



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Henri Monteil

Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination

Volume 25 (2022), p. 307-313

Published online: 12 October 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.208>

This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543



Histoire des sciences / *History of Sciences*

Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination

Louis Pasteur as a bacteriologist : from virulence mitigation to vaccination

Henri Monteil^a

^a Université de Strasbourg, France

Courriel: henri.monteil@orange.fr

Résumé. Parmi les nombreuses contributions de Louis Pasteur aux sciences, l'étude des maladies infectieuses touchant les animaux et l'Homme a constitué un point de départ de nos connaissances sur leurs origines, leur prophylaxie et leur prévention. Les streptocoques, le choléra des poules, le charbon et le rouget du porc furent les premières démarches bactériologiques qui ont conduit à énoncer les principes de la protection contre ces maladies. Le concept de vaccination devait en découler et s'avérer fructueux, perdurant jusqu'à nos jours.

Abstract. Among Louis Pasteur's many contributions to science, the study of infectious diseases affecting animals and humans was a starting point for our knowledge of their origins, prophylaxis and prevention. Streptococcus, hen cholera, anthrax, and swine erysipelas were the first bacteriological approaches that led to the formulation of the principles of protection against these diseases. The concept of vaccination was to emerge from this and prove successful, continuing to the present day.

Mots-clés. Louis Pasteur, Streptocoques, Choléra des poules, Maladie du charbon, Rouget du porc, Vaccination.

Keywords. Louis Pasteur, Streptococci, Chicken cholera, Anthrax, Swine erysipelas, Vaccination.

Manuscrit reçu le 10 mai 2022, révisé et accepté le 19 juillet 2022.

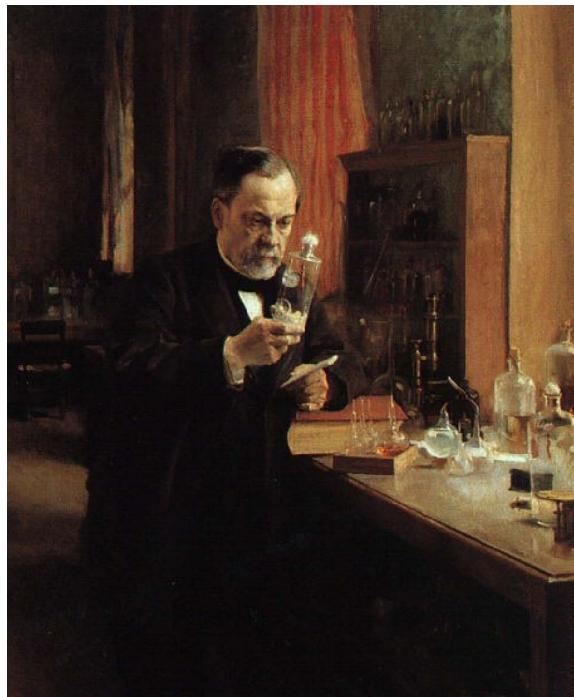


FIGURE 1. Pasteur examinant une moelle de lapin rabique en cours de dessiccation. (Albert Edelfelt 1885 Musée d'Orsay).

1. Introduction

Durant une période allant de 1877 à 1887 Louis Pasteur, physicien et chimiste de formation, sera microbiologiste apparaissant même aux yeux de certains comme le fondateur de cette discipline. Ses contributions furent certes importantes mais l'existence de bactéries et de parasites était déjà connue, les hypothèses concernant le rôle de microorganismes dans des maladies infectieuses avaient déjà été émises. Les explications de Pasteur dans la maladie des vers à soie ou sur les fermentations avaient amené le concept de contagion entre des éléments sains et d'autres infectés. L'abandon définitif de la théorie de la génération spontanée, déjà combattue par Lazzaro Spallanzani en 1786, avait conduit Pasteur à prôner les notions d'hygiène et d'asepsie, revivifiant les idées auparavant jugées vaines du hongrois Ignaz Semmelweis à Vienne en 1846. Ces idées furent ensuite largement amplifiées en 1880 par le Britannique Joseph Lister, père de l'antiseptie dans la chirurgie opératoire en préconisant l'usage du phénol comme antiseptique.

