L'interdisciplinarité et la transdisciplinarité dans l'oeuvre de Louis Pasteur

Publié le 30.11.07

Auteur : Claude Debru
Claude Debru est titulaire de la chaire de philosophie des sciences de l'Ecole Normale Supérieure de Paris.

Table des matières

1. Introduction
2. La dissymétrie moléculaire et les outils de l'interdisciplinarité
3. Situation épistémologique de la recherche pastorienne
4. L'enchaînement transdisciplinaire : de la stéréochimie à la microbiologie
5. L'oxygène, vecteur de la transdisciplinarité
6. Connaître l'écologie microbienne et contrôler la virulence
7. La trame matérielle de la transdisciplinarité
8. Notes bibliographiques

1. 1. Introduction

L'œuvre de Pasteur est ici examinée sous l'angle de l'épistémologie. Son développement historique montre comment l'interdisciplinarité, définie comme la multiplicité des approches techniques et conceptuelles, permet d'établir la validité de conjectures théoriques comme la dissymétrie moléculaire; comment la généralité d'une propriété moléculaire est établie à partir de phénomènes limités et contingents; comment la méthode de résolution des différents problèmes scientifiques successivement abordés est fondée sur des idées théoriques similaires; comment ces idées, touchant par exemple le rôle des conditions de milieu en microbiologie, définissent le contenu matériel de la transdisciplinarité, considérée comme la conservation d'une structure théorique de base dans le passage d'une science à une autre.

Nous ne souhaitons pas, dans ce qui suit, aborder l'œuvre de Pasteur, comme cela a été fait récemment, sous l'angle de la sociologie des sciences, mais sous celui d'une épistémologie attentive au fait que la recherche scientifique est guidée par l'inconnu tout autant que par le connu[1]. Les grands expérimentateurs du dix-neuvième siècle ont réussi à tracer un chemin de certitudes au travers de grandes incertitudes. Cette démarche est la définition même de la science expérimentale moderne. Saisir l'inconnu à l'aide d'outils moins sûrs qu'on ne le croit appartient aux esprits qui vivent avec la nature ce dialogue singulier de questions d'abord mal posées et de réponses d'abord mal entendues, au terme duquel s'établit l'étrange certitude d'une rationalité indice d'une vérité objective. Tracer un chemin de certitudes au travers de grandes incertitudes peut être aussi le fruit de la rencontre du hasard et du génie. Ce fut le cas de Pasteur, qui porta les lumières de la méthode expérimentale dans des régions totalement obscures de la science. Après tant de commentateurs, nous souhaitons revenir sur l'œuvre unique et inépuisable de ce fondateur, en vue d'en extraire les caractères principaux de la recherche expérimentale moderne, l'interdisciplinarité comme facteur de progression dans l'inconnu et de découverte, la formation transdisciplinaire de nouveaux domaines scientifiques. Il y a peu d'exemples dans l'histoire des sciences qui montrent à un tel degré d'efficacité et de constance la création continue de ces outils de la connaissance.

Quels qu'aient pu être leurs triomphes, les grands expérimentateurs du dix-neuvième siècle qui ont été les accoucheurs de la médecine scientifique et les artisans du rapprochement des sciences biologiques et médicales se sont heurtés à de graves difficultés. Dans leurs œuvres, que l'on peut juger très hardies en considérant le fossé qui existait alors entre problèmes traités et méthodes utilisées, voisinent imaginations divinatrices et interprétations obscures et erronées. Ces difficultés tenaient au caractère souvent insaisissable des faits dont ils postulaient l'existence. L'œuvre de Pasteur est exceptionnellement riche d'exemples montrant comment ces difficultés ont pu être surmontées, et comment se sont ouverts, de cette façon, de nouveaux

domaines scientifiques. Liée fortement à l'établissement des faits ou des causes, la méthode expérimentale n'en est pas moins caractérisée par une créativité qui tient à l'imagination et même à la vision de l'expérimentateur. Comme certains de ses contemporains, tel Hermann von Helmholtz en Allemagne, Pasteur offre dans son œuvre de remarquables modèles de découverte interdisciplinaire, où la multiplicité des approches permet la connaissance indirecte, quasiment perceptive, d'une réalité encore insaisissable.

Contrairement à une attitude en vogue chez certains historiens, il ne s'agit donc pas ici de mettre l'accent sur certains aspects problématiques de l'œuvre de Pasteur. L'historien peut légitimement se donner pour tâche de ramener à de plus justes proportions l'héroïsme dont on crédite les grands hommes - encore que cette fabrication des héros ne soit pas dénuée d'utilité sociale. Le lecteur contemporain des écrits de Pasteur, tout éclairé qu'il puisse être par les travaux des historiens sur les secrets du laboratoire, ne peut manquer d'être frappé par l'évidente et imposante génialité du chimiste, faite d'un mélange sans pareil de goût du détail, de sens de l'institution et de l'exécution des expériences, de logique dans l'examen de leurs conclusions et dans leur enchaînement, de hardiesse dans l'interprétation, d'ampleur dans la perception et l'imagination des dernières conséquences de ses hypothèses. Quelles qu'aient été les erreurs de Pasteur, ses croyances dogmatiques, voire ses faiblesses prétendues, cette impression subsiste, s'impose, possède une valeur éminemment formatrice. Certes, ramener à de justes proportions assure toujours un certain succès. Souligner les tâtonnements et difficultés rencontrées et non résolues derrière les certitudes affichées n'est pas non plus inutile. Reconnaître la génialité ennuie les esprits chagrins. S'enrichir de la rencontre du génie et chercher à transmettre cet enrichissement, c'est participer au progrès de l'esprit et de la culture.

Revenir sur Pasteur, alors que tant d'écrits lui sont consacrés, est aussi l'occasion de mieux comprendre la dynamique interdisciplinaire de la recherche scientifique, la création de nouveaux objets de recherche et de concepts nouveaux dont la fécondité heuristique ne se limite pas à la solution d'un problème initial. Quelle image pouvons-nous nous faire de cette création, à travers l'exemple de la dissymétrie moléculaire et de l'enchaînement exemplaire de travaux qui ont suivi? Quel premier modèle qualitatif pouvons-nous en proposer? En matière scientifique, "il n'y a pas de discipline, il n'y a que des problèmes". Cette réflexion émise naguère à l'occasion d'une réorganisation de la recherche scientifique mérite d'être discutée. Constatons à cet égard que le jeune Pasteur approfondit dans ses deux thèses sa maîtrise de deux disciplines, l'une chimique et l'autre physique, la cristallographie et la polarimétrie, supposées donner toutes deux accès à la structure moléculaire. En appliquant ces disciplines à la solution de certains problèmes, Pasteur en a transformé et véritablement fondé une autre, la chimie structurale, plus tard baptisée stéréochimie.

2. 2. La dissymétrie moléculaire et les outils de l'interdisciplinarité

Chaque espèce chimique possède-t-elle une forme singulière? Cette hypothèse naturelle de chimie structurale était confrontée à des observations contraires. Les exemples de cristaux isomorphes pour des substances différentes ou de dimorphisme pour une même substance forçaient le chimiste à reposer le problème général de la signification des formes cristallines pour la constitution moléculaire des corps. Ce problème pouvait prendre également une forme polarimétrique : existe-t-il une relation entre la morphologie des cristaux et l'effet de déviation de la lumière polarisée par les substances en solution? Pour suivre la démarche réellement effectuée par Pasteur dans l'étude de ces questions, il ne suffit pas de reprendre ce que Pasteur lui-même en a dit après douze années de recherches, dans les deux conférences prononcées en 1860 devant la Société Chimique de Paris, qui donnent l'impression d'une clarté reconstruite logiquement a posteriori. Il est indispensable de recourir également à des travaux historiques, comme ceux de Gerald Geison qui a reconstitué les débuts de la recherche de Pasteur à partir de ses carnets de laboratoire, donnant ainsi une image quelque peu différente de celle que Pasteur lui-même a tracée postérieurement[2].

"Lorsque je commençai à me livrer à des travaux particuliers, je cherchai à me fortifier dans l'étude des cristaux, dans la prévision des secours que j'en retirerais pour mes recherches chimiques"[3]. Pasteur établit dans sa thèse de chimie l'existence de deux types, monobasique et dibasique, de l'acide arsénieux, ces deux types possédant des morphologies cristallines légèrement différentes. Ce dimorphisme se retrouve dans l'acide antimonieux. Chaque forme de l'un des acides trouve son isomorphe dans l'autre. "L'acide arsénieux et l'acide antimonieux ont donc à la fois dimorphes et isomorphes, ou isodimorphes, comme disent les minéralogistes"[4]. Etablir un tel parallélisme de la chimie et de la cristallographie constitue un but, d'emblée atteint, de la démarche du jeune Pasteur. Mais ce but n'est qu'un moyen dans l'établissement de la constitution moléculaire des corps, dans lequel d'autres propriétés, volumes atomiques, propriétés optiques, jouent un rôle. La constitution ou arrangement moléculaire s'entend aussi bien des atomes dans la molécule que des molécules entre elles dans le cristal. La déviation de la lumière polarisée par le cristal de quartz provient vraisemblablement de l'arrangement des molécules entre elles. Aux yeux de Pasteur, la déviation de la lumière polarisée par des solutions de tartrates reflète l'arrangement des atomes dans la molécule. Pasteur montra que des tartrates isomorphes sur le plan cristallographique exercent sur la lumière polarisée une déviation de même degré.

L'arrangement des molécules organiques dans le cristal dépendait-il alors de l'arrangement des atomes dans la molécule? Si cela était le cas, comment comprendre le dimorphisme des cristaux d'une même substance? Pasteur a d'abord cherché à réduire la difficulté posée à la chimie par le dimorphisme, qui affecte même les corps simples (soufre, carbone) en proposant l'idée (d'allure chez lui assez spéculative) que les morphologies adoptées dans des systèmes de géométries incompatibles sont en réalité des "formes limites" l'une de l'autre. Ces morphologies traduisent des équilibres stables, et voisins, des forces moléculaires. L'un de ces équilibres est plus stable que l'autre. La transition de l'un à l'autre, leur adoption dépendent des circonstances de la cristallisation. Celle-ci comporte la fixation de molécules d'eau.

Les cristaux des différents tartrates appartiennent à des systèmes distincts, mais possèdent des éléments structuraux très peu différents. Ceci, aux yeux de Pasteur, devrait traduire le fait que les morphologies adoptées sont des formes limites les unes des autres et expriment l'influence d'un groupe moléculaire constant. Ce groupe moléculaire se retrouve dans les paratartrates dont les cristaux possèdent un élément structural semblable. Pasteur recherche alors un certain isomorphisme des tartrates[5]. Mais il découvre progressivement un certain nombre d'anomalies, dont l'une concerne l'hémiédrie comparée des tartrates et paratartrates. Les tartrates et paratartrates sont des corps isomères, de composition chimique identique et d'arrangement moléculaire différent : tous les tartrates sont hémièdres, possèdent un élément de dissymétrie (élément déjà observé par certains chimistes), alors que les paratartrates, sauf exception, ne le possédent pas. C'est à ce point de sa démarche que Pasteur rencontre le problème de Mitscherlich, qui avait observé que deux sels, le tartrate et le paratartrate de soude et d'ammonium, identiques du point de vue chimique, sont isomorphes du point de vue cristallographique mais se comportent différemment, en solution, à l'égard de la lumière polarisée : à la différence du tartrate, le paratartrate ne dévie pas la lumière polarisée.

Soulignons ici que les démarches initiales du jeune Pasteur sont presque exclusivement cristallographiques. Elles visent à établir un parallélisme entre cristallographie et chimie, à le restaurer lorsqu'il est menacé par des anomalies. L'enjeu de ces recherches est l'accès à la structure moléculaire. Les observations nouvelles sur la dissymétrie des cristaux de certains tartrates amènent Pasteur à changer de perspective, à mettre l'hémiédrie au centre de son investigation. L'isomorphisme constaté par Mitscherlich doit être réexaminé. Pasteur s'intéresse moins aux isomorphismes qu'aux allomorphismes, aux petites différences. Lorsque l'examen des cristaux ne suffit pas à établir une indubitable hémiédrie, celle-ci peut être confirmée par la pyro-électricité. Sur ce chemin, Pasteur fit une nouvelle découverte : les cristaux des tartrates hémièdres, une fois qu'ils ont été orientés identiquement selon une certaine convention, montrent une dissymétrie de même direction (à gauche). Les paratartrates semblent plus inconstants, étant parfois orientés à droite, et parfois symétriques. Ceci pourrait signifier qu'en réalité leur dissymétrie ne serait qu'apparente, et rendrait compte de leur différence d'avec les tartrates[6]. C'est dans une étape ultérieure de sa démarche, en changeant de convention pour l'orientation des cristaux, que Pasteur a pu réunir les données cristallographiques et polarimétriques dans un schéma d'interprétation unique. Sa démarche reste donc fondée sur l'étude de la cristallisation, de sa chimie et de ses produits. Ses problèmes et ses méthodes appartiennent presque exclusivement à la cristallographie.

