



HAL
open science

Le docteur Eugène-Louis Doyen (1859 - 1916) : un précurseur oublié en microbiologie ?

Rémi Girel-Prioton

► **To cite this version:**

Rémi Girel-Prioton. Le docteur Eugène-Louis Doyen (1859 - 1916) : un précurseur oublié en microbiologie ?. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03934441

HAL Id: dumas-03934441

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03934441>

Submitted on 11 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme universitaire Histoire de la Médecine et des Maladies. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR de Médecine

Année 2022

N° 2022-01

MÉMOIRE

POUR LE DIPLÔME UNIVERSITAIRE HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DES MALADIES

Présenté et soutenu le 17 septembre 2022

Par

Rémi GIREL-PRIOTON

Le docteur Eugène-Louis Doyen (1859-1916) :

un précurseur oublié en microbiologie ?

Enseignements dirigés par :

M. le professeur Johan PALLUD Responsable pédagogique du D.U.

M. Claude HAREL..... Coordinateur pédagogique du D.U.

Tutorat du mémoire :

M. le docteur Philippe CHARLIER Directeur du Département de la Recherche et
de l'Enseignement du Musée du quai Branly

Remerciements

À M. le docteur Philippe Charlier, Directeur du Département de la Recherche et de l'Enseignement du Musée du quai Branly - Jacques Chirac,

Pour avoir accepté d'encadrer ce mémoire et pour l'intérêt porté à mon sujet d'étude, ainsi que pour son temps, ses relectures et ses précieux conseils.

À Mme la professeure Geneviève Héry-Arnaud, Enseignant-chercheur en bactériologie à la Faculté de Médecine de Brest, Praticien hospitalier au CHRU de Brest,

Pour son aide, son temps et ses conseils dans l'interprétation actuelle des travaux réalisés par le docteur Doyen.

À M. Steeve Gallizia, Chargé de valorisation des archives patrimoniales de l'INPI,

Pour son accueil à plusieurs reprises dans les locaux de l'INPI, pour sa disponibilité, son aide et ses nombreuses recherches, ainsi que pour les documents transmis.

À Mme Sonja Poncet, Aide de collection patrimoniale du Musée d'Histoire de la Médecine,

Pour son accueil au sein du Musée d'Histoire de la Médecine, pour son aide, ses nombreuses recherches effectuées dans les archives du Musée et pour m'avoir donné accès à certains fonds inédits.

À Mme Estelle Lambert, Conservatrice au Service d'Histoire de la Santé de la Bibliothèque Interuniversitaire de Santé de Paris,

Pour son accueil au sein du Service d'Histoire de la Santé, pour son aide, ses recherches effectuées dans les collections de la Bibliothèque et pour avoir m'avoir donné accès à certains fonds non inventoriés à ce jour.

À M. François Léger, Conservateur et directeur adjoint de la bibliothèque de l'Académie Nationale de Médecine,

Pour son accueil au sein de la bibliothèque, pour son aide et ses recherches dans les fonds de la bibliothèque, ainsi que pour les différents documents transmis.

À Mme Christine Meille, Responsable des fonds historiques aux Archives municipales et communautaires de Reims,

Pour son accueil au sein des Archives, pour son aide, ses conseils et ses recherches dans les fonds des Archives, ainsi que pour les différents documents transmis.

À M. Mourad Khalfaoui, Adjoint administratif principal aux Archives communales de Bobigny,

Pour son aide, ses recherches et les informations transmises concernant l'usine de Mycolysine au 103 rue de Paris.

À M. le docteur Thanh-Tam Dinh, Pharmacien chez Bessins Healthcare,

Pour son aide, son temps et ses précisions concernant l'histoire de la société MM P. Lebeault & Cie.

À Mme Maria de Lurdes Ramos Caiado Barata, Technicienne Supérieure à la Faculté de Médecine de l'Université de Lisbonne,

Pour son aide, ses recherches et les documents transmis concernant le *XV^e Congrès International de Médecine* de Lisbonne.

À Mme Maria Mercedes Jorge García-Reyes, Responsable Process et Information spécialisée au Service d'information bibliographique de l'Université Complutense de Madrid,

Pour son aide et ses recherches concernant les publications du Dr Doyen en Espagne.

À Mme Abda Luz Osorio Rodriguez, Bibliothécaire à l'Université de Medellín en Colombie,

Pour son aide, ses recherches et l'envoi de la thèse de Luciano Restrepo Isaza consacrée au *Micrococcus neoformans*.

À ma femme,

Pour son aide, ses relectures et son soutien indéfectible.

Résumé et indexation en français

Titre du mémoire :

Le docteur Eugène-Louis Doyen (1859-1916) : un précurseur oublié en microbiologie ?

Résumé :

L'œuvre du docteur Doyen (1859-1916) dans le domaine de la microbiologie est plutôt méconnue. Pourtant, Doyen fut un des pionniers de la bactériologie tout juste naissante. Il se passionna pour l'étude du cancer et démontra l'origine bactérienne de plusieurs maladies. Dès 1885, il fut un des premiers partisans de l'origine infectieuse de certains cancers, et chercha à développer des sérums et vaccins à partir d'une bactérie qu'il identifia dans les tumeurs, le *Micrococcus neoformans*. Il proposa l'une des premières méthodes de séro-diagnostic du cancer en 1905. Ses recherches aboutirent à une méthode de traitement combinant intervention chirurgicale et spécialités pharmaceutiques, dont il fut rapporté qu'elle donna de bons résultats contre les cancers de l'estomac. En 1897, il publia un des premiers atlas de microbiologie illustré, puis réalisa des microphotographies en couleur et fit des essais de cinématographie à l'ultra-microscope. Au début de la Première Guerre mondiale, ses recherches sur les plaies de guerre confirmèrent l'origine bactérienne de la gangrène gazeuse. Doyen établit également sa propre théorie relative au renforcement des défenses immunitaires qui se traduit par le développement de spécialités pharmaceutiques : la Staphylase, le Sérum anti-staphylococcique, la Mycolysine et ses dérivés, ainsi que le Protéol. Si Doyen jouissait d'une très grande notoriété de son vivant (Proust, Colette, Académies...), son œuvre dans le domaine de la microbiologie fut sans doute en partie oubliée suite à des controverses qui entachèrent sa crédibilité. Au regard des avancées médicales modernes, son œuvre semble devoir être réhabilitée : il réalisa les premiers travaux significatifs d'isolement d'une bactérie à partir de tumeurs, et ses essais de vaccination pourraient s'interpréter de nos jours comme étant les premiers essais d'immunothérapie non spécifique contre le cancer. Doyen peut ainsi être considéré comme un précurseur oublié en microbiologie.

Mots clés français (fMeSH) :

[histoire de la médecine ; microbiologie ; bactériologie ; anthropologie médicale ; oncologie médicale]
Eugène-Louis Doyen, précurseur, cancer, spécialité pharmaceutique, thérapeutique

Forme ou Genre (fMeSH) :

Dissertation universitaire

Résumé et indexation en anglais

Title:

Doctor Eugène-Louis Doyen (1859-1916): a forgotten precursor in microbiology?

Abstract:

The work of doctor Doyen (1859-1916) in microbiology is rather unknown. However, Doyen was one of the pioneers of bacteriology, which was just emerging at the time. He was passionate about the study of cancer and he demonstrated the bacterial origin of several diseases. At the beginning of 1885, he was one of the first proponents of the infectious causes of some cancers, and sought to develop serums and vaccines from a bacterium he identified in tumours, the *Micrococcus neoformans*. He proposed one of the first serological test for cancer in 1905. His research led to a new method of cancer treatment combining surgical intervention and the use of pharmaceutical specialties, which had been reported to give good results against stomach cancer. In 1897, he published one of the first illustrated atlas of microbiology, thereafter he took colour photomicrographs and made some of the first cinematographic tests using an ultramicroscope. In the early stages of the First World War, his research on war wounds confirmed the bacterial origin of gas gangrene. Doyen also provided his own theory concerning the strengthening of immune defences, which had led to the development of his pharmaceutical specialties: Staphylase, Anti-staphylococcal serum, Mycolysine and its derivatives, as well as Protéol. If Doyen had a great reputation during his lifetime (Proust, Colette, Academies...), his work in microbiology was probably partly forgotten because of some controversies which have affected his credibility. In light of modern medical progress, his work should be to be rehabilitated: he performed the first significant isolation attempts of a bacterium from tumours, and his vaccination trials could be interpreted nowadays as the first non-specific immunotherapy experiments against cancer. Doyen can thus be considered as a forgotten precursor in microbiology.

English keywords (MeSH):

[history of medicine ; microbiology ; bacteriology ; anthropology, medical ; medical oncology]

Eugène-Louis Doyen, precursor, cancer, pharmaceutical speciality, therapeutics

Publication type (MeSH):

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- °C : degré Celsius
- µm : micromètre
- APHP : Assistance Publique Hôpitaux de Paris
- BIU : Bibliothèque Inter-Universitaire
- BnF : Bibliothèque nationale de France
- c.c. : centimètre cube
- CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- cl : centilitre
- d. : droite
- D.U. : Diplôme Universitaire
- Dr : docteur
- g. : gauche (ou) gramme
- h : heure
- HHV-8 : *Human HerpesVirus 8*
- HTLV : *Human T Lymphotropic Virus*
- Ibid. : *Ibidem*
- Id. : *Idem*
- IGN : Institut national de l'information géographique et forestière (anciennement Institut Géographique National)
- INPI : Institut National de la Propriété Industrielle
- M. : Monsieur
- MeSH : *Medical Subject Headings*
- fMeSH : *french Medical Subject Headings*
- mg : milligramme
- Mlle : Mademoiselle
- MM. : Messieurs
- Mme : Madame
- n.p. : non précisé
- n° : numéro
- s.d. : sans date
- UFR : Unité de Formation et de Recherche

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
RÉSUMÉ ET INDEXATION EN FRANÇAIS.....	7
RÉSUMÉ ET INDEXATION EN ANGLAIS.....	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	13
1. LA NAISSANCE DE LA MICROBIOLOGIE ET SON IMPACT.....	15
1.1. LA NAISSANCE DE LA MICROBIOLOGIE	15
1.2. L'APPLICATION DE L'ANTISEPSIE EN MÉDECINE	16
1.3. LA DÉCOUVERTE DE MALADIES CAUSÉES PAR DES MICRO-ORGANISMES	17
1.4. LA NAISSANCE DE L'ASEPSIE ET DES « MICROBES ».....	18
2. LES ÉTUDES MÉDICALES D'EUGÈNE DOYEN (1877-1885).....	19
2.1. L'ÉCOLE PRÉPARATOIRE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS (1877-1881)	19
2.2. L'EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS (1881)	21
2.3. L'INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS (1882-1885)	22
2.3.1. <i>L'étude de la suppuration et des septicémies auprès de Lucas-Championnière.....</i>	<i>22</i>
2.3.2. <i>Un choix de carrière multidisciplinaire qui déplit à Pasteur</i>	<i>23</i>
2.3.3. <i>L'antisepsie des plaies dans les cliniques allemandes.....</i>	<i>24</i>
2.3.4. <i>Les premières cultures de staphylocoques.....</i>	<i>25</i>
2.3.5. <i>L'observation du bacille tuberculeux.....</i>	<i>26</i>
2.3.6. <i>Les travaux de Doyen sur le bacille virgule du choléra</i>	<i>27</i>
3. LE DR DOYEN ET LA BACTÉRIOLOGIE À REIMS (1885-1895).....	31
3.1. L'ARRIVÉE À L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE REIMS	31
3.2. LES CONFÉRENCES DE BACTÉRIOLOGIE	31
3.3. LA CRÉATION DU PREMIER LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE.....	32
3.3.1. <i>Le bureau d'hygiène de Reims.....</i>	<i>32</i>
3.3.2. <i>L'établissement d'un laboratoire privé de bactériologie</i>	<i>33</i>
3.3.3. <i>Les recherches de bactériologie de Doyen à Reims.....</i>	<i>35</i>
4. LA PHOTOGRAPHIE ET LE CINÉMATOGRAPHE APPLIQUÉS À LA MICROBIOLOGIE	37
4.1. LA MICROPHOTOGRAPHIE : LA COLLABORATION DOYEN-ROTHIER À REIMS	37
4.2. L'ATLAS DE MICROBIOLOGIE DU DR DOYEN	39
4.3. LA PHOTOGRAPHIE ET LA CINÉMATOGRAPHIE À L'ULTRA-MICROSCOPE.....	40
4.3.1. <i>L'invention de l'ultra-microscope</i>	<i>41</i>

4.3.2.	<i>Les observations du Dr Doyen à l’ultra-microscope</i>	41
4.4.	LA MICROPHOTOGRAPHIE EN COULEUR SUR PLAQUE AUTOCHROME	44
5.	LES TRAVAUX DU DR DOYEN SUR L’ORIGINE INFECTIEUSE DES CANCERS	47
5.1.	L’ORIGINE MICROBIENNE DU CANCER ÉVOQUÉE À TRAVERS LE MONDE (1882-1896)	47
5.2.	LES RÈGLES DE KOCH (1883)	49
5.3.	LES PREMIERS TRAVAUX DE DOYEN SUR L’ORIGINE INFECTIEUSE DU CANCER (1885)	50
5.4.	LE <i>MICROCOCCUS NEOFORMANS</i> (1901)	51
5.4.1.	<i>Les caractéristiques du Micrococcus neoformans</i>	51
5.4.2.	<i>La culture du Micrococcus neoformans</i>	53
5.4.3.	<i>La reconnaissance du Micrococcus neoformans par Calmette et Metchnikoff</i>	54
5.4.4.	<i>L’inoculation du Micrococcus neoformans aux animaux</i>	56
5.5.	LA RECHERCHE DE SÉRUMS ET DE VACCINS CONTRE LE CANCER	60
5.5.1.	<i>Les avancées dans le domaine de l’immunité (1880-1910)</i>	60
5.5.2.	<i>Les sérums, vaccins et spécialités du Dr Doyen contre le cancer</i>	62
5.6.	LE SÉRO-DIAGNOSTIC DU CANCER PAR LE <i>MICROCOCCUS NEOFORMANS</i>	70
5.6.1.	<i>Les premiers essais de séro-diagnostic (1905)</i>	70
5.6.2.	<i>Une nouvelle méthode de séro-diagnostic (1908)</i>	70
5.6.3.	<i>La vérification de la méthode de Doyen à l’Institut Pasteur (1913)</i>	71
5.7.	L’ÉLECTRO-COAGULATION POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS ACCESSIBLES	73
5.7.1.	<i>La méthode de la voltaïsation bipolaire du Dr Doyen (1907)</i>	73
5.7.2.	<i>La méthode d’électro-coagulation thermique du Dr Doyen (1910)</i>	74
5.8.	CONCLUSIONS DES TRAVAUX DU DR DOYEN SUR LE CANCER	75
6.	LA MISE AU POINT D’UNE NOUVELLE POUDRE ANTISEPTIQUE : LE PROTÉOL	77
6.1.	L’INTÉRÊT DE DOYEN POUR LES POUDRES ANTISEPTIQUES	78
6.2.	L’INVENTION DU PROTÉOL	79
6.3.	LA COMMERCIALISATION DU PROTÉOL	80
6.4.	UTILISATION DU PROTÉOL PAR SES CONTEMPORAINS	82
6.5.	PRÉSENTATION D’UN FLACON DE PROTÉOL.....	82
7.	LES SPÉCIALITÉS DU DR DOYEN CONTRE LES INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES	84
7.1.	DE LA LEVURINE DE COUTURIEUX ET ARAGON À LA STAPHYLASE DU DR DOYEN	84
7.2.	PRÉSENTATION D’UNE BOÎTE DE LEVURINE EXTRACTIVE	88
7.3.	LA COMMERCIALISATION DE STAPHYLASE ET DU SÉRUM ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE	90
7.4.	DE LA STAPHYLASE À LA MYCOLYSINE	93
7.5.	L’ÉTUDE DE L’EFFICACITÉ DE LA MYCOLYSINE PAR L’INSTITUT PASTEUR EN 1914.....	95
7.6.	LES ÉTUDES SUR L’EFFICACITÉ DE LA MYCOLYSINE DANS L’ARMÉE	97

7.7.	PRÉSENTATION D'UN FLACON DE MYCOLYSINE	100
7.8.	LES NOUVELLES SPÉCIALITÉS DÉRIVÉES DE LA MYCOLYSINE (1911)	102
7.9.	L'ORGANISATION DE L'USINE DE MYCOLYSINE.....	105
7.10.	LA COMMERCIALISATION À L'INTERNATIONAL	107
8.	LES TRAVAUX DU DR DOYEN DURANT LA PREMIÈRE GUERRE MONDIALE.....	108
8.1.	LES TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE DE DOYEN DURANT LA GUERRE	108
8.2.	LES RÉFORMES PROPOSÉES PAR DOYEN EN 1915	110
9.	LA RENOMMÉE ET L'INFLUENCE DES TRAVAUX DU DR DOYEN	113
9.1.	LA RENOMMÉE DU DR DOYEN	113
9.1.1.	<i>La renommée auprès du grand public.....</i>	<i>113</i>
9.1.2.	<i>La renommée dans le domaine médical.....</i>	<i>118</i>
9.1.3.	<i>La renommée posthume</i>	<i>119</i>
9.2.	UNE CRÉDIBILITÉ FRAGILISÉE PAR LES POLÉMIQUES ET LES RACCOURCIS	120
9.2.1.	<i>L'image du Dr Doyen dans la presse grand public</i>	<i>121</i>
9.2.2.	<i>Les raccourcis et la simplification de ses théories.....</i>	<i>123</i>
9.2.3.	<i>Une polémique : l'affaire des greffes cancéreuses en 1891 à Reims</i>	<i>124</i>
9.2.4.	<i>Les divergences avec les « officiels ».....</i>	<i>127</i>
9.3.	L'INFLUENCE DES TRAVAUX DE MICROBIOLOGIE DU DR DOYEN	132
10.	CONCLUSION.....	136
	AUTORISATIONS D'UTILISATION DES FIGURES	139
	BIBLIOGRAPHIE	141
	TABLE DES FIGURES	178

Introduction

Le docteur Eugène-Louis Doyen (1859-1916) est aujourd'hui connu comme un grand chirurgien du début du XX^e siècle qui apporta de nombreux perfectionnements dans les techniques opératoires et développa de nombreux instruments (porte-aiguille de Doyen, pince clamp de Doyen, ouvre-bouche de Doyen...). Ses travaux de bactériologie sont en revanche méconnus voire tombés dans l'oubli.

Pourtant, dès les années 1890, Doyen figurait aux côtés de grands scientifiques dont les travaux ont marqué l'histoire médicale et dont les noms ont traversé les décennies. Ainsi en 1891, la *Revue Sanitaire de la Province* relative au VII^e Congrès international d'Hygiène et de Démographie indiquait pour la séance consacrée à la bactériologie (« partie de la microbiologie qui s'occupe des bactéries »¹) :

« Cette science, née d'hier, s'est imposée à tous par ses découvertes et par les résultats thérapeutiques qui ne peuvent manquer d'en découler. [...] Dans nos futurs Congrès, la bactériologie a donc sa place indiquée, et ce ne sera pas la moindre. À la salle des séances était annexée une petite exposition de cultures microbiologiques qui attiraient et retenaient le regard des visiteurs. Celles du laboratoire de Pasteur, de M. Nocard, d'Alfort, de M. Doyen, de Reims, et surtout celles de M. Arloing de Lyon, n'étaient pas les moins remarquées. »²

Plus de 110 ans après, le Dictionnaire des précurseurs en bactériologie³, paru en 2005, consacrait des articles à Louis Pasteur (1822-1895), Edmond Nocard (1850-1903) et Saturnin Arloing (1846-1911), mais aucune mention en revanche de Doyen.

Bien qu'anecdotique, cet exemple nous semble révélateur de l'oubli actuel des travaux de Doyen dans le domaine de la bactériologie, et plus généralement de la microbiologie (« science qui s'occupe des microbes »⁴). Ceux-ci n'ont pas connu la même renommée que son œuvre chirurgicale. Nous nous proposons donc d'étudier, dans le cadre de ce mémoire, les travaux du docteur Doyen et leur postérité, afin de déterminer s'il peut être considéré comme un précurseur oublié dans le domaine de la microbiologie.

Par précurseur, nous entendons une « personne qui, par son action, a plus ou moins préparé les voies à une doctrine, à un mouvement ou qui a devancé l'exposé d'une théorie »⁵. La notion de précurseur repose donc, d'une part, sur l'œuvre elle-même, et d'autre part, sur son influence et sa renommée du vivant et après le décès de son auteur. Nous interrogerons donc l'œuvre de Doyen dans le domaine de la microbiologie : quelles sont les théories qui ont structuré ses travaux ? Quels sujets d'étude a-t-il investigué tout au long de sa carrière ? Quelles avancées a-t-il réalisées ? Au-delà de son œuvre, nous étudierons l'impact de ses travaux : inspirèrent-ils de nouvelles théories en microbiologie ? Ses contemporains furent-ils des adhérents ou des détracteurs ? Enfin, nous analyserons la postérité des travaux de Doyen : dans les années qui suivirent son décès, ses travaux étaient-ils toujours diffusés ? Que reste-il aujourd'hui de l'héritage « bactériologique » du Dr Doyen ?

Nous commencerons par détailler les travaux scientifiques effectués par le docteur Doyen dans le domaine de la microbiologie et du traitement des maladies infectieuses. Tout au long de sa carrière, Doyen fut convaincu de l'importance de lier ses observations chirurgicales à l'analyse bactériologique,

et en particulier la connaissance approfondie des maladies infectieuses lui semblait être, « pour [ses] futurs opérés, le meilleur garant du succès »⁶.

Suite aux travaux de Pasteur, les nombreuses découvertes sur les bactéries et les maladies infectieuses, dans les années 1870/1880, influeront fortement l'orientation des études médicales de Doyen et ses travaux ultérieurs. Dans le domaine de la microbiologie, nous détaillerons donc les avancées majeures réalisées à partir du milieu du XIX^e siècle, avant de nous intéresser à l'ensemble des travaux du Dr Doyen : du début de ses études de médecine jusqu'à son décès, au milieu de la Première Guerre mondiale. En particulier, nous exposerons ses travaux dans le cadre de la lutte contre les maladies infectieuses (et notamment du cancer), ainsi que la pharmacopée qu'il mit en place suite à ses recherches.

Nous présenterons ensuite des éléments pour définir le niveau de renommée des travaux bactériologiques du Dr Doyen, des années qui suivirent son décès à nos jours. Enfin, nous aborderons la question de l'influence de ses travaux sur ses contemporains et de nos jours, ainsi que les théories et les recherches qu'ils contribuèrent à initier.



*Figure 1 : Eugène-Louis Doyen (1859-1916)⁷
(Source : cliché de l'auteur)*

1. La naissance de la microbiologie et son impact

Eugène-Louis Doyen, fils d'Octave Doyen (1831-1895) et d'Amélie Doublé (1836-1878), est né le 16 décembre 1859 à Reims.

Son père, Octave Doyen était docteur en médecine à l'Hôtel-Dieu et professeur à l'École Préparatoire de Médecine de Reims. Il participa également activement à la vie de la ville : conseiller municipal à partir de 1870, puis adjoint au maire (1875-1881) et enfin maire de Reims (1881-1884).¹ Marié en 1858 avec Amélie Doublé, ils eurent deux garçons Eugène (en 1859) et Louis (en 1864), ainsi qu'une fille Juliette décédée à l'âge de deux ans.

Eugène Doyen fréquenta le Lycée de Reims, comme son père Octave avant lui. Il fut diplômé Bachelier ès sciences complet le 17 juillet 1877 et Bachelier ès lettres le 27 mars 1878. Il débuta alors en novembre 1877 ses études médicales à l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims.²

Les études médicales d'Eugène Doyen (1877-1885) se déroulèrent durant l'émergence de la microbiologie, véritable bouillonnement scientifique, ce qui influença fortement ses recherches et ses découvertes ultérieures. Il est donc important de rappeler la révolution scientifique qui se produisit dans les vingt années avant que Doyen ne débutât ses études.

1.1. La naissance de la microbiologie

Le milieu du XIX^e siècle correspond à une période communément appelée la « révolution pastoriennne », suite aux travaux de Louis Pasteur (1822-1895) qui bouleversèrent l'ordre établi. Pasteur publia, en 1857, un *Mémoire sur la fermentation appelée lactique* qui peut être considéré comme l'acte de naissance de la microbiologie.³

Chimiste de formation, Pasteur commença par étudier le lien entre la structure cristalline (configuration moléculaire) et la polarisation de la lumière⁴. Puis il travailla sur l'étude des fermentations, alors considérées à l'époque comme des réactions chimiques. Dans son *Mémoire sur la fermentation appelée lactique* il démontra que, contrairement aux suppositions de l'époque, la fermentation résultait de l'action « d'une matière azotée » qui se développait dans le milieu. Autrement dit, Pasteur mit en avant que la fermentation du sucre en acide lactique était due à des micro-organismes (des levures).⁵

De ses travaux sur la fermentation, Pasteur acquit la conviction que les micro-organismes, responsables de la fermentation, provenaient du milieu extérieur et n'apparaissaient pas spontanément à partir de la matière organique. Il s'opposa alors à la théorie de la « génération spontanée » communément admise à l'époque. Cette théorie supposait l'apparition spontanée d'êtres vivants, à partir de rien, en particulier pour les micro-organismes pour lesquels les moyens d'observation appropriés n'étaient pas encore disponibles.

Pasteur mit alors en place, de 1860 à 1864, des expériences afin de réfuter la génération spontanée et réalisa ses fameuses expériences avec les ballons à col-de-cygne (ou col effilé). Il montra qu'un liquide

nutritif en équilibre avec l'air ambiant restait stérile aussi longtemps qu'il était protégé des poussières : il n'y avait donc pas de génération spontanée dans le ballon. Il publia un mémoire en 1862 *Sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées*, suite à une leçon professée à la Société de Chimie de Paris le 19 mai 1861. Au cours de cette séance, il indiqua que pour « des infusions qui ont subi préalablement la température de l'ébullition [...], tous les infusoires et toutes les cryptogames qui s'y développ[aient] prov[enaient] de germes qui [étaient] en suspension dans l'air. »⁶

Avec cette assertion, Pasteur réfuta la théorie de la génération spontanée. Cette annonce eut un rôle fondamental dans le domaine médical et entraîna notamment l'apparition du principe d'antisepsie, (« l'ensemble des méthodes thérapeutiques qui détruisent les microbes »⁷).

1.2. L'application de l'antisepsie en médecine

La révolution apportée par l'antisepsie dans le domaine chirurgical est due à un chirurgien anglais, Joseph Lister qui découvrit, lors d'une conférence tenue en 1865 par le professeur Thomas Anderson, les travaux de Pasteur sur les germes. S'intéressant aux problèmes des infections post-opératoires, Lister publia un article *Sur le Principe Antiseptique dans la Pratique de la Chirurgie* en septembre 1867. À partir des travaux de Pasteur, il émit l'hypothèse que l'infection des plaies opératoires était due à une infection d'origine aérienne et proposa d'interposer une substance antiseptique entre l'air et la plaie : « Il m'est apparu que la décomposition dans la partie lésée pouvait être évitée sans exclure l'air, en appliquant comme pansement une matière capable de détruire la vie des particules flottantes. »⁸

Pour se faire, Lister préconisa l'usage systématique de l'acide phénique (appelé également phénol ou acide carbolique) pour ses propriétés désinfectantes lors des opérations : « Une solution d'acide carbolique dans vingt parties d'eau, appliquée légèrement et proprement, peut être utilisée pour détruire les germes septiques qui pourraient tomber sur la plaie lors de la réalisation d'une opération. »⁹

D'abord accueillie avec scepticisme, sa méthode se diffusa progressivement dans toute l'Europe, notamment en Allemagne et en France où elle fut adoptée, tout d'abord, par Stéphane Tarnier (1828-1897) et Just Lucas-Championnière (1843-1913).¹⁰ Ce dernier fut d'ailleurs un des maîtres de Doyen durant son internat. Mais il fallut attendre 25 ans pour que la méthode antiseptique soit globalement acceptée par tous au cours des années 1890.¹¹

1.3. La découverte de maladies causées par des micro-organismes

Louis Pasteur et de Robert Koch (1843-1910) apportèrent tous deux la preuve expérimentale de la théorie des germes en prouvant que des maladies pouvaient être imputées à des micro-organismes (bactéries).¹² Leurs travaux peuvent ainsi être considérés comme le démarrage de la bactériologie¹³.

