

Les recherches d'Étienne Burnet (1920-1928) sur la brucellose *

par Kmar BEN NEFISSA **,
Benoit GAUMER *** et Chokri MAKTOUF ****

Introduction

Au cours de son premier séjour en Tunisie entre 1920 et 1928, Étienne Burnet, au faite de sa maturité professionnelle, s'est consacré presque exclusivement à l'étude d'une zoonose nouvellement identifiée, la brucellose. Son approche est double, à la fois pragmatique de santé publique débouchant sur la mise au point d'un test diagnostique et académique, orientée vers l'approfondissement des connaissances sur l'agent causal *Brucella*. Il s'intéresse plus particulièrement à une variété spéciale, les para-melitensis, qui ne réagissaient pas aux immuns sérums spécifiques. À partir de l'observation de leur comportement face à la chaleur et, par analogie, celui d'autres variétés microbiennes, le savant tente de dégager les lois d'évolution des micro-organismes vivants, en dehors de toute preuve de génétique bactérienne. Les auteurs se proposent de présenter la contribution de Burnet à l'édification d'une théorie de l'évolution, d'évoquer l'accueil de ses travaux par ses contemporains ainsi que leur actualité scientifique. À partir d'un matériel d'étude constitué de l'exhaustivité de ses publications, de sa correspondance scientifique, de la littérature scientifique de l'époque cette étude met l'accent sur la modernité de l'approche synthétique de ce savant atypique.

L'IDR à la mélitine et l'analogie avec la tuberculose au début du XX^{ème} siècle

Pendant cinq mois, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur de Tunis, Burnet observe la brucellose expérimentale du cobaye et de la chèvre, et il conclut devant la Société de biologie : "Nous sommes demandé si la maladie n'imprimait pas à l'organisme des modifications analogues à la tuberculose, c'est ce qui nous a conduit au diagnostic de la fièvre méditerranéenne par IDR" (1). Comme le bacille de Koch, les bactéries du genre *brucella* provoquent chez les mammifères des lésions des ganglions, des articulations et de l'appareil génito-urinaire causant des pertes économiques dans les élevages. Elles se transmettent accidentellement à l'homme par divers produits d'animaux contaminés : lait, urine, restes d'avortements, poussière et litières. La maladie humaine, généralement asymptomatique, se manifeste par une fièvre ondulante au long court (3mois) pouvant se compliquer dans des cas non rares par des rechutes et des locations à distance à type d'ar-

* Séance de janvier 2016.

** Laboratoire SPHERE, Université Paris Diderot, kbnefissa@gmail.com.

*** Université de Montréal. **** Institut Pasteur de Tunis.

thrite, d'orchite, de déficits neuro- sensoriels. (2) Au début du XXème siècle cette maladie nouvelle en Méditerranée prit des appellations diverses : fièvre méditerranéenne, fièvre ondulante, mélitococcie ou encore fièvre de Malte. En effet, c'est dans cette île d'occupation britannique que semblait résider le principal foyer et que furent décrits pour la première fois ses signes cliniques particuliers (Jeffery Allen Marston, 1862), son agent, *Micrococcus melitensis* (David Bruce, 1889) puis son réservoir caprin (Themistocles Zammit, 1905). Le sérodiagnostic d'Almoth Wright (1897) resta pendant longtemps le principal test diagnostic chez l'homme et l'animal. Les similitudes avec la tuberculose furent renforcées en 1917 lorsque l'Américaine Alice Evans fit la corrélation entre deux bacilles jusque là distincts par leur répartition géographique et leur virulence : *Bacillus Abortus* (Frederick Bang, 1897) retrouvé en Europe nord orientale et en Amérique du Nord, et *Micrococcus Melitensis*, en région méditerranéenne et au Mexique. (3) Ce qui permit de définir le genre *Brucella* (Basset-Smith, 1920) et de le classer selon l'origine animale en deux variétés *Br. Abortus* isolé chez les bovidés et les suidés et *Br. Melitensis* chez les caprins. En Afrique du Nord la maladie fut diagnostiquée dès 1901 dans les principales grandes villes où résidait une importante communauté maltaise suscitant l'intérêt des professionnels et des chercheurs des Instituts Pasteur d'Alger et Tunis. Burnet, à peine nommé responsable de la nouvelle Direction de l'hygiène à Tunis, dut faire face à une seconde vague épizootique et ainsi reprendre les travaux entrepris dix ans plus tôt par Ernest Conseil et Charles Nicolle, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis (4). Il conçoit l'IDR à la mélitine sur le modèle de l'IDR à la tuberculine en effectuant les premiers essais sur lui-même, alors qu'il venait d'être victime d'une contamination de laboratoire, par des auto-injections d'un filtrat de culture de *Br. melitensis*. Puis il répète l'opération sur des cobayes primo-infectés. Son procédé est validé par un essai clinique comparé sur deux groupes de volontaires, les uns indemnes et les autres antérieurement infectés. Il donne le nom de brucéline au filtrat microbien en évocation à la tuberculine de Robert Koch. Comparant avec les effets d'un filtrat d'*abortus*, le savant conclut que la mélitine et l'abortine sont deux produits aussi identiques que la tuberculine humaine et bovine (5).

