de Reims. 2014. *Protocole pour faire croître un cristal*, https://web.ac-reims.fr/dsden52/ercom/documents/sciences/fete_scienc_e_2014/documentation_enseignant/protocole_cristal.pdf, dernier accès 2021-08-04.

Académie des sciences. 1964. *Trois plis cachetés de Louis Pasteur ouverts le 16 décembre 1963*, Gauthier-Villars & Cie, Paris.

Arago F. 1811. *Sur une modification remarquable qu'éprouvent les rayons lumineux dans leur passage à travers certains corps diaphanes et sur quelques autres nouveaux phénomènes d'optique*, Mémoires de la classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut Impérial de France, 12(1), 93-134.

Arago F. 1817. *Mémoire sur les couleurs des lames minces*. In *Œuvres complètes de F. Arago*, t. X, Paris, 1858, 1-35.

Arago F. 1859. *Biographies of Distinguished Scientific Men* (Smyth WH, Powell B, Grant R trad), Ticknor and Fields, Boston Ma (USA).

Arago F. 1865. *Mémoire sur la polarisation colorée*. In *Oeuvres de François Arago*, Theodore Morgand, Paris, 36-74.

Banchetti-Robino MP. 2013. *19th century atomism and the empirical nature of the chemical atom: Dalton against Lavoisier*, International Society for the Philosophy of Chemistry, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay.

Bartholin R. 1669. *Experimenta crystalli islandici disdiaclastici quibus mira & in folita refractio detegitur*, Danielis Paulli, Copenhagen, Danemark.

Baumé A. 1763. *Manuel de chymie, ou exposé des opérations et des produits d'un cours de chymie. Ouvrage utile aux personnes qui veulent suivre un cours de cette science, ou qui ont dessein de se former un cabinet de chymie*, Paris, 392.

Bentley R. 1995. *From optical activity in quartz to chiral drugs: molecular handedness in biology and medicine*, Perspectives in Biology and Medicine, 38 (2), 188-229.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

- Biot JB. 1811. *Mémoire sur de nouveaux rapports qui existent entre la réflexion et la polarisation de la lumière par les corps cristallisés*, Mémoire de l'Institut, 1, 135-280.
- Biot JB. 1815. *Phénomènes de polarisation successive, observés dans les fluides homogènes*, Bulletin de la Société Philomatique de Paris, 1, 190-192.
- Biot JB. 1816. *Mémoire sur l'utilité des lois de polarisation de la lumière, pour reconnaître l'état de cristallisation et de combinaison dans un grand nombre de cas où le système cristallin n'est pas immédiatement observable*, Mémoire de l'Académie des sciences, I, 275-346.
- Biot JB. 1817. *Mémoire sur les rotations que certaines substances impriment aux axes de polarisation des rayons lumineux*, Mémoire de l'Académie des sciences, II, 41-136.
- Biot JB. 1818. *Second mémoire sur la double réfraction*. In *Oeuvres complètes*, t. II, Paris, 479-596.
- Biot JB. 1835. *Mémoire sur la polarisation circulaire et sur ses applications à la chimie organique*, Mémoires de l'Académie des sciences de l'Institut de France, 13, 39-175.
- Biot JB. 1838a. *Méthodes mathématiques et expérimentales pour discerner les mélanges et les combinaisons chimiques définies ou non définies, qui agissent sur la lumière polarisée ; suivies d'applications aux combinaisons de l'acide tartrique avec l'eau, l'alcool et l'esprit de bois*, Mémoire de l'Académie des sciences, 15, 93-279.
- Biot JB. 1838b. *Sur l'emploi de la lumière polarisée pour manifester les différences des combinaisons isomériques*, Annales de chimie et de physique (II), 69, 22.
- Biot JB. 1844. *Communication d'une Note de M. Mitscherlich par M. Biot*, Compte rendu des séances de l'Académie des sciences, Séance du lundi octobre 1844. Mémoires et communication des membres et des correspondants de l'Académie. Chimie optique, 6, 645-649.
- Bohm J. 1985. *The history of crystal growth*, Acta Physical Hungarica, 57(3-4), 161-178.
- Chambron JC, Keene FR. 2017. *Principles of molecular chirality*. In Keene FR (ed) *Chirality in supramolecular assemblies : causes and consequences*, John Wiley & Sons, New York, USA.
- Compain JC. 1992. *Les travaux de Le Bel et van't Hoff de 1874 et notre enseignement*, Bulletin de l'Union des physiciens, 86(741), 295-311.
- Cross LC, Klyne W (eds). 1976. *Rules for the nomenclature of organic chemistry. Section E : stereochemistry*. Pure and Applied Chemistry, 45, 11-30.
- CU Boulder. 2021. *Organic chemistry*, <https://orgchemboulder.com/Technique/Procedures/Crystallization/Crystallization.shtml>, dernier accès 2021-08-04.
- Delépine M. 1935. *Isomérisation optique*. In Grignard V et al., *Traité de chimie organique*, Masson, Paris, 1, 857.
- Dessaignes M. 1862. *Sur deux acides organiques nouveaux*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, juillet-décembre 1862, 769-770.
- Dolomieu J. 1801. *Sur la philosophie minéralogique et sur l'espèce minéralogique*, Bossange, Masson et Besson, Paris.
- Dri P. 1999. Pasteur, *Les génies de la science*, Pour la Science, 33, 37.
- Duclaux E. 1896. *Pasteur, Histoire d'un esprit*, Charaire, Sceaux.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

- Dunitz JD. 2019. *Bad langage*, *Angewandte Chemie (Int Ed Engl)*, 58, 1248-1250.
- Fernandez B. 2009. *Les deux hypothèses d'Avogadro en 1811*. Bibnum, <http://journals.openedition.org/bibnum/448>, dernier accès 2021-09-09.
- Flack HD. 2009. *Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work*, *Acta Crystallographica Section A (Foundations of Crystallography)*, A65, 371-389, doi:10.1107/S0108767309024088, last access 2023-01-11.
- Flapan E. 2000. *When topology meets chemistry, a topological look at molecular chirality*, CUP, New York, NY (USA).
- Flaubert G. 1857. *Madame Bovary*, Garnier Frères, Paris.
- Fleck GM. 1963. *Atomism in late nineteenth-century physical chemistry*, *Journal of the history of ideas*, 24(1), 106-114.
- Frankel E. 1976. *Corpuscular Optics and the Wave Theory of Light: The Science and Politics of a Revolution in Physics*, *Social Studies of Science*, 6 (2), 141-184.
- Frémy E. 1838. *Modifications que la chaleur fait éprouver aux acides tartriques et paratartrique*, *Annales de chimie et de physique*, 68, 353-395.
- Gal J. 2008a. *When did Louis Pasteur present his memoir on the discovery of molecular chirality to the Académie Des Sciences ?*, *Analysis of a discrepancy*, *Chirality*, 20, 1072-1084.
- Gal J. 2008b. *The Discovery of Biological Enantioselectivity: Louis Pasteur and the Fermentation of Tartaric Acid, 1857-A Review and Analysis 150 Yr Later*, *Chirality*, 20, 5-19.
- Gal J. 2011. *Louis Pasteur, language, and molecular chirality. I. Background and Dissimetry*, *Chirality*, 23, 1-16.
- Gal J. 2017. *Pasteur and the art of chirality*, *Nature Chemistry*, 9, 604-605.
- Gal J. 2018. *In defense of Louis Pasteur: critique of Gerald Geison's deconstruction of Pasteur's discovery of molecular chirality*, *Chirality*, 1-22. DOI: 10.1002/chir.23049.
- Gal J. 2019a. *In defense of Louis Pasteur: critique of Gerald Geison's deconstruction of Pasteur's discovery of molecular chirality*, *Chirality*, 31(4), 261-282.
- Gal J. 2019b. *Louis Pasteur, chemical linguist: founding the langage of stereochemistry*, *Helvetica Chimica Acta*, 10.1002/hlca.201900098.
- Gay-Lussac JL. 1826. *Note sur un nouvel acide*, Notice lue à l'Académie royale des sciences le 22 novembre 1826, https://archive.org/stream/ComptesRendusAcademieDesSciencesTable002/TableGnrleDesComptesRendusDesSancesDeLacadmieDesSciences1851-1865_djvu.txt.
- Gay-Lussac JL. 1828. *Cours de chimie*, 24^e leçon, 2 juillet, 23.
- Geison G. 1995. *The private science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton.
- Gerlach H. 2013. *Chirality: a relational geometric-physical property*, *Chirality*, 25, 684-685.
- Gibbs JW. 1906. *Scientific Papers*, 1(2), Longmans, Green and Co, London (UK).
- Haüy RJ. 1792. *Exposition abrégée de la théorie sur la structure des cristaux*, Cercle social, Paris.
- Haüy RJ. 1801. *Traité de minéralogie*, Louis, Paris.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

- Haüy R-J. 1808. *Sur l'arragonite*, Annales du Muséum d'histoire naturelle, 11, 241-270.
- Haüy RJ. 1809. *Tableau comparatif des Résultats de la Cristallographie et de l'Analyse Chimique relativement à la Classification des Minéraux*, Courcier, Paris.
- Herschel JFW. 1822. *On the rotation impressed by plates of Rock Crystal on the planes of polarization of the rays of light, as connected with certain particularities in its crystallisation*, Cambridge Philosophical Society Transactions, 1, 43-52.
- Hulliger J. 1994. *Chemistry and crystal growth*, Angewandte Chemie (Int. Ed. Engl), 33, 143-162.
- Institut de chimie du Canada. 2019. *Manuel d'information sur la concours national de croissance de cristaux*, https://www.cheminst.ca/wp-content/uploads/2019/09/Discover_Chemistry-NCGC_Handbook_Fr_072019.pdf, dernier accès 2021-08-05.
- Jacques J. 1987. *Berthelot, autopsy d'un mythe*, Belin, Paris.
- Jonas J. 1997. *In praise of chirality*, Chemical Papers, 51, 167-182.
- Jungnickel C, McCormmach R. 1996. *Cavendish*, The American Philosophical Society, Philadelphia (PE).
- Juvin J, Belhomme MC, Castex S, Bliard C, Haudrechy A. 2021. *Un bon croquis vaut mieux qu'un long discours ?*, Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France, 2, 1-9.
- Kahr B. 2018. *Polarization in France*, Chirality, 1-18.
- Kaufmann GB, Myers D. 1975. *The resolution of racemic acid. A classic stereochemical experiment for the undergraduate laboratory*, Journal of Chemical Education, 52, 777-781.
- Kelton KF, Greer AL. 2010. *Nucleation in condensed matter: applications in materials and biology*, Pergamon, London (UK).
- Kipping FS, Pope WJ. 1925. *Enantiomorphism*, Journal of the Chemical Society, Transactions, 127, 606-617.
- Kubinga H. 2012. *Crystallography from Haüy to Laue: controverses on the molecular and atomistic nature of solids*, Acta Crystallographica Section A, A68, 3-29.
- Kunz GF. 1918. *The life and work of Haüy*, American Mineralogist, 3, 60-89.
- Laurent A. 1848. *Note sur les rapports qui existent entre la forme et la composition de quelques corps*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 12 juin, 26, 632-635.
- Lenartsson A. 2020. *Carl Wilhem Scheele and Torbern Bergman*, Springer Nature, Genève, Suisse.
- Lodge O. 1912. *Becquerel, Memorial Lecture*, Journal of the Chemical Society, 101, 2005-2042.
- Malus EJ. 1808. *Sur une propriété de la lumière réfléchi par les corps diaphanes*, Nouveau Bulletin des sciences, Société philomatique de Paris, 1807-1809, 296-299.
- Manzola AS, Ben Amor M. 2001. *Etude des équilibres des phases du carbonate de calcium : influence des compagnons de cristallisation*, Journal de Physique IV, 11, Pr10-175-182.
- Marbach H. 1856. *Ueber die Enantiomorphie und die optischen Eigenschaften von Krystallen des tesseralen Systems*, Poggendorff Annalen, 99, 451-466.
- Marg(g)raf M. 1762. *Opuscules chymiques*, Vincent, Paris, I.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