La symétrie ou la dissymétrie des paratartrates sont le problème immédiat que Pasteur doit résoudre dans ses recherches d'Avril 1848. Une double dissymétrie dans les paratartrates, tantôt gauche et tantôt droite, allait s'imposer comme un fait constant, expliquant peut-être encore la différence de cristallisation avec les tartrates, mais menant plus sûrement à un réexamen des conclusions de Mitscherlich, erronées sur l'isomorphisme entre tartrates et paratartrates, à vérifier sur la présence et l'absence de déviation de la lumière polarisée. A ce stade de sa démarche, les données polarimétriques ne sont d'abord qu'un contrôle dans l'examen de l'isomorphisme, des identités et différences entre tartrates et paratartrates. Elles ne sont pas encore un moment d'égale importance dans une progression d'ensemble. Elles vont devenir progressivement l'un des critères fondamentaux de la dissymétrie moléculaire, et rentrer dans une corrélation plus générale entre cristallographie, optique, et structure moléculaire, entre activité optique et hémiédrie non superposable.

Le 15 Mai 1848, Pasteur communiquait à l'Académie des Sciences les faits suivants : "L'acide tartrique et les tartrates dévient le plan de polarisation; ils sont tous hémièdres. Ils dévient tous à droite, et sont aussi tous hémièdres dans le même sens. Les paratartrates ne dévient pas; ils ne sont pas hémièdres. L'un d'eux (le paratartrate de soude et d'ammoniaque) dévie, il est alors hémièdre. Il dévie tantôt à droite, tantôt à gauche; c'est qu'il est hémièdre, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre"[7]. Pasteur chercha alors si la déviation de la lumière polarisée s'accompagnait généralement de l'hémiédrie dans les substances organiques. L'hémiédrie est devenue un problème, et la lumière polarisée un guide. L'intervention du problème de Mitscherlich représente un tournant de la démarche pastorienne. Le parallélisme entre constitution moléculaire et morphologie cristalline, un certain degré d'isomorphisme comme indicateur d'une similarité moléculaire, ne sont plus appréhendés de la même manière lorsque surgit l'hémiédrie d'un paratartrate, celui de soude et d'ammoniaque, exception à l'apparente symétrie générale des paratartrates[8].

Bientôt, l'exception fut confirmée : le dédoublement de l'acide racémique (paratartrique) lorqu'il est à l'état de sel double de soude et d'ammoniaque se produit également pour le sel de soude et de potasse. Pour pouvoir dédoubler l'acide racémique en acide lévo- et dextroracémique, il est nécessaire de passer par les sels. Ceci fait, Pasteur démontre l'identité des acides tartrique et dextroracémique et n'invoque pas pour cela les seules données cristallographiques, mais aussi celles relatives à la pyro-électricité et à polarimétrie, qui confirment une hémiédrie parfois inapparente (des cristaux homoèdres peuvent se former). Il démontre également l'identité des propriétés chimiques de l'acide tartrique et du lévoracémique, à la seule exception de

l'hémiédrie, de la pyro-électricité et de la déviation opposée (mais d'égale amplitude) de la lumière polarisée. Il commence à se poser la question de la formation de l'acide racémique et de la transformation de l'acide tartrique en lévoracémique. Les données sur lesquelles il fonde un raisonnement qui se veut rigoureux ne lui permettent cependant pas de conclure, comme on le voit dans certains essais de transformation de l'acide tartrique en lévoracémique sous l'action du froid[9].

Ainsi, en dédoublant l'acide racémique, en recristallisant les paratartrates ou racémates, en séparant les dextro- et lévoracémates d'une manière telle qu'elle puisse mettre en évidence une hémiédrie parfois inconstante, Pasteur restaurait la validité de l'approche et de la rationalité structurales. La confrontation des données cristallographiques, polarimétriques et de pyro-électricité consolidait le principe (erroné) d'une relation directe entre structure moléculaire et morphologie cristalline qui conservait donc sa puissance heuristique. Le problème sous-jacent qui était en jeu, celui de la structure moléculaire, semblait désormais plus accessible. Un concept majeur, celui de la dissymétrie moléculaire des corps organiques naturels, allait en résulter.

Lorsqu'il dédoubla l'acide racémique, et établit en conséquence une relation entre l'hémiédrie et le sens de déviation de la lumière polarisée, Pasteur fit une distinction importante entre deux espèces d'hémiédries. C'est cette distinction qui l'amena au concept de la dissymétrie moléculaire. En effet, l'abaissement du degré de symétrie d'un cristal par la présence de facettes dépourvues de symétriques peut très bien s'accompagner d'une exacte superposition des cristaux dissymétriques, construits symétriquement l'un par rapport à l'autre : il suffit que la structure soit suffisamment "régulière", comme les tétraèdres réguliers, pour que l'hémiédrie soit superposable. Dans des structures moins régulières, celles de l'acide tartrique et des tartrates, la construction de deux dissymétriques symétriques l'un de l'autre aboutit à des objets insuperposables comme la main droite et la main gauche, exemple type d'une dissymétrie à laquelle la dissymétrie interne des molécules chimiques doit correspondre.

Pasteur supposa alors que ces deux hémiédries correspondent à deux comportements différents vis-à-vis de la lumière polarisée : seules les substances qui possédent l'hémiédrie non superposable à l'état cristallin doivent être capables de dévier, en solution, la lumière polarisée. L'hémiédrie d'un cristal peut résulter aussi bien de la structure moléculaire que de l'agrégation des molécules entre elles. La déviation de la lumière polarisée par des solutions de substances à cristaux hémièdres indique une propriété de structure moléculaire, et non d'agrégation ou de structure supramoléculaire (détruite en solution)[10]. Pasteur ajoute que l'absence de déviation de la lumière polarisée ne signe pas l'absence de dissymétrie moléculaire, car cette dissymétrie peut être détruite par le passage en solution.

Plusieurs critères doivent donc être pris en considération pour affirmer la dissymétrie moléculaire, aucun n'étant par lui-même totalement décisif : des cristaux non hémièdres peuvent cacher des substances hémièdres, des cristaux hémièdres superposables recéler des substances non dissymétriques, des cristaux hémièdres non superposables (le sulfate de magnésie, le formiate de strontiane) ne présenter en solution aucune déviation de la lumière polarisée, des solutions non déviantes contenir des substances dissymétriques. La "dissymétrie dans la molécule chimique" est une propriété inférée de phénomènes dont aucun, par lui-même, n'implique nécessairement cette propriété. Le test le plus sûr reste cependant polarimétrique.

Pasteur n'était pas le premier à rechercher la raison de l'hémiédrie des cristaux dans l'arrangement des atomes constituant la molécule. L'un de ses maîtres, Gabriel Delafosse, l'avait également envisagé. Pasteur chercha à consolider la relation entre hémiédrie et pouvoir rotatoire, indicateur de la dissymétrie moléculaire, en étudiant une série de substances organiques, et en recherchant si toutes les substances possédant un pouvoir rotatoire présentent une structure hémiédrique et si réciproquement toutes les substances hémiédriques produisent une déviation de la lumière polarisée. Pasteur était donc engagé dans un programme systématique de recherche. En étudiant l'asparagine et l'acide aspartique, l'acide malique et les malates, Pasteur rencontra à nouveau une exception : les bimalates d'ammoniaque et de chaux sont homoèdres et non hémièdres, le bimalate de chaux possède un pouvoir rotatoire[11]. Preuve supplémentaire de l'inconstance du critère cristallographique dont la présence, aux yeux de Pasteur, tient beaucoup aux circonstances de la cristallisation. Quant au critère polarimétrique, des réactions chimiques (addition d'acides) sont susceptibles de modifier le sens de la déviation.

Cette inversion du sens de la déviation que l'on observe dans certaines substances, comme dans les tartrates et les malates, et sous certaines influences, amena Pasteur à une réflexion divinatoire, mais qui, hélas, n'aboutira pas réllement. Différentes similitudes entre tartrates et malates conduisirent d'abord Pasteur à supposer l'existence d'un groupe moléculaire commun, d'une relation métabolique entre les acides tartrique et malique, ainsi qu'à en inférer l'existence de deux acides maliques, l'un droit et l'autre gauche. Surtout, l'inversion du sens de la déviation optique en solution d'acides suggérait une remarquable hypothèse, à laquelle pourtant Pasteur ne s'arrêta pas, peut-être parce qu'elle ne rentrait pas dans son champ problématique principal : "Il se pourrait aussi qu'il existât dans l'acide malique, et, par suite, dans les acides tartriques, deux groupements moléculaires dissymétriques, capables de dévier le plan de polarisation, et que, sous certaines influences, l'un des groupements l'emportant sur l'autre par sa déviation, l'acide malique parût se rapprocher, tantôt de l'acide tartrique droit, tantôt de l'acide tartrique gauche"[12]. En faisant, en 1851, l'hypothèse d'un double foyer d'asymétrie dans la série tartrique, Pasteur rencontra, sans le savoir, la vérité.

Il parut la considérer quelque temps, alors même que le point de départ, la double dissymétrie des acides aspartique et malique,

était en réalité erroné. Pasteur se livra à l'examen systématique des acides aspartique et malique. Il observa deux formes de l'acide aspartique, l'une active et l'autre inactive sur la lumière polarisée. La première est issue de l'asparagine. Pasteur obtint la seconde de Victor Dessaignes qui en avait réussi la production à partir du fumarate acide d'ammoniaque, corps inactif sur la lumière polarisée. Pasteur vérifia à cette occasion l'impossibilité qu'il y a, à ses yeux, d'obtenir par les réactions du laboratoire un corps actif à partir d'un corps inactif : l'acide aspartique de Victor Dessaignes s'avère bien inactif sur la lumière polarisée, et non actif comme l'acide aspartique "naturel". Pasteur transforma alors l'acide aspartique inactif en un acide malique également inactif. Ces acides inactifs ne portent sous leurs formes cristallines aucun signe d'hémiédrie et sont donc indédoublables (ce ne sont pas des racémiques).

D'où la nécessité d'une classification nouvelle, en corps actifs et inactifs. "Cette nomenclature, écrit Pasteur, rend les faits d'une manière juste et saillante. Elle se prête bien surtout aux découvertes ultérieures possibles et très probables dans cet ordre d'idées."[13] Il ajouta : "On demandera sans doute si les acides aspartique et malique, neutres sur la lumière polarisée, ne sont pas des combinaisons d'acide droit et d'acide gauche analogues à l'acide racémique. Je montre, dans mon travail, que cette hypothèse est tout à fait inadmissible."[14] A l'hypothèse d'une "constitution binaire", d'une compensation de dissymétries opposées, Pasteur préféra donc celle d'une perte de la dissymétrie : en vertu d'une conclusion déjà familière, la disssymétrie se perd, et ne peut se créer, par les procédés du laboratoire. Il envisagea que cette perte de la dissymétrie, dans les corps dotés de pouvoir rotatoire, soit un phénomène plus général, et il supposa l'existence d'un acide tartrique inactif, acide qu'il devait bientôt découvrir.

Quels étaient les arguments qui amenaient Pasteur à choisir entre ces hypothèses, alors qu'il n'avait guère les moyens expérimentaux de ce choix et qu'il était, en réalité, en train de creuser un sillon d'erreurs? Les inactifs ne peuvent être considérés comme des "combinaisons" de droit et de gauche, analogues au racémique, car ils sont indédoublables. La production de ces substances par chauffage (l'acide malique actif engendre par distillation les acides maléique et fumarique inactifs, l'acide aspartique inactif provient du fumarate inactif également par chauffage) rend difficile d'imaginer une sorte de "racémisation" allant de pair avec la synthèse d'une molécule binaire (Pasteur refuse donc l'idée d'une préexistence de la molécule binaire). A ses yeux, "il est rationnel, au contraire, de penser qu'un arrangement moléculaire constitué dissymétriquement, soumis à l'action d'une température élevée, peut se changer en un autre arrangement moléculaire où la disposition spéciale qui produit la dissymétrie du premier arrangement a disparu"[15].