Adopté avec enthousiasme au départ comme un procédé courant de diagnostic clinique et épidémiologique, ce test devait permettre de faire le diagnostic différentiel avec la tuberculose et d'identifier les stades tardifs et chroniques de la maladie. En l'absence de laboratoire, il simplifiait les protocoles de recherche épidémiologique, tant chez l'homme que chez l'animal, tout en palliant à la faible spécificité du séro-diagnostic de Wright. Celui-ci, outre les difficultés de sa standardisation internationale, n'agglutinait pas certaines souches de *Brucellas* présentes en forte proportion en Méditerranée, les para-melitensis.

A posteriori, il apparait évident que Burnet avait l'expertise requise pour chercher et trouver : il maîtrisait la technique du sérodiagnostic pour avoir effectué tous ses stages internés auprès de Félix Widal à l'hôpital Cochin à Paris. Il avait participé aux essais cliniques sur l'IDR à la tuberculine entrepris par Charles Mantoux alors qu'il était chargé de la tuberculose au service de l'hygiène de la ville de Paris. On peut aussi rappeler qu'en 1922 il revenait d'un voyage aux USA où un test analogue à base d'*abortus* était déjà empiriquement appliqué pour le dépistage du lait de vache contaminé (6). Les analogies avec la tuberculose le conduisent à parachever ses travaux en 1928 par l'expérimentation d'un vaccin bilié, élaboré selon le même principe que le BCG, avec des souches d'*abortus*, supposées non virulentes pour l'homme.

La thermo-agglutination et la recherche d'un nouveau paradigme

Au-delà de leur caractère technique de biologie expérimentale, les recherches d'Étienne Burnet sur le genre *Brucella* ont des équivalences philosophiques perceptibles donnant à ses observations une profondeur historique particulière. Le contexte scientifique est alors marqué par la fin du dogme jusque-là admis de la fixité des espèces microbiennes et par la recherche de preuves biologiques de l'hérédité. Les théories évolutionnistes jusque-là réservées aux organismes supérieurs séduisaient de plus en plus de savants. La labilité sérologique extrême des souches du genre *Brucella* identifiées dans le monde rendait difficile leur classification et interpellait sur la difficulté à définir la normalité microbienne et l'intérêt à identifier les variations. Pour Burnet, ainsi que pour d'autres biologistes de l'époque, la normalité est un concept statistique que sous-tend un certain déterminisme évolutif de groupe. Elle désigne une moyenne de caractères pour chaque espèce. Les variations, acquisition ou développement d'un caractère préexistant, se font globalement selon une orientation déterminée et irréversible dans le temps, les exceptions étant liées à l'hétérogénéité individuelle (7).

Étudiant des cultures de *Paramelitensis*, le savant note leur tendance "stable" à thermo-agglutiner spontanément à la température ordinaire ou dans une solution d'eau physiologique chauffé à 90° contrairement aux variétés classiques, *Abortus* et *Melitensis*. Il met en évidence la thermo-agglutination de colonies appartenant à d'autres genres bactériens. Procédant à des cultures d'associations microbiennes, il démontre que la thermo-agglutinabilité est aussi un caractère transférable entre colonies mitoyennes ou même par simple suspension dans un liquide de macération. L'acquisition de ce caractère non spécifique est héréditaire et irréversible. Il appelle ce phénomène l'"action d'entraînement entre races microbiennes", en relevant "il faut bien qu'il (le liquide de macération) contienne soit des substances détachées du corps bactérien soit des produits de sécrétion de ces microbes" (8).