- Mascarenhas YP. 2020. *Crystallography before the discovery of X-ray diffraction*, Revista Brasileira de Ensino de Física, 42, e20190336.
- Mascart E. 1891. *Traité d'optique*, Gauthier-Villars, Paris, 247.
- Mauskopf SH. 1976. *Crystals and compounds : molecular structure and composition in nineteenth-century French science*, Transactions of the American Philosophical Society, 66(3), 1-82.
- Metz A. 1963. *La notation atomique et la théorie atomique en France à la fin du XIX^e siècle*, Revue d'histoire des sciences et de leurs applications, 16(3), 233-239.
- Metzger H. 1969. *La genèse de la science des cristaux*, A Blanchard, Paris.
- Michelson AA, Morley EW. 1887. *On the relative motion of the Earth and the luminiferous ether*, The American Journal of Science, 36, 333-348.
- Mislow K. 1999. *Molecular Chirality*. In Denmark SE (ed) *Topics in stereochemistry*, John Wiley & Sons, New York, 22, 1-82.
- Mislow K, Bickart P. 1976-1977. *An epistemological note on chirality*, Israel Journal of Chemistry, 15, 1-6.
- Mislow R, Bolstad R. 1955. *Molecular dissymmetry and optical inactivity*, Journal of the American Chemical Society, 77, 24-25.
- Mislow K, Siegel J. 1984. *Stereoisomerism and local chirality*, Journal of the American Chemical Society, 106(11), 3319-3328.
- Moss GP. 1996. *Basic terminology of stereochemistry*, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222.
- Mullin JM. 2001. *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford (UK),
- Nicolle J. 1969. *Pasteur - Sa vie, sa méthode, ses découvertes*. Marabout, Paris-Verviers, 43-47.
- Partington JR. 1951. *A short history of chemistry*, Macmillan, 2e ed, 104.
- Pasteur L. 1847. *Recherches sur la capacité de saturation de l'acide arsénieux. Étude des arsénites de potasse, de soude et d'ammoniaque*. Thèses de chimie et de physique, Faculté des sciences de Paris le 26 août 1847. Imprimerie du Bachelier, Paris, 5-26. In Pasteur Valléry-Radot L (ed) *Oeuvres de Pasteur, I*, Masson et Cie, Paris, 1922.
- Pasteur L. 1848a. *Note sur la cristallisation du soufre*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 10 janvier 1848, 26, 48-49.
- Pasteur L. 1848b. *Recherches sur divers modes de groupement dans le sulfate de potasse*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 6 mars 1858, 26, 304-305.
- Pasteur L. 1848c. *Recherches sur le dimorphisme*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 20 mars 1848, 26, 352-355.
- Pasteur L. 1848d. *Note sur un travail de M. Laurent intitulé : sur l'isomorphisme et sur les types cristallins*, Annales de chimie et de physique, 3^e série, 23, 294-295.
- Pasteur L. 1848e. *Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 22 mai 1848, 26, 583-588.
- Pasteur L. 1848f. *Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire*, Annales de chimie et de

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

physique, 3^e série, 24, 442-459.

Pasteur L. 1850a. *Recherches sur les propriétés spécifiques des deux acides qui composent l'acide racémique*, Annales de chimie et de physique, 3e série, 28, 56-99.

Pasteur L. 1850b. *Nouvelles recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le phénomène de la polarisation rotatoire*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 30 septembre 1850, 31, 480-483.

Pasteur L. 1851. *Nouvelles recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le phénomène de la polarisation rotatoire*, Annales de chimie et de physique, 3e série, 31, 67-102.

Pasteur L. 1853. *Transformation des acides tartriques en acide racémique. Découverte de l'acide tartrique inactif. Nouvelle méthode de séparation de l'acide racémique en acides tartriques droit et gauche*, Comptes rendus de l'Académie des sciences, 37, 162-166.

Société chimique de Paris. 1861. *Leçons de chimie professées en 1860 par Pasteur, Cahours Würtz, Berthelot, Sainte-Claire Deville, Barral et Dumas*, Librairie de L. Hachette, Paris.

Pasteur L. 1883. *La dissymétrie moléculaire*, Conférence du 22 décembre 1883 à la Société chimique de Paris. Oeuvres de Pasteur, 1.

Pasteur Vallery-Radot L (ed). 1922. *Oeuvres de Pasteur. I*, Masson et Cie, Paris, 1922.

Petitjean M. 2020. *Comment on "Bad language", resolving some ambiguities about chirality*, Angewandte Chemie (Int Ed Engl), 132, 7722-7723.

Petitjean M. 2021. *Symmetry, antisymmetry and chirality: use and misuse of terminology*,

Symmetry, 13, 603. <https://doi.org/10.3390/sym13040603>.

Pobeguïn T. 1949. *Tartrates neutres de calcium dérivés de l'acide tartrique droit*, Bulletin de la Société française de minéralogie et de cristallographie, 72(1-3), 189-225.

Prelog V. 1975. *Chirality in chemistry*, Nobel Lecture, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1975/prelog/lecture/>, dernier accès 2021-08-08.

Prelog V. 2016. *Chirality in chemistry*, Science, 193, 17-24.

Prelog V, Helmchen G. 1982. *Basic principles of the CIP-system*. Angewandte Chemie (Int Ed Engl), 21,567-583.

Rohmer A. 1994. *Charles Kestner, Auguste Scheurer-Kestner, deux figures marquantes du développement de l'industrie à Thann*, Mémoire mulhousienne, <http://www.memoire-mulhousienne.fr/files/downloads/scheurer-kestner.pdf>, dernier accès 2021-08-06.

Rosmorduc J. 1984. *La découverte de la chiralité, de la polarisation rotatoire aux travaux de Pasteur*, Bulletin de l'Union des physiciens, 68, 85-99.

Ruchon T. 2005. *Interaction magnétochirale : étude théorique et expériences dans les lasers*, Physique atomique, Thèse de l'Université Rennes 1.

Sentosphère. 2021. *La chimie des cristaux*, <https://www.sentosphere.fr/fr/jeux-scientifiques/40-la-chimie-des-cristaux.html>, dernier accès 2021-08-06.

Szabadváry F. 1966. *History of Analytical Chemistry: International Series of Monographs in Analytical Chemistry*, Elsevier, New York, USA.

Thomson (Kelvin) W. 1904. *Baltimore lectures*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

on molecular dynamics and the wave theory of light, CJ Clay & Sons, London, 436-619.

Thorpe E. 2015. *The scientific papers of the honourable Henry Cavendish, F.R.S.*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Thorpe JF. 2021. *Stephen Hales, D.D., F.R.S. (1677-1761)*, Notes and records of the Royal Society of London, 3, 53-63.
<http://doi.org/10.1098/rsnr.1940.0005>.

Tipeev AO, Zanutto ED, Rino JP. 2018. *Diffusivity, interfacial free energy, and crystal nucleation in a supercooled Lennard-Jones liquid*, Journal of physical chemistry C, 122, 28884-28894.

Turner SC. 1998. *Goniometer*. In Bud R et Warner DJ (eds) *Instruments of Science. An Historical Encyclopedia*, Garland Publishing, Londres, 290-292.

Usselman MC. 2021. *William Hyde Wollaston Biography*, <https://www.britannica.com/biography/William-Hyde-Wollaston>, dernier accès 2021-08-05.

Vallery-Radot R. 1884. *M. Pasteur : histoire d'un savant / par un ignorant*, J. Hetzel et Cie, Paris.

Verdet E. 1869. *Leçons d'optique physique*, Paris, 286-288.

Edité par

Guilhem Bourrié, membre de l'Académie d'agriculture de France.

Rapporteurs

Ary Bruand, professeur à l'Université d'Orléans, membre de l'Académie d'agriculture de France

Alain Decarreau, professeur à l'Université de Poitiers.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique « Notes de recherche » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

11 août 2021

Accepté

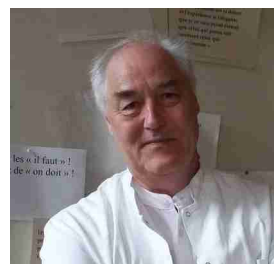
10 novembre 2021

Publié

3 décembre 2021

Citation

This H. 2021. *Des cristaux d'Auguste Laurent et des techniques d'analyse optique de Jean-Baptiste Biot furent directement à l'origine de la découverte de la chiralité par Louis Pasteur*, Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture, 2021, 12(3), 1-33.
<https://doi.org/10.58630/pubac.not.a894127>.



Hervé This est physico-chimiste dans le Groupe de gastronomie moléculaire (UMR 0782 SayFood), professeur consultant à AgroParisTech, directeur du Centre international de gastronomie moléculaire et physique AgroParisTech-INRAE, membre de l'Académie d'agriculture de France.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Hervé This

Louis Pasteur : de la physico-chimie à la biologie

Volume 25 (2022), p. 237-251

Published online: 6 September 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.179>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Louis Pasteur : de la physico-chimie à la biologie

Louis Pasteur, from physical chemistry to biology

Hervé This[©] *a, b*

^a Université Paris-Saclay, Inrae, AgroParisTech, UMR 0782 SayFood, 22 place de l'Agronomie, 91220, Palaiseau, France

^b Group of Molecular Gastronomy, Inrae-AgroParisTech International Centre for Molecular and Physical Gastronomy, France

Courriel: herve.this@agroparistech.fr

Résumé. Louis Pasteur commença ses travaux de recherche scientifique par des études de cristallographie, qui le conduisirent à distinguer différentes formes d'acides tartriques et de tartrates. Sa nomination à l'université de Lille, dans un environnement industriel qui lui fit étudier les alcools amyliques, contribua à réorienter son activité scientifique, mais il restait surtout mu par son hypothèse selon laquelle la « dissymétrie optique » était l'apanage du vivant. Butant sur l'inactivité optique de certains composés organiques, il abandonna progressivement une recherche pour laquelle manquaient des concepts chimiques qui ne furent élaborés que plus tard, par d'autres, pour étudier des fermentations, avant d'aller explorer les micro-organismes qui causaient ces dernières.

