BIBLIOTECA MEDICA ROMANA
MISCELL.
A 62
24

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE DE SAINT-FLORENT

Né à Saint-Junien (Hte-Vienne)
19 Mai 1899

Contribution à l'étude du traitement

DU CHARBON

PAR L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DE PYOCYANEINE

Président : M. CARNOT, *Professeur*

BIBLIOTECA MEDICA ROMANA

PARIS
AMEDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93
1924

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE DE SAINT-FLORENT

Né à Saint-Junien (Hte-Vienne)
19 Mai 1899

Contribution à l'etude du traitement

DU CHARBON

PAR L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DE PYOCYANEINE

Président : M. CARNOT, *Professeur*

BIBLIOTECA MEDICA ROMA

PARIS
AMEDEE LEGRAND, EDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93
1924

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

DOYEN	M. ROGER
ASSESSEUR	Auguste BROCA
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. **RICHET**
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale	Marcel **LABBE**
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	ACHARD
	WIDAL
Clinique médicale	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BRINDEAU
Clinique d'accouchement	JEANNIN
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeuthique chirurgicale	DUVAL
Clinique propedeutique	SERGENT

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. Le DENTU, GARIEL, HAYEM, PINARD, RIBEMONT-DESSAIGNES, HUTINEL, ROBIN, QUENU, POUCHET, BAR, Pierre MARIE.

AGREGES EN EXERCICE

ABRAMI	DESMAREST	LE LORIER	RATHERY
ALBLAVE	DUVOIR	LEMIERRE	RETTERER
BASSET	FIESSINGER	LEQUEUX	RIEIERRE
BAUDOIN	GARNIER	LEREBOULLET	ROUSSY
BLANCHETIERE	GOUGEROT	LERI	ROUVIERE
BRANCA	GREGOIRE	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ (A)
CAMUS	GUENIOT	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU		MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
CLERC	Laignel-Lavastine	OKINCZYZ	
DEBRE	LARDENNOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

GEORGES DE SAINT-FLORENT

Etudiant en Médecine

Mort au Champ d'Honneur

Le 10 Septembre 1916, à Maurepas (Somme)

A MON PERE LE DOCTEUR DE SAINT-FLORENT

Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage filial de reconnaissance

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

LE DOCTEUR MOUVEROUX

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Thérapeutique

A la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LIMOGES

A M. LE DOCTEUR VOUZELLE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Limoges

Chirurgien de l'Hôpital

Chevalier de la Légion d'Honneur

Internat 1920-21.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR FORTINEAU

Chef des Travaux de Bactériologie

à l'Ecole de Médecine de Nantes

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Nous avons vécu et nous sommes appelés à exercer dans un centre « charbonneux », à Saint-Junien, petite ville industrielle du Limousin, qui possède de nombreuses et importantes mégisseries.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de faire connaître les résultats obtenus dans le traitement de l'infection charbonneuse, par la méthode bactériothérapique du docteur L. Fortineau. Cette étude porte sur un espace de douze années, interrompu, il est vrai, par cinq ans de guerre. Notre père qui exerce dans ce centre depuis 1896, fut l'un des premiers à expérimenter ce mode de traitement sur l'homme.

Les résultats furent tellement encourageants que nous n'appliquons plus ici que cette dernière méthode et M. le docteur L. Fortineau nous engagea vivement, il y a quelques années à collecter les observations des malades traités, pour en faire le sujet de notre thèse.

Nous ne voulons pas aller plus avant sans saluer la mémoire d'un grand chercheur et d'un modeste savant : le docteur Louis Fortineau si prématurément enlevé à la Science française. Il nous avait promis de nous guider dans notre œuvre ; nous aurions voulu qu'il put trouver

ici l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance, pour la bonté bienveillante dont il avait toujours fait preuve envers nous.

C'est aussi sur les conseils éclairés de notre père, M. le docteur de Saint-Florent, et grâce à ses observations patiemment recueillies qu'il nous a été permis d'entreprendre ce modeste travail.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le docteur Fortineau qui, au cours de notre tout récent voyage à Nantes, nous réserva un si charmant accueil et nous permit de mieux nous documenter en mettant à notre disposition les notes manuscrites de son regretté frère.

M. le Docteur Ballet, professeur suppléant de bactériologie à l'Ecole de Médecine de Nantes, nous a prodigué ses conseils et apporta les matériaux qu'il avait réunis sur cette question, nous l'assurons de notre sympathie et de notre gratitude. Nous n'aurons garde d'oublier dans notre reconnaissance notre maître et ami, M. le docteur Vouzelle, professeur à l'Ecole de Médecine de Limoges, dont la bienveillante attention ne nous a jamais fait défaut au cours de nos études médicales et plus particulièrement durant l'année où nous fûmes son interne à l'Hôpital de Limoges.

Mes remerciements s'adresseront aussi aux industriels de Saint-Junien qui ont bien voulu faciliter nos recherches en nous ouvrant largement la porte de leurs usines.

M. le professeur Carnot nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous le prions de bien vouloir trouver ici l'hommage de notre très vive gratitude.

APERÇU HISTORIQUE SUR L'ANTAGONISME ENTRE LE BACILLE PYOCYANIQUE ET LA BACTERIDIE CHARBONNEUSE

Pasteur, en 1877, exposant devant l'Académie des Sciences, dans deux mémoires successifs, le résultat de ses recherches sur la bactéridie charbonneuse de Davaine, mit en pleine lumière le fait important suivant : l'existence d'un antagonisme entre le bacille charbonneux et différents microbes.

Son étude portant plus spécialement sur le choléra des poules, il montra que les animaux vaccinés contre la précédente maladie sont devenus par la suite réfractaire au charbon.

Le génie du Maître avait tracé la voie, de nombreux bactériologistes allaient s'engager à sa suite dans l'étude des antagonismes microbiens.

Presque à la même époque, cet antagonisme est constaté :

Entre la bactéridie charbonneuse et le pneumobacille de Friedländer, par Paulowsky (1887) ;

Entre la bactérie charbonneuse et le streptocoque de l'erysipèle ou ses produits solubles par Emmerich (1887) ;

Entre la bactéridie charbonneuse et le bacille pyocyanique ou son produit, la pyocyanine (1889) par **Bouchard**.

Enfin, Roger, en 1895, dans un rapport à la Société de Biologie, montra que ces propriétés immunisantes ou curatives varient suivant l'espèce animale. Les cultures stérilisées du *bacillus prodigiosus* favorisent le développement du charbon chez le cobaye, et l'entrave chez le lapin.

Parmi tous ces microbes antagonistes de la bactéridie charbonneuse il n'est pas un adversaire plus efficace et plus tenace que le bacille pyocyanique ; il était naturel que la science veuille mettre à son profit un allié aussi sûr dans sa lutte contre l'infection charbonneuse. De nombreuses expériences furent entreprises à ce sujet. Les premières en date furent celles de Bouchard, dont il fit paraître les résultats dans un compte rendu de l'Académie des Sciences le 8 avril 1889.

Vingt-six lapins inoculés avec des cultures ou du sang charbonneux reçoivent quelque temps après une injection de bacilles pyocyaniques.

12 lapins guérissent,
8 meurent sans charbon,
8 meurent sans charbon,
20 lapins, témoins, inoculés avec les mêmes produits, succombent tous.

La même expérience fut reprise avec six cobayes. Trois sont morts sans charbon, trois meurent charbonneux.

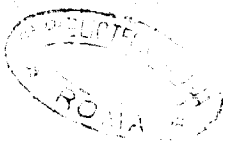
Bouchard remarqua, de plus, que les animaux guéris n'ont pas conquis l'immunité, une nouvelle injection de cultures charbonneuses ayant déterminé leur mort.

Dans le courant de la même année, Chouveau présenta à l'Académie des Sciences une note de *MM. Woodheat* et *Cartwright Wood* sur des expériences analogues. Ces auteurs étaient arrivés à guérir des lapins charbonneux par l'injection de cultures pyocyaniques âgés de dix jours. Il était donc démontré que dans certains cas, le bacille pyocyanique annihilie le pouvoir pathogène de la bactéridie charbonneuse.

En 1892, *MM. Charrin* et *Guignard*, cherchant à pénétrer le mécanisme de cette action, montrèrent que le bacille pyocyanique n'agit pas directement comme parasiticide sur la bactéridie. Freundenreich prouva même que cette dernière, peut se développer dans la toxine pyocyanique pure, en y perdant toutefois ses caractères et ses attributs essentiels, et notamment sa virulence.

Etudiant à leur tour l'action bactéricide du bacille pyocyanique, *MM. Emmerich* et *Low*, invoquèrent l'action d'une distasse ; la pyocyanase, qui, d'après eux, serait une enzyme protéolytique appartenant au groupe de la trypsine. Peu de temps après, *Emmerich* et *Saida* publièrent dans le « Central Blatt für Baktériologie » le résultat de leurs nouvelles recherches sur la Pyocyanase. Ils conclurent que la dissolution du bacille charbonneux dans le corps des animaux infectés se produit plus vite qu' « in vitro » lorsqu'on leur injecte sous la peau de la pyocyanase immédiatement après l'inoculation. Cette action bactériolytique est d'ailleurs fortement influencée par la variété du bacille pyocyanique, la composition de la solution et la durée du développement.

D'*Agata*, en 1910, dans les « Annales de l'Institut Pasteur » présente une communication « sur la vaccination



anti-charbonneuse par des bacilles virulents préalablement mélangés dans le bouillon-culture du bacille pyocyanique ». Ses conclusions furent les suivantes :

I. — Le bacille du charbon dans le bouillon-culture du bacille pyocyanique non stérilisé perd, par degrés, sa vitalité qui cesse entièrement dans l'espace d'un mois pour une température inférieure à 15 degrés et, dans quelques jours à 35 degrés.

