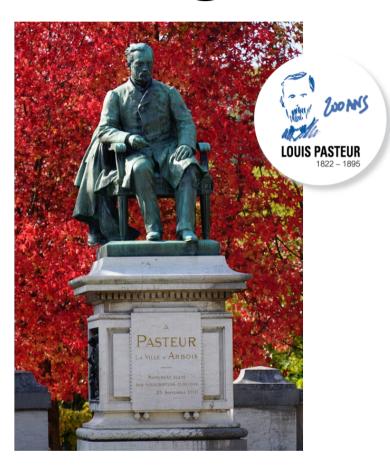
COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

1768-3238 (electronic)

Biologies



Volume 345, Special Issue 3, 2022

Special issue / Numéro thématiquePasteur, a visionary / Pasteur, un visionnaire

Guest editor / Rédacteur en chef invitéPascale Cossart





Comptes Rendus Biologies

Objective of the journal

Comptes Rendus Biologies is a peer-reviewed electronic journal of international standing, covering all areas of the life sciences. It publishes mainly thematic issues, but also original research articles, preliminary announcements, review articles, historical perspectives, pedagogical texts or conference proceedings, without length limit, in English or in French. Comptes Rendus Biologies is published according to a virtuous policy of diamond open access, free for authors (no publication fees) as well as for readers (immediate and permanent open access).

Editorial director: Antoine Triller

Editors-in-Chief: Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller, Jean Weissenbach

Editorial board: Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Patrick Charnay, Rosa Cossart, Antoine Danchin, Henri Décamps, Michel Delseny, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Daniel Ricquier, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Scientific secretary: Éric Postaire

About the journal

All journal's information, including the text of published articles, which is fully open access, is available from the journal website at https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/.

Author enquiries

For enquiries relating to the submission of articles, please visit this journal's homepage at https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/.

Contact

Académie des sciences 23, quai de Conti, 75006 Paris, France Tel: (+33) (0)1 44 41 43 72 CR-Biologies@academie-sciences.fr





Contents / Sommaire

Pascale Cossart, Maxime Schwartz Editorial	1-5
Jean-Pierre Changeux	
Louis Pasteur, molecular dissymmetry, therapeutic chemistry and neuropharmacology	7-20
David Bikard How has microbiology changed 200 years after Pasteur's birth?	21-33
Daniel Raichvarg Silkworm, science worm	35-50
Paul T. Brey Louis Pasteur: the child is father of the man	51-70
Gérard Orth Pasteur and the veterinarians	71-81
Patrice Debré Pasteur at the Academy of Medicine: from hygiene to germ theory	83-92
Maxime Schwartz The Pasteurian contribution to the history of vaccines	93-107
Antoine Danchin Pasteur and "motivated" research	109-119
Philippe Bruniaux Pasteur the Arboisien	121-141

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 1-5 https://doi.org/10.5802/crbiol.97



Pasteur, a visionary / Pasteur, un visionnaire

Editorial

Éditorial

Pascale Cossart® *, a and Maxime Schwartz b

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

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

This year we commemorate the birth of Louis Pasteur, two hundred years ago, on December 27, 2022. The *Comptes Rendus* had to mark the birthday of the man who was and remains one of the most famous French scientists, and whose work has had consequences that are still felt today, both in science and in our daily lives. Moreover, his links with the Academy of Sciences were multiple. He was elected member in 1862 and was its permanent secretary from 1887 to 1889, his health having forced him to leave these last functions prematurely. In addition, it was in the *Comptes Rendus* that he published most of his work.

The work of Pasteur, a chemist, on tartrates—salts found, for example, at the bottom of wine vats—when he was a very young researcher, led him to postulate that molecules were three-dimensional objects, with a determined shape, which made him the precursor of stereochemistry. Moreover, according to him, the molecules of the living world are

ISSN (electronic): 1768-3238

asymmetrical whereas those of the mineral world are not. The visionary nature of these conclusions can be appreciated when one considers that all of modern molecular biology attempts to explain biological phenomena by interactions between molecules, interactions dictated by their shape. The current success of Alphafold [1], a revolutionary tool that predicts the three-dimensional structure of proteins and identifies sites important either for their function or for their interactions with other molecules, shows once again that the shape of molecules is critical for their function.

Pasteur's discovery of the role played by microbes in fermentations (to make beer, wine, alcohol...) revolutionized the food industry, which also benefited, for the preservation of food, from "pasteurization" a process he had developed for the preservation of wine. All this work founded microbiology.