Abstract. Louis Pasteur began his scientific research with crystallographic studies, which led him to distinguish different forms of tartaric acids and tartarates. His appointment to the University of Lille, in an industrial environment that led him to study amylic alcohols, helped to reorient his scientific activity, but he remained mainly driven by his hypothesis that “molecular dissymmetry” was the prerogative of the living. Stumbling on the optical inactivity of certain organic compounds, he progressively abandoned a research for which chemical concepts were missing and which were only elaborated later, by others, to study fermentation, before going to explore the micro-organisms which caused them.

Mots-clés. Louis Pasteur, Dissymétrie, Tartrates, Alcools amyliques, Fermentation.

Keywords. Louis Pasteur, Dissymmetry, Tartarates, Amylic alcohols, Fermentation.

Manuscrit reçu le 21 octobre 2021, révisé le 16 février 2022 et le 31 mars 2022, accepté le 6 avril 2022.

Pourquoi Louis Pasteur (1822–1895) est-il passé de ses études initiales de cristallographie, mesurant la rotation du plan de polarisation de la lumière après la traversée de cristaux ou de solutions, aux explorations des fermentations, qui l'ont ensuite conduit aux études de microbiologie? Dans un article précédent [1], les travaux de Pasteur sur le dédoublement des acides tartriques et des tartrates ont été

analysés à partir de tous ses articles scientifiques (initiaux, et comparés aux rééditions ultérieures, notamment dans des recueils de ses œuvres) : il a été montré comment Pasteur était l'héritier scientifique direct de Jean-Baptiste Biot (1774–1862) et d'Auguste Laurent (1807–1853), et comment il avait bénéficié des idées fondatrices de ce dernier, qui était son « tuteur » dans le laboratoire d'Antoine-Jérôme Balard (1802–1876).

Dans le présent texte, le projet est différent, et double : toutes les publications et notes de Pasteur, de 1848 à 1880, sont utilisées en vue d'une meilleure compréhension de la transition entre ses travaux de cristallographie et ses études des fermentations, qui marquent la fin de la période considérée dans ce texte; toutes ne sont cependant pas citées, car une telle étude a été faite par Flack [2].

Est analysée ici l'évolution d'une pensée scientifique, pour un homme qui a inspiré des hagiographes tout autant que des détracteurs, certains d'entre eux oubliant que les hypothèses, idées et théories que les scientifiques utilisent opérationnellement évoluent lentement, parfois contradictoirement, à mesure que les résultats d'expérience s'ajoutent. L'histoire de cette évolution et celle des progrès de la théorie atomique sont mises en correspondance, afin de comprendre comment Pasteur a « réussi à tracer un chemin de certitudes au travers de grandes incertitudes », ce qui, pour Debru, « est la définition même de la science expérimentale moderne » [3]. Des citations (en italiques) sont données, dans la mesure où elles montrent les idées de Pasteur plus fidèlement que des commentaires de ses textes. De nombreux termes utilisés par Pasteur et ses contemporains, quand ils sont cités ici, sont placés entre guillemets, afin que ne leur soit pas attribuée une acception moderne, qui serait anachronique ou induite. Enfin une synthèse est faite entre des hypothèses concurrentes, à propos de l'évolution des recherches de Pasteur, de la cristallographie vers la biochimie et la microbiologie.

Ajoutons que, pour ces analyses, ne sont donnés ici que des extraits des publications les plus saillantes, car Pasteur se répète beaucoup. Sauf exception, les publications sont évoquées dans un ordre chronologique, afin de bien séparer les faits — établis à partir des publications essentiellement à l'Académie des sciences — et les idées données dans des textes publiés postérieurement (par Pasteur ou par ses historiens) et qui faussent évidemment l'appréciation de la pensée de Pasteur au moment où il fait ses travaux. A propos des notions d'atomes et de molécules, des anachronismes ont été évités, la discussion détaillée de l'évolution des idées de Pasteur à ce propos étant effectuée dans [1]; toutefois des observations relatives à ces notions continueront de s'imposer quand elles permettront de mieux comprendre la pensée de Pasteur à l'époque où il fait

ses travaux et de mieux percevoir les raisons de son changement d'orientation scientifique.

1. Les acides tartriques et les composés organiques

L'étude dont les résultats sont donnés ici commence avec la publication du 22 mai 1848 [4], qui correspondait à l'annonce, à l'Académie des sciences, de la découverte à laquelle Pasteur se référerait souvent : l'« acide racémique », découvert par l'industriel alsacien Charles Kestner (1803–1870), était un mélange de deux énantiomères (c'est la terminologie moderne pour désigner des composés dont les molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir) de l'« acide tartrique » (ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque); ces composés sont aujourd'hui désignés par (2*R*, 3*R*), ou (+), et par (2*S*, 3*S*), ou (–) [1].

Pasteur était sorti de l'École normale supérieure deux ans plus tôt, et Balard l'avait accueilli dans son laboratoire, où travaillait Laurent, qui s'était mis en disponibilité de son poste de professeur de chimie de l'Université de Bordeaux [5,6]. Les contributions de Laurent aux travaux initiaux de Pasteur — et notamment au résultat de 1848 — furent essentielles : Laurent enseigna à Pasteur à utiliser conjointement la cristallographie et la mesure de l'activité optique (c'est-à-dire la mesure de la rotation du plan de polarisation de la lumière, quand cette dernière traverse des cristaux ou des solutions). Mieux encore, Laurent fournit à Pasteur les cristaux que ce dernier analysa [1]. Pourtant Laurent ne fut pas cité dans l'article décrivant le dédoublement des tartrates, ce qui le conduisit à adresser aux *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, quelques semaines après la publication de la découverte des deux acides tartriques (+) et (–), un article où il signalait ses apports [7] (dans les évocations ultérieures des travaux ayant conduit au dédoublement des tartrates, Pasteur ne cita que rarement Laurent, et il y a lieu de s'en étonner).

Les principaux scientifiques qui avaient préparé la découverte annoncée le 22 mai 1848 étaient René Just Haüy (1743–1822), Louis-Joseph Gay-Lussac (1778–1850), Carl Scheele (1742–1786), Kestner, François Arago (1786–1853), Eilhard Mitscherlich (1794–1863), Biot et Laurent [1]. L'acide tartrique (+) avait été étudié depuis 1769, et la découverte par Kestner de ce qui fut nommé « acide paratartrique », ou encore « acide thannique » (il avait été découvert à Thann,

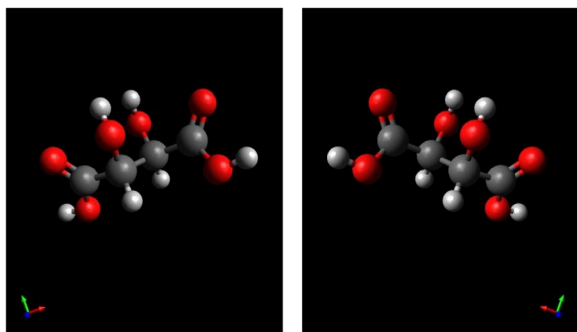


FIGURE 1. Les deux isomères optiquement actifs ($2R-3R$) et ($2S-3S$) de l'acide tartrique, ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque. Ici comme dans les autres figures, les représentations sont modernes, car, dans les années 1850 et 1860, quand Pasteur étudia ces composés, les chimistes n'avaient généralement pas d'idée géométrique ou stéréochimique de la forme des « molécules », entités qui étaient alors souvent confondues avec des « atomes »; ces entités ne correspondaient pas aux objets que nous désignons sous ce nom [2]. Pasteur [8] et ses contemporains, après la découverte de la « dissymétrie moléculaire » de ces deux acides tartriques (sur trois isomères de l'« acide tartrique »), nommaient ces derniers « acide lévocracémique » et « acide dextroracémique ».

en Alsace), en 1822, fut évidemment cruciale pour l'identification de deux des trois isomères de l'acide tartrique (voir la Figure 1) : plus précisément, pour son étude, Pasteur fit usage de techniques d'étude de l'orientation des faces des cristaux par des techniques initialement mises au point par William Hyde Wollaston (1766–1828) et par Biot, ainsi que de mesures de la rotation du plan de polarisation de la lumière, mises au point par Biot, sur la base de découvertes d'Étienne-Louis Malus (1775–1812) et d'Arago.

Après Biot, Pasteur répéta que les composés organiques étaient plus fréquemment actifs optiquement que les composés minéraux [9] : « *Chacun sait, en effet, depuis les belles et nombreuses recherches de M. Biot, que beaucoup de substances organiques jouissent de la propriété singulière de dévier à l'état de dissolution le plan de polarisation des rayons lumineux* ». Il organisa ses études autour de cette idée.

Cette époque était antérieure de plus de dix ans au premier congrès international des chimistes, que Friedrich August Kekulé (1829–1896), Charles Adolphe Würtz (1817–1884) et Karl Weltzien (1813–1870) organisèrent à Karlsruhe et où Stanislao Cannizzaro (1826–1910), reprenant des idées d'Amadeo Avogadro, fit circuler un mémoire qui proposait une définition claire des notions d'atomes et de molécules. En revanche, en 1848, ces notions étaient très indistinctes, au point d'être interchangeables dans les paroles, les écrits et les pensées scientifiques, et le terme de « dissymétrie moléculaire », employé par Pasteur et d'autres à côté de « dissymétrie optique », dans les années 1850 — et même dans les décennies suivantes —, ne peut pas être interprété avec le sens de « molécule » que nous avons aujourd'hui; c'est une des raisons pour laquelle nous proposons de ne pas lui substituer les expressions « chiralité moléculaire » ou « chiralité », au contraire des termes « hémiedrie » ou « activité rotatoire », qui ont conservé leur sens exact, parce qu'expérimental [10,11]. Dans [1], il est montré que Pasteur utilisait le mot « molécule » avec une acception proche de celle qu'avait donnée Haüy [12], quand il proposait que les cristaux étaient des empilements de « molécules intégrantes », ayant généralisé l'observation selon laquelle un petit cristal rhomboédrique qui s'était cassé avait fait apparaître un cristal rhomboédrique plus petit.

