PASTEUR, 100 ans après

Pasteur chimiste

Marc Julia* membre de l'Institut, Président de la Société Française de Chimie

i le monde entier a voué un véritable culte à Louis Pasteur en raison des bienfaits qu'il a apportés à l'humanité, nous autres chimistes sommes particulièrement sensibles à son message et soucieux d'en comprendre, si possible tout le contenu.

Si l'on dit que le cordonnier ne doit pas juger plus haut que la chaussure, il est vrai aussi que c'est en chimiste que Pasteur s'est comporté. C'est grâce à cette science, y compris aux progrès qu'elle a accomplis grâce à lui, qu'il a fait les découvertes que vous savez, et nous pouvons être fiers d'appartenir à la même corporation des artisans de la chimie.

Je voudrais tout de suite reconnaître ma dette envers des auteurs de livres qui m'ont été extrêmement précieux et à qui j'ai fait de larges emprunts, en particulier le livre de Jacques Nicolle sur *Louis Pasteur*, celui de René Dubos : *Louis Pasteur*, franc tireur de la sience, récemment réédité, et celui tout nouveau de Jean Jacques : La molécule et son double.

Mais au juste, qu'est-ce-que cela veut dire "chimiste ?, la chimie ?". J'ai eu souvent l'occasion de parler à des jeunes qui cherchaient à s'orienter et ce n'est pas si facile de définir la différence entre la

 Conférence présentée à l'Académie de Pharmacie (Paris, 28 septembre 1995).

Société Française de Chimie,
250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél.: (1) 43.25.20.78. Fax: (1) 43.25.87.63. chimie et les autres sciences de la nature comme on dit partout sauf en France.

J'ai été amené à suggérer que les trois disciplines classiques physique, chimie et biologie avaient le même objet, c'està-dire le monde qui nous entoure et dont nous faisons partie. Mais les points de vue sont différents : pour les physiciens, c'est l'énergie, pour les chimistes c'est la matière et pour les biologistes, bien entendu, c'est la vie.

Il est frappant que ces trois approches reposent chacune sur un principe de conservation. Tout le monde connaît le principe de conservation de l'énergie de Joule; les chimistes ont, grâce à Lavoisier que nous commémorions l'an passé, le principe de conservation de la matière; et les biologistes ont le principe de la conservation de la vie, depuis Pasteur justement, car que signifie l'impossibilité de la génération spontanée sinon la conservation de la vie? mais n'anticipons pas.

Les chimistes s'attachent à l'aspect matériel du monde.

Comment et pourquoi Pasteur était-il devenu chimiste? Cette question des vocations ou des raisons qui font choisir un métier est, à vrai dire, passionnante pour tout le monde et encore plus dans le cas d'une personnalité comme celle de Pasteur.

Son père était tanneur. On imagine l'enfant voyant l'action de l'écorce de chêne sur les peaux d'animaux et la transformation de la matière.

En ce qui concerne ses études, on sait qu'il a obtenu, en 1840, son baccalauréat ès lettres et, en 1842, à 20 ans son baccalauréat en sciences mathématiques, nous disions plus tard math élém..., ou terminale C., malgré une note de chimie "médiocre".

On nous dit qu'il a été admissible la même année à l'École Normale Supérieure et qu'il a renoncé à entrer "pour avoir un meilleur rang l'année d'après". On y a vu une marque d'amour propre excessif. Il semble que l'explication, bien plus terre à terre mais combien crédible, est que, à cette époque, seulement les entrants les mieux classés bénéficiaient de la bourse qui subvenait à leurs besoins et que Louis Pasteur, du fait de la modeste condition de ses parents, souhaitait ne plus leur être à charge.

Toujours est-il qu'il passe l'année suivante au lycée Saint-Louis, et trouve le temps de suivre les cours de J.-B. Dumas en Sorbonne qui, nous dit on, lui donne le goût de la chimie, et il entre à l'École avec la promo 1843.

Mais qu'allait-il faire dans cette École où, à cette époque, on ne faisait pas beaucoup de recherche scientifique, tout étant organisé pour former des professeurs de lycée? Il avait passé quelque temps, en 1838, à la pension Barbet dans la rue des Feuillantines chère à Victor Hugo, c'està-dire tout près de l'ENS qui devait emménager en 1845 dans les locaux de la rue d'Ulm tout neufs?

Probablement rêvait-il d'un carrière studieuse et utile de professeur de lycée. C'est dans les murs de la vieille École qu'il a été, selon le mot de Dubos, visité par l'ange de la science; cela arrive dans cette maison.

Comme élève à l'École, il reçoit des leçons particulières de Barruel, le préparateur de J.-B. Dumas. Celui ci avait un rayonnement inhabituel. A sa grande réputation de chercheur, il joignait un talent oratoire extraordinaire; le jeune Pasteur sortait des cours bouillant



L'École Normale Supérieure à l'époque de Louis Pasteur.

d'enthousiasme. Il avait aussi attiré l'attention d'Antoine Jérôme Balard, professeur à l'École. Celui ci avait connu la célébrité à 24 ans en découvrant le brome. Il avait réussi à extorquer à l'administration quelques pièces sous prétexte d'y exposer des collections et les avait transformées en laboratoire. Il y avait installé son lit pour se libérer encore plus de la vie conventionnelle. A cette époque, il s'intéressait plus aux travaux des autres qu'aux siens propres et laissa la plus entière liberté au jeune chercheur, se contentant de l'encourager de son jovial optimisme. Original et pittoresque, Balard était aussi l'homme des convictions puissantes. Lorsqu'il apprit, quelques années plus tard, qu'une décision administrative du ministère de l'Instruction publique envoyait Pasteur dans un petit lycée loin de Paris, il déclencha à lui seul toute une campagne et le ministère dut céder sous un torrent de mots. Pasteur fut autorisé à passer un an de plus à l'École Normale ; il demeura toujours très reconnaissant à son maître de cette aide, et nous aussi quand on pense à ce qui eut pu ne pas arriver.

Pasteur était encore élève en cours d'études ; celles ci se terminaient par l'agrégation.

En 1846, il a alors 24 ans, il travaille, comme agrégé-préparateur, c'est-à-dire assistant d'enseignement, dans le laboratoire de Balard avec Laurent (ce dernier, esprit original et indépendant, a eu sur lui une influence très heureuse). Il étudie les différentes forme des cristaux, apprend à

reconnaître leurs faces, à mesurer leurs dimensions et leurs angles. Il s'intéresse particulièrement aux questions de l'isomorphisme et du dimorphisme. Le mot important d'isomorphisme a été défini par notre regretté maître Marcel Delépine comme "la relation entre des corps qui, ayant des compositions chimiques analogues, ont même forme cristalline et sont susceptibles de se mélanger en proportions variables ". Autrement dit, dans ce cas, les molécules des deux substances s'acceptent les unes les autres pour constituer les édifices cristallins comme si elles étaient identiques. Inversement, si j'ose dire, certaines substances définies peuvent présenter plusieurs formes critallines; on appelle cela le dimorphisme.

En particulier, Pasteur lui-même signale que Laurent lui a montré un tungstate de soude "parfaitement" cristallisé mais qui présentait sous le microscope trois espèces de cristaux distincts!