2. Les cocci

Louis Pasteur s'intéresse aux maladies humaines présumées infectieuses; il recherche dans le pus des plaies, dans les furoncles, dans le sang et les sécrétions des femmes mortes de fièvre puerpérale la présence de microorganismes. Pasteur fit connaître à l'Académie des Sciences en 1878, sous le nom de vibrio pyogénique, un « germe » qu'il avait isolé du pus d'un furoncle de l'un de ses collaborateurs (Emile Duclaux), d'une ostéomyélite et de l'eau de la Seine. Mais c'est le chirurgien écossais Alexander Ogston qui, en 1881, décrira cette bactérie (le terme de germe communément employé est impropre) isolée dans un abcès du genou, arrangée en forme de grappe de raisin sous le nom de staphylocoque. Plus tard en 1884 c'est l'allemand Anton Julius Friedrich Rosenbach qui l'isolera, le cultivera et lui donnera le nom de *Staphylococcus aureus*. (Étymologie : du grec « *staphulé* » grappe de raisin et « *coccus* » graine, pépin). Il faut souligner toutefois que les staphylocoques, avec leur morphologie caractéristique en grappe de raisin, avaient été parfaitement vus et reconnus auparavant par Koch, Weigert, Ehrlich, Müller... dès 1839.

A la séance de l'Académie de Médecine du 18 mars 1879, L. Pasteur annonce « les raisons qui lui font penser que la fièvre puerpérale est due à un microorganisme disposé en chaînettes qu'il avait observé dans le pus d'un abcès chez une accouchée infectée » [1]. Plus tard le 4 mai 1880 il rapportera l'observation d'un même « germe » en chaînettes dans le sang et les lochies d'une femme infectée dans le service d'Hervieux. L. Pasteur affirmera que ce « germe » est à l'origine de l'infection puerpérale et se propage par les mains et les objets [2].

Il convient cependant de rappeler que cette affirmation largement diffusée par les hagiographes de Pasteur le considérant comme l'auteur initial et lui en accordant la paternité, n'était pas la première observation. En effet, dès 1869 à Strasbourg, deux pathologistes Pierre-Léon Coze et Victor-Timothée Feltz [3] observaient à la suite d'une petite épidémie de fièvre puerpérale à la Maternité de l'Hôpital Civil de nombreux « points » disposés en chaînettes dans le sang d'une femme décédée. Ils retrouvaient ce même caractère dans le sang d'une femme morte de septicopyohémie [4-10]. Parallèlement ils effectuaient les premiers essais de pouvoir pathogène expérimental en reproduisant l'infection chez le la-

pin par l'inoculation du sang d'une malade morte de fièvre puerpérale [11]. La lecture de ce communiqué incitera Robert Koch, médecin cantonal à Wollstein, à entreprendre ses recherches bactériologiques sur les maladies contagieuses. Ainsi les auteurs strasbourgeois avaient été, dix ans auparavant, les précurseurs dans la connaissance des streptocoques, nommés en 1883 par A.J.F. Rosenbach chirurgien de Göttingen, avec une première espèce *Streptococcus pyogenes*. Le chirurgien allemand Albert Christian Théodore Billroth avait déjà en 1872 indiqué leur présence dans un abcès du sein, de même qu'Alexander Ogston en 1881. Friedrich Felhisen, microbiologiste allemand, les avait indiqués en 1882 dans le prélèvement d'un érysipèle.

