

Louis Pasteur, le souffle de la vérité

Louis Pasteur the breath of truth

par Patrick BERCHE*

Louis Pasteur est probablement l'un des scientifiques les plus célèbres au monde, universellement reconnu comme un bienfaiteur de l'humanité¹⁻⁵. Son nom est associé à de nombreux nouveaux concepts et découvertes, tels que les cristaux de la vie, la théorie des germes et la vaccination. Apparemment, rien ne prédestinait cet homme d'origine modeste à devenir un géant de la médecine et de la biologie, au point d'ouvrir une nouvelle ère et de sauver d'innombrables vies. En effet, il est venu au monde au cours d'une période passionnante et tumultueuse de l'histoire, après la Révolution française, une époque de grandes découvertes en science et en médecine. Pasteur est né le 27 décembre 1822, dans la petite ville de Dôle, située dans l'Est de la France. Son père, qui avait servi comme sergent dans l'armée de Napoléon, ouvre une tannerie à son retour. À l'école, Pasteur est un enfant sérieux, pas particulièrement brillant, mais assidu et désireux de réaliser le rêve de son père, à savoir devenir instituteur ! Bien qu'il soit un peintre et un artiste talentueux, il décide de poursuivre des études dans des disciplines scientifiques (Fig. 1).

Journées SFHM, Arbois, 17-18 juin 2022

* patrick.berche@gmail.com

En 1843, Louis Pasteur est admis, à l'issue d'un concours très sélectif, à l'École Normale Supérieure de Paris, une école de formation pour les professeurs des collèges. Il s'y spécialise dans les départements de physique et de chimie et, en tant que chimiste, s'intéresse aux origines de la vie. Pour obtenir son doctorat, Pasteur décide de travailler dans le domaine des cristaux. Encore jeune, il accomplit une grande prouesse en travaillant sur l'activité optique des cristaux en réponse à la lumière polarisée, en utilisant l'acide tartrique et les tartrates issus de la fermentation du vin, connue pour générer du « tartre », des sous-produits constitués principalement de gros cristaux d'acide tartrique qui



Fig. 1 - Louis Pasteur vers 1843 prépare l'École normale supérieure.

sont optiquement actifs et font dévier la lumière polarisée. Des cristaux plus petits, en forme de touffes d'aiguilles, sont parfois présents, comme une autre forme appelée acide paratartrique ou racémique. Selon le chimiste allemand Eilhard Mitscherlich, ces cristaux sont optiquement inactifs, bien qu'ils présentent la même composition chimique, la même forme et la même réfraction. Pour Pasteur, c'était impossible. Il est convaincu que ces composants doivent présenter des différences chimiques qui pourraient s'exprimer dans la forme des cristaux. Il prépare donc des cristaux de 19 sels différents de tartrates et de paratartrates, qu'il examine au microscope. Il détecte de petites facettes avec différentes orientations selon les cristaux. Les facettes de chaque sel de tartrate ont la même orientation. En revanche, les sels de paratartrate ont des facettes orientées dans une direction mais d'autres dans la direction opposée : c'est en réalité un mélange de cristaux. Il a séparé manuellement les cristaux de droite et de gauche, dont la forme est identique à celle des cristaux de sels de tartrate. L'inactivité optique pour dévier la lumière polarisée était donc expliquée par le mélange de cristaux de paratartrate. Il présente sa thèse de recherche en 1847.

Pasteur fait ses premiers pas vers la biologie par hasard, quelques années plus tard, alors qu'il travaille à Strasbourg en 1857. Pendant l'été, il observe

que certains champignons se développent facilement dans des solutions de paratartrate de calcium, composées à parts égales de cristaux gauches et droits. Il a constaté que les solutions contaminées devenaient optiquement actives avec le temps, à mesure que le composant droit était consommé par les champignons. C'était une nouvelle façon de séparer les cristaux de paratartrate ! Pour Pasteur, seuls les agents vivants pouvaient produire des composés asymétriques optiquement actifs. C'est la seule différence clairement définie entre la chimie de la matière morte et celle de la matière vivante⁶.

