

La thérapeutique des staphylococcies par le bactériophage

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

JEAN-PIERRE FEIHL

Médecin diplômé de la Confédération suisse

YVERDON

IMPRIMERIE HENRI CORNAZ

1949

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

Hauduroy et Decker

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

« La thérapeutique des staphylococcies par le bactériophage »

présentée par M. J.-P. Feihl,

médecin diplômé de la Confédération suisse,
pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 3 juin 1949.

Le Doyen :

Dr W. Boven.

A Monsieur le professeur P. Hauduroy,
directeur de l'Institut de bactériologie et
de parasitologie de l'Université de Lau-
sanne, qui a inspiré ce travail et nous a
éclairé de ses conseils toujours bien-
veillants ;

A Monsieur le professeur W. Boven,
doyen de la Faculté de médecine,

A Monsieur le professeur P. Decker,
qui ont bien voulu accepter de faire
partie du jury de cette thèse, j'exprime
mes hommages reconnaissants.

Le but de ce travail est de mettre en évidence la valeur d'un agent thérapeutique souvent méconnu: le bactériophage, et de montrer les services qu'il peut rendre, en pratique médicale courante, dans le traitement des infections à staphylocoque.

L'existence de la pénicilline, en effet, ne doit pas faire oublier que nous possédons, contre les staphylococcies, un médicament d'une action souvent plus rapide et d'une manipulation beaucoup plus simple.

Historique

Plusieurs bactériologues ont entrevu le phénomène de la bactériophagie, il y a déjà un demi-siècle.

En 1892, Kruse et Pansini décrivent l'autolyse spontanée du pneumocoque. Quatre ans plus tard, Hankin constate que l'eau de certains fleuves des Indes est capable de dissoudre le vibron du choléra asiatique. Eliava fait les mêmes constatations, en Géorgie, lors d'une épidémie de choléra. Emmerich, en 1899, provoque la dissolution de cultures microbiennes par l'addition du filtrat de vieilles cultures. Haffkine assiste à la disparition, apparemment spontanée, de bacilles pesteux au sein du bouillon de culture. Twort, en 1915, observe la transformation du staphylocoque en une masse vitreuse amorphe; ce phénomène, ainsi qu'on l'a démontré plus tard, est intimement lié à la bactériophagie.

Aucun de ces auteurs n'a donné d'explication des phénomènes qu'il avait observés, aucun n'en soupçonna l'importance ni la portée générale. C'est incontestablement à d'Hérelle que revient le mérite d'avoir, le premier, étudié systématiquement le phénomène de la bactériophagie et d'avoir su le répéter expérimentalement.

Ses premières recherches datent de 1915, époque où sévissait en France une épidémie de dysenterie bacillaire. D'Hérelle est chargé d'en étudier les causes et c'est à cette occasion qu'il trouve, dans les selles de convalescents, un « principe » provoquant la dissolution du bacille pathogène en culture. C'est ainsi que la souche microbienne cultivée sur gélose paraît « mangée » par endroits et présente, au milieu d'une nappe homogène de culture, des plages circulaires apparemment stériles. La dissolution de la bactérie est particulièrement frappante en milieu liquide; les cultures du bacille pathogène auxquelles on ajoute du filtrat des selles de convalescents s'éclaircissent en quelques heures et redeviennent limpides.

D'Hérelle montre, par ses innombrables et patientes recherches, s'étendant sur près de trente ans, que la bactériophagie est un phénomène très général dans le monde des bactéries. Jusqu'en 1921 seulement, il décrit la bactériophagie chez plus d'une quinzaine d'espèces bactériennes très différentes les unes des autres, dont les plus importantes sont représentées par le bacille pesteux, le bacille d'Eberth, le colibacille et le vibron cholérique. En 1923, Hauduroy découvre le bactériophage du bacille pyocyanique, d'autres auteurs ceux du staphylocoque et du streptocoque. Plus récemment, des bactériologues russes ont obtenu des bactériophages actifs contre tous les germes anaérobies de la gangrène gazeuse.

Les derniers bactériophages découverts (Hauduroy et Rosset) sont actifs sur certaines mycobactéries (bac. para-tuberculeux).

Le phénomène de la bactériophagie

Reprenons la description qu'en fit d'Hérelle dans son premier mémoire et suivons les opérations successives qui le conduisirent à sa découverte. Il examine chaque jour les selles de tous les malades atteints de dysenterie, en isole le bacille pathogène à partir duquel il prépare des cultures en bouillon. D'autre part, il filtre (sur bougie Chamberland) les déjections de chaque malade et ajoute quelques gouttes du filtrat aux cultures qu'il vient de préparer. Tout d'abord, le filtrat n'a aucune action; les bactéries se développant normalement, le bouillon se trouble de plus en plus. Brusquement et d'une façon imprévue, la même expérience montre, un ou deux jours plus tard, que la culture en bouillon devenue trouble s'éclaircit et devient aussi limpide

qu'avant l'ensemencement; aucune bactérie ne s'y trouve plus, le milieu paraît stérile.

Simultanément des changements importants se manifestent chez le malade: le bacille dysentérique disparaît des selles, ces dernières perdent rapidement leur caractère anormal, ne contiennent plus de sang et deviennent de moins en moins fréquentes. Le malade est dès lors en voie de guérison.

Un parallélisme frappant existe entre l'état du malade et la propriété lytique du filtrat de ses selles. La guérison est annoncée par l'apparition de cette propriété dissolvante; par contre, l'absence prolongée de cette dernière permet de formuler un mauvais pronostic.

D'Hérelle constate que la culture lysée possède la propriété de dissoudre à nouveau le bacille avec lequel elle fut ensemencée et que cette propriété ne s'atténue pas par la dilution. C'est ainsi qu'à partir d'une première culture lysée il provoque la lyse d'une autre culture et répète le phénomène en série, simplement en employant chaque fois une seule goutte du bouillon redevenu limpide.

Il démontre ensuite que le facteur lytique ne se trouve pas dissous dans le bouillon où il vient d'exercer son action, mais bien à l'état de corpuscule, ce que le microscope électronique est venu confirmer récemment.

Ce corpuscule capable de se multiplier, doué d'un métabolisme particulier et de remarquables facultés d'adaptation est un être vivant. Il représente, pour la bactérie, un véritable parasite. D'Hérelle lui a donné le nom de bactériophage.