Coze et Feltz utilisèrent des milieux liquides stériles pour tenter de cultiver les éléments qu'ils observaient au microscope. C'est au cours de ces manipulations que, deux tubes s'étant brisés des spores de *Penicillium* s'étaient introduites à l'intérieur et s'étaient développées. On ne pouvait plus voir de traces d'une quelconque fermentation. Ce phénomène d'antagonisme, plus tard on parlera d'antibiose, n'attire pas leur attention et sans le savoir ils passent à côté du produit excreté par les *Penicillium*: la pénicilline, qui ne sera reconnue que beaucoup plus tard par Alexander Flemming. Feltz continuera ses travaux à Nancy, après le transfert en 1872 de la Faculté de Médecine et de l'École supérieure de Pharmacie de Strasbourg. Il fera de nombreuses publications de 1873 à 1886 dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Il échangera de nombreux courriers avec l'Académie des Sciences et L. Pasteur qui, en résumé, veut convaincre son correspondant que ce qu'il a observé n'est rien d'autre que la bactéridie charbonneuse. Pasteur soutient qu'il y a identité entre la bactéridie du charbon et le bâtonnet de la fièvre puerpérale. Feltz doit reconnaître une erreur qu'il n'a nullement commise car les morphologies décrites sont diamétralement opposées : d'un côté des grains en chapelets, de l'autre des formes bacillaires allongées. Toutefois en 1880 Pasteur oubliera les critiques adressées à Feltz à propos des fièvres puerpérales, il affirmera qu'elles sont la conséquence du développement d'organismes se présentant sous la forme de longs chapelets de graines [12,13].

On attribue également à Pasteur une autre paternité, celle du pneumocoque. Dans la salive d'un enfant mort de la rage à l'Hôpital Sainte-Eugénie dans

le service d'Odilon Lannelongue, il constate en 1880 la présence d'un microorganisme déprimé en son milieu, entouré d'une sorte de gangue (la capsule ainsi dénommée plus tard) en forme de 8. Il inocule la salive et le mucus à un lapin qui ne présentera aucun symptôme de la rage. Il en conclut qu'il est en présence d'une maladie nouvelle qui se reproduit indéfiniment par inoculation en déployant les mêmes symptômes et montrant les mêmes lésions caractéristiques. La bactérie sera décrite plus précisément par Charles Talamon en 1882 comme l'agent de la pneumonie et nommée *Diplococcus pneumoniae* à Vienne en 1886, par l'autrichien Anton Weichselbaum. Elle porte maintenant le nom de *Streptococcus pneumoniae*.

3. Le choléra des poules

L'histoire du choléra des poules remonte à 1780. Le bacille en fut observé pour la première fois par Moritz, un vétérinaire alsacien, cité dans le Dictionnaire de médecine, de chirurgie et d'hygiène vétérinaires de L. H. J. Hurtrrel d'Arboval refondu par A. Zundel en 1875. La maladie était bien connue depuis deux siècles sous le nom de « typhus des poules » ou de « peste des volailles »; elle faisait des ravages dans les élevages de gallinacées. L'un des symptômes caractéristiques était la diarrhée qui l'avait fait nommer « choléra des poules » lors de l'épidémie de 1835-1836. Son caractère contagieux avait été démontré en 1851 et la maladie avait été reproduite par l'inoculation de divers produits pathologiques. Elle fut étudiée en 1877 par des vétérinaires de Turin dont Sebastiano Rivolta et Edoardo Perroncito en 1878, puis par (Jean-Joseph) Henry Toussaint en 1879 à l'École vétérinaire de Toulouse.