Ce phénomène inspire au savant un système explicatif sophistiqué permettant d'aborder le génie évolutif naturel de la brucellose et par là ses axes prophylactiques. Il postule deux types de variations : les variations continues du caractère secondaire, non spécifique, de thermo-agglutination et des variations brutales qui touchent à la spécificité du germe à savoir sa virulence définie comme le pouvoir de nuisance sur l'organisme hôte. Pour le savant la thermo-agglutination est identique en laboratoire et dans la nature avec une orientation globale déterminée : toutes les souches finissent par devenir thermo-agglutinables au bout d'un certain temps, avec un temps relatif de transformation caractéristique des variétés : les *Abortus* mettent plus de temps à réagir que les *Melitensis* et les para sont les plus spontanément thermo-agglutinables avec entre les deux extrêmes un nombre infini de variétés : *Abortus*, *Melitensis*, *Paramelitensis* ou *Paraabortus*. La stabilité de la réaction est en relation avec l'ordre phylogénétique bactérien et les *Abortus* représentent la race primitive. En parallèle le savant se livre à une série d'expériences sur l'animal et l'homme pour caractériser le pouvoir pathogène des différentes races de *Brucella*. Les bactéries du genre *Brucella* ont en commun leur pouvoir abortif (valence abortive) sur certains mammifères alors que le pouvoir pathogène sur l'homme (valence fièvre ondulante) est une particularité de *Br. melitensis*. Où et comment la race primitive des *Abortus* a-t-elle acquis une nouvelle virulence en cours d'évolution ? Il émet l'hypothèse logique que c'est le passage par l'organisme de la chèvre qui serait ainsi la plaque tournante de l'évolution des *Brucellas* et donc la clef de voûte de la prophylaxie. Les variantes à ce schéma de base dépendraient de l'histoire naturelle des souches et de leur

passage par les hôtes successifs : quel est le comportement d'une souche d'*Abortus* qui aurait séjourné dans l'organisme d'une chèvre ? Et celle de *Melitensis* dans celui d'une vache ? En fait, dans la nature, il y a, pour la virulence comme pour le caractère de thermo-agglutination, une variété infinie d'adaptations des *Brucellas*. Le savant évoque une possible transformation réciproque spontanée dans la nature de l'*Abortus* en *Melitensis* et vice versa (8).

Il apparaît évident que la démarche de Burnet est fortement inspirée par les concepts et les paradigmes de la biologie évolutionniste. Le phénomène d'hérédité et de contagion d'un caractère bactérien acquis était à l'étude à l'Institut Pasteur de Paris pour le phénomène de Twort-d'Herelle ou bactériophagie. Elie Wollman relie les résultats expérimentaux de Burnet à l'hypothèse de la pan hérédité de Darwin car, dit-il, la transmission de caractère s'effectue dans le milieu extra cellulaire (9). L'hypothèse de Burnet selon laquelle l'histoire naturelle des *Brucellas* s'accompagne de la perte ou de l'acquisition d'un caractère rappelle la doctrine de l'évolution physiologique régressive exposée en 1933 par André Lwoff : l'évolution, caractérisée par une différenciation et une complexification des êtres vivants, s'accompagne d'une diminution du pouvoir de synthèse et d'une perte de fonctions. André Wolff cite des exemples d'évolution physiologique notifiés dans la littérature dont les travaux de Burnet sur l'acquisition du caractère de thermo-agglutinabilité par *B. melitensis* cultivé avec *B. paramelitensis*. Il attribue ces transformations à une mutation du matériel enzymatique de la bactérie (10). Dans son dernier article sur la période Étienne Burnet assimile la thermo-agglutination à une sorte d'élan vital des microbes évoquant ainsi ses affinités pour le vitalisme d'Henri Bergson dont il fut l'élève et un ami proche sa vie durant.