Les travaux de Pasteur portèrent tout d’abord sur la conservation des vins. Pasteur proposa un procédé de chauffage à 55 °C à l’issue de la fermentation pour les protéger contre les maladies (procédé qu’on qualifia par la suite de « pasteurisation »). La prise en compte de la thermo-sensibilité des bactéries permit au traitement thermique de s’imposer comme un levier de lutte contre les maladies.

Entre 1865 et 1870, Pasteur étudia ensuite les maladies des vers à soie qui causaient d’importants ravages en France (alors productrice de 10 % de la soie mondiale¹⁴). Il s’aperçut que les vers à soie n’étaient pas atteints par une seule maladie, mais par au moins deux (la pébrine et la flacherie). Après de longues recherches, il développa des méthodes de traitement pour ces deux maladies (en observant au microscope puis en détruisant les œufs porteurs infectés). Ces méthodes permirent de sauver les exploitations de vers à soie, ce qui contribua à sa célébrité. Pasteur démontra ainsi pour la première fois que les germes étaient la cause des maladies infectant les œufs des vers à soie.¹⁵

Une autre maladie à laquelle les microbiologistes s’intéressèrent très tôt fut la maladie du charbon (fièvre charbonneuse ou *anthrax* en anglais). Présente principalement chez les moutons, les chèvres, le bétail et les porcs, elle pouvait également se transmettre à l’homme. L’approche microbiologique permit d’identifier dans le sang des moutons morts du charbon de « petits corps filiformes, ayant environ le double en longueur d’un globule sanguin »¹⁶ dès août 1850¹⁷, qui furent dénommés bactériidies charbonneuses¹⁸. Cependant le débat subsistait quant à savoir si ces bactériidies étaient la conséquence (liées à la décomposition) ou la cause de la mort des animaux.¹⁹

La réponse fut apportée par Robert Koch qui, commençant ses observations sur la maladie du charbon en 1873, indiqua le 27 mai²⁰ que cette maladie était due à un micro-organisme qu’il nomma *Bacillus anthracis*. Koch fut le premier à parvenir à le cultiver et à démontrer que l’injection de cette culture engendrait bien la même maladie, prouvant ainsi le lien de causalité entre cette bactérie et la maladie.²¹ Koch publia un second article en novembre 1877²² où il présenta plusieurs photographies, dont celles du *Bacillus anthracis*, considérées comme les toutes premières photographies de bactéries (Figure 2).

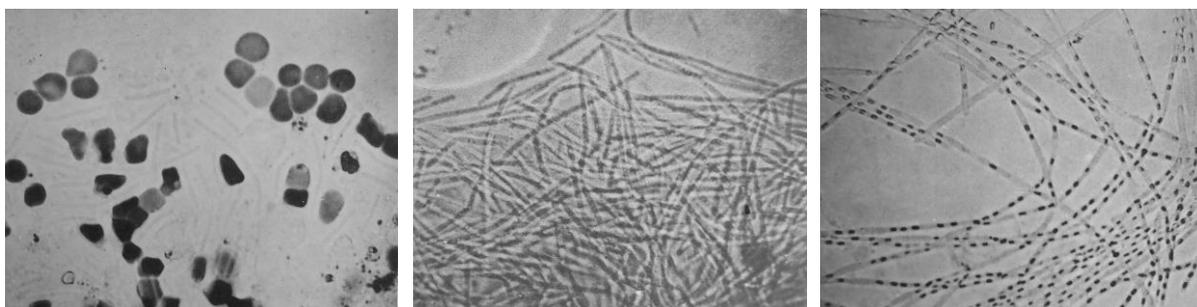


Figure 2 : Premières photographies de bactéries (*Bacillus anthracis*) publiées par R. Koch en 1877²³
(grandissements 700) (Source : clichés de l’auteur)

Pasteur, en parallèle des travaux de Koch, étudia également le charbon vers 1876 et confirma les conclusions de Koch en démontrant que le *Bacillus anthracis* était bien le seul responsable de la maladie du charbon.²⁴

1.4. La naissance de l'asepsie et des « microbes »

Dans les années 1870, les noms utilisés pour désigner les micro-organismes étaient alors très nombreux : « microzoaires, microphytes, aérobies, anaérobies, microgermes, micrococci, microzymas, bactéries, bactéridies, vibrions, microdermes, conferves, ferments, monades, animalcules, corpuscules ».²⁵

Le 11 mars 1878, à l'Académie des Sciences, le chirurgien Charles-Emmanuel Sédillot (1804-1883) proposa donc de dénommer sous le terme de « microbes » l'ensemble de ces organismes microscopiques. Le mot microbe (du grec *μικρός*, petit et *βίος*, vie) avait pour Sédillot « l'avantage d'être plus court et d'une signification plus générale ». Il proposa donc de l'adopter « sans néanmoins renoncer à ceux en usage, pour la désignation de variétés plus particulièrement étudiées ».²⁶

Quelques jours plus tard, le 30 avril 1878, Pasteur fit une lecture très remarquée à l'Académie de Médecine de Paris sur *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie* et dit :

« Si j'avais l'honneur d'être chirurgien, pénétré comme je le suis des dangers auxquels exposent les germes des microbes répandus à la surface de tous les objets, particulièrement dans les hôpitaux, non-seulement je ne me servais que d'instruments d'une propreté parfaite, mais après avoir nettoyé mes mains avec le plus grand soin, [...] je n'emploierais que de la charpie, des bandelettes, des éponges préalablement exposées dans un air porté à la température de 130 à 150 degrés ; je n'emploierais jamais qu'une eau qui aurait subi la température de 110 à 120 degrés. »²⁷

Son discours posa les fondements de l'asepsie (« ensemble des méthodes thérapeutiques qui évitent l'introduction des microbes sans agent antiseptique »²⁸, notamment grâce à la stérilisation via un traitement thermique) et de l'hygiène en général.²⁹

L'intérêt croissant des médecins et chirurgiens pour les microbes contribua également à la mise au point de différentes méthodes pour les identifier et de les cultiver, à l'image des travaux de Pasteur, de Koch et de Paul Ehrlich (1854-1915). En 1879, Ehrlich qualifia les leucocytes sanguins selon la coloration de leurs granulations³⁰. De son côté, Pasteur mit en évidence en 1880 un microbe dans les furoncles et dans l'ostéomyélite³¹ (inflammation et destruction des os dues à des bactéries). Ce microbe sera dénommé plus tard staphylocoque doré³². Enfin, au *Congrès International de Médecine* de Londres en août 1881, Koch exposa une technique d'utilisation de milieux solides gélatinisés pour la culture des germes, permettant d'obtenir une culture pure et d'isoler facilement les bactéries.³³ Doyen indiqua que la méthode de Koch fut « immédiatement adoptée par tous les bactériologistes ».³⁴

2. Les études médicales d'Eugène Doyen (1877-1885)

Lorsque Doyen débuta ses études médicales en 1877, la microbiologie n'en était qu'à ses débuts. Elie Metchnikoff (1845-1916) n'avait pas encore décrit le phénomène de la phagocytose, celui-ci ne sera découvert que cinq ans plus tard¹. Pasteur, bien que déjà célèbre pour ses travaux sur la fermentation, les maladies des vers à soie et sur le charbon, n'avait pas encore découvert les vaccins contre le charbon et la rage.

Comme Doyen l'indiqua en 1911 : « j'ai ainsi vécu depuis mes premières années d'études médicales dans cette atmosphère d'espérances que renouvelaient incessamment les découvertes des créateurs de la thérapeutique bactérienne, Koch, Pasteur et leurs élèves »².

2.1. L'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims (1877-1881)

Il nous semble utile ici de commencer par un bref historique concernant l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims, que Doyen rejoignit le 15 novembre 1877.

Suite à la Révolution, l'ancienne Faculté de Médecine de Reims dut fermer ses portes en 1793. La loi du 19 ventôse an XI (10 mars 1803) établit deux catégories de médecins : les docteurs en médecine (formés en quatre ans par les Écoles de Paris, Montpellier ou Strasbourg) et les officiers de santé. Pour ceux ne pouvant pas aller dans ces écoles, ou pour compenser le manque de pratique hospitalière, il fut créé en 1808 à Reims des cours pratiques de médecine, chirurgie et pharmacie à l'Hôtel-Dieu.³ Ces cours furent convertis en Écoles Secondaires de Médecine par l'ordonnance du roi en 1820. Vingt ans plus tard, sur ordonnance du 13 octobre 1840, les Écoles Préparatoires de Médecine et de Pharmacie se substituèrent aux Écoles Secondaires. Ces établissements communaux présentaient une formation revue et plus complète. Il faudra attendre le décret de Napoléon du 12 mars 1853 pour qu'une École soit créée à Reims.

Doyen fut sensibilisé très tôt à la bactériologie, en particulier à travers la maladie du charbon dont la manifestation la plus fréquente était sous forme de « pustule maligne ». Il raconta notamment : « la pustule maligne était fréquente en Champagne. Mon père, professeur d'anatomie à l'École de Médecine de Reims, me montra, dès mon entrée dans les hôpitaux, la bactériologie charbonneuse dans la sérosité de la pustule maligne, et, peu avant la mort, dans le sang. Il avait alors obtenu un certain nombre de guérisons dans des cas de pustule maligne en injectant tout autour de la lésion initiale, dans l'épaisseur des tissus, de la liqueur de Labarraque. »⁴ La liqueur de Labarraque, du nom de son inventeur, le chimiste Antoine Germain Labarraque (1777-1830), était une « solution d'hypochlorite et de chlorure de sodium, employée comme désinfectant et, très diluée, comme antiseptique ».⁵

Le programme de sa première année se décomposa en deux semestres : semestre d'hiver (de novembre à mars) et semestre d'été (d'avril à août). Doyen suivit notamment au semestre d'hiver les cours d'Anatomie dispensés par son père, le Dr Octave Doyen comme nous pouvons le constater sur le programme des cours 1877-1878 (Figure 3).

L'École ouvrira ses cours le Jeudi 13 Novembre, selon le Programme suivant :

SEMESTRE D'HIVER
Novembre -- Mars

ANATOMIE M. O. DOYEN.
Tous les jours (le Dimanche excepté), à onze heures du matin. Une conférence par semaine.

CHIMIE MÉDICALE ET TOXICOLOGIE M. GRANDVAL FILS
Les Lundi, Mercredi, Vendredi et Samedi, à quatre heures du soir. Une conférence par semaine.

PHARMACIE ET PHARMACOLOGIE M. X
Les Lundi, Mercredi, Vendredi et Samedi, à deux heures et demie du soir. Une conférence par semaine.

CLINIQUE INTERNE M. THOMAS
M. H. HENROT, Suppléant
Les Mardi, Jeudi et Samedi, à l'Hôtel-Dieu, à sept heures et demie du matin. Une leçon hors des salles.

PATHOLOGIE INTERNE M. STRAPART
Les Lundi, Mardi, Jeudi et Samedi, à cinq heures du soir. Une conférence par semaine.

CLINIQUE EXTERNE M. GALLIET
Les Lundi, Mercredi et Vendredi, à l'Hôtel-Dieu, à sept heures et demie du matin. Une leçon hors des salles.

TRAVAUX ANATOMIQUES M. JOLICOEUR, Chef d'école
Tous les jours, à une heure et demie. Conférences les Lundi, Mercredi et Vendredi, à deux heures. Cours complémentaires.

CONFÉRENCES D'HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE M. GENTILHOMME, Suppl.
Mardi et Jeudi, à quatre heures du soir.

CONFÉRENCES DE PETITE CHIRURGIE M. BELTZ, Suppléant
Les Mercredi et Vendredi, à cinq heures du soir.

SEMESTRE D'ÉTÉ
Avril -- Août

PHYSIOLOGIE M. A. DECÈS
Les Mardi, Jeudi et Samedi, à onze heures du matin. Une conférence par semaine, le Samedi à trois heures.

HISTOIRE MÉDICALE ET THÉRAPEUTIQUE M. LEMOINE
Les Mardi, Jeudi et Samedi, à cinq heures du soir. Une conférence ou une herborisation par semaine.

MATÈRE MÉDICALE ET THÉRAPEUTIQUE M. MALDAN
Les Lundi, Mercredi et Vendredi, à cinq heures du soir. Une conférence par semaine.

CLINIQUE INTERNE M. THOMAS
Les Mardi, Jeudi et Samedi, à l'Hôtel-Dieu, à sept heures et demie du matin. Une leçon hors des salles.

PATHOLOGIE EXTERNE M. LUTON
Les Lundi, Mercredi, Vendredi et Samedi, à quatre heures. Une conférence par semaine.

CLINIQUE EXTERNE M. GALLIET
Les Lundi, Mercredi et Vendredi, à l'Hôtel-Dieu, à sept heures et demie du matin. Une leçon hors des salles.

ACCOUCHEMENTS M. A. PANIS
MM. X, professeurs
X, suppléant
Les Lundi, Mercredi et Vendredi, à onze heures. Accouchements tous les jours, à l'Hôtel Dieu. Une conférence par semaine, le Samedi à trois heures.

MANIPULATIONS DE CHIMIE ET PHARMACIE X, aide de Chimie
Les Mardi, Jeudi et Samedi, à une heure.

CONFÉRENCES D'ANATOMIE M. HARMAN, Suppléant

Suppléants : MM. Gentilhomme, H. Henrot, Harman, Beltz, A. Grandval.

ORDRE DES COURS SUIVANT LES ANNÉES D'ÉTUDE

Les Elèves en Médecine de 1 ^{re} année sont tenus de suivre.		Les Elèves de 2 ^{me} année sont tenus de suivre.		Les Elèves de 3 ^{me} année et suivantes sont tenus de suivre.		Les Elèves en Pharmacie sont tenus de suivre.	
Pendant le Semestre d'Hiver.	Pendant le Semestre d'Été.	Pendant le Semestre d'Hiver.	Pendant le Semestre d'Été.	Pendant le Semestre d'Hiver.	Pendant le Semestre d'Été.	Pendant le Semestre d'Hiver.	Pendant le Semestre d'Été.
Les cours de Clinique externe, Toxicologie et Chimie, Anatomie, Travaux de dissection et conférences d'histologie. Conférences complémentaires.	Les cours de Clinique externe, Histoire naturelle, Médecine légale, Pathologie externe, Physiologie, Conférences complémentaires.	Les cours de Clinique externe et interne, Pathologie interne, Anatomie, Travaux de dissection, Conférences complémentaires.	Les cours de Clinique interne et externe, Pathologie externe, Histoire médicale et thérapeutique, Physiologie, Accouchements, etc., Conférences complémentaires.	Les cours de Clinique interne et externe, Accouchements, Pathologie interne, Travaux de dissection, Manuel des opérations, Histologie.	Les cours de Clinique interne et externe, Accouchements, Thérapeutique.	Les cours de Chimie de l'École, Pharmacie de l'École, Chimie et Physique de la Ville.	Les cours de Histoire naturelle et barbotisation, Médecine légale, Chimie et Physique de la Ville, Manipulations de Chimie et de Pharmacie, qui auront lieu trois fois la semaine, de une heure à quatre heures.

L'appel nominal des élèves se fait à chaque leçon. — Un bulletin moral et scolaire de la situation des étudiants est adressé aux parents. — Les cours de chimie et de physique de l'École professionnelle sont recommandés aux élèves en médecine de 1^{re} année et aux élèves en pharmacie.

Figure 3 : Cours de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims pour 1877-1878⁶
(Source : Archives municipales et communautaires de Reims)

Doyen obtint une mention Bien lors de son examen de fin de première année le 13 août 1878, les membres du jury ayant été « bien satisfaits de ses réponses »⁷.

En deuxième année, Doyen fut interne au sein des Hôpitaux de Reims, à l'Hôtel-Dieu, auquel il restera attaché pendant deux ans jusqu'en 1880.⁸ Doyen passa l'examen de la deuxième année le 8 septembre 1879 et obtint également la mention Bien.⁹ Nous n'avons que peu d'informations sur ces deux premières années d'internat à l'Hôtel-Dieu de Reims, mais, comme Doyen l'indiqua en dédicace de sa thèse, nous savons que ses premiers maîtres en chirurgie furent les docteurs Galliet, Decès, Harman, Beltz, Gentilhomme et Lévêque, et en médecine les docteurs Strapart, Henrot, Luton et Langlet (chirurgiens des hôpitaux de Reims et professeurs à l'École de Médecine de Reims).¹⁰

Durant cette période, Doyen suivit de près les découvertes dans le domaine de la bactériologie. Il créa en effet chez lui, dès 1880, « un petit laboratoire de micrographie »¹¹ (la micrographie regroupe l'ensemble des techniques utilisées pour l'observation d'éléments microscopiques) et commença vraisemblablement à observer un certain nombre de microbes déjà identifiés.

À l'issue de son internat, le 2 août 1880, Doyen obtint la mention Très bien¹². Il obtint également le premier prix de l'École de Médecine de Reims, ainsi que le prix de Clinique.¹³

2.2. L'Externat des Hôpitaux de Paris (1881)

Doyen concourut à l'externat des Hôpitaux à Paris, où il fut reçu en octobre 1880.¹⁴ Pour des raisons qui ne nous paraissent pas très claires, Doyen réalisa néanmoins un semestre à l'Hôtel-Dieu de Reims du 19 septembre 1880 à fin mars 1881, qui fut validé par un examen le 9 avril 1881 où il obtient la mention Passable¹⁵ (ce qui est surprenant au vu de ses très bons résultats obtenus jusqu'alors).

Doyen débuta le 11 avril 1881 son externat à la Charité à Paris auprès de Gustave Bernutz (1819-1887), gynécologue, qu'il décrivit comme étant un « esprit fin, perspicace et gynécologiste distingué ».¹⁶

Durant son externat, Doyen occupait « les loisirs que [lui] laissait la préparation de l'internat à étudier l'histologie normale et pathologique ainsi que la bactériologie de quelques maladies infectieuses, notamment l'érysipèle ».¹⁷ L'étude de la bactériologie, tout juste naissante, n'était alors pas encore connue par tous. Doyen indiqua notamment qu'à cette époque « [ses] collègues méprisaient le microscope. »¹⁸

Doyen observa notamment des streptocoques, bactéries dont Pasteur donna la première caractérisation seulement deux ans auparavant, lors de « l'autopsie d'une jeune femme devenue cachectique [état d'affaiblissement, d'amaigrissement général du corps¹⁹] à la suite d'une fausse couche »²⁰.

Il suivit également, dès 1881, les leçons sur l'histologie (« partie de l'anatomie qui étudie les tissus organiques »²¹) normale et pathologique du docteur Charles Rémy (1851-1918), chef de laboratoire attaché aux cliniques de la Charité²², perfectionnant alors son usage du microscope. Lors de ces leçons, Doyen entrevit notamment les streptocoques de l'érysipèle.²³

L'érysipèle est une « maladie infectieuse caractérisée par une inflammation de la peau »²⁴ (apparition d'une ou plusieurs taches rouges douloureuses) que Doyen examina à plusieurs reprises durant ses études. En 1885, dans le service du Dr Lancereaux à la Pitié, il identifia, dans plusieurs cas d'érysipèle, des streptocoques.²⁵ Comme nous le verrons plus loin, Doyen fera également, entre 1886 et 1888, plusieurs publications sur l'origine microbienne de cette maladie.²⁶

Doyen étudia également à la Charité les altérations du système lymphatique ganglionnaire à partir de trois patients atteints de syphilis. Il publia ses observations en juin 1883, enrichies d'un quatrième cas qu'il observa en 1882 à l'hôpital Tenon.²⁷

Doyen termina son externat à la fin de l'année 1881 et le Dr Bernutz, visiblement très satisfait, nota sur sa fiche de scolarité : « Ferait un excellent interne, il est à désirer qu'il le devienne ». Le directeur ajouta « Très bon externe, d'une grande exactitude, conduite irréprochable ».²⁸

2.3. L'Internat des Hôpitaux de Paris (1882-1885)

Doyen fut reçu interne des Hôpitaux de Paris le 19 décembre 1881, classé 34^e sur 53 au concours de l'année 1882²⁹. Dans cette promotion³⁰ furent notamment Charles Hippolyte Malibran, Tissier et Henri Toupet (1858-1910) avec qui Doyen restera ami et collaborera par la suite. Doyen débuta alors son internat à l'hôpital Tenon dans le service du Dr Just Lucas-Championnière (1843-1913).

2.3.1. L'étude de la suppuration et des septicémies auprès de Lucas-Championnière

Pour Doyen, cette première année d'internat auprès de Lucas-Championnière fut une véritable chance car ce dernier l'initia à la méthode antiseptique de Lister.³¹ En effet, comme nous l'avons vu, Lucas-Championnière fut un des premiers à diffuser en France l'antisepsie qui sera une véritable révolution dans le domaine de la chirurgie : en éliminant les bactéries, les complications post-opératoires furent radicalement réduites.

Il n'est donc pas étonnant que Doyen fisse durant son internat, ses premières recherches sur les bactéries liées aux différentes formes des complications chirurgicales, comme la suppuration (« production ou écoulement de pus »³²) ou les septicémies chirurgicales (« altération du sang par des matières septiques ou putrides »³³). La toute première communication médicale de Doyen, à la séance du 10 février 1882 de la Société Anatomique de Paris, porta justement sur ce sujet. Il exposa le cas d'un abcès tuberculeux situé près du rein, complété d'un examen microscopique.

Un évènement marquant de cette période fut la compréhension de l'origine bactérienne de la suppuration. En effet, en 1880, Alexander Ogston (1844-1929) démontra le lien de causalité entre le staphylocoque doré et les infections. Comme le souligna Doyen, « le staphylocoque doré présente en chirurgie une importance considérable, car c'est à lui seul ou associé à d'autres espèces qu'était due le plus souvent, avant la vulgarisation de l'antisepsie, la suppuration des plaies opératoires et l'infection purulente typique si redoutée des anciens chirurgiens ».³⁴

Doyen s'appliqua donc, dès 1882, à reproduire les travaux d'Ogston³⁵ et put constater les mêmes résultats ainsi qu'il le reporta : « l'examen, après coloration, du pus d'une série d'abcès chauds et de suppurations variées [...] nous fit constater la présence de staphylocoques et de streptocoques dans tous les abcès chauds ».³⁶ Ces observations de bactéries (staphylocoques et streptocoques) conduisirent Doyen à réaliser ses premières microphotographies.

En effet, Doyen photographia en 1882, soit cinq ans après les premières microphotographies de bactéries réalisées par Koch, sa « première préparation de staphylocoques »³⁷ (Figure 4) dans un cas d'ostéomyélite opéré par le Dr Lucas-Championnière à l'hôpital Tenon. Les staphylocoques, qui se présentent en courtes chainettes « avec groupement habituel en petits amas ou en grappes » se distinguent des streptocoques qui « se développent en longues chainettes [...] formées de diplocoques accolés les uns aux autres »³⁸, un diplocoque étant un « microbe constitué par deux cocci [microbes de forme arrondie] accolés »³⁹.

À la suite de ses observations sur les suppurations et l'identification des streptocoques, Doyen fut l'un des premiers à démontrer en 1882 que la lymphangite (infection d'un ou plusieurs vaisseaux

lymphatiques) était généralement due à des streptocoques.⁴⁰ Doyen photographia une des préparations qu'il réalisa en août 1882 (Figure 5).

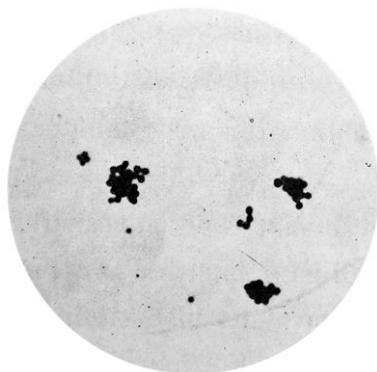


Figure 4 : *Staphylocoques* observés en 1882, ostéomyélite du tibia⁴¹ (grandissement 1000) (Source : cliché de l'auteur)

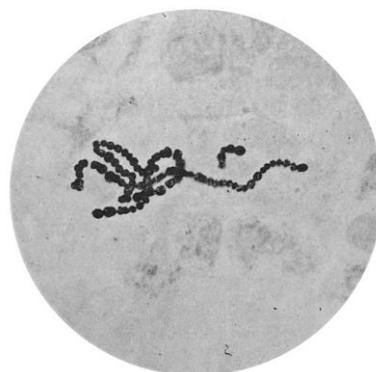


Figure 5 : *Streptocoques* observés en août 1882, « lymphangite phlegmoneuse »⁴² (grandissement 1000) (Source : cliché de l'auteur)

Doyen rédigea fin 1882 un mémoire suite à ses nombreuses observations. Destiné à être publié dans le *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratique* de Lucas-Championnière⁴³, ce mémoire indiquait notamment « la présence habituelle, dans les abcès chauds, de microbes facilement colorables ». Il fut malheureusement « égaré »⁴⁴, comme le mentionna Doyen par la suite, et ne fut jamais publié.

En novembre 1882, Doyen termina son internat chez Lucas-Championnière qui indiqua qu'il fut un « excellent Interne ».⁴⁵ Après avoir bénéficié de trois sursis successifs de 1879 à 1881, Doyen partit réaliser son service militaire.

Ainsi, il arriva le 11 novembre 1882 dans la 22^e Section d'Infirmiers Militaires au Val de Grâce, immatriculé sous le n° 831, pour une durée d'un an.⁴⁶ Doyen, décidé à abrégé son service militaire, fut réformé six mois après son arrivée, le 21 mai 1883 « pour amputations de deux doigts de pied ».⁴⁷ D'après le Dr Julien Besançon (1862-1952) qui l'a bien connu, il s'agissait d'un acte volontaire et il se serait fait « sauter le pied d'un coup de feu, ne voulant pas s'ennuyer dans cette boîte. »⁴⁸

2.3.2. Un choix de carrière multidisciplinaire qui déplut à Pasteur

Doyen, pour reprendre ses propres mots, fut un « admirateur passionné »⁴⁹ de Pasteur. Il avait souhaité en 1882 poursuivre ses études en bactériologie auprès de Pasteur. Il se présenta « dans son laboratoire de la rue d'Ulm, pour lui demander s'il voulait [l]'admettre parmi ses élèves ». Pasteur accepta, mais demanda à Doyen d'arrêter la médecine pour se consacrer pleinement à la bactériologie, exigeant des chercheurs à temps plein. Doyen n'accepta pas cette condition : « J'essayai de faire revenir Pasteur sur cette détermination. Je lui expliquai quelles étaient mes vues et comment je voulais à la fois pratiquer la médecine et m'adonner à l'étude des maladies infectieuses. Je lui dis à peu près textuellement : ce que je cherche, maître, en étudiant la bactériologie, c'est l'application des recherches bactériologiques à l'étude des maladies encore inconnues. Il faut donc que je vive au contact des malades pour mener à bien mes recherches. »⁵⁰

Pasteur fût inflexible, Doyen renonça donc à poursuivre ses études auprès de lui. Ce choix fut sans doute déterminant pour la suite des études de Doyen et pour la crédibilité de ses travaux de bactériologie.