C'est ce que l'on détecte notamment dans [13], quand Pasteur écrit que Haüy « *admettait très-bien que deux substances de même composition chimique [il s'agit ici de composition chimique élémentaire, c'est nous qui précisons] pouvaient avoir des formes cristallines différentes. Ce qu'il n'admettait pas, et ce qui lui semblait inconcevable, c'est que des substances ayant la même composition chimique, et dont l'arrangement moléculaire des atomes élémentaires était le même [ici, c'est Pasteur qui souligne], eussent la même forme cristalline.* » La fin de cette citation montre nettement combien il serait erroné de croire que Pasteur put — comme ses contemporains — avoir une idée claire de la notion d'atome ou de molécule à l'époque que nous considérons ici. Cela se retrouve dans « *On peut donc très-bien, selon moi, jusqu'à preuve du contraire, admettre que cette variété de baryto-calcite n'est qu'une variété de baryte carbonatée unie par accident atome par atome au carbonate de chaux* » [13,14] : le mot « atome » ne peut désigner qu'une partie élémentaire. De même pour le

passage suivant : « *Je pense dès lors qu'il est impossible de douter qu'un certain groupe moléculaire reste constant dans tous ces sels; que l'eau de cristallisation, que les bases, reléguées aux extrémités de ce groupe, le modifient à ces extrémités seulement, ne touchant qu'à peine, et dans la mesure de la différence des angles observés entre les facettes, à l'arrangement moléculaire central. Assurément je ne fais que confirmer ici cette opinion que tous les chimistes énonceraient, savoir qu'entre tous les sels d'un même acide, il y a quelque chose de commun. Ces faits, cependant, nous montrent, en outre, l'étroite relation qui existe entre la forme cristalline et la constitution moléculaire, et le jour que l'on peut jeter, par les études cristallographiques, sur l'arrangement des atomes* » [15,16]. Cette citation pose la question de savoir comment Pasteur et ses contemporains imaginaient les organisations à très petite échelle [10,17–21] : dans une recherche sur les évolutions intellectuelles de Pasteur, cette question s'impose évidemment, notamment parce que les chimistes français, dont Pasteur [22], étaient férus des écrits d'Antoine Laurent de Lavoisier, lequel, reprenant Condillac, avait insisté sur l'importance de la nomenclature en chimie [23].

Profitons de cette dernière citation pour observer que, si l'on utilise la terminologie moderne, alors il est exact que la cristallographie donne des informations sur l'arrangement des atomes; en revanche, il serait anachronique de voir dans la fin de la phrase de Pasteur la préfiguration des travaux de William Henry Bragg (1862–1942) et de William Lawrence Bragg (1890–1971) en 1915, puisque les rayons X ne furent découverts qu'en 1895 par Wilhelm Konrad Röntgen (1845–1923) [24].

Certains ont considéré comme « remarquable que, sans l'idée claire d'atomes et de molécules, on ait pu imaginer que la chiralité moléculaire [Pasteur parle, lui, de « dissymétrie optique » ou de « dissymétrie moléculaire »] ait été le résultat d'arrangements hélicoïdaux d'objets dans les cristaux », et ils évoquent des textes — postérieurs au dédoublement des tartrates — où Pasteur discute une organisation tétraédrique [25,26], mais il est anachronique de penser que Pasteur avait correctement compris que certains groupes chimiques (au sens moderne) formaient des motifs tétraédriques, car cette idée ne fut introduite que plus tard, par Joseph Achille Le Bel (1847–1930) et Jacobus Henricus van't Hoff (1852–1911), et cette fois avec une idée moderne d'atomes et de molé-

cules [10]. En outre, la « dissymétrie moléculaire » n'est pas le résultat d'arrangements « hélicoïdaux » des atomes, ni avec l'acception pastoriennne, ni avec l'acception moderne du mot « atome » [1].

Dans les idées que Pasteur devait considérer pour ses interprétations, il y avait cette différence entre les composés organiques et les composés minéraux, identifiée par Biot [4,9], mais aussi cet étonnement que le quartz fasse tourner le plan de polarisation, d'une part, tandis que l'« acide paratartrique » (ou acide racémique) et ses sels ne le fassent pas. Pasteur écrivit ainsi, en 1850 [14] : « *La cause qui produit l'hémiédrisme peut avoir deux origines distinctes. Elle peut résider dans la molécule chimique elle-même, et se transporter à toutes les combinaisons de cette molécule. C'est ce qui a lieu pour l'acide tartrique et l'acide lévoroécémique. La dissymétrie de la forme [du cristal] peut, d'autre part, n'être qu'une conséquence du mode d'agrégation des molécules dans le cristal, ce qui a lieu probablement dans le quartz. Or, dans ce dernier cas, la structure cristalline une fois détruite, il n'y a plus de dissymétrie, il n'y a plus de phénomène de polarisation rotatoire possible, et la substance, à l'état de dissolution ne peut dévier le plan de polarisation de la lumière. Elle le déviara à l'état cristallisé. Dans le cas même où la dissymétrie existerait dans la molécule chimique, par suite d'un arrangement spécial des atomes dans cette molécule, il pourrait arriver que la substance ne la déviât pas à l'état de dissolution.* »

Dans cet extrait, la « molécule chimique » semble être la « molécule intégrante » de Haüy, une petite entité conjecturée et mal comprise à l'époque, comme on l'a signalé précédemment et dans [1]. Quant à l'arrangement des « atomes », il ne peut donc s'agir non plus de la notion actuelle, malgré l'apparence de sens que prend la phrase *a posteriori*. Relue sans anachronisme, cette phrase contient des termes trop flous pour être considérée comme « presciente » [2, 27,28].

Finalement le principal mérite de Pasteur, de ses années de thèse à la publication du dédoublement des tartrates, est son activité scientifique particulièrement soutenue, même s'il se répète largement, de publication en publication [1]. Sa capacité de synthèse doit également être observée, ce que montre notamment son article du 20 mars 1848 [13], où sont cités les travaux de Laurent et d'autres, tels Gabriel Delafosse (1796–1878), qui fut élève de Biot et professeur de Pasteur : dans ce texte, sont analysées

les formes cristallines de « toutes les substances dimorphes » alors connues de lui et de Delafosse, à savoir soufre, carbonate de calcium (aragonite), « baryto-calcite », « nitrate de potasse », « nitrate de soude », « sesquioxyde de fer », sulfure de cuivre, sulfure d'argent, « sulfate de potasse », iodure de mercure, « mésotypes », micas, « sulfotricarbonate de plomb », sulfate de nickel, séléniate de zinc, grenat, idocrase, chlorure de naphthaline, « chlorure de naphthaline monochlorée », pyrite, acide arsénieux, « acide titanique ».

Dans le mémoire du 22 mai 1848 [4], ce sont les « tartrates » et les « paratartrates » qui sont essentiellement considérés, mais le jeune scientifique cherche des généralisations fécondes : « *On dira, et avec juste raison : Toutes les substances organiques qui dévient le plan de polarisation lorsqu'elles sont dissoutes jouiront donc de l'hémiédrie. J'aurais beaucoup désiré ne présenter ce travail à l'Académie qu'après avoir examiné les bases organiques, le camphre et d'autres substances. Mais ici on rencontre de grandes difficultés pour la recherche de l'hémiédrie. La beauté des cristaux des tartrates, leur grosseur, m'a servi considérablement. Cependant j'ai pu facilement étudier le sucre candi, et je puis annoncer, d'après mes propres recherches, que cette substance est hémiédrique, et jouit à un haut degré de la pyro-électricité polaire. C'est même par l'étude de cette dernière propriété que j'ai été assuré de l'hémiédrie, dont je me suis rendu compte ensuite par l'observation attentive de la forme cristalline. Postérieurement, j'ai trouvé que cette détermination avait été déjà faite il y a longtemps par le Dr Hankel.* »

A ce stade, Pasteur était passé de l'étude morphologique des cristaux, à l'étude des rotations éventuelles du plan de polarisation qu'ils induisaient, ce qui l'avait conduit mieux caractériser l'hémiédrie des tartrates. C'était une voie qui était apparue féconde, et qu'on le voit suivre dans ses travaux ultérieurs.

2. L'après 1848

En avril 1849, alors qu'il poursuit ses études des tartrates, Pasteur annonce avoir découvert qu'un sel de l'acide formique est hémiédrique [13,29] : « *En terminant, j'annoncerai à l'Académie un résultat qui semble offrir beaucoup d'intérêt. J'ai trouvé le double caractère hémiédrique dans un autre sel organique, le formiate de strontiane. Ce sel cristallise en prismes*

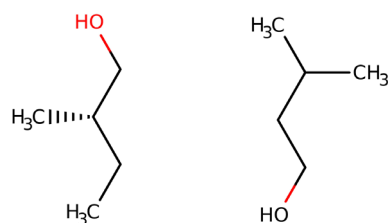


FIGURE 2. Les principaux alcools amyliques explorés par Pasteur : le (-)-(S)-2-méthylbutan-1-ol, optiquement actif, et le 3-méthylbutan-1-ol, optiquement inactif [28,31].

droits à base rhombe, portant des facettes hémiédriques sur les arêtes de base, et qui conduisent à deux tétraèdres identiques, mais inverses [souligné par Pasteur]. » Puis, à la fin de cette même année, Biot informa Pasteur que l'« alcool amylique », produit lors de la fermentation de la fécule de pomme de terre, déviait le plan de polarisation de la lumière [30]. Pasteur signale des difficultés à caractériser physiquement le « composé », au-delà des déterminations de la composition élémentaire, et cela se comprend aujourd'hui, car il existe 12 composés isomères ayant la formule générale $C_5H_{11}OH$ (voir la Figure 2) [31].

Si la fermentation apparaît ainsi dans le champ d'études scientifiques de Pasteur, il n'est pas certain que cela ait changé immédiatement le cours de ses travaux expérimentaux, car ses publications de 1849 restent consacrées aux acides tartriques et aux tartrates; d'ailleurs, pendant longtemps, Pasteur resta attaché à sa réussite de 1848 et en chercha des prolongements directs [30,32].

Cette observation est historiquement importante, car certains ont vu dans les études des alcools amyliques des raisons pour lesquelles, quelques années plus tard, Pasteur quitta progressivement la physico-chimie des cristaux pour les études de la fermentation, puis de la microbiologie, tandis que d'autres proposaient que la transition soit plutôt due à l'intérêt de Pasteur pour des problèmes industriels, quand il fut nommé à Lille en 1854 [26]. Nous prendrons parti plus loin à ce propos.

