

## CHAPITRE XIV

### IMMUNITÉ ACQUISE PAR VOIE NATURELLE

Immunité acquise après la guérison des maladies infectieuses. — Immunité acquise dans le paludisme. — Propriétés humorales des convalescents de la fièvre typhoïde. — Propriété préventive du sang de personnes guéries du choléra asiatique. — Pouvoir antitoxique du sang de personnes guéries de la diphtérie. Immunité acquise par voie héréditaire. — Absence d'immunité héréditaire proprement dite. — Immunité conférée par le sang maternel et par le vitellus. Immunité conférée par l'allaitement.

C'est une vérité reconnue depuis très longtemps qu'un grand nombre de maladies infectieuses, après une première atteinte, déterminent un état réfractaire de l'organisme qui persiste pendant de longues années et peut même durer pendant tout le reste de la vie. Bien avant l'ère microbiologique de la science médicale, il était déjà parfaitement établi qu'une personne, guérie de la variole, pouvait approcher et soigner des varioleux, sans risquer d'attraper la maladie une seconde fois. Le même résultat a été obtenu par voie purement empirique pour plusieurs autres maladies infectieuses, telles que la coqueluche, la fièvre typhoïde, la scarlatine, les oreillons, etc. D'un autre côté, on a pu établir que certaines maladies infectieuses, comme la pneumonie fibrineuse, l'érysipèle, la fièvre récurrente, l'influenza, ne laissent point après elles d'immunité tant soit peu manifeste. On observait même souvent qu'après une première atteinte, ces maladies avaient une tendance marquée à récidiver. Entre ces deux extrêmes, se placent les infections qui ne sont suivies que d'un état réfractaire de durée plus courte que pour les maladies de la première catégorie. Ce sont d'abord la rougeole, qui donne lieu à une immunité relativement longue, la peste humaine, le charbon, le choléra, etc.

Il faut bien dire que la première atteinte de toutes les maladies infectieuses provoque des modifications dans l'organisme plus ou moins durables et est toujours suivie d'immunité. Même dans l'érysipèle, cette infection où les récidives sont tellement fréquentes que

certain individus sont pour ainsi dire prédestinés à l'acquérir à de courts intervalles, il se produit néanmoins une immunité, quoique bien fugace. Depuis la découverte du streptocoque de l'érysipèle par M. Fehleisen (1), cet observateur lui-même, ainsi que plusieurs autres savants, ont inoculé ce microbe à des personnes atteintes de tumeurs malignes. Au cours de ces tentatives de traitement, on a remarqué plusieurs fois qu'après une première inoculation, suivie d'érysipèle typique, se développait une période d'immunité, pendant laquelle l'introduction du streptocoque restait sans résultat. Dans la fièvre récurrente qu'on a pu inoculer à des singes, on a observé également qu'il se produit un état réfractaire bien fugace, mais réel. De même dans la pneumonie fibrineuse, les récidives sont généralement séparées de périodes d'immunité plus ou moins longues.

On pensait généralement que la fièvre malarique, non seulement ne donnait lieu à aucune immunité consécutive, mais qu'une première atteinte prédisposait l'organisme à contracter de nouveau la même maladie. Des faits de ce genre ont été souvent constatés et ne peuvent par conséquent être mis en doute. Et cependant il se développe une immunité acquise contre le paludisme dans certaines conditions. Lors de son voyage à la Nouvelle-Guinée, M. R. Koch (2) a constaté que, tandis que dans certains pays les enfants au-dessous de dix ans sont pour la plupart atteints de paludisme et laissent reconnaître dans leur sang le parasite de Laveran, les enfants plus âgés, ainsi que les personnes adultes, sont complètement indemnes de cette infection. M. Koch est persuadé qu'il s'agit ici d'un exemple d'immunité acquise par voie naturelle à la suite de l'atteinte de paludisme dans le bas âge. Ce grand savant s'appuie dans sa conclusion sur le fait que les adultes indemnes, provenant des pays où les enfants renferment le parasite, ne contractent pas la malaria lorsqu'ils arrivent dans d'autres régions paludéennes. Et cependant lorsque dans ces mêmes régions arrivent des indigènes, provenant des pays où le paludisme n'existe pas, ils deviennent bientôt malariques. M. Glogner (3) a essayé d'expliquer les données établies par M. Koch, par le fait que les adultes indemnes jouissent simplement de leur immunité naturelle et qu'il s'agit ici d'une sorte de sélection : tandis que les adultes, sensibles au paludisme, meurent à la suite de cette maladie, d'autres, naturellement

(1) *Etiologie des Erysipels*, 1883.