Le choc, ressenti en constatant qu'un corps apparemment homogène, "pur" était en réalité un mélange, a dû le marquer profondément, car le réflexe qu'il a acquis ce jour là lui a bien servi en d'autres occasions. Le premier devoir du chimiste n'est-il pas de se demander s'il a affaire à un corps pur ou à un mélange? On rencontrera des situations de ce type avec les acides tartriques, mais aussi avec les micro-organismes, dont il a fallu reconnaître la diversité et les séparer les uns des autres, les purifier comme des substances inanimées.

Cet exemple et plusieurs autres, indique-t-il "me firent apprécier tout le parti que les études chimiques pouvaient retirer de la connaissance des formes cristallines". Passant à l'action, il étudie, pour se faire la main (et l'œil ajouterions-nous), la série des tartrates. Pour comprendre l'importance accordée à la cristallographie à cette époque, il faut se rappeler que, depuis Lavoisier, il était recommandé de mesurer (peser surtout) tout ce qu'on pouvait avant de bâtir des théories. Or, on n'avait pas beaucoup d'autres choses à mesurer pour obtenir des renseignements sur les structures chimiques. Il est frappant de voir dans les publications de chimie, jusqu'à la fin du XIXe siècle, le soin avec lequel les auteurs mesuraient les paramètres cristallins de toutes les nouvelles substances.

Il n'en est plus de même aujourd'hui : on a d'autre méthodes d'investigation bien plus puissantes. Mais les chimistes ne se reconnaissent-ils pas aussi à la fascination qu'exerce sur eux (je n'ai pas honte de le dire) la formation des cristaux à partir d'une solution saturée ? Il y a plus que l'effet esthétique pourtant incontestable. Il faut songer à ce qui se passe lorsqu'on purifie par cristallisation une substance: les molécules en solution, de même espèce que celles qui ont déjà formé un ou des cristaux, vont se déposer en s'alignant parfaitement sur le cristal alors que les impuretés vont rester en solution. Ceci dénote une force de cohésion très sélective entre congénères. D'autre part, les arrangements géométriques formés traduisent les particularités de ces attractions sélectives qui dépendent bien sûr étroitement des structures.

Ces travaux conduisent, le 23 août 1847, à une thèse de doctorat en chimie sur l'acide arsénieux et les arsénites, mais aussi, et c'est presque plus intéressant pour nous, à une deuxième thèse de physique sur "1) l'étude des phénomènes relatifs à la polarisation rotatoire des liquides, 2) l'application de la polarisation rotatoire des liquides à la solution de diverses questions de chimie".

Ces titres mêmes posent plusieurs questions majeures :

- Qu'est-ce que la "polarisation" (sous entendu de la lumière) et
- pourquoi "rotatoire" ?
- Pourquoi "des liquides" alors que nous nous occupions de cristaux ?

- Enfin, quel était l'état des idées à l'époque sur ces questions ?

On dit qu'une lumière est polarisée quand elle privilégie une des directions perpendiculaires à son axe de propagation (plan de polarisation).

A partir des études et expériences de Huygens, Newton puis Malus (la fameuse observation de la lumière réfléchie sur les fenêtres du Palais du Luxembourg a été faite tout près d'ici), puis Arago et enfin Jean-Baptiste Biot, on savait que certains cristaux comme le cristal de roche (quartz) constitué de silice ou le spath d'Islande (carbonate de chaux) polarisaient la lumière ordinaire et faisaient tourner le plan de polarisation d'un angle qui dépendait de la substance, de la façon de tailler la lame, de l'épaisseur traversée et de la couleur de la lumière. On savait aussi que certains quartz faisaient tourner le plan dans un sens et d'autres variétés de quartz dans l'autre.

Jean-Baptiste Biot avait également trouvé que de nombreux produits naturels organiques possèdent eux aussi ce qu'on appelait le "pouvoir rotatoire". Le polarimètre servait à mesurer la teneur en sucre des liqueurs de sucrerie. Mais, et la différence est capitale, dans le quartz et certains autres cristaux, la propriété, présente à l'état cristallisé, disparaît en solution, tandis que le camphre, l'essence de térébenthine, le sucre, l'acide tartrique présentent cette propriété à l'état liquide ou en solution, et non plus cristallisé. Biot avait très justement conclu que, dans les premiers, la propriété résultait du mode d'agrégation des "molécules cristallines" (nous dirions des éléments cristallins) tandis que, dans les autres, elle était apportée, exercée, par les molécules elles mêmes.

Haüy avait aussi étudié des troncatures (des sommets ou des arêtes) qui se trouvent sur certains cristaux (figure 1). Quelquefois la moitié seulement des parties identiques sont ainsi modifiées, on dit qu'il y a hémiédrie. Les solides ainsi modifiés peuvent être symétriques, c'est-à-dire superposables à leur image dans un miroir, mais parfois ils apparaisssent sous deux formes symétriques l'une de l'autre mais non superposables. Herschell, en 1820, mit en rapport l'observation cristallographique d'Haüy avec la remarque optique de Biot et vérifia par l'expérience la corrélation entre sens de

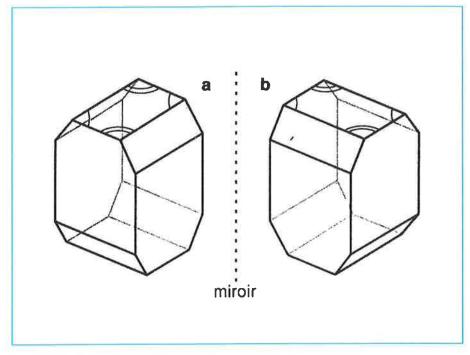


Figure 1 - Hémiédrie de cristaux étudiés par Haüy.

l'hémiédrie et sens de la rotation optique.

Libre après sa thèse de choisir son sujet d'étude, Pasteur a écrit lui même : "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. Le moyen qui me parut le plus simple fut de prendre pour guide un travail un peu étendu sur des formes cristallines, de répéter toutes les mesures et de comparer mes déterminations avec celles de l'auteur". Quelle leçon! Encore valable aujourd'hui pour ceux qui croient qu'avec une grosse cervelle et la déduction on peut faire de bonnes recherches sans faire l'apprentissage des techniques expérimentales. On pense à l'habileté expérimentale de Berthelot, vers la même époque, qui pouvait faire passer, sans les perdre en route, quelques centimètres cubes de gaz d'un bout à l'autre de ses appareils, assemblages compliqués de tubes de verre et de bouchons.

On dit que c'est à la bibliothèque du laboratoire que l'élève Pasteur a lu la fameuse note de Mitscherlich présentée par Jean-Baptiste Biot, professeur au Collège de France, à l'Académie des sciences de Paris, le 14 octobre 1844, et relative aux acides tartriques. On dit même que c'est "par hasard" (c'est moi qui le souligne) qu'il a vu cette note. On peut, il est vrai, discuter sur la notion de

hasard: il semble bien qu'il ait remarqué que "quelque chose n'allait pas"; la note conduisait à une contradiction, une impossibilité. Or l'attitude scientifique attribue les contradictions à des vues erronées ou, le plus souvent, incomplètes et la conclusion saine que Pasteur a tirée est qu'il y avait quelque chose à chercher. Ceci est important, car il s'agit tout d'abord, en recherche, de choisir un "bon problème". Que d'énergie a été et est encore gâchée à étudier des questions qui ne le méritent pas!