En 1850, Pasteur continue donc de s'intéresser aux acides tartriques et aux tartrates de « chaux » (le terme de Pasteur est ici conservé, alors que, ici par exemple, on dirait aujourd'hui « calcium », tout

comme on dirait potassium, sodium, ammonium, etc. dans ce qui suit), de « potasse », de « soude », d'« ammoniacque », « émétique de potasse », « émétique d'ammoniacque » [33], mais il étend ses travaux à d'autres composés organiques, et cela est précisément une piste féconde, puisque le vivant est source de chiralité, à défaut d'avoir l'apanage de faire tourner le plan de polarisation de la lumière [34] : « *Les faits que j'ai recueillis cette année se rapportent à l'asparagine, à l'acide aspartique, à la combinaison du glucose avec le sel marin, et au formiate de strontiane. [...] En examinant la forme cristalline de l'asparagine, j'ai reconnu d'une manière indubitable que tous les cristaux de cette substance sont hémiedriques. L'hémiedrie est, en outre, non superposable. Il était donc probable que cette substance devait jouir de la propriété rotatoire, et c'est en effet ce que l'expérience a confirmé. [...] Les relations qui unissent l'asparagine à l'acide aspartique, indiquaient l'existence probable de la propriété rotatoire dans l'acide aspartique. En effet, l'acide aspartique dévie le plan de polarisation des rayons lumineux, et son pouvoir rotatoire a de grandes analogies avec celui de l'asparagine. [...] Enfin, les recherches récentes des chimistes tendant à faire admettre que l'asparagine est l'amide de l'acide malique, j'étais conduit à rechercher le pouvoir rotatoire dans l'acide malique et les malates. L'expérience a encore répondu à mon attente. L'acide malique, et les sels qui en dérivent, ont la propriété de dévier le plan de polarisation des rayons lumineux; et j'ai retrouvé l'hémiedrie non superposable dans plusieurs malates. Mais il est un fait sur lequel je veux surtout insister à propos de l'acide malique. Cet acide offre, dans les particularités de son pouvoir rotatoire, des analogies très grandes avec les acides tartriques droit et gauche; et ces analogies conduisent naturellement à penser qu'il existe d'intimes relations d'arrangements moléculaires dissymétriques, entre l'acide malique et l'un ou l'autre des deux acides tartriques. Il est très vraisemblable qu'il doit exister, entre l'acide malique et l'un des deux acides tartriques, droit ou gauche, un groupement moléculaire commun, avec la modification que peut apporter, dans ce groupement, la différence de composition de ces acides [c'est l'auteur qui souligne].* »

Commentons ce passage en observant que l'asparagine n'est pas l'amide de l'acide malique (l'atome d'azote ne remplace pas l'atome de carbone stéréogénique) (voir la Figure 3), mais, surtout, que

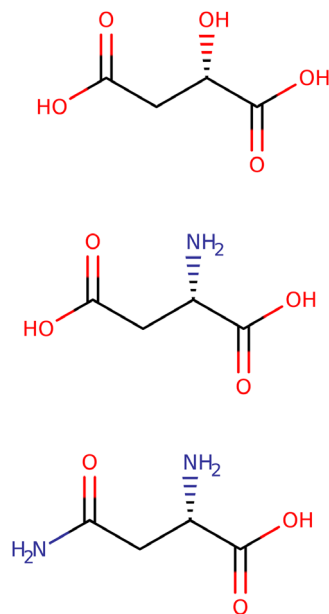


FIGURE 3. L'acide malique, l'acide aspartique et l'asparagine (ne sont représentées ici que les formes L).

l'hypothèse de « groupement moléculaire commun » entre les acides tartriques et les acides maliques n'est pas la cause de la communauté de propriétés optiques; c'est plutôt la tétravalence du carbone, et l'organisation tétraédrique de ses substituants, laquelle conduit à la chiralité. Évidemment, le signalement de ces erreurs ne peut être une critique de Pasteur, car les idées sur la notion de radical étaient encore très discutées; elles avaient été révisées par Laurent vers 1844, à partir de la théorie du dualisme électrochimique de Dumas [35], et c'est seulement en 1860 — c'est-à-dire l'année du colloque des chimistes de Karlsruhe — qu'Auguste Cahours (1813–1891) s'autorisa à écrire [36,37] : « *On donne le nom de radicaux à des êtres particuliers dont la nature complexe peut être mise en évidence à l'aide de forces physiques ou par l'intervention des réactifs, mais qui, bien que formés de plusieurs éléments, présentent les caractères des corps simples et remplissent des fonctions exactement semblables. Ce sont, en un mot, des composés qui possèdent la propriété de former avec les corps simples des combinaisons entièrement analogues à celles que produisent ces derniers par leur union mutuelle.* » À cette époque, Cahours observait que certains radicaux avaient été isolés : le cyanogène, le

cacodyle, etc., tandis que d'autres « *n'ont à cette heure qu'une existence purement hypothétique* » : le méthyle, l'éthyle, l'acétyle, le benzoïle, l'ammonium, etc.

Sur sa lancée, Pasteur publie le 30 septembre 1850 ses résultats d'étude du formiate de strontiane, de l'acide aspartique et d'aspartates, de l'asparagine, de l'acide malique, des malates, de l'acide fumarique et des fumarates, de l'acide maléique, du « *glucosate de sel marin* » [38]. Comme pour d'autres articles antérieurs, il publie des paragraphes quasi identiques dans plusieurs articles successifs, conservant les termes « atomes » ou « molécules » pour des acceptions de son temps :

« Pendant très longtemps on ignore complètement quelle pouvait être la cause de cette dissymétrie de la forme cristalline. Il n'existe qu'un seul travail, celui de M. Delafosse, où, pour la première fois, on ait essayé d'établir que ce phénomène de l'hémiédrie tenait à la constitution intime du cristal. Pour rendre compte du phénomène, M. Delafosse s'arrête à la structure interne, à la disposition des molécules physiques, sans aller jusqu'au mode d'arrangement des atomes dans la molécule chimique. » Pasteur était trop précis pour ne pas être conscient du rapprochement, dans la fin de cet extrait, entre les deux expressions « molécules physiques » et « molécule chimique », mais il n'y a pas, à notre connaissance, de discussion de sa part de cette différence. On en est réduit à rapprocher le premier terme des textes de Haiüy (les « molécules intégrantes »), et à associer le second aux explorations des chimistes, sans que la relation entre les deux termes puisse être explicitée, à cette époque.

Les conclusions du texte de 1851 sont quasiment mot à mot celles de 1850 : « *Les faits précédents conduisent à supposer que l'hémiédrie du formiate de strontiane ne tient pas à l'arrangement des atomes dans la molécule chimique, mais à l'arrangement des molécules physiques dans le cristal total.* » Cette observation conforte l'hypothèse que nous venons de faire.

Évidemment la question de l'activité optique des corps est loin d'être résolue, ce qui motive que Pasteur continue ses études [39] : « *Or on n'a jamais, jusqu'à ce jour, donné naissance, par les procédés des laboratoires, à une substance ayant une action sur le plan de polarisation en partant de composés qui ne possédaient pas eux même cette faculté.* » Ici, on trouve un écho de ses idées sur l'activité optique des composés du vivant.

Cette même année, Pasteur approche à nouveau la question des fermentations : partant de cristaux produits par Victor Dessaignes (1800–1885), un receveur de Vendôme qui faisait de la chimie dans un laboratoire personnel [40], il ne retrouve pas l'activité optique des cristaux « naturels ». Or ces cristaux avaient été obtenus par fermentation du fumarate d'ammonium en acide aspartique [41]. Pis, l'activité optique de l'« acide aspartique » dépendait du pH : dextrorotatoire à pH élevé, lévoro-rotatoire à faible pH.

Pour autant, Pasteur poursuit ses études de divers composés organiques, convaincu de l'importance de la découverte qu'il aurait faite avec les acides tartriques et les tartrates : « *Aujourd'hui nous voyons que les combinaisons actives sur la lumière polarisée peuvent être assez peu altérées dans leur groupement moléculaire constitutif pour conserver, sans exception, toutes leurs propriétés chimiques, en perdant seulement, dans leurs molécules constituantes, cette dissymétrie spéciale qui produit le caractère droit ou gauche. [...] L'ensemble de ces quatre particularités, qui forment autant d'exceptions aux lois ordinaires du phénomène rotatoire, ne s'est présenté encore dans aucune substance. Or l'acide malique actif m'a offert ces mêmes particularités d'une manière plus saillante même que l'acide tartrique.* »

À l'époque, il n'a pas trouvé l'acide mésotartrique, puisqu'il en conjecture l'existence [1] : « *Il y a aussi de fortes raisons de croire qu'il peut exister un acide tartrique correspondant à l'acide malique inactif. Cet acide serait neutre sur la lumière polarisée comme l'acide racémique, mais différerait de ce dernier par sa constitution moléculaire, et ne pourrait être dédoublé en deux acides tartriques, droit et gauche.* »

3. 1852 : Nommé à Strasbourg

Quand Pasteur est nommé à l'université de Strasbourg, en 1852, il continue de publier rapidement, et toujours avec sa manière fleurie, classique à l'époque [1], mais surtout de façon très redondante, d'article en article : dans une communication de 1852 [42], on retrouve les mêmes phrases que dans les textes précédents.

C'est l'époque où Mitscherlich lui signale la présence, en Saxe, d'une usine qui aurait produit industriellement le mélange racémique d'acides tartriques [43]. Désireux de gagner le prix de la Société de pharmacie de Paris, Pasteur part pour la Saxe,

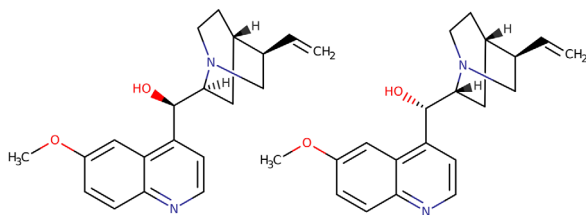


FIGURE 4. La quinine ((*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-(6-méthoxyquinolin-4-yl)méthanol) et la quinidine ((*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-(6-méthoxyquinolin-4-yl)méthanol).

mais, une fois sur place, il constate que la fabrication ne forme plus le mélange racémique depuis que l'usine a changé de fournisseur de tartre (du tartre du vin, à ne pas confondre avec le carbonate de calcium [1]). Il visite les carrières et conclut que le problème résulte du raffinage : le racémique est éliminé [43].

Cette même année, il continue ses études de la quinine, de la cinchonine et de la quinidine, observe que la quinine est faite de deux isomères, comme la cinchonine, mais il ne comprend pas que la quinidine n'est que l'isomère dextrogyre de la quinine. Il observe que, au soleil, les solutions de ces composés changent de couleur, de sorte qu'il en vient à chauffer volontairement divers composés, à la recherche d'un effet sur l'activité optique (voir la Figure 4). Il nomme « quinicine » la quinine chauffée et espère avoir trouvé un nouveau médicament, mais les tests cliniques, à l'Hôpital de la charité, à Paris, sont un échec [44].

Surtout, à Strasbourg, il poursuit ses études de l'activité optique, explorant tous les échantillons des collections de la Faculté, et se convainc que les minéraux et les substances chimiques produites artificiellement en laboratoire seraient dominés par la symétrie, et que les seuls corps qui dévient le plan de polarisation de la lumière proviendraient de végétaux et d'animaux : le pouvoir rotatoire différencierait l'animé de l'inanimé, la vie de ce qui n'en est pas [42].

A l'époque, et notamment grâce à Biot, de nombreux composés organiques optiquement actifs avaient été identifiés [45], tels que l'amygdaline, divers sucres, des huiles essentielles, l'acide mandé-

lique (nommé alors « amygdalique »), le camphre, la morphine, la strychnine, la brucine, la cinchonine, la quinine, l'albumine, etc. Les composés actifs connus étaient donc majoritairement organiques, à l'exception notoire du quartz, mais ce dernier perdait son activité optique à l'état fondu. Et Pasteur d'émettre une hypothèse « universelle » qu'il conservera longtemps [44] : « Au moment de leur regroupement, les atomes élémentaires [l'expression seule suffit à montrer, à nouveau, combien la notion d'atome était différente de la nôtre] sont soumis à une influence dissymétrique et, comme toutes les molécules organiques qui ont pris naissance dans des circonstances analogues sont identiques, quelles que soient leur origine et le lieu de leur production, cette influence doit être universelle. Elle embrasserait le globe terrestre tout entier. A elle serait due la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels des végétaux, produits que nous retrouvons chez les animaux à peu près sans altération, et où elle joue un rôle mystérieux duquel nous n'avons encore aucune idée. L'univers est un ensemble dissymétrique, et je suis persuadé que la vie, telle qu'elle se manifeste à nous, est fonction de la dissymétrie de l'univers ou des conséquences qu'elle entraîne ».