(2) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1900, nos 49 et 50, pp. 781, 801.

(3) *Virchow's Archiv*, 1900. T. CLXII, p. 222.



réfractaires, résistent et se montrent incapables de contracter la malaria même dans les autres pays paludéens. M. Glogner cite à l'appui de son opinion le cas des enfants de l'orphelinat à Semarang (Java) qui pendant des années sont sujets à des récidives et à des réinfections malariques, incapables d'acquérir la moindre immunité. D'après M. Koch, l'exemple de M. Glogner n'est pas comparable à celui des enfants de la Nouvelle-Guinée. Dans le premier cas, la marche naturelle de la maladie est interrompue par le traitement avec de la quinine, ce qui doit empêcher l'immunité de s'établir ; tandis que, dans le second, les enfants sont abandonnés à leur sort et, en dehors de tout traitement, acquièrent lentement l'immunité véritable. Il est évident que cette immunité acquise dans le paludisme est un phénomène complexe qui demande de nouvelles recherches ; mais on ne peut pas contester que, dans certaines conditions, elle rentre dans la règle générale et peut être naturellement acquise.

Cette règle est que, dans les maladies infectieuses, l'immunité se développe généralement après une première atteinte. Cet état réfractaire acquis est très long dans certains cas et au contraire très passager dans d'autres. A la découverte de la vaccination par les microbes atténués, faite par Pasteur et ses collaborateurs, on faisait souvent cette objection que beaucoup de maladies, telles que le charbon, peuvent récidiver. Ce fait est incontestable ; le charbon bactérien peut atteindre le même individu à plusieurs reprises, et malgré cela l'immunité acquise contre cette maladie est absolument réelle. Seulement cet état réfractaire ne dure qu'une seule ou peu d'années seulement, au lieu de persister pendant un temps beaucoup plus long, comme dans la fièvre typhoïde, les oreillons et la variole. Voilà pourquoi le fait de la possibilité d'une maladie de récidiver ne doit jamais arrêter les tentatives de vaccinations artificielles.

Parmi les exemples d'immunité, acquise par voie naturelle, il faut citer celui de la syphilis, qui présente un cas très particulier. Il est bien établi depuis longtemps et par des expériences nombreuses sur l'homme, que les personnes, ayant présenté les accidents primaires de la syphilis, contractent une immunité très grande vis-à-vis d'une nouvelle infection. Le chancre syphilitique ne récidive pas et cependant cette immunité si manifeste et si persistante n'empêche pas l'individu, indemne contre la réinfection, de continuer à être malade et de servir de terrain pour les phénomènes consécutifs syphilitiques. Cet état réfractaire particulier a pu rendre de grands services dans l'établisse-

ment de l'étiologie de certaines maladies, dans lesquelles on avait le droit de soupçonner l'origine syphilitique. Beaucoup de cliniciens avaient admis cette origine pour la paralysie générale progressive. D'autres niaient le lien causal entre les deux affections. M. Krafft-Ebing (1) a résolu cette question par l'application de la loi de l'immunité syphilitique acquise. L'inoculation du virus syphilitique à dix personnes, atteintes de paralysie générale, n'a jamais été suivie de chancre au point d'inoculation, ni d'aucun autre accident primaire ou secondaire de la syphilis. Les paralytiques généraux présentent donc une immunité réelle contre ces accidents ; par conséquent la paralysie générale elle-même est une manifestation tardive de la syphilis.

L'immunité acquise contre la réinoculation par le virus syphilitique s'établit aussitôt après la fin de la période d'incubation de la première infection et dure pendant tout le reste de la vie (2). En dehors de cette immunité si particulière et pour ainsi dire partielle, il existe dans la syphilis un second genre d'immunité acquise plus générale. D'après la loi, connue sous le nom de loi de Baumès-Colles, la mère qui allaite son enfant, infecté héréditairement de syphilis par l'intermédiaire du père seul, jouit d'une immunité antisiphilitique véritable.