Il est donc plus "rationnel" d'admettre la perte de la dissymétrie moléculaire sous l'action de la chaleur que le doublement de la structure dissymétrique. Soulignons seulement que cette "rationalité" ne tient pas seulement à l'idée qu'elle désigne, mais qu'elle résulte aussi de l'impossibilité du second terme de l'alternative. Il n'y a donc pas de rationalité intrinsèque de l'hypothèse capable à elle seule d'emporter la conviction. En refusant une constitution binaire de ces corps, Pasteur, pour de mauvaises raisons, se trouvait dans la vérité en ce qui concerne les acides aspartique et malique, mais s'en éloignait irrémédiablement en ce qui concerne les corps de la série tartrique, eux aussi considérés comme ayant perdu leur dissymétrie. Comme l'a noté Jean Jacques, ces acides "détordus" "n'existaient que dans l'imagination de Pasteur"[16]. Cet enchaînement d'erreurs le menait sur la piste d'une vérité qu'il ne faisait qu'entrevoir pour la repoussser immédiatement.

Pourtant, dans l'étude de la dissymétrie moléculaire, d'autres résultats significatifs l'attendaient. De la constitution moléculaire à la "mécanique moléculaire", la transition était naturelle. La combinaison de molécules actives entre elles allait révéler des phénomènes nouveaux : dans certains cas la combinaison d'un corps actif avec un autre corps actif était possible seulement avec l'un des isomères optiques[17]. Il y avait là une sélectivité de la réaction qui n'est pas sans analogie avec une découverte ultérieure de Pasteur, celle de la préférence des micro-organismes pour l'un des isomères optiques.

Nous avons constaté que Pasteur avait observé la transformation, par chauffage, de corps actifs en inactifs dans le cas des acides aspartique et malique et de leurs sels. Il cherchait également à réussir la "racémisation" artificielle de l'acide tartrique. Lorsqu'il finit par réussir, en 1853, cette transformation artificielle, par chauffage, de l'acide tartrique droit en acide racémique, mélange du droit et du gauche, il découvrit l'existence attendue d'un nouvel isomère, inactif sur la lumière polarisée, et indédoublable, correspondant aux acides aspartique et malique inactifs. Il ne supposa plus, alors, que cet isomère pouvait être inactif par la compensation de deux foyers d'asymétrie opposée, ni que l'existence de deux foyers d'asymétrie en sens variable pouvait être généralisée aux corps de la série tartrique. Il se contenta de réintroduire, avec quelques précautions stylistiques, l'idée selon laquelle l'inactif est un détordu, "si, écrit-il, je puis me servir de cette expression qui rend grossièrement ma pensée et peut-être va plus loin qu'elle, car on ne saurait avoir trop de prudence dans l'étude de ces questions difficiles"[18].

Actifs ou inactifs, les corps organiques porteurs de ces propriétés tendent à croître en nombre. L'alcool amylique est un nouvel exemple, mais celui-ci repose à Pasteur le problème de l'absence du critère cristallographique d'hémiédrie, car il montre un isomorphisme absolu entre corps actif et inactif[19]. L'alcool amylique ruine le parallélisme difficilement maintenu entre données cristallographiques et optiques et montre à nouveau la fragilité, la singularité de certaines données sur lesquelles se fondait le concept général de la dissymétrie moléculaire

3. 3. Situation épistémologique de la recherche Pastorienne

Cet ensemble de faits suscite quelques commentaires. Les grands expérimentateurs du dix-neuvième siècle ont souvent été confrontés à cette situation de s'approcher, sans le savoir, de la vérité jusqu'à la toucher, puis de s'en écarter sans retour. Sans doute cela est-il dû au fait que, dans les commencements d'une science, beaucoup d'hypothèses (dont quelques unes vraies) peuvent se présenter d'une manière spéculative alors que les moyens de discriminer entre elles restent trop indirects pour être concluants et que les méthodes qui permettraient de les établir, sont soit présentes dans d'autres champs disciplinaires que les leurs, soit à inventer. Le décalage entre problèmes et outils ou méthodes est assez constant dans les années qui nous occupent. L'imagination créatrice de ces chercheurs en ressort avec d'autant plus de force. Le plus frappant est peut-être qu'ils ont forcé la route du vrai en partant de données souvent fausses, et qu'ils ont pu s'arrêter en route; qu'ils ont envisagé d'extrapoler à des cas pertinents des conclusions issues d'exemples qui en réalité ne leur correspondaient pas, et qu'ils ont rejeté, finalement, des idées fécondes, ceci après avoir conçu des idées fondamentales dont la portée dépassait très largement leur base empirique.

Nous devons souligner très fortement ce caractère parfois extrêmement contingent de la rencontre du vrai dans la science expérimentale. Le caractère fortement discursif et interprétatif de la construction scientifique reste caché à la conscience de l'expérimentateur pénétré de la croyance dans le caractère extrêmement objectivant de la démarche qui combine l'expérience et la logique. A l'encontre d'une telle croyance, il est pourtant nécessaire de distinguer la création de phénomènes nouveaux, dont ces expérimentateurs furent des pionniers, et l'interprétation de ces phénomènes, même s'il est difficile, dans les écrits scientifiques, de tracer entre eux une délimitation claire. Des raisonnements rigoureux partant d'expériences mal interprétées aboutissent le plus souvent à des impasses, et parfois à des extrapolations douées de sens, ce qui fut le cas de Pasteur, extrapolations finalement rejetées car contraires à l'expérience et à la logique qu'elle véhiculait. De tels génies voyaient parfois beaucoup plus loin que ce qu'il leur était donné de percevoir, et parfois ne percevaient pas ce qu'ils avaient presque sous les yeux.

Quelles que soient leurs fragilités, les démarches de Pasteur dans son appréhension du concept de dissymétrie moléculaire donnent au lecteur d'aujourd'hui l'impression d'une intelligence caractérisée par l'alliance exceptionnelle d'une forte logique et d'une observation méticuleuse et sans faille, mais également d'un esprit déterminé, adhérant avec ténacité à des hypothèses théoriques (les "idées préconçues") renforcées par leurs succès face aux difficultés auxquelles elles sont confrontées. Si parfois sa logique l'égare, c'est en raison du caractère fragmentaire des données qui le guident, et il sait percevoir lui-même la fragilité de ses déductions[20]. C'est une exception à l'apparente symétrie générale des paratartrates qui a orienté Pasteur vers la découverte de phénomènes particulièrement significatifs. De phénomènes exceptionnels et limités, allait donc surgir un concept de grande généralité. Quelles qu'aient été les exceptions à l'exception que Pasteur a pu rencontrer par la suite, il n'a pas lâché le fil qu'il tenait.

Les travaux de Pasteur sur la dissymétrie moléculaire constituent l'un des exemples d'interdisciplinarité dans la recherche et la découverte les plus frappants de l'histoire des sciences. Ils ont suscité plusieurs commentaires différents. Tout en décrivant les immenses conséquences de la découverte pastorienne, Jean Jacques a insisté sur le fait que Pasteur a bénéficié d'un cas exceptionnellement favorable et de conditions rares pour percevoir ce qu'il a observé : un cas de dédoublement spontané lors de la cristallisation du mélange racémique en deux formes cristallines énantiomorphes, dédoublement qui ne se produit que pour de rares substances et dans certaines conditions de température; une apparition du racémique, le paratartrique, dans certaines circonstances de fabrication des tartres, par chauffage à des températures supérieures à 120°. Jean Jacques a également souligné le fait que, malgré cette triple chance, "l'acide tartrique n'était pas le bon cas pour comprendre ce que Pasteur avait eu le mérite de voir"[21].

En effet, les corps de la série tartrique ne pouvaient permettre d'interpréter complètement et correctement les phénomènes qu'ils présentaient, en raison de la présence de deux centres d'asymétrie que Pasteur ne pouvaient déceler bien qu'il les ait suspectés. François Dagognet a insisté pour sa part sur la fragilité de la démonstration, le caractère en réalité peu concluant des techniques employées, les nombreux pièges qui parsemaient le chemin de Pasteur et que celui-ci a ignorés[22]. L'on doit ajouter à ce commentaire que la découverte d'un élément de rationalité possède une force intrinsèque qui la rend indépendante des circonstances de sa production et que sa légitimité peut se trouver mieux établie dans des contextes et avec des techniques différents, ce qui sera le cas de la dissymétrie moléculaire dans la théorie du carbone asymétrique de Van't Hoff et Le Bel, qui doit beaucoup à la chimie des substitutions.

Nous avons tracé cette esquisse du développement de la démarche pastorienne, en nous aidant tant des écrits de Pasteur que d'une reconstitution d'historien, en vue d'établir un modèle qualitatif de démarche interdisciplinaire. Quelles que soient les limites des techniques employées, la démarche de Pasteur illustre d'abord le fait qu'il ne peut y avoir d'interdisciplinarité fructueuse s'il n'y a pas une forte maîtrise des outils disciplinaires. Encourager l'interdisciplinarité dans les sciences (y compris les sciences humaines) doit s'accompagner d'un refus de la mollesse, d'une exigence de précision des problèmes, des langages et des concepts. Le problème et les techniques de Pasteur étaient précisément définis. Pasteur a établi la rationalité d'un concept,

la dissymétrie moléculaire, à l'aide d'outils dont l'application était extrêmement réglée et dont les fondements étaient incertains. C'est l'enchaînement dans l'utilisation de ces outils, dans leurs confirmations ou infirmations réciproques, qui constitue la démarche interdisciplinaire.

La dynamique interne de la recherche pastorienne, la solution du problème de Mitscherlich et la découverte corrélative de la dissymétrie moléculaire, méritent d'être rapidement réexposées en termes plus généraux. Cette dynamique d'abord créée par le dimorphisme et l'isomorphisme des cristaux, puis relayée par le problème de Mitscherlich et la discordance entre les données résultant de la polarimétrie et de la cristallographie, enrichies d'ailleurs d'autres données sur la pyro-électricité des cristaux hémiédriques, reposait sur un certain jeu entre les deux disciplines dans l'abord du problème de Mitscherlich. Des succès de la cristallographie aux confirmations de la polarimétrie, la partie était trop belle. Pasteur, derechef, n'a pas lâché ce fil, malgré l'accumulation de problèmes qu'il rencontrait et la difficulté de généraliser qui était la sienne. Mais précisément, c'était la rencontre exceptionnelle de la cristallographie et de la polarimétrie qui allait servir de règle et dicter la direction des investigations ultérieures.

Ainsi s'ouvrait un champ interdisciplinaire de recherche, que Pasteur investit systématiquement. La progression dans cet espace s'appuie sur un principe et une méthode : la rationalité des phénomènes liés à la structure, la capacité de mettre réciproquement à l'épreuve les techniques et leurs résultats. Comment ces techniques se confortent-elles mutuellement dans leurs résultats et leurs interprétations? Quelle technique permet, et à quel moment, des interprétations qui éclairent les résultats de l'autre? Nous devons préciser le schéma d'interdisciplinarité de l'investigation pastorienne, en reprenant les grandes lignes de celle-ci.

Le point de départ cristallographique de l'itinéraire pastorien est clairement attesté. Remarquons que la grande majorité des expériences et observations de Pasteur dans ses travaux sur la dissymétrie moléculaire, si l'on s'en tient aux textes publiés, est de nature cristallographique. Sa démarche, dans ce domaine, possède un caractère très systématique. C'est de cette manière que l'étude de la géométrie des cristaux montre, sur (presque) tous les tartrates[23], une hémiédrie orientée dans le même sens. Aux yeux de Pasteur, comme à ceux de son maître Gabriel Delafosse, l'hémiédrie est "une loi de structure". La cristallographie ne permet pourtant pas, à elle seule, de progresser dans la découverte de cette loi de structure, car elle peut révéler aussi bien la structure moléculaire que le mode d'agrégation des molécules : Pasteur touche ici les limites d'une démarche monodisciplinaire. Il en va différemment de la déviation de la lumière polarisée par les tartrates en solution, qui est une "action moléculaire", un effet de la constitution des molécules individuelles de tartrate sur la lumière polarisée. Une analogie supplémentaire, avec les cristaux de quartz plagièdre qui dévient la lumière polarisée dans le même sens que l'orientation de leurs facettes, permit à Pasteur de faire l'hypothèse ("l'idée préconçue") d'une corrélation entre hémiédrie et pouvoir rotatoire. Cette hypothèse paraissait confirmée a contrario par la corrélation entre l'absence d'hémiédrie et l'absence de pouvoir rotatoire du paratartrique.