La fin de la théorie de la génération spontanée 1857-1873

Pasteur s'intéresse progressivement au processus de fermentation qui produit les cristaux de la vie. Quelle est la nature de la fermentation ? À cette époque, le paradigme dominant est que la fermentation est un processus chimique catalytique dû à des « ferments ». Les naturalistes décrivaient au microscope la présence de nombreux globules accompagnant toujours la fermentation alcoolique. On pensait généralement que ces « levures » n'étaient rien d'autre qu'une substance chimique complexe, agissant comme un catalyseur convertissant les sucres en alcool. Divers autres « ferments » (par exemple lactique ou acétique) étaient également considérés comme des matières complexes agissant comme des catalyseurs par simple contact chimique. Ce point de vue était fortement soutenu par la plupart des chimistes éminents, tels que Justus von Liebig, Jöns Jacob Berzelius et Friedrich Wöhler. Cependant, une hypothèse alternative a émergé, affirmant que les ferments étaient des microbes vivants. En 1835, Charles Cagniard-Latour, suivi par Theodor Schwann et Friedrich Kützing en 1837, démontre que la fermentation commence en présence de levures, progresse avec leur multiplication et s'arrête lorsque la croissance des levures est terminée⁷⁻⁸. Il est conclu que les levures sont des cellules vivantes se multipliant au cours du processus de fermentation. De plus, le chauffage et les antiseptiques, par exemple des métaux lourds comme l'arsenic, arrêtent le processus de fermentation. Cette hypothèse selon laquelle la fermentation est un processus vital est rejetée par la plupart des chimistes.

Alors qu'il est nommé comme professeur de chimie à Lille, Pasteur va s'impliquer dans cette controverse. Il est sollicité par Louis Bigo, un distillateur qui rencontre des difficultés dans la production d'alcool par fermentation du sucre de betterave. Souvent, certains fûts d'alcool sont contaminés pour des raisons inconnues par de l'acidité au cours de la fermentation, ce qui rend l'alcool invendable. Pasteur va installer un petit

laboratoire de chimie dans l'usine pour tenter de comprendre la cause de ces aléas de la fermentation. Au microscope, il observe la présence de petits globules dans le jus de fermentation, associés à de fines structures plus petites que les levures, qui s'avèreront être des bactéries. Avec son polarimètre, il constate également que le jus fermenté est optiquement actif. Il réussit à isoler un composant optiquement actif, qu'il identifie à l'alcool amylique. Cette substance ne pouvait manifestement pas provenir de la dégradation de l'alcool éthylique d'après sa structure chimique. Pasteur est alors convaincu que le processus de fermentation est causé par l'activité de ferments vivants : « L'acte chimique de la fermentation est essentiellement un phénomène corrélatif d'un acte vital, qui commence et finit par ce dernier. Je crois qu'il n'y a jamais de fermentation alcoolique sans qu'il y ait simultanément l'organisation, le développement, la multiplication des globules, ou la vie poursuivie et continue des globules déjà formés ». En 1857, il publie un travail sur la fermentation lactique qui est considéré comme le point de repère de la future théorie des germes⁹. De 1857 à 1873, il étudie de nombreuses fermentations, telles que celles du lait aigre, du vin, de la bière et du vinaigre. Il conclut que tous les processus de fermentation sont dus à des ferments vivants spécifiques (bactéries ou levures). Les « maladies » des fermentations (vin, bière...) sont dus à des bactéries contaminantes. Il découvre la vie sans oxygène de la fermentation butyrique et propose un traitement prophylactique des troubles : le chauffage itératif ou la pasteurisation¹⁰⁻¹². Ces découvertes l'ont amené à étudier l'hypothèse de la génération spontanée.