The major role of microorganisms in the environment, whose importance is measured today, both in agriculture and in the fight against climate change, was highlighted by Pasteur when he showed their

^a Secrétaire perpétuel honoraire, de l'Académie des sciences, France

b Directeur général honoraire, de l'Institut Pasteur, France
 E-mails: pascale.cossart@pasteur.fr (P. Cossart), maxime.schwartz@pasteur.fr
 (M. Schwartz)

^{*} Corresponding author.

intervention in putrefaction, a phenomenon that is the basis of recycling organic matter.

In Pasteur's time, many people believed in the spontaneous generation of microbes. Pasteur rigorously refuted this theory. He showed that microbes are present everywhere, in the air, in water, on all the objects that surround us, which we were not aware of before.

His demonstration, in addition to that of Robert Koch, that contagious diseases are due to microbes, was at the origin of a rationalization of hygiene, a major factor in the increase in life expectancy during the last century, together with antibiotics and, of course, vaccines. Beyond this demonstration, a revolution in medicine was set in motion, as diseases began to be defined by their causes and not only by their symptoms.

Pasteur set up the development and the production of vaccines against infectious diseases, even though Edward Jenner had discovered the principle of vaccination a century earlier. Their importance is no longer in question, especially in this period of pandemic. Pandemic due to a virus, just like the rabies virus, that Pasteur manipulated without seeing it or cultivating it, thus becoming, unknowingly, the first virologist!

Beyond these achievements, Pasteur has left us a certain conception of science, which is sometimes called the Pasteurian spirit. It includes, first, rigor and excellence in the way research is conducted, combining intuition, rigor and critical thinking. Second, the maintenance of a permanent link between fundamental research and applications. Thirdly, the importance of communication, in all its forms, which is essential if discoveries are to rapidly benefit the well-being of humanity. Finally, a planetary vision summed up by Pasteur's formula "science has no homeland" and which has resulted in the creation of a network of Pasteur Institutes, spread over all the continents.

This exceptional issue of *Comptes Rendus Biologies*, which brings together articles by members of the Pasteur Institute, members of the Academy of Sciences, as well as several admirers of the great scientist, sheds light on known or little-known aspects of Pasteur's work.

Pasteur was a chemist by training and his early work on molecular asymmetry was in this field. He remained a chemist throughout his career, even though he also became a biologist. The neurobiologist Jean-Pierre Changeux, member of the Academy of Sciences, shows how this combination of the two disciplines led to therapeutic chemistry, illustrated in particular by the work of the Pasteurian Daniel Bovet, then to the concept of allostery, to the development of which Jean Pierre Changeux himself contributed.

Pasteur's study of fermentation is generally considered to have laid the foundations of microbiology. David Bikard, a young researcher at the Pasteur Institute, wonders what has become of this discipline in the 21st century: "Are the objectives of this discipline still the same? How do modern technologies impact our scientific approach? What are the new frontiers of microbiology?" He concludes that the fundamentals remain the same, but that new technologies have disrupted approaches and concepts.

From 1865 to 1869, Pasteur attacked a silkworm disease, pebrine, which ruined the economy of the South of France. Daniel Raichvarg, a great admirer of Louis Pasteur and professor emeritus at the University of Bourgogne Franche-Comté, author of numerous works on Pasteur's activities, shows us how, on the occasion of this disease, the scientist established what would become his working method: research carried out in the field, great importance given to the team of collaborators, and the dissemination of the methods among all the social actors concerned.

Paul Brey, who came from the United States at a very young age to work at the Pasteur Institute and who currently directs the Pasteur Institute of Laos, has written a particularly original article in which he combines his personal adventure with an analysis of Pasteur's interactions with his father, Jean-Joseph Pasteur, and his teacher, Jean Baptiste Biot. We see how the son comes to educate his father and how the student becomes the master.

Pasteur's work on infectious diseases was primarily concerned with animal diseases. The veterinarian and Pasteurian, member of the Academy of Sciences, Gérard Orth, recalls the multiple links that existed between Pasteur and the veterinary world.

Pasteur was not a doctor but he played a great role in human health. Patrice Debré, member of the National Academy of Medicine, recalls Pasteur's contribution to the demonstration of the causal role of microbes in contagious diseases, in the establishment of the rules of asepsis and the development of hygiene, as well as in the definition of the role of the "terrain", a term proposed by Claude Bernard to explain that each individual reacts differently when confronted with a pathogenic microbe. Patrice Debré also recalls the fierce controversies that opposed Pasteur to his colleagues within the National Academy of Medicine.

Although not a physician, Pasteur developed the rabies vaccine and precisely invented vaccines, obtained by attenuating the microbes that cause disease. Maxime Schwartz, Honorary Director General of the Pasteur Institute, corresponding member of the Academy of Sciences, recalls this, while at the same time emphasizing the major role played by scientists of the Pasteur institute in the invention of numerous vaccines.

