

# La microbiologie 150 ans après sa naissance à Lille grâce à Louis Pasteur

**Par le Docteur. Camille LOCHT,**

**Directeur de Recherche à l'INSERM, Directeur Scientifique de l'Institut Pasteur de Lille**

La lecture du mémoire « Fermentation appelée Lactique » de Louis Pasteur, présenté à la séance du 3 Août 1857, il y a donc 150 ans, devant la Société des Sciences de Lille nous rappelle le cheminement intellectuel qui a amené L. Pasteur, chimiste intéressé par les propriétés optiques et cristallographiques des corps, à se pencher sur la fermentation et ainsi à créer une nouvelle discipline scientifique : la microbiologie.

A l'âge de 32 ans, le deux Décembre 1854, Louis Pasteur arrive à Lille et fut nommé doyen de la nouvelle faculté des sciences, il devient le plus jeune doyen de France. Ses travaux de cristallographie, effectués à Strasbourg, lui ont valu une certaine notoriété auprès des spécialistes et Louis Pasteur continue à s'y intéresser dans le contexte d'une mission particulière du ministre Hippolyte Fourtoul qui souhaite le développement d'une science en prise avec les réalités industrielles. C'est ainsi que le jeune doyen organise régulièrement des visites de manufactures et usines de Lille et Roubaix et rencontre de nombreuses personnalités du monde industriel, dont le distillateur lillois Bigo-Tilloy.

Bigo-Tilloy rencontrait de grandes difficultés avec sa fabrication d'alcool de betteraves. L'alcool « tournait » souvent et prenait un goût acide. Des cuves de fermentation s'échappaient des odeurs nauséabondes. En prenant à bras de corps ce problème, Louis Pasteur commence à étudier le processus de fermentation lactique, processus réputé être un phénomène purement chimique de « transmutation ». Muni de son microscope, il parvient à distinguer les globules ronds présents lors de fermentation dite saine, des globules ronds, mais plus petits, présents quand la fermentation devient lactique. Isolés et purifiés du mélange initial, ces globules sont capables d'acidifier l'eau sucrée pure. Ils peuvent ensuite être ré-isolés de cette eau acidifiée. Les ferments lactiques sont donc des organismes vivants et sans le formaliser, Louis Pasteur découvre là déjà les fameux « Postulats de Koch ». Selon ces postulats, (1) le germe doit être présent lors de la maladie (ici les maladies de la fermentation), mais pas chez l'individu sain (ici les fermentations saines) ; (2) Le germe doit être isolé en culture pure ; (3) le germe en culture pure doit induire la maladie après inoculation ; (4) Le germe devrait pouvoir être ré-isolé après induction expérimentale de la maladie.

L'étude de la nature du ferment lactique ne solutionnait pas seulement le problème de Bigo-Tilloy, mais constituait la base de démarches rationnelles pour résoudre d'autres problèmes liés aux fermentations, au lait aigri, aux « maladies » du vin, de la bière, du vinaigre, de l'alcool. Cette recherche a abouti à un processus connu encore aujourd'hui sous le nom de « pasteurisation ».

Bien entendu, malgré ces succès, les premiers pas de la jeune microbiologie n'étaient pas aisés. La nature vivante du ferment lactique suscitait du scepticisme auprès de nombreux chimistes. Louis Pasteur s'attaquait à un autre dogme qui suscitait des débats animés, voire virulents : la génération spontanée. Après avoir quitté Lille pour Paris, il met en question la théorie de Félix Archimède Pouchet publiée en 1859 dans son ouvrage « Hétérogénie ou Traité de la Génération Spontanée » selon laquelle les êtres vivants pourraient naître spontanément de la matière organique. L. Pasteur s'attaque donc à un « des plus grands mystères de la nature », débattu depuis l'antiquité : D'où vient la vie ? Fort de sa connaissance des germes, il ne pouvait pas accepter la théorie de Pouchet. Il développe une stratégie expérimentale visant à démontrer que « Non, il n'y a aucune circonstance connue aujourd'hui dans laquelle on puisse affirmer que des êtres microscopiques sont venus au monde sans germes, sans parents semblables à eux. Ceux qui le prétendent ont été le jouet d'illusions, d'expériences mal faites, entachées d'erreurs ».