II. — Dans le bouillon-culture stérilisé à 55 degrés, pendant une heure la vitalité du charbon à une température inférieure à 15 degrés, s'éteint lentement, de sorte qu'il est possible de trouver des bacilles vivants trois mois après. A 35 degrés, au contraire, cette vitalité est éteinte dans l'espace de dix jours, même quand la proportion est de 1 pour 5, au lieu de parties égales de culture pyocyanique et de culture charbonneuse.

« Il ne m'appartient pas, dit M. D'Agata, de déterminer quelle substance produit cette action bactéricide grâce à laquelle les bacilles du charbon sont stérilisés lentement à basse température, et assez rapidement à 35 degrés. Est-ce l'action de la pyocyanase ainsi que le pensent Emmerich et son école ou est-ce plutôt une substance qu'on pourrait classer parmi les lipoïdes ainsi que le croient Raubitschek et Russ ? Je peux dire cependant que, sur les conseils du professeur Pane, j'ai fait quelques expériences à ce sujet et que j'ai obtenu des résultats confirmant l'opinion de ces derniers auteurs. »

Des recherches précédentes, un fait essentiel se dégageait.

Dans cet antagonisme résidait un remède efficace contre l'infection charbonneuse mais il fallait encore trouver

le moyen pratique de l'appliquer au traitement du charbon animal et surtout humain. Dès 1907, L. Fortineau se consacra à cette tâche et fit paraître, en 1908, les premiers résultats obtenus, dans la thèse de son élève Marcel Delarbre « Contribution à l'étude de l'antagonisme du bacille pyocyanique et du charbon ». Il reprit les expériences du professeur Bouchard et étudia les points suivants :

I. — INOCULATION COMBINEE DE BACILLES CHARBONNEUX ET DE BACILLES PYOCYANIQUES à 15 cobayes. Sur ces 15 animaux :

Cinq ont résisté complètement ;

Six ont résisté entre dix-huit jours et trois mois ;

Quatre sont morts comme les témoins en deux ou trois jours.

Mais, résultat très intéressant, il ne retrouva jamais, même chez les derniers, dans le sang, l'oedème, et les organes, que du bacille pyocyanique, à l'exclusion du bacille charbonneux. Il pensa donc que la dose de bacilles pyocyaniques (1/2 c3) employée pour l'inoculation, peut à elle seule être mortelle et qu'il y aurait intérêt à se servir de la toxine pyocyanique. Il remarqua, de plus, que les cobayes qui résistèrent, ne sont pas vaccinés.

II. — INOCULATION DE CULTURE DE CHARBON DANS LA TOXINE PYOCYANIQE :

Le bacille charbonneux se développe moins vite dans la toxine pyocyanique, sa virulence s'atténue assez rapidement, on retrouve des formes de dégénérescence.

Sur six cobayes inoculés avec ces cultures :
Quatre meurent non charbonneux ;
Deux meurent charbonneux.

III. — INJECTIONS PREVENTIVES DE TOXINE PYOCYANIQUE PUIS INOCULATION DU CHARBON :

La toxine pyocyanique est fournie par un bacille retiré des eaux de la Loire. Sur six cobayes inoculés :
Six meurent en trois jours, charbonneux.
Sur deux lapins inoculés :
Un meurt en trois jours charbonneux, un résiste.

IV. — RESISTANCE AU CHARBON, DES ANIMAUX VACCINES CONTRE LE BACILLE PYOCYANIQUE :

Sur trois cobayes, trois meurent charbonneux.
Sur quatre lapins, deux résistent, un meurt sans charbon, un meurt charbonneux.

V. — INJECTIONS CURATIVES DE TOXINE PYOCYANIQUES AVEC DES ANIMAUX INOCULES :

1° *Avec des cultures de charbon* :
Trois cobayes reçoivent 1/2 cm3 de culture charbonneuse et 7 heures, 24 heures et 30 heures après 2 cm3 de toxine pyocyanique sont respectivement injectés sous la pau du côté opposé. Tous les trois résistent, les témoins inoculés avec la même culture meurent en deux ou trois jours charbonneux.
Huit lapins sont inoculés avec huit gouttes de culture

même point, ils reçoivent 5 c3 de toxine pyocyanique âgés de quinze jours, préparée avec des bacilles de races différentes.

Sept résistent, un meurt.

Seul, le lapin injecté avec la toxine race noire, meurt charbonneux en trois jours.

2° *Avec des produits charbonneux :*

Sur 6 cobayes inoculés, deux résistent, quatre meurent.

Sur 6 lapins inoculés, un résiste, cinq meurent.

Ces résultats intéressants acquis, Fortineau voulut tenter l'épreuve sur des animaux supérieurs et choisit le mouton, animal ultra-sensible à l'infection charbonneuse.

I. — Une brebis témoin inoculé avec 1/2 cm3 de bouillon de culture charbonneux, succombe en quarante heures au charbon.

II. — Un mouton de deux ans, inoculé de la même façon et traité le lendemain par des injections respectives de 10 cm3 de toxine pyocyanique au même point résiste. L'œdème disparaît au bout de 12 jours.

III. — Même inoculation à une brebis de 1 an : 6 heures après apparition d'un œdème de 5 centimètres de diamètre au point d'inoculation. On pratique l'injection de 10 cm3 de toxine pyocyanique *dans un autre point:* 24 heures après l'œdeme diminue pour disparaître 13 jours plus tard. La brebis a résisté.

IV. — Même expérience que la précédente, mais la brebis n'est traitée que 24 heures après l'inoculation. Quelques heures après, elle est dyspneique, agitée de tremblements. L'œdème reste stationnaire et disparaît 18 jours après.

Ces résultats de laboratoire étaient singulièrement encourageants et promettaient d'espérer l'apparition d'un nouveau traitement contre l'infection charbonneuse. Par une coïncidence assez curieuse, se déclare à cette époque une épidémie de fièvre charbonneuse dans une ferme des environs de Redon : sur 13 bovidés atteints, 5 furent traités par l'injection de toxine pyocyanique, 4 guérirent, 1 seul mourut, et encore est-il juste de remarquer que l'état de cet animal était désespéré au moment où l'on pratiqua l'injection.

L'injection de toxine pyocyanique, ayant donné des résultats aussi concluants dans le traitement du charbon sur ces différentes sortes d'animaux, tous extrêmement sensibles, il était naturel de penser que celle-ci devait être pour le moins aussi efficace dans le charbon humain, l'homme possédant en effet une immunité relative contre cette infection.

Il restait à prévoir si la toxicité des produits solubles du Bacille pyocyanique ne serait pas une condition empêchante à l'application de ce traitement au charbon humain.

Otto Kren recherchant les effets produits par l'injection sous-cutanée de pyocyanase, constata au bout de quelques heures l'apparition d'une dermatité erythémateuse accompagnée de quelques symptômes généraux : légère élévation de température, accélération du pouls, céphalalgie, nausées et vomissements. Cette substance avait été déjà employée en pulvérisations, et instillations, dans la diphtérie et la grippe avec de bons résultats.

Rassuré par ces précédents, Fortineau n'hésita pas à appliquer à l'homme le traitement par l'injection de toxine

pyocyanique. Le premier cas lui fut fourni en mai 1910 par une malade du docteur Bellouard de Nantes, qui présentait une pustule maligne de la face avec gros œdème. L'injection de 10 cm3 de Pyocyanase sous la peau du flanc amena la disparition progressive de l'œdème et la guérison de la malade.

La méthode bactériothérapique allait conquérir sa place auprès de la sérothérapie anti-charbonneuse, et Fortineau put publier les résultats excellents de quinze nouveaux cas dans la gazette médicale de Nantes en mai 1913, et formuler cette conclusion :

« Sur 21 cas de charbon traités jusqu'à ce jour par « notre méthode, nous n'avons pas eu à enregistrer un « seul décès, et cependant parmi ces cas nous comptons « huit œdèmes malins, qui sont d'ordinaire très graves, « puisque la mortalité dans cette forme de la maladie « est de 90 0/0.

« L'opinion de nos confrères de Saint-Florent (de Saint-« Junien) et Le Calvé (de Redon) qui, avec leur grande « expérience du charbon, se sont montrés très bienveil-« lants dans leurs appréciations, l'intérêt que nous por-« tent les industriels et les compagnies d'assurances, « nous encouragent à continuer ces essais de traite-« ment. »

En mai 1914, le professeur Roux, présentait à l'Académie des Sciences les résultats définitifs des recherches de L. Fortineau ; une nouvelle méthode de traitement du charbon humain était née.

LA PYOCYANEINE

Dans ses premières recherches, Fortineau employait, pour le traitement expérimental des animaux charbonneux, les bouillons de culture classique. Il ne tarda pas longtemps à s'apercevoir que ces bouillons, après stérilisation, pendant une heure à 70 degrés, ne possédaient plus que des actions curatives très irrégulières. Certains d'entre eux conservaient un pouvoir curatif évident, alors que d'autres étaient devenus complètement inactifs et n'empêchaient plus l'infection charbonneuse sur les animaux de laboratoire.

Il changea donc son milieu de culture, et chercha à remédier à ce défaut par l'emploi de l'eau peptonée à 2 0/0. Les produits extraits des cultures pyocyaniques conservèrent encore cette irrégularité d'action, et virent une baisse rapide de leur propriété bactéricide.

Il essaya alors un milieu minéral artificiel qui assura aux produits obtenus une action constante et régulière, et grâce à ce milieu il put avoir une substance caractérisée par la fixité de son pouvoir curatif contre le charbon, à laquelle il donna le nom de « Pyocyanéïne ».

La Pyocyanéïne est donc une culture minérale des ba-

cilles pyocyaniques âgés de quinze jours à un mois stérilisée pendant une heure à 70 degrés.