Il faut situer ces études dans le contexte historique: après la chute de la monarchie de juillet en février 1848, la IIe République avait réprimé en juillet l'insurrection. Le jeune chimiste a participé à ces journées mouvementées du côté des "forces de l'ordre"; il ne négligeait pas pour autant l'étude des cristaux et c'est dans cette atmosphère agitée qu'il décida, en reprenant systématiquement l'étude des tartrates, d'éclaircir le problème posé dans la note de Mitscherlich.

Pour exécuter son programme d'entraînement, Pasteur reprend un travail de la Provostaye, publié en 1841, sur l'acide tartrique, l'acide paratartrique et leurs sels. Sa virtuosité expérimentale pour obtenir des cristaux très bien formés, grâce à de très nombreux essais de cristallisation dans des conditions un peu variées, lui permet déjà de constater que tous ses dérivés tartriques présentent l'hémiédrie. De plus, dans

toute la famille où les individus peuvent différer fortement dans leur composition, tartrates de métaux différents par exemple, l'hémiédrie est présente dans le même sens comme si l'élément tartrique imposait son sens. Il s'étonne, et nous aussi, que ni Mitscherlich ni la Provostaye n'aient observé la dissymétrie extérieure de ces cristaux.

Rapprochant ceci de la corrélation de Herschell, il envisage une corrélation entre l'hémiédrie des tartrates et leur propriété de dévier le plan de la lumière polarisée. Au passage, si je puis dire, il étend aux corps organiques actifs sur la lumière polarisée la corrélation de Herschell, ce que personne n'avait songé à faire.

Relation molécule-molécule. La chiralité

La scène est maintenant dressée et les acteurs en place; la pièce peut commencer. Nous suivrons d'abord l'étude des relations molécule-molécule, puis les relations être vivant-molécule, puis viendront les relations entre êtres vivants.

Mais d'abord, qu'elle était cette note de M. Eilhard Mitscherlich, que j'ai citée plus haut, et que sont ces acides tartrique et paratartrique?

On connaissait, depuis 1770 (Scheele), l'acide tartrique; on le trouve dans le dépôt qui se forme dans les tonneaux de vin et qu'on nommait le tartre. On l'utilisait comme acide non toxique, dans les industries alimentaires par exemple.

Or, en 1820, un industriel d'Alsace, M. Kestner, avait obtenu dans sa fabrique, à Thann, un acide différent de l'acide tartrique, et encore inconnu. Gay-Lussac s'était rendu en 1826 dans cette fabrique, avait baptisé cet acide *racé-mique* du latin racemus = raisin. Berze-lius étudia aussi cet acide ; il l'appela *paratartrique* (les problèmes de nomenclature ne datent pas d'aujourd'hui) et, surtout, introduisit à ce propos le mot isomères pour désigner des corps qui ont la même composition mais des propriétés différentes.

M. Mitscherlich, donc, avait étudié très soigneusement des tartrates et paratartrates et, en particulier, les sels doubles de soude et d'ammoniaque. Il avait trouvé que, dans ce cas, le tartrate et le paratartrate avaient non seulement la même composition mais encore le même poids spécifique, la même forme cristalline avec les mêmes angles. Seule l'action sur la lumière polarisée était dramatiquement différente : l'un actif, l'autre rigoureusement inactif ! alors que l'identité de formes cristallines lui faisaient conclure que "ici, la nature et le nombre des atomes, leur arrangement et leurs distances, sont les mêmes dans les deux corps comparés".

Biot concluait après avoir refait lui même l'expérience "l'opposition réalisée dans la curieuse expérience de M. Mitscherlich est exactement telle qu'il l'annonce et elle offre assurément un fait bien digne d'intérêt".

C'est le moins qu'on puisse dire.

Pasteur se proposa de lever cette contradiction apparente. Il ne pouvait admettre que si deux corps avaient des actions si différentes sur la lumière, ils puissent avoir le même arrangement moléculaire. Il reprépara donc les deux sels doubles et se dit "M. Mitscherlich se sera trompé sur un point. Il n'aura pas vu que son tartrate double était hémiédrique alors que le paratartrate ne l'était pas et, si les choses sont telles, les résultats de la note n'ont plus rien d'extraordinaire et j'aurai là en outre le meilleur critérion de mon idée préconcue de la corrélation de l'hémiédrie et du phénomène rotatoire".

Il trouva, comme il s'y attendait, que le tartrate double est hémiédrique comme les autres tartrates qu'il avait étudiés. Mais, chose bien étrange, le paratartrate se montrait lui aussi hémiédrique. Ce "petit fait" mettait la belle théorie par terre. Au lieu de se laisser abattre par cette contradiction, il poussa ses recherches plus avant, il regarda de plus près, au sens propre, et par un examen extrêmement attentif et poussé, en regardant les cristaux un par un à la loupe, il s'aperçut que les facettes hémiédriques étaient placées relativement aux faces principales des cristaux, tantôt à droite et tantôt à gauche. Il faut dire ici que le talent d'expérimentateur développé par Pasteur dans ses exercices préliminaires lui permettait d'obtenir des beaux cristaux gros et bien formés. Il n'aurait peut être rien pu remarquer avec des cristaux microscopiques. Malgré tout ce que cette observation avait d'inattendu, il sépara avec soin les cristaux

hémièdres à droite et les cristaux hémièdres à gauche et observa séparément leurs solutions dans son appareil de polarisation. Il vit alors "avec autant de surprise que de bonheur", que l'une des solutions déviait à droite et l'autre à gauche. Il fit ensuite une solution, à parties égales, des cristaux des deux types et constata que la solution obtenue est inactive sur la lumière; les deux actions égales et de signes opposés s'étant exactement compensées.

Son doute sur l'identité de l'arrangement des atomes dans des corps qui diffèrent autant dans leur action sur la lumière était donc justifié. On croyait l'acide racémique pur parce qu'il résistait aux méthodes de séparation, mais il contenait en réalité deux espèces différentes. La différence, le type d'isomérie étaient cependant tout à fait nouveaux ; il s'agissait de la parenté entre deux objets "qui se regardent l'un l'autre dans un miroir" mais qui ne sont pas superposables.

Il n'y avait donc pas lieu de remettre en cause la notion même d'espèce chimique ; qui était définie depuis Chevreul comme une "collection d'êtres identiques par la nature, la proportion et l'arrangement des éléments".