Ainsi, après avoir apporté des remèdes aux problèmes de la fermentation, un des premiers triomphes de la microbiologie était de clore le débat sur une des questions les plus fondamentales de la biologie, l'origine de la vie. Nous le verrons, la microbiologie a, par la suite, permis d'éclaircir de nombreux autres mystères de la vie.

A la fin du 19<sup>e</sup> siècle, l'homme souffrait de nombreuses maladies, souvent graves, voire mortelles, dont l'étiologie était inconnue. Ici encore, conformément aux leçons que Louis Pasteur a tirées de ses découvertes, il perce le secret d'un certain nombre de ces maladies. Il s'intéresse d'abord à la « maladie de charbon », une affection mortelle en

quelques heures. La présence de germes était suspectée et le micro-organisme fut rapidement isolé, la preuve de sa virulence apportée au laboratoire par l'expérimentation animale sur lapin. L'épisode « charbon » est surtout important par le fait qu'il fournit les bases de la protection contre les maladies infectieuses par vaccination. D'abord expérimenté sur le choléra des poules, le principe de l'atténuation du germe virulent pour le rendre inoffensif tout en lui permettant d'induire une immunité a été appliqué au développement de vaccins contre de nombreuses maladies infectieuses. Alors qu'on savait depuis longtemps que la contraction de certaines maladies infectieuses, comme la rougeole par exemple, induisait une protection de longue durée chez le sujet guéri et qu'un « vaccin atténué » contre la variole existait depuis des siècles en Chine, ce principe n'avait pas encore été envisagé pour protéger contre d'autres maladies. Après le choléra des poules, Louis Pasteur teste le principe dans le modèle « maladie de charbon » chez le mouton, et c'est le succès. S'en suit la lutte contre la rage, mais le microbe est difficile à mettre en évidence. Louis Pasteur ne peut pas le voir au microscope. Il parvient cependant à prélever la substance infectieuse du système nerveux d'un chien enragé, à inoculer un lapin et à transmettre ainsi le germe d'un animal à un autre. Ensuite, la moelle infectée est desséchée, ce qui aboutit à l'atténuation du germe. Injectée à un chien, cette moelle desséchée le protège contre une infection par le virus virulent. Le 6 Juillet 1885, enfin, la première vaccination contre la rage est effectuée sur l'homme. Il s'agit d'un jeune berger alsacien du nom de Joseph Meister, qui venait de se faire mordre par un chien enragé. Pendant 10 jours, chaque matin le « vaccin » est administré à Joseph Meister. Le jeune berger survit et se porta à merveille.

Avec Louis Pasteur et ses nombreux collaborateurs commençait alors une véritable chasse aux germes pathogéniques et une course à la mise au point de vaccins. En quelques dizaines d'années, les germes responsables des principaux fléaux étaient identifiés, souvent par L. Pasteur ou ses disciples : l'agent de la peste par Yersin, l'agent de la coqueluche par Bordet, ou par des scientifiques étrangers directement influencés par Pasteur.

Depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle, la recherche se focalise sur les mécanismes de la pathogenèse des infections bactériennes. L'ère de la microbiologie moléculaire commençait avec les découvertes d'Emile Roux et d'Alexandre Yersin, deux élèves de Louis Pasteur, montrant que la diphtérie était causée par une exo-toxine qui se trouvait dans les surnageants de culture de *Corynebacterium diphtheriae*, l'agent causal connu depuis le milieu du 19<sup>e</sup> siècle. Avec cette découverte, une première base moléculaire du mécanisme pathogénique était donnée, une molécule pouvait être identifiée. Cette découverte a amené rapidement d'autres découvertes, comme celle des anti-toxines et des anatoxines, toutes deux encore utilisées aujourd'hui dans le traitement ou la prévention de certaines maladies infectieuses graves, comme la diphtérie ou le tétanos.

Les toxines bactériennes sont aujourd'hui reconnues comme étant des acteurs principaux de nombreuses maladies infectieuses aussi diverses que la choléra, la coqueluche, la maladie de charbon, la gangrène, le botulisme, etc. Plusieurs centaines de toxines bactériennes ont été identifiées au jour d'aujourd'hui, leur mécanisme a été étudié en détail, leurs gènes ont été isolés et séquencés, leur structure en trois dimensions a été déterminée. Depuis plus de 25 ans, un congrès international dédié aux toxines bactériennes se tient régulièrement dans différents pays en Europe. Certaines de ces toxines tuent les cellules cibles, d'autres ont des actions beaucoup plus subtiles, en modifiant leur métabolisme sans les tuer.