Cette Pyocyanéïne diffère de la « pyocyanase » du professeur Emmerich par son mode de préparation. Fortineau écrit :

« Le professeur Emmerich traite au moyen de l'alcool « de vieilles cultures pyocyaniques dyalisées, réduites « préalablement au dixième de leur volume par évaporation par le vide ; il en extrait une substance « la Pyocyanase » qu'il croit tre une enzyme et qui a la propriété de dissoudre non seulement le bacille charbonneux, mais encore un certain nombre d'autres bactéries.

« Nous avons, au début, conservé le nom de « Pyocyanase » aux substances extraites des cultures pyocyaniques, désirant éviter ainsi la création d'un néologisme ; mais la composition actuelle du milieu que nous employons diffère vraiment trop de la Pyocyanase du professeur Emmerich, et nous avons songé à la désigner sous le nom de « Pycyanéïne. »

Quel est donc le milieu employé ? Nous devons reconnaître que Fortineau en employa de nombreux avant de s'en tenir à la formule suivante, qu'il fit paraître dans une communication en collaboration avec le docteur Favreul, à la Société de biologie de Paris (1922) :

Succinate d'ammoniaque, 10 grammes ;
Sel marin, 50 centigrammes ;
Carbonate d'ammoniaque, 30 centigrammes ;
Phosphate de potasse, 5 centigrammes ;
Eau, 1.000 grammes ;

Cultures de trois semaines ; stérilisation par la chaleur.

Maintenant que la « Pyocyanéïne » était un produit au point, il importait d'en fixer les caractères et d'en déterminer les propriétés. La toxicité de cette substance était des plus importantes à établir. Les injections de pyocyanéine que Fortineau fit subir à différents animaux ne produisirent aucun effet fâcheux[e]; 50 cm3 injectés à un chien de cinq kilogs ne déterminèrent qu'un amaigrissement passager ; de plus, il put impunément injecter des doses fortes et répétées à un lapin, sans pour cela provoquer d'accidents anaphylactiques.

Il avait donc en main une arme aussi efficace que peu dangereuse. Il ne restait plus qu'à rechercher quelles étaient les voies d'introduction dans l'organisme qui puissent donner les résultats les plus constants et les plus satisfaisants. Tour à tour, les voies sous-cutanées, digestives, intra-veineuses furent essayées ; la voie sous-cutanée fit preuve d'une supériorité manifeste. La voie digestive donna des résultats heureux quoique plus incertains ; quant à la voie intra-veineuse, elle s'avéra totalement inefficace.

Cherchant à atténuer la légère sensation de brûlure produite par l'injection de Pyocyanéine, au point de vue de la piqûre, Fortineau lui associa une certaine quantité de solution de chlorhydrate de cocaïne (0, 05 cg.), mais les résultats furent franchement mauvais ; les lapins inoculés moururent. Tout se passait comme si l'antitoxine contenu dans les cultures pyocyaniques se fixait sur la cocaïne et ne pouvait plus neutraliser les effets de la toxine charbonneuse.

Quel est le mode d'action de pyocyanéïne ? La forte réaction générale qui succède à l'injection pourrait nous

faire penser à un phénomène de choc, mais cette hypothèse doit être immédiatement écartée, puisque nous pratiquons une injection sous-cutanée et non intra-veineuse. Charrin et Freudenreich paraissent bien l'avoir analysé : « il semble bien que les milieux pyocyaniques ne détruisent pas la bactéridie charbonneuse à la façon d'un antiseptique, ils agissent en l'altérant dans ses éléments et en l'atténuant dans sa virulence : ils sont de plus capables de déterminer dans l'organisme des substances annihilant le microbe du charbon. » (Fortineau).

Quelle est la nature du produit soluble ? D'après le résultat de ses recherches faites en collaboration avec le docteur Marguery, professeur de chimie à l'Ecole de médecine de Nantes, Fortineau pense que ce produit soluble obtenu dans les milieux artificiels (la pycyanéïne) n'est pas une enzyme, mais bien un lipoïde, opinion concordant avec celle précédemment émise par Raubitschek Russ et d'Agata.

La pyocyanéïne étant capable de déterminer dans l'organisme des anticorps contre le bacille charbonneux, il était naturel de penser que les animaux charbonneux traités par l'injection de toxine pyocyanique sont désormais vaccinés contre une nouvelle inoculation du charbon.

Fortineau fit cette expérience : des lapins déjà traités par la pyocyanéïne contre le charbon, reçurent une nouvelle inoculation cinq jours, quinze jours, et même deux mois après sans aucun inconvénient.

La pyocyanéine a été essayée dans d'autres infections que le charbon, notamment dans la furonculose, staphylococcie et la salpingite. Les beaux résultats qu'elle a procurés ont fait l'objet d'une communication de MM. Fortineau et Favreuil à la Société de Biologie (1922).

TRAITEMENT DU CHARBON

L'infection charbonneuse était traitée autrefois par les méthodes les plus bizarres et les plus variées ; cela tenait en grande partie à l'incertitude du diagnostic. Que de boutons, furoncles et autres lésions cutanées de peu d'importance ont été confondus avec des pustules malignes, et par leur guérison ont donné libre cours à toutes les fantaisies de l'empirisme !

Sans remonter à cette époque qui vit se lever une floraison de « guérisseurs », cautérisant les pustules avec les ingrédients les plus variés (de la moutarde à la feuille de noyer), on peut dire qu'il y a bien peu d'années que la Science a conquis sa place dans le traitement du charbon.

En 1909, encore, les ouvriers de Mazamet, dans une lettre adressée au Ministre du Travail « émettent très fermement l'avis que la science jusqu'à ce jour ne leur donne pas contre ce terrible mal de remède offrant toutes les garanties de sécurité voulues et en présence d'un tel état de choses, ils préfèrent avoir recours aux soins d'un empirique en lequel ils placent leur confiance car il les guérit d'une manière sûre et certaine ». On pourrait se moquer de cette crédulité, on aurait tort; elle prouve sim-

plement qu'il n'y avait pas à ce moment de remède sérieux à cette maladie, la Science tâtonnait et ne mettait à la disposition des malades qu'un traitement local, douloureux et bien aléatoire.

Nous citerons pour mémoire, l'extirpation chirurgicale de la pustule, à laquelle on a reproché, non sans juste raison, la pénétration des bacilles dans la circulation générale, facilitée par la large ouverture des vaisseaux sanguins. Elle impose de plus des délabrements considérables, qui causent un préjudice certain au point de vue esthétique.

La cautérisation de la pustule, soit par le thermocautère, soit par les caustiques chimiques (sublimé, acide phénique, etc.), de même que les injections interstitielles de la solution iodée sont encore des moyens douloureux, dont l'efficacité reste problématique. Il est, en effet, même dans les cas qui paraissent les plus bénins, impossible de dire où s'arrêtera l'infection charbonneuse, et si brusquement elle ne revêtira pas une gravité insoupçonnée.

La faillite du traitement local s'est donc affirmée ; nous en dirons pour le moins autant du traitement général limité aux antiseptiques et aux toniques, et nous y comprendrons même le traitement mixte de Verneuil préconisé en France par Le Roy des Barres, utilisant les inhalations d'oxygène.

Il nous faut enfin arriver à la Sérothérapie anti-charbonneuse pour trouver un traitement du charbon vraiment scientifique et efficace. Grâce aux travaux de *Pasteur* et de *Marchoux* en France, de *Sclavo* en Italie, nous possédons à l'heure actuelle une arme de première valeur.

Le traitement du charbon par l'injection de pycyanéine fit son apparition vers 1910 et par les résultats obtenus affirma qu'elle était une méthode de premier choix, qui ne devait céder le pas à aucune autre.

Boidin, dans un article sur le traitement du charbon écrit : « De toutes les méthodes du traitement du charbon, « les unes sont encore à l'étude, d'autres au premier rang « desquelles se placent la sérothérapie et les poisons pyo- « cyaniques, reposent sur des bases expérimentales soli- « des et ont donné déjà des preuves cliniques indiscuta- « bles de leur valeur. »

Plus près de nous on a préconisé les injections intra-musculaires de lipodiol, les injections intra-veineuses de sels mercuriels et d'arséno-benzols ; on réserva d'ailleurs la préférence à ces dernières. J. Roux, de Lausanne, rapporta un cas d'œdème malin grave, où la guérison fut obtenue par la sérothérapie anti-charbonneuse associée à une injection intra-veineuse quotidienne de 0 gr. 45 d'arséno-benzol.

Becker dans son article « Néuère gesichtpunckte in der Milzbrandthérapie » Deutsche Médicale Woche, 21 mars 1912) publie plusieurs cas favorables dus aux injections intra-veineuses d'arséno-benzol. Boidin avait déjà essayé l'atoxyl avec succès. D'une manière générale les résultats restent encore incertains.

Tout récemment des médecins argentins ont confirmé que le sérum normal des bovidés serait aussi efficace contre le charbon humain que le sérum anti-charbonneux. Il ne saurait être question ici d'une action spécifique, le sérum agit à titre de protinéothérapie ; d'où l'idée de substituer, au sérum qui a le défaut de donner des accidents

anaphylactiques et de sensibiliser l'organisme, la formule suivante :

Pepetone de White.....	5 g.
Chlorure de sodium.....	0 g. 50
Eau distillée.....	100 g.

L. F. Vaccareza, F. Suda, R. Cori.

Cette solution est stérilisée à 120° pendant 15 minutes, puis filtrée. On pratique l'injection intra-fessière de 30 cm3, injection qui peut être renouvelée tous les jours, suivant l'évolution de la maladie.

Le professeur chilien Amunatégui recommande la méthode thérapeutique suivante : Injections intra-veineuses de 5 à 10 cm3 de la solution dont il donne la formule :

Iode pur	1 gr.
Iodure de K.....	2 gr.
Eau distillée	100 gr.