Tout le monde a entendu la merveilleuse histoire de l'accueil que fit Biot à l'annonce de ces résultats. Avant de les présenter à l'Académie, il voulut vérifier et fit refaire les expériences dans son propre laboratoire, sous ses yeux, avec de l'acide paratartrique qu'il avait étudié lui même. La solution de paratartrate double fut abandonnée à la cristallisation en lieu sûr (au Collège de France!). Quand une bonne récolte fut présente (30-40 g, on ne lésinait pas sur les quantités en ce temps là) Biot rappela Pasteur pour effectuer devant lui la séparation, puis il fit lui même les solutions des cristaux des deux types et les examina avec son polarimètre. Il vit immédiatement que tout est bien comme Pasteur l'avait dit et céda à l'émotion. Prenant son cadet dans ses bras il prononça la phrase célèbre : "Mon cher enfant, j'ai tant aimé les sciences dans ma vie que cela me fait battre le cœur". On comprend cette émotion car en ce jour, au sens propre, une troisième dimension a été ajoutée à la vision des chimistes sur le monde matériel. Nous en verrons les énormes conséquences plus loin.

De plus, pour M. Biot se mêlait à

l'émotion du savant le plaisir intime de voir ses prévisions se réaliser. Il s'était efforcé vainement depuis plus de trente ans de faire partager aux chimistes sa conviction que l'étude de la polarisation rotatoire offrait l'un des plus sûrs moyens de pénétrer dans la connaissance de la constitution moléculaire des corps. Comme quoi les mérites et les difficultés de l'interdisciplinarité ne sont pas nouveaux non plus. Sur un plan plus personnel, il considérait un peu Louis Pasteur, de 50 ans son cadet, comme le fils qu'il aurait souhaité.

Il présente à l'Académie le 22 mai 1848 la fameuse "note sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire". Il n'avait pas perdu de temps depuis la révolution de février.

Il est intéressant de remarquer qu'au départ la pureté des arrangements géométriques était le facteur attractif pour l'étude des cristaux; mais il est alors apparu que c'est justement la petite irrégularité qui joue le rôle crucial. Comme l'a fort bien dit Françoise Balibar, "la perfection de ses faces devint vite moins intéressante que les irrégularités qui affectent ses angles".

Bien plus tard, on retrouvera cette situation en physique et chimie du solide où le solide "parfait" est bien moins intéressant que ses défauts qui apportent les propriétés précieuses.

Les conséquences de cette découverte furent nombreuses et considérables, mais d'abord d'importantes questions se posèrent : l'acide tartrique naturel s'est montré identique en tous points à l'un des deux séparés, mais quelle est la structure de l'autre? Il possède toutes les propriétés du naturel : solubilité, point de fusion mais diffère par le sens du pouvoir rotatoire et par le sens de l'hémiédrie. Le mélange des solutions de mêmes concentrations précipite pour donner le racémique bien connu (Strasbourg 1849).

Pasteur eut l'intuition de lui attribuer une structure déduite de celle du naturel par symétrie par rapport à un plan avec l'information que la structure, bien que symétrique, ne lui était pas superposable. Il introduisit les deux classes de structures: superposables ou non à leur image dans un miroir et parla d'hémiédrie superposable ou non. Les deux composés furent appelés inverses optiques ou antipodes ou énantiomères. Cette relation

s'éclaircira notablement par l'introduction du "carbone asymétrique" par Jacobus Hendricus van't Hoff et Joseph Achille Le Bel 25 ans plus tard en 1874.

On reste abasourdi en lisant les termes quasiment avec injurieux lesquels certains savants. pourtant éminents par leurs propres découvertes, accueillirent merveilleuses idées. Comme van't Hoff avait débuté dans une école vétérinaire, on supposait qu'il avait enfourché Pégase pour arriver produire de pareilles élucubrations. charité chrétienne m'empêche de citer de l'auteur aimable jugement.

On a, depuis, fait remarquer que, pour présenter le phénomène, les structures ne devaient pas avoir de plan de symétrie,

bien sûr, ni de centre, mais qu'elles pouvaient fort bien avoir un axe de symétrie d'ordre 2. De sorte qu'en toute rigueur on ne doit pas parler d'asymétrie. Le nouveau vocable "chiral, chiralité" a été introduit pour en tenir compte.

On a dit que Pasteur avait eu de la chance. C'est en effet une coïncidence remarquable que les faits qui ont conduit à la découverte se sont produits juste quand il abordait la vie de chercheur autonome et que les notions nécessaires à la compréhension eussent été élaborées. La polarisation de la lumière, découverte par Malus en 1808, et les lois de Biot étaient des prémisses indispensables. Il reste qu'il a su reconnaître une question intéressante, c'est le moins qu'on puisse dire, et vous savez bien qu'en recherche le plus important est de choisir un bon problème : c'est-à-dire général, avec de vastes conséquences... et soluble avec les moyens de l'époque.



Louis Pasteur jeune.

Une autre chance moins connue est le mode de cristallisation de ce dérivé tartrique. On sait, en effet, que les racémiques forment le plus souvent des cristaux comportant, comme maille élémentaire, une paire d'antipodes avec un centre de symétrie, comme des empilements de boîtes contenant chacune une paire de chaussures; on les appelle des composés racémiques. Il n'est pas question d'espérer séparer les antipodes par cristallisation dans ce cas.

On connaît, cependant, des cas relativement peu nombreux, quelques centaines à ce jour, où chaque cristal qui se forme contient seulement l'un ou l'autre des énantiomères. Chacun se comporte comme s'il était seul. On appelle le résultat un conglomérat. C'est naturellement très favorable à la séparation. On peut la faire à la pince comme Pasteur en cas d'hémiédrie. Mais on en a tiré une méthode très efficace de séparation dite spontanée ou dédoublement par balance-

ment: si l'on ajoute à une solution saturée des deux antipodes un peu de l'un d'entre eux, il cristallise une quantité supérieure (double ?) de celui-ci. Si après filtration on dissout la même quantité de racémique, on récoltera par cristallisation l'autre antipode et ainsi de suite.

La chance de Pasteur apparaît encore plus grande si l'on sait que, à une température de peu supérieure à celle à laquelle il a travaillé, au dessus de 28 °C, le même tartrate double cristallise sous forme de composé racémique et non plus en conglomérat; il n'aurait donc rien vu.

La formation de ces conglomérats est fascinante si l'on suit le destin d'une molécule en solution qui va choisir parmi les cristaux déjà déposés, en croissance, ceux qui sont constitués de ses congénères et pas les autres pour se déposer dessus! On sait que la cristallogenèse n'est pas encore bien connue malgré son importance. On voudrait bien faire cristalliser de cette façon de très nombreuses substances, ne serait-ce que pour pouvoir leur appliquer la diffraction des rayons X et obtenir leurs structures.

A propos de cette chance on dit, je crois avec raison, qu'elle ne sourit qu'aux esprits préparés... et aux mains qui sont prêtes à effectuer un grand nombre d'expériences. D'autre part, en parlant de Balard, qui a été un peu le mentor de Pasteur, on a dit, le mot est resté: "Ce n'est pas tellement Balard qui a découvert le brome mais plutôt le brome qui a découvert Balard"! L'intention malveillante était je crois présente, hélas; vous savez comment sont parfois les commentateurs.

Mais on peut voir la chose autrement : les scientifiques n'aimant pas les coïncidences, on a parfois l'impression que, vu les conditions, telle découverte était sur la trajectoire (dirai-je dans la destinée) de tel chercheur.

N'est ce pas aussi de la chance d'avoir bénéficié de l'enseignement de gens comme Dumas, Balard déjà cité et d'Auguste Laurent, un des pionniers qui imposèrent non sans luttes et sans mal la théorie atomique alors que certaines sommités de l'époque n'étaient pas prêtes à l'admettre.