Depuis Aristote (VI^e siècle avant J.-C.), on pensait que les phénomènes de métamorphose et de décomposition, tels que la pourriture, la putréfaction, la fermentation et les moisissures, résultaient d'une « force vitale » existant au sein des substances organiques. De nombreux êtres vivants peuvent naître spontanément de matières non vivantes parce que celles-ci contiennent une « force vitale ». Cette théorie de la génération spontanée des êtres vivants prévalait encore à l'époque de Pasteur, malgré les remarquables travaux expérimentaux et prémonitoires des Italiens Francesco Redi (1626-1697) et Lazzaro Spallanzani (1729-1799). Grâce à des expériences bien conçues, Spallanzani avait mis en évidence en 1765 le rôle préventif du chauffage sur les infusions de bouillon, suggérant que l'air était une source de contamination du bouillon de culture¹³. Pasteur a reproduit ces expériences en utilisant des infusions de levures (1861-1865). Ces données furent contestées par le naturaliste et biologiste Félix Archimède Pouchet (1800-1872), qui ne parvint pas à reproduire les résultats de Pasteur en utilisant des infusions

de foin¹⁴. Ce fut l'origine d'une vive controverse devant l'Académie des Sciences¹⁵. Pasteur conçoit d'ingénieuses expériences de chauffage pour étayer ses résultats. Il réussit même à préserver la stérilité sans chauffage en utilisant des flacons à col de cygne et des filtres en coton¹⁶⁻¹⁷. Ainsi apporte-t-il des preuves solides que l'air contient des microbes qui contaminent les cultures en bouillon. Cela a marqué la fin de la théorie de la génération spontanée d'Aristote, vieille de deux millénaires.

La théorie des germes des maladies infectieuses

Depuis l'Antiquité, l'origine des épidémies était restée mystérieuse. Il était généralement admis que ces phénomènes étaient liés à des miasmes, impliquant les exhalaisons putrides des marais et des matières organiques en putréfaction, mais aussi l'influence du temps et des planètes. Au cours du XIX^e siècle, plusieurs observations ont mis en évidence le rôle des germes comme cause possible des épidémies. Tout d'abord, les travaux de l'Italien Agostino Bassi publiés en 1835 sur la « muscardine blanche », une maladie épidémique (*mal del segno*) des élevages de vers à soie qui se couvraient d'un duvet cotonneux. Bassi observe au microscope un champignon (*Botrytis bassiana*) qui se multiplie dans le corps des vers à soie et le dévorent. Il en conclut qu'il est la cause de la maladie. Pour empêcher la propagation du champignon, il utilise avec succès une prophylaxie basée sur des mesures d'hygiène et l'utilisation d'une solution de phénol¹⁸⁻¹⁹. Quelques années plus tard, en 1845-1847, un autre champignon est identifié comme l'agent du *Potato Blight*, une terrible épidémie des cultures en Irlande. Après plusieurs étés pluvieux, les cultures de pommes de terre ont été entièrement détruites. Comme il s'agissait de la seule source de nourriture pour la population, est survenue la « Grande famine irlandaise » avec un million de personnes mortes de faim et 1,5 million d'émigrés, sur une population de huit millions d'habitants. En 1846, le révérend Miles J. Berkeley a observé que les tubercules et les feuilles des pommes de terre étaient massivement envahis par un champignon microscopique, appelé *Phytophthora infestans*²⁰. Dans un article intitulé *Observations, Botanical and Physiological, on the Potato Murrain*, il avance que ce champignon est responsable de la destruction des cultures. Cette hypothèse sera démontrée expérimentalement en 1863 par le botaniste allemand Heinrich Anton de Barry (1831-1888), qui inocule des spores de *P. infestans* obtenues en culture in vitro, sur des feuilles de pommes de terre saines entraînant la croissance du mycélium et l'apparition des taches noires caractéristiques du mildiou de la pomme de terre²¹.