Dans son texte où il présente en détail ses investigations sur les acides tartriques, Pasteur fait état des pratiques qui conduisent au racémique sans les comprendre, signalant d'ailleurs plusieurs fois que les eaux-mères ont attendu plusieurs années. Puis, tandis qu'il publie des notes sur la quinidine, la strychnine, la quinine, la quinoïdine, le mystère du mélange racémique continue de le préoccuper [46,47] : « D'ailleurs, on doit regarder l'ensemble des faces hémihédriques d'un cristal comme l'une des nombreuses formes secondaires que peut toujours revêtir une substance quelle qu'elle soit. C'est que cette identité absolue pour tout ce qui n'est pas hémihédrie et sens du phénomène rotatoire [des tartrates] n'existe qu'autant que les deux acides tartriques sont unis à des combinaisons inactives sur la lumière polarisée. Mais les place-t-on, eux ou leurs dérivés, en présence de produits qui ont une action moléculaire quelconque sur le plan de polarisation, alors toute identité cesse d'avoir lieu. »

4. Le basculement à Lille

Le passage aux études des fermentations intervient à Lille, après que Pasteur a été nommé doyen de la

nouvelle faculté des sciences, en 1854. Certains ont dit que Pasteur aurait été conduit à étudier les fermentations en raison des activités industrielles de la région lilloise (fabrication d'alcool ou brasserie); d'autres ont supposé que Pasteur aurait été conduit aux études des fermentations par ses études de l'« alcool amylique » [48–50]. Nous pensons qu'il n'y a pas lieu de choisir entre ces deux explications, car elles ne s'excluent pas : l'activité scientifique se fonde sur un ensemble de conditions, matérielles et intellectuelles; et la lecture des publications de Pasteur fait penser, en outre, qu'il avait déjà tant défriché le terrain de la chiralité qu'il avait pu juger de bonne stratégie scientifique d'envisager des questions nouvelles, afin de résoudre ou d'abandonner un problème qui résistait aux explorations.

Certes, autour de Lille, les industries agricoles et alimentaires étaient essentielles, avec notamment des fermentations alcooliques à partir de betteraves, mais aussi les brasseries [50–52]. Lors de la nomination de Pasteur, le ministre de l'instruction publique avait insisté sur les applications des sciences, en soutien aux industries de la région : « *Je n'ai pas besoin, Monsieur, de vous rappeler toute l'importance qui s'attache au succès de cette nouvelle Faculté des sciences placée dans une ville qui est le centre le plus riche de l'activité industrielle dans le nord de la France* » [53]. En conséquence, Pasteur fit des efforts pour que les étudiants n'aient pas seulement une formation théorique, mais également des connaissances technologiques et techniques : il organisa des visites d'usines [48,54] et traita dans ses cours des phénomènes qui avaient lieu lors de la fermentation du jus de betterave [55]. C'est là le versant de ce que je nomme l'« hypothèse lilloise » de son évolution scientifique. Toutefois ce changement de lieu de travail, qui conduisit à l'étude de composés organiques, rejoint aussi l'« hypothèse universelle ». Il n'y a pas lieu d'opposer ces possibilités; au contraire, il y avait pour Pasteur une sorte de double évidence à évoluer vers les études des fermentations.

Ce qui est certain, c'est que peu après le début des cours de l'année universitaire 1856–1857, à l'automne, le père d'un des étudiants, M. Bigo, fabricant d'alcool à partir de jus de betteraves, soumit à Pasteur des difficultés de production : l'alcool obtenu à partir des betteraves était acide, de mauvaise qualité, et les cuves de fermentation avaient une odeur « fétide » [43]. Pasteur accepta d'étudier le problème,

et se trouva directement confronté à la question des fermentations [26,51,56]. Des indications factuelles de cet épisode figurent dans ses cahiers de laboratoire : on y trouve le nom de Bigo et le nom de la rue où se trouvait l'usine de ce dernier (à savoir la rue d'Esquermes, et non d'Esquermay comme cela a été écrit) [26,50]. En outre, on sait que, en décembre 1856, Marie Pasteur, l'épouse de Pasteur, écrivit à son beau-père : « *Louis continue à travailler avec ardeur. Il est plongé maintenant dans le jus de betterave jusqu'au cou. Il passe ses journées dans une fabrique d'alcool* » [57].

Pasteur identifia l'acide lactique comme un des produits qui nuisaient à la qualité des préparations de Bigo, et c'est ainsi qu'il fut conduit aux études de la fermentation lactique, ce dont il fit des parties de son cours [51] : le 2 février 1857, les trois premières lignes sont « *Suite de l'étude de la fermentation. Le phénomène nous est connu dans ses conditions principales. Son importance exige plus de détails* » [26]. C'est là non plus une hypothèse « amylique » ni « universelle », mais une hypothèse « lactique », qui n'est que secondairement « lilloise ».

Ce qui est certain, aussi, c'est que c'est de cette époque lilloise (1855–1857) que datent deux articles sur l'alcool amylique [14]. Le premier, déjà évoqué [30], est un petit résumé des travaux présentés à l'Académie des sciences en 1855 : Pasteur y décrit la composition et la purification d'échantillons commerciaux d'« alcool amylique », indiquant dans le résumé que l'alcool amylique commercial est un mélange de deux isomères très semblables, voire indiscernables chimiquement ou physiquement. À la fin de son article, Pasteur écrit que son intérêt pour ces composés est né de considérations cristallographiques : les deux alcools sont liquides dans les conditions ordinaires, mais il avait préparé une série de dérivés qui cristallisaient et trouvé que les dérivés de l'alcool optiquement actif violaient ses lois [28,57,58]. Découvrant une réfutation des théories qu'il avait lui-même proposées, Pasteur a dû être ébranlé, et il n'est pas certain que, avec les résultats expérimentaux dont il disposait alors, il ait pu imaginer comment il pouvait réconcilier des faits contradictoires.

Ce qui n'est guère évoqué par les historiens qui se sont intéressés à la fermentation dans l'œuvre de Pasteur [26,50], c'est que Pasteur s'intéressa aussi au lactose, cette même année 1856 [58] :

« Lorsque Kirchhoff, membre de l'Académie de Saint-Pétersbourg, eut publié la découverte si remarquable de la transformation de l'amidon en matière sucrée, Vogel essaya l'expérience de Kirchhoff sur le sucre de lait. Il fit bouillir 100 grammes de sucre de lait avec 400 grammes d'eau et 2 grammes d'acide sulfurique, pendant quelques heures, en ajoutant de temps en temps un peu d'eau pour remplacer celle qui s'évaporerait par l'ébullition. La liqueur, saturée par la craie, évaporée à l'étuve, donna un sirop brun, épais, qui se prit en masse cristalline au bout de quelques jours ». Et il ajoute : « Cette matière, analogue à la cassonade, a une saveur bien plus sucrée que n'est une dissolution aqueuse la plus concentrée de sucre de lait. Ce goût excessivement sucré a fait soupçonner qu'il s'était formé du véritable sucre, propre à donner naissance à la fermentation alcoolique. En effet, à peine avait-on introduit ce produit, sous des circonstances favorables, avec la levure de bière, que la fermentation alcoolique s'est établie de la manière la plus vive, tandis que le sucre de lait ne fermente jamais. [...] Tel est le sucre qui, avec de grandes apparences de raison sans doute a été pris pour du sucre de fécule; et, à toutes les époques, les idées physiologiques émises sur le sucre de lait ont eu pour base la prétendue transformation de ce sucre en sucre de fécule. Mais, en réalité, le sucre de lait modifié par les acides est tout autre que le glucose. Je propose de le nommer lactose. On réserverait le nom de sucre de lait ou de lactine pour le sucre cristallisable du lait. »

Ici, la confusion du lactose avec le galactose ne doit pas conduire à ne pas repérer qu'apparaissent à nouveau des questions de fermentation.

Cela précède le second mémoire, consacré aux alcools amyliques, où Pasteur examine la question cristallographique ainsi posée, et où il écrit ne pas parvenir à induire l'hémiédrie cristalline. Il conclut que l'hémiédrie cristalline n'est pas une manifestation nécessaire de la « dissymétrie moléculaire » [30,59]. Notons pour terminer que ce dernier article évoque « l'arrangement atomique des molécules », ce qui nous donne une indication supplémentaire pour analyser les conceptions structurales de Pasteur à cette époque.

En 1857 et 1858, Pasteur s'explique sur la question des fermentations, nouveau champ qu'il substitue partiellement au premier [60-62] : « Je crois devoir indiquer en quelques mots comment

j'ai été conduit à m'occuper de recherches sur les fermentations. [...] On s'étonnera peut-être de me voir aborder un sujet de chimie physiologique bien éloigné en apparence de mes premiers travaux. Il s'y rattache néanmoins très directement. Dans l'une de mes dernières communications à l'Académie, j'ai établi que l'alcool amylique, contrairement à ce que l'on avait cru jusqu'alors, était une matière complexe formée de deux alcools distincts, isomères, l'un déviant à gauche le plan de polarisation, l'autre dépourvu de toute action. [...] Je résolus dès lors de faire une étude approfondie des deux alcools amyliques, de déterminer, s'il était possible, les causes de leur production simultanée et leur véritable origine, sur laquelle certaines idées préconçues me portaient à partager l'opinion commune. [...] Si [l'alcool amylique], lorsqu'il est actif, avait le sucre pour origine, comme tous les chimistes l'admettent, son action optique serait empruntée à celle du sucre. C'est ce que je répugne à croire dans l'état actuel de nos connaissances. [...] Le groupe moléculaire de l'alcool amylique est trop distant de celui du sucre pour que, s'il en dérive, il en retienne une dissymétrie d'arrangement de ses atomes. Je le répète, ce sont là des idées préconçues. Elles suffisaient cependant pour me déterminer à étudier quelle pouvait être l'influence du ferment dans la production des deux alcools amyliques. Car on voit toujours ces alcools prendre naissance dans l'opération de la fermentation, et c'était là une invitation de plus à persévérer dans la solution de ces questions. »

Il ajoute également : « J'ai été conduit à m'occuper de la fermentation à la suite de mes recherches sur les propriétés des alcools amyliques et sur les particularités cristallographiques fort remarquables de leurs dérivés. [...] Je me propose d'établir dans la première partie de ce travail que, de même qu'il existe un ferment alcoolique, la levure de bière, que l'on trouve partout où il y a du sucre qui se dédouble [un mot important pour l'histoire de l'atomisme, puisque c'est le même que celui qui était utilisé pour la séparation des acides tartriques du racémique, mais qui a ici un sens différent, en langage moderne] en alcool et en acide carbonique, de même il y a un ferment particulier, une levure lactique toujours présente quand du sucre devient acide lactique, et que, si toute matière plastique azotée peut transformer le sucre en cet acide, c'est qu'elle est pour le développement de ce ferment

un aliment convenable. [...] Voyons maintenant les caractères de cette substance dont la production est corrélative des phénomènes compris sous la dénomination de fermentation lactique. [...] Au microscope, elle est formée de petits globules ou de petits articles très-courts, isolés ou en amas, constituant des flocons irréguliers».