Cette difficulté d'accès à cette époque au laboratoire de Pasteur a été également rapportée par Charles Bouchard (1837-1915) qui indiqua : « à cette époque, l'Institut Pasteur n'existait pas et le laboratoire de la rue d'Ulm n'était pas facilement accessible ». Ce n'est, d'après Bouchard, qu'après 1885 et la découverte du vaccin contre la rage que « le laboratoire devint plus accueillant ».⁵¹

2.3.3. L'antisepsie des plaies dans les cliniques allemandes

Après avoir été réformé de l'armée, Doyen réalisa en juin 1883 un voyage d'étude en Allemagne et en Autriche, sur les recommandations du docteur Léon Labbé (1832-1916), ami de son père. Doyen fut profondément marqué par ce voyage où il découvrit que la méthode de Lister, que venait juste de lui enseigner Lucas-Championnière, y était déjà parfaitement appliquée : « L'organisation des cliniques allemandes, où la méthode de Lister avait été adoptée dès son apparition, presque militairement, comme une vérité absolue et indiscutable, était admirable ».⁵²

Doyen décrivit dans un carnet les détails de son voyage et « ses appréciations sur tout ce qu'il voit ».⁵³ Nous résumons ici les principales étapes de son voyage et les commentaires ayant un rapport avec la bactériologie ou l'antisepsie.

Doyen quitta Reims le lundi 18 juin 1883 et arriva à Strasbourg le lendemain. Il alla voir le docteur Eugène Huter, gynécologue, visita l'hôpital civil et assista aux opérations chirurgicales de Jules Boeckel (1848-1927), d'Eugène Koeberlé (1828-1915) et d'Albert Lücke (1829-1894). Il visita « l'amphithéâtre de dissection, le laboratoire d'histologie et un très beau musée d'anatomie pathologique ».⁵⁴

Le 24, Doyen se rendit à Bale, puis le 26 à Heidelberg où il fut reçu par le chirurgien Vincenz Czerny (1842-1916) qui lui fit une forte impression : « dès mon arrivée [...] j'ai compris que là était le progrès. J'ai été émerveillé par la méthode et la précision avec lesquelles Czerny pratiquait couramment des opérations inconnues en France. Une antisepsie parfaite, un manuel opératoire sûr et bien déterminé assuraient au maître les plus brillants succès ».⁵⁵

Puis Doyen rejoignit Würzburg le 3 juillet. Auprès du Dr Maas, il nota la manière dont les pansements étaient réalisés, avec « de la poudre d'iodoforme [utilisée pour ses propriétés antiseptiques] sur les sutures, puis de la gaze iodoformée, de l'ouate et des bandes ».⁵⁶ Rendu à Munich le 7 juillet, il rencontra le professeur Johann Nepomuk von Nussbaum (1829-1890), connu pour avoir introduit la méthode antiseptique de Lister à Munich.⁵⁷ Enfin, Doyen conclut son parcours à Vienne à partir du 12 juillet, à la clinique de Theodor Billroth (1829-1894).⁵⁸ Assistant à de nombreuses opérations, il nota que l'asepsie était réalisée en pulvérisant du phénol « pendant quinze ou vingt minutes » dans la salle opératoire « une heure avant d'amener le malade », ce qui évitait d'y avoir recours lors de l'opération.⁵⁹

Quelques mois après son voyage, Doyen publia en 1884 ces éléments dans un article de dix pages intitulé *Le traitement antiseptique des plaies chirurgicales et le pansement à l'iodoforme dans les cliniques allemandes*.⁶⁰

2.3.4. Les premières cultures de staphylocoques

Revenu à Paris fin 1883, Doyen suivit les cours de médecine opératoire de Louis-Hubert Farabeuf (1841-1910) à la Faculté de Médecine de Paris. Il fut « plein d'admiration pour la rapidité et la dextérité avec lesquelles Farabeuf exécutait sur le cadavre les opérations réglées »⁶¹. Ces cours influencèrent fortement les techniques d'opérations de Doyen, cherchant toujours à être le plus précis et le plus rapide possible.

Pour sa seconde année d'internat, Doyen avait demandé une place chez Léon Labbé. Mais Doyen manifesta « l'intention de ne pas l'occuper »⁶², avant finalement d'accepter et de s'excuser auprès de Labbé qui lui pardonna ce revirement⁶³. Ainsi, le 1^{er} janvier 1884, Doyen débuta sa troisième année d'internat chez le Dr Labbé à l'hôpital Beaujon.⁶⁴

Doyen y poursuivit ses observations sur les staphylocoques et réalisa en 1884 ses premières cultures⁶⁵ (Figure 6). Il observa notamment deux cas mortels de « phlébite staphylococcique de la veine ophtalmique et du tissu caverneux »⁶⁶ (inflammation due à un caillot sanguin, qui peut être d'origine bactérienne). Il identifia que ces phlébites étaient associées à différents micro-organismes, dont le staphylocoque.⁶⁷

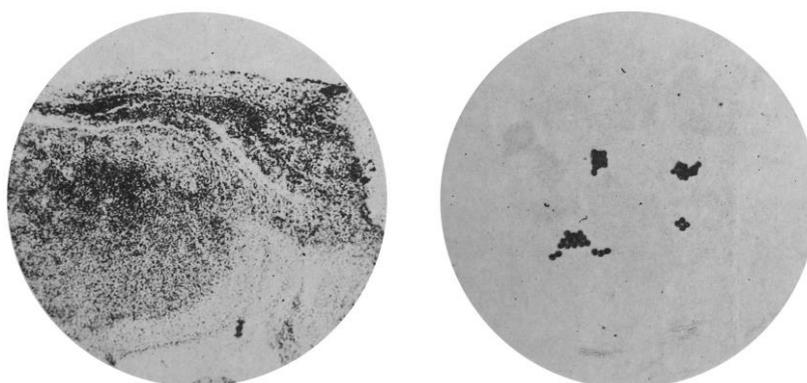


Figure 6 : Microphotographies réalisées par Doyen en 1884⁶⁸

(à g.) phlébite de la veine faciale (coupe d'une veine) ; (à d.) staphylocoques provenant du caillot d'une des veines (grandissements n.p.) (Source : clichés de l'auteur)

En 1884, Doyen suivit également les enseignements de Félix Guyon (1831-1920) et Georges Bouilly (1843-1903), chirurgiens des hôpitaux.⁶⁹ Doyen avait également une grande admiration pour Bouilly⁷⁰, spécialiste de la gynécologie, qui orienta sans doute la carrière chirurgicale de Doyen, se spécialisant dans ce domaine. Doyen développa et perfectionna par la suite de nombreuses techniques opératoires en gynécologie (notamment l'hystérectomie), et s'intéressera tout particulièrement, du point de vue de la microbiologie, aux infections et cancers des organes génitaux.

À la fin de son année d'internat, Labbé lui donna l'évaluation suivante « très bon interne, très dévoué aux malades »⁷¹ et dira plus tard « que jamais il n'eut un meilleur interne qu'Eugène Doyen ».⁷²

2.3.5. L'observation du bacille tuberculeux

Doyen fit sa dernière année d'étude en 1885 à la Pitié, chez le Dr Etienne Lancereaux (1829-1910). Parmi les internes présents à la Pitié cette année-là, il retrouva Henri Toupet, et rencontra également Achille Lefèvre et Jules Thiroloix (alors externes) avec lesquels il restera ami.⁷³

Doyen, qui avait notamment commencé à étudier le bacille de la tuberculose dès 1882, poursuivit ses travaux en 1885 auprès de Lancereaux. Maladie majeure à cette époque, la tuberculose était responsable d'un décès sur sept en Europe.⁷⁴ Comme le raconta Doyen, l'annonce par Robert Koch, le 24 mars 1882, de la découverte du bacille de la tuberculose (mis en évidence par un nouveau procédé de coloration) fut une « découverte sensationnelle »⁷⁵. Cette découverte de Koch fut largement diffusée par la suite⁷⁶, notamment durant l'été 1882 lors du *Congrès de Médecine interne* de Wiesbaden. La technique de la double coloration de Koch (bleu de méthylène alcalinisé et vésuvine, un colorant brun) fut perfectionnée par Ehrlich qui utilisa la fuchsine anilinée et l'acide nitrique.

Juste après l'annonce de Koch, Doyen effectua, dans le service du Dr Just Lucas-Championnière, des recherches sur le bacille tuberculeux (en témoignent ses communications réalisées à la Société Anatomique de Paris les 13 et 27 octobre 1882⁷⁷). Cependant, il rencontra des difficultés pour réaliser ses observations car « [il] avait peine à se procurer à Paris les réactifs nécessaires »⁷⁸. En effet, la majorité des colorants étaient alors produits en Allemagne⁷⁹, seul pays à détenir une capacité importante de production dans ce domaine.

En 1885, Doyen étudia à nouveau la tuberculose et rencontra sans doute moins de difficultés pour obtenir les colorants nécessaires. Les observations qu'il fit, durant son internat chez Lancereaux, furent reprises par Victor André Cornil (1837-1908) lors des cours en 1888 à l'Hôtel-Dieu⁸⁰ (Figure 8).



Figure 7 : Eugène Doyen pendant son Internat⁸¹
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 8 : Victor Cornil (vers 1900)⁸²
(Source : cliché de l'auteur)

2.3.6. Les travaux de Doyen sur le bacille virgule du choléra

Si Doyen occupa une partie de ses recherches à étudier la tuberculose, il n'en délaissa pas pour autant les autres maladies infectieuses. En effet, les principaux travaux de Doyen, durant sa dernière année d'internat furent consacrés au choléra auquel il dédia sa thèse.

L'intérêt de Doyen pour le choléra débuta en 1884 alors qu'il était à l'hôpital Beaujon et a sans doute été initié suite aux travaux de Koch. En effet, après avoir annoncé la découverte du bacille de la tuberculose en 1882, Koch annonça en 1884 la découverte du bacille du choléra. Il nous paraît utile de rappeler brièvement ici l'histoire de cette découverte afin de pouvoir situer dans leur contexte les travaux réalisés par Doyen.

En juin 1883, l'Égypte fut touchée par une épidémie de choléra. Deux missions furent alors envoyées pour aller étudier cette maladie : une mission française, composée d'Émile Roux (1853-1933), Louis Thuillier (1856-1883), Isidor Straus (1845-1912) et Edmond Nocard, ainsi qu'une mission allemande conduite par Robert Koch, qui arrivèrent en août à Alexandrie.⁸³

Koch indiqua dans son rapport du 17 septembre 1883 qu'il avait identifié des bacilles, dans l'ensemble des intestins des malades décédés, sans toutefois pouvoir démontrer qu'ils étaient bien la cause du choléra et non de simples parasites.⁸⁴ La mission française sembla également avoir relevé des « micro-organismes renfermés dans le contenu intestinal et dans les déjections cholériques » mais n'avait pas pu démontrer formellement qu'ils étaient à l'origine du choléra⁸⁵. Frappée par le décès de Louis Thuillier le 18 septembre 1883, atteint du choléra, la mission française décida alors de rentrer.⁸⁶ L'équipe allemande poursuivit quant à elle ses travaux en Inde, où l'épidémie était plus importante. Elle arriva à Calcutta le 11 décembre 1883.⁸⁷

Dans son rapport du 7 janvier 1884, Koch annonça qu'il avait réussi à réaliser une culture pure du bacille observé en Égypte.⁸⁸ Le 2 février, il démontra qu'il s'agissait bien d'un bacille spécifique au choléra.⁸⁹ Cette bactérie avait déjà été mise en évidence à Florence par Filippo Pacini (1812-1883) en 1854 mais ses travaux furent oubliés jusqu'en 1924, la découverte de ce bacille fut donc attribuée à Koch.

Koch indiqua que le bacille du choléra avait une forme de bâtonnet légèrement incurvé, comme une virgule : il fut dénommé bacille virgule (*Kommabacillus*, *Komma* signifiant virgule en allemand).⁹⁰ Dans son dernier rapport, en date du 4 mars 1884, Koch indiqua que le bacille du choléra avait été retrouvé dans certains réservoirs d'eau utilisés par les habitants, expliquant ainsi la contamination.⁹¹ Les travaux de Koch furent largement diffusés en France lors de sa conférence du 26 juillet 1884 à l'Office sanitaire de Berlin qui fut publiée en français dans la *Semaine médicale*⁹².

Suite à cette annonce, Doyen chercha à reproduire les observations de Koch. L'épidémie de choléra, présente en Inde et en Égypte, arriva à Toulon en juin 1884, puis toucha Paris en novembre et décembre 1884⁹³. Doyen eut « beaucoup de difficultés à [se] procurer quelques cadavres, n'ayant pas la bonne fortune d'être dans un service de cholériques ». ⁹⁴ Il parvint néanmoins à réaliser, en novembre 1884, sept autopsies de cas de choléra en douze jours (Figure 9).

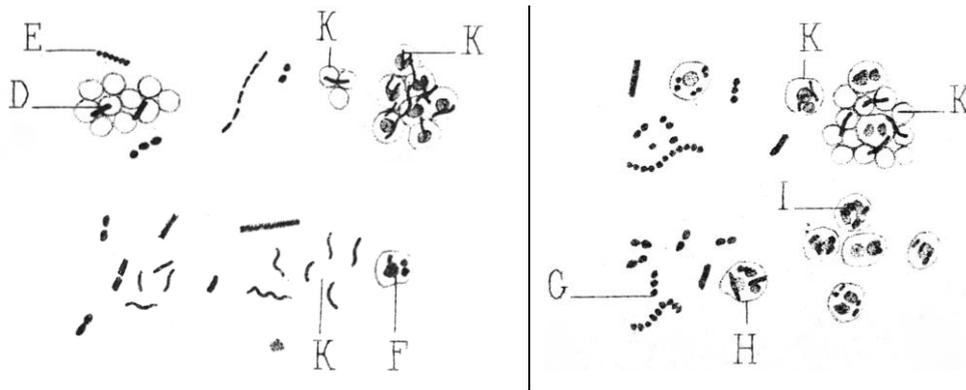


Figure 9 : Schémas d'observation de bacilles virgules par Doyen, suite aux autopsies réalisées en 1884⁹⁵ (à g.) autopsie n° 3, 14 novembre (K : bacilles virgules, globules blancs) ; (à d.) autopsie n° 7, 23 novembre 1884 (grandissements n.p.) (Source : clichés de l'auteur)

La première autopsie réalisée par Doyen eut lieu le 11 novembre 1884 vers huit heures et correspondait à un cas de « choléra foudroyant ». Doyen y remarqua que « le bacille-virgule exist[ait] presque à l'état de pureté dans le liquide crémeux de l'intestin grêle. » Doyen observa directement dans un fragment d'intestin grêle provenant de cette autopsie « une culture presque pure de bacilles virgules ». Ce fut la première observation du bacille du choléra réalisée en France⁹⁶ et qui fit d'ailleurs l'objet d'une communication le 13 décembre 1884 à la Société de Biologie.⁹⁷

Au vu de l'intérêt de cette observation, Doyen apporta le fragment d'intestin au laboratoire de bactériologie « tout récemment créé »⁹⁸ par le professeur Cornil, afin de réaliser des cultures du bacille virgule.⁹⁹ Doyen poursuivit ses travaux auprès de Cornil jusqu'à la fin de ses études en 1885¹⁰⁰, mais leurs échanges continuèrent bien après les études médicales de Doyen.

Cornil, que Doyen avait rencontré dès le début de l'année 1884 lors de présentations à la Société anatomique, avait ouvert à Paris, en mai 1879, l'un des premiers laboratoires de bactériologie après celui de Pasteur. C'est dans son laboratoire, situé à l'École pratique de la Faculté de Médecine¹⁰¹, que vinrent se former de grands noms de la bactériologie comme Victor Babeş (1854-1926), originaire de Roumanie, ou Alexandre Yersin (1863-1943) en 1889¹⁰². Babeş enseigna notamment à Doyen la technique des cultures microbiennes sur les milieux solides, méthode développée par Robert Koch, mais méconnue en France.¹⁰³

Dans leur ouvrage sur les bactéries et les maladies infectieuses, paru en 1885 et qui connut un grand succès en Europe¹⁰⁴, Cornil et Babeş mentionnèrent leur collaboration avec Doyen et les premières cultures du bacille virgule suite aux autopsies réalisées par Doyen.¹⁰⁵

Lors de ces autopsies en novembre 1884, Doyen fit une nouvelle constatation. Outre dans les intestins, le bacille virgule pouvait également être présent dans le foie et les reins.¹⁰⁶ Il confirma par la suite cette théorie lors d'expériences sur les animaux. Cette observation sera également validée par Babeş et Cornil qui observèrent plusieurs préparations réalisées par Doyen et conclurent que des bacilles « contenus dans l'intestin [pouvaient] passer dans le sang et s'arrêter dans certains organes ». ¹⁰⁷

Outre ces sept autopsies, Doyen examina en juillet 1885 une pièce rapportée d'Espagne par le Dr Albert Charrin (1856-1907)¹⁰⁸ (chef du laboratoire de pathologie générale à la Faculté de médecine), ainsi que des fragments de viscères provenant d'Égypte et de Toulon fournis par Isidore Strauss (1845-1896)¹⁰⁹.

La pièce d'Égypte était vraisemblablement issue de la mission française menée par Roux et la pièce fournie par Charrin provenait, elle, d'une mission scientifique dont il faisait partie pour « étudier en Espagne les essais de vaccination cholérique entrepris par M. le docteur Ferran ». ¹¹⁰

Doyen ne travailla donc pas seul et bénéficia, au sein du laboratoire de Cornil de l'aide de nombreux collègues comme les docteurs Chantemesse, Charrin, Sapelier, Legendre et Babeş. ¹¹¹

Durant l'année 1885, Doyen poursuivit ses recherches sur le choléra, travaillant avec Babeş et observant méthodiquement un grand nombre de cultures afin « de suivre, pas à pas, l'évolution du bacille virgule ». Il réalisa ses cultures sur gélatine et les colora par « une goutte d'une solution aqueuse très diluée de violet 6 B » ¹¹², révélant ainsi les bacilles virgules qui se coloraient en violet. Doyen observa les évolutions de forme du bacille virgule dans les vieilles cultures et établit que le bacille passait d'une forme de bâtonnet incurvé à celle d'un granule ¹¹³. Il présenta l'avancée de ses travaux à la Société Anatomique de Paris le 19 juin 1885 ¹¹⁴, illustrant sa présentation de dessins qu'il avait lui-même réalisés (Figure 10).

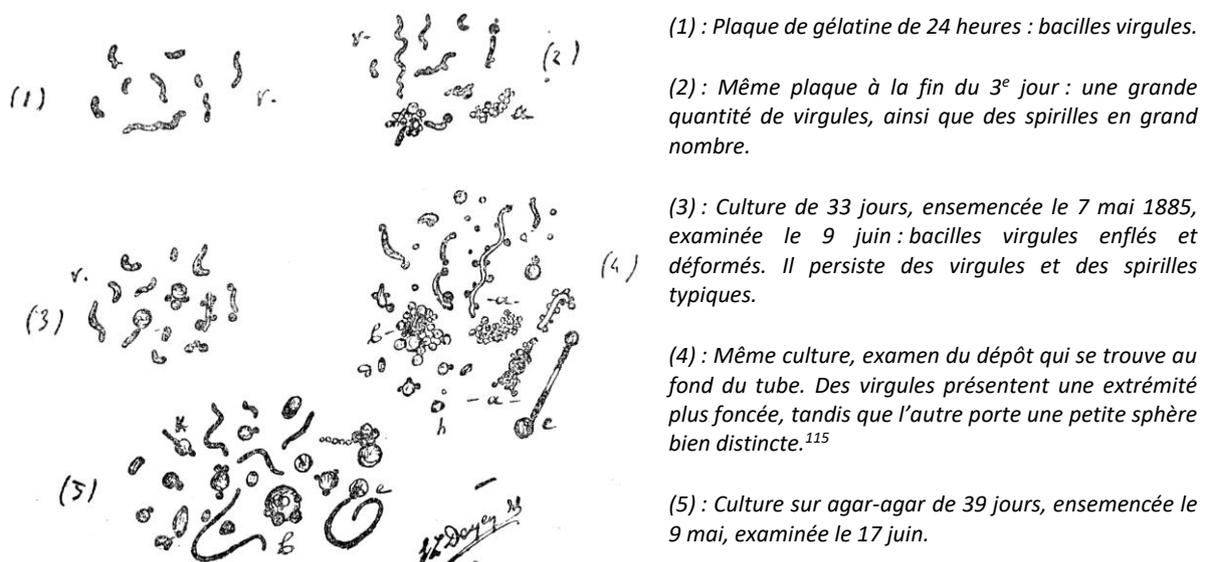


Figure 10 : Schémas de cultures de bacilles virgules en 1885 par Doyen ¹¹⁶
(grandissements 1000) (Source : cliché de l'auteur)

Doyen rencontra ensuite, comme Koch, des difficultés pour réaliser l'inoculation du bacille virgule chez l'animal : les injections de cultures pures dans l'intestin grêle ne donnèrent que des résultats imparfaits. Doyen travailla alors avec le Dr André Chantemesse (1851-1919), bactériologue émérite, à la réalisation d'expériences sur plus de 120 animaux ¹¹⁷ et finirent par parvenir à leur inoculer le choléra. Doyen raconta qu'ils étaient « sur le point d'en faire connaître le résultat lorsque Koch, à la conférence sanitaire de Berlin, le 4 mai dernier, annonça qu'il avait trouvé le moyen de donner à coup sûr le choléra aux cobayes ». ¹¹⁸ Doyen et Chantemesse durent se résoudre à ne pas avoir la primeur de cette annonce. Doyen présenta néanmoins ses résultats devant la Société de Biologie le 27 juin 1885 ¹¹⁹ et les diffusa également en Allemagne ¹²⁰.

Doyen proposa une modification de la méthode utilisée par Koch pour inoculer le choléra aux animaux. Koch injectait alors du carbonate de soude suivi, au bout de 20 minutes, d'injection d'une culture de choléra dans l'estomac et de teinture d'opium dans le péritoine, afin de rendre l'animal sensible du choléra. Doyen, s'interrogeant sur la nécessité d'utiliser la teinture d'opium ¹²¹, réalisa alors une série

d'expériences avec Achille Lefebvre. Ils démontrèrent que c'était l'alcool contenu dans la teinture, et non l'opium qui rendait l'animal sensible à l'action pathogène du bacille virgule.¹²² De plus, l'injection d'alcool à 50° seul donnait de meilleurs résultats que la teinture d'opium¹²³. Cette observation rendit possible l'injection directe de l'alcool dans l'estomac, ce qui était moins traumatisant. Cette amélioration proposée par Doyen fut notamment reportée en 1886 dans l'ouvrage de Cornil et Babeş consacré aux bactéries¹²⁴ et largement utilisée par la suite.

Les différentes observations de Doyen sur le choléra furent résumées dans une communication à l'Académie de Médecine le 7 juillet 1885¹²⁵, puis dans sa thèse intitulée *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*.¹²⁶

Avant de présenter sa thèse, comme il était d'usage à l'époque, Doyen passa avec succès cinq épreuves probatoires entre le 6 février et le 15 juin 1885¹²⁷. Il termina ainsi son internat chez Lancereaux, le 25 juin 1885. Lancereaux qualifia Doyen comme étant « intelligent et très travailleur »¹²⁸.

Doyen soutint ensuite sa thèse le 28 juillet 1885 à l'Académie de médecine et obtint la mention la plus élevée, le jury « ayant été extrêmement satisfait de ses réponses »¹²⁹. Sa thèse fut également couronnée par une médaille d'argent, la plus haute distinction, de la Faculté de Médecine de Paris (dix médailles d'argent seront distribuées par la Faculté en 1885).¹³⁰

En concluant sa thèse, Doyen revint sur une récente polémique liée aux travaux de vaccination contre le choléra réalisés par le médecin espagnol Jaime Ferrán (1851-1929). Les travaux de Ferrán, communiqués le 13 avril 1885 à l'Académie des Sciences de Paris¹³¹ étaient largement débattus à l'époque. Sans entrer dans les détails qui n'ont ici que peu d'intérêt, cette affaire conduit Doyen à mentionner ses premières réflexions concernant la vaccination préventive de Ferrán, prémises de ses travaux ultérieurs : « Jusqu'ici les seules maladies infectieuses susceptibles d'être prévenues par une vaccination sont celles contre lesquelles une première attaque bénigne confère presque à coup sûr l'immunité. [...] Nous croyons cependant qu'on pourrait tenter la vaccination préventive des maladies infectieuses, non pas par l'inoculation de leurs germes atténués, mais simplement par l'injection d'une certaine dose non mortelle du poison élaborés par ces germes. Nous ferons d'ici peu une série de recherches dans cette voie. »¹³²

Doyen ne put cependant poursuivre ses recherches dans cette voie, ayant contracté une maladie grave dans les hôpitaux¹³³, vraisemblablement la fièvre typhoïde¹³⁴ sur laquelle il travaillait également en 1885.¹³⁵

3. Le Dr Doyen et la bactériologie à Reims (1885-1895)

Comme nous l'avons vu, les études médicales de Doyen à Paris ont été fortement marquées par l'émergence de la bactériologie. Poursuivant ses travaux une fois diplômé, Doyen contribua à développer la bactériologie et la microbiologie à Reims, sa ville natale.

3.1. L'arrivée à l'École de Médecine de Reims

En novembre 1885, le Dr Doyen passa les concours pour devenir Chef des travaux anatomiques et physiologiques à l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims pour l'année scolaire 1885-1886, il fut nommé officiellement le 21 novembre 1885.¹ A la fin de l'année scolaire, il fut reconduit et institué « pour une période de neuf ans » à ce poste.²

Le docteur Georges Roussel (1867-1953) raconta l'arrivée de Doyen à Reims, qui amena visiblement un vent de nouveauté au sein de l'École, en enseignant notamment la bactériologie : « Vous seriez étonnés et surpris si je ne vous disais quelle fut à cette époque la grande impression que produisit sur les étudiants de notre génération et sur moi en particulier, l'arrivée d'un ancien et brillant élève de l'École de Reims, Eugène Doyen. [...] Passionné de bactériologie, il apportait à la chirurgie les méthodes précises, la discipline stricte des laboratoires et appliquait les théories de Pasteur et les procédés de Lister dans toute leur rigueur. Pour la première fois, Doyen nous fit des cours de bactériologie et d'histologie avec travaux pratiques, qui excitèrent profondément notre curiosité ».³

3.2. Les conférences de bactériologie

Doyen ne resta pas cantonné à l'intérieur de l'École de Médecine de Reims. Il réalisa notamment deux conférences publiques portant sur les « microbes et les maladies contagieuses ». La première eut lieu le 19 février 1886 à 20 h 30 à la Ligue de l'Enseignement, rue Buirette.⁴ Cette conférence connut un grand succès, comme le reporta le journal régional *L'Indépendant rémois* : « la salle de la loge maçonnique était trop petite pour contenir les nombreux auditeurs qui se pressaient [...] pour entendre la conférence du Dr E. Doyen sur les microbes »⁵.

En effet, parmi les médecins présents, on remarqua le Dr Alfred Luton (1830-1896) (directeur de l'École de Médecine), le Dr Octave Doyen (père d'Eugène Doyen et professeur honoraire à l'École de Médecine), une grande partie des professeurs et suppléants de l'École, ainsi que « beaucoup d'étudiants en médecine et de nombreuses dames ».