Les premières observations chez les patients ont également suggéré le rôle des champignons dans les maladies transmissibles. En 1839, le dermatologue Johann Schoenlein montre que la *tinea favosa*, une teigne favique largement répandue dans la population, est causée par le champignon qui sera appelé *Trichophyton schoenleinii*²². Peu après, Theodor Berg, David Gruby et K.F. Eichstedt démontreront le rôle d'autres champignons spécifiques dans diverses mycoses, notamment le muguet (candidose), les teignes tondantes et le pityriasis versicolor. En 1847, Ignaz Semmelweis (1818-1865), un jeune médecin travaillant à l'hôpital général de Vienne, a remarqué que la mortalité due à la fièvre puerpérale est plus élevée dans la maternité du professeur Johann Klein (18 %) que dans la maternité voisine du professeur Franz Bartsch (3 %). Après une étude approfondie, il soupçonne que la fièvre puerpérale puisse être transmise par les étudiants en médecine qui pratiquaient des autopsies : « La cause que je recherche se trouve à l'intérieur de notre clinique : elle est sur les doigts des étudiants ». Il prévient la propagation des particules invisibles par le lavage des mains à la chaux chlorée qui chasse les odeurs de cadavres et réduit ainsi la mortalité. Il résume ses travaux sur la fièvre puerpérale en 1861 dans un ouvrage célèbre intitulé *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbett- fiebers*²³.

Pasteur va s'intéresser aux maladies infectieuses par hasard à l'occasion d'une épidémie de vers à soie dans le Sud de la France (1865-1870). En 1853, une maladie mystérieuse, appelée « pébrine », commence à attaquer les magnaneries françaises. Les larves de vers à soie, qui se nourrissent normalement de feuilles de mûrier, se couvrent de points bruns, comme des grains de poivre, et ne produisent plus de fils de vers à soie. En 1865, la maladie s'était répandue dans la plupart des régions productrices de vers à soie, et l'industrie était presque ruinée en France, et dans plusieurs autres pays européens. On décrit une forme proche de cette maladie, la « flacherie » (variante aussi connue sous le nom de « morts-flats » ou « gattine »). La flacherie (ou « flaccidité ») se caractérise par des vers à soie flaccides et brun foncé. L'académicien Jean-Baptiste Dumas demande à Pasteur de travailler sur cette maladie. Il se rend à Alès, une petite ville du Sud de la France, au cœur de la région des élevages de vers à soie dans les Cévennes. Il étudie cette maladie de 1865 à 1870 et établit qu'il existe deux maladies totalement différentes, considérées auparavant comme des variantes d'une même maladie. L'une était la « pébrine », causée par un parasite protozoaire (*Nosema bombycis*), et l'autre était la flacherie, dont Pasteur pensait qu'elle était principalement d'origine nutritionnelle, avec une prolifération bactérienne intestinale. On sait aujourd'hui que la flacherie est

due à un virus avec une surinfection bactérienne intestinale. Il propose une prophylaxie efficace basée sur le « grainage », c'est-à-dire la sélection d'œufs non infectés par examen microscopique²⁴. En 1878, il propose la théorie des germes à l'origine des maladies infectieuses²⁵. Un chirurgien écossais, Joseph Lister (1827-1912), en lisant les travaux de Pasteur, est convaincu que les plaies suppurées et la gangrène sont le résultat de bactéries contaminantes. En 1867, il confirme les conclusions de Pasteur par ses propres expériences en utilisant des antiseptiques tels que le phénol pour traiter les plaies avec succès²⁶⁻²⁷. La théorie des germes aura des conséquences importantes. Tout d'abord, elle déclenche une chasse aux agents pathogènes : en vingt ans, les bactéries responsables de la plupart des grands fléaux épidémiques sont découvertes, comme la lèpre, la tuberculose, la diphtérie, le choléra, la peste bubonique. Ensuite, de nouvelles méthodes pour prévenir les épidémies sont mises en pratique courante, notamment l'hygiène, la pasteurisation et les vaccins.