Perrin et Modot préconisent le traitement suivant :

« Cautérisation de la pustule avec pointes de feu à la « périphérie. Injection sous-cutanée de sérum anti-char- « bonneux (30 cm3 le premier jour). Injection sous-cutanée d'Electrargol. »

Le traitement du charbon est arrivé aujourd'hui à ce point ; nous avons tenu à exposer les différentes méthodes préconisées avant d'indiquer la technique du traitement par l'injection de pyocyanéine. Laissant dans l'ombre les méthodes surannées et réservant notre jugement sur les nouveaux traitements indiqués, de dates trop récentes pour fournir des preuves définitives de leur efficacité.

nous prendrons comme terme de comparaison la méthode sérothérapique qui a derrière elle de longues années d'application et des statistiques s'appuyant sur des cas très nombreux.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT DU CHARBON PAR L'INJECTION DE PYOCYANEINE

Le traitement du charbon par la méthode de Fortineau a subi depuis son apparition jusqu'à aujourd'hui de légers changements. Nos premières observations montreront que, lors des premières applications, bien que tout à fait confiant dans l'excellence de cette méthode, on n'osa pas s'affranchir complètement des anciens modes de traitement. La cautérisation au thermo-cautere, et les injections interstitielles de la solution iodée furent employées concurremment avec l'injection de Pyocyanéine. Nous restons persuadé que ce fait n'a pu porter atteinte en rien à la valeur du nouveau traitement, car nous pouvons affirmer tout au moins pour les deux premières observations et particulièrement la deuxième, que le traitement local eût été nettement insuffisant, et que le mérite de la guérison obtenue revient tout entier à l'injection de Pyocyanéine.

Cette affirmation fut démontrée véridique, par les résultats suivants, car on abandonna bien vite tout autre thérapeutique, et on laissa à la toxine pyocyanique seuls la tâche de combattre l'infection charbonneuse.

Le seul changement depuis lors à noter porte sur le volume de pyocyanéïne injectée. On peut à ce point de vue diviser les douze ans (1912-1924) sur lesquels portent nos observations en trois périodes :

1° De 1912 à 1914, le volume de Pyocyanéïne injectée était de 20 cm3 si une deuxième injection était nécessaire, la dose de 10 cm3 était la dose de choix.

2° De 1914 à 1921, nous ne pratiquons plus qu'une injection de 5 cm3.

3° De 1921 à 1924, le volume de pyocyanéïne injectée est de 1 cm3.

A quoi correspondent ces diverses formules ? Nous avons vu que Fortineau changea plusieurs fois de milieu de culture et chercha à augmenter la concentration des produits obtenus ; c'est à cela que nous devons rapporter la diminution successive du volume de pyocyanéïne à injecter.

La technique est des plus simples : elle consiste uniquement à pratiquer l'injection sous-cutanée de 1 cm3 de pyocyanéïne après avoir pris les précautions antiseptiques d'usage.

Y a-t-il un endroit optimum où pratiquer la piqûre ? Nous ne le pensons pas ; autrefois, le volume de l'injection étant plus considérable (20 cm3) nous avons cherché à la faire là où le tissu cellulaire sous-cutané était le plus lâche. La paroi du flanc répondant à ce *desiderata*, nous en fîmes notre lieu d'élection que nous avons conservé depuis. Dans ses premières expériences sur le mouton, de même que dans ses premiers cas de charbon traités, Fortineau fit son injection au pourtour de la pustule les résultats furent excellents ; ils se montrèrent aussi

constants avec l'injection pratiquée en tout autre endroit. Il n'existe pas d'avantages appréciables pour choisir le pourtour de la pustule, celle-ci siégeant, dans la grande majorité des cas, à la face ou au cou, il pourrait en résulter, par contre, quelques légers inconvénients.

Aussitôt après l'injection, le malade accuse pendant quelques minutes une légère sensation de brûlure ; une rougeur diffuse apparaît lentement au niveau de cette région. Cette dermatite érythémateuse peu intense va persister pendant quelque temps pour disparaître au bout de quatre à cinq jours. Ce n'est là qu'une légère réaction locale, à laquelle il convient de n'attacher la moindre importance.

Avec une toute autre violence, la réaction générale va faire son apparition quelques heures après. D'après l'ensemble de nos observations, elle nous est apparue dans un laps de temps de deux à six heures au maximum après l'injection. C'est elle, en effet, qui nous renseigne sur le combat qui se livre dans l'organisme entre la toxine pyocyanique et la bactéridie charbonneuse, et nous tient au courant des phases de la lutte. Cette réaction générale se manifeste par des frissons violents qui secouent le malade, par une élévation de température qui atteint souvent 40 degrés, par la rapidité et l'agitation du pouls, et quelquefois par des troubles délirants qui traduisent l'excitation cérébrale. La respiration est rapide et saccadée, nous avons noté quelque fois des vomissements accompagnés de diarrhée profuse .

Ces phénomènes réactionnels nous ont rarement fait défaut au cours de nos observations ; nous y attachons une valeur pronostique indéniable. Le seul cas (observa-

tion n° II) où ils ne firent pas leur apparition, a vu augmenter la gravité de l'état du malade et pour nous, leur absence a été l'indication précieuse de recourir à une nouvelle injection de pyocyanéine qui, cette fois, les détermina avec une assez grande violence. De plus, nous pensons pouvoir émettre l'avis que la violence de la réaction générale est fonction de la gravité de l'infection : en effet, elle ne nous est jamais apparue avec une intensité aussi grande que dans les cas les plus désespérés. Les phénomènes réactionnels sont, au contraire, beaucoup moins accusés dans les infections légères.

Cet état persiste pendant quelques heures, puis l'agitation diminue ; il y a une légère sédation de ces phénomènes, le malade respire plus librement, et l'on note une légère baisse de la température. Douze à quinze heures après se révèle une notable amélioration, tant au point de vue local qu'au point de vue général.

Au niveau de la pustule, ce qui frappe c'est la limitation bien marquée de l'œdème ; souvent il paraît avoir regressé, mais le moins qu'on puisse dire, c'est qu'il est resté nettement stationnaire. Les jours suivants, la diminution de l'œdème devient plus sensible, et il finit par disparaître dans une période de quinze jours à trois semaines dans la plupart des cas.

L'amélioration de l'état général apparaît bien plus évidente encore ; on enregistre une chute marquée de la température, la rapidité du pouls s'est calmée, il est devenu plein et bien frappé, l'excitation cérébrale a disparu, laissant place à une conscience nette et lucide ; les jours qui suivent voient la maladie évoluer dans un temps plus ou moins rapide vers la guérison.

Après cette crise, on note souvent des sueurs abondantes, et une augmentation importante dans l'émission des urines. L'albuminerie est exceptionnelle.

Certains auteurs, *Boidin*, *Chauffard* et *Guillain* ont trouvé chez les porteurs de pustules malignes de la leucocytose et de la polynucléose ; l'injection de pyocyanéine fait disparaître cette dernière et ramène la formule leucocytaire à son taux normal. Est-il nécessaire de pratiquer plusieurs injections ? Nous ne répondrons pas délibérément par la négative, mais nous ferons remarquer que dans seize cas de charbon, dont quatre extrêmement graves, une seule fois une nouvelle piqûre fut nécessaire, et cela en 1912, époque à laquelle la pyocyanéine était certainement moins au point qu'à l'heure actuelle. Toutefois, si l'état du malade l'exigeait, il ne faudrait pas hésiter à recourir à une seconde injection, d'autant que nous savons n'avoir à craindre aucun accident anaphylactique.

Il faut pratiquer l'injection d'une manière précoce, aussitôt qu'un diagnostic certain de pustule maligne ou d'œdème malin a été établi. Le prélèvement d'une goutte de la sérosité de la vésicule ou de l'infiltration de l'œdème malin sera pour nous d'une importance primordiale. Il nous permettra de procéder à l'examen microscopique qui, décelant les bactéridies charbonneuses viendra confirmer notre diagnostic clinique. Dans certains cas où l'examen microscopique a été négatif, il ne faudrait pourtant pas s'abstenir. Si les renseignements (commémoratifs, profession du malade, aspect clinique du malade) font faire le diagnostic du charbon, il n'y a pas à hésiter ; il faut pratiquer l'injection de pyocyanéine, même si l'on

est en désaccord avec le laboratoire. Il arrive, en effet, assez fréquemment qu'on ne retrouve la bactéridie qu'après des prélèvements successifs le quatrième ou cinquième jour seulement, et on aurait ainsi laissé s'écouler un temps considérable sans intervenir. Il arrive même qu'elle fasse quelquefois complètement défaut. Si l'insouciance du malade ou l'erreur de diagnostic ont laissé l'infection charbonneuse prendre une gravité inaccoutumée, plus que jamais nous conseillons de recourir à l'injection de pyocyanéine, car c'est peut-être dans ces cas qu'elle trouve son emploi le plus formel.

Il convient donc d'instituer le traitement général de bonne heure, puisqu'il est impossible de prévoir cliniquement l'évolution de la maladie, même dans les formes en apparence les plus bénignes.

A côté de cette thérapeutique essentielle, sans être indispensable, il ne serait pourtant pas inutile d'ajouter une médication symptômatique. (Toni cardiaques — Quinine — Huile camphrée, etc...).

RESULTATS ET STATISTIQUES

Pour affirmer la valeur d'une méthode de traitement, il faut produire des résultats, et les comparer à ceux obtenus par des méthodes différentes. Il importe de plus de faire de ceux-ci une analyse critique serrée et impartiale.

Toutes les pustules malignes ou œdèmes malins n'offrent pas la même gravité, gravité qui reste sous la dépendance de multiples facteurs. En tout premier lieu, le siège de la pustule est d'une grosse importance ; il est facile de comprendre que les pustules malignes de la face et du cou, pouvant donner lieu à des accidents sérieux et dramatiques, tel que la compression de la glotte par l'œdème, présentent un danger plus grand et plus immédiat qu'une pustule maligne de l'avant-bras par exemple.