Les controverses autour des travaux d'Étienne Burnet

Les recherches de Burnet sur la brucellose ont largement été citées dans la littérature de l'époque. Parmi les commentaires de ses contemporains on retient la controverse suscitée par l'hypothèse de Phillip Bardwell Hadley sur l'existence d'une correspondance entre le caractère de la thermo-agglutinabilité et la variation de phase S (virulentes) et R (a virulentes) des colonies. Burnet va nier un changement morphologique des colonies et démontrer en laboratoire que la thermo-agglutination est indépendante de la virulence. Néanmoins, en 1930, grâce au progrès des techniques de microscopie, la preuve fut donnée de l'existence d'une variation de phase et les *Para-melitensis* furent progressivement considérés comme la forme S des colonies (11). En septembre 1928 Burnet met fin à ses recherches et quitte la Tunisie dans la précipitation. Dans son dernier article tunisien sur les *Brucellas* il cite les résultats des expériences similaires d'autres auteurs comme si, dans l'urgence du départ, il ne pouvait terminer les siennes. Lydia, sa femme, évoque clairement la relation tendue avec Charles Nicolle comme étant la cause directe du départ. Il serait réducteur d'attribuer cet abandon à une question de jalousie entre savants, même si tous les ingrédients de la controverse scientifique sont retrouvés, y compris l'implication de l'opinion publique tunisoise dans leur différend personnel et littéraire. Charles Nicolle citera rarement les travaux de son collègue dans ses écrits académiques avec toute l'autorité que lui a conférée l'attribution du prix Nobel de médecine et de physiologie en 1928. Sur un plan technique il semble que le très cher Maître mettait en doute la faisabilité des cultures pures et attribuait à des contaminations non contrôlées les résultats de laboratoire. De fait, la technique des cultures pures ne sera maîtrisée qu'en 1942 pour *E. Coli*. Ainsi en 1931 Irvin Forest Huddleson, expert interna-

tional de la brucellose, effectuant une mission en Tunisie et à Malte, cita peu les travaux antérieurs de Burnet dans son rapport d'expertise. Il dénia une différence substantielle de virulence entre l'*Abortus* et le *Melitensis* et exprima son scepticisme quant au pouvoir abortif de *Melitensis* sur la chèvre démontré expérimentalement par Burnet. Indirectement il remit en cause son système explicatif (12).

Actualité des travaux d'Étienne Burnet sur la brucellose

Il semble a posteriori qu'un certain nombre de facteurs s'opposaient à la réussite historique de reconnaissance de Burnet : insuffisance de rigueur dans les conditions de laboratoire, inadéquation du modèle expérimental des *Brucellas* pour des démonstrations de génétique microbienne, raisonnement spéculatif et abstrait soutenant une conception trop logique des lois de la vie. Le genre *Brucella* particulièrement instable ne constitue pas un modèle expérimental facilement reproductible. Ce qui justifie amplement les critiques de ses contemporains imposant au savant de reprendre en 1928 ses expériences de 1925 avec de nouvelles souches bactériennes et de nouveaux animaux de laboratoire. L'IDR à la mélitine a survécu difficilement aux problèmes posés par sa purification et ainsi sa standardisation. En 1950 Karl Meyer en faisait un bilan mitigé. Son usage serait resté limité à quelques services de santé en région méditerranéenne. Détrônée par les tests d'immunofluorescence et par l'ELISA (méthode immuno-enzymatique), ce procédé n'est plus recommandé sauf pour rechercher une infection ancienne ou chronique pouvant perturber les résultats d'autres tests sérologiques (13). La négation par Burnet de forme S et R des cultures de *Brucella* a sans doute nourri la confusion entre transformation microbienne et thermo agglutination contribuant ainsi à écarter ses travaux de l'actualité scientifique. La controverse avec Hadley, restée limitée à l'univers restreint des experts, pourrait donner lieu aujourd'hui à une autre lecture : Burnet, sans le savoir, aurait identifié un caractère multi-génique complexe. En effet, dans sa conception partagée par Maurice Béguet, de l'Institut Pasteur d'Alger, la thermo-agglutination est un phénomène de surface du corps microbien du à un principe capable de masquer ou d'empêcher l'agglutination spécifique. Ce composé, décrit comme relevant de ce que l'on appelle aujourd'hui le protéome, évoque la protéine de choc thermique ou Heat Shock Protein (HSP) produite en réponse à des conditions de stress, la chaleur notamment (14).