Découverte des vaccins 1877-1895

La découverte par Louis Pasteur du vaccin contre le choléra des poules peut être considérée comme la naissance de l'immunologie. Cette maladie endémique se propageait par épidémies dévastatrices. Des milliers de poulets, entassés dans des poulaillers, mouraient de diarrhée en 48 heures. En 1878, Pasteur réussit à cultiver l'agent causal, une bactérie très virulente, *Pasteurella multocida*, qui reproduit la maladie par inoculation. En 1879, Pasteur observe par hasard que les « vieilles » cultures perdent leur virulence. Les poulets inoculés avec ces cultures sont protégés contre une souche sauvage virulente et survivent. Lors des épidémies, il s'aperçoit que quelques poulets survivent à la maladie et excrètent des bactéries virulentes, indiquant l'existence de porteurs sains, un concept important pour expliquer la mystérieuse propagation des germes pendant les épidémies. En février 1880, Pasteur présente ses résultats à l'Académie des sciences, dans un mémoire intitulé « Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poule²⁸ ». Il invente le mot de « vaccination », en l'honneur d'Edward Jenner (1749-1823), qui avait effectué en 1796 la première inoculation du cowpox pour protéger contre la variole.

Pasteur s'est ensuite intéressé à la prévention de la maladie du charbon, un fléau très répandu chez les bovins. En 1874, un médecin de campagne allemand, Robert Koch (1843-1910), démontre le rôle causal de *Bacillus anthracis* dans cette maladie, et réussit à prouver sa pathogénicité après huit passages en culture. Il découvre aussi les spores résistantes de cette

bactérie²⁹. Pasteur confirme son rôle causal en repiquant cent fois cette bactérie, sans altérer sa haute virulence. Puis, il tente en 1881 d'atténuer sa virulence en empêchant la formation de spores. Il y parvient en cultivant les bacilles vivants en présence d'oxygène. Dans des conditions optimales, les bacilles vivants sont cultivés pendant huit jours dans un bouillon de culture ventilé et incubé à 42-43°C. Les bacilles perdent progressivement leur virulence et deviennent inoffensifs pour les animaux de laboratoire, comme les lapins, les moutons et les cobayes. Le protocole de vaccination est plus efficace en inoculant une culture atténuée, puis douze jours plus tard une culture plus virulente (mars 1881)³⁰. Pasteur utilisera finalement une autre procédure d'atténuation au bichromate de potassium, suivie de trois passages chez la souris pour renforcer la souche atténuée, selon le protocole du vétérinaire Jean-Joseph Toussaint. Sur ces entrefaites, Hippolyte Rossignol, un vétérinaire de Melun, demande à Pasteur de réaliser des expériences publiques de vaccination sur le terrain, une démonstration risquée de l'efficacité du vaccin ! Le 5 mai 1881, à Pouilly-le-Fort, un petit village près de Paris, il inocule une culture atténuée à 24 moutons, une chèvre et six vaches. Le 17 mai, il injecte une culture plus virulente. Les animaux vaccinés et les témoins sont inoculés le 31 mai avec une culture hautement virulente. Les 2 et 3 juin, tous les moutons et la chèvre du groupe témoin sont morts, et les vaches sont très malades. En revanche, tous les animaux vaccinés survivent en bonne santé. Le triomphe de Pasteur est acclamé par une foule immense et de nombreux journalistes. En 1882, 85 000 bovins seront vaccinés et en 1894, près de 3,4 millions, réduisant ainsi la mortalité due à la maladie du charbon à 0,3 p. cent du cheptel français. Peu après, Pasteur est appelé à étudier une épidémie désastreuse d'érysipèle porcine dans le Vaucluse, dans le Sud de la France. En mars 1883, il identifie une bactérie très virulente, désormais appelée *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Il conçoit alors un nouveau vaccin contre cette maladie, par passages itératifs sur des lapins, une espèce animale résistante non apparentée³¹. Ce vaccin atténué a ensuite été largement utilisé. De 1886 à 1892, plus de 100 000 porcs ont été vaccinés en France.