Dans la tuberculose, les quelques faits d'immunité acquise que l'on observe, présentent une certaine analogie avec l'immunité dans la syphilis. Un grand nombre de données bien observées prouvent qu'une personne qui a eu des scrofules ou des manifestations de la tuberculose proprement dite, ne peut pas compter sur une immunité contre la phthisie pulmonaire. On pourrait donc croire qu'il n'existe aucun état réfractaire, acquis dans cette maladie. Et cependant M. R. Koch (3) a bien démontré que les cobayes tuberculeux, auxquels on introduit sous la peau des bacilles de la tuberculose, réagissent vis-à-vis de ceux-ci d'une façon très particulière. La présence de ces microbes provoque aussitôt une forte inflammation au point d'inoculation qui détermine l'expulsion de ces bacilles avec l'exsudat. Il se développe une escarre volumineuse qui entraîne avec elle, en tombant, une quantité de bacilles. Ce processus n'est suivi ni de la formation d'un ulcère permanent, ni de l'hypertrophie des ganglions voisins. Comme dans la syphilis, l'organisme a acquis l'immunité contre la réinfection par

(1) Discours prononcé au XII<sup>e</sup> Congrès international de médecine à Moscou, 1897.

(2) V. M. Hudalo, *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1891. T. II, pp. 353, 470.

(3) *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1891, p. 101.



le virus tuberculeux, ce qui n'empêche nullement la première inoculation de se généraliser et de provoquer la tuberculose mortelle de presque tous les organes. Les observations de M. Koch, qui lui ont servi de bases dans ses recherches sur la tuberculine, ont été confirmées par plusieurs autres chercheurs. La réaction de l'organisme tuberculeux contre la réinfection a été désignée sous le nom de « phénomène de Koch ».

La médecine clinique a réuni beaucoup de données de la plus haute importance au sujet de l'établissement d'une immunité acquise dans un grand nombre de maladies infectieuses ; mais l'étude scientifique du mécanisme de cette immunité n'a pu être faite que grâce aux résultats des recherches microbiologiques, obtenus pendant la dernière période du mouvement scientifique. Le résultat général qui se dégage de ces recherches, est que l'immunité, acquise par voie naturelle, est très analogue à celle que l'on obtient artificiellement par des vaccinations par les divers procédés que nous avons déjà mentionnés. Les phénomènes qui se passent chez des animaux, inoculés avec des vaccins de toutes sortes présentent une grande ressemblance avec ceux que l'on observe pendant la guérison d'une maladie, contractée dans les conditions naturelles. Pour appuyer cette thèse, il nous aurait fallu parcourir le mécanisme de la guérison, ce qui nous entraînerait trop loin, le sujet étant trop vaste pour être résumé ici. Nous devons donc nous contenter de quelques remarques, capables d'édifier le lecteur à ce sujet.

Ce sont surtout les maladies, contre lesquelles il n'existe pas de remède, qui sont capables de nous fournir des renseignements importants sur l'immunité acquise par voie naturelle. Nous avons vu déjà, dans l'exemple du paludisme, à quel point la thérapeutique peut modifier la marche naturelle des phénomènes. C'est pourquoi il sera utile de nous arrêter d'abord sur l'immunité acquise à la suite d'une première atteinte de la fièvre typhoïde. L'immunité qui se développe dans cet exemple est très forte et persistante ; l'intervention thérapeutique qui pourrait troubler les phénomènes naturels, est nulle.

On ne connaît pas encore le mécanisme de la guérison dans la fièvre typhoïde. Cette maladie, affectant exclusivement l'espèce humaine (la péritonite expérimentale des animaux, provoquée par le coccobacille typhique, s'en distingue par des différences très grandes), il est très difficile de trouver moyen de l'étudier d'une façon suffisante à l'époque de la guérison. Mais, à défaut de ces connaissances,

il est possible de se rendre compte des changements que subit le liquide sanguin dans le cours de la fièvre typhoïde, ainsi que pendant et après la convalescence.