On ne discutera pas ici de la controverse sur la nature des fermentations, et le rôle des micro-organismes ou de ferments inanimés, mais on soulignera que, dans ce débat scientifique, Pasteur fonde ses points de vue sur son hypothèse « universelle » du vivant, comme l'indique la suite du texte : « *Tels ont été pour moi l'occasion et le motif d'expériences nouvelles sur les fermentations. Mais, comme il arrive souvent en pareille circonstance, mon travail s'est agrandi peu à peu et a dévié de sa première direction; de telle sorte que les résultats que je publie aujourd'hui paraissent étrangers à mes études antérieures. La liaison se montrera plus évidente dans ceux qui suivront. J'espère pouvoir ultérieurement mettre en rapport les phénomènes de la fermentation et le caractère de dissymétrie moléculaire propre aux substances organiques* ».

Autrement dit, il y a une continuité entre ses expériences sur les cristaux et ses études des levures, et le fil conducteur est la dissymétrie [60]. D'ailleurs, au lieu d'adopter une interprétation historique qui risquerait d'être fautive parce qu'excessivement tranchée, comment ne pas rappeler prudemment [63] que les textes où Pasteur évoque la « dissymétrie moléculaire » se sont progressivement éloignés des comptes rendus expérimentaux et pour devenir des mises en ordre de travaux? Cela a conduit Geison à des positions tranchées, quand il a détecté des différences entre notes, cahiers et publications de Pasteur [50].

En tout cas, Pasteur commence par obtenir l'acide tartrique gauche à partir du racémique, preuve que ses préoccupations de chiralité ne sont — évidemment — pas éloignées. Puis, en 1858 [64], il montre que l'acide succinique est « *un produit normal, nécessaire, de la fermentation alcoolique* » [65] : « *Après quelques jours de fermentation, le liquide primitivement inactif [du racémique] possède un pouvoir rotatoire à gauche sensible, et ce pouvoir augmente progressivement à mesure que la fermentation se continue, de manière à atteindre un maximum. La fermentation est alors suspendue, Il n'y a plus*

trace d'acide droit dans la liqueur, qui, évaporée et mêlée à son volume d'alcool, donne immédiatement une abondante cristallisation de tartrate gauche d'ammoniaque. Voilà sans doute un excellent moyen de préparer l'acide tartrique gauche ».

La lecture des mémoires de cette époque révèle que ce sont les capacités de chimiste de Pasteur qui permettent ses études innovantes des fermentations : Pasteur part, certes, d'études de la fermentation de l'acide lactique (lait aigri), parce que les travaux sur ce thème sont rares, contrairement à ceux de la fermentation alcoolique et qu'aucune levure lactique n'a été découverte, mais il faut souligner que l'acide lactique est un sous-produit de l'alcool amylique optiquement actif. Et son hypothèse sur la chiralité de la vie continue de le mouvoir : « *Si l'on venait à me dire que, dans ces conclusions, je vais au-delà des faits, je répondrais que cela est vrai, en ce sens que je me place franchement dans un ordre d'idées qui [...] ne peuvent être irrémédiablement démontrées. [...] Il m'est avis, au point où je me trouve de mes connaissances sur le sujet, que quiconque jugera avec impartialité les résultats de ce travail et ceux que je publierai prochainement reconnaîtra avec moi que la fermentation s'y montre corrélative de la vie, de l'organisation de globules, non de la mort ou de la putréfaction de ces globules, pas plus qu'elle n'y apparaît comme un phénomène de contact, où la transformation du sucre s'accomplirait en présence du ferment sans rien lui donner, sans rien lui prendre.* » Ici, on observera qu'il y avait des considérations sur le vivant, dans les études des activités optiques, et des considérations sur le vivant avec la fermentation : c'est un pont qui doit manifestement retenir l'attention, pour comprendre la transition de la cristallographie à la biochimie.

Pasteur est alors lancé dans les études de la fermentation, maintenant la fermentation alcoolique, qu'il aurait initialement évitée tant elle avait été préalablement étudiée [66] : « *Je vous prie de vouloir bien annoncer à l'Académie un résultat curieux et très-inattendu. C'est la présence constante de la glycérine parmi les produits de la fermentation alcoolique* ». Il découvre d'abord [67] qu'il n'y a pas d'acide lactique dans la fermentation alcoolique; puis il s'attaque nommément à Justus von Liebig, en faisant observer que, contrairement à ce que dernier avait publié, il n'y a pas d'ammoniac dans la fermentation alcoolique [68].

5. Après 1860

En 1860, Pasteur est lancé dans les expériences sur les causes de la fermentation [69,70] quand il fait ses leçons à la Société chimique de Paris (aujourd'hui la Société chimique de France) [71] : il y insiste sur les questions de chiralité en relation avec les fermentations, comme dans les fermentations des acides tartriques. Il ne mentionne l'« alcool amylique » que pour dire qu'il avait découvert un tel alcool inactif, ce qui est le départ d'une série de composés. Nous proposons de voir, dans cette insistance sur la fermentation des acides tartriques, et pas sur l'alcool amylique, moins une volonté de reconstruire l'histoire qu'une manifestation d'un intérêt scientifique nouveau. D'ailleurs, dans une conférence qu'il fit à la Société centrale de médecine vétérinaire en 1880 [70], alors qu'il retraçait l'évolution de sa carrière, Pasteur ne dit rien de l'« alcool amylique » et il indique clairement que c'est l'observation du métabolisme énantiosélectif des acides tartriques par des micro-organismes qui l'avait dirigé vers les fermentations. Cette observation est intéressante, car elle montre le choix de Pasteur, parmi des causes multiples.

Parallèlement à l'exploration de la transition vers l'étude des fermentations, nous avons suivi jusqu'ici l'évolution du sens qu'avaient, pour Pasteur, les mots « atomes » et « molécules », mais qu'en pensait-il en 1860? Considérons trois extraits [71] :

- (1) « *Rappelez-vous la définition de l'espèce chimique que j'indiquais tout à l'heure : c'est la collection de tous les individus identiques par la nature, la proportion et l'arrangement des éléments. [...] Dans les corps isomères, la nature et la proportion sont les mêmes. L'arrangement seul diffère. Le grand intérêt de l'isomérisation a été d'introduire dans la science ce principe que les corps peuvent être et sont essentiellement différents par cela seul que l'arrangement des atomes n'est pas le même dans leurs molécules chimiques.* »
- (2) « *Les atomes de l'acide [tartrique] droit sont-ils groupés suivant les spires d'une hélice dextrosum, ou placés aux sommets d'un tétraèdre irrégulier, ou disposés suivant tel ou tel assemblage dissymétrique déterminé? Nous ne saurions répondre à ces questions.* »

- (3) « *Permettez-moi de représenter grossièrement, quoique au fond avec justesse, la structure du quartz et celles des produits organiques naturels. Imaginez un escalier tournant dont les marches seraient des cubes, ou tout autre objet à image superposable. Détruisez l'escalier, et la dissymétrie aura disparu. La dissymétrie de l'escalier n'était que le résultat du mode d'assemblage de ses marches élémentaires. Tel est le quartz. [...] Imaginez, au contraire, le même escalier tournant formé de tétraèdres irréguliers pour marches. Détruisez l'escalier, et la dissymétrie existera encore.* »

Les deux leçons datent du 20 janvier et du 3 février, tandis que le congrès de Karlsruhe eut lieu du 3 au 5 septembre : Pasteur, n'ayant pas exploré la question particulière des théories atomiques, n'avait pas de raison de changer de point de vue. D'ailleurs, ses termes restent mal fixés en 1863 [43] : « *Or les groupements atomiques qui composent les molécules de toutes les espèces chimiques sont des objets et des assemblages que nous trouvons autour de nous. A priori, donc, on peut croire qu'eux également doivent se partager en nos deux catégories : les groupements d'atomes qui ont un plan de symétrie et une image qui leur est superposable, et les groupements d'atomes qui n'ont pas de plan de symétrie et une image qui ne leur est pas superposable. En d'autres termes, il doit y avoir des groupes d'atomes symétriques et d'autres dissymétriques, c'est-à-dire des groupes droits et gauches, des groupes inverses les uns des autres. Ceux-ci, nous les connaissons : c'est, par exemple, le groupe tartrique droit et le groupe tartrique gauche. Il existe une foule de groupes d'atomes dissymétriques qui attendent encore la production artificielle ou naturelle de leurs inverses. Nous avons le sucre droit : nous ignorons l'existence du sucre gauche. Nous avons l'albumine gauche, nous ignorons l'albumine droite.* »

Ici Pasteur parle de « groupements d'atomes » ou de « groupes d'atomes », et non plus de « molécules », et il n'est pas clair de savoir quelle relation il fait entre entités. En 1874, dans une lettre adressée à Michel Eugène Chevreul (1786–1889), Pasteur évoque une « définition de l'espèce » (chimique) [72], mais les analyses présentées dans [1] indiquent que, même dans les années 1910, les idées restaient mal fixées à ce propos.

En tout cas, les idées initiales sur la « dissymétrie moléculaire » ne l'ont pas quitté, après son changement de champ de recherche, et elles motivent que, en 1871, soit 15 ans après avoir arrêté ses travaux sur la chiralité, il ait encore pu croire à une base universelle de la chiralité, et repris des expériences pour l'établir [73]. Il soutint cette idée en 1875 : « *Transformer un corps inactif en un autre corps inactif, qui a la faculté de se résoudre simultanément en un corps droit et son symétrique, n'est en rien comparable à la possibilité de transformation d'un corps inactif en un corps actif simple. C'est là ce qu'on n'a jamais fait; c'est là, au contraire, ce que la nature vivante fait sans cesse sous nos yeux* » [74].