Propriétés du bactériophage

Nous venons de voir que ce corpuscule de dimensions infra-microscopiques passe à travers le filtre de porcelaine. Le bouillon qui le contient paraît optiquement vide et ne présente pas le phénomène de Tyndall.

Le bactériophage est thermosensible, il est tué par un passage de vingt minutes à la température de 65 degrés centigrades. Il est également sensible à l'action des antiseptiques, des rayons ultra-violets et des rayons X, tandis que la pénicilline et les sulfamidés n'ont sur lui aucune influence.

Le bactériophage est très sensible au pH du milieu; il cesse toute activité aux pH inférieurs à 6,2 ou supérieurs à 8,2. Les bactéries ont, à ce point de vue, une zone de croissance beaucoup plus étendue. (Rappelons, à ce propos, que les tissus en-

flammés ont une réaction acide et que leur pH varie entre 5,7 et 6,9. Ce fait pourrait, à notre avis, expliquer certains échecs de la thérapeutique par le bactériophage.)

Tandis que les microbes peuvent utiliser, pour leur développement, des substances organiques inertes, le bactériophage ne se multiplie qu'aux dépens de la matière vivante de la bactérie jeune. La virulence qu'il possède à l'égard d'une bactérie donnée est, suivant les conditions, extrêmement variable. Le phénomène de la lyse totale, tel que nous venons de le voir, est un cas particulier et correspond à un maximum de virulence. Un bactériophage de virulence moyenne n'entraîne plus la dissolution de toute la culture; les bactéries parasitées n'en subsistent pas moins, constituant avec le bactériophage une sorte de symbiose dont les propriétés diffèrent curieusement de celles de la bactérie initiale.

De son côté, le microbe peut manifester une résistance accrue à l'action du parasite et se développer en dépit de sa présence; ces colonies nouvelles, formées de bactéries résistant à la lyse constituent ce que d'Hérelle a nommé «colonies secondaires».

Sous l'action du bactériophage, les microbes peuvent changer de structure et passer à travers un filtre de porcelaine tout en gardant la possibilité de reprendre ultérieurement leur morphologie normale. Hauduroy a montré que le bacille d'Eberth peut se présenter, dans le sang et les selles d'un typhique ainsi que dans les eaux polluées, sous cette forme filtrante qui reste infestante cependant.

C'est un fait d'observation courante que le filtrat (sur bougie Chamberland L3) d'une culture bactérienne lysée se trouble après quelques jours, l'examen montrant que la bactérie initiale a réapparu.

On est obligé de tenir compte de ce phénomène lors de la préparation de bactériophages thérapeutiques. Le développement de ces colonies secondaires est empêché par tyndallisation, le bactériophage supportant une température de 65 degrés centigrades, ce qui n'est pas le cas de la plupart des bactéries.

L'injection, à l'animal sain, d'une culture microbienne lysée, est supportée sans trouble apparent. Aucune réaction locale ni générale ne se manifeste. Il est frappant de constater que certaines cultures contenant des produits toxiques (bac. de Shiga, par ex.) deviennent atoxiques une fois lysées.

Cependant le bactériophage a les propriétés d'un antigène; Bordet, en 1921, démontre que des injections répétées de bactériophage font apparaître, dans le sang de l'animal récepteur, des

anticorps spécifiques vis-à-vis de la race de bactériophage inoculé. On obtient ainsi un sérum antibactériophage par une technique identique à celle qui permet la préparation d'un sérum antibactérien quelconque. L'action de ce sérum antibactériophage se manifeste aussi bien in-vitro qu'in-vivo: l'addition de sérum anti à une culture bactérienne en train de subir la lyse guérit en quelque sorte les bactéries survivantes en détruisant tous les bactériophages présents.

L'animal traité par des injections répétées de bactériophage devient hypersensible à la bactérie à partir de laquelle fut préparé le bactériophage injecté. Hauduroy a montré que des lapins ayant reçu une dizaine d'injections sous-cutanées de culture lysée de staphylocoque succombent pour la plupart; des abcès multiples, à staphylocoque, sont apparus spontanément; les animaux survivants demeurent sensibilisés et sont tués par une injection d'une dose de staphylocoque qu'un animal témoin supporte parfaitement bien.

Le sérum humain contient normalement des anti-staphyphages et inhibe la lyse du staphylocoque, en milieu liquide, à une dilution d'une demi ou d'un quart. Dans certains cas de staphylococcies, ce taux est considérablement plus élevé, ce qui explique l'échec de la thérapeutique par le bactériophage. On arrive cependant, par l'auto-hémothérapie, à abaisser le taux des antiphages sanguins à une valeur normale.

Provenance du bactériophage

Son habitat normal est l'intestin des animaux (et de l'homme) où il constitue avec le colibacille, hôte constant de l'intestin, une symbiose.

Cette symbiose, qui représente un état d'équilibre entre la virulence du bactériophage et la résistance du colibacille, peut se rompre. On le constate en particulier dès qu'une bactérie étrangère est parvenue dans l'intestin: le bactériophage exalte sa virulence tout d'abord pour le colibacille qui est lysé, et ensuite pour cette bactérie nouvellement apparue, que ce soit le bacille dysentérique ou typhique ou même le vibrion cholérique.

Si le bactériophage ne manifeste pas d'emblée une virulence très grande pour le bacille pathogène, ce dernier, après avoir résisté à la lyse, donne naissance à une souche nouvelle, entièrement réfractaire. La maladie revêt dans ce cas un caractère grave et l'issue fatale en est habituellement la suite.

De l'intestin, le bactériophage peut passer dans la circulation et se retrouver en un endroit quelconque de l'organisme. On explique de cette façon la présence de staphyphage constatée maintes fois dans le pus d'abcès ou le foyer d'anciennes ostéomyélites.

Le bactériophage en thérapeutique

Provoquer la bactériophagie dans un organisme atteint d'une maladie microbienne est, en principe, aussi simple que de provoquer la lyse d'une culture bactérienne in-vitro. Il suffit, dans les deux cas, de faire arriver un bactériophage virulent au contact de la bactérie.

Un succès thérapeutique ne peut être envisagé que si le bactériophage est utilisé au début de la maladie, avant que le microbe ait occasionné des lésions organiques irréversibles. Il est évident que le bactériophage n'a d'autre action que de faire disparaître le bacille pathogène. (D'Hérelle cite des cas de peste mortels dans lesquels la thérapeutique par le bactériophage fut entreprise tardivement. Aucun bacille pesteux, cependant, ne put être isolé des organes examinés à l'autopsie.)