La vaccination contre la rage en 1885 est la dernière découverte de Louis Pasteur qui l'a immortalisé (Fig. 2). Pasteur est âgé de 63 ans, handicapé par une paralysie permanente de son bras gauche, conséquence d'une attaque cérébrale. En 1879, Pierre Galtier, un vétérinaire travaillant à Lyon, démontre que la rage peut être transmise aux lapins par la salive de chiens. En 1880, Pasteur commence à étudier la rage et réussit à transmettre la maladie à des lapins par inoculation intracérébrale d'extraits de cerveau

d'animaux enragés. La maladie apparaît après une à deux semaines, au lieu de plusieurs semaines ou mois après les morsures. Il constate que la virulence est exacerbée par des passages itératifs sur des cerveaux de lapins avec un temps d'incubation raccourci à six jours, entraînant une maladie rapidement mortelle chez les chiens. Cette souche virulente est appelée « virus fixe ». En 1884, Pasteur réussit à atténuer la virulence du virus fixe par des passages du chien au singe, augmentant ainsi le temps d'incubation pour les chiens, les lapins et les cobayes. Les animaux recevant le virus du singe sont protégés contre le virus fixe très virulent. Profitant de la longue période d'incubation de la rage, Pasteur pense alors utiliser le vaccin atténué comme thérapie pour stimuler la résistance des malades, c'est-à-dire la réponse immunitaire. En 1885, avec Émile Roux, Pasteur met au point un nouveau procédé pour atténuer le virus fixe. Des moelles épinières de lapin infectées par le virus fixe sont desséchées et longuement exposées à l'air dans des flacons de verre. Dans ces conditions, le virus perd sa virulence en 15 jours. Par des injections quotidiennes d'émulsions de moelle épinière de lapin, progressivement de moins en moins atténuées, il protège les chiens contre le virus très virulent, y compris ceux inoculés par voie intracérébrale³².



Fig. 2 - *Louis Pasteur dans son laboratoire, peint par le Finlandais Albert Edelfeldt en 1885.*

Puis, le destin frappe à la porte de Pasteur. Le 6 juillet 1885, Joseph Meister, un garçon de 9 ans, est amené d'Alsace à Paris par sa mère pour voir Pasteur. Il est gravement mordu par un chien enragé aux mains, aux jambes et aux hanches. Il est adressé au Dr Joseph Grancher à l'Hôpital des Enfants-malades. Le médecin convainc Pasteur très réticent à vacciner le garçon condamné à mourir de la rage. C'est sa seule chance de survie ! Le traitement débute le 7 juillet, 60 heures après l'accident. Le garçon reçoit

12 injections consécutives d'extraits de moelle épinière de lapin atténués par une procédure de dessiccation de 14 jours. Le 16 juillet 1885, il est inoculé avec un extrait de moelle épinière d'un lapin mort de l'infection induite par le virus fixe. Joseph Meister survit : Pasteur a réalisé la première vaccination thérapeutique pour guérir une maladie universellement mortelle. En octobre 1885, Jean-Baptiste Jupille, un berger de 15 ans originaire du Jura, dans l'Est de la France, est gravement mordu par un chien enragé. Lui aussi est protégé avec succès par la vaccination³³. En octobre 1886, plus de 2 490 patients sont vaccinés au laboratoire de Pasteur, à Paris. Sur les 1 726 patients français, seuls dix sont morts³. À la même époque, une enquête révèle une mortalité d'environ 40 p. cent chez 320 patients non vaccinés mordus par des animaux enragés. Après la vaccination, la mortalité est tombée à 0,5 p. cent. Ce triomphe de la vaccination antirabique a contribué à la création de l'Institut Pasteur en 1888. Louis Pasteur fixe trois objectifs à ce nouvel institut : « Il doit être un dispensaire public pour le traitement de la rage, un centre de recherche. Il doit être un dispensaire public pour le traitement de la rage, un centre de recherche sur les maladies infectieuses, et un centre d'enseignement pour les études de microbiologie ». Ce scientifique exceptionnel, observateur, expérimentateur habile et philosophe imaginatif, meurt le 28 septembre 1895, après avoir ouvert une nouvelle ère de la médecine et de la biologie.