Aussi importantes qu'elles soient, les toxines bactériennes ne sont pas les seuls déterminants des mécanismes pathogéniques. Nous savons aujourd'hui qu'une infection bactérienne nécessite l'action concertée de nombreux facteurs, dits « de virulence ». Les premiers facteurs de virulence à entrer en jeu dès qu'un pathogène rencontre son hôte, sont des structures de surface permettant à la bactérie d'adhérer aux cellules de l'hôte. Ces structures, appelées « adhésines » peuvent être très complexes et composées de nombreuses « sous-unités », comme c'est le cas pour les adhésines de *Escherichia coli*, de *Vibrio cholerae*, par exemple ; ou, au contraire, elle peuvent être relativement simples, composées d'une ou quelques sous-unités, comme certaines adhésines de *Bordetella pertussis* ou de *Yersinia*. Ces adhésines permettent donc à la bactérie pathogène d'établir un premier foyer d'infection au site de rentrée chez l'hôte. Elles sont utiles à la bactérie pour éviter son évacuation par les mouvements péristaltiques de l'intestin ou les mouvements des cils des cellules ciliées des voies respiratoires.

Certaines bactéries restent à la surface des cellules hôtes, peuvent y sécréter des toxines ou autres molécules injectables dans la cellule, alors que d'autres sont capables de pénétrer dans la cellule hôte et de s'y multiplier. C'est le cas par exemple des entéropathogènes *Listeria monocytogenes* et *Shigella flexnerii* ou de l'agent causal de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*. Parmi ces pathogènes dits « intracellulaires » on peut encore distinguer des pathogènes intracellulaires facultatifs, tels que *M. tuberculosis* et *L. monocytogenes*, et des pathogènes intracellulaires obligatoires, tels que les membres du genre *Rickettsia* et du genre *Chlamydia*, qui ne sont pas capables de se multiplier en dehors des cellules infectées.

Ce mode de vie intracellulaire nécessite la mise en œuvre de facteurs qui permettent à la bactérie de faire face à l'environnement hostile pour elle qu'est le milieu intracellulaire. Un jeu subtil entre les facteurs de virulence et les protéines de l'hôte s'installe, ce qui fait aujourd'hui l'objet d'une des plus récentes sous-disciplines de la

microbiologie, la microbiologie cellulaire. C'est vraiment à ce niveau-là que se situe le dialogue entre le germe pathogénique et son hôte. C'est du résultat de cette interaction que dépend l'issue de l'infection, soit au détriment de l'hôte (la mort), soit au détriment du germe pathogène (la guérison). Cette recherche a comme vocation de trouver ou de construire de nouveaux composés permettant d'interférer avec ce dialogue au bénéfice de l'hôte. Il s'agirait donc d'une nouvelle génération d'antibiotiques.

La chasse aux bactéries pathogènes vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle n'a pas toujours été fructueuse. Pour certaines maladies, l'agent était invisible, même au microscope. Pire, il passait au travers des filtres qui arrêtaient normalement les bactéries, il s'agissait donc d'agents infectieux plus petits que les bactéries. Le biologiste hollandais Beijerinck considérait dès lors qu'il s'agissait d'un « fluide toxique » et non d'un agent particulaire, et il introduisit le terme « Virus » (latin pour « poison »). Une nouvelle sous-discipline de la microbiologie était née : la virologie. Beijerinck s'était trompé dans le sens où les virus sont aussi des agents particuliers. Le nom est cependant resté et désigne des agents infectieux plus petits que les bactéries et incapables de se multiplier en dehors de leur cellule hôte. En marge de la vie, les virus ne sont donc ni morts, ni vivants. Ne pouvant pas se multiplier dans des milieux artificiels, les postulats de Koch ne peuvent pas être directement appliqués aux virus.