Nous avons cru intéressant de rechercher parmi nos observations, la fréquence de chaque siège des pustules, et nous avons obtenu le tableau suivant :

Sur 16 pustules ou œdèmes malins :

Face	Cou	Membres	Sternum
9	3	3	1

Ce qui confirme une fois de plus que la face est le lieu

d'élection parmi les parties découvertes, l'inoculation se faisant presque toujours par lésions de grattage avec les mains qui ont touché les peaux contaminées.

Outre le siège de la lésion, il intervient des données qu'on ne saurait prévoir et apprécier exactement (résistance personnelle du malade à l'infection charbonneuse, virulence de la bactéridie, etc...) Nous pensons donc qu'il est nécessaire de diviser les cas que nous avons traités en plusieurs catégories : Cas légers, cas moyens, cas graves, cas excessivement graves.

1° *Cas légers :*

Observation IV
Observation VII
Observation IX
Observation XI

Tous ces cas ont évolué avec un minimum de manifestations et avec des symptômes peu marqués, une température légèrement au-dessus de la normale, un pouls à peine plus rapide. Nous savons bien que dans des cas très graves le malade garde quelquefois un état général bon et fait preuve d'une euphorie remarquable, mais nous persistons à penser que pour les cas ci-dessus, le simple traitement local qu'on appliquait autrefois aurait peut-être pu suffire.

2° *Cas moyens :*

Observation III
Observation XIII
Observation XIV
Observation XV

3° *Cas graves :*

Observation I
Observation V
Observation VI
Observation X

En ce qui concerne ces deux classes, nous estimons que le traitement local eût été nettement déficient ; il était nécessaire d'avoir recours à une méthode de traitement général. Nous avons toute confiance dans l'injection de pyocyanéine, c'est ce facteur qui nous a fait préférer cette méthode à la sérothérapie anticharbonneuse, mais nous ne ferons pas de difficultés pour reconnaître que cette dernière eût donné des résultats équivalents.

4° *Cas excessivement graves. — Siège de la lésion.*

Observation II. — Pustule maligne de la région latérale droite du cou.

Observation VIII. — Pustule maligne de 2 cm en dehors de la région est du sourcil gauche.

Observation XII. — Pustule maligne de la région frontale droite.

Observation XVI. — Pustule maligne de la région sous-orbitaire droite.

Nous avons tenu à noter le siège de la lésion pour confirmer l'apinion précédemment émise, que les pustules de la face et du cou offrent un caractère de danger exceptionnel.

L'observation II est intéressante ; elle nous montre le seul cas déjà signalé, où il fut nécessaire de recourir à une nouvelle injection.

L'observation VIII, due à l'obligeance du docteur Vou-

zelle, révèle l'état désespéré du malade, qui avait nécessité l'appel de plusieurs confrères en consultation. Tous avaient porté un pronostic pessimum à bref délai. Le docteur Vouzelle nous priait ces jours-ci d'insister sur la stupéfaction profonde que produisit le rétablissement rapide de l'état général du malade, quelques heures après l'injection de pyocyanéine.

L'observation XII est caractérisée par la violence extrême des phénomènes réactionnels ; jamais il ne nous fut donné d'en voir d'aussi intenses. Des vomissements bilieux et une diarrhée profuse firent leur apparition.

L'observation XVI offre un intérêt particulier incontestable. Outre l'état délirant profond du malade, qui durait déjà depuis plusieurs jours, délire assez violent et continu pour l'avoir fait diriger sur le cabanon, et fait craindre une thrombo-phlébite des sinus, il y a dans cette observation une preuve éclatante de la rapidité d'action de la toxine pyocyanique. Il convient de remarquer que ce malade, atteint de pustule maligne de la région sous-orbitaire droite, fut admis à l'Hôpital général de Limoges le 19 décembre 1923. Là, fut institué le traitement général par la sérothérapie anti-charbonneuse. 40 cm3 de sérum frais lui furent injectés chaque jour, sans que la moindre amélioration dans son état se manifestasse. Le délire n'avait fait qu'augmenter, et tout espoir de guérison semblait devoir être abandonné.

A ce moment, huit jours après son entrée à l'hôpital, nous fûmes appelés auprès de ce malade pour pratiquer l'injection de pyocyanéine (la dernière ampoule que nous possédions !) La réaction générale apparut au bout de quelques heures avec une intensité très grande, le malade

dans son délire, essaya même une tentative de suicide. Dès le lendemain, nous eûmes le plaisir d'apprendre que l'état de notre malade se montrait plus satisfaisant et les jours suivants virent une terminaison heureuse de la maladie.

De l'ensemble de ces observations, un fait important paraît se dégager : c'est la remarquable rapidité d'action de la pyocyanéïne. Il est utile et juste de se demander (sans vouloir faire le procès de la sérothérapie, que nous croyons être une excellente méthode), si l'injection de sérum anti-charbonneux eut agi avec la même célérité dans ces cas désespérés. Nous ne possédons pas assez l'expérience de cette dernière méthode pour pouvoir trancher d'une manière définitive cette question, mais nous n'en avons pas la conviction.

Modo, dans sa thèse de Paris 1911 : « Essai sur le traitement du charbon », étude portant sur 111 cas de charbon, arrive à la conclusion suivante :

« Il résulte de nos observations que la sérothérapie doit être instituée d'une manière aussi précoce que possible, il faut que le sérum soit injecté 24 heures au plus tard après l'injection pour avoir des résultats certains. »

De plus, le résultat de notre observation n° XVI, où les deux méthodes, sérothérapique d'abord, bactériothérapie ensuite, furent successivement employées, semble bien confirmer notre opinion. Quand l'état général du malade est très grave, que l'œdème s'accroît avec une régularité et une rapidité désespérantes, que l'excitation cérébrale provoque le délire, il faut aller extrêmement vite. Plus que jamais, la guérison est une question de temps. Si l'on peut rapidement juguler les smyptômes alarmants,

opposer une barrière à l'envahissement de l'œdème, et chasser le délire, le résultat ne se fera pas attendre, la maladie évoluera vers une terminaison favorable.

Nous pensons que tous ces *desiderata* sont remplis par l'injection de pyocyanéine et nous pouvons conclure que lorsque la question de temps est capitale, la méthode bactériothérapique s'impose comme méthode de choix:

Le nombre total des cas de charbon que nous avons traités est de seize, comprenant quinze cas de pustules malignes et un cas d'œdème malin. L'erreur de diagnostic ne peut être invoquée car nous avons toujours confirmé notre diagnostic clinique par l'examen microscopique et les ensemencements.

	Pustules malignes	Œdème malin	Guérisons	Mort
Année 1912 .	3		3	0
Année 1913 .	1		1	0
Année 1914 .	5		5	0
Année 1920 .	2	1	3	0
Année 1921	1		1	0
Année 1923 .	3		3	0
Total..	15	1	16	0

Notre statistique est donc brutale mais sincère. Nous n'avons pas à déplorer un seul décès pour 16 cas de charbon. Nos observations montreront cependant que quelques-uns d'entre eux offrirent une gravité extrême: Nous n'avons pas la fatuité de penser qu'il pourra être toujours ainsi et que jamais une seule mort ne viendra contredire l'éloquence de notre tableau : mais nous sommes

convaincus que le pourcentage demeurera infime, et de très loin inférieur au chiffre qu'il atteignait avant la découverte de ce traitement. Notre père, le docteur de Saint-Florent, évaluait à 40 % le nombre de décès pour les cas de charbon observés à Saint-Junien durant la période de 1896 à 1911.

Fortineau dans la *Gazette Médicale* de Nantes, 10 octobre 1922, écrit :

« Dans une statistique d'ensemble faite sur des cas de « charbon industriel et agricole *traités rapidement*, nous « n'avons d'ailleurs à déplorer qu'un décès sur 69 cas « de pustules malignes: Mortalité : 1,84 %. »

Faisons une comparaison avec les résultats obtenus aces les autres méthodes de traitement génétral, et en premier lieu avec la sérothérapie anti-charbonneuse.

Modot établit la statistique suivante, pour les cas de charbon soignés durant une période de 7 années consécutives à l'hôpital de Saint-Denis :

	Cas de charbon	Guérisons	Décès
Année 1905.	18	17	1
— 1906.	18	16	2
— 1907.	25	25.	0
— 1908.	18	18	0
— 1909.	8	8	0
— 1910.	14	13	1
— 1911.	10	10	0
Total....	111	107	4

Le pourcentage total s'élève à 3. 50 0/0 environ.

Tout récemment, Janvier 1924. Chéze dans sa thèse

« Le charbon d'origine professionnelle » fournit la statistique suivante .

Années	1875 1897	1898 1904	1905 1908	1909 1911	1920 1923
Cas de charbon	72	47	83	10	35
Décès	10	5	3	1	4
Mortalité pour cent cas.....	14 0/0	10,6 0/0	3,60 0/0	2,50 0/0	10 0/0

Moyenne des décès pour 100 cas de charbon : 9,5 0/0.

Les médecins argentins qui ont employés la méthode de protinéothérapique (injection intra-fessière d'une solution de peptone de White stérilisée) rapportent les résultats suivants :

	Pustules malignes	Œdème malin	Guérisons	Morts	Mortalité
	42	1	39	4	9,3 0/0
	16		16	0	0 0/0
Total.	58	1	55	4	6,77 0/0

Les autres méhodes n'ont pas été pratiquées sur un nombre de cas assez élevé pour qu'on puisse mettre leurs résultats en parallèle.

Il semble bien établi par notre statistique et par celle du Dr Fortineau que la méthode bactériothérapique du traitement du charbon peut affronter toutes les comparaisons. Une preuve extra-médicale il est vrai, mais cependant d'une certaine valeur, viendra à l'appui de notre opinion sur l'excellence de cette méthode. Les

ouvriers mégissiers de Saint-Junien, autrefois terrorisés par la maladie charbonneuse, affichent aujourd'hui, lorsqu'ils en sont atteints au cours de leur travail, une tranquillité d'âme absolue qui frise l'insouciance. Ils savent, en effet, que depuis l'application du traitement par le sérum de Fortineau la mortalité a été nulle.