D'autre part, un traitement immédiat prévient l'apparition spontanée d'un bactériophage, le plus souvent peu virulent, qui n'aurait d'autre action que de rendre la bactérie réfractaire à l'action de tout bactériophage thérapeutique.

C'est en 1918 que d'Hérelle propose d'utiliser le bactériophage pour traiter des malades atteints de dysenterie. Ses premières expériences ont lieu à l'Hôpital des Enfants Malades à Paris. Quatre malades atteints de dysenterie grave absorbent chacun 2 cm³ de bactériophage antidysentérique dilués dans un décilitre d'eau. Le lendemain et chez tous les malades, le sang disparaît des selles et la guérison survient rapidement. Par la suite, d'Hérelle traite plus d'une centaine de cas semblables avec des résultats identiques. Da Costa Cruz introduit ce traitement au Brésil en 1923 et déclare, après avoir guéri plusieurs milliers de malades, que l'action du bactériophage surpasse incomparablement celle des autres médicaments. La convalescence survient 24 à 48 heures après le début du traitement. Un autre avantage de la phagothérapie est qu'il ne subsiste plus de porteurs de germes puisque le bacille disparaît très rapidement des selles des malades.

Des bactériologues russes ont pu, récemment, préparer le bactériophage antidysentérique sous forme desséchée, ce qui le rend beaucoup plus facile à conserver et à transporter. Ils l'utilisent dans la prophylaxie de la dysenterie avec de très bons résultats.

Après avoir, en 1921, isolé des selles d'un convalescent un bactériophage très virulent pour le vibron cholérique, d'Hérelle fait ses premiers essais thérapeutiques dans un village des Indes, atteint par une épidémie de choléra. Les malades qui acceptent le nouveau traitement absorbent quelques cm³ de bactériophage dilués dans un peu d'eau. Ceux qui le refusent servent de témoins. Trois jours après le début du traitement, 12 des 18 témoins ont péri; un seul des 17 cas traités décède. Les essais se poursuivent, intéressant un nombre de malades de plus en plus grand. La mortalité qui variait, suivant les épidémies, de 50 à 80 % devient de 8 à 20 % pour les cas traités au bactériophage; encore faut-il remarquer que nombreux furent les malades traités tardivement. Le pourcentage des échecs eût certainement été beaucoup plus faible si tous les cas avaient pu recevoir le bactériophage dans les premières heures de la maladie (le choléra tue parfois en moins d'un jour).

Pendant la dernière guerre, Ermolyeva et Yakobson ont repris, en Russie, l'étude du cholérage et l'ont appliqué à la prophylaxie du choléra en le mélangeant simplement à l'eau de boisson.

Ces deux auteurs affirment que le bactériophage est le seul moyen d'empêcher la propagation d'une épidémie.

Dans la thyphoïde, la phagothérapie donne des résultats moins nets. Cela tient au fait qu'il est difficile d'obtenir un typhophage virulent à la fois pour toutes les souches de bacilles d'Eberth qu'on rencontre.

D'autre part, en raison de la longue durée d'incubation de la fièvre typhoïde, la thérapeutique est entreprise le plus souvent à un stade où un bactériophage peu virulent est apparu spontanément chez le malade, rendant le bacille résistant à la lyse.

Hauduroy, en 1922, enregistre 4 succès pour 10 cas traités. Alessandrini et Doria, deux ans plus tard, obtiennent 9 guérisons pour un total de 18 malades. Ces deux auteurs ont utilisé l'injection intra-veineuse redoutée à juste titre à cause du choc qu'elle provoque. Mikelhadzé, à Tiflis, affirme que l'injection intra-veineuse est supportée pour autant que le malade n'a pas dépassé le premier septénaire de sa maladie; plus tard, le trai-

tement est inopérant ou alors si mal supporté qu'il est préférable de s'en abstenir.

C'est d'Hérelle encore qui isole le premier bactériophage antipesteux. Il l'applique pour la première fois en 1925, des cas de peste s'étant déclarés dans l'équipage d'un navire, au port d'Alexandrie. Tous les cas traités guérissent en trois jours, les bubons cicatrisent à une allure qu'on n'avait jamais constatée lors du traitement par le sérum.

Couvy répète à Dakar les expériences de d'Hérelle et en comptant tous les cas, même ceux qui furent traités sub finem, enregistre une mortalité de 26 % alors qu'elle est de 65 % pour les malades traités par le sérum antipesteux.

Le coliphage est introduit dans la thérapeutique des infections urinaires par Hauduroy en 1922.

Dans ces maladies, il est indiqué, pour assurer un contact direct et rapide de la bactérie pathogène avec le bactériophage, d'introduire celui-ci directement dans la vessie et les bassinets. A la suite de ce traitement, les urines deviennent stériles et, dans les cas favorables, la fièvre et les douleurs cessent au bout d'un ou deux jours. Ce sont les infections urinaires aiguës et récentes qui réagissent le mieux au traitement. Les cas chroniques sont pour la plupart réfractaires.

Pendant la dernière guerre, le bactériologue russe Zaeva est parvenu à isoler un bactériophage virulent pour chacun des germes de la gangrène gazeuse. Les expériences sur l'animal ayant été concluantes, ce mélange de bactériophages a été utilisé dans le traitement des plaies de guerre. Les chirurgiens qui l'ont employé, l'injectaient mélangé à du staphyphage et à du streptophage, en même temps que la solution anesthésiante. Si l'intervention avait lieu en narcose, l'injection se faisait dans les muscles à proximité de la plaie.

Ce traitement fut appliqué dans tous les postes chirurgicaux de l'armée russe. Les plaies ainsi traitées cicatrisèrent plus rapidement que celles auxquelles on n'appliqua que le traitement chirurgical courant. D'autre part, pour l'ensemble des cas, la mortalité par gangrène gazeuse ne dépassa pas 4 pour 10 000.

Le Staphyphage

Il provient, comme toutes les autres races de bactériophage, d'une culture microbienne (dans le cas particulier de staphylocoque doré) lysée par un phage de grande virulence puis filtrée et tyndallisée.

Il se présente comme le bouillon de culture, limpide, stérile, d'un pH. voisin de celui du sang. On le conserve en ampoules de 2 à 10 cm³ (1).

Injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire il ne produit aucune réaction appréciable locale ni générale. Nous avons renoncé à l'injection intra-veineuse en raison du choc consécutif, dû vraisemblablement à la présence de peptone dans le bouillon initial.