Tel Janus, patron de la guerre et de la paix, les virus ont deux faces. En infectant l'hôte ils peuvent provoquer les pires dégâts, jusqu'à entraîner la mort. D'un autre côté ils sont des moteurs essentiels de l'évolution et certains gènes viraux jouent un rôle majeur dans des processus vitaux, comme la reproduction humaine. En fait, les virus dits « endogènes » représentent aujourd'hui environ 10 % de notre patrimoine génétique. Selon une estimation récente, il existerait sur notre planète près de  $10^{31}$  particules virales et leurs génomes mis bout à bout représenteraient une longueur équivalente à 250 millions d'années-lumière. Les virus peuvent infecter des animaux, des plantes et des bactéries et se présentent sous une panoplie de formes et de tailles très diverses. La première structure virale identifiée était celle du virus de la mosaïque du tabac, composé de protéines et d'ARN, portant l'information génétique. Avec l'avènement de la microscopie électronique au début des années 1940, les virus devenaient enfin visibles. En 1957, André Lwoff, à l'Institut Pasteur à Paris, propose une définition moderne des virus : « Les virus sont infectieux et potentiellement pathogènes ; ce sont des entités nucléoprotéiques possédant un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN) ; ils sont reproduits à partir de leur matériel génétique ; ils sont incapables de croître et de se diviser ».

Alors que dès sa naissance en 1857, la discipline microbiologie s'est surtout intéressée aux maladies causées par les microbes pathogènes, les micro-organismes ont souvent aussi fourni les clés essentielles pour la compréhension des mécanismes fondamentaux qui sous-tendent le processus de la vie. Nous avons déjà évoqué plus haut que c'est grâce à la microbiologie que Louis Pasteur a pu définitivement clore le débat autour de la « génération spontanée ». Plus récemment, vers le milieu du 20<sup>e</sup> siècle, l'étude des bactéries a permis d'identifier irrévocablement le support de l'information génétique. Dans une série d'études menées dans les années 1940 sur le « principe transformant » du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), les chercheurs Américains Avery, Mac-Leod et McCarty ont identifié l'ADN comme molécule porteuse de l'information génétique. En s'intéressant au pneumocoque comme cause principale de pneumonie chez les enfants, ils observaient différents types de ce germe et que le type dit « R » pouvait être « transformé » en type dit « S ». Cette transformation des types R nécessitait une incubation avec un facteur provenant d'une souche de type S. La transformation n'avait pas lieu si le facteur de la souche de type S était préalablement traité avec des enzymes qui détruisent l'ADN, démontrant ainsi que le principe transformant était composé d'ADN. Cette observation capitale était aussi l'argument le plus fort pour contrer l'hypothèse, alors prévalente, selon laquelle le support de l'information génétique était des protéines. Comme pour toute découverte révolutionnaire, le nouveau concept n'était pas immédiatement accepté par tout le monde. Cependant, de nombreuses expériences réalisées par ces chercheurs et d'autres, y compris le décryptage de la structure tri-dimensionnelle de l'ADN par Watson et Crick en 1953, ont permis de consolider les conclusions.

Le support physique de l'information génétique étant défini, il restait de nombreuses questions importantes, dont le mystère du passage de l'information inscrite dans l'ADN vers le phénotype observable. Ici encore, la réponse est venue par des recherches en microbiologie. En travaillant sur le micro-organisme *Neurospora*, Edward Tatum arrive à la conclusion qu'à chaque gène correspond une protéine. L'ADN étant le constituant des gènes, les protéines sont les agents actifs de la vie. En s'intéressant aux mécanismes qui régulent l'utilisation du lactose chez les bactéries trois chercheurs à l'Institut Pasteur à Paris, André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod, ont été amenés à proposer en 1961 un modèle dit « opéron lactose » qui prédit l'existence d'une molécule intermédiaire entre l'ADN et la protéine, à savoir l'ARN messager. Selon le modèle de l'opéron lactose, une protéine dite « répresseur » se lie sur un morceau d'ADN et bloque ainsi son expression en protéines capables de cliver le lactose en glucose et galactose. En présence de  $\beta$ -galactoside, le répresseur ne se lie plus à l'ADN, ce qui permet ainsi l'expression des gènes en aval et la production de l'ARN, puis des protéines capables de métaboliser le lactose.