Nous nous associerons donc à la conclusion de Boidin dans son article sur le charbon (Traité de pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée).

« La sérothérapie et les injections de toxine pyocya-
« nique semblent devoir être placés en première ligne
« parmi les méthodes de traitement général du charbon. »

La nouvelle de la mort si dramatique du docteur Fortineau a été accueillie avec consternation dans notre centre industriel de Saint-Junien où, depuis ses premiers travaux, sa méthode avait été utilisée, à l'exclusion de toute autre, avec des résultats immpressionnants.

Nous ne possédons plus, à l'heure actuelle de pyocyanéine, ayant épuisé pour les derniers cas traités les ampoules envoyées par notre maître et ami quelques jours avant sa mort. Les industriels se sont émus d'un tel état de choses et le Syndicat des cuirs et peaux se propose de faire une démarche auprès des pouvoirs publics pour que soit reprise la fabrication de pyocyanéïne.

Notre travail avait pour but de faire connaître l'arme efficace que nous possédions en elle pour combattre l'infection charbonneuse ; sa disparition serait profondément regrettable, et nous serions heureux si notre thèse avait pu contribuer au maintien de cette méthode.

OBSERVATIONS DEJA PARUES DANS LA PRESSE MEDICALE 1912

OBSERVATION I

(Docteur de Saint-Florent)

Cha..., 38 ans, mégissier, Saint-Junien, Desselas frères.

Pustule maligne du cou. — Début probable, le 2 février 1912.

Le 6 février. — Pustule caractérisée. Examen bactériologique positif.
Température soir 39,8. Pouls: 90
Pas d'albumine dans les urines.
Cautérisation. Injections iodées.

A 3 heures 1/2 : *Injection sous-cutanée au niveau du flanc de* 20 cm3 *de Pyocyanéïne.*

A 5 heures : Frissons violents. Quinine : 0 gr. 50. Potion additionnée de quelques gouttes de teinture d'iode.

Le 7 février. — Œdème stationnaire. Pouls matin : 80; soir : 84. Température : 39,8.

Le 8 février. — Disparition de l'œdème. Pouls, matin : 82 ; soir : 80. Bon état général. Température, matin :38 ; soir : 38,2.

Le 9 février. — Température normale. Pouls : 74.

OBSERVATION II

(Docteur de Saint-Florent)

Bou..., 40 ans, mégissier, Saint-Junien, Desselas frères.

Pustule maligne de la région latérale droite du cou. — Début le 8 février 1912. — Examen bactériologique positif.

Le 12 février. — Température 38. Pouls : 76. Excision de la pustule au thermocautère. Injections iodées.

A 2 heures 1/2 : *Injection au flanc de* 20 cm3 de Pyocyanéine.

A 6 heures : Pas de frissons. Légère douleur locale.

Le 13 février. — Œdème augmenté, Parotide prise. Température : 38,25 ; soir : 38,7. Pouls : 100.

Le 14 février. — Œdème énorme, s'étend de la région frontale à la troisième cote, fait le tour du cou, l'œil gauche ne peut s'ouvrir. Dyspnée. Respiration 44. Dysphagie très pénible. Rate et foie normaux. Pas d'albumine dans les urines. La situation semble désespérée.

Température matin: 38,2 soir: 39,9.

Pouls, matin : 110 ; soir : 116.

8 heures du matin : Respiration 46. Dyspnée et Dysphagie intenses, le malade ne peut même pas avaler quelques gouttes d'eau.

Deuxième injection de Pyocyanéine 10 cm3.

Réaction violente. Frissons. Température : 39,3.

A la suite de la deuxième injection, l'œdème cesse d'augmenter et le soir la dyspnée et la dysphagie sont moins marquées.

Le 15 février. — A peu dormi.

Température, 39,2.

Pouls, 120.

Respiration, 28.

Dysphagie atténuée. Œdème stationnaire. Le malade se trouve mieux. Urines abondantes. Pas sueurs.

A 2 heures 1/2 : Pouls 112. L'œdème diminue légèrement à gauche mais gagne du côté du sternum. La région pré-sternale est œdematiée jusqu'au niveau de la deuxième côte. Le malade respire plus facilement et éprouve moins de gêne à la déglutition.

A 7 heures : Légère transpiration. Sensation de faiblesse générale, mais l'amélioration constatée au point de vue de la dyspnée et de la dysphagie persiste.

Pouls : 108. Température : 38,6.

16 *février*, 8 *heures matin*. — Dépression centrale au niveau de l'œdème qui diminue. Plus de dyspnée. Respiration 20. Plus de dysphagie.
Température matin : 37; soir : 37,7.

Le 18 *février*. — Température matin : 37; soir : 37,2.
Pouls matin : 72.

Le 19 *février*. — L'œdème s'efface, seule la parotide reste tuméfiée.
Température : 37.
L'œdème disparaît complètement le 27 février.

OBSERVATION III

(Docteur de Saint-Florent)

B..., 29 ans, mégissier, Desselas frères, Saint-Junien.
Début le 10 février 1912.

Deux pustules malignes, l'une au niveau de l'arcade zygomatique gauche, l'autre au niveau de la joue droite.

Quatrième jour de l'évolution. Cautérisation. Le soir, l'œdème augmente considérablement et gagne la région orbitaire à gauche. La parotide droite est très tuméfiée et les ganglions sous-maxillaires sont pris.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc de 20 cm3 *de pyocyanéine.*

Le lendemain l'état reste stationnaire, mais le surlendemain l'œdème diminue notablement et le malade guérit rapidement.

OBSERVATIONS INEDITES

IV. — Dubr..., mégissier. Usine des mégisseries et laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Cet ouvrier présente le 18 mars 1913, une pustule maligne située à la face antérieure de l'avant-bras gauche. Cette pustule s'accompagne d'une léger œdème. L'examen microscopique pratiqué révèle de nombreuses bactéridies charbonneuses. L'injection de 20cm3 de pyocyanéïne est pratiquée. Le lendemain, l'œdème a disparu et l'ouvrier peut reprendre son travail huit à dix jours après le 28 mars 1913.

V. — Négr.., 38 ans, mégissier, Usine Chabeaudie, Saint-Junien.

Pustule maligne de la région cervicale gauche.

Début le 15 février 1914. L'examen microscopique est positif. Nombreuses bactéridiés charbonneuses. L'œdème est très prononcé, s'étendant sur la face antérieure du cou, et provoquant des phénomènes de compression de la glotte.

Injection de 20 cm3 de pyocyanéïne le 16 février 1924. Amélioration notable le lendemain et les jours suivants, l'œdème est assez long à disparaître. Le malade reprend son travail trois semaines après.

VI. — Ber... Auguste, 42 ans. Usine des mégisseries et laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Pustule maligne de la région latérale droite du nez.

Le 10 juin, cet ouvrier présente une pustule maligne à la région latérale du nez, avec un œdème assez intense. Le lendemain, cet œdème sest accru dans des proportions considérables, l'œil droit est complètement fermé. La

région sous-maxillaire commence à être envahie. La température est élevée : 38,9, le pouls a 108. Le malade commence à avoir un certain degré de dyspnée. L'examen microscopique pratiqué confirme le diagnostic par les nombreux bacilles charbonneux qu'il fait découvrir.

Une injection sous-cutanée au niveau du flanc de 20 cm3 de pyocyanéïne est pratiquée le 2 juin 1914.

Quelques heures après, il se produit une réaction assez vive, le malade accuse de nombreux frissons.

Le lendemain, 3 juin, l'œdème n'a pas augmenté et la température a légèrement baissé : le pouls est à 84. Les jours suivants voient une amélioration sensible de l'état général du malade : le sixième jour, l'œdème a disparu et la température est redevenue normale. Ber... Auguste reprend son travail le 30 juin 1914.

VII. — Tex... Marcel, 19 ans, mégissier. Usine des mégisseries et laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Pustule maligne au niveau du menton.

Début le 15 juin 1914. Examen microscopique positif ; l'injection de 20 cm3 de Pyocyanéïne est pratiquée le 17 juin 1914.

Rapide amélioration, le malade reprend son travail à la fin du mois.

IX. — Rib... Jean, mégissier. Usine des Mégisseries et laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Pustule maligne de la joue gauche.

Début le 11 juillet 1914. Examen microscopique positif.

Injection de 20 cm3 de Pyocyanéïne, guérison le 26 juillet et reprise de son travail.

X. — Mazoin Joseph, 51 ans, mégissier. Usine Mégis-

series et laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Œdème malin de la joue droite.

Début le 9 avril 1920. Ce malade présente au niveau de la joue droite, à 4 centimètres environ en dehors de la commissure labiale, un œdème prononcé, assez mou et tremblotant. Le lendemain, ce dernier a considérablement augmenté, les prélèvements opérés ont révélé au microscope de nombreuses bactéridies.

Injection de 5 cm3 de Pyocyanéïne (deuxième formule de Fortineau) suivie d'une violente réaction. Les jours suivants l'œdème regresse et disparaît au bout de cinq à six jours.

XI. — Ribette Baptiste, 50 ans, mégissier. Usine mégisseries et Laines Dumas, Raymond et Cie, Saint-Junien.

Pustule maligne du front.

Début le 24 avril 1920. La sérosité de la vésicule examinée au microscope donne un résultat positif.

Injection de 5 cm3 de Pyocyanéïne. Guérison, reprend son travail le 14 mai 1920.

VIII. — Juin 1914. — M. D... (Due à l'obligeance du docteur Vouzelle, professeur à l'Ecole de Médecine de Limoges.)

Jeune homme de 17 ans, employé à la Compagnie d'Orléans, présente une pustule maligne située à deux centimètres en dehors de la région externe du sourcil gauche. Cette pustule date de six jours.