Doyen, rappelant l'histoire de la génération spontanée, présenta ensuite des projections et des dessins de différents microbes. Il prit notamment l'exemple du microbe du charbon pour initier « ses auditeurs à la méthode de recherche, d'isolement et de culture pure des microbes », et détailla les procédés de coloration et de culture sur gélatine de Koch.⁵

La seconde conférence, du 12 mars 1886, eut autant de succès et « comme la première, attir[a] à la loge un public nombreux et choisi ».⁶ Doyen y détailla davantage « la fièvre typhoïde, le choléra, la suppuration et les complications des plaies, l'érysipèle [et] la fièvre puerpérale ».⁷

En guise de conclusion, Doyen terminait ses conférences en prônant l'utilisation de la méthode antiseptique de Lister : « Puisque toutes ces infections sont causées par l'inoculation d'un microbe spécial au niveau d'une plaie, imitons le professeur Lister et usons de la méthode antiseptique. Nous ne manquons pas d'agents microbicides. Si nous nous attaquons à une suppuration déjà établie, usons des mêmes antiseptiques, non plus pour prévenir la suppuration, mais pour la détruire ». ⁸

Ces conférences, ainsi que l'enseignement de la bactériologie aux étudiants de l'École de Médecine de Reims, démontrèrent une véritable volonté de Doyen de diffuser à Reims ce qu'il avait appris lors de ces études à Paris.

3.3. La création du premier laboratoire de bactériologie

Afin de comprendre le contexte dans lequel Doyen créa le premier laboratoire de bactériologie à Reims en 1886, nous nous intéressons tout d'abord à l'histoire du bureau d'hygiène de Reims, établi quatre ans auparavant.

3.3.1. Le bureau d'hygiène de Reims

Le 15 novembre 1881, le Dr Henri Henrot (1838-1919), adjoint au maire et professeur d'hygiène, remit au Dr Octave Doyen, alors maire de Reims, un rapport intitulé *Situation de l'hygiène et de l'assistance publique à Reims*⁹. Henrot y proposa la mise en place d'un bureau d'hygiène, organisé sur le modèle de celui existant à Bruxelles¹⁰. Le bureau fut donc créé le 1^{er} avril 1882 dans une des salles de l'Hôtel de ville de Reims.¹¹

Les bureaux d'hygiène étaient alors très peu répandus en France, celui de Reims fut le troisième en France après Nancy et Le Havre, « précédant de vingt ans l'organisation que le décret du 3 juillet 1905 devait donner aux bureaux d'hygiène des villes au-dessus de 20 000 âmes ». ¹²

L'objectif de ce bureau était de dresser un état sanitaire de la ville et de proposer un protocole en cas d'épidémie. Il s'occupait également des logements insalubres et de la surveillance de la qualité des denrées alimentaires, les produits supposés falsifiés pouvaient alors y être analysés.¹³

Afin de supporter les activités de ce bureau, un laboratoire municipal de chimie et de micrographie fut créé, non pas à l'Hôtel de ville, mais à proximité de l'École de Médecine afin qu'il profite également aux élèves de l'École. L'objectif était que « chacun ser[ait] admis à y porter les échantillons qu'il voudr[ait] faire analyser en se conformant au tarif établi ». ¹⁴ Henri Lajoux (1849-1921), professeur de chimie à l'École de Médecine de Reims, fut alors nommé chef du laboratoire de chimie et de micrographie. Il est important de noter que ce laboratoire réalisait uniquement une analyse chimique des échantillons (et non bactériologique). ¹⁵

3.3.2. L'établissement d'un laboratoire privé de bactériologie

Un des faits les plus marquants de l'arrivée de Doyen à Reims, fut la création, en 1886 d'un laboratoire privé de bactériologie et d'histologie, qu'il installa à ses frais dans sa maison de la rue Cotta. Les anciens élèves de l'École de Médecine étaient unanimes sur ce point, Doyen « fut le premier à Reims à faire de la bactériologie ». ¹⁶ Il y adjoignit un laboratoire de photographie microscopique afin de documenter et de conserver ses travaux. ¹⁷

L'objectif de Doyen était de poursuivre ses recherches sur les maladies infectieuses en disposant d'une installation qui n'existait pas encore à l'École de Médecine de Reims. Ses recherches furent alimentées par « le matériel pathologique considérable de l'Hôtel-Dieu »¹⁸, autrement dit les prélèvements réalisés sur des patients en soin ou décédés.

Doyen ne travailla pas seul dans son laboratoire. Il continua à échanger avec le Professeur Cornil « dont il est resté l'élève et le correspondant »¹⁹ et faisait de nombreux aller-retours en train à Paris, comme il le racontera plus tard : « je passais chaque semaine une ou deux après-midis soit à l'École vétérinaire d'Alfort, auprès du regretté professeur Nocard, soit à l'Institut Pasteur, où j'ai connu, dès sa création, les professeurs Roux et Metchnikoff, qui sont depuis longtemps mes amis personnels ». ²⁰

La ville de Reims confirma l'intérêt du laboratoire de Doyen, qui fut rapidement « annexé au bureau d'hygiène »²¹, et rémunéré par la ville par le biais d'un « abonnement » de deux cents francs. ²² Doyen prit, à partir de 1888, la fonction de chef du laboratoire municipal de bactériologie. ²³ Le laboratoire privé de Doyen, fournissant l'analyse bactériologique, complétait ainsi les analyses réalisées par le laboratoire de chimie au sein du bureau d'hygiène (Figure 11).

Bureau d'hygiène de la ville de Reims Créé par arrêté municipal du 1 ^{er} avril 1882	
De 1882 à 1884 : Jean-Baptiste Langlet (1841-1927) De 1884 à > 1918 : Henri Hoël (né en 1853)	
Laboratoires annexés au Bureau d'hygiène	
Laboratoire de chimie et de micrographie Créé par arrêté municipal du 1 ^{er} avril 1882	Laboratoire privé de bactériologie Créé par Eugène Doyen en 1886
De 1882 à 1914 : Henri Lajoux (1849-1921)	De 1888 à 1895 : Eugène Doyen (1859-1916)
	Laboratoire municipal de bactériologie Inauguré en 1896
	De 1895 à 1906 : Jules Cordier (1866-1906)

Figure 11 : Répartition des laboratoires du bureau d'hygiène de Reims de 1882 à 1906

(Source : réalisation de l'auteur)

En particulier, en 1889, Doyen fut « chargé par le directeur du bureau d'hygiène de la ville de Reims d'étudier la bactériologie des eaux potables de la ville et des agglomérations environnantes ». ²⁴ Cette année-là, une épidémie de fièvre typhoïde survint à Pontfaverger (située à environ 20 kilomètres au nord-est de Reims). Doyen et Henri Lajoux, chef du laboratoire de chimie, réalisèrent l'analyse des eaux de la ville : Doyen pour l'étude bactériologique et Lajoux pour l'analyse chimique.

À Pontfaverger, village de 2 250 habitants, 34 cas de fièvre typhoïde et 5 décès eurent lieu en l'espace de seize mois. ²⁵ Doyen identifia rapidement que les eaux des puits du village étaient contaminées par le bacille typhique²⁶, ce qui expliquait l'épidémie, comme en témoigne le tableau d'analyse ci-après (Figure 12).

	NOMBRE des cas de fièvre typhoïde.	ANALYSE BACTÉRIOLOGIQUE		ANALYSE CHIMIQUE			
		NOMBRE TOTAL de bactéries par centimètre cube.	NOMBRE de bacilles typhiques par centimètre cube.	POUR 1000 PARTIES EN TITRE EN MILLISECLES			
				Acide azotique AZOÛ.	Chlore Cl.	en acide oxalique.	en oxygène pris au permanganate de potasse.
		environ	environ	mg	mg	mg	mg
Puits n° 1.	6	20,000	15,000	228	104,19	17,01	2,16
— n° 2.	0	20,000	10,000	100	93,15	17,64	2,44
— n° 3.	12	20,000	10,000	83,30	51,75	15,12	1,92
— n° 4.	23	20,000	20,000	83,30	46,92	70,52	8,96
— n° 5.	23	20,000	15,000	78,12	34,30	9,45	0,80
— n° 6. Eau de la Suippe.	»	9,000	»	11,90	2,41	13,86	1,76
Puits n° 7. Eau de source (Meunier), près de la rivière.	»	3,000	»	10,63	3,45	36,54	4,64
QUANTITÉS MAXIMA au-des- sus desquelles les eaux ne sont plus potables.	»	5,000 (?)	»	20mg	8mg	12mg,6	1mg,4

Figure 12 : Analyses bactériologiques (Doyen) et chimiques (Lajoux) à Pontfaverger en 1889²⁷
(Source : BIU Santé Paris)

Le 25 février 1890, Doyen lut le mémoire qu’il avait co-écrit avec Lajoux²⁸ sur les épidémies de fièvre typhoïde à Pontfaverger. Ce travail fut récompensé par une médaille de bronze par le service des épidémies de l’Académie de Médecine de Paris.²⁹

Doyen transféra par la suite le laboratoire de son domicile du 5 rue Cotta (où il exerçait et recevait également des patients) dans une clinique privée qu’il fit construire en 1889 au 9 rue Noël à Reims (Figure 13). Celle-ci comportait une cinquantaine de lits et fut inaugurée et bénie en avril 1891 par le Cardinal Benoît Langénieux (1824-1905). Le soin des malades fut confié aux religieuses de l’Espérance.³⁰

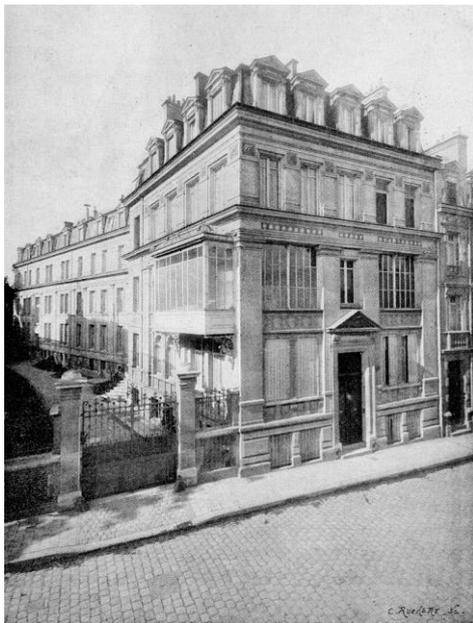


Figure 13 : Clinique de Doyen à Reims, rue Noël³¹
(La salle d’opération se repère par sa grande véranda)
(Source : cliché de l’auteur)

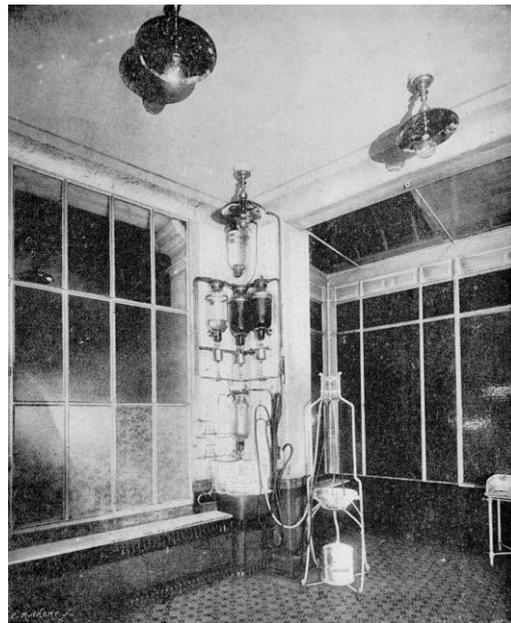


Figure 14 : Salle d’opération, installation des bocaux
et conduites pour les liquides antiseptiques³²
(Source : cliché de l’auteur)

L'établissement, d'une grande modernité dans son aménagement, n'avait rien à envier aux cliniques parisiennes, ainsi que *Le Figaro* le relata, mentionnant « la somptueuse clinique qu'il a fait construire à ses frais, rue Noël, et auprès de laquelle bien peu de cliniques parisiennes peuvent rivaliser pour la perfection de l'aménagement »³³. Le Dr Fernand Verchère, qui visita la clinique du Dr Doyen rue Noël en janvier 1893 en fit également une description élogieuse, tant en termes d'installation de la salle d'opération que d'aménagement des chambres des malades. Il nota que c'était également « un laboratoire de microbiologie en pleine activité de culture, dans lequel [il avait] pu admirer des plaques photographiques merveilleuses de microbes ».³⁴

En effet, Doyen, ayant intégré les grands principes de l'asepsie et de l'antisepsie, équipa sa clinique en conséquence. Il prit soin d'installer dans la salle d'opération un « large lavabo à deux cuvettes, avec robinets d'eau chaude et d'eau froide », à côté de celui-ci « une étuve sèche chauffée au gaz pour la stérilisation des instruments à 160 °C et la stérilisation à sec ou le séchage des compresses, des blouses »³⁵. Le Dr Verchère nota que « dès que les instruments [étaient] sortis de l'étuve, ils [étaient] plongés dans des bassins remplis d'une solution phéniquée ».³⁶ Dans l'angle de la salle se trouvaient cinq bacs de verres dont trois destinés au phénol. La salle était également munie de l'éclairage électrique (Figure 14).

Pendant sept ans environ, de 1888 au début de l'année 1895, le laboratoire de Doyen fut utilisé par la ville et « rendit des services à l'hygiène publique »³⁷ de Reims. Puis la ville de Reims, sans doute encouragée par les avancées scientifiques dans le domaine de la bactériologie et par l'utilité d'un tel laboratoire, décida de créer son propre laboratoire municipal de bactériologie.³⁸ Ce nouveau laboratoire municipal de bactériologie, dirigé par Jules Cordier (1866-1906)³⁹, fut inauguré le 15 juillet 1896 par le Président de la République Félix Faure, lors de sa visite de l'Hôtel-Dieu.⁴⁰

3.3.3. Les recherches de bactériologie de Doyen à Reims

Outre les études bactériologiques réalisées à la demande de la ville de Reims, Doyen poursuivit également ses activités de recherches initiées durant ses études.

Le 13 mars 1888, il déposa un mémoire à l'Académie de Médecine⁴¹ sur les microbes de l'érysipèle et de la fièvre puerpérale.⁴² Ce mémoire, examiné par une commission dont faisait partie Cornil, montra pour la première fois par des analyses bactériologiques, le lien entre « l'érysipèle et la septicémie des nouvelles accouchées et des blessés ». Ce lien, déjà connu des chirurgiens, n'avait alors jamais été expliqué.⁴³

Doyen travailla également sur les bactéries de l'urine et sur les causes de « l'infection urinaire » (infection urinaire).⁴⁴ Il initia ses recherches lors de sa dernière année d'internat auprès du professeur Cornil, en utilisant alors différentes techniques de coloration pour mettre en évidence ces bactéries⁴⁵, et poursuivit ses travaux à Reims. Il fit notamment une communication sur *La coloration des bactéries* à la Société Anatomique de Paris en octobre 1888.⁴⁶ Doyen utilisa très tôt, dès la fin de son internat, le « procédé de Gram » qui correspondait à la méthode de double coloration de Hans Christian Gram (1853-1938). Cette méthode, présentée le 15 mars 1884 à Copenhague⁴⁷, avait été rapportée en France en 1885 dans la *Revue des Sciences Médicales*⁴⁸.

En 1888⁴⁹, Doyen fut parmi les premiers⁵⁰ à démontrer que la néphrite ascendante (inflammation du rein) pouvait être causée « par plusieurs espèces de bacilles, mais aussi par des microcoques » à la suite d'une cystite.⁵¹

Il effectua également des analyses bactériologiques complètes des urines, relevant dix espèces de bacilles et quatre de microcoques⁵². Il présenta ses travaux dans un mémoire à l'Académie de Médecine le 2 avril 1889⁵³. Ces travaux furent largement diffusés dans le *Journal des Connaissances Médicales*⁵⁴ et repris dans l'ouvrage de Cornil, publié en 1890, consacré aux bactéries.⁵⁵

Dans un autre domaine, Doyen étudia les infections bactériennes et en particulier, l'actinomyose avec son élève le docteur Georges Roussel.⁵⁶ Roussel, qui restera un fidèle ami et collaborateur de Doyen, présenta dans sa thèse de médecine en 1891⁵⁷ deux cas d'actinomyose observés par Doyen. Le sujet était alors peu connu en France : une seule observation d'actinomyose avait été réalisée auparavant. Doyen présenta ses travaux à l'Académie de Médecine⁵⁸, au *Congrès Français de Chirurgie*⁵⁹ et au *VII^e Congrès international d'Hygiène et de Démographie* à Londres⁶⁰.

Doyen poursuivit et compléta donc à Reims ses recherches dans le domaine de la bactériologie. Il enrichit souvent ses travaux et présentations par de nombreuses microphotographies, témoignant du grand intérêt de Doyen pour la photographie, puis la cinématographie, appliquées à la microbiologie. Nous détaillerons cet aspect de ses travaux dans la partie suivante.

4. La photographie et le cinématographe appliqués à la microbiologie

Doyen fut également un des pionniers du cinéma scientifique, filmant ses opérations chirurgicales à des fins d'enseignement. Il en fit la première projection en août 1898 à la réunion de l'Association médicale britannique à Edimbourg.¹ Il développa, avec l'aide d'Auguste Hulin, ses propres caméras et projecteurs cinématographiques (protégés par de nombreux brevets). Il travailla également sur la stéréoscopie et fit des premiers essais de films en couleur. Ce sujet ayant déjà été très richement documenté², nous ne détaillerons donc ici que la partie en lien avec la microbiologie.

Nous commencerons par présenter les travaux de Doyen dans le domaine de la microphotographie, en collaboration avec François Rothier (1852-1914) à Reims, qui aboutiront en 1897 à la publication d'un *Atlas de Microbiologie*. Puis, nous verrons que Doyen, dans sa quête de perfection et d'excellence, chercha à observer ce qui n'était pas accessible au microscope, il s'intéressa alors à l'ultra-microscope.

4.1. La microphotographie : la collaboration Doyen-Rothier à Reims

Dès sa préparation de l'internat en 1880, Doyen s'intéressa à la microphotographie afin de documenter ses travaux. Le laboratoire de photographie microscopique qu'il mit en place dans sa clinique de la rue Noël en 1891, jouxtant son laboratoire de bactériologie, figurait parmi les rares laboratoires notables hors de Paris. En effet, en 1893, seuls trois laboratoires étaient recensés en province : ceux de M. Donnadieu à Lyon, du Dr Bernard à Lille et du Dr Doyen à Reims.³

Doyen collabora très tôt avec le photographe rémois François Rothier, sans doute fin 1889, début 1890, comme en témoigne la première mention retrouvée dans *L'Indépendant rémois* le 21 août 1890 : « La bactériologie a utilisé la microphotographie avec autant de profit que l'histologie proprement dite. A l'heure qu'il est, un jeune et savant médecin de Reims, M. Doyen, obtient ainsi, avec le concours de M. Rothier, des résultats extrêmement remarquables ».⁴

Seuls les travaux de Doyen sur les bactéries de l'urine⁵, qui firent l'objet en avril 1889 d'un article dans le premier numéro des *Annales de Micrographie spécialement consacrées à la bactériologie*⁶, ne furent probablement pas réalisés en collaboration avec Rothier. L'article ne donne toutefois pas de précision sur les éventuelles microphotographies réalisées.

Doyen et Rothier réalisèrent une collection de photographies microscopiques éditées sur plaque de verre.⁷ Cette collection, présentée lors de la *II^e Exposition Internationale des Sciences et Arts Industriels* au Palais de l'Industrie à Paris, de juillet à novembre 1890, leur vaudra un diplôme d'honneur.⁸

Travaillant sur l'actinomyose en 1891, Doyen étoffa sa présentation du 31 mars 1891 à l'Académie de Médecine⁹ par la présentation d'une série de photographies microscopiques¹⁰ qu'il exposa également avec Rothier à l'*Exposition française* de Moscou en 1891¹¹, figurant parmi les 43 exposants de la section de photographie, où se trouvait notamment Nadar (1820-1910).¹²

Début 1892, comme rapporté dans un article de *L'Indépendant rémois*, ils exposèrent dans la salle des dépêches de ce journal environ 150 photographies dans « un tableau superbement encadré » qui constitue « un aperçu des travaux remarquables qui se [faisaient] dans le laboratoire de M. le Dr E. Doyen »¹³.

Cette même année, ils rejoignirent le 1^{er} juillet la Société Française de Photographie¹⁴ et publièrent pour la première fois leurs photographies au sein du *Figaro Photographe*¹⁵ (Figure 15). Ils furent également mis à l'honneur lors de la *Première Exposition Internationale de Photographie* au Palais des Beaux-arts de Paris¹⁶ où leur « splendide exposition de diapositives colorées de microphotographie » furent jugées « très nettes et admirablement colorées ».¹⁷

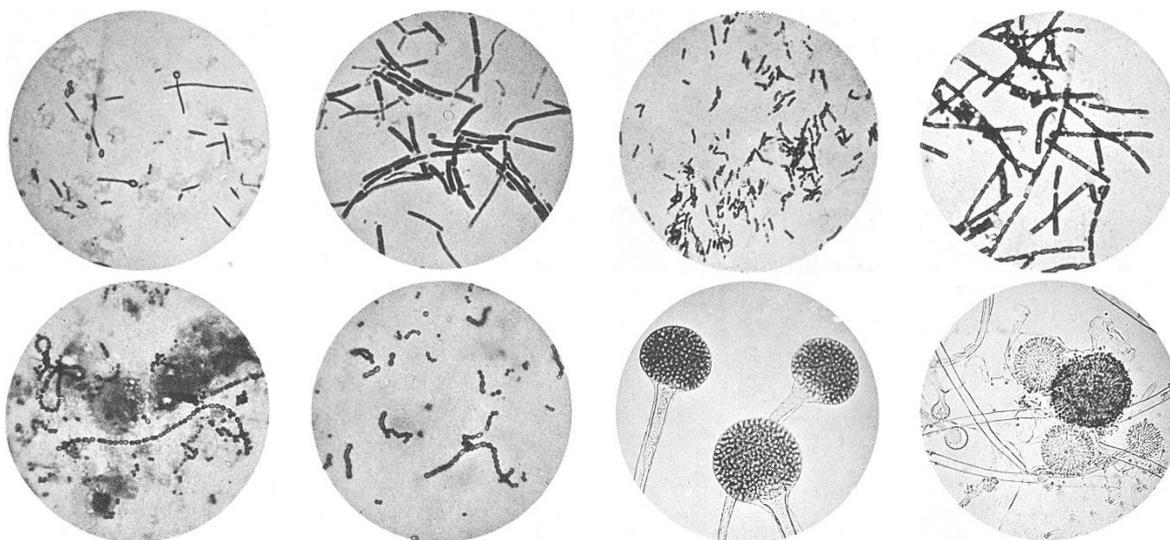


Figure 15 : Microphotographies de Doyen et Rothier publiées pour la première fois en 1892¹⁸
(de g. à d.) : bacille du tétanos, vibron septique, bacille de Koch (tuberculose), Bacillus anthracis (charbon)
(en bas) : streptocoques (érysipèle, fièvre puerpérale) et moisissures (Mucor racemosus, Aspergillus niger)
(grandissements n.p.) (Source : gallica.bnf.fr / BnF)

En 1893, ils participèrent à l'*Exposition Internationale* de Monaco¹⁹ et obtinrent un diplôme d'honneur. Leur collection, qui s'était agrandie en passant de 150 à 300 épreuves, fit « l'admiration des sommités médicales nombreuses à l'exposition de Monaco ».²⁰

D'un point de vue plus technique, la photographie de cultures n'était pas dénuée de difficulté. Si la reproduction des cultures en plaque ne posait pas trop de problème, « la photographie des cultures en tubes [était] beaucoup plus délicate à cause de la courbure du verre qui donn[ait] des reflets qu'il [était] difficile d'éliminer ».²¹ La pratique courante, telle qu'indiquée en 1893 « consist[ait] à mettre le tube de culture dans une cuve à faces parallèles remplie d'eau. Le tube dev[enait] invisible et les reflets [étaient] complètement supprimés ». Doyen, quant à lui, développa un procédé « plus radical » qui « consist[ait] à couper avec un diamant toute la partie antérieure du tube ».²² Les photographies ainsi obtenues étaient alors d'une extrême netteté, sans aucun reflet (Figure 16).

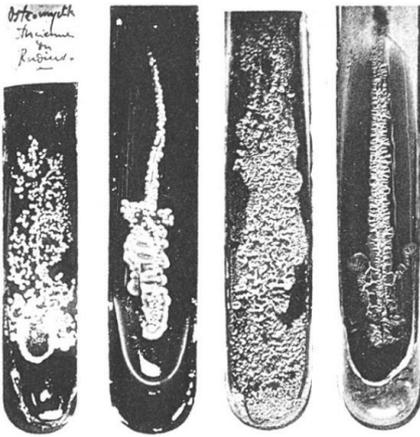


Figure 16 : Photographies de cultures en tube selon le procédé du Dr Doyen en 1892²³
(Source : gallica.bnf.fr / BnF)



Figure 17 : Verso d'une photographie de F. Rothier²⁴
(on notera les différents diplômes et médailles)
(Source : cliché de l'auteur)

Doyen et Rothier multiplièrent les expositions dans les années qui suivirent : Anvers²⁵ en 1894 où ils obtinrent un diplôme d'honneur, Lyon²⁶ la même année (médaille d'or), Bordeaux²⁷ en 1895 (diplôme d'honneur) et Reims²⁸ en juin 1895. Enfin, la collaboration Doyen-Rothier aboutit en 1897 à la publication d'un grand *Atlas de Microbiologie*²⁹.

4.2. L'Atlas de Microbiologie du Dr Doyen

L'*Atlas de Microbiologie*, publié en 1897, était composé de 541 photographies et regroupait une grande partie des connaissances de l'époque dans le domaine de la microbiologie. Il traitait tout particulièrement des moisissures, des levures et des teignes, ainsi que de l'ensemble des microcoques pathogènes (dont les staphylocoques et les streptocoques). Cet ouvrage, présenté en juin 1897 à l'Académie de Médecine par le professeur Cornil³⁰, fut décrit dans la presse comme étant « le recueil le plus important de photographies microscopiques qui exist[ait] jusqu'alors »³¹ (Figure 18). Cette communication fut également reportée dans *Le Figaro*.³²

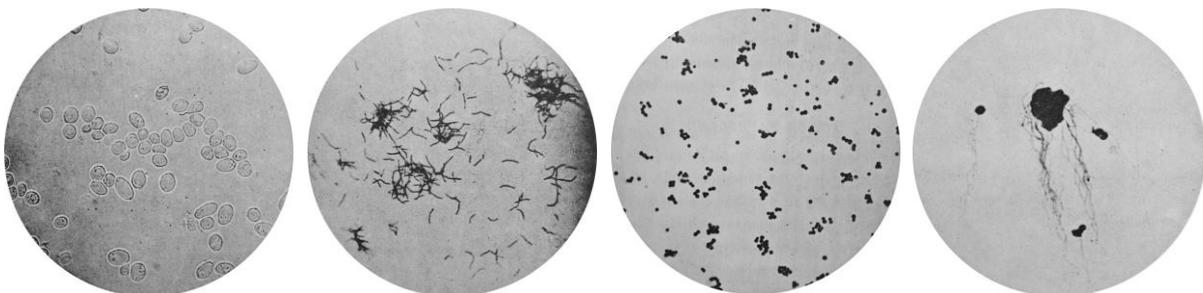


Figure 18 : Microphotographies issues de l'Atlas de Microbiologie de Doyen (1897)³³
(de g. à d.) levure (fournie par Chazaren), actinomycose, staphylocoque doré, *Micrococcus ruber agilis* (cils)
(grandissements respectifs 400, 800, n.p., 1800) (Source : clichés de l'auteur)

Pour réaliser cet ouvrage, Doyen collabora avec le Dr Roussel, le photographe François Rothier et Émile Chazaren (1867-1903)³⁴. Ce dernier était mentionné comme bactériologiste sur la première page de l'ouvrage, bien qu'il n'eût visiblement pas de formation médicale. Chazaren, qui était ingénieur à Reims³⁵, s'associa tout d'abord avec un brasseur, M. Harth³⁶, et publia un article sur *L'oxygénation des moûts de brasserie* en 1893.³⁷ Il s'associa ensuite avec Doyen lors de la création de la société de champagne Doyen et Cie, dont il fut le gérant entre 1895³⁸ et 1902³⁹.