Il y a déjà assez longtemps, MM. Chantemesse et Widal (1) ont remarqué que le sérum sanguin des personnes, atteintes de fièvre typhoïde, acquiert la propriété d'empêcher la péritonite expérimentale des animaux de laboratoire, provoquée par le coccobacille typhique. Le sang des malades devient préventif. Contre cette conclusion, on a formulé l'objection qu'avec les fortes doses de sérum, employées par les savants cités, on peut obtenir un effet préventif même en se servant du sang d'hommes normaux, non atteints de fièvre typhoïde, ni guéris de cette maladie. Les recherches ultérieures ont cependant confirmé la découverte de MM. Chantemesse et Widal. Il est bien vrai que souvent il suffit d'injecter un demi-centimètre cube de sérum humain normal dans le péritoine d'un cobaye neuf, pour le rendre réfractaire à une dose sûrement mortelle, pour le témoin, de coccobacilles typhiques. Il s'agit ici d'une action préventive banale, que nous avons relatée dans le chapitre X. Mais le sang des typhiques est capable de protéger les animaux neufs, même à des doses qui ne manifestent jamais d'effet préventif avec un sang normal.

Le pouvoir préventif du sérum sanguin des convalescents a été étudié avec un soin tout particulier par MM. R. Pfeiffer et Kolle (2). Chez quelques personnes, des quantités minimales (0,001 c. c.) de ce liquide suffisaient déjà pour assurer à des cobayes l'immunité contre la péritonite typhique mortelle. Seulement ce pouvoir si fort ne se manifestait que pendant les premières semaines de la convalescence. Dans un cas, où ces observateurs ont pu étudier les propriétés du sang à deux reprises, ils ont constaté que deux mois après le premier examen, le pouvoir préventif présentait une diminution notable. Dans un autre exemple, où le sang a été recueilli un an après la guérison d'une fièvre typhoïde grave, ils n'ont trouvé que des indices faibles de la propriété préventive spécifique. « Tout se présente — concluent MM. Pfeiffer et Kolle — comme si les substances typhiques préventives étaient rapidement éliminées du courant sanguin. Si les recherches ultérieures venaient à confirmer ces résultats encore peu nombreux, on pourrait en déduire que l'immunité qui persiste après une atteinte de fièvre typhoïde pendant des années, souvent même

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. T. VI, p. 773.

(2) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1896. T. XXI, p. 213.



pendant tout le reste de la vie, serait indépendante de la teneur du sang en substances préventives toutes prêtes » (*l. c.* p. 218). Les faits qui ont servi à cette conclusion, confirment encore une fois cette thèse générale que même l'immunité acquise n'est pas du tout fonction d'une propriété humorale quelconque.

On sait que, dans les sérums préventifs, se trouve constamment le fixateur spécifique (la substance sensibilisatrice de Bordet, ou le corps intermédiaire, ou ambocepteur d'Ehrlich). Il a donc été tout naturel de rechercher cette substance dans le sang des personnes atteintes ou guéries de la fièvre typhoïde. MM. Bordet et Gengou (1) ont pu facilement démontrer par la méthode qui a été exposée plus haut (dans le neuvième chapitre), l'existence de typhofixateur dans le sérum sanguin de deux convalescents de cette maladie.

MM. Widal et Le Sourd (2) ont étendu cette découverte au sang des malades en cours de fièvre typhoïde. Les dix cas étudiés par eux ont tous donné un résultat positif, tandis que tous les échantillons de sang de personnes atteintes de toutes sortes d'autres maladies, se sont montrés dépourvus de typhofixateur. On ne sait pas encore si cette substance persiste pendant longtemps après la guérison. Sous ce rapport, on a beaucoup plus de renseignements sur une autre propriété humorale des typhiques, l'agglutination spécifique. Guidé par le fait que, déjà au cours de la maladie, le sang des personnes, atteintes de fièvre typhoïde, devient préventif, M. Widal a recherché si le pouvoir agglutinatif des humeurs apparaît aussi de si bonne heure. On sait que le résultat de ses études a été positif et que le sang des typhiques peut devenir agglutinant dès les premiers jours de la maladie. Ce fait a servi à M. Widal pour établir le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, procédé généralement appliqué dans la clinique médicale. La question qui nous intéresse surtout en ce moment, est de savoir si cette propriété agglutinative acquise persiste longtemps après la guérison et peut être employée comme mesure de l'immunité.