Pasteur avait cru pouvoir conclure que seuls les êtres vivants peuvent produire des substances asymétriques. C'était compréhensible à son époque, mais le préjugé de l'existence d'un mur entre "produits naturels" et produits synthétiques avait déjà reçu un coup sérieux après la synthèse de l'urée par Woehler en 1828. Il est vrai que ce préjugé subsiste encore de nos jours dans le grand public et même dans le petit. Pasteur ne croyait d'ailleurs pas à l'existence d'un mur, il l'a dit lui même. Il constatait que l'Univers n'est pas superposable à son image dans un miroir et a cherché passionnément jusqu'à sa mort des conditions expérimentales propres à faire apparaître l'assymétrie, avec l'espoir qu'un jour, peut-être, elles conduiraient à la création de la vie. On sait que, beaucoup plus tard, l'influence de la lumière polarisée circulairement a pu être mise en évidence.

Une autre question est naturellement d'expliquer ce qui s'était passé dans l'usine de Thann où l'acide racémique était brusquement apparu. Il avait d'ailleurs disparu depuis, de sorte qu'on se demandait comment on trouverait les quantités de ce produit nécessaires aux études. Pasteur s'est livré à ce sujet à une véritable enquête policière. Il apprit que des marchands anglais en vendaient qu'ils importaient d'Allemagne. En 1851, Biot lui fit rencontrer Mitscherlich, de passage à Paris. Celui-ci lui donna l'adresse d'un certain M. Fikentscher, à Zwickau près de Leipzig. Pasteur y courut et bombarda de questions l'industriel. Il apprit qu'il utilisait des tartres de diverses origines: d'Autriche, de Trieste, de Naples, mais que les rendements étaient maintenant très faibles. Une des questions provoqua une étincelle (fit tilt): les rendements en acide racémiques semblaient avoir baissé depuis que l'on recevait des tartres à demi raffinés. Après des visites à Vienne puis à Prague, Pasteur demanda à M. Kestner de traiter des tartres bruts et même les résidus (nous disons les eaux mères) de cristallisation de l'acide tartrique. Effectivement, il trouva de l'acide racémique en grande quantité. Pasteur envoya un télégramme à Biot "Je transforme l'acide tartrique en acide racémique. Communiquez je vous prie à MM. Dumas et Senarmont".

Il a en effet conclu que le racémique s'était formé pendant les traitements d'isolement et n'était pas présent dès le début dans le tartre! en somme que c'était un artefact. Cette conclusion semble un peu hardie, mais finalement heureuse car elle l'a conduit à soumettre le tartrate (de cinchonine) à des traitements brutaux comme le chauffage pendant 6 h à170 °C; et effectivement l'acide droit (comme le gauche) peuvent être ainsi racémisés.

Cette opération semble sans grand intérêt puisque les isomères actifs sont plus précieux que les racémiques; mais si l'on s'intéresse beaucoup plus à l'un des isomères, on voit que le dédoublement d'un racémique suivi de la racémisation du mauvais isomère et d'un nouveau dédoublement permet de tout transformer en l'isomère cherché.

La Société de Pharmacie lui décerne un prix de 1 500 F (environ 30 000 F de maintenant) dont la moitié servit à acheter du matériel de laboratoire.

Le dédoublement

J'ai dit tartrate de cinchonine. Pasteur venait, en effet, de trouver que si les acides énantiomères ont exactement les mêmes propriétés vis-à-vis des molécules inactives sur la lumière, ils se comportent comme des êtres tout à fait distincts dès qu'ils sont en présence de molécules elles mêmes actives!

En préparant et étudiant de nombreux sels de ses acides tartriques, il avait fait une nouvelle observation fondamentale. Avec les bases "ordinaires" : soude, potasse ou ammoniaque, les énantiomères donnent des produits qui ont les mêmes propriétés, sauf bien sûr le pouvoir rotatoire. Par contre, avec les bases optiquement actives (naturelles), les sels obtenus sont nettement différents de sorte que la séparation des deux isomères (quand on est parti du racémique) se fait parfois par simple cristallisation; on obtient ensuite les acides eux même par acidification ce qui permet de récupérer la base auxiliaire.

Ne faut il pas adresser un mot de reconnaissance aux grands anciens, Pelletier et Caventou, qui isolèrent les alcaloïdes du quinquina en 1823.

Première conséquence : on peut, maintenant, préparer à volonté de grandes quantités des deux énantiomères et, même si le choix de la base qui permettra un dédoublement efficace demande parfois des tâtonnements, cette technique est très générale et très puissante. Elle est très employée encore actuellement : on peut séparer chaque isomère l'un après l'autre en principe. Les bases naturelles ont

permis de dédoubler l'acide tartrique ; à son tour, il permettra de dédoubler des bases racémiques, etc.

L'interprétation de ce résultat remarquable est que, quand la main droite et la main gauche tiennent chacune un cube (symétrique, superposable), les ensembles sont encore symétriques, tandis que si elles tiennent chacune le même objet chiral comme un tirebouchon, les deux ensembles ne sont plus images l'un de l'autre et par conséquent sont dans une relation d'isomérie ordinaire. Ils auront donc normalement des propriétés différentes et pourront être séparés par les méthodes ordinaires.

La synthèse asymétrique

Une autre énorme question posée par les résultats déjà obtenus était la possibilité de fabriquer des substances actives. Pasteur s'y est efforcé, mais peut être n'y croyait-il pas. Il pensait que seul des êtres vivants pouvaient le faire. Quand il a reçu un échantillon d'acide malique racémique de synthèse, il n'a pas essayé de le dédoubler, alors qu'il avait inventé les méthodes pour le faire. Pourtant, il avait reconnu la différence d'action sur des énantiomères d'un réactif actif et en avait tiré une puissante méthode de dédoublement. Appliquant la même approche à la synthèse, il aurait très bien pu franchir ce pas là. Ce n'est pas parce qu'ils sont vivants que les organismes produisent des corps actifs, mais parce qu'il sont eux mêmes composés de produits chiraux. Il faut cependant se rappeler les idées très vagues de l'époque sur la structure de la matière ; l'existence même des atomes était niée par certains.

La synthèse asymétrique, comme on dit, a utilisé tout d'abord la chiralité naturelle, un peu comme dans les civilisations de la cueillette. On peut ainsi en utilisant des corps asymétriques abondants comme les sucres, etc., découper des motifs chiraux et les incorporer efficacement dans les molécules à construire.

On a ensuite réussi à transférer la chiralité d'une molécule à l'autre en utilisant l'influence des motifs voisins sur la formation d'un nouveau centre asymétrique, ce qu'on appelle l'induction asymétrique.

Enfin, plus récemment, on a pu multiplier la chiralité par des réactions où le catalyseur est asymétrique. Notre confrère Henri Kagan y a beaucoup contribué. Ceci a fait réaliser d'énormes progrès. La chose est d'une importance extrême pour toute la synthèse organique, mais particulièrement en pharmacie où beaucoup de principes actifs sont chiraux. L'administration de mélanges racémiques peut être lourde de conséquences, comme l'affaire de la thalidomide l'a montré, les deux antipodes n'ayant pas du tout les mêmes actions sur les organismes. L'exigence de fournir des produits optiquement purs se répandit rapidement sauf, bien sûr, pour ceux qui sont racémisés dans l'organisme. Nous sommes toujours dans les conséquences de la découverte de Louis Pasteur.