The Pasteurian Antoine Danchin, a member of the Academy of Sciences, returns to the link between "science and the applications of science" as Pasteur used to say. He analyzes research "motivated by curiosity" and research "motivated by applications".

Finally, Dr. Philippe Bruniaux, a physician in Arbois, the town where Pasteur grew up and where he later used the family home as his summer residence, gives us a personal vision of the Arboisian that Pasteur was, attached to the Jura and also a family man who liked to gather family and friends in a house that he constantly improved for this purpose. He called this house his "château de la Cuisance" named after the river that runs through his garden, and in which Pasteur's father tanned leather....

Throughout the year 2022, multiple events of all kinds took place to celebrate the great scientist, highlighting the variety of aspects of Pasteur's life that marked France and the world. We thank the authors of these articles who bring an original look at a work that has already been much commented on and will be much more so, it seems!

Version française

Nous commémorons cette année la naissance de Louis Pasteur, il y a deux cents ans, le 27 décembre 2022. Les *Comptes Rendus* se devaient de 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. De plus ses liens avec l'Académie des sciences ont été multiples. Il en a été élu membre en 1862 et en fut secrétaire perpétuel de 1887 à 1889, son état de santé l'ayant contraint à quitter ces dernières fonctions prématurément. En outre, c'est dans les *Comptes Rendus* qu'il a publié la plupart de ses travaux.

Les travaux de Pasteur, chimiste, sur les tartrates — des sels que l'on trouve par exemple au fond des cuves à vin, — alors qu'il était très jeune chercheur, l'ont conduit à postuler que les molécules étaient des objets à trois dimensions, ayant une forme déterminée, ce qui fit de lui le précurseur de la stéréochimie. De plus, selon lui, les molécules du monde vivant sont dissymétriques alors que celles du monde minéral ne le sont pas. On mesure le caractère visionnaire de ces conclusions lorsqu'on songe que toute la biologie moléculaire moderne tente d'expliquer les phénomènes biologiques par des interactions entre mo-

lécules, interactions dictées par la forme de celles-ci. Le succès actuel d'Alphafold [1], un outil révolutionnaire 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 montre encore une fois que la forme des molécules est critique pour leur fonction.

La découverte par Pasteur du rôle joué par les microbes dans les fermentations (pour fabriquer la bière, le vin, l'alcool...) a révolutionné l'industrie agro-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 microorganismes 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 virologiste!

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.

Ce numéro exceptionnel des *Comptes Rendus Biologies* qui réunit des articles de membres de l'Institut Pasteur, membres de l'Académie des sciences, ainsi que plusieurs admirateurs du grand savant, met en lumière des aspects connus ou méconnus de l'œuvre de Pasteur.

Chimiste, Pasteur l'était de formation et ses premiers travaux sur la dissymétrie moléculaire relevaient de cette discipline. Il l'est resté durant toute sa carrière, même s'il est également devenu biologiste. Le neurobiologiste Jean-Pierre Changeux, membre de l'Académie des sciences, montre comment cette combinaison des deux disciplines a débouché sur la chimie thérapeutique, illustrée notamment par les travaux du pasteurien Daniel Bovet, puis sur le concept d'allostérie, au développement duquel Jean Pierre Changeux a lui-même contribué.

On considère généralement que l'étude des fermentations par Pasteur a jeté les bases de la microbiologie. Le jeune chercheur à l'Institut Pasteur David Bikard s'interroge sur ce qu'est devenue cette discipline au 21e siècle : « 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 ? » Il conclut que les fondamentaux restent les mêmes, mais que les nouvelles technologies ont bouleversé les approches et les concepts.

De 1865 à 1869, Pasteur s'attaque à une maladie du ver à soie, la pébrine, qui ruine l'économie du sud de la France. Le grand admirateur de Louis Pasteur, professeur émérite à l'Université Bourgogne Franche-Comté Daniel Raichvarg auteur de nombreux ouvrages sur les activités de Pasteur, nous montre comment, à l'occasion de cette épidémie, le savant instaure ce qui deviendra sa méthode de travail : une recherche poursuivie sur le terrain, une grande importance donnée à l'équipe de collaborateurs et la diffusion des méthodes parmi tous les acteurs sociaux concernés.

Paul Brey, qui est venu très jeune des États-Unis pour travailler à l'Institut Pasteur et qui dirige actuellement l'Institut Pasteur du Laos, nous livre un article particulièrement original où il mêle son aventure personnelle à une analyse des interactions de Pasteur avec son père, Jean-Joseph Pasteur, et son maître, Jean Baptiste Biot. On voit comment le fils en vient à éduquer son père et comment l'élève devient le maître.

Les travaux de Pasteur sur les maladies infectieuses ont avant tout concerné des maladies animales. Le pasteurien vétérinaire, membre de l'Académie de sciences, Gérard Orth, rappelle les liens multiples qui ont existé entre Pasteur et le monde vétérinaire.