En 1879, H. Toussaint obtint la première culture du bacille du choléra des poules à partir du sang en utilisant comme milieu de culture liquide de l'urine neutralisée mais échoua dans les subcultures. Il adressa à Pasteur une tête de coq qui lui permit de réussir cultures et subcultures en utilisant un bouillon de muscle de poule neutralisé par de la potasse et stérilisé à 110 °C. L. Pasteur reproduisit la maladie, toujours mortelle pour les poules, à condition d'utiliser des cultures jeunes. C'est au décours de cette expérimentation qu'il découvrit en 1880 le principe de l'atténuation par le simple vieillissement des cultures au contact de l'air. Partant en vacances, il laissa à Charles Chamberland le soin de repiquer

les cultures, nécessité obligatoire pour les cultures en milieu liquide. Mais Ch. Chamberland, passionné de pêche à la ligne, déserta le laboratoire un dimanche pour les bords de Seine et omit les repiquages. A son retour Pasteur faillit jeter ces vieilles cultures puis se ravisant il les injecta à une première poule qui survécut. Recommençant avec plusieurs poules, il obtint le même résultat : une maladie légère mais non mortelle. Il inocula ensuite avec une culture jeune deux lots de poules dont l'un avait reçu auparavant une vieille culture. Il constate la survie de ce dernier lot de poules et la mort de toutes les autres. Il comprit l'immense portée de cette constatation.

Reliant ces résultats à l'obtention en 1796 par le médecin anglais Edward Jenner d'une protection contre la variole par le cow-pox ou vaccine, il adopta le terme de vaccination « qu'il me soit permis d'employer le mot vacciner pour exprimer le fait de l'inoculation à une poule du virus atténué ». Dès lors Pasteur s'emploie à étudier divers procédés pour atténuer la virulence microbienne et appliquer la vaccination au plus grand nombre de maladies de nature infectieuse.

Le bacille du choléra des poules connaîtra une application inattendue : celle de la lutte biologique. Pasteur avait proposé au gouvernement australien de répandre des bouillons de culture sur la nourriture des lapins qui proliféraient en Nouvelle-Galles du Sud, mais celui-ci finalement renoncera à cette tentative. Pasteur l'expérimentera la même année à Reims chez madame Pommery. Celle-ci se désolait que de nombreux lapins creusant des terriers au-dessus de ses caves fassent tomber des voûtes des pierres qui endommageaient les bouteilles de champagne. Pasteur envoya son neveu Adrien Loir à Reims pour arroser les terriers avec ses bouillons de culture. Le lendemain on ne dénombrait plus aucun lapin vivant. Ainsi le choléra des poules a-t-il constitué la première arme bactériologique [14].

Le bacille du choléra des poules portera le nom de genre de *Pasteurella* donné en 1887 par le bactériologue Count Trevisan en l'honneur de Pasteur qui lui-même en 1880 l'avait appelé *Bacterium cholerae gallinarum*. Il compte plusieurs espèces dont la principale est *Pasteurella multocida*.

4. Le charbon

Au milieu du XIX^e siècle une maladie mortelle, le charbon (appelée anthrax par les Anglo-saxons),

s'attaque aux troupeaux d'ovidés mais également aux équidés et bovidés sans épargner l'homme. La maladie, dont le nom évoque la teinte noire que prend le sang des animaux charbonneux et les pustules sur la peau des sujets contaminés, a déjà fait l'objet de divers travaux. En 1850, Casimir Joseph Davaine avec le dermatologue Pierre Rayer a montré la présence d'un microorganisme dans le sang des animaux morts du charbon. Rayer fait la première description du bacille qui prendra plus tard le nom de *Bacillus anthracis*. Il décrit le résultat de l'inoculation du sang d'animaux charbonneux à des moutons sains et constate que le sang des animaux inoculés acquiert les mêmes caractéristiques que celui des moutons atteints initialement. Davaine montre en 1863 que le bacille peut se transmettre directement d'un animal à l'autre, il apporte ainsi la preuve que le bacille est bien l'agent causal de la maladie charbonneuse. C. Davaine montre en 1873 que le sang charbonneux dilué dans de l'eau perd sa virulence quand il est chauffé à 55 °C pendant 5 min. Au contraire, dans le sang séché les bactéries conservent leur pouvoir pathogène même à une température de 100 °C. Pasteur pressent la possibilité d'un traitement curatif de cette maladie. R. Koch, en Allemagne en 1873, voit les mêmes organismes disposés en bâtonnets que Davaine en 1863 avait appelé « bactéries ». Koch précise les éléments épidémiologiques du charbon animal. En 1874, il découvre la phase sporulée et ainsi le double mode de reproduction : soit par scission soit par la formation de spores. Koch réussira enfin la culture du bacille en 1876.