Plus qu'un recueil d'archives pour conserver le savoir de l'époque, l'*Atlas* avait avant tout vocation à servir d'outil pédagogique de précision, comme l'indiqua Doyen : « l'insuffisance du dessin, déjà si flagrante en anatomie descriptive et en histologie, dev[enait] telle en Microbiologie, que les planches les plus soignées n'[avaient] servi bien souvent qu'à jeter la confusion entre des espèces parasitaires voisines ». La microphotographie permit alors de représenter « avec précision la structure et la morphologie » de l'infiniment petit.⁴⁰ Pour Doyen, elle permit même d'obtenir un agrandissement des objets observés : « On y retrouv[ait] les moindres détails, souvent presque inappréciables à l'œil aidé du microscope, mais qu'a[vait] fixé, dans son exquise sensibilité, la plaque de gélatino-bromure ».⁴¹

Cet *Atlas*, point d'orgue des travaux de microphotographies de Doyen, fut aussi le reflet du travail collaboratif qu'il mena avec les plus grands bactériologistes de l'époque, qu'il remercia au début de l'ouvrage : « MM. Les professeurs Cornil, Laveran, Nocard, Sanfelice, Macé ; MM. Roux, Metchnikoff, chefs de service à l'Institut Pasteur ; M. Netter, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris ; M. Nicolle, professeur de médecine expérimentale à Constantinople ; M. le Dr Tullio Rossi Doria, assistant à la clinique gynécologique de Rome ; MM. Yvon et Berlioz ; MM. Sabouraud, Bodin, Borrel, Cantacuzène, etc... »⁴².

Doyen prit soin de citer l'origine des préparations ou des microphotographies présentées dans l'*Atlas*, lorsque celles-ci n'avaient pas été réalisées par lui-même ou par Rothier. L'ouvrage présentait ainsi des photographies d'actinomycose provenant du professeur Cornil⁴³, des cultures confiées par Nocard⁴⁴, une étude de Sabouraud sur les trichophyties humaines et animales (pathologie cutanée)⁴⁵, des analyses des eaux de la ville de Paris menées avec MM. Yvon et Berlioz⁴⁶ ou encore des observations réalisées avec Metchnikoff (Figure 19).

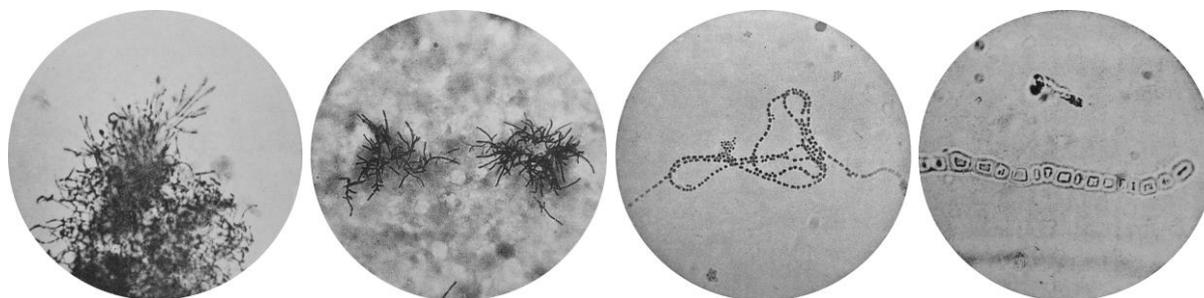


Figure 19 : Préparations transmises par d'autres bactériologistes pour l'*Atlas* de Microbiologie⁴⁷
actinomycose (Cornil), farin du bœuf (Nocard), streptocoques de l'impétigo (Leroux), trichophyton (Sabouraud)
(grandissements respectifs 1000, 600, 1000, 1000) (Source : clichés de l'auteur)

4.3. La photographie et la cinématographie à l'ultra-microscope

Après la publication de son *Atlas* en 1897, Doyen chercha à voir au-delà de ce qui était observable avec un microscope classique. S'étant établi à Paris à partir de 1896, il put bénéficier des dernières découvertes optiques de l'époque et s'intéressa à l'ultra-microscope. Nous commencerons par exposer brièvement le principe de l'ultra-microscope, puis nous détaillerons les observations que Doyen réalisa grâce à l'ultra-microscope, couplé avec la microphotographie, mais aussi avec la cinématographie apparue en 1895.

4.3.1. L'invention de l'ultra-microscope

L'ultra-microscope fut mis au point en Allemagne par Richard Adolf Zsigmondy (1865-1929) et Henry Siedentopf (1872-1940). Ils publièrent un article décrivant leur invention en 1903.⁴⁸ Le terme allemand *ultramikroskopischer* (ultramicroscopique) était alors utilisé pour désigner les particules et objets dont les dimensions se situaient en dessous de la taille minimale visible par les microscopes de l'époque (0,2 à 0,3 μm ⁴⁹).

Le principe de l'ultra-microscope, construit par Carl Zeiss d'Iéna (dont Doyen utilisait déjà les objectifs pour ces microphotographies⁵⁰), consistait à observer des éléments microscopiques éclairés radialement et qui diffusaient alors la lumière⁵¹ (Figure 20). Ces éléments apparaissaient alors comme lumineux sur un fond noir. Un système d'optique, permettant de concentrer les faisceaux lumineux, était mis en place afin d'éclairer radialement l'échantillon qui était ensuite observé par l'intermédiaire d'un microscope (Figure 21). Ce procédé permit ainsi de voir des éléments non visibles avec un microscope ordinaire.

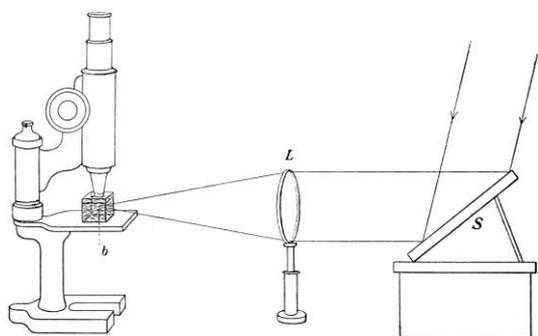


Figure 20 : Principe de l'ultra-microscope⁵²
(Source : cliché de l'auteur)

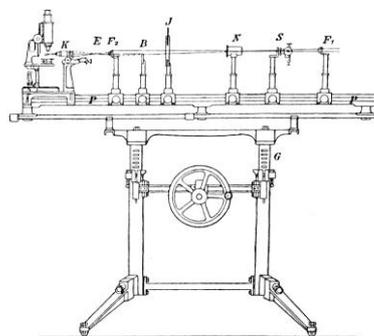


Figure 21 : Installation de Zsigmondy et Siedentopf, 1902⁵³
(Source : cliché de l'auteur)

En France, cette invention fut connue plus largement à partir 1906, grâce à Cotton et Mouton.⁵⁴ Mais c'est surtout l'équipe du Dr François-Franck (1849-1921) (Lucienne Chevrotton, Victor Henri et André Mayer) qui, après avoir suivi en 1907 un « cours de vacances accompagné de démonstration » réalisé par la maison Carl Zeiss à Iéna⁵⁵, mit en place, au Collège de France, une installation complète « de microphotographie, de cinématographie microscopique, de microphotographie en lumière ultraviolette et d'ultramicroscopie ». ⁵⁶ Parmi leurs travaux, nous pouvons citer les *Études ultramicroscopiques sur les colloïdes*⁵⁷ (juillet 1907) et les *Études ultramicroscopiques sur le plasma sanguin*⁵⁸ (novembre 1907).

4.3.2. Les observations du Dr Doyen à l'ultra-microscope

Peu de temps après, entre fin 1908 et le début de l'année 1909, Doyen essaya également de réaliser des observations à l'ultra-microscope dans le laboratoire de M. Boutier à la Sorbonne, mais les résultats obtenus ne correspondaient pas aux attentes de Doyen qui trouvait que leur installation était « un appareil de démonstration plutôt qu'un appareil de recherches scientifiques ». M. Carvalho, collaborateur de Boutier, lui recommanda alors l'installation « tout à fait perfectionnée »⁵⁹ de Mlle Chevrotton au Collège de France.

Doyen contacta Lucienne Chevrotton le 4 février 1909 afin de pouvoir observer différents types de produits à l'ultra-microscope : « des solutions colloïdales métalliques, mais [aussi] des liquides tels

que : solution de gélatine, solution albumineuse, etc... »⁶⁰. Il utilisa à plusieurs reprises l'installation de Chevroton, où il étudia notamment les cellules lymphatiques. Le 29 mars 1909, dans une lettre qu'il lui adressa, il envisagea de « photographier les éléments mobiles » avec le cinématographe.⁶¹

Doyen consigna ses premiers travaux dans deux plis cachetés adressés à l'Académie des Sciences (Figure 22). Le premier, déposé dès le 24 février, fut intitulé *Biologie des Phagocytes*, puis le second, déposé le 6 avril 1909, traita de la *Contribution à la Biologie des Cellules du sang*⁶². Même si l'utilisation de l'ultra-microscope du Collège de France n'était pas explicitement mentionnée, son utilisation ne fait aucun doute à la lecture des plis : « les préparations doivent être éclairées à l'aide du condensateur parabolique de Zeiss ou de Reichert, qui montrent des corpuscules brillants sur fond noir ».⁶³

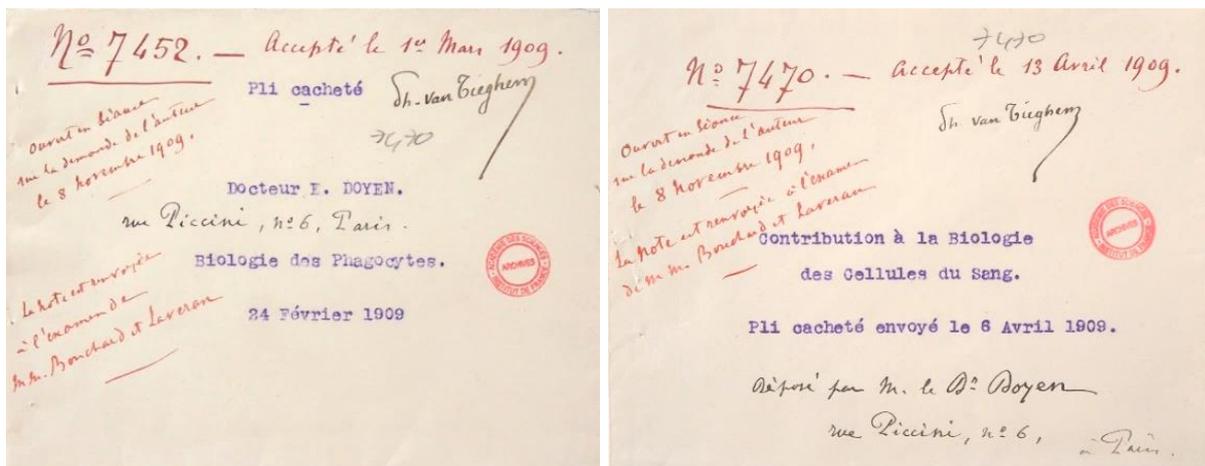


Figure 22 : Plis cachetés n° 7452 et n° 7470 déposés en 1909 à l'Académie des Sciences⁶⁴
(Source : cliché de l'auteur)

Ces deux plis déposés par Doyen contenaient la description de « certains détails de structure encore inconnus du plasma sanguin, des diverses variétés de globules blancs, en activité et aussi des globules rouges ».⁶⁵

Doyen y présenta également un perfectionnement de la technique d'observation à l'ultra-microscope en accordant une place particulière à la lumière. En effet, la qualité et l'ajustement de la source lumineuse étaient des critères clés pour observer correctement les préparations. Les premières observations de Doyen (pli n° 7452) furent réalisées avec un éclairage par une lampe à incandescence (éclairage au bec Auer⁶⁶), source lumineuse généralement conseillée⁶⁷. Cependant, Doyen n'était pas satisfait du résultat et cherchait la perfection : « je me suis aperçu que l'arc de 30 Ampères qui me sert depuis longtemps pour la photographie microscopique avec l'éclairage ordinaire ne définissait pas suffisamment les détails de structure les plus fins des cellules et des plasmas vivants ».⁶⁸

Doyen fit alors le choix d'abandonner l'éclairage électrique pour passer à l'éclairage solaire. Pour se faire, il fit construire « des appareils nouveaux et qui n'existaient actuellement dans aucun laboratoire », notamment un héliostat composé de miroirs de 30 centimètres de diamètre et une loupe de 25 centimètres pour concentrer les rayons (Figure 23). Ainsi ce dispositif lui permit « de décupler et même de centupler l'intensité lumineuse des rayons solaires ».⁶⁹

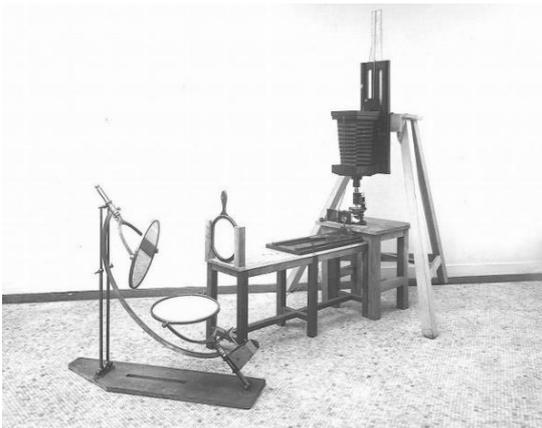


Figure 23 : Dispositif du Dr Doyen, photographie microscopique instantanée⁷⁰
(Source : BIU Santé Paris)

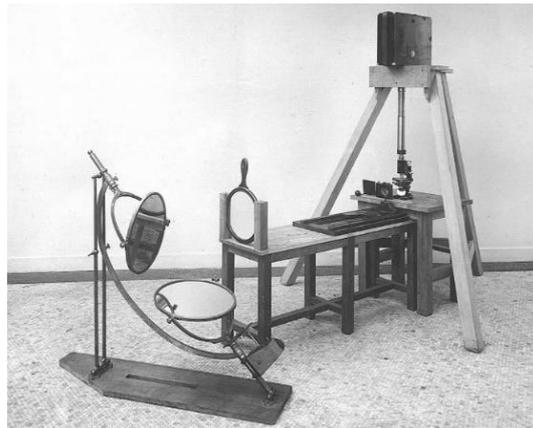


Figure 24 : Dispositif du Dr Doyen, cinématographie microscopique⁷¹
(Source : BIU Santé Paris)

Dans son second pli, Doyen fit part des réalisations obtenues « avec le condensateur parabolique et la lumière solaire directe, entre onze heures et demie et une heure et demie, lorsque le soleil est près du zénith ». Il fut alors très satisfait du résultat : « les images que j'ai ainsi obtenues sont tellement incomparables qu'il devient impossible de se servir d'un autre éclairage. Aussi ai-je abandonné immédiatement mes premiers essais de photographies instantanées et cinématographiques avec l'éclairage électrique pour chercher à les réaliser à la lumière solaire ».⁷²

Ayant un éclairage suffisant, Doyen envisagea alors de cinématographier ses observations et conçut une installation pouvant tout aussi bien recevoir un appareil photographique qu'un appareil cinématographique (Figure 24). Il parvint alors à « photographier avec le cinématographe » ses observations à l'ultramicroscope, et obtint des instantanés avec des temps de pose de « moins d'un cinquantième de seconde ».⁷³ En les analysant a posteriori, il mesura notamment la vitesse relative de déplacement, dans le sang, des globules blancs (leucocytes) par rapport aux globules rouges (hématies) : « Le déplacement linéaire d'un leucocyte est en moyenne de un par seconde, c'est-à-dire qu'en 5 à 6 secondes il se déplace de l'épaisseur d'une hématie, ce qui correspond [...] à 7 ou 8 centimètres en 24 heures »⁷⁴, soit de l'ordre de 0,8 micromètre par seconde.

Avec son installation, Doyen observa également le phénomène de la phagocytose⁷⁵, découvert depuis 1882 par Elie Metchnikoff. Après cinq ans de recherche⁷⁶, Metchnikoff fit une expérience devenue célèbre : étudiant les larves d'étoiles de mer qui sont transparentes, il piqua ces larves avec une épine de rosier et observa le lendemain que l'épine était entourée de cellules. Il comprit que ces cellules spécialisées (phagocytes) ont pour rôle d'englober et de digérer tout élément étranger qu'elles rencontrent, participant ainsi à l'immunité.⁷⁷ Doyen adopta assez tôt la théorie phagocytaire de Metchnikoff, sans doute à partir de 1897.⁷⁸

Ainsi, Doyen essaya de photographier et de cinématographier la phagocytose, en mettant en contact une goutte de sang avec « une culture jeune de *Bacillus subtilis* ». Il indiqua qu'il vit « le microbe se coller au leucocyte [...]. L'extrémité libre du microbe s'agit[a] désespérément, et petit à petit ses mouvements se ralentiss[ai]ent » et se trouva « englobé par le leucocyte ». Il remarqua notamment que « lorsqu'un leucocyte a englobé un certain nombre de microbes », il cessait ses mouvements amiboïdes pendant la période de digestion et « rest[ait] à peu près calme ».⁷⁹

Ces premières observations de Doyen étaient prometteuses, mais il décida d'arrêter ses travaux à partir de juillet 1909 à cause de mauvaises conditions météorologiques, n'ayant plus un éclairage solaire suffisant : « A peine mon installation était-elle terminée, c'était en juillet dernier, l'atmosphère s'est troublée dans de telles conditions qu'il m'a été impossible de poursuivre mes expériences avec la perfection que je désirais obtenir ». ⁸⁰ Il indiqua que « les plus délicats de ces détails [...] ne peuvent être étudiés [que] par un ciel très clair, de préférence en mai, juin et juillet ». ⁸¹

Doyen publia le 2 novembre 1909 un article dans la presse, intitulé *La cinématographie à l'ultra-microscope*⁸² (Figure 25), dans lequel il ajouta une photographie qu'il avait réalisée (Figure 26). Celle-ci est la seule reproduction d'une photographie cinématographique réalisée par Doyen qui ait été retrouvée à ce jour.



Figure 25 : Extrait de l'article rédigé par Doyen, *Le Journal*, 2 novembre 1909⁸³

(Source : RetroNews)

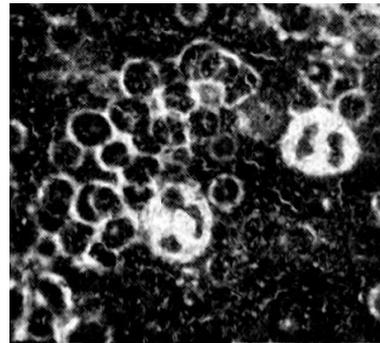


Figure 26 : Photographie cinématographique de spirilles récurrents dans le sang par Doyen en 1909⁸⁴

(grandissement n.p.) (Source : RetroNews)

Doyen poursuivit ses travaux et ses essais de films microscopiques au moins jusqu'en 1911. En effet, le catalogue des films Eclipse de 1911 indiquait : « Nous espérons éditer également plusieurs séries de films microscopiques, montrant les effets des nouveaux liquides immunisants du docteur Doyen : [...] Nous démontrerons, à l'aide du cinématographe, comment les phagocytes, stimulés par la Mycolysine, englobent et dévorent les microbes de nos maladies ». ⁸⁵ Nous détaillerons plus loin les différentes spécialités pharmaceutiques du docteur Doyen, dont la Mycolysine évoquée ici.

Cependant, dans le domaine de la cinématographie microscopique, nous n'avons pas retrouvé de mention de ses travaux après cette date, ni les films microscopiques qu'il avait réalisés. Les résultats obtenus ne semblent pas avoir été à la hauteur de ses attentes car il ne publia rien à ce sujet, laissant ainsi à d'autres (et notamment au Dr Jean Comandon (1877-1970) fin 1909⁸⁶), la primeur de la diffusion de la microcinématographie scientifique en France.

4.4. La microphotographie en couleur sur plaque autochrome

Avec l'arrivée de la photographie en couleur, notamment grâce aux plaques autochromes fabriquées par les frères Lumière et commercialisées à partir de 1907, Doyen appliqua tout d'abord ce procédé à la photographie d'opérations chirurgicales, en collaboration avec le photographe Jules Gervais-Courtellemont (1863-1931). Les plaques autochromes furent un des premiers procédés de photographie trichrome. Il s'agissait de plaques de verre composées d'un réseau très fin de grains de fécule de pomme de terre teintés en vert, bleu-violet et orangé. La lumière activait alors l'émulsifiant qui révélait uniquement les couleurs adéquates.

Doyen s'intéressa par la suite à la microphotographie en couleur sur plaques autochromes. Dans sa nouvelle clinique de Paris, rue Piccini, il mit au point un dispositif « pour réaliser la photographie microscopique de préparations histologiques »⁸⁷ (Figure 27). Les plaques autochromes ainsi obtenues furent notamment projetées sur écran lors des conférences réalisées par Doyen. Ce dispositif, installé dans son laboratoire microphotographique, fut présenté dans un article datant du 15 février 1911⁸⁸.



Figure 27 : Installation de Doyen pour la microphotographie⁸⁹
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 28 : Doyen au microscope (1910)⁹⁰
(Source : cliché de l'auteur)

Avec cette installation, Doyen et Gervais-Courtellemont obtinrent de magnifiques autochromes qui furent publiées en 1911 dans *Le Gaulois du Dimanche*⁹¹ et *Je Sais Tout*⁹² (Figures 29 à 36).

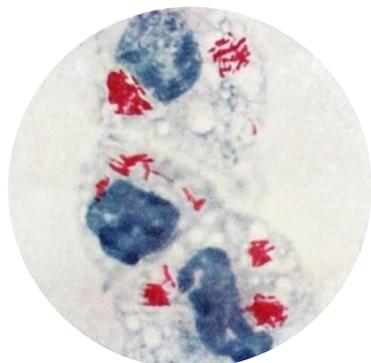


Figure 29 : Phagocytose du bacille tuberculeux, macrophages du péritoine du cobaye⁹³
(grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

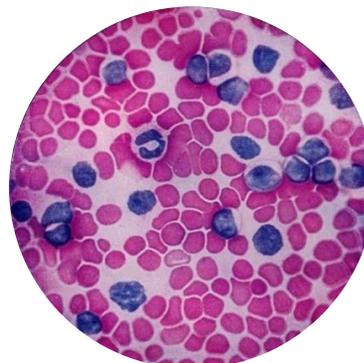


Figure 30 : Globules rouges et d'éléments lymphatiques mononucléaires et polynucléaires⁹⁴
(grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

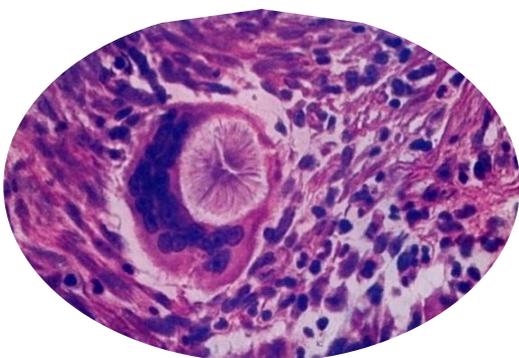


Figure 31 : Cellule géante ayant phagocyté un cristal d'acide urique⁹⁵
(grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

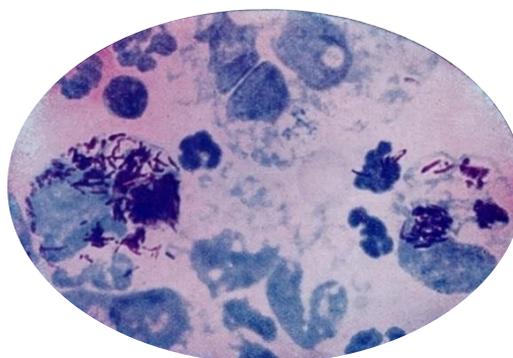


Figure 32 : Crachat tuberculeux⁹⁶
(deux macrophages ont phagocyté des bacilles de Koch)
(grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

Doyen précisa que son installation pour la photographie autochrome fonctionnait également avec l'ultra-microscope.⁹⁷ Les autochromes obtenus avaient des allures de ciel étoilé ainsi que l'indiquait poétiquement le Dr Doyen : « les particules [...] apparaissent brillantes sur un fond noir, comme les étoiles du firmament dans un nuit obscure ».⁹⁸

Le premier (Figure 33) montre des grains de carmin devenus blancs suite à l'action « des sucs digestifs intra-cellulaires qui les [ont] ainsi décolorés », les deux suivants (Figures 33 et 34) représentent la phagocytose de grains de carmin par des protozoaires. Enfin, le dernier (Figure 36) présente « une daphnie [...] à qui, d'après une expérience imaginée par Metchnikoff, on a coupé la queue. Une quantité de cellules amiboïdes sont accourues sur le lieu du sinistre et se sont aussitôt mises à l'ouvrage pour réparer l'extrémité caudale enlevée. »¹⁰¹

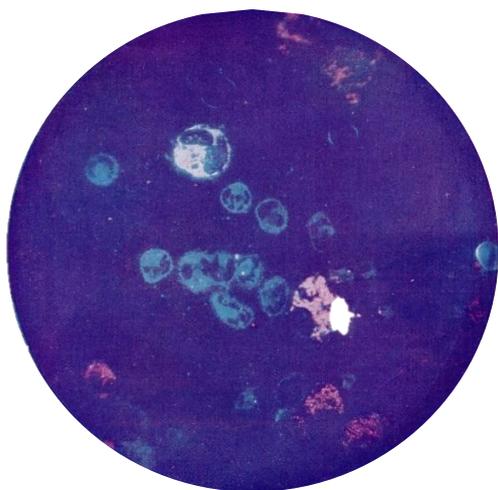


Figure 33 : Globules blancs polynucléaires et mononucléaires (ultra-microscope)⁹⁹ (grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)



Figure 34 : Protozoaire ayant phagocyté des grains de carmin (ultra-microscope)¹⁰⁰ (grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

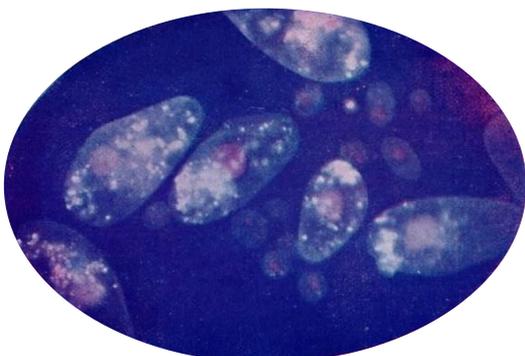


Figure 35 : Paramécies, noyau coloré en rouge par les grains de carmin (ultra-microscope)¹⁰² (grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)



Figure 36 : Daphnie avec l'extrémité sectionnée où se distingue un amas de leucocytes (ultra-microscope)¹⁰³ (grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

Ces autochromes correspondent aux rares photographies microscopiques réalisées par Doyen à l'ultra-microscope qui ont été retrouvées.