Cependant, Pasteur fit l'expérience du risque qu'il y a à appuyer un raisonnement sur une absence. Au contraire, la corrélation entre hémiédrie et pouvoir rotatoire allait s'avérer entièrement positive, dans une véritable généralisation éliminant le cas négatif, généralisation qui constitue indiscutablement le moment le plus significatif de la démarche pastorienne. Le problème soulevé par Mitscherlich de l'inactivité optique du paratartrique allait être brillamment résolu par la découverte sans précédent (si ce n'est dans le quartz) de deux hémiédries de sens opposé dans les cristaux de paratartrique, hémiédries corrélées à des déviations opposées de la lumière polarisée. L'isomorphisme des cristaux de tartrate et de paratartrate "se présente là avec une particularité jusqu'ici sans exemple : c'est l'isomorphisme de deux cristaux dissymétriques qui se regardent dans un miroir"[24]. L'étude polarimétrique des solutions correspondantes permet d'attribuer également cette propriété aux molécules constitutives, dès lors caractérisées par un "groupement des atomes suivant un ordre dissymétrique à image non superposable"[25]. La dissymétrie moléculaire ainsi révélée est doublement causale, pour les phénomènes cristallographiques et polarimétriques. Ainsi s'est progressivement éclairé l'enjeu sous-jacent de ces recherches, la structure moléculaire des substances organiques. L'étude des cristaux aboutissait bien à la chimie.

L'interaction de la chimie, de la cristallographie et de l'optique permettait donc à la fois la découverte de phénomènes nouveaux, la confirmation réciproque de la validité des techniques utilisées et de leur puissance heuristique, et la conservation d'un principe, celui du parallélisme cristallographico-optique qui, à la lumière des données nouvelles, loin de devoir être abandonné, paraissait (provisoirement) sauvé. Dans ce jeu interdisciplinaire, les deux disciplines jouaient ensemble pour orienter et relancer l'investigation. Elles ne se situaient pas sur le même plan structural. La polarimétrie a joué souvent un rôle capital, celui de contrôle, comme le montre la vérification de Biot, car elle possédait une pertinence moléculaire que la cristallographie ne possédait pas au même degré. La polarimétrie confirmait les hypothèses de structure moléculaire suggérées par la cristallographie. D'abord établi positivement et corroboré négativement, le parallélisme entre optique et cristallographie acquérait sa plus grande généralité dans la découverte de la double hémiédrie du paratartrate, sommet de la démarche pastorienne. Mais ce parallélisme allait s'affaiblir. Par la suite, le concept de dissymétrie moléculaire était progressivement dégagé, sans pour autant aboutir à une interprétation véritablement générale des faits recueillis, mais seulement à une fausse classification, celle qui incluait le "détordu"[26].

Un problème scientifique, celui de Mitscherlich, rencontré au cours d'une démarche de cristallographie; un ensemble d'objets

correspondants, en premier lieu les corps de la série tartrique; les disciplines et techniques qui permettent de les étudier, polarimétrie, cristallographie, pyro-électricité; le jeu de renvoi entre ces disciplines, leurs résultats et les interprétations qui s'ensuivent; l'enjeu scientifique sous-jacent, perçu d'emblée, de la structure moléculaire; le concept de dissymétrie moléculaire, première généralisation : tel est l'enchaînement d'une recherche qui ouvre de nouvelles voies d'accès, non seulement vers la discipline de la stéréochimie bientôt fondée dans les travaux de Van't Hoff et Le Bel, mais aussi vers le champ interdisciplinaire de la biochimie.

Nous pouvons généraliser le modèle qualitatif d'interdisciplinarité que nous avons esquissé en situant la démarche pastorienne dans la constitution d'un champ interdisciplinaire plus vaste, celui de la "biochimie", ou "chimie biologique", ou "chimie physiologique", disciplines dont la formation est largement contemporaine de l'œuvre de Pasteur, et auxquelles celui-ci apporte une contribution particulièrement originale et féconde. En effet, Pasteur aborde le problème central de la biochimie, celui de la nature et des mécanismes du métabolisme comme processus de synthèse et de dégradation, par le biais de la dissymétrie moléculaire des substances organiques. Cette manière d'aborder le problème par une propriété de structure était sans équivalent à une époque où celui-ci était principalement abordé selon d'autres méthodes, chimiques ou physiologiques. Le métabolisme pouvait être étudié par le biais de la composition chimique des substances organiques, composition décrite en termes de "radicaux composés" ou de groupements chimiques qui étaient supposés refléter dans leur articulation les voies naturelles de la synthèse ou de la dégradation. Il pouvait l'être aussi par la physiologie expérimentale, en recherchant en divers points de l'organisme, surtout animal, la présence d'une substance métabolique ou d'un processus, généralement enzymatique, de dégradation.

Par rapport à ces méthodes, l'approche pastorienne possède une remarquable singularité. Là fut peut-être le moment de plus grande profondeur et fécondité de l'œuvre pastorienne, qui ne manque pourtant pas d'aperçus d'une pénétration inouïe : relier les processus vitaux à des propriétés singulières de structure. Ce thème, que nous tenterons de suivre, servira de fil conducteur à bien des investigations ultérieures, et tout particulièrement aux plus contemporaines d'entre elles, sur la biochimie, la physiologie, la pathologie. Un équilibre (le racémique) peut certes être créé entre isomères optiques par les opérations de la chimie, mais seule la vie peut créer la dissymétrie originaire, et la sélectionner par la suite. Cette opinion pastorienne a une double profondeur : elle ouvre la question encore mal résolue aujourd'hui de l'origine de la dissymétrie moléculaire, et celle plus générale des symétries et dissymétries en physique; elle lie le processus vital dans son entier à un type particulier de dissymétrie, et par là à une mécanique moléculaire spécifique. C'est à cette dernière conséquence que nous souhaitons d'abord nous attacher.

"Tous les produits essentiels de la vie sont dissymétriques"[27]. Cette constatation est riche de conséquences physiologiques et biochimiques. Si l'origine de la dissymétrie au cours des processus de biosynthèse reste elle-même mystérieuse, la dissymétrie moléculaire, remarque Pasteur, possède un caractère particulier : son introduction modifie les affinités chimiques. Ceci permet d'éclairer la mécanique des combinaisons. Pour l'illustrer, Pasteur utilise une métaphore d'une incroyable profondeur, celle de structures hélicoïdales de même sens ou de sens opposé. Cette modification des affinités se produit non seulement dans les réactions de laboratoire, mais aussi et surtout dans celles de la physiologie. La fermentation du tartrate n'est pas un fait nouveau. Pasteur fait fermenter le paratartrate et montre que cette fermentation se produit exclusivement pour l'isomère optique qui dévie à droite la lumière polarisée.

Cette découverte considérable d'une spécificité des opérations biochimiques liée à la dissymétrie moléculaire est la première qui relie véritablement des données structurales moléculaires aux opérations de la vie. Pour la biochimie déjà confrontée au problème de la synthèse des substances organiques, c'est un fondement supplémentaire. En même temps, dans la perspective qui est celle de Pasteur, cette découverte renforce la séparation entre la "chimie de la nature morte" et celle de "la nature vivante". D'où les relents de vitalisme qui entourent la conception pastorienne. D'où également, pour la biochimie, un fondement d'indépendance, fondement moins solide que ne le pensait Pasteur, puisque la dissymétrie moléculaire n'est pas propre aux molécules organiques.

Champ interdisciplinaire, la biochimie se constituait autour d'un problème, celui des mécanismes métaboliques, et d'un objet correspondant, l'enzyme comme agent de dégradation ou, plus tard, de synthèse. Plusieurs types de méthodes et de disciplines étaient à l'œuvre pour les aborder : chimie organique, chimie physique, physiologie. Plusieurs concepts, ceux de spécificité et de réversibilité de l'action enzymatique, et une théorie générale, la théorie enzymatique du métabolisme, en résultèrent. La solution de ces problèmes fut entourée de débats souvent confus touchant des questions d'épistémologie et de philosophie, un vitalisme toujours déjà vaincu et sans cesse renaissant, un réductionnisme indispensable et inavouable. Confirmé dans sa théorie que la fermentation est reliée au métabolisme cellulaire des micro-organismes, Pasteur fut cependant infirmé dans son "vitalisme" lorsque la fermentation alcoolique fut réalisée dans des conditions acellulaires. Quant au vitalisme qui s'attachait à l'impossibilité allégué d'une biosynthèse enzymatique, il fut ruiné lors de la démonstration de la réversibilité d'action des enzymes. Le cadre épistémologique et philosophique de la biochimie, devenue dès lors une discipline à part entière, était clarifié au début du vingtième siècle[28].

Un modèle généralisé d'évolution d'un champ interdisciplinaire en discipline scientifique, tel que celui que nous venons d'esquisser pour la biochimie, recouvre en réalité la transformation d'un concept en méthode générale d'investigation, ou plus exactement la généralisation, désormais sans obstacle après la fermentation acellulaire, d'une méthode, l'étude acellulaire des phénomènes biologiques, à un ensemble de problèmes particuliers, tels les étapes et mécanismes du métabolisme intermédiaire, la bio-énergétique correspondante. Le domaine ainsi défini allait bientôt s'enrichir, dans un approfondissement déjà pressenti par des penseurs comme Claude Bernard, d'une dimension supplémentaire de déterminisme génétique, qui devait plus tard ouvrir la porte de la biologie moléculaire.

4. 4. L'enchaînement transdisciplinaire : de la stéréochimie à la microbiologie

La transformation d'un concept ou d'un résultat en méthode d'investigation d'un domaine connexe est un phénomène très fréquent dans l'histoire des sciences biologiques, dont Georges Canguilhem a montré qu'elles sont par excellence des lieux d'importation et d'application. Le concept de dissymétrie moléculaire a constitué ainsi, pour Pasteur, une voie d'entrée dans la microbiologie. Ayant abordé ce nouveau continent, Pasteur a été entraîné fort loin de son point de départ. Mais il a conservé certains outils, certaines manières de faire, certains points de vue qui étaient les siens : l'attention aux conditions d'existence et aux circonstances de milieu, née des pratiques de la cristallisation, l'art de rendre visible l'invisible, qui renvoie aux premiers succès du cristallographe. Pasteur, qui a pourtant enrichi la biochimie d'un concept fondamental, celui de l'anaérobiose, et de quelques autres phénomènes touchant le métabolisme (effet Pasteur de variation de la vitesse d'utilisation des substrats de la fermentation entre conditions aérobie et anaérobie, étapes et produits intermédiaires dans les fermentations) a avec ses disciples ouvert le grand chantier de la microbiologie plus qu'il n'a dessiné clairement l'architecture de la biochimie. Les généralisations d'une pénétration inouïe sur la mécanique moléculaire, si elles inspirèrent des recherches constamment poursuivies sur la création de la dissymétrie moléculaire par des facteurs physiques eux-mêmes dissymétriques, n'eurent guère d'effet immédiat.

L'entrée de Pasteur dans la microbiologie mériterait à coup sûr une étude historique particulière et approfondie, en vue de déceler si certaines inductions ne reposaient pas sur des expériences déjà projetées, et peut-être déjà esquissées. A s'en tenir aux textes publiés, deux traits remarquables entourent cette entrée : une nouvelle recherche créée par une exception déjà commentée, l'alcool amylique, qui échappe à la corrélation entre hémiédrie et activité optique; une généralisation philosophique. L'alcool amylique se présente sous deux formes, l'une optiquement active, l'autre inactive, et se caractérise en outre par un isomorphisme absolu de leurs cristaux. Pasteur s'est donc posé la question de l'origine de ces deux formes. Il se refuse à croire que l'alcool amylique, sous sa forme active, tient sa dissymétrie du sucre dont il provient par fermentation : la dissymétrie se perd plus qu'elle ne se conserve au cours des transformations chimiques, le dissymétrique est peut-être plus singulier que le symétrique, nous ne sommes pas si éloignés de la proposition de Pierre Curie selon laquelle les effets peuvent être plus symétriques que les causes. En outre, le sucre et l'alcool sont trop différents sur le plan des groupes moléculaires.