Les injections se font à la dose moyenne de 2 cm³ et sont répétées au besoin pendant deux ou trois jours.

Il est rigoureusement contre-indiqué de poursuivre les injections plus longtemps en raison de la sensibilisation qui s'ensuivrait et des graves dangers qu'elle suppose.

Dans quelques cas, nous apportons le bactériophage au niveau même du foyer infecté, au moyen de canules mousses, de compresses, ou, si le foyer est profond, par injection directe, après soustraction de pus.

Il va sans dire que tous les instruments doivent être stériles et débarrassés de toute trace d'antiseptique dont l'action sur le bactériophage serait néfaste. La préparation, conservée en ampoules garde son activité plusieurs années. Nous avons cependant constaté, pour le staphyphage dont nous nous sommes servi,

(1) Le professeur Hauduroy a préparé le bactériophage dont nous nous sommes servi et l'a très obligeamment mis à notre disposition, ainsi que les milieux de culture nécessaires à nos analyses bactériologiques.

une diminution puis une perte totale de virulence après deux ans de conservation.

Chaque fois que le staphylocoque peut être isolé de l'organisme malade, nous vérifions in-vitro la virulence du staphyphage que nous nous proposons d'employer. Nous renonçons, évidemment, à la phagothérapie si la lyse ne se produit pas. Cet essai préalable exige un délai d'au moins vingt-quatre heures.

Si la lésion est inaccessible ou que l'urgence empêche l'essai de lyse préalable, nous employons néanmoins le staphyphage sans pouvoir préjuger du résultat. Nous n'avons rencontré que 7 souches résistantes sur plus de 150 staphylocoques examinés.

La cause la plus fréquente des échecs de la phagothérapie nous paraît être la présence dans le sang d'anticorps spécifiques, inhibant la lyse, comme nous venons de le voir. Le taux de ces anti-phages sanguins peut diminuer dans une certaine mesure, à la suite d'auto-hémothérapie. L'hyperglycémie, facteur aggravant de toute staphylococcie, doit être traitée préalablement par l'insuline.

Nous assistons, grâce à la phagothérapie, à une surprenante évolution des staphylococcies : la disparition rapide des douleurs est le phénomène le plus frappant; souvent, en 24 heures et même moins, un furoncle, une mastite qui tourmentent un malade deviennent indolores. En même temps, nous remarquons une nette régression des phénomènes inflammatoires généraux et locaux: la fièvre tombe, la tuméfaction d'un abcès en formation diminue, l'induration d'un phlegmon profond régresse, l'hyperémie cutanée accompagnant un foyer infectieux s'efface.

Le plus souvent l'abcès avorte et se résorbe sans laisser de traces, ce qui représente un gros avantage, dans la mastite en particulier. Les furoncles du nez et de la lèvre qui défigurent ceux qui en sont atteints ne sont pour ainsi dire plus visibles deux à trois jours après le début du traitement.

Si une collection purulente existe déjà au moment où le traitement est entrepris, la lésion bien qu'indolore évolue le plus souvent jusqu'à la suppuration. L'aspect de la sécrétion est alors très particulier, beaucoup plus fluide, beaucoup plus séreux que celui du pus banal à staphylocoque. C'est dans les cas d'anthrax surtout que ce changement est frappant. Un à deux jours après l'application locale de bactériophage, la lésion se déterge et présente un fond rouge et propre où le tissu de granulation apparaît.

La guérison, lorsqu'elle se produit, est rapide, la bactériophagie obéissant pour ainsi dire à la loi du tout ou rien. Nous

ne considérons pas comme succès thérapeutiques les guérisons survenant dix à quinze jours après le début du traitement. Là, sans doute, d'autres facteurs sont intervenus et la guérison s'est faite indépendamment de l'action du bactériophage.

Si en trois ou quatre jours aucune amélioration ne s'est manifestée, nous passons sans hésitation à une autre thérapeutique.

À l'exception des treize premiers, tous les cas que nous allons rapporter ont été traités en salle de consultation.

Nous avons éliminé de notre statistique les cas où le staphylocoque était accompagné d'autres germes pathogènes. À trois reprises, nous avons enregistré une suite d'échecs dans des cas où nous n'avions pu isoler le staphylocoque en cause et examiner au préalable son comportement vis-à-vis du bactériophage. Ces échecs étaient dus à une diminution de virulence du staphyphage que nous avions en stock, survenue assez brusquement, comme nous l'avons vérifié par la suite; ce bactériophage, en effet, ne lysait pas des souches de staphylocoque qu'un bactériophage frais attaquait parfaitement bien. Ces cas, bien entendu, ne figurent pas dans notre statistique.

Observations

- 1) B. Bernard, 11 mois, est opéré d'une hernie inguinale. Trois jours après, une infection de la plaie opératoire se développe et s'accompagne d'une forte fièvre.

L'examen bactériologique des sécrétions de la plaie montre la présence de staphylocoque lysable.

L'injection de 2 cm³ de staphyphage dans la plaie est suivie, le même jour, de la chute de la température, tandis que l'écoulement purulent tarit le surlendemain.

- 2) M. Célestine souffre d'un phlegmon de la cuisse que nous supposons causé par le staphylocoque.

L'injection sous-cutanée de 3 cm³ de staphyphage, répétée le lendemain, fait rapidement tomber la fièvre; le phlegmon guérit en trois jours.

- 3) R. Alphonse souffre d'un traumatisme grave de l'avant-bras. La plaie, excisée et suturée, présente 4 jours plus tard, des signes évidents d'infection.

Dans la plaie se trouve du staphylocoque lysable.

Les fils de suture sont enlevés et la plaie est lavée au staphyphage. Les phénomènes inflammatoires diminuent fortement dès le surlendemain et la suppuration cesse le troisième jour.

- 4) S. Georgette est atteinte d'hydrosadénites depuis dix jours. La température se maintient constamment aux environs de 39 degrés centigrades. L'injection sous-cutanée de 3 cm³ de staphyphage, répétée le lendemain, est suivie de la disparition de tous les abcès.

- 5) B. René présente un phlegmon du dos de la main.

L'examen bactériologique montre la présence de staphylocoque lysable.

Le seul traitement consiste en une série de trois injections sous-cutanées de 2 cm³ de staphyphage. Les douleurs et l'enflure de la main diminuent le second jour du traitement et la guérison est complète une semaine après.

- 6) J. Marie souffre d'hydrosadénites.