Pasteur n'était pas médecin mais a joué un grand rôle pour la santé humaine. Patrice Debré, membre de l'Académie nationale de médecine, rappelle la contribution de Pasteur à la démonstration du rôle causal des microbes dans les maladies contagieuses, dans l'établissement des règles de l'asepsie et du développement de l'hygiène, ainsi que dans la définition du rôle du « terrain », terme proposé par Claude Bernard pour expliquer que chaque individu réagit différemment devant un microbe pathogène. Patrice Debré rappelle également les controverses féroces qui ont opposé Pasteur à ses confrères au sein de l'Académie nationale de médecine.

Bien que non-médecin, Pasteur mit au point le vaccin contre la rage et précisément inventa les vaccins, obtenus par atténuation des microbes causant les maladies. Maxime Schwartz, Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur, membre correspondant de l'Académie des sciences le rappelle, en même temps qu'il souligne le rôle majeur joué par la suite par les pasteuriens dans l'invention de nombreux vaccins.

Le pasteurien Antoine Danchin, membre de l'Académie des sciences, revient sur le lien entre « la science et les applications de la science » comme le disait Pasteur. Il analyse la recherche « motivée par la curiosité » et celle « motivée par les applications ».

Enfin le docteur Philippe Bruniaux médecin à Arbois, ville où Pasteur a grandi et où il utilisa ensuite la maison familiale comme sa résidence d'été, nous délivre une vision personnelle de l'Arboisien qu'était Pasteur, attaché au Jura et aussi père de famille aimant rassembler famille et amis dans une maison qu'il améliora constamment dans ce but. Il appelait cette maison son « château de la Cuisance » du nom de la rivière qui passe dans son jardin, et dans laquelle le père de Pasteur tannait des cuirs....

Tout au long de l'année 2022, de multiples évènements de toutes sortes ont pris place pour célébrer le grand savant, soulignant la variété des aspects de la vie de Pasteur qui ont marqué la France et le monde tout entier. Nous remercions les auteurs de ces articles qui apportent un regard original sur une œuvre qui a pourtant déjà été beaucoup commentée et le sera encore beaucoup semble-t-il!

Pascale Cossart
Secrétaire perpétuel honoraire
de l'Académie des sciences
France
pascale.cossart@pasteur.fr

Maxime Schwartz Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur France

References

[1] 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. Kohl, 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, S. Bodenstein, D. Silver, O. Vinyals, A. W. Senior, K. Kavukcuoglu, P. Kohli, D. Hassabis, "Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold", Nature 596 (2021), p. 583-589.

2022, Vol. 345, 3, p. 7-20 https://doi.org/10.5802/crbiol.81



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 $\emph{E-mail}$: 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 admittedfourth—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 Ballard'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 paratartrate 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 threedimensional 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 dve 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

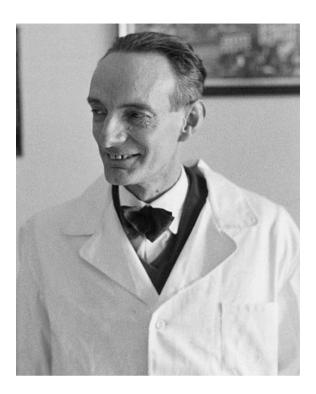


Figure 2. Portrait of Daniel Bovet.

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

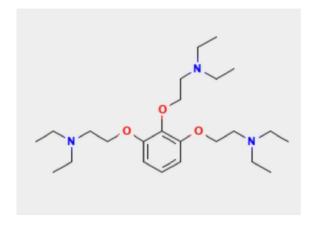


Figure 3. The molecule of flaxedil.

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 lead 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 transmitter 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-Boyet 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 $\alpha\lambda\lambda o \zeta$, allos: other and $\sigma \tau \epsilon \rho \epsilon \delta c$, stereos: 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 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.

Version 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

d'appliquer la méthode et les stratégies des sciences fondamentales aux processus vivants, quelle que soit l'échelle de l'organisme concerné : on dirait aujour-d'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'Ecole 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 maitres 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'Ecole 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 réfléchie 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'Ecole 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 celuici 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 Compte Rendus de sa Note [5] titrée 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 reconnait 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'isomérie 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 chaine 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 ambigüité, 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 vibrion 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 créé 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, geschickcompétence 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 antivitamine et intervient de ce fait comme bactériostatique. Il prend la place — il agit comme inhibiteur compétitif — de l'acide para-amino-benzoique 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