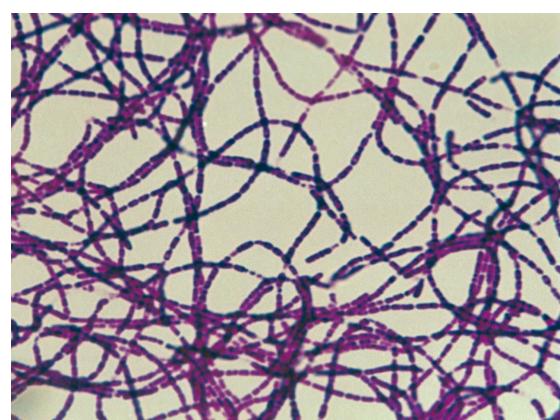


FIGURE 2. *Bacillus anthracis* (coloration de Gram Gx 1000, H. Monteil).

Le ministère de l'Agriculture demande au début de 1879 à Pasteur de se pencher sur cette terrible calamité. Pasteur savait depuis ses études sur les fermentations que les microorganismes responsables de la putréfaction étaient des organismes anaérobies vivant dans l'intestin à l'abri de l'oxygène. Après la mort, ces éléments pénètrent dans le sang privé d'oxygène, se développent et essaient dans différents organes; l'un d'eux, le vibrion septique, découvert par Pasteur, est particulièrement actif. De ces constatations Pasteur déduit que, si on inocule du sang charbonneux prélevé moins de 15 heures avant la mort et selon la température ambiante, on provoque la mort par le charbon de l'animal inoculé. En revanche, si l'on fait la même expérience avec le sang d'un animal charbonneux plus de 15 heures après sa mort, on provoque une septicémie mortelle mais pas le charbon. Pasteur, en collaboration avec Charles Chamberland et Jules Joubert, entreprend dès lors de préciser les conditions qui favorisent la croissance et la diffusion de la bactéridie du charbon. Il constate que si certains animaux sont plus ou moins réfractaires, les gallinacées le sont totalement. La culture du bacille du charbon est impossible au-dessus de 44 °C, or la température interne des oiseaux oscille entre 41 °C et 42 °C. En refroidissant les poules de 42 °C à 37 °C puis en les inoculant avec du sang charbonneux, Pasteur provoque leur mort. A l'inverse, en inoculant une poule refroidie puis en la réchauffant au moment où elle aurait dû succomber, il la sauve de la maladie.

Dans cette perspective on lui demande son avis sur le traitement du charbon des bovidés mis au point par un vétérinaire de Lons-le-Saunier M. Louvrier (l'animal est maintenu à une température élevée par des frictions, un liniment à base de téribenthine et des enveloppements chauds). Pasteur accompagné de Ch. Chamberland et E. Roux se rend dans le Jura : il ne peut conclure à l'efficacité du traitement mais il observe l'existence d'un état réfractaire chez les animaux guéris d'une première atteinte ou d'une inoculation antérieure. Ch. Chamberland de son côté en 1880 avait également pris part à la vérification de l'usage du vaccin anti-charbonneux du professeur à l'École vétérinaire de Toulouse, H. Toussaint, qui avait obtenu une atténuation à l'aide d'un antiseptique, le phénol (ce qui constituait une antériorité dans l'usage d'un antiseptique à cette fin).