Le concept d'entraînement entre races microbiennes proposé par le savant n'a pas été repris non plus. En 1925 la relation entre gène, enzyme, métabolites et organites était peu claire et la théorie de l'hérédité avait encore des difficultés à être conçue en dehors de la sexualité reproductive des organismes eucaryotes. Certains concepts de systématique tels que caractère, fonction, propriété, race, variété, principe, de même que la terminologie relative aux substrats matériels de la génétique et de l'immunité était encore en attente de clarification. En 1944 la distinction entre ces concepts connaît une avancée significative : André Lwoff décrit clairement une cascade de réactions physiologiques dans la cellule avec une chaîne d'événements complexes et liés allant du gène jusqu'à la structure et la fonction en passant par les métabolites et les enzymes. L'ère moléculaire de la biologie était entamée.

Qu'en est-il aujourd'hui de la conception d'Étienne Burnet ?

Sur le plan taxonomique, si les souches isolées sont toujours définies par leur spécificité d'hôte (chèvre, vache, porc, chien, lièvres, mouton, mammifères marins...), les experts s'accordent pour dire que les différentes variétés de *Brucellas* génétiquement identifiées, présentent une grande aptitude à franchir les barrières d'espèces. Ce qui

confirme l'intuition de nombreux savants dont Burnet au début du XX^{ème} siècle sur le caractère peu fixé de ce genre bactérien. Aucune étude historique n'indique si, depuis le milieu du XIX^{ème} siècle, date de la séparation de la brucellose des autres maladies fébriles, la brucellose humaine et animale a subi des modifications dans son mode de transmission et sa pathogénie, en particulier depuis l'avènement d'antibiotiques efficaces, l'intensification du commerce international du bétail ou le réchauffement du climat (15).

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) BURNET Étienne - "Sur un nouveau procédé de diagnostic de la fièvre ondulante", *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. 174, p. 421, 6 février 1922 et p. 973 du 3 avril 1922. L'intradermo-réaction à la *mélitine* consiste à injecter dans le derme une petite quantité d'un filtrat de culture de *Brucella melitensis*. Elle est positive lorsqu'apparaît après quelques heures une rougeur et un œdème local au point d'injection. Lorsqu'elle est négative l'individu n'a pas été primo-infecté. Les tuberculeux ne réagissent pas aux filtrats de *Brucella*.
- (2) MORENO E. - "Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis", *Front Microbiol.* 2014 May 13 ; 5 : 213. GALIŃSKA E.M., ZAGÓRSKI J. - "Brucellosis in humans-etiology, diagnostics, clinical forms", *Ann Agric Environ Med.* 2013 ; 20(2) : 233-238.
- (3) EVANS Alice - "Further studies on bacterium abortus and related bacteria", *Journal of Infectious Diseases (1918)* 580-593. HAYAT Israel Eugène, "Tuberculose et mélitococcie", *Revue Tunisienne des Sciences Médicales*, 1926 : 222-228.
- (4) SERGENT Edmond - "Recherches sur la fièvre méditerranéenne. Recherches expérimentales en 1907", *Annales de l'Institut Pasteur* (1908) 225-236 ; NICOLLE Charles et CONSEIL Ernest - "Infection naturelle à micrococcus melitensis chez le cobaye", *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 27 mars 1909.
- (5) La réaction d'hypersensibilité retardée fut d'abord appelée "phénomène paradoxal de Koch", car décrite pour la première fois en 1890 par Robert Koch sur des cobayes primo-infectés, et alors que l'immunité cellulaire n'était pas encore identifiée. Elle devint un test de diagnostic de la tuberculose initié par Clemens Von Pirquet (cutiréaction, 1907) puis par Charles Mantoux (IDR, 1909). *Titres et travaux scientifiques du Dr Étienne Burnet*, Imprimerie Barnéoud, Laval, 1933. EMANUEL Charles et MEYER Karl Friedrich - "The bearing of cutaneous hypersensitiveness of pathogenicity of the bacillus abortus bovines", *American Journal of Diseases of Children* (1918) 6 : 268
- (6) Étienne Burnet a acquis une expertise de la tuberculose à l'Institut Pasteur de Paris. Il a notamment fait partie en 1911 de l'équipe de l'expédition scientifique dirigée par Élie Metchnikoff dans les steppes des Kalmouks pour l'étude de l'endémie tuberculeuse chez cette peuplade de Russie. Dès 1907 il publie des résultats d'expériences sur la *tuberculine* ainsi que deux essais de synthèse et de vulgarisation en microbiologie. *Titres et travaux scientifiques du Dr Étienne Burnet*. Pour la biographie de Burnet on peut consulter : BURNET Lydia - *Un humaniste français de ce temps*, Denoël, Paris, 1939. HUET Maurice - "La personnalité complexe d'Étienne Burnet, successeur de Charles Nicolle à l'Institut Pasteur de Tunis (1873-1960)", *Bulletin de l'Association des Élèves de l'Institut Pasteur*, 3 (2009) 7 – MAYR Ernst - *Histoire de la biologie : diversité, évolution et hérédité* traduit de l'anglais par Marcel Blanc, Fayard, Paris, 1989. ROSEN Harry Robert - "Variations within a bacterial species-morphologic variations", *Mycologia*, 5, 1928 : 251-275.
- (8) BURNET Étienne - "Différenciation des Paramelitensis par la floculation sous l'action de la Chaleur", *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. XIV : 2085 ; "Sur la notion de paramelitensis", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* 1925, t. XIV, f.3 : 247-263. - "Actions d'entraînement entre races et espèces microbiennes", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* 1925 : 384-403. BURNET Étienne - "La thermo-agglutination et l'évolution des espèces brucellas", *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, tome XVIII, f.2, juin 1928 : 128-146.