Il reste une question essentielle: si les deux antipodes dévient la lumière l'un à droite et l'autre à gauche et ont des structures symétriques, on voudrait bien connaître la structure exacte de chacun d'entre eux...(lequel est lequel?). Cette question de la détermination de la configuration absolue n'a pu être résolue que bien longtemps après par le néerlandais Johannes Martin Bijvoet, en 1954.

Enfin, on a posé la question : pourquoi les grands produits naturels chiraux : sucres, acides aminés, appartiennent-ils à des "séries", D pour les sucres, L pour les autres ? La question à vrai dire est double : comment la première molécule optiquement active est-elle apparue et, ensuite, comment a été décidé le sens des autres? On ne peut répondre clairement à la première question (peut-être est-ce parce que l'Univers est chiral), mais, pour la deuxième, notre confrère René Thom a fait remarquer qu'on peut vivre avec un système de circulation automobile à droite et aussi avec un système à gauche, mais on ne peut pas avoir les deux systèmes en action à la fois. La prépondérance des configurations actuellement observées doit être le résultat d'un long processus d'optimisation qu'on appelle quelquefois l'évolution biochimique.

Les fermentations. Interactions vivant-inerte et inerte-vivant

Si la première partie de l'œuvre de Pasteur peut être appelée "études sur les interactions molécule-molécule", la deuxième partie que nous abordons maintenant devrait s'appeler "études des interactions molécules-êtres vivants ou plutôt êtres vivants (sur) molécules".

Comment ce premier tournant majeur dans la trajectoire de Pasteur s'est-il opéré?

Il a été nommé en 1848 (à 26 ans), après un court passage à Dijon pour enseigner la physique élémentaire, professeur suppléant (chargé de cours) à la faculté des sciences de Strasbourg. Il était très occupé par la préparation de ses cours et le mystère de l'apparition et de la disparition de l'acide paratartrique (j'ai évoqué ci-dessus les voyages nécessités par son enquête). Il s'est marié à ce moment là avec la fille du recteur, Marie Laurent. Celle-ci a été pour Louis Pasteur une compagne exemplaire par sa compréhension et son dévouement dans les bons et les mauvais jours.

Biot lui avait signalé, dès 1849, que l'alcool amylique de fermentation déviait le plan de polarisation de la lumière. Pasteur n'étudiera cette question que vers 1855.

Entre temps, en 1854, il a été nommé professeur et doyen de la nouvelle faculté des sciences de Lille. Des possibilités nouvelles y étaient données aux étudiants, en particulier pour les travaux pratiques et, d'autre part, un nouveau diplôme était créé pour les jeunes gens se destinant à l'industrie. Le point me paraît très important : on a en effet assez reproché aux universités, à la fin du XIXe siècle, de ne s'occuper que de leur propre reproduction sans se préoccuper de former des gens pour la vie active et on a, pour cette raison, créé les écoles d'ingénieurs. On aurait très bien pu apparemment éviter la dualité que nous connaissons et qui n'a pas que des avantages.

Pasteur lui-même organisait des visites d'usines, etc., et cherchait à s'instruire lui même des nouveaux procédés de l'industrie. Il est patent et général que la science et l'enseignement en France étaient en ces temps beaucoup plus près des problèmes pratiques et de la vie économique que maintenant.

Toujours est-il qu'à l'automne 1856, un industriel de Lille, M. Bigo, vint demander des conseils à Pasteur, car lui et ses confrères avaient des difficultés dans leur fabrication d'alcool de betterave (la démarche est instructive). Il fut très bien accueilli par notre savant qui se rappelait peut-être le problème de l'alcool amylique.



Le Pavillon Pasteur à l'École Normale Supérieure.

Il se rendit bientôt sur place et commença son investigation. Il observa au microscope que, quand la fermentation était normale (alcoolique), il apparaissait dans les jus de fermentation des globules ronds, alors que, dans les mauvaises campagnes (où il se formait de l'acide lactique), on voyait des globules allongés...

On savait que le ferment de la fermentation du lait peut transformer le sucre en acide lactique surtout (1843 Pellouze et Gélis) si, par addition de base (par exemple le carbonate de chaux ou craie), on neutralise l'acide formé qui empêcherait la poursuite de la fermentation.

Pasteur isola des "mauvaises fermentations" une substance grise qui est capable d'en faire autant. Elle ressemble beaucoup à la levure de bière. Ces ferments se trouvent naturellement (spontanément) dans les matières naturelles qu'on utilisait et, selon les cas, les conditions, l'un ou l'autre l'emporte; le lactique étant plus rapide s'il est seul. Il faut dire que, dans ces opérations, on "abandonnait à la fermentation" les matières premières qui en réalité n'étaient pas précisément définies.

Pasteur avait reconnu un problème de séparation; il s'agissait de micro-organismes, mais sa formation de chimiste, entraîné à séparer des substances, le préparait à cette tâche. Et il y a diverses méthodes de séparation: ses récents résultats sur la séparation des constituants d'un mélange racémique l'avaient bien montré.

Les ferments proviennent de l'air mais,

si on ne laisse accéder aux matières fermentescibles que de l'air qui a dû passer sur une toile métallique chauffée au rouge, aucune fermentation ne se produit. On reviendra la dessus plus tard.

Un résultat considérable était que, sur des milieux synthétiques, donc de composition connue, il arrivait à faire croître et se multiplier les ferments. Ceci était bien sûr un outil fondamental et indispensable dans ce qui deviendra la microbiologie.

Autre point essentiel: Cagniard de la Tour avait suggéré, en 1836, que les ferments sont des êtres vivants qui transforment le sucre en alcool par "quelqu'effet de leur végétation".

Le célèbre chimiste allemand Liebig n'était pas du tout d'accord et, depuis 1839, maintenait que les ferments sont "des substances instables qui engendrent des décompositions en ébranlant les molécules".

Pasteur apporta à cette controverse une expérimentation rigoureuse : il dosa tout et, grâce à ses solutions nutritives synthétiques, put montrer, à partir d'une très petite quantité de ferment, la formation de grandes quantités de matière vivante, en tout cas organique, à partir de tartrate d'ammoniaque comme seule source d'azote et de sucre comme source de carbone. Jamais le sucre n'éprouve la fermentation alcoolique sans que les globules de levure ne soient présents et vivent, et Pasteur conclut: "La fermentation est un acte corrélatif de la vie et non de la mort ou de la putréfaction de ces globules; pas plus qu'elle n'apparaît comme un phénomène de contact où la transformation du sucre s'accomplirait en présence du ferment sans rien lui donner ou lui prendre", opposition complète avec les vues de Liebig qui était pour le "tout chimique". En particulier (grand mémoire de 1860), il ne pouvait accepter le résultat que la levure et la fermentation aient pu être produites dans un milieu minéral sucré. Ceci est tout de même assez curieux puisque la multiplication des êtres vivants est un phénomène tout à fait courant et souligne l'importance de la découverte par Pasteur de l'usage des milieux de culture synthétiques.