L'état du malade est désespéré ; il présente un délire intense depuis 24 heures ; le pouls est mauvais et très rapide, 150. Appelé en consultation, je conseille l'injection du sérum de Fortineau que mon ami, le docteur de Saint-Florent m'envoie aussitôt. Le lendemain soir, à la stupéfaction de tous, il se produit une amélioration nota-

ble. Le pouls est à 110. La température : 38,5/. Le délire a complètement disparu.

Le jour suivant, l'amélioration augmente. Température 38, et le malade guérit en sept jours.

XII. — Ger... Jean, 45 ans, mégissier (Desselas frères), Saint-Junien). (En collaboration avec mon père, le docteur A. de Saint-Florent.)

Cet ouvrier nous fait appeler le 24 septembre 1920. Il présente à la région frontale droite une pustule maligne, avec œdème déjà très accusé de toute la région de la face et du cou, ainsi qu'une indolore et volumineuse adénopathie des ganglions rétro-maxillaires, sous-maxillaires et cervicaux. La température est élevée à 39,4 à l'aisselle. Le pouls rapide : 108.

Le diagnostic était évident. Il fut d'ailleurs confirmé par l'examen microscopique auquel nous procédâmes sans retard. Nous pratiquons aussitôt une injection de 5 cm3 de pyocyanéïne (deuxième formule de Fortineau).

Quelques heures après nous sommes appelés en toute hâte auprès de lui. La réaction avait été d'une violence inouïe. La température s'élevait à 40°5, le pouls à 124. Le malade avait été pris de vomissements bilieux et d'une diarrhée profuse des plus abondantes.

Ces phénomènes réactionnels persistent toute la nuit. Il ne nous a jamais été donné d'en constater d'aussi intenses, sauf dans le cas précité du docteur Vouzelle, où ce dernier put, malgré le pronostic pessimum porté par tous les médecins consultants arriver à sauver son malade. Comme dans ce cas, une amélioration notable se manifeste dans l'état général de cet ouvrier.

La fièvre s'abaisse à 38°, le pouls à 92°. L'œdème s'arrête dans sa progression. Le soir même la malade peut s'alimenter, les vomissements ayant disparu.

Le 16 septembre, la température ne dépassait pas 37,5, le pouls 84.

Le 17 septembre il se levait, la température redevenait normale, le pouls à 72. L'œdème diminuait progressivement de jour en jour. Comme traitement, simple pansement à l'eau bouillie pendant une semaine.

Trois semaines après cet ouvrier reprenait son travail.

XIII. — Chaill..., Junien, 21 ans, mégissier. Usine mégisseries et laines (Dumas, Raymond et Cie, St-Junien.)

(En collaboration avec le docteur A. de Saint-Florent.)

Cet ouvrier vient à notre consultation le 12 juillet 1921. Il présente une pustule maligne à la face antérieure de l'avant-bras gauche avec début d'œdème. Le lendemain l'œdème a gagné le coude et la main. Nous faisons un prélèvement et constatons au microscope la présence de nombreuses bactéridies charbonneuses (coloration au violet de gentiane).

Nous pratiquons ce jour même une injection de 5 cm3 de Poycyanéïne (deuxième formule de Fortineau). Cette dernière est suivie quelques heures après d'une réaction assez vive. La température atteint 39 et le pouls 92. Dès le lendemain il se produit une amélioration considérable ; la température ne dépasse pas 37,8 et le pouls 80. Le malade guérit en peu de temps ; il reprend son travail le 26 juillet 1921.

Observation XIV. — (Due à l'obligeance de mon beau-frère le docteur Mouveroux) :

B.. F..., âgé de 67 ans, trieur de laine à l'usine de Caillaud, près d'Aixe-sur-Vienne. Se présente à ma consultation le 7 avril 1923. M. Br.. se plaint depuis le 6 d'œdème et de douleurs survenus à la suite d'une écor-

chure au niveau de la partie antéro-externe de l'avant-bras gauche.

A l'examen, œdème considérable s'étendant depuis la main jusqu'à la partie moyenne du bras. Quelques ganglions sous-axillaires. Il présente de plus à la partie antéro-externe de l'avant-bras gauche une excoriation de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes de coloration jaunâtre à sa partie centrale, et dont les bords rouges et surélevés sont surmontés de petites vésicules. Température : 40. Pouls : 125.

Nous portons aussitôt le diagnostic de pustule maligne et nous procédons après prélèvement à l'examen microscopique qui permet de constater de nombreuses bactéridies charbonneuses et de confirmer ainsi notre diagnostic clinique.

Sans retard nous pratiquons sur ce malade une injection de 1 cm3 de Pyocyanéïne. Le malade présente après l'injection une légère réaction et 24 heures après la fièvre commence à baisser. L'œdème s'arrête, l'état général s'améliore.

48 heures après, la température qui se maintenait à 38°8 tombe à la normale, l'œdème est bien limité à la partie supérieure du bras, l'excitation cérébrale avec délire a totalement disparu, le malade recommence à s'alimenter. Nous notons à ce moment une sensible augmentation du volume des urines ; dès cet instant tout danger est définitivement écarté.

Dix jours après M. B. était guéri, l'œdème disparu, seule l'escharre du bras nécessite encore quelques pansements.

Au début de mai 1923, le malade reprend son travail.

XV. — Mme d'H..., à Saint-Victurnien.
(En collaboration avec le docteur A. de Saint-Florent.)

Le samedi soir 15 décembre 1923, nous sommes appelés par téléphone par notre confrère, le docteur Bredier, auprès de Mme d'H...

Cette dernière présente depuis 48 heures à la région sternale au niveau du deuxième espace intercostal, une vésicule distendue par une sérosité légèrement brunâtre, sans caractères bien nets. Ce qui avait effrayé notre confrère, c'est que cette vésicule, exactement médiane, siégeait sur un œdème déjà considérable s'étendant dans la région stennale supérieure et gagnant la région cervicale inférieure.

La fièvre était assez vive : 39°2 axillaire, le pouls à 96.

La voix était légèrement altérée, un peu rauque et assourdie et Mme d'H... accusait un certain degré de dyspnée R=32. Nous portions aussitôt le diagnostic de pustule maligne à la période vésiculeuse, et de début d'œdème sous-glottique.

Nous fîmes des prélèvements, avec frottis sur plaques de cette sérosité. Dès le lendemain 16 décembre, les prélèvements furent examinés à son laboratoire par le docteur de Léobardy de Limoges, qui y découvrit par simple examen microscopique des quantités considérables de bactéridies charbonneuses.

L'injection de 1 cm3 de Pyocyanéine (Fortineau troisième formule), qui avait été sans retard pratiquée, arrête net l'évolution de la maladie, et sans la moindre cautérisation; en huit jours la vésicule était cicatrisée et l'œdème avait complètement disparu. Aucune mutilation ne peut ainsi persister, sur une région découverte ce qui offre, au point de vue esthétique un appréciable avantage.

Cette observation est particulièrement intéressante par son étiologie. Cette dame mettait en effet pour la première fois un collet de fourrure *non doublé*. Le crochet de fer-

meture avait fait une légère écorchure au niveau du sternum, à l'endroit même où se développa la pustule maligne. Ceci démontre une fois de plus la vitalité bien connue de la bactéridie charbonneuse. A ce propos, notre père le docteur de Saint-Florent nous citait le cas suivant d'œdème malin qu'il eut à soigner vers 1906 : Une jeune fille de 18 ans se pique avec son aiguille en cousant des gants, à la face latérale du nez. Le lendemain elle présente un œdème considérable de toute la joue, l'œil droit est complètement fermé ; elle meurt trois jours plus tard, après avoir présenté des phénomènes de compression glottique et de méningite charbonneuse.

On reste étonné de cette résistance, quand on songe aux diverses préparations qu'ont dû subir les peaux pour leur tannage, à la mégisserie, en particulier, le bain prolongé dans un lait de chaux ou d'eau acidulée par l'acide sulfurique, et leur passage dans une solution d'orpiment (sulfure d'arsenic).

OBSERVATION XVI

(En collaboration avec le docteur Fabre, de Limoges.)

Pustule maligne de la région sous-orbitaire droite.

Début, lundi 17 décembre. Cet ouvrier s'apercoit d'un petit bouton non douloureux et se présente ce jour même à la consultation du docteur Fabre de Limoges. Le malade est dirigé le mercredi 19 décembre sur l'Hôpital général de Limoges. Il présente à son entrée un œdème considérable recouvrant en totalité la moitié droite de la face et des troubles délirants si accusés qu'on le dirige sur le cabanon. On redoute à ce moment une thrombo-phlébite des sinus.

On lui fait subir sans retard un traitement par l'injection quotidienne de 40 cm3 de sérum anti-charbonneux de l'Institut Pasteur. L'excitation cérébrale persiste, et on ne constate aucune amélioration dans l'état général du malade. Le vendredi 27 décembre, nous sommes appelé à l'Hôpital auprès de cet ouvrier, auquel nous pratiquons l'injection de 1 cm3 de Pyocyanéïne (sérum de Fortineau troisième formule), tout en jugeant l'état du malade désespéré. Quelques heures après, il se produit une réaction d'une violence inouïe, le malade cherche dans son agitation à faire une tentative de suicide.

Dès le lendemain il se produit une petite sédation de ces phénomènes. Le délire a diminué et disparaît deux jours après l'injection. L'œdème regresse et nous revenons voir le malade le 4 janvier 1924.

A cette date cet homme présente une large escharre noirâtre occupant en totalité la paupière inférieure et supérieure de l'œil droit. Pouls et température normaux. Le malade va sortir très prochainement de l'hôpital.

CONCLUSIONS

1. — La Pyocyanéïne est une culture minérale de bacilles pyocyaniques âgés de quinze jours à un mois, stérilisée à 70 degrés pendant une heure. Sa toxicité est très faible.