En mai 1881, à Pouilly-le-Fort près de Melun, aura lieu la célèbre expérience publique de vaccination contre le charbon sur un ensemble de cinquante moutons dont les détails et le déroulement ont fait l'objet de longs développements hagiographiques [15]. Cette expérience couronnée de succès montra que tous les animaux non vaccinés étaient morts alors que les vaccinés avaient survécu. Cet événement eut un immense retentissement dans l'opinion et parmi les éleveurs, la vaccination fut par conséquent largement étendue.

Toutefois en avril 1881, avant d'établir le protocole de Pouilly-le-Fort, Chamberland et Pasteur avaient fait une expérience comparative entre le vaccin atténué par l'oxygène et celui traité par un antiseptique, le bichromate de potassium. Ils constatèrent que le deuxième était plus efficace. Pasteur l'utilisa à Pouilly-le-Fort mais dans les publications, il laissa penser que le succès était à mettre au crédit du vaccin atténué par l'oxygène. Adrien Loir [16] en 1938 confirma que c'était bien le vaccin atténué au bichromate qui avait été employé en lieu et place. Gerald L. Geisson [17] dans son étude critique de l'œuvre de Pasteur a longuement commenté cette interprétation des faits : Pasteur avait annoncé prématurément l'efficacité de son vaccin mais a ensuite dissimulé la réalité, ne voulant pas reconnaître la priorité du vaccin de Toussaint qui était en compétition.

5. Le rouget du porc

En 1877 un vétérinaire, Achille Mancuer de Bollène dans le Vaucluse, alerte L. Pasteur sur le mal rouge des porcs ou rouget qui avait tué plus de 20 000 porcs dans la vallée du Rhône.

Le bacille du rouget du porc est isolé pour la première fois par R. Koch en 1878 chez la souris inoculée avec un sang putréfié (*Bacillus muriseptica*). En 1882, l'allemand Friedrich Loeffler collaborateur de Koch, cultive la bactéries à partir des vaisseaux cutanés du porc. La même année, Pasteur avait proposé à son collaborateur Louis Thuillier d'étudier cette maladie dans la Vienne et avait trouvé un bacille identique chez des porcs morts du rouget. Isolé puis inoculé à des porcs, il provoquait le mal rouge. En novembre 1882, L. Pasteur en compagnie de L. Thuillier et d'A. Loir (aide-préparateur) se rend à Bollène.

Après avoir atténué la virulence du microbe par l'oxygène et lui avoir fait subir des passages successifs chez le lapin, il obtint un vaccin utilisable chez les porcelets de quatre à cinq mois en deux inoculations. Les vaccinés furent soumis durant un an à la surveillance du vétérinaire. Le 4 septembre, A. Mancuer écrivait à L. Pasteur : « il n'y aura bientôt plus à Bolène, à Saint Restitut, à Mondragon et dans tout l'arrondissement d'Orange que des porcs vaccinés qui demeurent vivants. C'est une réussite complète ».

La bactérie ne prendra sa dénomination définitive qu'en 1909 avec A.J.F Rosenbach : *Erysipelothrrix rhusiopathiae*.

6. Conclusion et perspectives

Louis Pasteur a marqué son époque par ses travaux en microbiologie, une première partie de son œuvre en ce domaine fut bactériologique. Le savant posera les bases de l'atténuation de la virulence bactérienne par les actions isolées et combinées de l'oxygène, du vieillissement, de la chaleur et d'agents chimiques. Ce sont ces constatations qui l'amèneront à entreprendre la mise au point d'un traitement contre la rage, maladie mortelle touchant l'homme et les animaux, dont l'agent causal ne fut reconnu que plus tard comme un virus. Pasteur appliquera ses méthodes à l'atténuation des « virus » en utilisant le tissu nerveux des animaux comme « bouillon de culture ». Son expérimentation aboutira le 6 juillet 1885 à la vaccination du petit alsacien originaire de Villé, Joseph Meister mordu par un chien enragé, à l'aide de moelles de lapins avirulentes. Ces principes généraux seront largement appliqués dans l'élaboration d'anatoxines (toxines détoxifiées) de vaccins contre des infections bactériennes ou virales.