Dans quelques exemples, le sérum s'est montré assez fortement agglutinatif encore très longtemps après la guérison. Mais ces cas sont rares et le plus souvent le pouvoir agglutinatif, comme la propriété préventive du sang, baisse bientôt après la guérison. M. Bensaude (3)

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 289.

(2) *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1901, 20 juin, p. 624.

(3) *Le phénomène de l'agglutination des microbes*, Paris, 1897, p. 76.

a assisté à la disparition du premier entre le dixième et le quatre-vingt-quinzième jour de l'apyrexie. MM. Widal et Sicard (1) ont observé chez quelques-uns de leurs malades la disparition complète du pouvoir agglutinatif du sang qui s'est effectuée dans un cas au dix-huitième, dans un autre au vingt-quatrième jour de la défervescence. Chez beaucoup de convalescents, quinze à trente jours après le début de l'apyrexie, le pouvoir agglutinatif commence à s'atténuer.

Avant ces recherches sur les propriétés préventive et agglutinative, M. Stern (2) s'était déjà demandé si l'on ne pouvait pas tirer quelque indication générale du pouvoir bactéricide du sérum sanguin des convalescents de la fièvre typhoïde. Il avait remarqué que les coccobacilles typhiques se conservent beaucoup moins bien dans le sérum du sang des personnes bien portantes que dans celui des convalescents, dans lequel ils donnent des cultures abondantes. MM. Widal et Sicard (*l. c.*) ont soumis cette question à un nouvel examen et ont constaté que, sous ce rapport, il n'existe aucune différence constante, ni marquée. Ainsi, sur 10 échantillons de sérums d'individus n'ayant jamais été sous l'influence de l'infection typhique, quatre se sont montrés bactéricides pour le coccobacille typhique. Sur 12 autres échantillons, provenant de convalescents de la fièvre typhoïde, cinq ont manifesté un pouvoir bactéricide vis-à-vis du même microbe.

Toutes les recherches, faites sur l'immunité acquise après guérison de la fièvre typhoïde, démontrent bien que, dans ce cas, il est impossible de l'attribuer aux modifications humorales qui, en général, sont plus passagères que l'immunité.

L'immunité qui succède à une atteinte de choléra, est loin d'être aussi forte et prolongée que celle qui s'établit après la fièvre typhoïde. Il y a des personnes qui prennent le choléra deux fois pendant une même épidémie. Mais ces exemples sont exceptionnels, tandis que l'immunité acquise, pour un certain temps au moins, constitue la règle générale. Bien des points dans la pathogénie du choléra intestinal sont encore obscurs ; néanmoins on a le droit d'affirmer que cette maladie est une véritable intoxication par le poison cholérique, élaboré par les vibrions de Koch dans l'intestin grêle de l'homme. L'action de la toxine vibrionienne suffit pour déterminer le choléra grave et si souvent mortel ; mais dans la plupart des cas, il s'associe à cet empoisonnement une infection secondaire par le vibron qui pénètre dans

(1) *Presse médicale*, 1896, n° 83.

(2) *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1892, p. 827.



la paroi intestinale, dénudée de son revêtement épithélial. Quelquefois ce microbe se généralise même dans l'organisme et se retrouve dans le sang et dans beaucoup d'organes.

Les faits que je viens de résumer brièvement peuvent être utilisés pour expliquer certaines particularités que l'on trouve dans les humeurs des personnes guéries du choléra. Bientôt après la découverte des antitoxines tétaniques et diphtériques et presque aussitôt après celle du pouvoir préventif du sang, on s'est mis à appliquer les nouvelles données au choléra asiatique, profitant de l'épidémie qui s'est développée en Europe à partir de 1892. Nous avons déjà mentionné dans un des précédents chapitres le fait que le sérum sanguin ou le sang d'hommes bien portants et n'ayant jamais eu le choléra asiatique est capable d'empêcher la péritonite cholérique chez le cobaye, inoculé avec le vibrion de Koch. Mais pour obtenir ce pouvoir préventif il est nécessaire d'injecter une assez forte dose, un demi c.c. environ. Cette propriété n'est pas du tout spécifique, car le même sang, injecté à mêmes doses à des cobayes, peut les garantir non seulement contre ce vibrion, mais aussi et indifféremment contre beaucoup d'autres bactéries, comme les coccobacilles typhiques, le colibacille, etc.