LES RECHERCHES D'ÉTIENNE BURNET (1920-1928) SUR LA BRUCELLOSE

- "Inoculations comparées d'abortus et de melitensis chez la chèvre", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1928 : 108-127.
- (9) Étienne Burnet a suivi de près les travaux sur le bactériophage à l'Institut Pasteur de Paris, utilisant notamment les mêmes techniques de séparation des cultures pour ses propres expériences. Par ailleurs les époux Wollman se sont rendus en Tunisie en 1927 et se sont intéressés aux bactéries "thermophiles" des eaux chaudes de Korbous. En fait cette généalogie des idées se superpose à une généalogie humaine qui remonte au pasteurien et zoologiste de première génération d'origine russe, Élie Metchnikoff. Étienne Burnet a été son assistant et ami de 1904 jusqu'à sa mort en 1917. Son mariage avec une infirmière russe, Lydia, va l'intégrer par cousinage au cercle des Russes de l'Institut Pasteur avec les époux Wollman et Lwoff, dont le fils André rejoint le laboratoire de Félix Mesnil en 1921 avec le parrainage d'Étienne Burnet. Voir Service des Archives de l'Institut Pasteur de Paris, Fond Mesnil (Félix) cote : MES.2, lettres d'Étienne Burnet à Félix Mesnil du 14/01/1922 et du 19/02/1925. WOLLMAN Eugène, "The phenomenon of Twort d'Herelle and its significance", *The Lancet*, Dec, 7, 1935 : 1912-1914. WOLLMAN Eugène et WOLLMAN Élisabeth - "Sur la transmission para-héréditaire de caractères chez les bactéries", *Compte Rendu de la Société de Biologie*, T.93, 1925 : 1568.
- (10) LWOFF André - *L'évolution physiologique : études des pertes de fonctions chez les micro-organismes*, Hermann et Cie, Paris, 1944, p. 202. LOISON Laurent - "L'ordre biologique selon André Lwoff", in Claude DEBRU, Michel MORANGE et Frédéric WORMS dir. - *Une nouvelle connaissance du vivant, Francois Jacob, André Lwoff et Jacques Monod*, Paris, Éditions Rue d'Ulm, 2012 : 13-24.
- (11) ROSS George Roberston - "The value of non specific agglutination in the differentiation of the genus brucella", *Journal of Hygiene* (London), 3, 1927 : 279-284 ; HADLEY Phillip - "Microbic dissociation", *Journal of Infectious Diseases*, (1927) 1-312 ; BEGUET Maurice - "Sur les conditions de l'agglutinabilité des microbes et du phénomène de l'agglutination (étude faite sur *Br. Melitensis* et *Br. Abortus*)", *Annales de l'Institut Pasteur*, 1, 1927, 49-58.
- (12) Services des Archives de l'Institut Pasteur. Fonds Nicolle (Charles), cote : NIC.3, Correspondance, lettres d'Étienne Burnet à Charles Nicolle (1919-1933) ; cote : C.NIC/Duh1 lettres de Charles Nicolle à Georges Duhamel. NICOLLE Charles - *Le destin des maladies infectieuses*, Félix Alcan, Paris, 1937. HUDDLESON Irvin Forest - "Études sur les infections à brucella observées à Tunis et à Malte", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1930 : 391-421- BURNET Étienne, Charles NICOLLE et Ernest CONSEIL - "Le microbe de l'avortement épizootique se distingue de la fièvre méditerranéenne par l'absence de pouvoir pathogène pour l'homme", *Comptes Rendus à l'Académie des Sciences* 1923 : 1034 ; BURNET Étienne, "Inoculations comparées d'abortus et de melitensis chez la chèvre", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* 1928 : 108-127 ; BURNET Étienne et CONSEIL Ernest, "Sur le pouvoir pathogène de *M. melitensis* et *B. abortus* pour l'homme et le singe", *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1929 : 21.
- (13) MEYER Karl Friedric - "What should be done with brucella skin test", *Third Inter American Congress on brucellosis. Washington, DC, November 6-10, WHO ed.*, (1950), 177-191.
- (14) Cette classe de protéines a été initialement décrite de manière fortuite chez une population de drosophiles ayant subi une exposition brutale à la chaleur par le généticien Ferruccio Ritossa, en 1962, à l'Institut génétique de Pavie. Les HSP ont depuis été reconnues comme des acteurs moléculaires primordiaux de toutes les cellules procaryotes et eucaryotes. Elles ont été mises en évidence chez les *Brucellas* en 1992 avec leurs sites génomiques. Omniprésentes dans le monde vivant elles font partie d'anciens mécanismes de survie des organismes conservés tout au long de l'évolution. RITOSSA Ferruccio - "A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in drosophila", *Experientia*, 1962, 18 : 571-573 ; LIN Jyhshuiun, LESLIE Garry Adams, FICHT Thomas Anthony - "Characterization of the heat shock response in *Brucella abortus* and isolation of the genes encoding the GroE heat shock proteins", *Infectious Immunology*, (1992) une, 60, 6 : 2425-2431.