"Ce sont là, écrit Pasteur, des idées préconçues. Elles suffisaient cependant pour me déterminer à étudier quelle pouvait être l'influence du ferment dans la production des deux alcools amyliques... Je dois avouer en effet que mes recherches sont dominées depuis longtemps par cette pensée que la constitution des corps, en tant qu'on l'envisage au point de vue de sa dissymétrie ou de sa non-dissymétrie moléculaire, toutes choses égales d'ailleurs, joue un rôle considérable dans les lois les plus intimes de l'organisation des êtres vivants et intervient dans leurs propriétés physiologiques les plus cachées." Quel rôle le ferment joue-t-il dans la dissymétrie ou la symétrie des substances organiques? L'origine de la dissymétrie se trouve-t-elle dans le ferment, dans ses mécanismes eux-mêmes dissymétriques? Pasteur poursuit : "Tels ont été pour moi l'occasion et le motif d'expériences nouvelles sur les fermentations. Mais, comme il arrive souvent en pareille circonstance, mon travail s'est agrandi peu à peu et a dévié de sa première direction... J'espère pouvoir ultérieurement mettre en rapport les phénomènes de la fermentation et le caractère de dissymétrie moléculaire propre aux substances organiques"[29].

Une généralisation philosophique à l'intérieur de laquelle prend place une question d'origine, exception mal comprise à des idées suffisamment bien établies, tel semble être le contexte favorable à un changement d'orientation et de problématique de la recherche de Pasteur. La dissymétrie moléculaire, devenue un problème physiologique, va s'effacer, au nom de la logique propre de l'investigation expérimentale et de la découverte de phénomènes nouveaux, devant la physiologie des micro-organismes, dont Pasteur va établir le role causal et vital dans la fermentation. Il semble que l'origine de la dissymétrie propre à l'alcool amylique (bien que facultative) soit à rechercher dans le ferment lui-même qui le produit. Pasteur va démontrer la présence et la responsabilité de micro-organismes dont l'activité vitale a pour corollaire les fermentations. Il va en prouver les différentes spécificités, en établir les principaux caractères métaboliques, les produits intermédiaires et terminaux. Surtout, il va être amené très rapidement à s'intéresser aux conditions les plus propres à mettre en évidence la présence et l'activité des micro-organismes, aux paramètres qui influencent leur vitalité, laquelle se traduit par l'intensité des fermentations.

Pourtant, à la croisée des chemins, une nouvelle découverte, déjà mentionnée, l'attendait. Pasteur étudia la fermentation de l'acide tartrique tout comme il étudiait la fermentation alcoolique (effectuée par la levure de bière) ou la fermentation lactique (effectuée par un ferment lactique). Ces études avaient pour but de mieux établir le rôle des ferments et de mettre en évidence des produits intermédiaires de la fermentation. Pasteur se posa en outre la question de savoir si l'acide tartrique gauche fermentait dans les mêmes conditions que le droit. Il découvrit que la fermentation d'un racémate laisse intacte la partie gauche, ce qui se manifeste par une activité optique croissante. La mécanique moléculaire propre au ferment s'éclaire à un certain degré par la fermentation du mélange racémique : l'acide tartrique droit fermente et le gauche reste intact. Pasteur conclut : "nous voyons ici le caractère de dissymétrie moléculaire propre aux matières organiques intervenir dans un phénomène physiologique comme modificateur de l'affinité"[30]. En effet, une spécificité d'affinité est introduite avec la dissymétrie moléculaire.

Pasteur recherche la cause de cette affinité spécifique dans la constitution elle-même dissymétrique des matières de la levure. Il éclaire, selon une vue assez prophétique, la spécificité d'un processus métabolique par des raisons structurales : une structure elle-même dissymétrique n'aura pas la même affinité à l'égard de substances possédant une dissymétrie identique ou inverse. La chimie structurale en voie de constitution éclaire la mécanique moléculaire de la matière vivante. Il y a à cela un écho philosophique, que Pasteur mentionne en passant, sans s'y arrêter : "Assurément certaines idées philosophiques sur le concours nécessaire de toute chose à l'harmonie de l'univers permettent d'affirmer que le caractère si général de dissymétrie des produits organiques naturels joue un rôle dans l'économie végétale et animale"[31]. Quelles raisons particulières (en dehors d'une induction à partir des substances observées) amenaient-elles Pasteur à insister sur la relation entre vie et dissymétrie? Les "idées philosophiques" ont peut-être joué un rôle. Il convient d'ajouter que Pasteur cherchera toute sa vie à créer la dissymétrie par des moyens physiques, et non plus par l'intermédiaire de micro-organismes. Mais la généralité philosophique importe moins à Pasteur que la création expérimentale de phénomènes nouveaux. Tout au plus inspire-t-elle, d'assez loin, l'interprétation des phénomènes, et lui imprime-t-elle sa puissance prospective.

Pasteur est amené à étudier en eux-mêmes des phénomènes, les fermentations, qui l'éloignent de plus en plus de son point de départ. La mécanique moléculaire cède le pas à la chimie métabolique, mêlée à des controverses dans le fond obscures et parfois verbales contre les théories de Liebig, de Berzélius ou de Berthelot sur les mécanismes des fermentations (controverses au travers desquelles il apparaît clairement que chacun des protagonistes détenait une parcelle de la vérité). A la chimie métabolique s'ajoutent, en raison de ces controverses, les techniques de culture des micro-organismes dont Pasteur veut démontrer le rôle dans les fermentations. Ces techniques de culture permirent à Pasteur de démontrer la spécificité des conditions d'existence des espèces microscopiques, aussi bien que la liaison entre leur nutrition, leur métabolisme, et la fermentation, que leur adaptation à des milieux changeants et, plus tard, l'atténuation de leur "virulence".

En comparant la fermentation alcoolique et la fermentation lactique, Pasteur n'est pas seulement conduit à démontrer dans cette dernière la présence d'un ferment analogue à la levure de bière. Il est également conduit à constater que des variations dans les conditions du milieu favorisent l'une aux dépens de l'autre. La neutralité du milieu favorise la levure de bière, une faible alcalinité favorise le ferment lactique. "La pureté d'un ferment, son homogénéité, son développement libre, sans aucune gêne, à l'aide d'une nourriture très bien appropriée à sa nature individuelle, voilà l'une des conditions essentielles des bonnes fermentations. Or, à cet égard, il faut savoir que les circonstances de neutralité, d'alcalinité, d'acidité ou de composition chimique des liqueurs ont une grande part dans le développement prédominant de tels ou tels ferments, parce que leur vie ne s'accommode pas au même degré des divers états des milieux."[32] De nombreux micro-organismes peuvent interférer avec l'activité d'un ferment. Pasteur recherche donc, d'une manière très empirique, les conditions dans lesquelles cette activité peut être rencontrée à l'état pur, soit en favorisant la nutrition et le développement d'une espèce de ferment, soit en empêchant sa production. D'où l'apprentissage de la constitution de milieux relativement complexes pour l'élevage (bientôt l'"éducation") des micro-organismes à un degré suffisant de pureté.

Montrer la présence d'un ferment vivant n'est pas équivalent à montrer son rôle de condition nécessaire de la fermentation (cette dernière démonstration n'aboutira d'ailleurs pas). Une expérimentation remarquable de Pasteur est celle qu'il a instituée pour démontrer que la fermentation est corrélative de la vie, non de la mort, des ferments. Pour montrer, contre Liebig, que c'est en vivant, non en mourant, que le micro-organisme produit la fermentation, Pasteur joue sur le facteur limitant qu'est le substrat. Très peu de levure peut faire fermenter une quantité considérable de sucre. Pasteur augmente la quantité de levure ou diminue la quantité de sucre de telle manière que l'on puisse s'attendre à un arrêt de la fermentation par épuisement du sucre. Il n'en est rien. Pasteur observe la poursuite d'une "fermentation secondaire", dont "l'intensité augmente avec l'excès de la levure employée"[33]. L'interprétation des résultats ne fait pas de doute : "la nourriture extérieure venant à manquer, les jeunes bourgeons vivent alors aux dépens des globules mères."[34] Ce n'est donc pas en mourant, mais en continuant à vivre, que le micro-organisme fait fermenter.

5. 5. L'oxygène, vercteur de la transdisciplinarité

Le substrat de la fermentation (le sucre), mais également l'ammoniaque et des sels minéraux (des phosphates) constituent un milieu favorable à la multiplication de la levure. Un autre constituant en fait également partie, dont le rôle métabolique de condition suffisante mais non nécessaire fut brillamment établi par Pasteur : l'oxygène. En observant la diversité des produits de la fermentation lactique, Pasteur fut amené à distinguer de celle-ci une nouvelle fermentation, la fermentation butyrique, dont les agents, des infusoires, "vivent et se multiplient à l'infini sans qu'il soit nécessaire de leur fournir la plus petite quantité d'air ou d'oxygène libre."[35] Au contact de l'air, sur les bords de la préparation microscopique, les animalcules perdent leur motilité. Un courant de gaz carbonique les laisse indifférents, un courant d'air atmosphérique les tue. Pasteur croit avoir découvert le phénomène de la "vie sans air". Ce qui nous importe ici est moins la singularité de ce phénomène au regard des conceptions régnantes sur le rôle oxydant de l'oxygène dans la respiration et le métabolisme que l'observation de la toxicité de l'oxygène, une observation qui ne restera pas sans suite dans la microbiologie.

Les infusoires de la fermentation butyrique, écrit Pasteur, vivent sans air, l'air les tue. Cette découverte en suscite plusieurs autres, non moins paradoxales. Loin d'être l'exception, la vie sans air devient la règle et quasiment la définition de la fermentation. Anaérobie facultatif, la levure peut vivre avec ou sans oxygène. En présence d'oxygène, il y a nutrition; en son absence, fermentation[36]. Avec l'anaérobiose, Pasteur apporte à la biochimie un phénomène fondamental, mais propose immédiatement des interprétations et généralisations erronées. Selon lui, la fermentation a pour but d'enlever au sucre l'oxygène qui n'est pas fourni à l'état libre. Ces faits et interprétations résument la philosophie de Pasteur en la matière. L'identification de la fermentation à l'anaérobiose est un fait acquis. La thèse selon laquelle l'oxygène reste requis dans l'anaérobiose est une interprétation erronée. Pour Pasteur l'oxygène reste, sous une forme libre ou liée, indispensable à la vie - conception à laquelle la biochimie, au terme de longs développements, tournera le dos.

La raison pour laquelle l'aérobiose reste un processus plus fondamental que l'anaérobiose aux yeux de Pasteur, est que l'aérobiose caractérise la plupart des organismes inférieurs. Cette généralisation était erronée, comme les faits le montreront bientôt : la découverte des bactéries autotrophes par Winogradsky fut une seconde étape majeure dans la constitution et la classification des grands types de processus métaboliques, de capture et de transformation de l'énergie par les êtres vivants. Relever les interprétations de Pasteur qui se sont plus tard révélées erronées n'est pas seulement l'occasion de montrer comment, dans la science, le vrai et le faux "se tiennent". La rationalisation est un jeu dans lequel la nature a le dernier mot. L'issue du jeu n'est guère prévisible. En outre, la biologie était un terrain moins favorable que la chimie aux entraînantes spéculations de Pasteur, trop prompt peut-être à présenter ses interprétations comme les conséquences les plus naturelles et les seules possibles des faits.

Aérobiose et anaéobiose sont des conditions qui permettent de faire apparaître ou disparaître à volonté telle ou telle espèce de micro-organisme, ainsi que d'activer, chez les organismes susceptibles de vivre dans les deux conditions, des processus métaboliques différents. Au cours de ses études sur les fermentations, puis sur les rôles de l'oxygène dans la vinification, Pasteur a observé de nouveaux faits qui l'ont conduit vers une nouvelle découverte : la présence d'oxygène a pour effet d'interrompre la fermentation anaérobie pour induire la nutrition aérobie. La levure de bière, placée dans des conditions anaérobies, fermente. Placée dans des conditions aérobies, la même levure croît et se multiplie beaucoup plus rapidement. Pasteur découvre un corollaire de ces "deux manières de vivre essentiellement distinctes" que possède la levure : "si l'on détermine le pouvoir fermentant de la levure, alors qu'elle assimile du gaz oxygène libre, on trouve que ce pouvoir fermentant de la levure a presque complètement disparu"[37]. Cet "effet Pasteur" d'adaptation métabolique, qui consiste dans la diminution de l'utilisation du glucose au cours de la consommation de l'oxygène, est une nouvelle contribution de Pasteur au corps de connaissances et de problèmes de la biochimie, qui suscitera par la suite d'importantes recherches conduites par certains des biochimistes les plus grands du vingtième siècle[38].