Il faut toutefois reconnaître que cette œuvre fut réalisée dans un contexte propice puisque de nombreux travaux en ce domaine avaient été menés parallèlement voire antérieurement, en France mais aussi à l'étranger. Pasteur parfois les ignora ou même les combattit vigoureusement avec passion. En bactériologie, on ne saurait ignorer les apports de Robert Koch qui, grâce à son assistant Walther Hesse et à son épouse Fannie, mit au point les milieux solides de culture (gélatine et agar) et d'isolement permettant d'obtenir des cultures pures. R. Koch décrivit en outre, de nombreuses espèces bactériennes (bacille de la tuberculose — *Mycobacterium tuberculosis* —

1882; vibrion cholérique — *Vibrio cholerae*-1884). Il énonça le fameux postulat de Koch [18].

Louis Pasteur demeure aujourd'hui le créateur du concept montrant le rôle des micro-organismes à l'origine des maladies infectieuses. Promoteur de la vaccination par l'atténuation de la virulence de certains agents infectieux, il a ouvert la voie de la prophylaxie et de la protection de l'homme et des animaux. Louis Pasteur est considéré comme un bienfaiteur de l'humanité.



FIGURE 3. Le laboratoire de Pasteur : représentation d'une séance de vaccination contre la rage dans le laboratoire de l'École Normale, rue d'Ulm (ou une des annexes de la rue Vauquelin). Pasteur debout parmi la foule des curieux et des mordus dirige les inoculations réalisées par le Dr Grancher, professeur à la Faculté de Médecine. Ce tableau a été peint en 1886 par Laurent Lucien Gsell (parent de madame Pasteur), il orne un mur du hall de l'Institut de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg. (Photo H. Monteil).

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] L. Pasteur, *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1879, **8**, 483-494.
- [2] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1880, **90**, 1033-1044.

- [3] H. Monteil, *Hist. Sc. Méd.*, 2000, **34**, 141-146.
- [4] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 6, Gaz. Méd., Strasbourg, 1866, 115-125 pages.
- [5] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 10, Gaz. Méd., Strasbourg, 1866, 208-209 pages.
- [6] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 11, Gaz. Méd., Strasbourg, 1866, 225-229 pages.
- [7] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 18, Gaz. Méd., Strasbourg, 1867, 217-220 pages.
- [8] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 1, Gaz. Méd., Strasbourg, 1869, 1-4 pages.
- [9] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 3, Gaz. Méd., Strasbourg, 1869, 27-30 pages.
- [10] L. Coze, V. Feltz, *Recherches Expérimentales sur la Présence des Infusoires Et l'État du Sang dans les Maladies Infectieuses*, vol. 4, Gaz. Méd., Strasbourg, 1869, 38-42 pages.
- [11] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1879, **88**, 1216-1217.
- [12] M. Pasteur Vallery-Radot, *Œuvres de Pasteur*, Masson, Paris, 1926, 4 tomes.
- [13] A. Perrot, M. Schwartz, *Le neveu de Pasteur ou la vie aventureuse d'Adrien Loir, savant et globe-trotter (1862-1941)*, Odile Jacob, Paris, 2020.
- [14] M. Pasteur Vallery-Radot, *Œuvres de Pasteur*, Masson, Paris, 1939, 7 tomes.
- [15] M. Vallery-Radot, *Pasteur, un génie au service de l'homme*, Pierre-Marcel Favre, Lausanne, 1985.
- [16] A. Loir, *A l'ombre de Pasteur*, Le mouvement sanitaire, Paris, 1938.
- [17] G. L. Geison, *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1995.
- [18] T. D. Brock, *Robert Koch, A Life in Medicine and Bacteriology*, ASM Press, Washington DC, 1999.