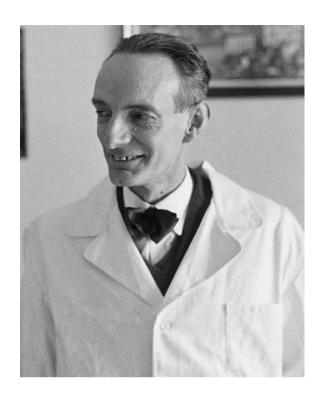


FIGURE 2. Portrait of Daniel Bovet.

multiples composés synthétisés (par hasard ?) un composé du dioxane F883 qui produit des effets sympatho-lytiques et donc antagonise l'adrénaline et la noradrenaline. 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-ethyldiethyl-amine. Enfin, emboitant le pas de Claude Bernard, il s'intéresse au curare, le poison paralysant des flèches des Indiens d'Amazonie. Boyet 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 quinoléigue 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

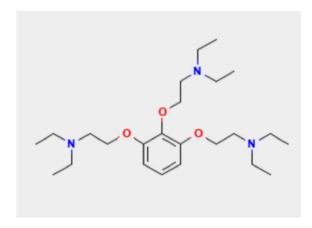


FIGURE 3. La molécule de flaxédil.

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 parait 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 αλλος, allos : autre et στερεός, 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 60A 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'acétylcholinesterase — 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'acétylcholinesterase [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 Neuroscience. 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 luimême « 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 Stereochimie 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. Wyck-off, 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] F. Koukouli, 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 typi-

- cal '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. Wasyliw, L. Randall, R. Banziger, "Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXV. Structure-activity relationships of aminoalkyl-subsituted 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.

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 21-33 https://doi.org/10.5802/crbiol.85



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, reconnaitrait-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 pilori 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 Monot 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 breakneck 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 $21^{\rm e}$ 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 21e 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 20e 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 pilori* 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 Monot : « 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 luimême 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 sousjacents. 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. Immergé 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 parait 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 ardus 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 automatiques seront mises à profit pour cette tache 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 Gingko 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 léghémoglobine 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

génome, et nous ne connaissons pas la fonction de la très grande majorité de ces gènes. De surcroit, 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. Renfroe, 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 Borght, 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. Vogelman, 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. Eloe-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, Œuvres. 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. Ami-

- tai, 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. Weinstock, 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. Diáz-Agero, T. Crellen, P. Musicha, J. Rodríguez-Beltrán, C. de la Vega, M. Hernández-García, R.-G. W. S. Group, N. López-Fresnena, 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. Kohl, 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 wholegenome 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. Moully, 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

David Bikard 33

- 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.

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 35-50 https://doi.org/10.5802/crbiol.94



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

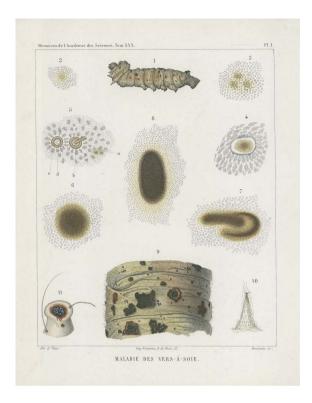


Figure 1. Silkworm disease.

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 greygreen folder containing drawings, diagrams and photographs. On this folder and above a line



Figure 2. Marie and Louis Pasteur in Arbois.

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 Quatrefages, 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 rongeait 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 v 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 euxmêmes, 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 mortsflats, 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 malade 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 Nachet 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 disparait, 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 déplorons 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 daguerréotypie.

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

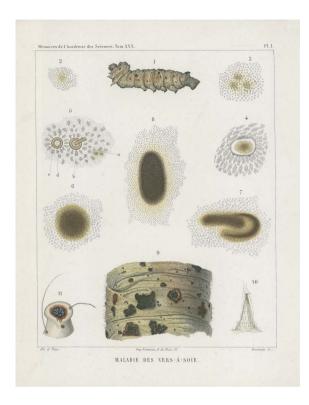


FIGURE 1. Maladie du ver à soie.

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 scientificisation 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 « habitué 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'emblème 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-Hippolytedu 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 Susuki 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 pasteuriennes, 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, Français, 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. Métailié, collection Pandore,
- [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.

2022, Vol. 345, 3, p. 51-70 https://doi.org/10.5802/crbiol.91



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 up bringing 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 to-day [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-inlaw'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 Sergent-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 hardworking 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 sonin-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 became 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 Preperateur 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 midnineteenth-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 expositions 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 lifelong 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 grandpère 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 agrégépréparateur 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 hémiédriques de gauche des cristaux hémiédriques 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 déviait 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 XIXe 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 hémiédriques 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 Besancon 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 avant eu « une nature exubérante, une intelligence vive mais indocile, une imagination brillante mais très impressionnable, et une volonté résolue jusqu'à l'obstination et véhémente 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 saintsimoniens 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 entraîneraient davantage de connaissances, ce qui permettrait 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 microorganismes 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

Paul T. Brey 69

avec l'élite intellectuelle française et européenne. Ces deux relations filiatives 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'està-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 1970s 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.