Le sang ou le sérum sanguin, provenant de personnes guéries du choléra asiatique, peut, au contraire, acquérir un pouvoir préventif spécifique. Il peut bien empêcher l'infection par d'autres microbes ; seulement, pour obtenir cet effet, il faut en injecter les mêmes quantités que de sang provenant d'individus normaux. Au contraire, lorsqu'il s'agit d'empêcher la péritonite cholérique chez le cobaye, il suffit d'introduire des doses très petites de sérum de personnes guéries du choléra. C'est M. Lazarus (1) qui a fait pour la première fois cette intéressante constatation. Dans trois cas de choléra qu'il a étudiés, le sérum retiré quelque temps après la guérison présentait un pouvoir préventif extraordinaire : un décimilligramme de sérum sanguin suffisait déjà pour empêcher la mort de cobayes, inoculés avec le vibrion cholérique dans le péritoine. Bientôt après, M. G. Klemperer (2) fit la constatation analogue dans deux autres cas de guérison, seulement le sang, chez ses convalescents, s'est montré beaucoup moins actif que dans les exemples de M. Lazarus.

M. Issaëff (3) a examiné à l'Institut de M. Koch à Berlin le sang de

(1) *Berliner klinische Wochenschr.*, 1892, p. 1072 ; 1893, p. 1241.

(2) *Ibid.*, 1892, p. 1267.

(3) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1894. T. XVI, p. 308.

plusieurs personnes, guéries du choléra, et est arrivé au résultat que le sérum acquiert toujours une propriété préventive spécifique ; seulement elle ne se développe jamais avant la troisième semaine après le début de la maladie et disparaît déjà complètement trois mois après cette époque. Quelques exemples étudiés par M. A. Wassermann (1) et M. Sobernheim (2), corroborent bien cette conclusion. Nos propres recherches (3) sur 24 cas indiquent une très grande variabilité du pouvoir préventif du sang des personnes guéries du choléra. Nous avons pu le trouver dans un peu plus de la moitié (58 0/0) des cas. Quelquefois ce pouvoir était très prononcé, presque aussi fort que dans l'exemple de M. Lazarus, tandis que dans d'autres il n'était que faible, souvent même nul. On ne pouvait non plus constater aucun rapport entre la gravité de la maladie et la force de la propriété préventive du sang. Ainsi, dans un cas de choléra moyen, il suffisait d'une quantité très petite de sérum (0,001 c.c.) pour préserver le cobaye de la péritonite cholérique mortelle, tandis que dans un autre, d'une gravité extraordinaire, même 2 c.c. étaient incapables de produire le même effet. Dans ces deux exemples, le sang avait été retiré à la période correspondante après le début de la maladie (73<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> jours). M. Sobernheim (*l.c.*) a trouvé le plus fort pouvoir préventif du sérum chez une personne qui renfermait des vibrions cholériques dans ses déjections normales, mais qui se portait toujours bien et n'avait été soumise à l'examen que parce qu'elle habitait avec des cholériques.

Toutes ces données démontrent que ni la guérison ni l'immunité contre le choléra ne peuvent être considérées comme conséquence du pouvoir préventif du sang. Ce dernier ne se manifeste qu'assez longtemps après la guérison définitive et disparaît à une époque trop rapprochée de celle-ci, c'est-à-dire à un moment où l'immunité acquise doit encore se maintenir. D'un autre côté, l'irrégularité du pouvoir préventif du sang indique que cette propriété humorale se présente comme quelque chose de secondaire. Comme le choléra asiatique est une intoxication par la toxine cholérique, on conçoit facilement que le pouvoir préventif, résultant de l'invasion des parties vivantes de l'organisme par les vibrions, ne doit y jouer qu'un rôle de peu d'importance. Nous savons déjà que ce pouvoir est dû à des substances élaborées par des éléments phagocytaires, mis en contact avec

(1) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1893. T. XIV, p. 42.

(2) *Hygienische Rundschau*, 1895, p. 167.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893. T. VII, p. 417.