Le pus d'un des abcès contient du staphylocoque lysable.

Deux injections de staphyphage font disparaître l'affection en deux jours.

- 7) T. Xavier est atteint de pyodermie de la région mentonnière (sycosis).

Le pus contient du staphylocoque lysable.

Quatre jours de traitement local et général au staphyphage guérissent la dermatose.

- 8) H. Marie souffre d'une mastite puerpérale; la température atteint 40 degrés centigrades.

Après deux injections sous-cutanées de staphyphage, la température tombe brusquement et l'abcès du sein se résorbe.

- 9) B. Céline présente, à la suite d'une injection intramusculaire, un phlegmon de la fesse.

Par une petite incision pratiquée à travers les tissus infiltrés, nous recueillons quelques gouttes de sang dont la culture donne naissance à des colonies de staphylocoques lysables.

Le traitement consiste uniquement en une série de 3 injections sous-cutanées de staphyphage. La température tombe le troisième jour et le phlegmon disparaît.

- 10) L. Adèle entre en clinique atteinte de septicémie staphylococcique consécutive à un furoncle. L'état de la malade est grave, il y a déjà une profonde atteinte cardio-vasculaire. (La pénicilline n'existait pas au moment de cette observation.)

Deux injections sous-cutanées de 4 cm³ de staphyphage n'empêchent pas l'issue fatale.

La ponction de l'articulation de la hanche pratiquée après la mort permet de recueillir un peu de liquide dont

la culture donne naissance à des colonies de staphylocoques lysables.

- 11) P. Alexis souffre de pyodermie du cuir chevelu.

L'examen du pus révèle la présence de staphylocoque lysable.

La dermatose guérit en 4 jours, à la suite de deux injections sous-cutanées de staphyphage.

- 12) H. Adèle souffre d'une mastite puerpérale évoluant depuis plusieurs jours et qui va en s'aggravant en dépit de l'incision d'un foyer purulent.

Dans le pus se trouve du staphylocoque lysable.

Après trois injections sous-cutanées de staphyphage, la température tombe et l'infiltration du sein disparaît progressivement.

- 13) C. Rose présente simultanément une pleurésie exsudative et une mastite puerpérale.

Le traitement est identique à celui du cas précédent. L'évolution de la mastite est pareille: disparition des douleurs en deux jours et diminution consécutive de l'infiltration de la glande malade.

- 14) F. Maurice souffre d'un furoncle du nez. L'affection en est à ses débuts.

L'injection sous-cutanée de 8 cm³ de staphyphage, répétée le lendemain, arrête l'évolution du furoncle qui disparaît en trois jours.

- 15) C. Edouard souffre d'un phlegmon du dos de la main.

Une seule injection de 8 cm³ de staphyphage faite en bordure du phlegmon est suivie, dès le lendemain, de la cessation des douleurs et le phlegmon se résorbe en quelques jours.

- 16) P. Roger est atteint d'un furoncle de la nuque depuis 3 jours. Le sommet de la lésion porte une goutte de sérosité où l'examen révèle la présence de staphylocoque lysable.

Le traitement consiste en une seule injection de 10 cm³ de staphyphage.

Le lendemain les douleurs cessent et le furoncle se résorbe sans suppurer.

- 17) R. Claudine souffre d'un furoncle du conduit auditif, au stade de suppuration et accompagné d'une adénite rétro-auriculaire.

Le pus contient du staphylocoque lysable. Malgré l'injection sous-cutanée de 7 cm³ de staphyphage, l'adénite évolue et suppure; dans le pus se retrouve du staphylocoque lysable.

- 18) D. Charles est atteint d'un panaris osseux de la phalange unguéale du pouce.

Le pus contient du staphylocoque lysable. L'application locale de pénicilline ne modifie pas la suppuration et ne fait pas disparaître le staphylocoque des sécrétions de la plaie. Par contre l'instillation de staphyphage dans le foyer infecté fait tarir la sécrétion en deux jours et entraîne la guérison.

- 19) W. Hans présente, à la suite d'une plaie infectée du genou, une volumineuse adénite inguinale, accompagnée d'un état fébrile.

Dans les sécrétions de la plaie se trouve du staphylocoque lysable.

Une seule injection de 2 cm³ de staphyphage à proximité immédiate de l'adénite la fait disparaître en deux jours, tandis que la plaie devient indolore et que la fièvre tombe.

- 20) O. Lucie souffre d'orgelets depuis deux mois.

Le pus, prélevé dans un des abcès, contient du staphylocoque lysable.

La poussée d'orgelets disparaît sitôt après une série d'injections de staphyphage (trois fois 0,5 cm³ par voie sous-cutanée).

- 21) W. Louis souffre depuis trois jours d'un anthrax de la nuque atteignant 4 cm. de diamètre.

Dans le pus se trouve du staphylocoque lysable.

Le staphyphage est injecté en pleine masse nécrosée, à la dose de 2 cm³ pendant deux jours.

Les douleurs cèdent le lendemain de la première injection, le suintement purulent tarit le surlendemain et l'anthrax se résorbe en 5 jours.

- 22) C. Hélène est atteinte d'un furoncle de la lèvre supérieure; le sommet de la lésion porte un point blanchâtre d'où nous prélevons un peu de sérosité: il s'y trouve du staphylocoque lysable.

Le traitement consiste en injections sous-cutanées et en instillations de staphyphage dans le furoncle, répétées pendant trois jours consécutifs.

Les douleurs et l'œdème labial diminuent le second jour du traitement et le furoncle disparaît en 3 jours.

- 23) M. Raymond souffre depuis trois jours d'un furoncle de l'aile du nez.

L'examen y révèle la présence de staphylocoque lysable.

L'administration sous-cutanée de staphyphage pendant deux jours ne modifie pas l'allure de la maladie; par contre, l'injection dans le furoncle de 0,2 cm³ est suivie, 7 heures après, de la sédation complète des douleurs. Le furoncle se résorbe en deux jours.

- 24) C. Louis: il s'agit d'une affection identique à celle du cas précédent.

Le staphyphage est injecté uniquement dans le furoncle à la dose de 0,2 cm³, répétée le lendemain; à ce moment les douleurs cessent. Le furoncle se résorbe quatre jours plus tard, sans aucune suppuration.

- 25) F. Fritz est atteint d'un phlegmon du dos de la main, traité sans succès, pendant quatre jours, par des sulfamidés et des compresses d'alcool.