Ces notions induisent une réflexion plus approfondie sur les effets de l'oxygène. Une conséquence de la "vie sans air" est que l'oxygène ne joue aucun rôle dans les phénomènes de putréfaction, ainsi que le montre Pasteur en 1863. Dans les conditions qu'il institue, en l'absence de germe, l'oxydation directe des matières organiques est insensible[39]. La putréfaction est donc l'œuvre des micro-organismes. Pasteur attacha beaucoup d'importance à cette conclusion, l'un des facteurs qui devaient l'entraîner sur la voie des problèmes proprement médicaux.

Pasteur, fort intéressé par ses origines aux questions de viticulture, a consacré des études particulières à la fabrication du vinaigre et du vin. Dans ces deux cas, l'oxygène ne joue pas le même rôle. Il est nécessaire, en faible quantité, au déclenchement de la fermentation des moûts de raisin car il favorise la multiplication des ferments. Mais la fermentation alcoolique proprement dite est anaérobie. En outre, l'oxygène a été considéré comme l'ennemi du vin en raison de son rôle dans l'acétification qui produit le vinaigre, sorte de "fermentation" due à un mycoderme aérobie[40]. L'oxygène doit-il pour autant être exclu de la vinification? Distinguant l'action brusque (acétification) et l'action lente de l'oxygène, Pasteur lui attribue plusieurs rôles, avant et après la fermentation. Il réinterprète certaines expériences de Gay-Lussac, qui avait montré qu'une faible quantité d'oxygène

déclenche la fermentation : il conclut que l'oxygène permet le développement du ferment de l'état de germe à la forme adulte[41].

En outre, l'oxygène pénétre lentement à travers les parois de bois des tonneaux, des fûts de chêne, en même temps que s'effectue par ces parois une certaine évaporation du vin. Cette pénétration favorise le vieillissement du vin, par une action lente de l'oxygène, qui représente aux yeux de Pasteur une oxydation de certaines substances présentes dans le vin. Le moût du raisin, le vin "sont des liquides fort remarquables lorsqu'on les envisage dans leurs rapports avec le gaz oxygène. Ils sont toujours privés d'oxygène libre, parce qu'ils sont très oxydables, et toujours prêts, par conséquent, à enlever à l'air une certaine proportion de ce gaz"[42]. Pasteur explique de la sorte le résultat de ses analyses qui montrent à la fois l'absence d'oxygène dissous dans le vin des tonneaux, et la grande capacité de dissolution de l'oxygène par le vin. Le vin maintenu hors du contact de l'oxygène ne vieillit pas. Ces travaux sont fort remarquables par la magistrale manière dont l'expérimentateur démêle les différentes actions de l'oxygène et par la perception qui est la sienne de la complexité de ces phénomènes, complexité que l'on peut définir comme la coexistence d'effets distincts susceptibles de rester inapparents à l'observateur, la perception de certains pouvant conduire à en négliger d'autres.

Pasteur, sans abus de langage, parle des "maladies" des vins comme des altérations causées par l'activité de certains micro-organismes[43]. Conserver les qualités du vin nécessite de tuer les germes responsables. Après avoir essayé l'emploi de substances chimiques, Pasteur, en 1865, découvre l'action du chauffage (procédé déjà utilisé par ailleurs d'une manière empirique)[44]. Pasteur déposa une demande de brevet d'invention pour ce procédé, connu bientôt sous le nom de "pasteurisation". Procédé de stabilisation, le chauffage n'empêche pas le vieillissement du vin, dû à l'action chimique de l'oxygène.

"Les sciences gagnent toutes à se prêter un mutuel appui"[45]. Il n'est pas dans notre propos de reconstituer l'ensemble des démarches qui ont amené Pasteur, après de longs délais, à pénétrer sur des terrains proprement médicaux, puis à élaborer ses techniques d'atténuation des microbes, et à les appliquer aux vaccinations. Quelques constatations cependant s'imposent. Les travaux sur le vinaigre, le vin ou la bière, les remarques sur les conditions de l'asepsie offrent des analogies frappantes, sur la stabilisation par chauffage ou les effets de l'oxygène, analogies ayant trait aux conditions de vie des microbes. Ces analogies fondent une discipline nouvelle, la microbiologie, qui se développe sur ces terres fertiles. L'un des propagandistes en est Emile Duclaux, dont l'ouvrage Ferments et Maladies (1882) s'attache à décrire les propriétés générales et les conditions d'existence des microbes, avant d'étudier leur rôle pathogénique.

La toxicité de l'oxygène sur les organismes anaérobies stricts est une conséquence des découvertes pastoriennes. Lorsque, bien des années après ses études sur les fermentations, Pasteur montre à propos de l'atténuation du "virus" du choléra des poules (organisme aérobie) que l'oxygène de l'air "affaiblit et éteint la virulence"[46], une certaine similitude ne peut manquer de frapper. Pourquoi l'oxygène? Des recherches sur les fermentations à celles sur les maladies, les rôles divers joués par l'oxygène sont un sujet constant de la recherche pastorienne, l'un des fils qui la parcourent, l'un des guides de la transdisciplinarité. Le passage de la microbiologie à la médecine ne peut être réellement effectué (et pas seulement imaginé ou rêvé) qu'à l'aide de certains facteurs ou conditions. A côté d'autres agents, comme la chaleur, l'oxygène joue un rôle important dans cette transition. Bien des faits, grands ou petits, en témoignent. En commentant le pansement ouaté du chirurgien Guérin, Pasteur recommande le chauffage préalable de la ouate et note que le passage de l'oxygène pourrait favoriser la guérison. L'éloignement des germes est un facteur, l'action de l'oxygène dans la nutrition cellulaire et la réparation de la plaie en est un autre[47]. L'oxygène n'agit pas par la destruction des ferments (du moins pas les aérobies), mais aide à la cicatrisation.

6. 6. Connaître l'écologie microbienne et contrôler la virulence

Le vibrion septique est un exemple de microbe anaérobie exclusif, tué, à l'état adulte, par l'oxygène : au contact de l'air, le liquide septique perd sa virulence[48]. La bactérie charbonneuse est aérobie mais tuée par une augmentation de température, tout comme l'est un vibrion aérobie également étudié par Pasteur, et qui se caractérise par son innocuité. Pasteur conclut : "Conduits, par la constatation de l'innocuité du vibrion aérobie dont je viens de parler, à instituer des expériences nombreuses sur les limites de résistance des êtres microscopiques à diverses températures, et ayant reconnu que la bactéridie charbonneuse ne se développe pas, ou très péniblement, à des températures de 43-44°, dans certains liquides de culture, nous avons pensé que telle était peut-être l'explication d'un fait bien connu, quoique fort mystérieux, à savoir, que certains animaux sont réfractaires à la maladie charbonneuse. Il nous avait été impossible, dans nos expériences de l'an dernier, de donner le charbon à des poules. La température d'environ 42° de ces gallinacés, jointe à la résistance vitale, ne s'opposerait-elle pas au développement de la bactéridie charbonneuse dans le corps de ces animaux?... Accroître ou limiter la puissance grandiose de ces infiniments petits et confondre le mystère de leur action par un simple changement de température, est un des faits les plus propres à montrer ce qu'on peut attendre des efforts de la science, même dans l'étude des maladies les plus obscures"[49]. Le "nous" employé par

Pasteur dans cette page n'est pas (ou pas seulement) un nous de majesté : le mémoire La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (1878), résulte de travaux en collaboration avec Joubert et Chamberland. Pasteur fait allusion aux controverses avec Colin sur le charbon des poules. Il réussit à donner le charbon à des poules inoculées en les plongeant dans un bain froid. Réchauffant des poules déjà malades, il les guérit. Le caractère quasi démiurgique de la science expérimentale est ici très apparent.

Parmi les conditions dans lesquelles les microbes rencontrent leurs limites de résistance figure aussi l'oxygène. Cette démarche pastorienne d'étude des conditions de résistance est liée aux essais de culture des microbes. C'est ainsi que Pasteur observe la diminution de la virulence du vibrion septique au cours de la reproduction, mais montre également que la virulence dépend du milieu de culture[50]. L'organisme infecté peut être considéré comme un milieu de culture pour le micro-organisme infectieux. Sa virulence elle-même peut en être augmentée. Dans quelles conditions peut-elle être atténuée? Il fallait passer d'un phénomène assez généralement observé, les variations naturelles de la virulence, à son contrôle.

Considérer l'organisme comme un milieu de culture est une importante extension d'une conception qui, jusqu'alors, consistait dans la confection de milieux de culture artificiels, d'abord chimiques et comportant des substances fermentescibles, puis formés de divers extraits, et particulièrement appropriés à la culture de chaque espèce de micro-organisme. "Cultiver" le microbe du choléra des poules par inoculation chez le cochon d'Inde ne rend pas l'hôte malade, et permet de conserver le microbe à l'état de pureté sans perte de virulence pour la poule. Le problème d'une culture qui affaiblisse la virulence se posait : "Par certain changement dans le mode de culture, on peut faire que le microbe infectieux soit diminué dans sa virulence"[51]. Sa solution est restée, un certain temps, indécise, et Pasteur a montré des réticences à la communiquer. Les travaux historiques récents d'Antonio Cadeddu, fondés sur l'étude particulièrement révélatrice des cahiers de laboratoire de Pasteur, ont montré que la rencontre du "hasard" et du génie invoquée par la tradition pastorienne pour caractériser la découverte de l'atténuation relevait du mythe et non de l'histoire.

Selon Cadeddu, "il fallut plus d'une année de recherches intenses pour que Pasteur se rendit clairement compte du rôle de l'oxygène dans le processus d'atténuation du microbe"[52]. Ces travaux qui ont pris place entre l'été 1879 et l'automne 1880 ont éclairé certaines causes de l'étrange phénomène de variation de virulence observé en cultures et des phénomènes déjà connus de variation de virulence au cours des épidémies. Ces expériences alternées de culture in vitro et d'inoculation (ou culture in vivo) du microbe du choléra des poules sont restées longtemps peu concluantes et d'interprétation mal assurée. Comme Pasteur l'a écrit à Lister en Août 1880, il n'était pas encore satisfait de ses connaissances sur l'atténuation : "Elles sont trop mêlées de circonstances que je ne puis comprendre"[53]. Comment Pasteur en est-il arrivé à identifier l'oxygène comme agent responsable de l'atténuation des cultures?

Plusieurs facteurs semblaient jouer dans l'atténuation de la virulence : l'acidité de la culture, sa durée (son âge). L'acidité est un fait dont l'influence sur la virulence mérite des commentaires particuliers. Pasteur a noté dans un cahier de laboratoire que son élève Emile Roux a utilisé, indépendamment de lui, des cultures devenues acides dans des expériences d'inoculation, point de départ réel de la série des expériences qui vont amener Pasteur à la mise en cause de l'oxygène. Les premières expériences de Roux ont été négatives. Un peu plus tard, Pasteur crédite Roux d'une technique d'acidification des cultures par la combinaison de l'oxygène et de l'électricité. Remarquons également que le fait qu'un courant d'oxygène acidifie les cultures n'est pas en soi une découverte : si Lavoisier a baptisé "oxygène" la substance (l'élément) correspondante, c'est pour traduire dans la terminologie le pouvoir acidifiant. Que l'oxygène puisse être suspecté, dans le cas précis, comme le responsable de l'acidification tient au fait que celle-ci paraissait attribuée à l'action prolongée de l'air. Comment ne pas invoquer ici toutes les connaissances accumulées par Pasteur sur l'interaction de l'air et des micro-organismes?

Pourtant, il est réellement remarquable que loin d'invoquer l'air, Pasteur invoque d'abord le vieillissement : "Ce sont peut-être les cultures acides plus vieilles, plus voisines du périr qui vaccineraient le mieux"[54]. Qu'une fois "vieillies", les cultures perdent leur activité, est à la fois une constatation et une interprétation, presque une imputation causale que l'on sent parfois dans la pensée de Pasteur : les cultures perdraient leur virulence parce qu'elles perdraient leur pouvoir de se cultiver, à savoir de se multiplier en général, et en particulier dans l'organisme hôte. Le vieillissement, l'acidité (et derrière l'acidité, l'oxygène), tels sont les facteurs (pouvant être d'ailleurs liés) qui furent invoqués. Pasteur en vint à invoquer les deux à la fois, en attribuant un retour de l'atténuation à un "long séjour" dans une culture acide, elle-même faite "par mégarde", "par erreur".