5. Les travaux du Dr Doyen sur l'origine infectieuse des cancers

Les évolutions dans le domaine de la bactériologie et de l'antisepsie au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle bouleversèrent complètement la chirurgie. Des opérations jusqu'alors impossibles devinrent possibles et des cancers jusqu'alors incurables commencèrent à l'être. Theodor Billroth (1829-1894) réussit, par exemple, en 1881 la première ablation du cancer de l'estomac.¹

Doyen fut confronté dès le début de ses études médicales au cancer. Dans le domaine chirurgical, il mit au point de nombreuses techniques opératoires qui furent largement adoptées par ses contemporains et firent sa renommée en tant que chirurgien, à l'instar de sa méthode d'hystérectomie large pour le cancer du col de l'utérus.

Nous ne détaillerons pas ici son apport dans le domaine chirurgical, mais nous nous intéresserons aux travaux qu'il consacra à la recherche des causes du cancer. Étant donné son intérêt pour la bactériologie émergente, il observa de nombreux cancers au microscope, à la recherche notamment de microbes pouvant en être la cause.

Avant de détailler les travaux de Doyen sur le cancer, nous commençons par rappeler le contexte de l'époque et l'émergence de l'idée que des microbes puissent être à l'origine du cancer.

5.1. L'origine microbienne du cancer évoquée à travers le monde (1882-1896)

L'idée de l'origine infectieuse du cancer est très ancienne.² Néanmoins, comme l'indiqua Aristide Verneuil (1823-1895) en 1888 à l'Académie des Sciences, les travaux de Pasteur et de Koch sur le rôle des microbes dans les maladies infectieuses ont « fait naître l'idée qu'ils pourraient intervenir dans [le cas] du cancer ».³ Différents auteurs, en France comme à l'étranger, s'intéressèrent alors à ce sujet.

En novembre 1882 à Londres, Richard Sandon Gutteridge (1829-1900) émit l'idée, en se basant uniquement sur des analyses géographiques, que le cancer pourrait être causé par la « dissémination de germes ».⁴

En 1884, Henry Butlin (1845-1912)⁵ détailla également l'hypothèse que de nombreuses « tumeurs malignes [seraient] d'origine parasitaire », présentant des similarités avec la tuberculose.⁶

En 1885, en France, Auguste Ledoux-Lebard (1850-1902) s'appuya également sur des analogies « cliniques, étiologiques et surtout anatomo-pathologiques » en faveur de l'hypothèse de la « nature parasitaire » du cancer.⁷

Ces premiers articles, publiés entre 1882 et 1885, ne reposaient cependant que sur des constatations théoriques.⁸ Des recherches bactériologiques furent alors initiées pour tenter d'identifier ces micro-organismes. Les premiers travaux dans ce domaine furent ceux de Gustave Nepveu (1841-1903) à partir de 1884, travaux qui ne furent publiés qu'en 1888⁹, et ceux de Doyen en 1885 qui consigna le

premier ses observations en août 1886¹⁰, comme nous le verrons par la suite, mais dont les travaux ne furent publiés qu'en 1901.

Ce n'est qu'en 1887 que des premières publications d'autres auteurs eurent lieu et confirmèrent la présence de microbes dans des tumeurs cancéreuses.¹¹

Le 10 décembre 1887, à la Société de Biologie, Gustave Rappin (1851-1942), originaire de Nantes, lut une note intitulée *Le microbe du carcinome* (une des formes de cancer) où il indiqua avoir identifié et isolé par culture une bactérie du genre *Micrococcus*. Rappin avait débuté ses travaux en 1886 et consigna ses recherches dans deux plis cachetés, déposés à l'Académie de Médecine en 1887.¹²

En décembre 1887 également, Ernst Scheurlen (1863-1952) de Stuttgart publia un article sur *L'étiologie du carcinome* où il indiqua avoir isolé et cultivé le bacille du cancer à partir de dix cas de cancer du sein. Il indiqua avoir obtenu, en injectant sa culture sur six chiennes, l'apparition de tumeurs.¹³ Le « bacille de Scheurlen » fera l'objet d'un certain intérêt et plusieurs auteurs reprirent ses travaux, comme Van Ermengem¹⁴ ou J. Rosenthal.¹⁵ Ayant également identifié ce bacille, Domingos Freire (1843-1899), bactériologiste brésilien, revendiqua même la primeur de ses travaux.¹⁶

Toujours en 1887, Schill, de Dresde, décrivit également une bactérie dans les tissus cancéreux qu'il réussit à cultiver.¹⁷ De leur côté, Charles Balance (1856-1936) et Samuel Shattock (1852-1924) à Londres, publièrent eux aussi un long article sur la « théorie parasitaire du cancer ». ¹⁸ Nous pouvons également citer les travaux de Carl Francke qui furent publiés en janvier 1888.¹⁹

Puis, de manière générale, à partir de 1888, l'intérêt et les recherches sur les micro-organismes pouvant être responsables du cancer augmentèrent significativement. Fin 1896, d'après un répertoire publié aux États-Unis, près d'une centaine d'auteurs différents dans le monde avaient publié des articles sur l'origine infectieuse du cancer (Figure 37).²⁰

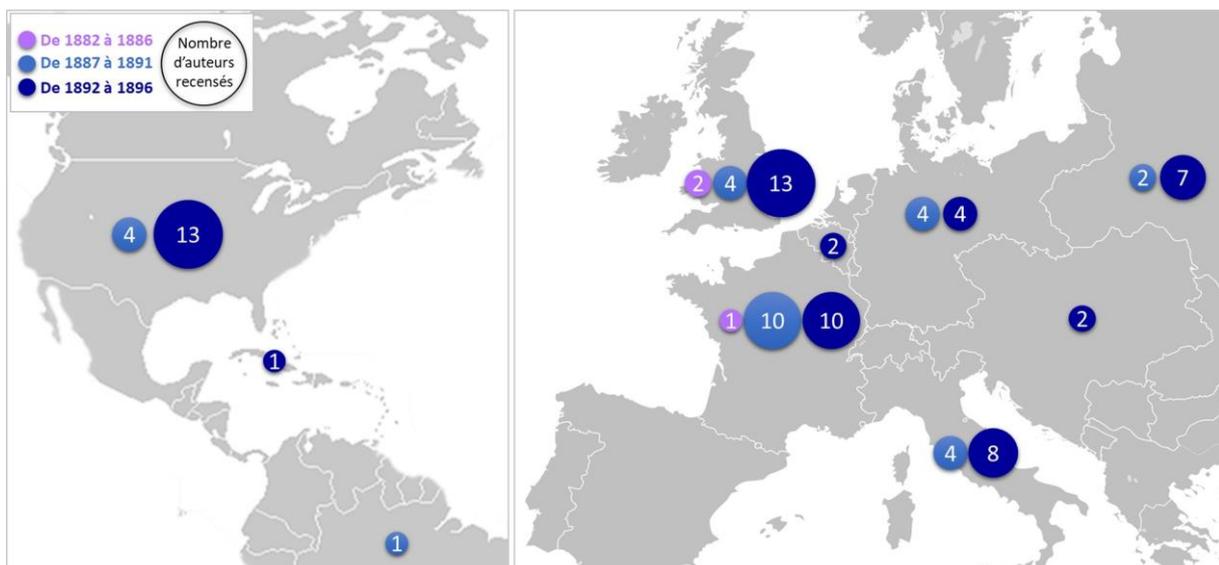


Figure 37 : Répartition des auteurs de publications sur l'origine microbienne du cancer jusqu'en 1896 d'après le Index-catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office, États-Unis²¹

(Source : réalisation de l'auteur)

Sur l'ensemble de ces travaux, les résultats furent plus ou moins probants, avec parfois des conclusions un peu hâtives, conduisant « à considérer tout agent microbien découvert dans un tissu néoplasique comme étant nécessairement l'agent causal du cancer ». ²² En effet, la présence d'un microbe dans une tumeur cancéreuse ne signifie pas pour autant qu'il en est responsable, tant qu'il n'a pas été cultivé et que la tumeur n'a pas été reproduite chez l'animal.

5.2. Les règles de Koch (1883)

Avant d'exposer en détail les travaux de Doyen, il nous semble utile de rappeler les règles de Koch qui permettent de déterminer si une maladie infectieuse est bien due à la présence d'un microbe spécifique. Ces quatre règles, que Koch exposa dès 1883 suite à ses travaux sur le bacille de la tuberculose et du charbon, furent traduites dans différentes revues en France à partir de 1885 (et désignées plus tard sous le nom de postulats de Koch) :

« 1° Il faut que le microbe en question ait été trouvé soit dans le sang, soit dans les tissus de l'homme ou de l'animal malade ou mort de la maladie ;

2° Ce microbe pris dans ce milieu (le sang ou les tissus, suivant le cas), et cultivé artificiellement hors du corps de l'animal, doit être transporté de culture en culture pendant plusieurs générations successives, en prenant les précautions nécessaires pour empêcher l'introduction de tout autre microbe dans ces cultures, de façon à obtenir le microbe spécifique pur de toute espèce de matière provenant du corps de l'animal qui l'a primitivement fourni ;

3° Le microbe, ainsi purifié par des cultures successives, réintroduit dans le corps d'un animal sain, mais sujet à la maladie, doit reproduire chez cet animal la maladie en question avec ses symptômes et ses lésions caractéristiques ;

4° Enfin, on doit constater que, dans l'animal ainsi inoculé, le microbe en question s'est multiplié et se retrouve en nombre supérieur à celui de l'inoculation. » ²³

Même si Doyen ne fit pas explicitement référence aux règles de Koch, elles apparaissent en toile de fond sur l'ensemble de ses travaux.

5.3. Les premiers travaux de Doyen sur l'origine infectieuse du cancer (1885)

Comme nous l'avons évoqué, Doyen fut un des premiers, à mener dès 1885²⁴ des études sur l'origine infectieuse des cancers en cherchant, dans les tumeurs cancéreuses un microbe spécifique. Il consigna ses observations dans un pli cacheté (n° 4081) intitulé *Quelques points nouveaux de l'Anatomie Pathologique des tumeurs* qu'il déposa le 15 août 1886 à l'Académie des Sciences.²⁵ Ce pli constitue vraisemblablement la plus ancienne observation consignée (mais non publiée) relative à l'origine microbienne de tumeurs cancéreuses.



Figure 38 : Pli cacheté n° 4081 déposé le 15 août 1886 à l'Académie des Sciences²⁶
(Source : cliché de l'auteur)

Dans ce pli, Doyen indiqua avoir observé dans « une préparation de sucs cancéreux [...] des granulations [qui] se trouvent fréquemment groupées en amas, ou bien réunies en diplocoques ou en triades »²⁷. Doyen indiqua qu'il était « arrivé à les colorer régulièrement sur beaucoup de tumeurs cancéreuses ».²⁹

S'intéressant ensuite à leur déplacement, il nota que « leurs mouvements ne diffèrent guère de ceux des microcoques ordinaires et l'on peut les comparer, en examinant tour à tour des préparations de microbes fraîches et non colorées, à ceux des éléments du *Staphylococcus pyogenes albus* »²⁷.

Cette première observation restait lacunaire et Doyen indiqua que beaucoup de « questions [étaient] encore à résoudre ». En particulier, il s'interrogeait sur la véritable fonction de ces microbes : sont-ils des éléments communs dans le corps humain ou sont-ils au contraire des éléments spécifiques, « analogues aux microbes pathogènes »³⁰ et qui seraient responsables du développement des tumeurs ?

Doyen précisa que jusqu'à présent, il n'avait pas réussi à cultiver ces microbes, ni à reproduire des résultats positifs par inoculation.³¹ En 1886, Doyen n'avait pas l'ensemble des éléments pour faire un lien entre ces microbes et l'origine du cancer et ne réalisa donc aucune communication à ce sujet. Si son observation respectait la première règle de Koch, les trois suivantes n'étaient pas encore acquises. Ainsi, pendant presque 30 ans, Doyen poursuivit ardemment ses recherches en ce sens.³²

5.4. Le *Micrococcus neoformans* (1901)

Si Doyen travailla à partir de 1885 sur la recherche de l'origine bactérienne du cancer, ce n'est que 16 ans plus tard, en novembre 1901, qu'il confirma ses premières observations, en identifiant de manière précise les caractéristiques du microbe observé dans différents cancers (1^{re} règle de Koch) et qu'il arriva également à cultiver (2^e règle de Koch).

5.4.1. Les caractéristiques du *Micrococcus neoformans*

Doyen adressa un pli cacheté le 25 novembre 1901 à l'Académie de Médecine, intitulé *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*. Ce pli fut ouvert à sa demande³³ et lu par M. Guyon, président de l'Académie de Médecine, le 24 décembre 1901. Dans ce pli, Doyen détailla les caractéristiques de ce microbe ainsi qu'une méthode pour le mettre en évidence.

Dans un article publié dès l'ouverture de ce pli, en décembre 1901, Doyen donna un nom à ce microbe : « Toutes ces cultures, d'origines si diverses, donnent un seul et même microbe, celui que nous avons décrit plus haut : c'est le microbe des néoplasmes [tumeurs cancéreuses]. Je l'ai nommé le *Micrococcus neoformans* ». ³⁴ Le terme *neoformans* a donc été choisi par Doyen pour faire référence étymologiquement aux « nouvelles formations », c'est-à-dire aux néoplasmes. L'espèce *neoformans* ne se retrouve plus de nos jours dans la taxonomie (classification) des bactéries.

Le terme *Micrococcus* (défini pour la première fois en 1872) faisait référence aux microcoques, qui regroupaient l'ensemble « des micro-organismes de très petite dimension, de forme sphérique [coques], qui se développent par bourgeonnement ». ³⁵ Selon cette classification, Doyen rangea donc parmi les microcoques les staphylocoques (petits amas, grappes ou courtes chainettes) et les streptocoques (longues chainettes). Doyen présenta également, pour la première fois en 1901, deux microphotographies de ce microbe mis en évidence à partir d'un cancer du sein (Figure 39).

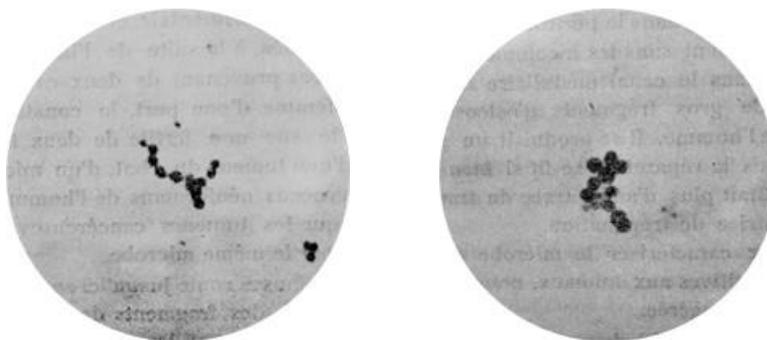


Figure 39 : *Micrococcus neoformans* en chainette en Y (à g.) et en amas (à d.), 1901³⁶
(grandissement 2000) (Source : cliché de l'auteur)

Le *Micrococcus neoformans* provoquait, selon Doyen « la multiplication des cellules normales avec lesquelles il se trouvait en contact. Ces cellules paraissaient se multiplier par une sorte d'inflammation, mais sans que les globules blancs présentent les phénomènes habituels de phagocytose. » Doyen remarqua que ce phénomène ne se produisait que dans les cas de cancer : « Ces phénomènes se produisent exclusivement au sein des cellules épithéliales ou sarcomateuses en voie de prolifération ». ³⁷

Pour le XIV^e Congrès International de Médecine à Madrid en avril 1903, Doyen publia un ouvrage de 48 pages intitulé *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*³⁸ (Figure 40). Ce livre, illustré par de nombreuses microphotographies, fut réalisé avec l'aide de Clément Maurice, de son vrai nom Clément Maurice Gratioulet (1853-1933), photographe avec lequel Doyen collabora à Paris entre 1898 et 1906. Lors de ce congrès, Doyen resta cependant prudent quant au lien de causalité entre le *Micrococcus neoformans* et le cancer, comme il l'indiqua : « Les résultats que nous signalons sont encore bien peu de chose peut-être pour les esprits trop pressés, qui voudraient voir le cancer disparaître ».³⁹

En complément de ses travaux précédents, Doyen présenta le 19 janvier 1906 à la Société anatomique de Paris une méthode de coloration, par le réactif de Giemsa à 10 % (azur-éosine de Giemsa), pour mettre en évidence le *Micrococcus neoformans* et indiqua obtenir de très belles colorations⁴⁹ (Figure 41).

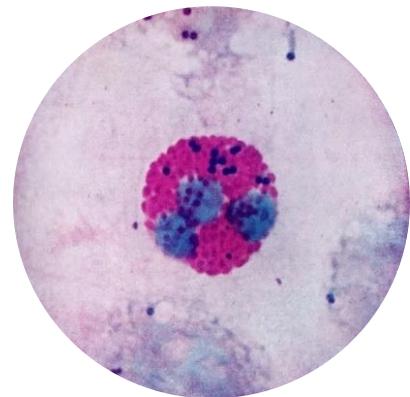


Figure 40 : *Micrococcus neoformans*, épiploon cancéreux chez l'homme⁴⁰ (grandissements 3000 (g.) et 2000 (d.)) (Source : clichés de l'auteur)

Figure 41 : *Micrococcus neoformans* (bleu foncé) phagocyté par un polynucléaire⁴¹ (grandissement n.p.) (Source : cliché de l'auteur)

Les caractéristiques du *Micrococcus neoformans*, identifiées par Doyen, sont synthétisées dans le tableau suivant.

	Caractéristiques
Taille	Similaire au Staphylocoque blanc. ⁴² Coccus isolés très petits (< 0,5 µm), pour les grains des chaînettes entre 0,4 et 2 µm. ⁴³
Organisation	En diplocoques ou en courtes chaînettes (de 6 à 8 éléments ⁴⁵), qui bifurquent fréquemment en Y. ⁴⁴
Mouvement	Similaire aux microcoques ordinaires, notamment le <i>Staphylococcus albus</i> . ⁴⁶
Condition de survie	Détruit entre 55 à 60 °C pendant 12 heures ⁴⁵ , facultativement anaérobie. ⁴³ Meurt très rapidement soit à l'abri de l'oxygène, soit par l'élévation de la température ambiante. ⁴⁷
Coloration (culture jeune)	(en 1886) Réfractaire à tous les réactifs colorants en usage, coloration en violet foncé par le liquide suivant : eau distillée stérilisée, solution alcoolique de violet cristallisé, Chloral à 20 %, acide osmique à 1 %. ⁴⁶ (en 1902) Méthode de Gram, ou avec toutes les couleurs d'aniline. ⁴² (en 1906) Réaction de Giemsa à 10 %. ⁴⁹
Coloration (vieille culture)	Perd rapidement la faculté de se colorer, soit par la méthode de Gram, soit par les couleurs d'anile. ⁴⁸ Lorsque les éléments volumineux cessent d'être colorables par le Gram, le centre reste clair. ⁴²
Localisation	Dans le suc cancéreux des ganglions dégénérés et sur beaucoup de tumeurs cancéreuses. ⁴⁶ Dans les tumeurs épithéliales, les ganglions de la zone d'envahissement et les noyaux secondaires. ⁴⁸ Dans le sang, dans les cas exceptionnels de « fièvre cancéreuse ». ⁴⁸

Figure 42 : Caractéristiques du *Micrococcus neoformans* (Source : réalisation de l'auteur)

5.4.2. La culture du *Micrococcus neoformans*

En novembre 1901, dans le pli déposé à l'Académie de Médecine, Doyen indiqua qu'il était parvenu à cultiver le *Micrococcus neoformans*.⁵⁰ Il s'agit d'un point majeur qui ouvrit la voix à de nombreux travaux ultérieurs de Doyen, comme les essais d'inoculation aux animaux et la recherche de vaccins.

Doyen obtint donc des cultures *Micrococcus neoformans* à partir de « 20 cas de différents » (14 tumeurs du sein, 2 de l'estomac, et 4 provenant respectivement d'un cancer du foie, du testicule, de l'utérus et d'un kyste de l'ovaire).⁵¹ Il indiqua que les cultures positives, ainsi obtenues, lui permirent dans tous les cas d'observer le *Micrococcus neoformans* « à l'état de pureté »⁵² (culture ne contenant qu'un seul organisme). Les caractéristiques de culture, identifiées par Doyen, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

		Caractéristiques des cultures	
Culture	Bouillon privilégié	(en 1902) Neutre ou légèrement acide ou glyciné ⁴² ; (en 1903) peptonisé glyciné à 4 %. ⁴³ (en 1904) Bouillon de mamelle de vache en lactation, peptonisé et glycosé à 1 %. ⁴⁷	
	En bouillon	Cultures jeunes	Culture très analogue à celle du streptocoque pyogène, le milieu se clarifie rapidement. ⁴⁸ Trouble homogène: au bout de 2 à 3 jours, voile en collerette qui se dissocie rapidement. ⁴²
		Cultures anciennes	Odeur comparable à celle du pus dit louable, chassée presque complètement à 100 °C. ⁴²
Sur gélose	Développement	Souvent au bout d'1 à 2 jours, parfois 4 à 5 jours ⁴⁸ . Abondant en 24 heures à l'étuve à 36 °C. ⁴²	
	Couleur, texture	Blanc grisâtre uniforme ^{42, 48} , enduit sans relief glaireux. ⁴²	
	Contact à l'aiguille	S'attache à l'aiguille de platine en gros filaments visqueux. ⁴⁸	
Sur gélatine	Couleur, contact	Blanche ⁴² , liquéfie lentement la gélatine, partie liquéfiée oléagineuse. ⁴⁸	
Sur pomme de terre	Développement	Uniquement après 2 à 3 jours et à peine visible. ⁴² Ne se voit qu'à l'examen oblique. ⁴³	
	Couleur, texture	Blanc ⁴² , enduit mince, luisant et humide. ⁴²	
Sur carotte	Couleur, texture	Fine couche blanchâtre ⁴³ , aspect granulé ⁴² , pousse mieux que sur pomme de terre. ⁴²	
Dans le lait	Développement	Se développe bien et coagule en 48 heures, mais sans digérer la caséine coagulée. ⁴²	
Conservation		Se conserve en piqûre verticale sur les tubes de gélose glucosée à 2 %. ⁴³	

Figure 43 : Caractéristiques des cultures du *Micrococcus neoformans*

(Source : réalisation de l'auteur)

En 1903, Doyen présenta le bilan de 100 cas de tumeurs cancéreuses qu'il avait étudiés depuis trois ans (principalement des cancers du sein, de l'estomac, de l'intestin, de l'ovaire et de l'utérus) et qui donnèrent, pour une partie d'entre elles, des cultures pures de *Micrococcus neoformans*.⁵³

Un risque de confusion entre le *Micrococcus neoformans* et les autres staphylocoques connus fut identifié. Doyen mit alors en place en 1903 avec Herteloup, son chef de laboratoire, une expérience de contrôle (protocole de vérification) afin de bien différencier le *Micrococcus neoformans* : « Les quelques tubes qui ont donné des cultures positives contenaient des microbes de la peau, entraînés par la lame du bistouri. C'était en général des staphylocoques, et dans un cas, un microbe assez analogue au *Micrococcus neoformans* par sa culture très filante sur agar-agar. Mais ce microbe, qui présente des analogies avec le coccus polymorphe de la peau, se différencie du *Micrococcus neoformans* par ces deux caractères : 1° Il ne liquéfie pas la gélatine ; 2° Il donne sur pomme de terre une culture blanche très visible. » Le *Micrococcus neoformans*, lui, liquéfie lentement la gélatine et donne une culture très peu visible sur pomme de terre (Figure 42).

Ainsi, grâce à cette expérience de contrôle, Doyen et Herteloup conclurent, contrairement aux premières observations où le *Micrococcus neoformans* avait pu être confondu avec d'autres staphylocoques, qu'il « ne parai[ssait] donc pas se rencontrer communément en dehors des tissus néoplasiques ». ⁵⁴

5.4.3. La reconnaissance du *Micrococcus neoformans* par Calmette et Metchnikoff

Doyen, cherchant à confirmer l'existence et le caractère spécifique du *Micrococcus neoformans*, écrit à Albert Calmette (1863-1933), alors directeur de l'Institut Pasteur de Lille. Le 12 juillet 1902, Calmette lui adressa une note intitulée *Sur les caractères du microbe habituellement trouvé par Monsieur le docteur Doyen dans les néoplasmes* (Figure 44).

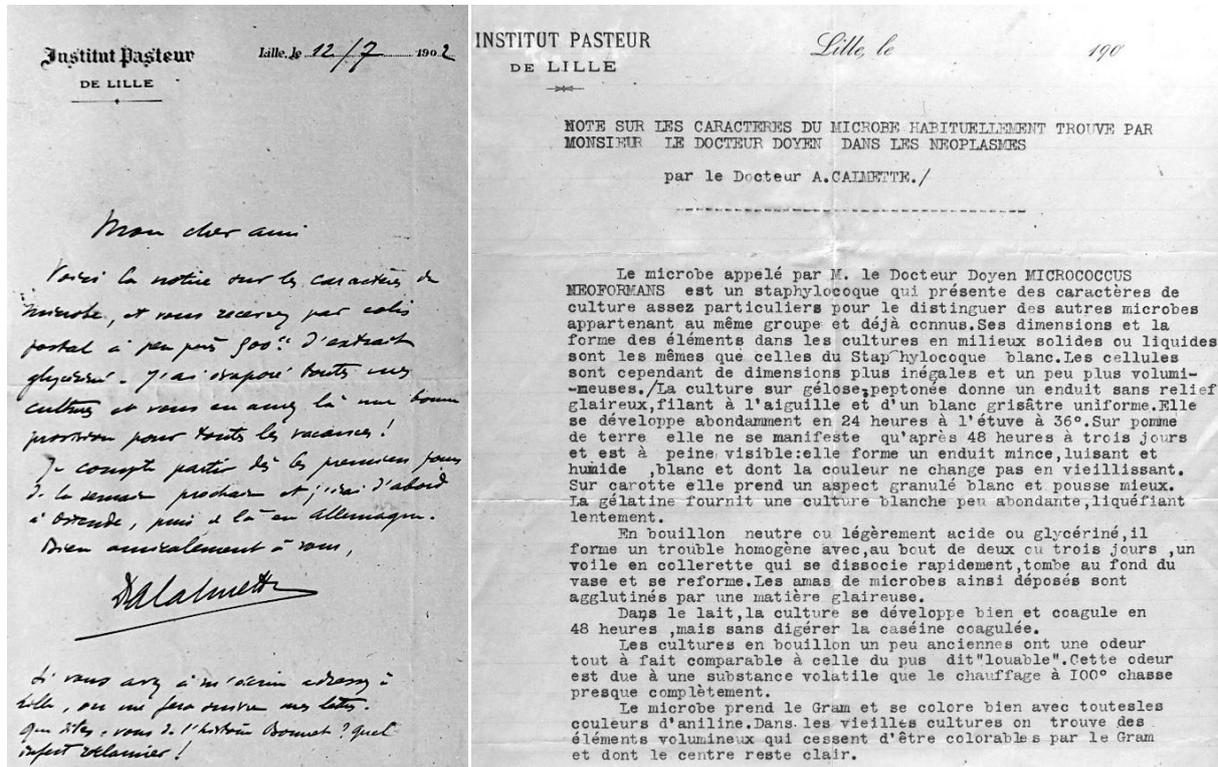


Figure 44 : Lettre et note du 12 juillet 1902 d'Albert Calmette à Eugène Doyen⁵⁵

(Source : clichés de l'auteur)

Dans celle-ci, Calmette reconnut les caractéristiques de cultures indiquées par Doyen ainsi que la spécificité de ce microbe : le « *Micrococcus neoformans* est un staphylocoque qui présente des caractères de culture assez particuliers pour le distinguer des autres microbes appartenant au même groupe et déjà connus ». ⁵⁶

Deux ans plus tard, Doyen demanda à Elie Metchnikoff, sous-directeur de l'Institut Pasteur à Paris (Émile Roux étant alors directeur), une note concernant le *Micrococcus neoformans*. Cette note est reproduite ci-après (Figure 45).