Une seule injection de 1 cm³ de staphyphage en bordure de la zone d'œdème entraîne une rapide amélioration de l'affection qui guérit en trois jours.

- 26) K. Rodolphe souffre d'un phlegmon du bras consécutif à une injection médicamenteuse.

Le pus contient du staphylocoque lysable. La phagothérapie locale et générale ne paraît pas influencer le phlegmon dont l'évolution se poursuit pendant deux semaines encore.

- 27) D. Pierre est atteint d'un panaris périunguéal.

Malgré l'extirpation de l'ongle, cinq jours auparavant, la suppuration persiste, provenant de la matrice de l'ongle.

Dans le pus se trouve du staphylocoque lysable.

L'application locale de staphyphage fait cesser la suppuration en un jour et guérit du même coup l'affection du doigt.

- 28) R. Claudine est atteinte d'un furoncle au front évoluant depuis trois jours.

L'injection, dans le furoncle, de 0,5 cm³ de staphyphage est suivie, dès le lendemain, de la disparition définitive des douleurs. Quatre jours plus tard, la lésion fluctue; dans le pus se trouve du staphylocoque lysable.

- 29) D. Charles a depuis 4 jours un furoncle nasal, accompagné d'un état subfébrile.

L'injection de 0,5 cm³ de staphyphage au sein même de la lésion est suivie, dès le lendemain de la disparition des douleurs. Le furoncle a disparu deux jours plus tard.

- 30) P. Fred. souffre d'un phlegmon du dos de la main dont l'agent est un staphylocoque lysable.

L'injection, en deux endroits voisins du phlegmon de 4 cm³ de staphyphage entraîne, le même jour, la cessation des douleurs. Une urticaire généralisée se développe simultanément.

Le phlegmon guérit en quelques jours.

- 31) B. Louis présente depuis un jour un furoncle à la cuisse. Le staphyphage est injecté en bordure de la zone congestive, à la dose de 7 cm³.

Les douleurs disparaissent le lendemain et le furoncle se résorbe sans suppuration.

- 32) H. Paul est atteint depuis plus d'une semaine de furonculose; plusieurs petits abcès évoluent à la région cervicale et contiennent du staphylocoque lysable.

Une seule injection sous-cutanée de 1 cm³ de staphyphage à proximité immédiate d'une lésion fait cesser l'évolution de la furonculose.

- 33) M. Claudine souffre depuis deux jours d'une otite externe accompagnée d'une adénite pré-auriculaire.

Les douleurs et l'adénite disparaissent un jour après l'injection sous-cutanée de 2 cm³ de staphyphage.

- 34) C. Emile présente un anthrax du mollet atteignant la dimension d'une paume de main et évoluant depuis quatre jours.

Le pus prélevé contient du staphylocoque lysable.

Pendant trois jours consécutifs, nous pratiquons une injection sous-cutanée de 10 cm³ de staphyphage à proximité de l'anthrax.

Les douleurs cessent le lendemain de la première injection tandis que l'anthrax diminue de volume et se nettoie. La suppuration tarit trois jours plus tard.

- 35) B. Edgar souffre d'une plaie infectée au pied, accompagnée d'une forte réaction lymphangitique et ganglionnaire.

L'examen de la sécrétion de la plaie montre qu'il s'agit de staphylocoque lysable.

Nous injectons 10 cm³ de staphyphage dans le trajet de la lymphangite. Le lendemain, les douleurs, l'œdème du pied et la lymphangite ont disparu.

- 36) B. Adèle souffre d'un orgelet qu'accompagne une adénite pré-auriculaire.

Une seule injection de 10 cm³ de staphyphage dans le panicle adipeux fessier est suivie, dès le lendemain, de la diminution de l'œdème palpébral, de l'adénite et des douleurs. L'orgelet disparaît un jour plus tard sans avoir suppuré.

- 37) P. Jeanne se trouve en traitement pour un panaris de l'index, incisé et drainé 5 jours auparavant. Le doigt reste extrêmement douloureux et tuméfié, la suppuration se maintient, très abondante.

L'examen montre qu'il s'agit de staphylocoque lysable.

L'instillation de staphyphage dans les orifices de drainage fait tarir la suppuration en deux jours. La tuméfaction du doigt et les douleurs cessent en même temps.

- 38) R. Marcel souffre depuis quatre jours d'un furoncle à l'avant-bras. La phagothérapie n'empêche pas l'évolution de l'abcès que nous incisons deux jours plus tard et qui contient du staphylocoque lysable.

- 39) P. Christiane présente une mastite puerpérale au début. Les phénomènes douloureux disparaissent le lendemain d'une injection de 10 cm³ de staphyphage. L'infiltration inflammatoire se résorbe en quatre jours.

- 40) C. René est atteint depuis deux jours d'un furoncle de l'aile du nez.

Douze heures après l'injection de staphyphage, (10 cm³ sous-cutanés), les douleurs ont disparu. La tuméfaction du nez diminue le même jour.

- 41) R. François souffre depuis quatre jours d'un orgelet qui disparaît 48 heures après une seule injection de 10 cm³ de staphyphage.

- 42) J. Charles se plaint depuis plusieurs jours d'un furoncle de l'aile du nez.

Les douleurs cessent rapidement après une injection

sous-cutanée de 10 cm³ de staphyphage. La suppuration se produit deux jours plus tard.

- 43) C. René présente un furoncle semblable mais tout au début de son évolution. Il guérit sans suppurer deux jours après l'injection de 7 cm³ de staphyphage.

- 44) D. Marie souffre d'une mastite puerpérale qui vient de commencer. Le sein est douloureux et porte un nodule inflammatoire déjà nettement perceptible à la palpation. La température axillaire atteint 39,8 degrés centigrades.

Une seule injection sous-cutanée de 8 cm³ de staphyphage entraîne une guérison rapide: la fièvre et les douleurs cessent en 24 heures, l'infiltration du sein se résorbe entièrement en quatre jours.

- 45) H. Daniel est atteint depuis quatre jours d'un furoncle de l'avant-bras. La phagothérapie n'empêche pas la lésion d'évoluer jusqu'à la suppuration. L'examen révèle la présence de staphylocoque lysable.

- 46) P. Gladys souffre depuis plusieurs jours d'un anthrax de l'épaule. Le pus contient du staphylocoque lysable.

L'injection, en pleine substance nécrosée, de 4 cm³ de staphyphage est suivie, dès le lendemain, d'une très nette modification de l'anthrax, beaucoup moins douloureux et proéminent. La lésion se nettoie complètement en deux jours.