On sait maintenant que Liebig n'avait pas tout à fait tort en ce sens que l'action des "ferments vivants" s'exerce par la production d'enzymes molécules inertes qui sont pourtant les vrais catalyseurs. L'un comme l'autre auraient pu montrer, 30 ans avant Buchner, que des extraits de levure sans êtres vivants peuvent provoquer la fermentation.

Autre résultat capital: les recherches de Pasteur montrent la possibilité pour des êtres (il dit des animalcules infusoires) de vivre sans air! On en a fait un adage, "la fermentation, c'est la vie sans air". L'oxygène qui leur est nécessaire serait enlevé aux substances peu stables (!) qu'ils transforment par la fermentation. On appelle ces organismes anaérobies par opposition à ceux qui ont besoin de gaz oxygène pour vivre et qu'on appelle aérobies.

On s'intéresse plus maintenant à l'énergie que les êtres vivants tirent de ces fermentations qu'au transfert d'oxygène. On explique ainsi le paradoxe apparent de fermentations qui produisent des substances qui les inhibent comme l'acide lactique ou l'alcool. Si l'on veut bien considérer que ce n'est pas "pour faire de l'alcool" que la levure fait toute cette chimie, mais pour produire de l'énergie nécessaire à sa croissance, on comprend mieux qu'un sous-produit de cette production d'énergie puisse être toxique. Si on regardait la Terre depuis la Lune, ne verrait-on pas d'énormes quantités de fumées et de gaz carbonique, etc.? Vous savez bien que ce n'est pas pour le plaisir (sauf peut être pour la fumée de tabac), mais pour produire de l'énergie.

Il découvrit aussi, en 1857, un mode de fermentation de l'acide tartrique qui "s'applique très facilement à l'acide droit ordinaire et très mal ou pas du tout à l'acide tartrique gauche". Si l'on utilise le mélange racémique, le droit disparaît et le gauche reste inchangé. C'était une troisième méthode de préparation des composés actifs qui, elle aussi, a été très employée depuis, même si elle détruit un des isomères.

Il s'agit bien dans ce chapitre des interactions entre molécules et organismes (inerte et vivant), plus précisément de l'action des êtres vivants sur les molécules.

Pendant ces études, Pasteur avait quitté Lille pour l'École Normale Supérieure à Paris où il avait été nommé, en 1857, directeur des études scientifiques (il avait 35 ans). Mais on ne lui donna pas de laboratoire; il y avait un professeur normal (!) d'ailleurs éminent, M. Sainte Claire-Deville, qui occupait le laboratoire. Il dut aménager tout d'abord deux petites pièces dans les combles qu'il équipa avec ses fonds personnels. Au bout de quelque temps, après les succès des études sur les fermentations, on lui accorda un assistant à plein temps, une nouveauté à l'époque, et cinq petites pièces à convertir en laboratoire avec un petit cagibi sous l'escalier pour l'étuve dans le pavillon qui longe la rue d'Ulm, près de l'angle de la rue Claude Bernard. On s'émerveille de ce qui a été découvert dans ces quelques mètres carrés.

Il est piquant de rapprocher ceci des efforts actuels de décentralisation, qui sont bien intentionnés, mais oublient que les laboratoires parisiens sont souvent moins bien pourvus que ceux d'autres grandes villes de France.

Toute la suite de l'œuvre de Pasteur a été accomplie dans cette école et beaucoup de ses disciples en venaient.

Les générations spontanées

Nous avons déjà entrevu l'émergence de cette question à propos des fermentations. Tout le monde autrefois croyait dur comme fer aux générations spontanées, puisqu'on "voyait" des vers apparaître sur la viande avariée, etc. Au XVIIe siècle, cette croyance avait été contestée, il est vrai.

L'Anglais Needham et Buffon lui même tenaient que des molécules organiques étaient libérées par la mort et contribuaient ainsi à la formation de

nouveaux êtres vivants. A l'état "naissant", elles bénéficiaient, croyait-on, d'une réactivité particulière qui leur permettait de s'assembler en organismes vivants : la génération spontanée moléculaire en quelque sorte. Il est intéressant de constater que les transformations cidessus sont admises aujourd'hui sans qu'on les emploie pour justifier la notion de génération spontanée, et pourtant, de grands efforts sont effectués pour réaliser les conditions de la chimie dite prébiotique, c'est-à-dire la génération spontanée absolue, ou encore essayer la synthèse de la vie. La synthèse de molécules complexes comme l'adénine se fait pratiquement toute seule (dirai-je spontanément ?), des acides aminés s'attachent les uns aux autres, mais il est vrai qu'on n'a pas encore pu donner un "sens" à ces résultats remarquables. Je veux dire qu'on est arrivé à fabriquer les constituants de la matière vivante mais qu'on n'a pas pu leur insuffler la vie.

Revenons en arrière: Spallanzani, en 1765, montra que le chauffage en vase clos de produits végétaux les empêche de pourrir, et l'on sait que le Français Appert, en 1810, codifia la fabrication des conserves. Gay Lussac attribuait le résultat incontestable du procédé à la disparition de l'oxygène. Mais, en 1836, le Dr Schwann, à Berlin, fit faire un grand progrès à la question en montrant qu'une conserve de bouillon de viande ainsi préparée continue à se conserver en présence d'air, si celui-ci a été lui même chauffé. Il concluait "pour la fermentation alcoolique comme pour la putréfaction, ce n'est pas l'oxygène, du moins l'oxygène seul de l'air atmosphérique, qui les occasionne, mais un principe renfermé dans l'air ordinaire et que la chaleur peut détruire". Ce n'était pas mal raisonné et l'expérience était superbe.

Pasteur savait tout cela; de plus, il était chimiste et cristallographe. Il remarqua donc un travail de Loewel, en 1850, intitulé: "Observations sur la sursaturation saline" dans lequel il montre que l'air ordinaire devient impropre à provoquer la cristallisation du sulfate de soude, lorsqu'il a été filtré sur du coton! Vous devinez où nous allons. D'ailleurs Schroeder et von Dusch, en 1854, utilisèrent des tampons de coton pour filtrer de l'air dans des expériences sur la viande, le mout de bière, le lait: les deux premiers restent

sains, le troisième pourrit. Ils conclurent que certaines fermentations spontanées ne demandent que de l'oxygène tandis que d'autres ont besoin d'un principe inconnu contenu dans l'air. La question paraissait si embrouillée que l'Académie proposa un prix pour qui "jetterait un jour nouveau sur la question des générations spontanées". La question était très difficile : les tenants de l'idée ne prétendaient pas que des animalcules surgissaient tout adultes comme Athéna du crâne de Jupiter, mais que "sous l'influence de forces inexpliquées, il se produit soit dans les animaux eux mêmes soit ailleurs, un groupement des molécules, qui leur impose un mode spécial de vitalité dont il résulte enfin un nouvel être". Un de leurs représentants illustre, M. Pouchet, précisa même que les organismes nouveaux n'apparaissent qu'"à même la nature expirante, au moment où les éléments des êtres à partir desquels entrent dans de ils s'engendrent nouvelles combinaisons chimiques".