RÉSUMÉ

Louis Pasteur (1822-1895) est un scientifique exceptionnel qui a ouvert une nouvelle ère en médecine et en biologie. À partir d'études sur les cristaux de sous-produits de la fermentation du vin, il a d'abord défini une chimie distinguant les matières organiques des minéraux. Il a ensuite démontré le rôle crucial des micro-organismes vivants dans les processus de fermentation et de putréfaction. Cela l'a amené à remettre en question la théorie de la génération spontanée d'Aristote, vieille de deux millénaires, à l'aide d'expériences très ingénieuses. Ses observations sur les épidémies des vers à soie l'ont orienté vers l'étude des maladies infectieuses animales et humaines. En 1878, il propose la théorie des germes à l'origine des maladies infectieuses, ce qui initie la Révolution pastoriennne qui fera fortement baisser la mortalité infectieuse dans le monde. Sa découverte du vaccin contre le choléra des poules peut être considérée comme la naissance de l'immunologie. Ce bienfaiteur de l'humanité est devenu universellement connu grâce à ses vaccinations contre le rouget du porc, le charbon et surtout la rage ce qui sera à l'origine de la création de l'Institut Pasteur.

SUMMARY

Louis Pasteur (1822-1895) was an outstanding scientist who opened a new era in medicine and biology. Based on studies of the crystals of wine fermentation by-products, he first defined a distinct chemistry between organic matter and minerals. He then demonstrated the crucial role of living microbes in the fermentation and putrefaction processes. This led him to challenge the two-millennia-old theory of spontaneous generation of Aristotle, using remarkably well-designed experiments. His observations on silkworm epidemics led him to the study of infectious animal and human diseases. In 1878, he proposed the theory of germs at the origin of infectious diseases, which initiated the Pastorian Revolution that would greatly reduce infectious mortality in the world. His discovery of the vaccine against avian cholera can be considered as the birth of immunology. This benefactor of mankind became universally known thanks to his vaccinations against hog cholera, anthrax and, above all, rabies, which led to the creation of the Pasteur Institute.

NOTES

- 1) DUBOS R. - *Louis Pasteur, franc-tireur de la science*. PUF, Paris, 1955.
- 2) VALLERY-RADOT M. - *Pasteur*. Perrin, Paris, 1994.
- 3) DEBRE' P. - *Louis Pasteur*. Flammarion, Paris, 1995.
- 4) LATOUR B. - *Pasteur, une science, un style, un siècle*. Perrin, Paris, 1995.
- 5) PERROT A, SCHWARTZ M. - *Pasteur, des microbes au vaccin*. Casterman, Paris, 1999.
- 6) DUBOS R. - *Pasteur and modern Science*. ASM Press, Washington DC, 1998.
- 7) CAGNIARD-LATOUR C. - Observations sur la fermentation du moût de bière. *L'Institut*, (23 novembre 1836), IV, 389-390.
- 8) CAGNIARD-LATOUR C. - Mémoire sur la fermentation vineuse. *Ann. Chimie Physique*, 1838, 68, 206-222.
- 9) PASTEUR L. - Mémoire sur la fermentation appelée lactique. *Ann. Chimie Physique*, 1858, 52, 404-408.
- 10) PASTEUR L. - Mémoire sur la fermentation alcoolique. *Ann. Chimie Physique*, 1860, 58, 359-360.
- 11) PASTEUR L. - *Études sur le vin, ses maladies, causes qui les provoquent, procédés nouveaux pour le conserver et pour le vieillir*. Imprimerie Impériale, Paris, 1866.
- 12) PASTEUR L. - *Études sur la bière, ses maladies, causes qui les provoquent, procédé pour la rendre inaltérable, avec une théorie nouvelle de la fermentation*. Gauthier-Villars, Paris, 1876.
- 13) SPALLANZANI L. - *Saggio di osservazioni microscopiche concernenti il sistema della generazione de signori di Needham e Buffon*. Bartolomeo Soliani, Modena, 1765, (Chap. 2).
- 14) POUCHET F. A. - *L'hétérogénie ou traité de la génération spontanée basé sur de nouvelles expériences*. J.-B. Baillièrre, Paris, 1859.
- 15) FARLEY J., GEISON G.L. - Science, politics, and spontaneous generation in nineteenth-century France: the Pasteur-Pouchet debate. *Bull. Hist. Méd.*, 1974, 48, 161-198.