En 1883, Pasteur continue de promouvoir son idée « universelle », physique, de l'origine de la chiralité [75] : « *Que faut-il faire pour imiter la nature? Il faut rompre avec vos méthodes, qui sont, à ce point de vue, surannées et impuissantes. Il faut chercher à faire agir des forces dissymétriques, recourir à des actions de solénoïde, de magnétique, de mouvement dissymétrique lumineux, à des actions de substances elles-mêmes dissymétriques. Lorsque, entraîné, enchaîné devrais-je dire, par une logique presque inflexible de mes études, j'ai passé des recherches de cristallographie et de chimie moléculaire à l'étude des ferments, j'étais tout entier à la pensée d'introduire la dissymétrie dans les phénomènes chimiques.* »

Ou encore : « *Ces expériences accusent la ligne de démarcation profonde entre le règne minéral et le règne organique, puisque pour imiter ce que fait la nature, c'est-à-dire préparer un corps droit ou un corps gauche, nous sommes contraints de faire intervenir des actions toutes particulières, des actions de dissymétrie. La ligne de démarcation dont nous parlons n'est pas une question de chimie pure et d'obtention de produits tels ou tels, c'est une question de forces; la vie est dominée par des actions dissymétriques dont nous pressentons l'existence enveloppante et cosmique. Je pressens même que toutes les espèces vivantes sont primordialement, dans leur structure, dans leurs formes extérieures, des fonctions de la dissymétrie cosmique. La vie, c'est le germe et le germe, c'est la vie. Or qui pourrait dire ce que seraient les devenir des germes, si l'on pouvait remplacer dans ces germes les principes immédiats, albumine, cellulose, etc., etc., par leurs principes dissymétriques inverses? La solution consisterait d'une part, dans la découverte de la génération spontanée [...] oui, il y a une séparation*

profonde entre le règne organique et le règne minéral. Cette ligne de démarcation a deux expressions : d'une part on n'a jamais fait un produit de synthèse, minéral ou organique [...] d'autre part, la dissymétrie préside aux actions chimiques qui donnent lieu aux principes immédiats essentiels de la vie végétale. »

Les tentatives de Pasteur de produire de la chiralité moléculaire par l'action de forces physiques n'aboutirent pas [51,73]. Pourtant il n'abandonna pas sa croyance dans le rôle de telles forces universelles dans la genèse de la chiralité moléculaire, et, même plus tard, il entreprit des expériences pour produire des composés optiquement actifs en utilisant des champs magnétiques, mais aucun facteur biologique [73]. Entre-temps, les études des fermentations l'avaient conduit à l'étude des micro-organismes, et à toutes les réalisations pour lesquelles il est justement célèbre : fermentation acétique, maladie du ver à soie, maladie du charbon, rage, etc.

Finalement l'examen des textes réunis ici montre comment des hypothèses fausses, fondées sur des théories insuffisantes, ont pu permettre à un scientifique remarquablement actif de progresser, d'accumuler des données expérimentales, qui, longtemps après qu'il s'était réorienté, ont été éclairées par des travaux d'autres scientifiques : les tétraèdres de Joseph Achille Le Bel (1947–1930) et de Jacobus Henricus Van't Hoff (1852–1911) n'avaient rien à voir avec ceux de Pasteur, mais ils donnèrent la possibilité de comprendre la « dissymétrie moléculaire », et de faire advenir les idées de « chiralité » [1]. En quelque sorte, Pasteur se justifie par anticipation à cet égard quand il réunit, en 1878, d'anciens travaux sur la « dissymétrie moléculaire » pour les publier sous le titre : « *Études de chimie moléculaire ou recherches sur la dissymétrie dans les produits organiques naturels* » (le livre ne fut pas achevé) [75]. Il y écrit : « *Mais, comme le dit quelque part Lavoisier, c'est le sort de tous ceux qui travaillent d'apercevoir un nouveau pas à faire sitôt qu'ils en ont fait un premier, et ils ne donneraient jamais rien au public, s'ils attendaient qu'ils eussent atteint le bout de la carrière qui se présente successivement à eux et qui paraît s'étendre à mesure qu'ils avancent pour la parcourir.* » C'est bien ce qu'il a fait.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] H. This, *N3AF*, 2021, **1**, 1-33.
- [2] H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, 2009, **A65**, 371-389.
- [3] C. Debru, Planet Vie, 2007, <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/themes-transversaux/l-interdisciplinarite-et-la-transdisciplinarite-dans-l-oeuvre-de>.
- [4] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 583-588.
- [5] C. deMilt, *Chymia*, 1953, **4**, 85-114.
- [6] J. Wisniak, *Educ. Chim.*, 2009, **20**, 166-175.
- [7] A. Laurent, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 632-635.
- [8] L. Pasteur, *Cr. Ac. Sci.*, 1849, **28**, 477-478.
- [9] L. Pasteur, *Cr. Ac. Sci.*, 1848, **26**, 535-538.
- [10] G. M. Fleck, *J. Hist. Ideas*, 1963, **24**, 106-114.
- [11] B. Fernandez, « Les deux hypothèses d'Avogadro en 1811 », Bibnum [En ligne], Chimie, mis en ligne le 15 février 2009, consulté le 18 juin 2022, <http://journals.openedition.org/bibnum/448>.
- [12] H. J. Haiüy, *Exposition abrégée de la théorie sur la structure des cristaux*, Cercle social, Paris, France, 1792.
- [13] L. Pasteur, *Ann. Phys. Chem.*, 1848, **3**, 267-295.
- [14] L. Pasteur, « Recherches sur les propriétés spécifiques des deux acides qui composent l'acide racémique, Oeuvres de Pasteur. », in *Tome premier : dissymétrie moléculaire* (L. P. Vallery-Radot, éd.), Masson et Cie, Paris, 1922, 86-120.
- [15] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 352-355.
- [16] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 583-588.
- [17] A. Metz, *Rev. Hist. Sci. Leurs Appl.*, 1963, **16**, 233-239.
- [18] S. H. Mauskopf, *Trans. Am. Philos. Soc.*, 1976, **66**, 1-81.
- [19] J. C. Compain, *Bull. Union Phys.*, 1992, **86**, 295-311.
- [20] A. Ladenburg, *Histoire du développement de la chimie depuis Lavoisier jusqu'à nos jours*, A. Hermann et fils, Paris, 1909.
- [21] H. Kubbinga, *Acta Crystallogr. A*, 2012, **A68**, 1-26.
- [22] L. Pasteur, « Études de chimie moléculaire, ou recherches sur la dissymétrie dans les produits organiques naturels », in *Oeuvres de Pasteur. Tome premier : dissymétrie moléculaire* (L. P. Vallery-Radot, éd.), Masson et Cie, Paris, 1922, 406-409.
- [23] A. L. de Lavoisier, *Traité élémentaire de chimie*, Cuchet, Paris, 1789.
- [24] W. C. Röntgen, *Ueber eine neue Art von Strahlen, Sonderdruck aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft*, Stahel'schen K. Hof Universitäts-Buch and Kunsthändler, 1895, <https://curiosity.lib.harvard.edu/catalog/36-990113695400203941>, 1-20 pages.
- [25] C. A. Russell, *The History of Valency*, Leicester University Press, Leicester, UK, 1971.
- [26] J. Gal, *Chirality*, 2008, **20**, 5-9.
- [27] J. Gal, *Nat. Chem.*, 2017, **9**, 604-605.
- [28] J. Gal, *Helv. Chem. Acta*, 2019, **102**, article no. e1900098.
- [29] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1849, **28**, 477-478.
- [30] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1855, **41**, 296-300.
- [31] H. D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle, *Food Chemistry*, Springer Verlag, Heidelberg, Allemagne, 2009, 220 pages.
- [32] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 12, **29**, 297-300.
- [33] H. Watts, *Dictionary of Chemistry*, Longmans, Green, and Co, Londres, UK, 1888, 206-207 pages.
- [34] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1850, **31**, 480-488.
- [35] N. Callaerts, J. Dehon, *Chim. nouv.*, 2019, **131**, 16-39.
- [36] J. Fournier, *Rev. Hist. Pharm.*, 2006, **94**, 453-474.
- [37] *Société chimique de Paris, Leçons professées en 1860 par MM. Pasteur, Cahours, Würtz, Berthelot, Sainte-Claire Deville, Baral et Dumas*, L. Hachette et Cie, 1861, 49-100 pages.
- [38] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1851, **31**, 67-102.
- [39] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1851, **33**, 217-221.
- [40] A. Ribemont-Dessaignes, « Notice biographique », in *Travaux de chimie organique de Victor Dessaignes précédés d'une notice biographique par le Dr. Alban Ribemont-Dessaignes*, Lemerrier, Vendôme, 1886, 1-30.
- [41] V. Dessaignes, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1850, **31**, 432-433.
- [42] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1852, **34**, 30-64.
- [43] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1853, **36**, 19-26.
- [44] P. Dri, « La vie est asymétrique », *Les Génies de la Science*, n°33, Pour la Science, Paris, 2007, 37.
- [45] J.-B. Biot, *Instructions pratiques sur l'observation et la mesure des propriétés optiques appelées rotatoires*, Bachelier, Paris, France, 1845.
- [46] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1853, **37**, 162-166.
- [47] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1853, **38**, 437-483.
- [48] R. J. Dubos, *Louis Pasteur : Free Lance of Science*, Little, Brown and Company, Boston, USA, 1950, 125-126 pages.
- [49] J. Jacques, *Pasteur, cahiers d'un savant*, CNRS Editions, Paris, France, 1995, F. Balibar, M.-L. Prévost (dir. publ.), 97-98 pages.
- [50] G. L. Geison, *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton, 1995, 101-103 pages.
- [51] R. Vallery-Radot, *La vie de Pasteur*, Hachette, Paris, France, 1900.
- [52] R. J. Dubos, *Pasteur and Modern Science*, Anchor Books Doubleday & Company, Garden City, USA, 1960, 41-42 pages.
- [53] P. Debré, *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris, France, 1994, 103-104 pages.
- [54] R. Pasteur Vallery-Radot, *Images de la vie et de l'œuvre de Pasteur*, Flammarion, Paris, France, 1956.
- [55] L. Pasteur, *Correspondance, 1850-1895. Tome premier : Lettres de jeunesse, l'étape de la cristallographie, 1840-1857*, Flammarion, Paris, 1940, 426 pages.
- [56] J. Nicolle, *Pasteur sa vie/sa méthode/ses découvertes*, Gérard & Co, Verviers, Belgique, 1969.
- [57] P. Darmon, *Pasteur*, Fayard, Paris, France, 1995.
- [58] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1856, **42**, 347-351.
- [59] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1856, **42**, 1259-1264.
- [60] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1857, **45**, 913-916.
- [61] L. Pasteur, « Mémoire sur la fermentation appelée lactique », in *Mémoires de la Société impériale des sciences, de l'agriculture et des arts de Lille, année 1858, IIe série*, vol. 5, 1859, 13-26.
- [62] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys. 3e sér.*, 1858, **52**, 404-418.
- [63] P. Medawar, *Listener*, 1964, **70**, 377-378.
- [64] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1858, **46**, 179-180.
- [65] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1858, **46**, 615-619.
- [66] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1858, **46**, 857.
- [67] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1858, **47**, 224.
- [68] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1858, **47**, 1011-1013.
- [69] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1860, **50**, 303-307.
- [70] L. Nicol, *Bull. Acad. Vétérinaire*, 1972, **125**, 545-565.
- [71] *Société chimique de Paris, Leçons professées en 1860 par MM. Pasteur, Cahours, Würtz, Berthelot, Sainte-Claire Deville, Baral et Dumas*, L. Hachette et Cie, 1861, 1-48 pages.
- [72] J. Fournier, *Actual. Chim.*, 2003, **269**, 60.

- [73] L. E. Robbins, *Louis Pasteur and The Hidden World of Microbes*, Oxford University Press, Oxford, 2001.
- [74] L. Pasteur, *Cr. Hebd. Acad. Sci.*, 1875, **81**, 128-130.
- [75] L. Pasteur, « Études de chimie moléculaire, ou recherches sur la dissymétrie dans les produits organiques naturels », in *Oeuvres de Pasteur. Tome premier : dissymétrie moléculaire* (L. Vallery-Radot, éd.), Masson et Cie, Paris, 1922, 391-405.