Pasteur put aller plus loin, de nouveau grâce à son expérimentation, car dans les cas précédents, les auteurs avaient introduit (sans le savoir bien sûr) les causes d'erreur comme les germes de la cuve à mercure ou les germes qui ne sont pas tués à 100 °C. En filtrant l'air sur du coton poudre, puis, en dissolvant celui-ci dans un mélange alcool-éther, il trouva un moyen de préparer de bonnes quantités des poussières pour pouvoir les étudier, par exemple les placer sous un microscope, les trier, etc. Il y trouva des corpuscules organisés.

Par ailleurs, il standardisa la production de ballons scellés et (nous dirions maintenant) stérilisés et put étudier l'influence des facteurs les plus divers : les poussières en particulier déclenchent la fermentation (on peut encore voir certains de ces ballons, par exemple, dans la bibliothèque du laboratoire de chimie de l'École Normale, comme aussi, un flacon d'acide tartrique "dédoublé" par Monsieur Pasteur.

Par contre, l'air des caves de l'Observatoire, jamais dérangé, qui a eu le temps de laisser déposer toutes les poussières, ne le fait pas ; pas plus que celui qu'on prélève au Montenvert à 2 000 m d'altitude. La polémique ne finit pas pour autant. Un commission de l'Académie fut constituée devant laquelle durent être refaites les expériences. Elle donna

raison à Pasteur; mais attention, celui-ci n'a jamais dit que la génération spontanée n'existait pas; il a même eu le désir de "créer la vie"; quelle ambition pour un chimiste! Il a seulement démontré que toutes les expériences qu'on apportait à l'appui de cette théorie étaient entachées d'erreur. Il a écrit, en 1878, "La génération spontanée, je la cherche sans la découvrir depuis 20 ans. Non, je ne la juge pas impossible".

Le vinaigre et les maladies des vins

A la demande des fabricants d'Orléans, Pasteur étudia la transformation du vin en vinaigre. La plus grande confusion régnait et, faute de connaissances précises, l'empirisme et la non-reproductibilité des fabrications. En ce qui concerne l'agent responsable de la transformation, on pensait que c'était la matière visqueuse appelée mère du vinaigre ou les copeaux de hêtre qui avaient une influence bénéfique, la sciure de bois, ou les matières azotées du vin ou de la levure. Pasteur montra que c'est en réalité un être organisé, Mycoderma aceti, qui est responsable mais on peut rencontrer aussi le Mycoderma vini qui a un tout autre effet, et des "anguillules" que certains croyaient bénéfiques et que Pasteur montra au contraire néfastes... Il y avait beaucoup de coupables possibles dans cette enquête et le problème était de savoir quel était le bon (ou plutôt le mauvais!). C'était un problème d'analyse : au lieu de séparer des substances inertes, on devait séparer des êtres vivants minuscules. Le talent de Pasteur pour isoler, au sens plein du terme, le facteur responsable fit merveille à nouveau, et il proposa, en 1861, une méthode pour travailler à coup sûr. Il prit un brevet pour décrire cette méthode et le laissa tomber intentionnellement dans le domaine public. Ce désintéressement proverbial est d'autant plus remarquable que la France connaissait alors un développement industriel rapide et rattrapait un peu son retard. La maxime de Guizot "Enrichissez vous" était récente. Beaucoup de gens voudraient bien pouvoir la pratiquer : il reste naturellement à faire bon usage des richesses ainsi créées, mais il est important d'en produire.

On a calculé que les bénéfices que diverses industries françaises avaient obtenus, grâce aux travaux de Pasteur, ont permis de payer la rançon considérable imposée par le traité de 1871.

C'est à la demande de Napoléon III lui même, en 1863, que Pasteur étudia les maladies des vins qui bien sûr étaient et sont une grande richesse de notre pays. Il se rendit à Arbois en 1864 et il installa dans un café un petit laboratoire de fortune avec Émile Duclaux. Une fois encore, la difficulté vint de la multiplicité des maladies, des agents et des dommages causés : vin piqué (Pasteur montra que le responsable est le Mycoderma aceti), vins tournés ou vins filants ou vins amers. Le rôle de l'oxygène et des micro-organismes fut mis en évidence. Après avoir essayé sans succès des désinfectants chimiques, Pasteur essaie la chaleur. On connaissait la technique d'Appert mais le vin était "cuit" par la chaleur. La technique fut modifiée et établie sur des bases scientifiques rigoureuses utilisant les différences de sensibilité à la chaleur des divers germes. Ici, le chauffage à l'abri de l'air entre 50 et 60 °C pendant quelques instants empêche toute détérioration des vins. Aujourd'hui, ce traitement est surtout appliqué au lait sous le nom de pasteurisation. On voit toute l'importance de ces résultats pour des industries considérables.

L'étude des maladies de la bière est apparentée : celle-ci était beaucoup plus difficile à conserver que le vin. Pasteur l'entreprit au lendemain des désastres de 1870 pour que la France puisse concurrencer l'Allemagne dans cette fabrication. Il travailla d'abord à Clermont-Ferrand dans le laboratoire de E. Duclaux, puis revint à l'ENS. Il visita les brasseries en action à Chamalières et en Angleterre. Il identifia les ferments parasites qui les provoquent et proposa les moyens de les éviter.

Il apporte ici encore des solutions aux problèmes.

Maladies infectieuses

Dans la partie précédente, les interactions à étudier se produisaient, sur la matière inerte, par des micro-organismes vivants. Il est remarquable que Pasteur ne se soit pas interessé aux actions des substances inertes sur les êtres vivants, c'est-à-dire à l'approche de la chimie thérapeutique. Il ne pouvait pas, à vrai dire, tout étudier et ses apports dans le domaine de l'immunité sont immenses. Il ne pouvait pas savoir que c'est "le terrain", cher à Hippocrate, qui secrète les anticorps, armes de l'autochimiothérapie.

En 1873, Pasteur entra à l'Académie de médecine. Il était déjà bien sûr en rapport avec des médecins comme Claude Bernard. Lister, en Grande Bretagne, montrait l'importance en chirurgie de la stérilisation des instruments. Le docteur Alphonse Guérin adopta le pansement ouaté qui permet à l'air d'accéder aux blessures mais enlève les poussières.

Dans la suite, il attaqua des problèmes d'interaction entre êtres vivants : les études sur les maladies des vers à soie sont, à vrai dire, déjà de ce type. Il s'intéressa beaucoup aux problèmes de prévention des maladies qui prennent maintenant une très grande importance.

Conclusion

Mes collègues vous parleront de ces aspects de l'œuvre de Louis Pasteur. J'ai essayé de vous montrer comment sa formation et ses modes de raisonnement et d'expérimentation de chimiste l'avaient aidé dans ses découvertes mais que la physique aussi était sa mère nourricière. Par la suite, la chimie et la biologie sont restées étroitement entrelacées dans ses recherches avec les merveilleux résultats que j'ai rappelés. Encore maintenant, un siècle après, les résultats spectaculaires de la biologie dite moléculaire montrent la fécondité de cette approche et bien sûr ce n'est pas fini.