L'existence de l'ARNm fut rapidement démontrée par des méthodes biochimiques et biophysiques. Cet ARN était associé à des particules sub-cellulaires particulières, les ribosomes. Petit à petit émergeait donc le mécanisme de

l'expression génétique : les gènes inscrits dans l'ADN sont transcrits en ARN messager, qui lui-même est traduit en protéines à l'aide des ribosomes qui sont des véritables têtes de lecture du « code génétique ». Ce flux de l'information génétique est connu sous le terme de « dogme de la biologie moléculaire ». Finalement, des extraits bactériens, préparés au départ d'*E. coli*, ont permis à Nirenberg et Matthaei de décrypter ce code génétique. L'alphabet de la vie était donc devenu lisible dès les années 1960. On peut aisément imaginer l'impact de cette avancée particulièrement aujourd'hui, à une époque où les séquences complètes de nombreux génomes, à la fois bactériens et des organismes supérieurs, y compris celui de l'homme, sont entièrement connus.

Le travail des trois chercheurs Pastoriens a non seulement permis d'établir le concept d'ARN messager, mais a aussi fourni une réponse moléculaire à la question qui s'est posée immédiatement après la découverte de l'ADN comme support moléculaire de l'information génétique : « Comment est-il possible que les différentes cellules d'un même organisme aient des structures et des fonctions tellement variées alors qu'elles portent toutes le même matériel génétique ? » La proposition de Lwoff, Jacob et Monod était que ces différences étaient dues à la régulation de l'expression des gènes. Le travail sur les protéines « répresseur » a aussi conduit au concept du « changement allostérique », selon lequel une même protéine peut adopter différentes formes, telle qu'une forme R (relâchée) et une forme T (tendue), toutes les deux en équilibre. En présence d'un ligand, activateur ou inhibiteur, l'équilibre se déplace entre les deux formes.

Puisque les meilleurs dogmes sont ceux qui peuvent être mis en question, le dogme de la biologie moléculaire fut en effet ébranlé, encore une fois par les découvertes en microbiologie. En 1970, les deux virologues Américains Temin et Baltimore découvraient une enzyme virale capable de renverser le flux de l'information génétique de l'ARN vers l'ADN. Certains virus à ARN contiennent donc une « reverse transcriptase » qui retro-transcrit l'ARN viral en ADN. Cet ADN peut alors s'intégrer dans le chromosome de la cellule et se répliquer avec la cellule. C'est le cas des « rétrovirus », dont le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) est le plus célèbre exemple aujourd'hui.

L'étude des virus a aussi été à la base d'une découverte importante en cancérologie, la découverte des oncogènes, ou gènes de cancer, faite en 1976 dans le laboratoire de Varmus et Bishop en Californie par le jeune chercheur Dominique Stéhélin, aujourd'hui Professeur à l'Institut Pasteur de Lille. Il a pu montrer que l'information génétique du virus du sarcome de Rous est présente sous forme inactive dans l'ADN d'un poulet sain. Cependant, l'activation de ce gène peut conduire au sarcome dit de « Rous ». Les poulets sains contiennent donc dans leur génome des gènes de cancer.

Aujourd'hui, 150 années après la naissance de la microbiologie, on peut donc constater que cette discipline a évolué énormément. Des progrès spectaculaires ont été faits, notamment dans le traitement et la prévention des maladies infectieuses. Un des plus grands succès en médecine du 20<sup>e</sup> siècle a été l'éradication de la variole, suite à des campagnes de vaccination systématique pendant une bonne quinzaine d'années. L'éradication de cette maladie sévère, officiellement déclarée en 1980 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a apporté l'espoir que les maladies infectieuses étaient toutes contrôlables par des campagnes de vaccination, et beaucoup pensaient qu'elles allaient disparaître à plus ou moins court terme.

Force est de constater qu'il n'en est rien. Les micro-organismes sont aujourd'hui encore la première cause de mortalité dans le monde. Selon l'OMS, parmi les environ 56 millions de décès enregistrés chaque année, 17 millions (environ 30 %) sont dues à des agents infectieux, dont 1/3 aux trois tueurs majeurs, le SIDA, la tuberculose et le paludisme. Pendant les 27 années qui ont suivi l'éradication de la variole, aucune autre maladie infectieuse n'a pu être éradiquée de la planète. Au contraire, depuis la disparition de la variole, de nouveaux agents infectieux sont apparus, telles que le virus du SIDA en 1983, le virus du syndrome respiratoire sévère (SRAS) en 2003, le virus Chikungunya en 2006. D'autres germes pathogènes connus depuis plus longtemps, tels que *Legionella*, ré-émergent régulièrement. Des étiologies infectieuses ont été reconnues maintenant pour des maladies dont on ne soupçonnait pas l'implication d'un germe pathogène. Peut-être un des exemples les plus spectaculaires est la découverte de *Helicobacter pylori* impliqué dans le développement de l'ulcère de l'estomac.