Figure 45 : Note de Metchnikoff du 13 décembre 1904 transcrite dans la presse⁵⁹

(Source : RetroNews)

Dans cette note, datée du 13 décembre 1904, Metchnikoff indiqua qu'il avait pu « obtenir des cultures pures d'un microbe, identique à celui décrit par M. Doyen sous le nom de *Micrococcus neoformans* ». Il en confirma également les différentes caractéristiques : « Sur les cultures du microbe de Doyen nous avons pu observer tous les caractères décrits par M. Doyen au sujet du *Micrococcus neoformans* ». ⁵⁷ Enfin, concernant la spécificité de ce microbe, il précisa que des travaux étaient en cours : « La question de la spécificité de ce microbe n'a pas encore été définitivement résolue. C'est un problème très difficile car les espèces bactériennes sont en général très délimitées. » ⁵⁸ Les résultats de ces études complémentaires n'ont pas été retrouvés.

Les deux notes de Calmette (en 1902) et Metchnikoff (en 1904) vinrent donc confirmer, auprès du monde médical de l'époque, les travaux de Doyen sur le *Micrococcus neoformans*. Ce dernier apparut donc comme étant bien un microbe nouveau, dont la culture s'obtenait à partir de différents cas de cancer.

Ainsi, quand le 10 mars 1905 à la Société Anatomique de Paris, la question de l'existence du *Micrococcus neoformans* fut une nouvelle fois soulevée, M. Petit dira : « En ce qui concerne l'existence du microbe dans les tumeurs, dans la plupart des tumeurs, si l'on veut, nous pouvons nous en rapporter à la conviction si formelle de M. Doyen, car elle a été appuyée, confirmée, dans une note que chacun connaît, par la haute compétence de M. Metchnikoff. » ⁶⁰

Si l'existence du *Micrococcus neoformans* était donc acquise, il n'en restait pas moins, pour Doyen, à démontrer ses caractéristiques pathogènes en procédant à des inoculations aux animaux (3^e et 4^e règle de Koch).

5.4.4. L'inoculation du *Micrococcus neoformans* aux animaux

5.4.4.1. Les premiers essais d'inoculation aux animaux (1900-1905)

Lorsque Doyen détailla ses observations dans son pli cacheté de 1901, il précisa que le fait que le *Micrococcus neoformans* puisse être à l'origine de cas de cancer restait à prouver. Il écrivit que « seules les inoculations positives aux animaux [pourraient] donner quelque vraisemblance à la découverte ». ⁶¹

Doyen ne réussit pas, dans un premier temps, à inoculer le *Micrococcus neoformans* aux animaux. Après plusieurs échecs successifs, il finit par questionner la nécessité d'obtenir des inoculations positives chez les animaux d'un microbe d'origine humaine. Il rappela en effet que « malgré l'analogie apparente de certains cancers des animaux avec le cancer de l'homme, il [n'était] pas démontré que cette maladie soit inoculable de l'homme aux animaux et réciproquement ». ⁶²

Doyen poursuivit néanmoins ses travaux en réalisant des essais sur les animaux : des souris, des cobayes, des lapins, un chat, une chienne et même une guenon. ⁶³ Quelques années après, en 1903, il réussit à inoculer le *Micrococcus neoformans* aux animaux. (Nous n'avons cependant pas retrouvé la méthode avec laquelle il y est finalement parvenu.) Ces essais d'inoculations entraînèrent l'apparition de tumeurs qui semblèrent « analogues aux tumeurs de l'homme » ⁶⁴ et qui conduisirent à la mort des animaux.

Résultats des essais d'inoculation aux animaux	
1901 (Premiers essais)	Inflammation épithéliale intense. ⁴⁸
	Production chez une chienne de deux lipomes encapsulés, suite de l'inoculation de cultures provenant de tumeur du sein chez la femme. Constatation dans ces deux tumeurs de la chienne, d'un microcoque analogue au <i>Micrococcus neoformans</i> de l'homme. ⁴⁴
1903 (Lésions caractéristiques et multiplication)	Apparition chez une guenon, trois mois après l'injection dans la mamelle d'une culture pure de <i>Micrococcus neoformans</i> , d'une tumeur du volume d'une noisette dans laquelle le <i>Micrococcus neoformans</i> est retrouvé. ⁶⁸
	Développement de tumeurs de types variés chez les animaux, dont plusieurs cancers, qui ont occasionné la mort. ⁶⁹

Figure 46 : Premiers essais d'inoculation du *Micrococcus neoformans* aux animaux (1901-1903)

(Source : réalisation de l'auteur)

Doyen présenta alors ses travaux au XIV^e Congrès International de Médecine à Madrid du 23 au 30 avril 1903 ⁶⁵ et indiqua dans son ouvrage *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes* que « l'inoculation du *Micrococcus neoformans* à diverses espèces animales détermin[ait] l'évolution de lésions toutes spéciales, soit simplement inflammatoires, soit nettement néoplasiques, et absolument identiques à certaines lésions néoplasiques chez l'homme ». ⁶⁶

Apportant, selon lui, la démonstration aux deux dernières règles de Koch, Doyen conclut ainsi, en 1903, sur la nature du cancer : « Le cancer est, d'après les expériences relatées ci-dessus, une maladie infectieuse ; la reproduction expérimentale de tumeurs par l'injection de certains parasites, particulièrement du *Micrococcus neoformans*, ne laisse aucun doute à ce sujet. [...] Bien qu'il n'y ait pas encore de certitude sur l'unité ou la multiplicité de l'agent infectieux, il est indiscutable que la genèse des tumeurs est l'expression d'un acte de défense de l'organisme contre l'invasion du germe pathogène. » ⁶⁷

5.4.4.2. L'interprétation des résultats des essais d'inoculation (1905-1906)

Si, comme nous l'avons vu, l'existence du *Micrococcus neoformans* était acquise, la réussite des essais d'inoculation aux animaux réalisés par Doyen en 1903 a, quant à elle, parfois été remise en question. Doyen poursuit donc ses travaux d'inoculation afin d'arriver à une preuve indiscutable. Il indiqua notamment, dans une lettre du 17 février 1905, avoir « de nouveaux résultats [qui] présent[ai]ent un intérêt scientifique indiscutable ». ⁷⁰

Doyen présenta ces résultats le 10 mars 1905, devant la Société Anatomique de Paris présidée par Cornil⁷¹, et étayés par « des microphotographies de huit cas nouveaux d'inoculations positives du *Micrococcus neoformans* au rat blanc et la souris blanche ». ⁷² Cependant ces microphotographies ne furent pas jugées suffisantes pour apporter « un jugement sur la nature des tumeurs [...] reproduites expérimentalement ». ⁷³

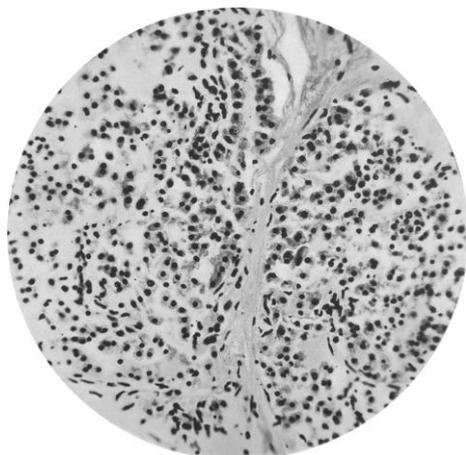
Cinq jours plus tard, le 15 mars, une séance spécifique de la Société Anatomique eut lieu dans le laboratoire de Cornil où Doyen, accompagné par Toupet⁷⁴, présenta directement ses préparations microscopiques provenant de douze pièces expérimentales d'inoculation du *Micrococcus* aux animaux (une maladie kystique expérimentale du sein chez la guenon, six pièces provenant de souris blanche et cinq pièces du rat blanc). ⁷⁵

Ces préparations furent examinées par Maurice Letulle qui constata la qualité des préparations qui étaient « d'une netteté parfaite. Aucune erreur résultant d'un défaut quelconque dû à la technique suivie [n'était] possible ». ⁷⁶ Il indiqua également que le *Micrococcus neoformans* était « doué de propriétés pathogènes indiscutables ». ⁷⁷

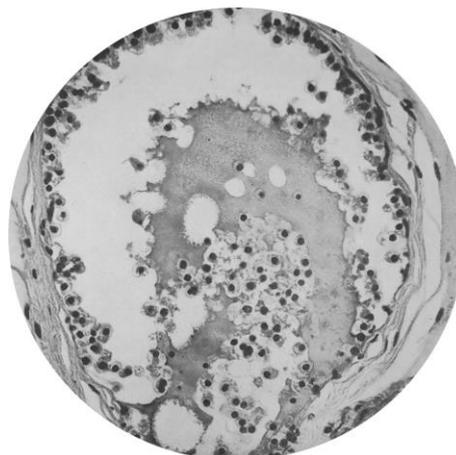
Cependant, M. Letulle trouva que les éléments présentés par Doyen n'étaient pas concluants. Pour lui, les pièces présentées étaient uniquement « une très remarquable série de lésions inflammatoires expérimentales » et que, dans les cas observés, « il lui [avait] été impossible de réaliser le cancer ». ⁷⁸

Cornil conclut également en ce sens : « les lésions histologiques [...] se rapport[ai]ent à des inflammations subaiguës ou chroniques et non à des néoplasmes répondant aux types microscopiques de l'épithéliome ou du sarcome ». ⁷⁹

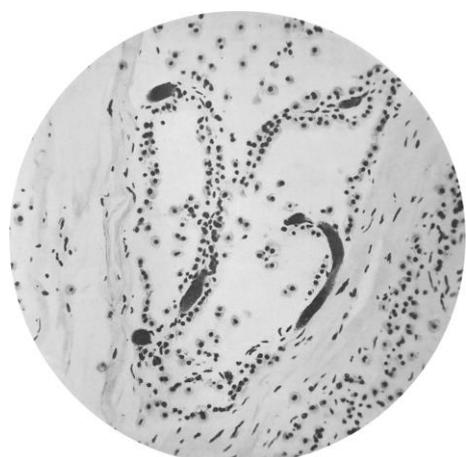
Doyen, visiblement piqué au vif, décrit alors ses observations comme excessives et indiqua « qu'il [était] exagéré de dire qu'elles ne [pouvaient] donner lieu à aucune conclusion ». ⁸⁰ En particulier, Doyen considérait que la pièce provenant de la souris n° 13 était « la plus démonstrative [et qu'elle] se rapproch[ait] beaucoup du type des tumeurs cancéreuses » (Figure 47). Il regretta alors que M. Letulle ne voulut « donner aucune appréciation sur ces pièces parce qu'il manqu[ait] [...] les connexions avec les organes du voisinage ». Doyen conclut en indiquant, qu'il ferait « en sorte par la suite que ce reproche ne puisse pas [lui] être adressé » et qu'il présenterait « à la Société toutes les nouvelles pièces de [ses] expériences en cours ». ⁸¹



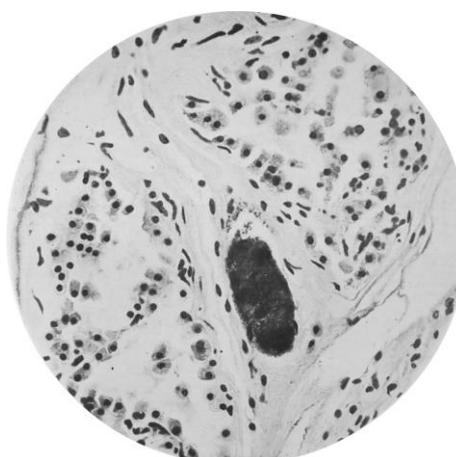
Cancer colloïde à grandes alvéoles (grandissement 300)



*Autre point du même foyer cancéreux
Épithélioma colloïde (grandissement 500)*



*Autre point du même foyer cancéreux
Embolies microbiennes (grandissement 300)*



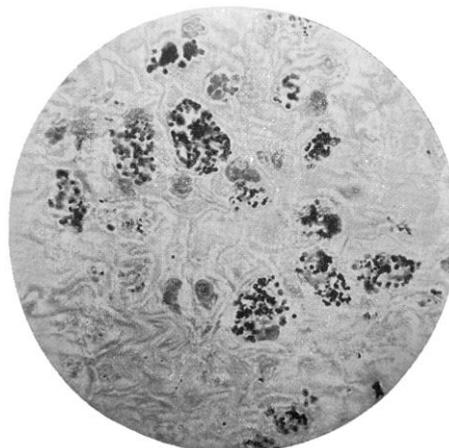
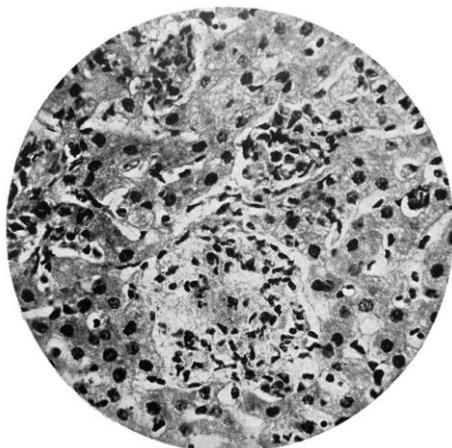
*Point voisin du précédent
Capillaire rempli de microcoques (grandissement 500)*

*Figure 47 : Microphotographies provenant de la souris n° 13, inoculation du *Micrococcus neoformans*⁸²
(pièces présentées en 1905 à la Société Anatomique)
(Source : clichés de l'auteur)*

Ainsi, sur une période d'un an et demi (du 26 mai 1905 au 2 novembre 1906), Doyen revint sept fois présenter de nouvelles préparations de ses inoculations du *Micrococcus neoformans* au rat blanc devant la Société Anatomique.

Le 26 mai 1905, les éléments présentés furent à nouveau jugés insuffisants.⁸³ Le 2 juin, Doyen indiqua avoir suivi « les méthodes [de coloration] qui [lui] [avaient] été recommandées par MM. Cornil et Letulle »⁸⁴, mais les avis furent encore partagés. Cornil indiquait cependant pencher pour l'analyse effectuée par Doyen.

Le 16 juin, Doyen revint avec l'intention de « clore la discussion ». Il présenta, entre autres, les coupes suivantes provenant du rat Z, en ayant pris soin de respecter toutes les recommandations formulées précédemment (Figure 48). Néanmoins, l'analyse de Doyen ne fut pas partagée. M. Brault indiqua : « M. Doyen considère les photographies qu'il vient de nous présenter comme démonstratives. J'avais pour mon compte l'impression contraire. »⁸⁵



Foyers sarcomateux miliars du foie chez le rat Z, 6 juin 1905, 15 jours après inoculation (grandissement 360) Même pièce, « parasitisme intracellulaire » des foyers de néoformation (Micrococcus neoformans) (grandissement 1060)

*Figure 48 : Rat Z, inoculation du Micrococcus neoformans (présenté en 1905 à la Société Anatomique)⁸⁶
(Source : clichés de l'auteur)*

Doyen présenta des nouvelles coupes plus « précises »⁸⁷ le 23 juin, mais le retour des membres de la Société ne figure malheureusement pas au compte-rendu. Il est probable que de nouvelles objections aient été formulées, car Doyen revint six mois plus tard, le 19 janvier 1906⁸⁸ afin d'apporter une réponse aux « objections antérieures »⁸⁹ de MM. Letulle et Brault. Là encore, le compte-rendu des séances ne précise pas le retour qu'il fut fait aux présentations de Doyen, tout comme lors de sa présentation suivante le 9 mars.

Cependant, Ernest Gobert (1879-1973), assistant de Doyen, indiqua qu'à cette séance du 9 mars, Cornil « conclu[t] que ces lésions pulmonaires expérimentales étaient tout à fait analogues aux lésions du cancer [...] de l'homme ».⁹⁰ Doyen fit une dernière présentation à la Société Anatomique huit mois plus tard, le 2 novembre 1906, avec de nouveaux résultats d'inoculation au rat blanc. Le compte-rendu des séances ne précise pas si Doyen a finalement réussi à convaincre son auditoire.

Ces différents essais d'inoculation du *Micrococcus neoformans* aux rats ont été en partie réalisés par Gobert, qui fit une thèse en 1906 présidée par Cornil sur les *néoplasies expérimentales produites par l'inoculation du Micrococcus neoformans*.⁹¹ Le terme néoplasie fait référence à la formation de nouveaux tissus pathologiques (tumeurs). Sa thèse fut illustrée de 14 micrographies, dont celles du rat Z cité précédemment. Gobert indiqua qu'il travaillait sur ce sujet depuis deux ans avec Doyen.⁹² Pour lui, le *Micrococcus neoformans* semblait être responsable de « la prolifération si extraordinaire et [des] formes monstrueuses des cellules dont l'accumulation forme les cancers » et il était « incontestable [...] que ce microbe [n'était] pas un parasite accidentel des néoplasmes, un vulgaire saprophyte ».⁹³

Une interprétation actuelle de ces observations pourrait être que le *Micrococcus neoformans* est une bactérie pro-inflammatoire (capable de produire des inflammations). Cela ne contredirait pas l'analyse de Doyen et Gobert, certaines bactéries étant bien responsables de cancers en tant qu'oncogènes indirects : elles conduisent à des états inflammatoires chroniques, qui sont considérés comme des états potentiellement précancéreux.⁹⁴

5.5. La recherche de sérums et de vaccins contre le cancer

En préambule aux travaux de Doyen, nous commencerons par résumer les principales avancées survenues entre 1880 et 1910 dans le domaine de l'immunité et de la vaccination contre les maladies infectieuses.

Puis, nous présenterons les principales méthodes thérapeutiques développées par Doyen pour lutter contre le cancer (sérums, vaccins, spécialités pharmaceutiques), en complément et en soutien des opérations chirurgicales.

5.5.1. Les avancées dans le domaine de l'immunité (1880-1910)

5.5.1.1. La vaccination par atténuation des microbes

À cette époque, la vaccination n'était pas une technique nouvelle : Edward Jenner (1749-1823) réalisa en 1796 la première vaccination contre la variole, en réalisant des injections de la vaccine des vaches (maladie proche de la variole, mais bénigne pour l'homme). Les individus ainsi vaccinés étaient alors protégés contre la variole.

Néanmoins, Pasteur révolutionna cette technique en découvrant en 1879 que les poules atteintes de choléra et auxquelles il inocula une forme atténuée de ce microbe devenaient résistantes à de nouvelles infections.⁹⁵ L'injection du vaccin conduisit en effet à la production d'anticorps conférant une immunité acquise contre cette maladie. Pasteur mit ainsi au point le premier vaccin atténué et communiqua sa découverte en février 1880 à l'Académie des Sciences⁹⁶ et à l'Académie de Médecine⁹⁷.

Un an plus tard, Pasteur et ses collaborateurs (Roux, Chamberland et Thuillier) mirent également au point un autre vaccin animal, cette fois contre le charbon. Celui-ci reposait sur la même technique, mais l'atténuation du bacille du charbon étant plus difficile à provoquer que celle du choléra des poules, la vaccination se fit alors en deux temps : d'abord avec une inoculation de très faible virulence, puis douze jours plus tard, avec une seconde de très forte virulence⁹⁸. L'efficacité du vaccin de Pasteur contre le charbon fut démontrée lors d'une expérience publique qui eut lieu à Pouilly-le-Fort du 5 mai au 2 juin 1881. Le succès, très net, fut constaté en examinant les animaux cinq mois plus tard et eut une portée internationale. Pasteur présenta ses résultats de vaccination contre le choléra des poules et le charbon *au XVII^e Congrès International de Médecine* de Londres le 2 août 1881, et confirma officiellement sa méthode.⁹⁹

En 1883¹⁰⁰, Pasteur poursuivit ses activités et mit en place avec Thuillier¹⁰¹ un vaccin contre l'érysipèle du porc (appelé également rouget du porc, qui se manifeste par l'apparition de plaques rouges sur la peau de l'animal).

Il faudra attendre 1885 et le vaccin contre la rage pour que le premier vaccin à virulence atténuée soit utilisé chez l'homme. Pasteur mit cinq ans à obtenir le vaccin contre la rage. En effet, le virus de la rage, beaucoup plus petit qu'une bactérie, n'était pas visible au microscope avec les moyens de l'époque. Pasteur parvint néanmoins à conserver et à atténuer le virus à partir de la moelle épinière de lapin.

Le 6 juillet 1885, Joseph Meister (1876-1940), âgé de neuf ans et mordu par un chien enragé deux jours plus tôt, fut conduit par sa mère auprès de Pasteur. Jacques-Joseph Grancher (1843-1907) et Alfred Vulpian (1826-1887), qui examinèrent l'enfant, estimèrent qu'il était atteint « presque fatalement ».¹⁰² Le virus de la rage se diffusant lentement dans l'organisme, il était encore possible d'agir après l'infection.

Pasteur accepta alors d'expérimenter son vaccin sur Joseph Meister, qu'il n'avait jusqu'alors utilisé que sur des chiens. Ils réalisèrent, pendant dix jours, treize injections de moelle de moins en moins atténuées, et réussirent à le vacciner avec succès.¹⁰³ Pasteur ne communiqua que trois mois plus tard, le 27 octobre 1885, ces résultats à l'Académie de Médecine.¹⁰⁴ D'autres personnes furent ensuite vaccinées, dont un berger Jean-Baptiste Jupille (1869-1923) du 20 au 30 octobre 1885, confirmant ainsi l'efficacité du vaccin contre la rage.¹⁰⁵

Les travaux de Pasteur ouvrirent la voie à de nombreuses autres recherches ou vaccins à base de microbes « atténués » ou « tués ».

Robert Koch mit notamment au point, en 1890, un extrait de bacille de tuberculose, appelé Tuberculine dans le but d'obtenir l'immunité contre celle-ci et en fit l'annonce au *Congrès international des Sciences Médicales* de Berlin le 4 août 1890.¹⁰⁶ Cependant, la Tuberculine engendrait parfois des réactions importantes et finit par être progressivement abandonnée. Néanmoins, elle ouvrit la voie à différentes méthodes de diagnostic de la tuberculose chez l'homme.¹⁰⁸

5.5.1.2. La naissance de la sérothérapie

En 1889, Émile Roux et Alexandre Yersin (1863-1943) démontrèrent que le bacille de la diphtérie ne provoquait pas directement la maladie, mais qu'il sécrétait une substance toxique pathogène, appelée toxine, dans le sérum sanguin (partie non cellulaire du sang). Cette toxine se répandait alors dans le corps en l'empoisonnant et causait la maladie.¹⁰⁹ Cette découverte marqua l'arrivée de la notion de toxine dans le domaine de la microbiologie.

L'année suivante, en Allemagne, Emil von Behring (1854-1917) et Shibasaburo Kitasato (1853-1931) qui travaillaient dans le laboratoire de Koch sur la diphtérie et le tétanos, constatèrent que « le sérum sanguin des lapins immunisés contre les toxines tétaniques et diphtériques neutralisait in vitro une grande quantité de ces toxines ».¹¹¹ Ce sérum contenait donc une antitoxine (désignée plus tard sous le nom d'anticorps) qui permettait d'immuniser l'organisme infecté. Les travaux de Behring et Kitasato ouvrirent la voie des sérums antitoxiques et de la sérothérapie (« méthode de traitement, préventive ou curative dont les agents sont soit des sérums physiologiques purement minéraux, soit des sérums d'animaux vaccinés contre la maladie »¹¹⁰). Cette méthode se distinguait de la vaccination par atténuation pratiquée jusqu'alors.

Suite à ces travaux, Émile Roux travailla en 1893¹¹² avec Edmond Nocard à l'École vétérinaire d'Alfort, à l'immunisation des chevaux, animaux résistants bien à la toxine diphtérique. À partir de ces derniers, ils purent préparer un sérum sanguin qui, une fois injecté à l'homme, permettait le traitement de la diphtérie. Roux présenta l'année suivante au Congrès de Budapest « les résultats remarquables qu'il venait d'obtenir dans plus de 300 cas de diphtérie »¹¹³.

De la même manière, un sérum antitoxique pour une utilisation préventive contre le tétanos fut mis en place par Nocard et Roux en 1895.¹¹⁴ Albert Calmette appliqua également cette méthode à la vaccination contre le venin des serpents.¹¹⁵

5.5.2. Les sérums, vaccins et spécialités du Dr Doyen contre le cancer

Suite aux récentes découvertes dans le domaine de la vaccination et de la sérothérapie, Doyen fit de nombreuses recherches sur le traitement du cancer qu'il considérait, comme nous l'avons vu, comme une maladie infectieuse.

5.5.2.1. Inspirations et points de départ des travaux de Doyen sur le cancer

Les recherches que Doyen entreprit à partir de 1901 sur la vaccination contre le cancer s'appuyaient sur un grand nombre de tentatives précédentes, qu'il mentionna en détail dans son ouvrage sur le cancer.¹¹⁶

Doyen s'appuya tout d'abord sur les expériences menées à partir de 1891 par Henry Morau (1860-1899) sur la souris blanche.¹¹⁷ D'après Doyen, « la virulence de la cellule cancéreuse a été démontrée en 1894 par Morau, qui parvint à transmettre le cancer spontané de la souris blanche à d'autres souris blanches par la méthode de la greffe sous-cutanée ». ¹¹⁸ Ces travaux initiés par Morau furent repris, à partir de 1903 par Borrel à l'Institut Pasteur, Jansen à Copenhague, Ehrlich à Francfort¹¹⁹ et Basford¹²⁰ à Londres.

Ehrlich avait réalisé, en 1905¹²¹ et 1906¹²², des greffes de tumeurs de différentes virulences sur des souris. D'après Doyen, il constata que certaines souris, qui avait été exposées à des tumeurs peu virulentes étaient « vaccinées contre la greffe de tumeurs plus virulentes ». Ehrlich étudia la « résistance des souris ainsi vaccinées » et constata que ces souris résistantes à un type de tumeur (épithéliomas) résistaient également aux greffes d'autres tumeurs (sarcome, enchondrome).¹²³ Pour Doyen, ces expériences furent « une nouvelle preuve » que ces différents types de tumeurs rencontrées chez la souris avaient bien la même origine, la même « unité étiologique ». ¹²⁴

Nous pouvons également indiquer les travaux de Jules Dagonet (1859-1943) et Placide Mauclair (1863-1940) en 1904¹²⁵ qui obtinrent « un cas de sarcome expérimental [...] chez le rat blanc après inoculation d'un fragment de cancer du rectum », ce qui conforta Doyen dans l'idée que les différents types de tumeur (« l'épithélioma et le sarcome ») avaient bien pour origine « une seule et même affection : le cancer ». ¹²⁶

Enfin, d'autres travaux, non cités par Doyen, furent réalisés dans les années 1890. Nous ne savons pas si Doyen en eut connaissance, mais ils correspondaient à des premiers essais de vaccination et d'immunothérapie contre le cancer, travaux dans lesquels s'inscrivit Doyen.