70 Paul T. Brey

- [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.

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 71-81 https://doi.org/10.5802/crbiol.90



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 $\hbox{$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 bacteridia 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 bactéridie 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 Alforian 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]. Onésime 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, Onésime 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, extranatural 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. Onésime Delafond, on the way to specificity

Onésime 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 bacteridia 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 Alforian 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 Alforians, 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 specifists. 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 unkilled 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-Aimé 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 Pouillly-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 bacteridia 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-Aimé Bourrel, the expert on canine rabies

Jean-Aimé 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 declare 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'École 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'École d'Alfort a d'abord été favorable à de 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 Boulev 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'école 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 créée 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 : Henry Bouley, Onésime Delafond, Gabriel Colin et Edmond Nocard.

1.1. Henry Bouley, spontanéiste, 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^e 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 forcons 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 « Épitres » 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 pasteuriennes.

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 Rayer 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 prognostique des « baguettes », mais n'a pas osé 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'École 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 alforien, 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 anticharbonneuse 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 antidiphtérique. 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 malléine, 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 pasteuriennes

A l'opposé des Alforiens, les professeurs de l'École 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, spécifistes ». Parmi les adeptes lyonnais des théories pasteuriennes figurent Jean-Baptiste Chauveau, ses élèves Saturnin Arloing et Henri Toussaint, et Victor Galtier [4, 7, 8]. Ces représentants de l'école lyonnaise ont été des concurrents de Pasteur.

2.1. Jean-Baptiste Chauveau, un émule de Pasteur, un grand chef d'école

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'école. 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^e 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 souscutanée de salive rabique [20]. Il a fait du lapin un animal de choix pour le diagnostic de la maladie. En 1881, il a rapporté 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 rapporté 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'École 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 restée 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 à 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^e siècle. Boutet a participé avec Rayer, 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 Pouillly-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 dès 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 à 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 « Étude 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 à 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. Vét. 112 (1936), p. 220-224.
- [5] L. Nicol, *L'épopée pastorienne et la médecine vétérinaire*, Chez l'auteur, Garches, 1974.
- [6] R. Rosset, "Pasteur et les vétérinaires", Bull. Acad. Vét. Fr. 148 (1995), p. 405-414.
- [7] L. Nicol, "Pasteur et l'Académie vétérinaire", *Bull. Acad. Vét. 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. Vét. 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, virusvaccins et prophylaxie de la rage (L. Pasteur Vallery-Radot, ed.), Masson, Paris, 1933.
- [13] G. Orth, J. L. Guénet, "L'œuvre scientifique d'Edmond Nocard (1850–1903)", Bull. Soc. Fr. Hist. Méd. Sci. Vét. 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. Vét. Fr. 58 (1985), p. 425-447.
- [20] P.-V. Galtier, "Études 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 Maucuer", 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.

2022, Vol. 345, 3, p. 83-92 https://doi.org/10.5802/crbiol.82



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

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 antisepsis 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

^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

Academie Nationale de Médecine, France
 E-mail: patricedebre@gmail.com

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 diathesic constitutive disease, it is the terrain that is everything, not the seed", stated one of them, Herman Pidoux. Others, such as Pierre Adolphe Piorry, 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 Mai-sons-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 Valde-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 Championniere, 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'habilité 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 v 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 bandelettes 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 recu 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 recu 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 chrirurgie", *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. À. 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.

2022, Vol. 345, 3, p. 93-107 https://doi.org/10.5802/crbiol.83



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 XVIIIe 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 messager, 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 messager. *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 Pouillyle 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 9year-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-

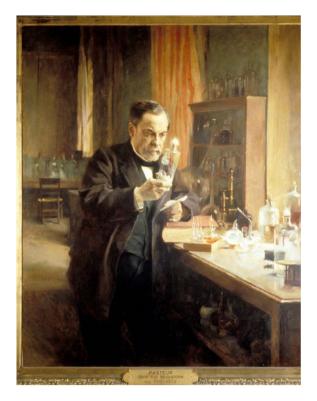


Figure 1. Pasteur in his laboratory at the École Normale Supérieure, by Albert Edelfelt. It shows Pasteur holding a flask in which the spinal cord of a rabbit that died of rabies is suspended.

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

Living attenuated	Killed	Moleculars (sub-unit)	
Smallpox	Pertussis (whole-cell)	Diphtheria	
Poliomyelitis (oral)	Poliomyelitis (injected)	Tetanus	
Tuberculosis (BCG)	Influenza	Haemophilus influenzae 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 XVIIIe 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 XVIIIe 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'espère, 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, auguel 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 enragés devient donc, pour lui, la source de virus. Sans le savoir, Pasteur fut ainsi le premier virologiste!