- 47) S. Odette est atteinte d'une mastite puerpérale en plein développement et dont la phagothérapie ne permet pas d'empêcher l'évolution.

L'abcès est incisé six jours plus tard et contient du staphylocoque lysable.

- 48) D. Rose présente un cas analogue mais tout au début de son évolution. La palpation du sein malade permet de déceler un nodule inflammatoire douloureux; la température axillaire atteint 39 degrés centigrades. Douze heures après l'injection sous-cutanée de staphyphage (10 cm³) la malade remarque que les douleurs diminuent. La palpation nous permet de suivre, de jour en jour, la résorption de la mastite.

- 49) A. Jean se plaint depuis un jour d'un furoncle de l'aile du nez. Malgré la phagothérapie, le furoncle se développe et suppure. L'examen bactériologique met en évidence la présence de staphylocoque lysable.

- 50) P. Gladys (voir obs. 46) est atteinte depuis un an de furonculose. Depuis le traitement d'un anthrax, par le staphyphage, il y a six semaines, la malade remarque une nette modification de sa maladie ; les furoncles qui apparaissent ne grossissent plus et se résorbent sans suppurer. La furonculose n'en persiste pas moins.
- Après une cure d'auto-hémothérapie, dans le but d'abaisser le taux des antiphages sanguins, nous traitons un furoncle nouveau par une injection unique de 1 cm³ de staphyphage, poussée à proximité. La lésion cesse d'être douloureuse et se résorbe. L'observation ultérieure de la malade pendant plusieurs mois nous montre que la furonculose n'est pas définitivement guérie.
- 51) Nous constatons qu'un furoncle se développe à notre avant-bras droit et qu'il progresse malgré l'application de compresses d'alcool.
- Le staphyphage est injecté, à la dose de 2 cm³, à la périphérie du furoncle. Ce dernier est déjà moins douloureux le lendemain et se résorbe sans suppurer en trois jours.
- 52) J. Isabelle souffre d'un orgelet. Le traitement par le bactériophage n'a pratiquement aucune influence et l'orgelet se développe puis crève quatre jours plus tard.
- Le pus contient du staphylocoque lysable.
- 53) R. Armand porte à la nuque un furoncle dont l'apparition remonte à trois jours.
- L'injection de 2 cm³ de staphyphage en bordure du furoncle calme les douleurs dès le lendemain et fait disparaître l'abcès en formation.
- 54) S. Franco a depuis trois jours un orgelet.
- Une seule injection de 0,3 cm³ de staphyphage poussée sous l'épiderme de la paupière malade entraîne la disparition de l'orgelet en deux jours.
- 55) C. Georgette souffre d'un abcès tubéreux de l'aisselle. L'injection de 2 cm³ de staphyphage à proximité de l'hydrosadénite est suivie, dès le lendemain, de la disparition des douleurs et de la diminution de la tuméfaction axillaire. L'abcès se résorbe sans suppurer.
- 56) E. Louise souffre depuis quatre jours d'un furoncle de l'aile du nez. L'œdème de voisinage atteint les paupières, la température est subfébrile.

- Le traitement consiste en une seule injection de 0,3 cm³ de staphyphage, faite sous la peau du vestibule nasal.
- Le lendemain, l'œdème a diminué ainsi que les douleurs. Le surlendemain le furoncle a disparu.
- 57) P. René se plaint d'un furoncle apparu il y a deux jours à la cuisse. Le diamètre de la surface congestive atteint 6 cm. Le staphyphage est injecté dans cette zone d'hyperémie.
- Le lendemain, les douleurs diminuent, la tuméfaction disparaît et le furoncle guérit sans suppurer.
- 58) W. Louis présente un furoncle de la fesse, d'un diamètre de 8 cm. accompagné d'une volumineuse adénite inguinale et d'un état fébrile.
- L'injection de 2 cm³ de staphyphage, de part et d'autre du furoncle, est suivie dès le lendemain de la diminution des douleurs et de l'adénite ; le furoncle guérit en trois jours.
- 59) P. Pierre : est un cas identique au précédent.
- Une seule injection de bactériophage fait disparaître le furoncle en trois jours.
- 60) P. Lina souffre d'un orgelet à la paupière supérieure droite.
- Les douleurs cessent vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de cm³ de staphyphage. L'orgelet se résorbe en deux jours.
- 61) L. Marie présente une mastite puerpérale au début de son évolution.
- Un jour après l'injection sous-cutanée de 4 cm³ de bactériophage, les douleurs se calment et l'infiltration du sein commencé à se dissiper.
- 62) D. Aimé souffre de furonculose. Le staphylocoque isolé est lysable.
- Trois furoncles apparus il y a deux jours sont traités par le bactériophage à la dose totale de 2 cm³ injectée à proximité immédiate des abcès.
- Les furoncles se résorbent.
- 63) D. Robert est atteint d'une affection semblable.
- Elle guérit deux jours après l'injection de 0,5 cm³ de staphyphage dans l'un des furoncles.
- 64) A. Georges est atteint d'un abcès tubéreux de l'aisselle.
- L'injection de 2 cm³ de staphyphage à proximité du nodule inflammatoire le fait disparaître en deux jours.

- 65) B. Roger souffre d'une affection identique. Le même traitement est suivi des mêmes résultats: guérison de l'hydrosadénite en trois jours.
- 66) B. Jean présente un orgelet à la paupière inférieure de l'œil gauche. Le lendemain de l'injection de staphyphage (8 cm³ sous-cutanés), les douleurs et l'œdème palpébral ont disparu. L'orgelet se résorbe en deux jours.
- 67) G. Anna est en traitement pour une affection analogue. Dans ce cas, également, l'injection sous-cutanée de 2 cm³ de bactériophage est suivie d'une rapide guérison de l'orgelet.
- 68) H. Anna souffre d'un tour d'ongle de l'index. Le pus contient du staphylocoque lysable. L'administration de staphyphage par voie sous-cutanée et en compresses ne modifie pas l'allure de l'infection digitale.
- 69) M. Andrée est atteinte depuis plusieurs jours d'un furoncle au poignet.
Le staphyphage est injecté à proximité immédiate de la lésion, à la dose de 1 cm³.
Le furoncle disparaît en deux jours.
- 70) P. Henri est atteint depuis sept jours d'un anthrax au mollet.
Dans le pus se trouve du staphylocoque lysable. Le staphyphage est appliqué en instillations et en pansements dans les cavités de la lésion.
Deux jours après le début du traitement, les tissus nécrosés sont entièrement éliminés, et les douleurs ont disparu.
- 71) D. Marie souffre d'un énorme furoncle de la cuisse. La zone d'hyperémie cutanée atteint 8 cm. de diamètre. L'adénite inguinale est très douloureuse.
L'injection de bactériophage est faite en bordure du furoncle, à la dose de 2 cm³, répétée le lendemain; à ce moment la surface de la zone hyperémiée ne mesure plus que 5 cm. de diamètre, la suppuration se produit. Le pus est remarquablement fluide. Un jour plus tard, l'adénite diminue de volume et n'est plus douloureuse.
La malade ne souffrant plus, elle ne se présente plus au contrôle médical.
- 72) D. Agnès a depuis trois jours un furoncle du conduit auditif, accompagné d'une adénite pré-auriculaire douloureuse et d'œdème facial.