Pour de nombreuses maladies infectieuses, il n'existe toujours pas de vaccin et/ou de traitement satisfaisant. Des vieilles maladies font leur réapparition en force, tel que la tuberculose, dont on s'aperçoit qu'elle n'a en fait jamais disparu, mais qu'elle n'a jamais tué autant de personnes que dans les années 2000, avec près de 2 millions de décès en 2005. Ces maladies posent d'énormes défis aux médecins et chercheurs. Le seul vaccin actuellement disponible contre la tuberculose est celui mis au point par Albert Calmette et Camille Guérin à l'Institut Pasteur de Lille en 1921, le vaccin BCG. Alors qu'il est efficace contre les formes graves, essentiellement extra-pulmonaires de l'enfant, il ne protège pas suffisamment bien contre la forme pulmonaire, hautement contagieuse de l'adulte. Des recherches visant à améliorer le vaccin contre la tuberculose sont menées dans les laboratoires du monde entier, y compris à l'Institut Pasteur de Lille, mais nécessitent des moyens considérables, que bien souvent nos sociétés modernes ne sont pas pressées de mettre à la disposition des chercheurs.

Cependant, les micro-organismes n'ont pas suscité l'intérêt uniquement par les maladies qu'ils peuvent causer. De nombreuses applications nouvelles sont possibles grâce aux bactéries et virus. Les virus peuvent être utilisés comme véritables chevaux de Troie afin d'introduire des gènes nouveaux ou « correctif » dans des cellules. La technologie de l'ADN recombinant initiée au début des années 1970 permet maintenant d'utiliser les virus recombinants afin de corriger des défauts génétiques graves par « thérapie génique ». Les premiers véritables succès dans ce domaine ont été obtenus au début de ce millénaire et ont sauvé des vies qui autrement auraient été condamnées. Les virus qui attaquent les bactéries, appelés « bactériophages » et découverts au début du 20<sup>e</sup> siècle à l'Institut Pasteur à Paris par D'Hérelle, pourraient être utilisés dans le traitement d'infections bactériennes. Dès leur découverte, D'Hérelle avait perçu cette possibilité et proposé déjà en 1919 les grandes lignes de la phagothérapie. Cependant, la découverte des antibiotiques une dizaine d'années plus tard a conduit à l'abandon de la phagothérapie. Aujourd'hui, au regard de la résistance aux antibiotiques, la phagothérapie dans sa forme moderne nous offre un réel espoir pour contrôler un certain nombre d'infections bactériennes. Dans un contexte différent, mais néanmoins apparenté, la découverte de virus qui infectent ou se répliquent spécifiquement dans les cellules tumorales, pourrait mener à des traitements oncolytiques de certains cancers.

Dans le monde bactérien, bien que de nombreuses bactéries pathogènes aient été identifiées et étudiées, la plupart des bactéries ne sont pas pathogènes et certaines ont même un effet bénéfique sur la santé de l'homme. Ces bactéries sont à l'étude pour leurs propriétés dites « probiotiques » dans de nombreux laboratoires, y compris à l'Institut Pasteur de Lille. Ces propriétés, qui sont souvent liées aux capacités qu'ont ces bactéries à moduler les réponses immunitaires, pourraient éventuellement être utilisées dans le traitement de certaines maladies inflammatoires. Les bactéries non-pathogènes, commensales ou pathogènes atténués s'avèrent aussi être d'excellents vecteurs pour l'administration de nouvelles molécules, de protéines thérapeutiques ou vaccinales.

Les champs d'application de la microbiologie moderne sont donc très vastes et offrent de nombreuses possibilités thérapeutiques ou vaccinales dans beaucoup de domaines. On peut ainsi conclure que 150 ans après la naissance de la microbiologie, cette science garde son potentiel considérable et reste une des branches majeures de la recherche biologique avec des défis difficiles qui nécessitent des chercheurs talentueux du 21<sup>e</sup> siècle, ainsi que les moyens financiers adéquats.