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 enragé 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 enragé [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

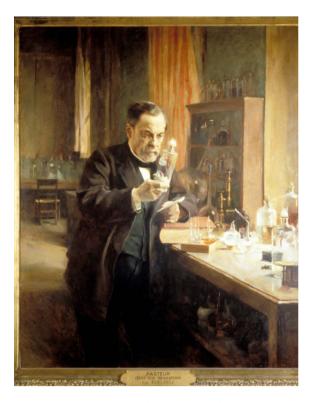


FIGURE 1. Pasteur dans son laboratoire à l'École Normale supérieure, par Albert Edelfelt. On y voit Pasteur tenir un flacon dans lequel est suspendue la moelle épinière d'un lapin mort de la rage.

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 antidiphtérique

¹Aujourd'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 pasteuriens 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 cobaves 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.

Maxime Schwartz 105

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 secréter 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 francais. 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.

106 Maxime Schwartz

Tableau 1. Exemples des trois types de vaccins

Vivants atténués	Tués	Moléculaires (sous-unitaires)
Variole	Coqueluche (à germes entiers)	Diphtérie
Poliomyélite (oral)	Poliomyélite (injectable)	Tétanos
Tuberculose (BCG)	Grippe	Haemophilus influenzae 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 microorganisme 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 messager. Profitons-en pour rappeler que c'est à l'Institut Pasteur qu'a été découvert l'ARN messager, 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 messager 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 messager 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 vaccinante. Les succès, avec l'ADN, ont été décevants jusqu'à maintenant. Avec l'ARN messager, par contre le succès a été au rendezvous 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

Maxime Schwartz 107

la protection contre les agents infectieux, et touche à bien d'autres domaines comme les maladies autoimmunes, 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

- 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-
- [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 floculant 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 floculant 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.

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 109-119 https://doi.org/10.5802/crbiol.89



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 $\pi \acute{o} \lambda \iota \varsigma$ 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 mathematiciangeometer 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 $(\dot{\epsilon}\pi \iota \sigma \tau \dot{\eta} \mu \eta)$ and technique $(\tau \dot{\epsilon} \chi \nu \eta)$ 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

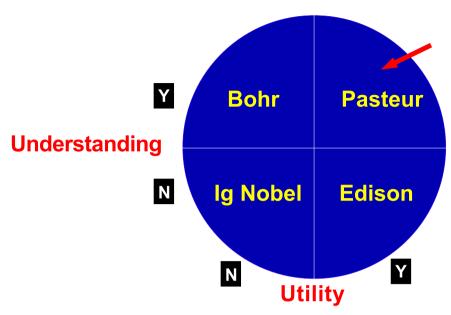


Figure 1. Stokes' "Pasteur's quadrant" revisited. Stokes notes that if we put science and practical uses of interest in parallel, we find people who are either interested in knowledge for knowledge's sake (understanding the infinitely large and the infinitely small in particular), or, on the contrary, 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 hypothesisdriven 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 preeminence 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 pastorienne 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 savantsphilosophes 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 générique 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 ($\dot{\epsilon}$ πιστήμη) et la technique ($\tau \dot{\epsilon} \chi \nu \eta$) 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:

> « Œrsted, 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, direzvous 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,

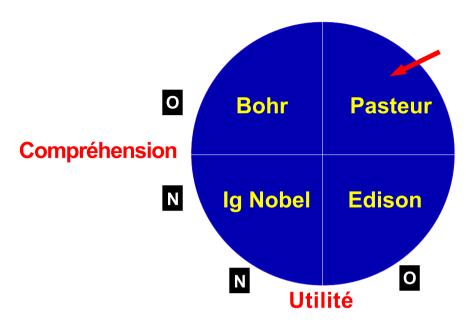


FIGURE 1. Le « quadrant de Pasteur » revisité. Stokes remarque que si l'on met en parallèle la science et les usages pratiques désirés on trouve des personnes qui s'intéressent ou bien à la connaissance pour la connaissance (comprendre l'infiniment grand et l'infiniment petit en particulier), ou bien 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 spécu-

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 microorganismes 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 facon 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 Pastoriens 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 pastorienne 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 Pastorienne, 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'épigraphe 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 pastorienne qui m'a conduit à tenter le retour de la pensée pastorienne 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 com*plètes. 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.