Notons ici qu'il paraît impossible d'éliminer complètement le hasard, si l'on s'en tient au jugement de Pasteur lui-même, qui concerne les première cultures de Roux en bouillon acide. Des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour vérifier, ou infirmer, un tel "hasard". Mais surtout, l'acidité finit par prendre le pas sur le vieillissement, comme facteur explicatif des expériences positives. Pasteur est donc redevable à Roux de deux impulsions successives et distinctes dans sa démarche, l'utilisation d'un bouillon acide, celle de l'oxygène pur comme agent d'acidification. Le contexte plus large des longs travaux sur l'aérobiose et l'anaérobiose ne doit cependant pas être ignoré.

Pasteur n'était pas au bout de ses peines. Il fallait apporter la preuve, si possible finale, que l'oxygène est bien le responsable de l'atténuation. En outre, il ne suffisait pas d'atténuer pour "vacciner" (selon le néologisme qu'il invente alors, en hommage à Jenner

[55]). Il fallait encore fixer les conditions d'efficacité de l'atténuation, ainsi que le rythme des inoculations, les durées de latence et d'action de l'effet protecteur. Il est frappant que les essais de vaccination passent, dans les communications de Pasteur, avant l'explication des causes de l'atténuation, qui vient en dernier. Pasteur, ayant constaté que les cultures atténuées sont des cultures de longue durée, écrit, le 26 Octobre 1880 : "Les cultures du parasite se font nécessairement au contact de l'air, parce que notre virus est un être aérobie et qu'à l'abri de l'air son développement n'est pas possible. Il est donc naturel de se demander, tout d'abord, si ce ne serait pas dans le contact de l'oxygène de l'air que réside l'influence affaiblissante de la propriété de virulence. Ne se pourrait-il pas que le petit organisme qui constitue le virus, restant abandonné en présence de l'oxygène de l'air pur, dans le milieu de culture où il vient de se multiplier, subisse quelques modifications qui se montreraient permanentes quand on soustrairait l'organisme à l'influence modificatrice?"[56]

La preuve de cette conjecture est a contrario : des cultures à l'abri de l'air de ce microbe aérobie possèdent une virulence identique à la virulence initiale. Ainsi, Pasteur a acquis la conviction que c'est l'oxygène de l'air qui affaiblit la virulence, c'est-à-dire le développement du microbe chez l'animal. Pasteur est un peu trop confiant dans le caractère probant d'une expérience de privation, qui n'établit jamais qu'une condition suffisante. Mais il généralise rapidement : "l'oxygène atmosphérique, force naturelle partout présente, se montrera efficace sur les autres virus". C'est ainsi que Pasteur passa à la vaccination charbonneuse.

L'oxygène n'y suffisait pas. A la différence du choléra des poules, qui se reproduit exclusivement par scissiparité, le bacille du charbon peut passer également, au cours de sa reproduction, par l'état de spore échappant à l'action de l'oxygène. Il fallut la chaleur (42-43°), qui empêche la sporulation, et, passant outre à Pasteur, réservé et nouvellement entiché de l'oxygène, des additifs chimiques, antiseptiques, l'acide phénique, le bichromate de potassium, qui l'empêchent aussi. Ce dernier procédé dû à Chamberland et Roux a été à l'origine du succès de l'expérience publique de Pouilly-le-Fort (mai-juin 1881), selon divers témoignages anciens récemment repris par Antonio Cadeddu et par Gerald Geison[57]. Ceux-ci, après d'autres auteurs comme le neveu de Pasteur Adrien Loir, ont mis en valeur le rôle joué par Chamberland et Roux dans la décision de Pasteur d'utiliser le bichromate plutôt que l'oxygène comme agent d'atténuation dans la vaccination anticharbonneuse.

En relatant l'expérience de Pouilly-le-Fort, Pasteur a écrit, non sans quelque exagération eu égard à la préparation qui l'avait précédée, que "le hasard favorise les esprits préparés... Audentes fortuna juvat"[58]. Nous devons admettre que le hasard portait les noms de Chamberland et Roux. Pasteur a ajouté, dans une circonstance très voisine, que le programme de l'expérience tel qu'il l'avait libellé, et qui consistait à "prophétiser sur des faits fonctions de la vie et de la maladie", "renfermait beaucoup d'audace pour des esprits non préparés comme nous l'étions"[59]. Audacieux car non suffisamment préparé, ou préparé autrement, l'état d'esprit affiché par Pasteur dans cette étape cruciale de sa vie scientifique apparaît comme un singulier mélange.

Mais surtout, la "découverte" est plus de l'ordre d'une démarche d'ensemble comportant divers moments probatoires que d'un événement isolé. S'intéresser à la découverte, réponse positive donnée par la nature à la question telle qu'on la lui pose, implique également que l'on s'interroge sur le déchiffrage de cette réponse. Il convient donc de distinguer trois moments dans la "découverte" : le contexte plus large, puis la temporalité de la recherche, à savoir la "préparation" des expériences et l'identification de ce qui est réellement découvert, enfin le travail d'interprétation, d'assimilation et d'acquisition d'une conviction. Il est clair que, comme cela a été souvent remarqué, les travaux publiés d'un chercheur ne donnent pas réellement accès aux différents moments de cette démarche d'ensemble, car ils constituent une présentation a posteriori. Les carnets de laboratoire sont d'un réel secours, bien qu'ils puissent contenir des pièges d'interprétation.

Dans le cas de Pasteur, l'utilisation des carnets de laboratoire, sans apporter toujours d'éléments réellement nouveaux, a permis aux historiens de confirmer certains faits antérieurement rapportés. Mais l'interprétation de ces faits, touchant en particulier l'expérience de Pouilly-le-Fort et la manière dont elle a été rapportée par Pasteur, a suscité certaines controverses, dans lesquelles nous ne souhaitons pas nous enfermer ici[60]. La création scientifique peut comporter des éléments qui échappent à l'historien, par l'absence de documents ou par la difficulté d'interpréter les documents existants. Dès lors, la reconstitution de ce qui s'est réellement passé dans l'esprit d'un chercheur, à partir de son savoir et de ses pratiques, est toujours exposée au danger de l'artifice, sinon de l'utopie. Il en va de même pour l'étude des interactions à l'intérieur de son laboratoire.

Lorsque l'on cherche à répondre, non plus à la question épistémologique de la place du "hasard" dans la découverte, qui préside au travail historique d'Antonio Cadeddu, ou au rôle du "secret" dans la présentation des expériences, qui gouverne l'enquête de Gerald Geison, mais à la question historico-scientifique de savoir pourquoi l'oxygène paraît finalement à Pasteur comme l'agent d'atténuation principal de toute une série de microbes, un contexte scientifique plus large doit être évoqué. A plusieurs reprises, Pasteur mentionne certains travaux de Paul Bert. Duclaux rapproche plus particulièrement les résultats de Paul Bert sur la toxicité de l'oxygène en excès et ceux de Pasteur sur l'atténuation. La bactérie charbonneuse, qui vit dans l'air ordinaire, souffre et périt sous une pression de 10 atmosphères d'oxygène. "Tous les infiniments petits, poursuit Duclaux, finissent par succomber sous l'action de l'oxygène. Il n'en faut que des traces pour les anaérobies purs. Il en faut davantage pour les aérobies. C'est une simple différence de degré. Ceci nous autorise, à titre d'induction, à rechercher ce qui se passe quand on laisse la bactéridie indéfiniment exposée à l'air..."[61].

Un tel rapprochement, assez analogique en réalité, ne pouvait manquer d'être fait. Dans son ouvrage La Pression Barométrique (1878), Paul Bert a résumé toute une série de recherches sur les effets physiologiques des variations de la pression atmosphérique sur différents organismes, animaux et végétaux, y compris certains "virus". Il a découvert que l'oxygène en excès provoque un état physiologique qui a les caractéristiques d'un empoisonnement. Constatant l'absence d'effet sur le virus de la vaccine, il en conclut que le principe virulent n'est pas un être vivant. Le sang charbonneux soumis à des fortes pressions d'oxygène, qui sont susceptibles de tuer la bactérie, conserve sa virulence, preuve aux yeux de Paul Bert que la virulence n'est pas liée à la vie du micro-organisme[62]. Cette conclusion est rejetée par Pasteur : le vibrion septique est responsable de la virulence. Avec Paul Bert, un nouvel argument était apporté à la théorie chimique. Paradoxalement, l'excès d'oxygène produit non une activation, mais une diminution d'intensité des processus biochimiques et physiologiques, qui se traduit par une hypothermie. "Tout l'ensemble des êtres vivants, écrit Paul Bert, périt sans retour quand la tension d'oxygène s'élève suffisamment"[63].

Existe-t-il une relation entre la toxicité de l'oxygène à forte pression pour l'ensemble des êtres vivants sans exception, et la capacité de l'oxygène d'atténuer la virulence des microbes? L'atténuation a été plutôt interprétée en termes de sélection de certaines souches microbiennes. Les mécanismes de l'atténuation par l'oxygène continuent d'être discutés. Au delà de l'interprétation que Pasteur en proposait (perte du pouvoir multiplicatif de la bactérie), le phénomène d'atténuation portait aussi en germe d'autres conséquences, comme la distinction entre la fonction productrice de l'immunité et celle porteuse de la toxicité, qui ouvrait la porte à l'immunologie, et l'origine des maladies.

Le prophétisme de Pasteur éclate dans ses inductions sur les variations de la virulence. Atténuation et renforcement de la virulence tiennent à diverses conditions d'existence des micro-organismes dans le milieu. La virulence pour une espèce animale donnée peut être manipulée, diminuée ou augmentée, par le passage en série d'un individu à l'autre d'une même espèce différente de la première, mais aussi par transfert d'une espèce à l'autre. Certains de ces faits étaient connus avant Pasteur, et notés par son rival Robert Koch[64]. Comment naissent les maladies? Il est fort invraisemblable, aux yeux de Pasteur, "que la nature, dans son évolution à travers les siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de production des maladies virulentes ou contagieuses... Qu'est-ce qu'un organisme microscopique inoffensif pour l'homme ou pour tel animal déterminé? C'est un être qui ne peut se développer dans notre corps ou dans le corps de cet animal; mais rien ne prouve que, si cet être microscopique venait à pénétrer dans une autre des mille et mille espèces de la création, il ne pourrait l'envahir et la rendre malade. Sa virulence, renforcée alors par des passages successifs dans les représentants de cette espèce, pourrait devenir en état d'atteindre tel ou tel animal de grande taille, l'homme ou certains animaux domestiques. Par cette méthode, on peut créer des virulences et des contagions nouvelles. Je suis très porté à croire que c'est ainsi qu'ont apparu, à travers les âges, la variole, la syphilis, la peste, la fièvre jaune, etc., et que c'est également par des phénomènes de ce genre qu'apparaissent, de temps à autre, certaines grandes épidémies..."[65] Cette page, qui avait déjà frappé Duclaux[66], n'a rien perdu de son actualité. Ces sombres prédictions se sont vérifiées. La puissance de l'imagination, la force de l'expression, la capacité à percevoir les plus vastes conséquences de phénomènes parfois infimes, ainsi qu'à mener plus loin les conséquences pratiques de phénomènes connus par ailleurs caractérisent le génie de Pasteur.

7. 7. La trame matérielle de la transdisciplinarité

Cette esquisse de quelques moments de l'aventure pastorienne est destinée à nous permettre de mieux réfléchir à la signification de la "transdisciplinarité", souvent présentée comme un complément de l'interdisciplinarité. L'une et l'autre trouvent chez Pasteur des exemples sans équivalent. Création de disciplines nouvelles et passage d'un problème à un autre sont des processus liés. Il est bien connu qu'en biologie, la solution d'un problème fournit des outils pour aborder le problème suivant. Ces outils se transmettent, et constituent ce que l'on appelle les disciplines, qui sont tout autant (et même plus) des manières de résoudre des problèmes que des ensembles de propositions théoriques. Ces outils sont des actions, voire des agents. Ce sont eux qui tissent la trame de la transdisciplinarité effective. Celle-ci n'est pas un programme spéculatif. Louis Pasteur nous apprend qu'elle n'a de substance que grâce à la reconnaissance des agents qui contribuent à une certaine unité de la nature.