Un jour après l'injection sous-cutanée de 2 cm³ de staphyphage, les douleurs cessent et l'œdème disparaît.

La suppuration se produit deux jours après et l'examen du pus montre la présence de staphylocoque lysable.

- 73) C. Liliane souffre d'une hydrosadénite qui a débuté il y a plusieurs jours.
L'injection de 0,4 cm³ de bactériophage dans l'hydrosadénite ne l'empêche pas d'évoluer. La suppuration se produit le lendemain et le pus contient du staphylocoque lysable.
- 74) V. Charlotte est atteinte d'un anthrax de la nuque qui se développe depuis plusieurs jours. L'état général de la malade est particulièrement mauvais.
L'examen du pus révèle la présence de staphylocoque lysable mais avec éclosion ultérieure de colonies secondaires.
L'injection de staphyphage dans la partie nécrosée de l'anthrax n'entraîne aucune amélioration; au contraire, les symptômes généraux s'aggravent et nécessitent un traitement à la pénicilline.
- 75) F. Marie souffre d'un ongle incarné au gros orteil.
L'instillation de bactériophage dans le sillon sus-unguéal est suivie, le lendemain, de la disparition des douleurs et de la tuméfaction.
La guérison se produit sans autre intervention.
- 76) B. Jean est atteint d'hordeolosis; les orgelets se suivent presque sans interruption, deux lésions sont en plein développement.
Une seule injection de bactériophage (10 cm³ par voie sous-cutanée) arrête la poussée infectieuse. Les orgelets sont indolores le lendemain déjà et se résorbent.
- 77) C. Daniel souffre depuis quatre jours d'otite externe bilatérale.
Une des lésions suppure et contient du staphylocoque lysable.
Les douleurs causées par l'otite externe cessent un jour après l'injection sous-cutanée de 8 cm³ de bactériophage. Les conduits auditifs sont redevenus normaux quatre jours plus tard.

Statistique

Maladies	Nombre de cas	Traités	
		avec succès	sans succès
Plaies infectées	4	4	
Phlegmons	7	6	1
Hidrosadénites	6	5	1
Sycosis à staphylocoque	2	2	
Mastites aiguës	8	7	1
Furoncles	16	12	4
Furoncles de la lèvre sup. et nez	10	9	1
Otitis externes	4	3	1
Anthrax	5	4	1
Orgelets	9	8	1
Panaris	5	4	1
Septicémie	1		1
Totaux	77	64	13

Proportion des cas traités avec succès exprimée en pour cent : 83 %.

La première statistique des cas traités par le staphyphage fut publiée en 1926 par Hauduroy et ses collaborateurs, qui obtiennent dans une série de 103 cas de staphylococcies 76 % de guérisons.

Lackum, aux Etats-Unis, obtient en 1929 78 % de guérisons sur 208 cas.

En Russie, Szergienko ayant traité 4000 cas de mastite, d'ostéomyélite, de stomatite et de furonculose enregistre 80 % de succès.

Les observations les plus nombreuses sont celles de Raiga, à Paris, qui en a réuni 7215 en vingt ans. Cet auteur détermine dans chaque cas le taux des antiphages sanguins et n'utilise le bactériophage que lorsque ce taux est normal ou redevenu normal à la suite d'auto-hémothérapie. Il arrive de la sorte à une

proportion de guérisons supérieure à celle des statistiques précédentes.

Nous possédons donc, dans le bactériophage, un agent thérapeutique particulièrement actif contre le staphylocoque. Les chances de succès sont d'autant plus grandes que le traitement est entrepris plus tôt et comme le bactériophage, aux doses indiquées, n'a aucune action secondaire, nous ne devons pas hésiter à l'employer dans chaque cas, dès le diagnostic posé. La guérison se produisant toujours très rapidement, nous ne faisons pas courir au malade un grand risque au cas où nous nous trouverions en face d'un échec; nous aurions encore le temps d'adopter l'attitude thérapeutique répondant aux circonstances nouvelles.

Bibliographie

- D'Hérelle. Le Bactériophage, son rôle dans l'immunité.
D'Hérelle. Les défenses de l'organisme.
D'Hérelle. Les phénomènes de la guérison dans les maladies infectieuses.
Hauduroy. Le traitement des infections à staphylocoque par le bactériophage de d'Hérelle. (Presse médicale, 22 sept. 1926.)
Hauduroy. Le rôle du bactériophage de d'Hérelle dans la guérison de la fièvre typhoïde. (Presse médicale, 22 avril 1925.)
Hauduroy. Le cycle évolutif du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques. (Presse médicale, 9 juillet 1930.)
Hauduroy. La thérapeutique par le bactériophage. (Presse médicale, 4 février 1931.)
Hauduroy. Travaux récents sur le bactériophage de d'Hérelle. (Presse médicale 26 oct. 1946.)
Kolle-Kraus-Uhlenhuth. Handbuch der pathogenen Mikro organismen. Band I, Band IV.
Rapport de la Société suisse de microbiologie, juin 1943.
Gastinel. Conférences d'actualité sur les ultra-virus.
Bladergroen. Chimie physique médicale.
Raiga. Vingt années de phagothérapie. (La vie médicale, oct. 1948.)

Table des matières

Historique	5
Le phénomène de la bactériophagie	6
Propriétés du bactériophage	7
Provenance du bactériophage	9
Le bactériophage en thérapeutique	10
Le staphyphage	13
Observations	16
Statistique	28
Bibliographie	30