Comptes Rendus Biologies

2022, Vol. 345, 3, p. 121-141 https://doi.org/10.5802/crbiol.84



Pasteur, a visionary / Pasteur, un visionnaire

Pasteur the Arboisien

Pasteur l'Arboisien

Philippe Bruniaux^a

^a Arbois, Jura, FranceE-mail: philippe.bruniaux@wanadoo.fr

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 Etiennette 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,

Abstract. Louis Pasteur was born in Dole on December 27, 1822. The Pasteur family left the town of

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

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 Etiennette 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 cooing 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 Philippe Bruniaux 123



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.

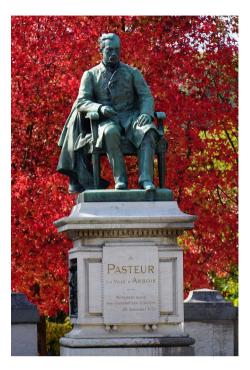


Figure 2. Pasteur Monument in Arbois.



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

Philippe Bruniaux 125

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-inlaw, 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 assistantpreparator, 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 Vercel. 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 Philippe Bruniaux 127

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 Besancon, 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 winemakers 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

Philippe Bruniaux 129

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 vignerons 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'infiltre 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 vignerons explicitant 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).

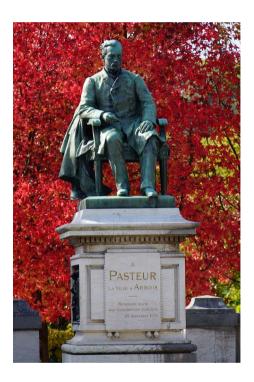


FIGURE 2. Monument Pasteur à Arbois (Photo P. Bruniaux).

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].

133



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'estce 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 collège. 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 grandofficier 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 témoigne 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 pénétrai 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 Philippe Bruniaux 135

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'Egypte, 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 collège. 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, aidepréparateur 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 Vercel. 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 Philippe Bruniaux 137

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 vignerons arboisiens souhaitant quelques indications sur leurs vins. « Entrait 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 complément 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 repend 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. On ensemence 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 bactéridie » [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

Philippe Bruniaux 139

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 faisions 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 Vérik 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 periode 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 Egypte 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 évènements. 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 ainée 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

- 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, Dé-

- partement 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.

Comptes Rendus Biologies

Objet de la revue

Les *Comptes Rendus Biologies* sont une revue électronique évaluée par les pairs de niveau international, qui couvre l'ensemble des domaines des sciences de la vie. Ils publient principalement des numéros thématiques, mais également des articles originaux de recherche, des annonces préliminaires, des articles de revue, des mises en perspective historiques, des textes à visée pédagogique ou encore des actes de colloque, sans limite de longueur, en anglais ou en français. Les *Comptes Rendus Biologies* sont diffusés selon une politique vertueuse de libre accès diamant, gratuit pour les auteurs (pas de frais de publications) comme pour les lecteurs (libre accès immédiat et pérenne).

Directeur de la publication : Antoine Triller

Rédacteurs en chef : Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller, Jean Weissenbach

Comité éditorial : Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Patrick Charnay, Rosa Cossart, Antoine Danchin, Henri Décamps, Michel Delseny, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Daniel Ricquier, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Secrétaire scientifique : Éric Postaire

À propos de la revue

Toutes les informations concernant la revue, y compris le texte des articles publiés qui est en accès libre intégral, figurent sur le site https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/.

Informations à l'attention des auteurs

Pour toute question relative à la soumission des articles, les auteurs peuvent consulter le site https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/.

Contact

Académie des sciences 23, quai de Conti, 75006 Paris, France Tél.: (+33) (0)1 44 41 43 72

CR-Biologies@academie-sciences.fr





Biologies

Volume 345, nº 3, 2022

Special issue / Numéro thématique

Pasteur, a visionary / Pasteur, un visionnaire

Guest editor / Rédacteur en chef invité

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

Cover illustration / Illustration de couverture

Photographie par Philippe Bruniaux, dessin du logo « Pasteur 200 ans » réalisé par l'artiste Fabrice Hyber

Pascale Cossart, Maxime Schwartz	
Editorial	1-5
Jean-Pierre Changeux	
Louis Pasteur, molecular dissymmetry, therapeutic chemistry and neuropharmacology	7-20
David Bikard	
How has microbiology changed 200 years after Pasteur's birth?	. 21-33
Daniel Raichvarg	
Silkworm, science worm	35-50
Paul T. Brey	
Louis Pasteur: the child is father of the man	. 51-70
Gérard Orth	
Pasteur and the veterinarians	71-81
Patrice Debré	
Pasteur at the Academy of Medicine: from hygiene to germ theory	83-92
Maxime Schwartz	
The Pasteurian contribution to the history of vaccines	93-107
Antoine Danchin	
Pasteur and "motivated" research	109-119
Philippe Bruniaux	
	101 141

1768-3238 (electronic)

1 .) **Biologies** 7.7 1 1 2 1