De l'étude des fermentations à celle des maladies, au cours d'étapes parmi les plus importantes de l'aventure pastorienne, apparaissent bien certaines constantes qui sont à la fois dans les choses elles-mêmes et dans le regard que l'on porte sur elles. L'air par exemple, condition générale mais point universelle de la vie, sert à Pasteur de fil conducteur pour le conduire, une fois introduit, à travers des phénomènes divers qu'il enchaîne et dont il crée le lien. Ainsi, parmi les conditions de la transdisciplinarité (pour utiliser cette phraséologie up to date mais dont la signification et l'usage politique ne sont pas toujours très précis) figurent la similitude des conditions et des agents qui affectent des phénomènes apparentés.

La découverte du rôle de l'oxygène comme agent d'atténuation des microbes, avec son cortège de commentaires sur le "rôle du hasard" dans la "découverte", ne doit donc pas être reconsidérée seulement comme un événement historique singulier, avec ses incertitudes et sa dramatisation. Elle ne peut être complètement comprise que si elle est replacée dans le cadre plus général des

réflexions de longue date et de longue portée sur l'oxygène que nous avons rappelées. Elle constitue l'une des clés de la transdisciplinarité pastorienne. Celle-ci consiste dans le repérage et la constance de certains grands ordres de faits qui servirent à Pasteur de guides dans l'univers de la microbiologie, dans l'étude de la vie et de la mort des micro-organismes.

Il existe d'autres clés. En examinant les conceptions microbiologiques de Pasteur, René Dubos a écrit : "Toute sa vie, la notion de sélectivité des réactions chimiques et biologiques avait été son maître-mot pour ouvrir les portes que la nature avait closes sur ses secrets. Il en avait usé pour des problèmes aussi différents qe la séparation de l'acide tartrique en cristaux droit et gauche; la culture de la levure et des bactéries lactique, acétique et butyrique; la différenciation du bacille du charbon et du vibrion septique in vitro et par l'inoculation d'animaux vivants. En passant à l'inoculation du virus de la rage dans les tissus nerveux vivants, il a démontré que ce même principe pouvait s'appliquer à une quantité d'autres problèmes biologiques, dès lors que son usage s'accompagnait d'imagination créatrice; entre ses mains, la méthode expérimentale cessait d'être un livre de recettes pour devenir une philosophie vivante, toujours adaptable aux perpétuels changements des phénomènes de la nature"[67].

Une philosophie adaptable, en effet. La dissymétrie moléculaire était un instrument permettant de rentrer dans le métabolisme des micro-organismes. Pourtant, l'instrument lui-même rencontrait rapidement ses limites d'application. Il n'y a plus grand chose de commun entre la recherche de conditions de cristallisation pour faire apparaître l'hémiédrie des cristaux de substances optiquement actives, et la recherche de techniques d'atténuation de la virulence des microbes en vue de la vaccination. La transdisciplinarité n'est pas une panacée. Elle n'efface pas la spécificité des nouveaux problèmes rencontrés. Il vient un moment où elle n'aide plus à les résoudre. C'est bien plutôt l'utilisation des pratiques apprises et des préceptes généraux de la science expérimentale dans des domaines différents et chaque fois spécifiques qui constitue, en l'occurrence, le lien méthodique, l'unité de la voie tracée à travers des réalités distinctes.

La transdisciplinarité, dans le cas de Pasteur, se caractérise par le transfert de méthodes et de points de vue très généraux (dont le caractère sélectif, c'est-à-dire en réalité singulier, des phénomènes fait partie), et non par un quelconque isomorphisme de modèles. Elle ne consiste pas dans le transfert mécanique d'un modèle, mais dans la perception de la spécificité de chaque problématique, spécificité que seule la méthode expérimentale permet d'atteindre. Pasteur a su chaque fois s'adapter. Cette faculté d'adaptation est le fruit de cet apprentissage continué que constitue, tout au long de la carrière de Pasteur, l'utilisation de la méthode expérimentale. Concevoir la méthode expérimentale sous l'angle de l'apprentissage, c'est ce que l'œuvre de Claude Bernard va nous permettre, mais que l'œuvre entière de Pasteur illustre elle aussi.

Les travaux de Pasteur, récemment réévalués, nécessitent un dernier commentaire. La méthode expérimentale, plus que jamais à l'honneur aujourd'hui comme elle l'était hier, est à la fois indispensable et risquée. Elle est par définition tâtonnante. L'empirisme des découvertes s'y nourrit de trucs. Les essais ne se font jamais sans risques. L'aléatoire de facteurs non contrôlés ou inconnus vient troubler les résultats. Les causes mêmes des succès peuvent être incertaines, et parfois prétendues. L'ignorance du rôle joué par certaines conditions, l'aide d'un disciple, l'incertitude d'un diagnostic peuvent s'en mêler. Cela est vrai, sans doute. Mais il faut ajouter que ces hommes de science, grands expérimentateurs, sont possédés par une foi, foi sans laquelle ils ne pourraient pas poursuivre, esprit de conquête qui les rend parfois aveugles aux difficultés qu'ils rencontrent sans vouloir le réaliser vraiment.

"Hommes de peu de foi", s'écria Pasteur, à l'adresse des incrédules, devant le succès, paru un instant compromis, de l'expérience de vaccination charbonneuse de Pouilly-le-Fort. Cette foi l'avait amené à prendre des risques, certes calculés, et à se laisser entraîner dans une aventure qui aurait pu être un piège mortel. Mais cette foi n'est pas de nature irrationnelle. Elle est l'expression d'une conviction et la conscience d'un enjeu dont la force même impose à celui qui en est le porteur prophétique d'emporter l'adhésion de ses contradicteurs. Elle traduit le sentiment d'obligation d'un savant ancré dans la certitude rationnelle d'un déterminisme strict et donc d'une maîtrise possible des phénomènes biologiques.

8. 8. Notes bibliographiques

1. J'ai développé ailleurs cette perspective épistémologique. Cf. DEBRU, Claude. Philosophie de l'inconnu. Le vivant et la recherche, Paris, Presses universitaires de France, 1998.
2. GEISON, Gerald L.; SECORD, James A.. Pasteur and the process of discovery. The case of optical isomerism, Isis, 1988, 79, 7-36. Voir aussi CADEDDU, Antonio. Dal Mito alla Storia. Biologia e medicina in Pasteur, Milan, Franco Angeli, 1991. Cf. aussi GEISON, Gerald L.. Pasteur. In: GILLISPIE, C.C. (éd.), Dictionary of Scientific Biography, New-York, Scribner's, 1981, vol. 10 , pp. 350-416; GEISON, Gerals L. The private science of Louis Pasteur, Princeton, Princeton University Press, 1995; DUBOS, René. Louis Pasteur, franc-tireur de la science, Paris, Presses Universitaires de France, 1955; DAGOGNET, François. Méthodes et doctrines dans l'œuvre de Pasteur, Paris, Presses Universitaires de France, 1967; DEBRÉ, Patrice. Louis Pasteur, Paris, Flammarion, 1994; JACQUES, Jean. La molécule et son double, Paris, Hachette, 1992; SALOMON-BAYET, Claire. Pasteur et la révolution pastorienne, Paris, Payot, 1986.

3. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. I Dissymétrie Moléculaire, Paris, Masson, 1922, p. 320.
4. Ibid., p. 18.
5. GEISON, Gerald L.; SECORD, James A.. Pasteur and the process of discovery. The case of optical isomerism, Isis, 1988, 79, 18.
6. Ibid., p 27.
7. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. I Dissymétrie Moléculaire, Paris, Masson, 1922, p. 64.
8. Ibid., p. 63.
9. Ibid., p. 105.
10. Ibid., pp. 118-119.
11. Ibid., p. 140.
12. Ibid., p. 143.
13. Ibid, p. 156.
14. Ibid, p. 157.
15. Ibid, p. 187.
16. JACQUES, Jean. La molécule et son double, Paris, Hachette, 1992, pp. 55-56.
17. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. I Dissymétrie Moléculaire, Paris, Masson, 1922, p. 224.
18. Ibid., p. 260.
19. Ibid., pp. 277, 278.
20. Ibid., p. 105.
21. JACQUES, Jean. Préface. In: PASTEUR, Louis; VAN'T HOFF, J.H., WERNER, A.. Recherches sur la dissymétrie moléculaire, Paris, Christian Bourgois, 1986, p. 10.
22. DAGOGNET, François. Méthodes et doctrines dans l'œuvre de Pasteur, Paris, Presses Universitaires de France, 1967.
23. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. I Dissymétrie Moléculaire, Paris, Masson, 1922, pp. 62, 77.
24. Ibid., p. 324.
25. Ibid., p. 327.
26. Ibid., pp. 260, 336.
27. Ibid., p. 331.
28. Cf. DEBRU, Claude. L'Esprit des Protéines, Paris, Hermann, 1983.
29. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. II Fermentatins et générations dites spontanées, Paris, Masson, 1922, p. 4.
30. Ibid., p. 27.
31. Ibid., p. 28.
32. Ibid., p. 10.
33. Ibid., p. 38.
34. Ibid., p. 39.
35. Ibid., p. 137.
36. Ibid., pp. 144-145. Cette division sera nuancée p. 163: la fermentation est une nutrition sans oxygène libre. Voir aussi PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, pp. 32-33 : la vie sans air est toujours liée à la fermentation.
37. Ibid., p. 145.

38. Cf. KREBS, Hans. The Pasteur effect and the relations between respiration and fermentation. Essays in Biochemistry, 1972, 8, 1-34.
39. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. II Fermentatins et générations dites spontanées, Paris, Masson, 1922, p. 170.
40. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol.III Etudes sur le vinaigre et le vin, Paris, Masson, 1924, p. 174.
41. Ibid., p. 171.
42. Ibid., pp. 188-189.
43. DUBOS, René. Louis Pasteur, franc-tireur de la science, Paris, Presses Universitaires de France, 1955, p. 249.
44. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. III Etudes sur le vinaigre et le vin, Paris, Masson, 1924, p. 410.
45. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, p. 112.
46. Ibid., p. 329.
47. Ibid., pp. 89, 97-98.
48. Ibid., pp. 114, 116.
49. Ibid., pp. 118-119.
50. Ibid., pp. 121-122.
51. Ibid., p. 298.
52. CADEDDU, Antonio. Pasteur et le choléra des poules: révision critique d'un récit historique. History and Philosophy of Life Sciences, 1985, 7, 90-91.
53. Ibid., p. 104.
54. Ibid., p. 98.
55. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, p. 304. Cf. DUBOS, René. Louis Pasteur, franc-tireur de la science, Paris, Presses Universitaires de France, 1955, pp. 332, 335.
56. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, pp. 327-328.
57. CADEDDU, Antonio. Dal Mito alla Storia. Biologia e medicina in Pasteur, Milan, FrancoAngeli, 1991, p. 233. La note 60 évoque le scepticisme de Pasteur sur l'acide phénique. Aussi p. 241, où il est mentionné que Pasteur évoque le bichromate dans une note vraisemblablement rédigée après Pouilly-le-Fort. Voir également GEISON, Gerald L. The private science of Louis Pasteur, Princeton, Princeton University Press, 1995, chapitre six.
58. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, p. 348.
59. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, p. 364.
60. Sur les appréciations différentes portées sur Pasteur dans sa conduite de l'expérience de Pouilly-le-Fort, cf. PERUTZ, Max. Parti-pris pour le pionnier. La Vie des Sciences, 1996, 13, 85-94.
61. DUCLAUX, Émile. Ferments et Maladies, Paris, Masson, 1882, p. 145.
62. BERT, Paul. La Pression Barométrique, Paris, Masson, 1878, p. 925.
63. Ibid., p. 929.
64. Cf. GEISON, Gerald L. The private science of Louis Pasteur, Princeton, Princeton University Press, 1995, p. 185.
65. PASTEUR, Louis. Œuvres réunies par Pasteur Vallery-Radot, vol. VI Maladies virulentes, virus-vaccins, prophylaxie de la rage, Paris, Masson, 1933, pp. 337-338.

66. DUCLAUX, Émile. Ferments et Maladies, Paris, Masson, 1882, p. 153.
67. DUBOS, René. Louis Pasteur, franc-tireur de la science, Paris, Presses Universitaires de France, 1955, p. 269

CRÉDITS