2. — Elle n'a pas de pouvoir préventif, mais un pouvoir curatif très net. Des cobayes, lapins, moutons injectés, sept et vingt-quatre heures après l'inoculation charbonneuse résistent.

3. — Pas d'actions en injections intra-veineuses et en lavements. Action curatrice par voie digestive et sous-cutanée, cette dernière restant la meilleure voie d'introduction.

4. — Les milieux pyocyaniques ne détruisent pas la bacteridie à la façon d'un antiseptique ; ils agissent en atténuant sa virulence, et sont, de plus, capables de déterminer dans l'organisme des substances annihilant le microbe du charbon (Fortineau).

5. — L'injection sous-cutanée de 1 cm3 de pyocyanéïne doit être faite le plus précocement possible. Il ne faudra pas toujours attendre le résultat du laboratoire qui peut quelquefois se montrer négatif.

6. — Cette injection pratiquée au flanc de préférence détermine une réaction locale se traduisant par une légère douleur et une rougeur diffuse au niveau de la piqûre. Elle produit en outre une réaction générale qui fait rarement défaut.

7. — L'intensité de la réaction générale paraît être fonction de la gravité de l'infection. Dans les cas désespérés, elle revêt une violence très grande et se traduit par du délire, frissons violents, vomissements bilieux, diarrhée profuse. Nous lui accordons une valeur pronostique indéniable.

8. — Une seule injection de pyocyanéïne est presque toujours suffisante ; on peut toutefois en pratiquer une seconde sans crainte d'accidents anaphylactiques. Elle produit quelques heures après une sédation des phénomènes locaux (arrêt de l'œdème, etc...) et une amélioration de l'état général (baisse de la température, disparition du délire, etc.).

9. — Cette méthode de traitement se suffit à elle-même et permet la disparition de tout traitement local (cautérisation, injections iodées) douloureux, mutilant et le plus souvent inefficace. Elle peut soutenir par ses résultats n'importe quelle comparaison avec les autres méthodes. Notre statistique ne compte aucun décès sur seize cas traités.

10. — La rapidité d'action de la pyocyanéïne, dans les cas désespérés où la question de temps est capitale, en fait la méthode de choix.

11. — En 1913 dans sa thèse, Maurice Bouillier écrit en dernière conclusion :

« Mis en confiance par les résultats qu'elle a donnés jus-

« qu'à présent, nous pensons que la pyocyanéïne, sou-
« mise à la sanction de nombreux essais cliniques, justi-
« fiera pleinement l'espoir qu'elle a fait naître en tant
« que remède efficace, peut-être pourra-t-on dire spéci-
« fique contre l'infection charbonneuse. »

Il nous est permis d'affirmer aujourd'hui que cet espoir s'est transformé en certitude.

Vu le Doyen,
ROGER

Vu le Président,
CARNOT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

BECKER. — Nenere gesichtpunckte in den milzbrand thérapie, *Deutsche Médical Woche*, 21 mars 1912.

BETTMAN ET LAUBENHEIMER. — Uber die Wirkung des Salvar sans auf den Milzbrand, *Deutsche Médicale Woche*, février 1912.

BOIDIN. — Recherches expérimentales sur les poisons de la Bactéridie charbonneuse. Nature de la réaction locale de l'œdème malin. Thèse, Paris 1906.

— La sérothérapie anti-charbonneuse, *Presse Médicale*, mai 1910. Article « Charbon ». Traité de pathologie médicale et thérapeutique appliquée, 1921.m

BOUCHARD. — Les Microbes pathogènes. Académie des Sciences, 8 avril 1889.

BRENER. — Sur l'emploi de la pyocyanase en thérapeutique, *Journal Médical de Bruxelles*, mai 1908.

CAVAILLÉ. — Le Charbon professionnel, Berger Levrault, 1911.

CHAMBERLAND. — Le Charbon et la vaccination charbonneuse, 1883.

— Résultats pratiques des vaccinations contre le Charbon, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

CHAUFFARD ET BOIDIN. — Etude d'un cas d'infection charbonneuse. Société Médicale des Hôpitaux, 1903.

CHAUFFARD ET LŒDERICH. — Etude d'un cas de pustule maligne. Société Médicale des Hôpitaux 1903.

CHAUVEAU. — Compte rendu de l'Académie des Sciences 1882 et 1884.

CHEINISSE. — Le traitement du charbon humain. *Presse Médicale*, août 1922.

CHÈZE. — Le Charbon d'origine professionnelle. Thèse, Paris 1924.

R. CONTI. — Sulla térapia delle pustula carbonchiase, *Policlino*, 9 janvier 1922.

ET. CONFORTI. — La siérotérapia nelle pustola maligna, *Policlino*, 9 janvier 1922.

COURTELLEMONT ET WEIL HALLÉ. — Deux cas de pustules malignes guéris par exérèse. Société médicale des Hôpitaux, 1905.

D'AGATA. — Sur la vaccination anti-charbonneuse par des bacilles très virulents, préalablement mélangés à un bouillon-culture de bacilles pyocyaniques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 15 avril 1910.

DAVAINE. — Recherches sur le Traitement des maladies charbonneuses. Académie des Sciences 1873, Académie de Médecine 1880.

DELARBRE. — Contribution à l'étude de l'antagonisme du pyocyanique et du charbon. Thèse, Paris 1908.

EMMERICH. — Die pyozyanase als Prophylaktckum Heilmifzel bei bestmten krankeiten. *Minchener Médical Wochenschrift*, septembre 1908:

EMMERICH ET LOW. — Sind die Baktériziden Bestandteile des Pyocyanase lipoïde. *Wienner Klinische Wochenscfrift*.

EMMERICH ET SAIDA. — Sur les modifications des bacilles du charbon dans leur dissolution par la pyocyanase, *Central Blatt für Bakt.* 1900.

L. Fortineau. — Note sur le traitement du charbon par la Pyocyanase. *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1910.

— Traitement du charbon de l'homme et des animaux par la pyécyanéine, *Paris Médical*, 1912, p. 402.

— Quinze nouveaux cas de charbon traités par la pyocyanéïne. *Gazette médicale de Nantes*, 1912, N^os^ 19 et 20.

— Recherches biologiques sur les cultures stérilisées du bacille pyocyanique, considérées comme moyen curatif et vaccinant contre le charbon. *Gazette Médicale de Nantes* 1913, n^os^ 32 et 33. Compte rendu de l'Académie des Sciences, mai 1914.

— Le charbon agricole dans le Morbihan. *Gazette Médicale de Nantes*, 1922.

Fortineau et Favreul. — Traitement de quelques infections aiguës par un vaccin pyocyanique », Société de Biologie, 1922.

F. de Frendenreich. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

Gamaleia. — La vaccination charbonneuse. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

Guillain, Boidin et Gy. — Étude clinique et phynologie pathologique d'un cas d'œdème de la face terminé par la guérison. *Société Médicale Hop.* 1907.

Hankin et Wesbrook. — Sur les albumoses et toxalbumines secrétées par le bacille charbonneux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

ICILIO BOCCHIA. — Die Pyocyanase. *Central Blatt*, mai 1909.

KRENN OTTO. — Uber die Wirkung subKutaner Pyocyanase Injectionen. *Wiennier Klin. Wochenschrift*, février 1908.

MARCHOUX. — Sérum anti-charbonneux. *Société de Biologie* 1895.

MARMIER. — Sur la toxine charbonneuse. *Société de Biologie*, 1895.

MÉNETRIER. — Charbon. *Nouveau traité de Médecine et de Thérapeutique de Brouardel et Gilbert*, 1905.

MÉNETRIER ET CLUNET. — Un cas de pustule maligne. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1906.

MODOT. — Essai sur le traitement du charbon. Thèse, Paris, 1911.

PAGLIANI. — Les résultats du traitement du charbon par le sérum de Sclavo-giornale delle Académia du Med. di Torino, 1903.

PICAUD. — Contribution à l'étude du traitement du charbon par les méthodes nouvelles. Thèse, Paris, 1906.

PERRIN. — 10 nouveaux cas de charbon. Efficacité du sérum anti-charbonneux. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. Paris, 1922.

PERRIN, MODOT ET DABOUST. — Le charbon et la pustule maligne, évolution et traitement dans la région de Saint-Denis, 1914. Bailière fils.

RAUBITSCHECK ET RUSS. — Zur Keunthis der Baktérizi den Eigenschaft der Pyocyanase. Wien. Klin. Wochenschrift, février 1908.

— Bemerkungen zu dem vorstchenden Artikil von

Emmerich und Löw.

ROUSSIN. — Contribution à l'étude du diagnostic et du traitement de pustule maligne. *Thèse de Paris*, 1909.

J. ROUX. — A propos d'un cas de pustule maligne traitée par le néosalvarsan et le sérum anti-charbonneux. *Revue médicale de la Suisse romande*, février 1922.

ROUILLIER. — Essais en Pathologie comparée sur le pouvoir curatif des bouillons de culture pyocyaniques et de la Pyocyanéine dans le traitement du charbon bactéridien. Thèse. Toulouse 1913.

SÉRAFINI ET ENRIQUEZ. — Sur l'action du sang des animaux réfractaires injecté aux animaux sensibles au charbon. *Annales de l'Institut d'Hygiène expérimentale de l'Université de Rome.*

SCLAVO. — La Sérothérapie de la pustule maligne au VI[e] Congrès de la Société Italienne de la Médecine Interne à Rome, 1895.

— Sulla stato présenté delle seroterapia anticarbonchiosa. *Révista d'igieve et santa publica*, 1903.

SCHAPIRO. — Uber das Bactéricide Verhalten des Pyocyanase und ihre Werkung auf Versuchtiere Hygienische Rundchau, Berlin, 1908.

TOUSSAINT. — Recherches expérimentales sur les maladies charbonneuses.

A. VIGNAUD DE SAINT-FLORENT. — Traitement du charbon par la Pyocyanase. *Presse Médicale*, août 1912.

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

1077