- 16) PASTEUR L. - Nouvelles expériences relatives aux générations dites spontanées. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 1860, LI, (3.-IX), 348-352.
- 17) PASTEUR L. - Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère : examen de la doctrine de la génération spontanée. *Ann. des sciences naturelles (partie zoologique)*, 1861, 1^e série, XVI, 1-36.
- 18) BASSI A. - *Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, malattia che affigge i bachi da seta, e sul modo di liberarne le bigattaje anche le piu infestate. Parte I, Della teoria.* Orcesi, Lodi, 1835, (p. 64).
- 19) BASSI A. - *Del mal del segno e di altre malattie dei bachi da seta. Parte II. Practica.* Orcesi, Lodi, 1836.
- 20) BERKELEY M.J. - Observations, Botanical and Physiological, on the Potato Murrain. *The Journal of the Horticultural Society*, 1846, 1, 19-34.
- 21) DE BARY A.H., Recherche sur le développement de quelques champignons parasite. *Ann. des sciences naturelles (partie botanique)*, 1863, 4^e série, XX, 1-148.
- 22) SCHÖNLEIN J.L. - Zur Pathogenie der Impetigines. *Müller's Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin* (Berlin), 1839, S 82.
- 23) SEMMELWEIS I. - *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbett- fiebers.* Pest-Wien-Leipzig, C.A. Hartleben's Verlags-Expedition, 1861.
- 24) PASTEUR L. - *Études sur la maladie des vers à soie : moyen pratique assuré de la combattre et d'en prévenir le retour*, t. 1 : *La pébrine et la flacherie.* Gauthier-Villars, Paris, 1870.
- 25) PASTEUR L. - *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie.* Masson, Paris, 1878.
- 26) LISTER J. - On a New Method of Treating Compound Fracture, Abscess, etc., with Observations on the Conditions of Suppuration. *Lancet*, 1867, 89 (2272), 326-329.
- 27) LISTER J. - On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. *British Medical Journal*, 1867, 2 (351), 246-248.
- 28) PASTEUR L. - Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement cholérades poules. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 1880, 90, 239-248.
- 29) KOCH R. - *Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, 1876, 2 (2), 277,1-22.
- 30) PASTEUR L., CHAMBERLAND C., ROUX E. - Le vaccin du charbon. *C. R. Acad. Sc. (Paris)*, séance du 21 mars 1881, XCII, 666-668.
- 31) PASTEUR L., THUILLIER L. - La vaccination du rouget des porcs à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, séance du 26 novembre 1883, 883, 97, 1163-1169.
- 32) PASTEUR L. - Chamberland C, Roux E: Sur la rage. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 1884, 98, 1229-1231.
- 33) PASTEUR L. - Méthode pour prévenir la rage après morsure. *C. R. Acad. des Sc. (Paris)*, séance du 26 octobre 1885, 1885, 101, 765-774.