- (15) PARKINSON A.J., EVENGARD B., SEMENZA J.C. and coll. - "Climate change and infectious diseases in the Arctic : establishment of a circumpolar working group", *Int J Circumpolar Health*. 2014 Sep 30 ;73 : 25163. GODFROID J., CLOECKAERT A. and coll. - "From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis", *Vet Res*. 2005 May-Jun ; 36 (3) : 313-326.

RÉSUMÉ

Étienne Burnet (Joigny, 1873-Tunis, 1960) est un pasteurien, agrégé de philosophie et docteur en médecine, entré dans la postérité avec l'intradermo-réaction (IDR) à la mélitine, appelée encore réaction de Burnet. Ses travaux et commentaires sur la thermo-agglutinabilité des *Brucellas*, comme clef de classification et d'évolution de l'espèce, sont entrés dans les abîmes de l'histoire pour des raisons qu'il nous paraît important d'élucider. Ils ont permis une meilleure connaissance du groupe *Paramelitensis*, aujourd'hui disparu de la taxonomie des *Brucellas*. Étienne Burnet a démontré la transmissibilité horizontale et verticale de ce caractère, et ce concept est au centre d'une hypothèse de biologie évolutionniste : les variations de la thermo-agglutination des brucellas sont l'expression d'un ordre phylogénétique bactérien. Cette nouvelle façon de penser les microbes comme un organisme vivant doué d'une continuité génétique se retrouve aussi dans les théories de certains de ses contemporains. Cette tranche de l'œuvre d'Étienne Burnet représente son legs le plus original à la bactériologie. Les auteurs reconstituent son plan d'expérience et tentent une exégèse de sa conception microbiologique en la situant dans le vaste réseau expérimental, conceptuel et théorique qui va conduire un jour à décrire les mécanismes précis de régulation de la vie.

SUMMARY

Mediterranean fever or brucellosis was an endemic disease at the beginning of the 20th century in the Mediterranean area. Étienne Burnet, a pastorian researcher, studied this zoonosis in the Pasteur Institute of Tunis between 1920 and 1928 and enhanced our knowledge with various experiences on the genus *Brucella*, particularly *melitensis* variety. He developed the so-called Burnet's test or melitine IDR diagnose test. The thermo-agglutination of *paramelitensis* group, now known as the S forms colonies, led him question the variability of this non-specific character. He showed that thermo-agglutination is associated with specific antigenic properties and is common with other bacteria's species and could be acquired cross over colonies culture... The authors attempt to reconstitute the context of these experiences and to show the actuality of evolutionary Burnet's conception of living micro-organisms.