Tout d'abord, en 1891, William Bradely Coley (1862-1936), chirurgien assistant à New York, remarqua l'effet curatif d'un érysipèle chez des patients atteints de sarcome.¹²⁷ En 1893, il publia un article où il fit part du cas de dix patients traités par injections bactériennes et qui conduisaient à des régressions des tumeurs.¹²⁸ Il améliora son procédé l'année suivante et réalisa des injections combinées de deux bactéries inactivées par la chaleur (*Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens*), appelées toxines (ou sérum) de Coley.¹²⁹

En 1895, Rudolf Emmerich (1852-1914) et Hermann Scholl en Allemagne établirent également un sérum provenant du sang de moutons inoculés avec une culture d'érysipèle. Ils obtinrent, dans certains cas de cancer, des améliorations des tumeurs.¹³⁰ La même année, Charles Richet (1850-1935) et Jules Hericourt (1850-1938) présentèrent, en avril et octobre 1895 à l'Académie des Sciences, leurs essais de traitement du cancer par la sérothérapie.¹³¹

Cette liste ne saurait être exhaustive mais témoigne du fort intérêt pour le traitement du cancer à cette époque et des nombreuses réflexions engagées au sein de la communauté scientifique (greffes, vaccinations...) et contemporaines des travaux de Doyen. Les recherches qu'entreprit Doyen contre le cancer s'inscrivirent donc dans un courant général et ne constituèrent pas un acte isolé.

5.5.2.2. Les recherches de vaccins ou de sérums

Comme nous l'avons vu, deux techniques ont vu le jour dans les années 1880 pour prévenir contre les maladies infectieuses : la vaccination par microbes atténués ou tués suite aux travaux de Pasteur, et la sérothérapie par injection de sérum d'animaux contenant des antitoxines (anticorps) suite aux travaux de Behring et Kitasato.

Doyen, connaissant ces deux méthodes¹³², essaya de les appliquer contre le cancer, à la lumière de ses essais de reproduction expérimentale des tumeurs par l'injection du *Micrococcus neoformans*.¹³³ Nous détaillerons ces recherches dans cette partie et nous verrons qu'il pencha finalement « en faveur de la vaccination anticancéreuse » sur les conseils des professeurs Roux et Metchnikoff¹³⁴, plutôt que pour la sérothérapie.

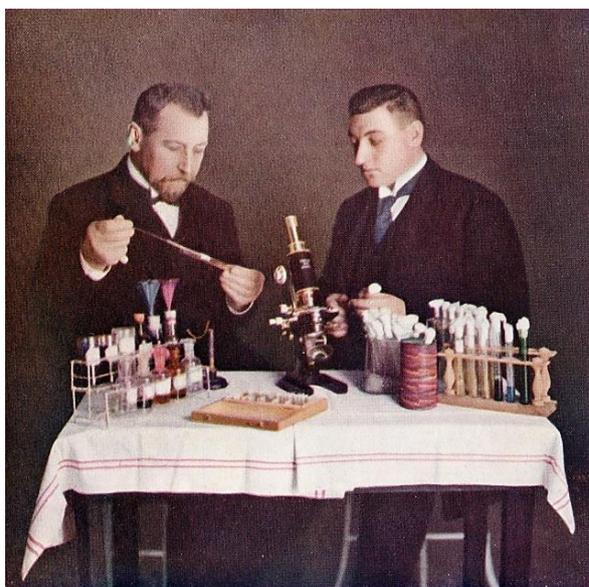


Figure 49 : Le Dr Doyen et son fils Roger faisant un ensemencement de microbes (vers 1910)¹³⁵
(Source : cliché de l'auteur)

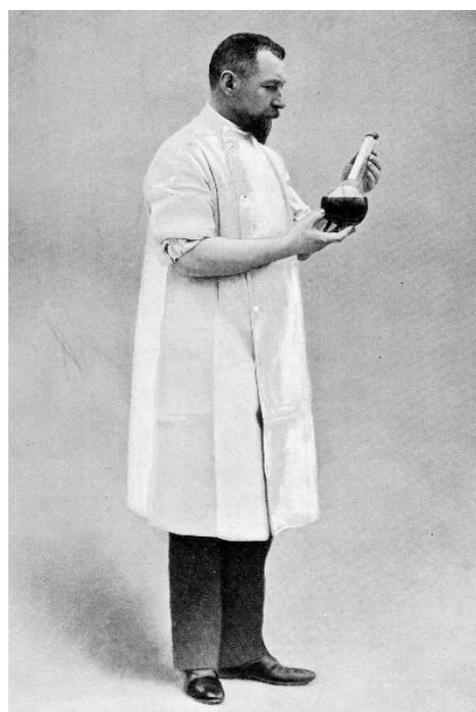


Figure 50 : Le Dr Doyen et son sérum (1902)¹³⁶
(Source : cliché de l'auteur)

5.5.2.2.1. La vaccination par l'injection de microbes atténués (1901)

Doyen, dans son pli cacheté du 25 novembre 1901 relatif aux cultures du *Micrococcus neoformans*, mentionna également la réalisation de ses premiers essais de vaccination. À partir de cultures de *Micrococcus neoformans* atténuées (en utilisant à température ambiante du chlorhydrate de quinine), Doyen chercha s'il était possible d'améliorer l'état des patients et surtout de retarder la récurrence du cancer après une opération chirurgicale.¹³⁷

La première injection sur un patient eut lieu en février 1901. Doyen fut appelé par le Dr Odile Tapret (1845-1921), en janvier, pour examiner un homme de 37 ans, Monsieur « B... », qui avait subi du 1^{er} mai au 15 juillet 1900 trois interventions successives à cause d'un cancer du testicule. Cependant, fin décembre, il constata que « la tumeur envahissait le pli de l'aîne et présentait le volume de la tête. Le Dr Nélaton, qui avait opéré ce malade à plusieurs reprises, depuis le mois de juillet 1900, considérait le cas comme désespéré ».¹³⁸

Doyen, opéra le patient le 2 janvier 1901 afin de retirer la tumeur de la manière la plus complète possible. Cependant, le 18 février, Doyen dut le réopérer afin « d'extirper au voisinage de la cicatrice une récurrence du volume d'un petit œuf ».¹³⁹

Doyen proposa alors au malade des injections sous-cutanées « de toxines et de cellules mortes de *Micrococcus neoformans* » afin de tenter « d'entraver la repullulation de la tumeur ». Doyen réalisa alors 25 injections de son premier vaccin. Ce chiffre, qui peut paraître aujourd'hui élevé, est néanmoins à mettre en regard des 13 injections réalisées par Pasteur lors de la vaccination de Joseph Meister contre la rage. Doyen nota qu'il n'y eut alors plus de récurrence du cancer et continua à suivre ce patient. Huit ans plus tard, en 1909, Doyen indiquait qu'il était toujours en bonne santé.¹⁴⁰

Dans son pli cacheté, Doyen indiqua que sa méthode de vaccination donnait « depuis six mois des résultats satisfaisants, mais qui [devaient] être confirmés par une observation prolongée ».¹⁴¹

Par la suite, Doyen continua à améliorer son vaccin en ajustant progressivement « la virulence des cultures [...] puis les doses et les intervalles d'injection »¹⁴². Il modifia également sa méthode d'atténuation du *Micrococcus neoformans* en passant de l'utilisation d'un seul produit à température ambiante en 1901 (chlorhydrate de quinine¹⁴³), à deux en 1902 (chlorhydrate de quinine et cacodyle¹⁴⁴), pour aboutir à l'utilisation de trois produits en 1904 (chlorhydrate de quinine, acide cacodylique et acide méthylarsinique¹⁴⁵) et l'utilisation de la chaleur (entre 40 et 55 °C) afin d'obtenir une meilleure efficacité de ses vaccins.

Doyen resta très prudent sur l'interprétation de ses premiers essais de vaccination, considérant la chirurgie comme étant la meilleure alternative, ainsi qu'il l'indiqua en février 1902 : « Le seul traitement curatif du cancer restera l'ablation large de la tumeur primitive, avant la période de généralisation [...] il faut opérer le plus tôt possible ». Cependant, il nota qu'il était possible d'enrayer « certaines récurrences lentes [...] par l'injection de substances inoffensives et dont l'action thérapeutique se confirm[ait] de jour en jour ».¹⁴⁶

Deux mois plus tard, au *Congrès de la Société allemande de Chirurgie* à Berlin en avril 1902, Doyen lut une communication en allemand¹⁴⁷, qui sera publiée un peu plus tard sous le nom *Der Mikrooccus neoformans und die Behandlung des Krebses*¹⁴⁸ (Le *Micrococcus neoformans* et le traitement du

cancer). Il conclut en indiquant : « Je n'ose pas encore prétendre avoir découvert l'agent causal du cancer et un moyen de guérir le carcinome. Je veux seulement faire remarquer que j'ai réussi à trouver, dans plus de 400 cas, une culture pure d'un nouveau microbe pathogène pour les animaux à partir de morceaux de tumeur, et que sur cette base j'ai institué une nouvelle méthode de traitement dont les résultats sont supérieurs aux méthodes antérieures dans les cas inopérables. »¹⁴⁹

Une interprétation actuelle des résultats de Doyen pourrait être que ces injections ont conduit à une stimulation du système immunitaire des patients (immunothérapie). Mises en présence du *Micrococcus neoformans*, les cellules du système immunitaire sont alors stimulées et réagissent. Cette stimulation les conduit également à détruire les cellules cancéreuses. Cette méthode est notamment utilisée, de nos jours, pour le traitement des cancers de la vessie (en utilisant le bacille de Calmette et Guérin comme stimulant).

5.5.2.2. Le Sérum anti-néoplasique (1902-1904)

Doyen étudia également la piste de la sérothérapie, comme il l'indiqua en février 1902 : « j'étudie actuellement la sérothérapie du cancer par injection d'un sérum animal anticancéreux ».¹⁵⁰ Doyen essaya alors d'obtenir un sérum en injectant le *Micrococcus neoformans* à des chevaux, à l'image du sérum réalisé par Roux pour la diphtérie. Il indiqua que « le sérum équin commen[çait] à avoir une certaine action contre le cancer après que l'animal a reçu 20 injections hebdomadaires de cultures anciennes de *Micrococcus neoformans* ».¹⁵¹

Au XIV^e Congrès International de Médecine à Madrid en avril 1903, Doyen annonça la mise au point de son sérum, appelé Sérum anti-néoplasique (contre les néoplasmes). Il était alors fabriqué dans son « laboratoire de bactériologie et de sérothérapie »¹⁵² établi dans sa clinique parisienne rue Piccini, sous la direction de Herteloup, chef de laboratoire (Figures 51 et 52).

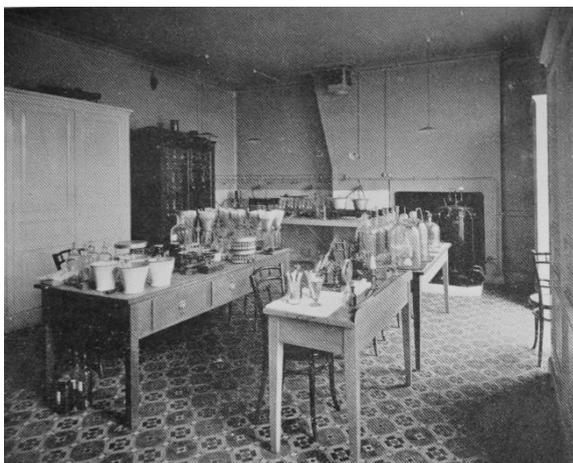


Figure 51 : Laboratoire de bactériologie et de sérothérapie de Doyen (entre 1899 et 1903)¹⁵³
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 52 : Autre vue du laboratoire de bactériologie (entre 1899 et 1908)¹⁵⁴
(Source : cliché de l'auteur)

D'après Doyen, ce sérum, « injecté après l'opération, parai[ssait] empêcher ou retarder considérablement la récurrence ». Il réalisa alors des essais de sérothérapie préventive et curative et obtint de « bons résultats dans des cas de cancers inopérables, traités avant la période d'infection ganglionnaire et de généralisation »¹⁵⁵. Cependant, il précisa que « les observations [étaient] longues

à recueillir et [qu'il fallait] trop souvent se débattre avec la mauvaise volonté et l'insouciance des malades ou de leur entourage ». ¹⁵⁶

Quelques mois plus tard, à partir de juillet¹⁵⁷, des premières publicités pour son Sérum anti-néoplasique apparurent dans sa revue (la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*). Doyen présenta également son Sérum anti-néoplasique au *Congrès de Chirurgie* en octobre 1903¹⁵⁸ (Figure 53).

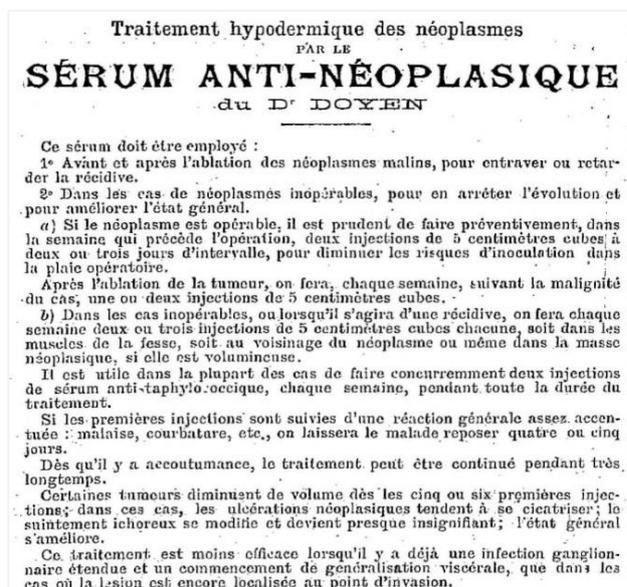


Figure 53 : Extrait d'une publicité pour le Sérum anti-néoplasique du Dr Doyen (décembre 1903)¹⁵⁹
(Source : gallica.bnf.fr / BnF)



Figure 54 : Institut chirurgical du Dr Doyen, à Paris, rue Piccini (entre 1899 et 1902)¹⁶⁰
(Source : cliché de l'auteur)

De manière générale, Doyen travailla ardemment sur l'application de la vaccination ou de la sérothérapie aux cancers. Ces travaux s'étendirent sur plusieurs années ainsi qu'il le précisa : « les toxines du *Micrococcus neoformans* n'acquièrent toute leur activité qu'au bout de deux ans de culture, et la production des toxines actives est aussi délicate pour ce microbe que pour la diphtérie et le tétanos ». ¹⁶¹

Il transmit le résultat de ses travaux (en combinant opérations chirurgicales, vaccinations et sérothérapie) en janvier 1904 à l'Académie de Médecine¹⁶² et il en donna lecture le 22 février 1904 à l'Académie des Sciences¹⁶³, ainsi que lors du *XVII^e Congrès français de Chirurgie* en octobre 1904¹⁶⁴. Sur 242 patients traités depuis 1901, Doyen indiqua que 17 % des cas pouvaient être considérés comme guéris, auxquels s'ajoutent 19 % de cas paraissant favorables¹⁶⁵. Ces pourcentages prenaient également en compte un certain nombre de cas où le traitement avait été commencé trop tard ou bien interrompu trop tôt à la demande du patient.

Cependant sur l'ensemble de ces cas, Doyen n'employa « le sérum de cheval que chez un très petit nombre de malades ». En effet, il abandonna finalement ses recherches dans cette voie car ce sérum lui sembla moins efficace que la vaccination par microbes atténués¹⁶⁶. À partir de 1905, Doyen arrêta donc le Sérum anti-néoplasique pour revenir à la « vaccination anti-néoplasique ».

5.5.2.2.3. La vaccination par la Cytolase

Si Doyen abandonna la piste d'un sérum, il n'exclut pas pour autant le rôle primordial des toxines (anticorps) de son traitement contre le cancer. En particulier, Doyen s'appuya sur la « découverte mémorable » (telle qu'il l'a nommée) faite en 1895¹⁶⁸ par Jules Bordet (1870-1961). Alors élève de Metchnikoff, Bordet montra que les anticorps permettaient de favoriser le processus de phagocytose en affaiblissant « la vitalité des bactéries et [en] les prépar[ant] à la digestion intracellulaire ». ¹⁶⁹ Doyen s'appuya également sur les travaux d'Almroth Wright (1861-1947), en Angleterre, qui conclut en 1903 que « la phagocytose était fortement stimulée lorsqu'on ajoutait à la suspension de bactéries du sérum d'animal vacciné contre ces bactéries ». ¹⁷⁰ Wright définit également la notion d'index opsonique, correspondant au pouvoir phagocytaire du sérum sanguin.

Ainsi, à partir de 1910, Doyen chercha à combiner son vaccin anti-néoplasique avec des produits renforçant le système immunitaire et la phagocytose. La méthode proposée par Doyen fut la « combinaison de la thérapeutique phagogène et d'une vaccination microbienne » ¹⁷¹. Cette méthode reposait sur un nombre d'injections assez important : le patient recevait des injections trois fois par semaine pendant un mois, puis de façon plus espacée (deux fois par semaine, puis une fois par semaine). Le traitement devait être suivi « pendant très longtemps, avec quelques périodes de repos de trois ou quatre semaines. » ¹⁷²

Ce traitement anti-cancéreux était basé sur des injections successives de trois séries de tubes, à injecter en suivant l'ordre des numéros inscrits sur ces tubes, dont nous décrivons le contenu ci-dessous.

La première série (tubes n° 1, 4, 7 et 10) contenait des toxines atténuées et de l'atoxyl (dérivé de l'arsenic très peu toxique et utilisé comme médicament).

La deuxième série (n° 2, 5, 8 et 11) correspondait au vaccin anti-néoplasique élaboré par Doyen dès 1904 (combinaison de toxines atténuées et de cellules de *Micrococcus neoformans* tuées, obtenues au moyen de la chaleur, de l'acide cacodylique, de l'acide méthylarsénique et du bichlorhydrate de quinine).

La dernière série (n° 3, 6, 9 et 12) contenait une « solution de colloïdes phagogènes » ¹⁷³ désignée sous le nom de Mycolysine injectable, marque déposée le 21 avril 1910 (Figure 55). Une solution de colloïdes correspondait à une solution contenant des éléments coagulables par la chaleur ¹⁷⁴ (nous dirions aujourd'hui qu'il s'agit d'un mélange hétérogène de fines particules dans un liquide). Le terme phagogène, proposé par Doyen, désignait quant à lui la stimulation de la phagocytose. Nous détaillerons plus loin les différentes spécialités pharmaceutiques de Doyen, dont la Mycolysine.

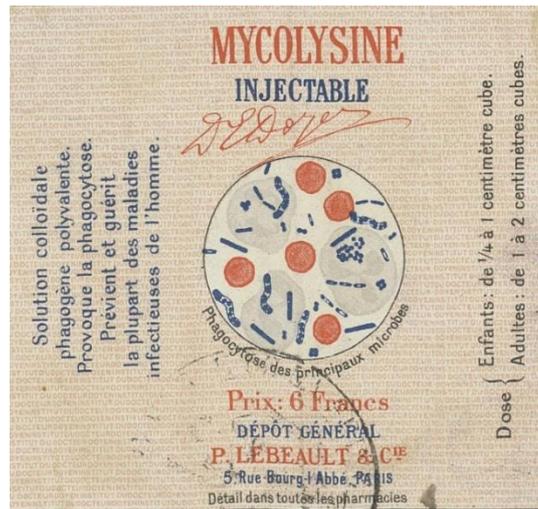


Figure 55 : Dépôt de la marque Mycolysine injectable, le 21 avril 1910¹⁷⁵
(Source : Archives INPI)

D'après Doyen, sa méthode était une « thérapeutique nouvelle : les injections de colloïdes phagogènes, répétées à des intervalles convenables, stimul[aient] les phagocytes et les prépar[aient] à recevoir les toxines et les cellules microbiennes, contre lesquelles ils acqu[irent] bientôt une activité spéciale. C'est cette hyperphagocytose spécifique qui réalis[ait] l'état d'immunité ». ¹⁷⁶ Doyen indiqua en 1910 que ce traitement anti-cancéreux avait produit « des résultats satisfaisants chez tous les malades qui étaient encore doués d'une résistance vitale suffisante » ¹⁷⁷, autrement dit lorsque le patient était traité à un stade peu avancé du cancer.

Par la suite, en 1911, Doyen améliora sa méthode de traitement et le nombre d'injections. Il proposa une version allégée, reposant sur deux types d'injections (au lieu de trois). Ainsi, le 12 avril 1912 devant les Membres du *Congrès de Physiothérapie* ¹⁷⁸, Doyen présenta « la vaccination anti-néoplasique par les injections alternées de Leucolase et de Cytolase ». ¹⁷⁹ Doyen indiqua lors de ce congrès que « cette vaccination [pouvait] faire disparaître des ganglions déjà tuméfiés et perceptibles au palper », mais également qu'elle « prév[enait] ou retard[ait] la récidence ». Il recommanda son utilisation pour les petites tumeurs du sein et pour les cancers de l'estomac et de l'intestin traités à un stade peu avancé, favorisant alors leur résorption. ¹⁷⁹

La Cytolase regroupait dans un même produit le vaccin anti-néoplasique de Doyen (mélange de toxines et de cellules de *Micrococcus neoformans* tuées) et la Mycolysine injectable. Quant à la Leucolase, il s'agissait d'un fortifiant, mis au point également par Doyen, combinant la Mycolysine injectable et une « faible portion d'arsenic en combinaison organique » ¹⁸⁰, sans doute l'atoxyl. La Leucolase était destinée à « toutes les personnes qui se sent[aient] momentanément affaiblies et fatiguées sans cause apparente, les convalescents, les personnes anémiées [...] ». Alternée ici avec la Cytolase, c'était un traitement à prendre « dans les périodes de repos » ¹⁸¹.

Dans les « cas d'anémie extrême », il fut envisagé d'alterner les injections avec un troisième produit, la Sérolase (sérum artificiel à base de Mycolysine injectable très concentrée ¹⁸²), en réalisant des injections tous les jours ou tous les deux jours ¹⁸³. Mais ce dernier produit, mentionné uniquement en 1911, ne semble pas avoir été beaucoup utilisé, au profit du couple Cytolase et Leucolase qui a perduré.

Les marques Cytolase et Leucolase furent déposées par Doyen le 5 avril 1911 à l'Office National de la Propriété Intellectuelle.¹⁸⁴ Ces produits furent commercialisés par les pharmaciens MM. P. Lebeault et Cie (5 rue Bourg l'Abbé à Paris) avec qui Doyen s'était associé et dont nous reparlerons par la suite. Cette commercialisation est avérée par la présence de publicités dans plusieurs journaux, dès le 28 avril 1911¹⁸⁵ pour la Leucolase et le 5 octobre 1911 pour la Cytolase.¹⁸⁶ Les étiquettes pour ces produits furent déposées en 1913.¹⁸⁷

La couleur des étiquettes était associée à la couleur de l'ampoule, verte¹⁸⁸ pour la Cytolase (Figure 56) et jaune¹⁸⁹ pour la Leucolase (Figure 57). Nous remarquerons, sur l'étiquette de la Cytolase, la mention « Cellules contenant le *Micrococcus neoformans* ».

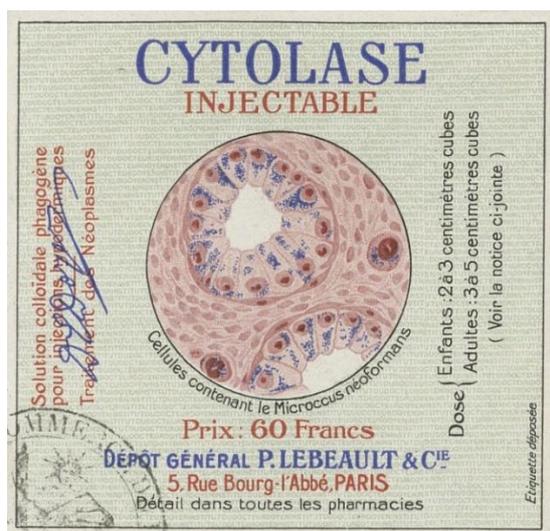


Figure 56 : Dépôt de la marque Cytolase injectable, le 10 avril 1913¹⁹⁰
(Source : Archives INPI)

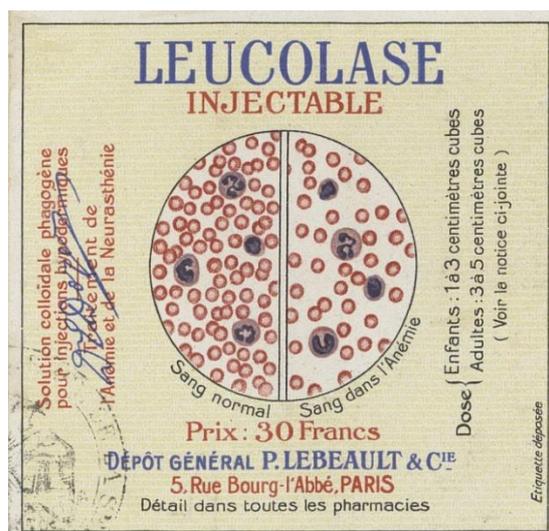


Figure 57 : Dépôt de la marque Leucolase injectable, le 10 avril 1913¹⁹¹
(Source : Archives INPI)

Le traitement anti-cancéreux par injections de Cytolase et de Leucolase va perdurer de 1911 jusqu'au décès de Doyen en 1916. Il est notamment mentionné dans la traduction anglaise de son *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire* initiée par Doyen à partir de 1914 et dont les trois tomes seront publiés après son décès. L'extrait suivant fut rédigé en 1915, un an avant le décès de Doyen, et confirma les bons résultats observés dès 1912, principalement pour les cancers de l'estomac :

« La vaccination anticancéreuse, utilisant les toxines et les cellules mortes de *Micrococcus neoformans*, est particulièrement efficace dans le cancer de l'estomac. Les injections de Cytolase sont combinées avec des injections de Leucolase. [...] Le traitement doit durer au moins de trois à quatre mois, et doit être prolongé si la tumeur tarde à disparaître. La vaccination anticancéreuse est tout à fait inoffensive ; elle ne guérira pas tous les cancers de l'estomac, surtout si elle est employée trop tard, mais elle donnera des résultats inattendus et durables dans 60 % des cas, s'ils sont traités à temps et avec persévérance. »¹⁹²

5.6. Le séro-diagnostic du cancer par le *Micrococcus neoformans*

Doyen essaya, à partir de 1905 de réaliser le séro-diagnostic du cancer, grâce au *Micrococcus neoformans*. La méthode du séro-diagnostic fut développée en 1896 par Fernand Widal (1862-1929) pour établir le diagnostic de la fièvre typhoïde, puis fut généralisée à d'autres maladies infectieuses. Elle reposait sur l'observation du sérum sanguin d'un patient mis en contact avec une culture d'un microbe pathogène d'une maladie. Si l'individu était atteint, « son sang agglutin[ait] en amas les cultures du microbe »¹⁹³, signe que son sérum contenait déjà les antitoxines (anticorps) contre cette maladie. Le patient était donc soit affecté, soit immunisé (vacciné).

Doyen essaya d'utiliser le *Micrococcus neoformans* afin d'identifier si les patients étaient atteints d'un cancer, en particulier dans les cas où les lésions n'étaient pas détectables par palpation (cancers profonds) et pour lesquelles le patient ne présentait aucun symptôme.¹⁹⁴

5.6.1. Les premiers essais de séro-diagnostic (1905)

Le 15 mars 1905, devant la Société Anatomique de Paris, Doyen présenta les résultats obtenus pour le séro-diagnostic du cancer en mettant en contact « une goutte de sérum du sang du malade [...] avec neuf ou dix gouttes d'une culture jeune de *Micrococcus neoformans* ». Sur les 30 malades étudiés, Doyen constata que l'agglutination se produisait dans les 20 cas correspondant à des cancers graves, alors qu'elle ne s'était pas produite dans les 10 autres cas associés à des « malades atteints d'affections variées ». Doyen précisa également que l'agglutination ne se produisait que « dans les cas de tumeurs cancéreuses bien caractérisées », dont « l'infection cancéreuse [était] assez étendue ».¹⁹⁵

Suite à cette présentation, Michel Weinberg (1868-1940), membre de la Société Anatomique, fit remarquer que cela ne prouvait pas pour autant que le *Micrococcus neoformans* était responsable des différents cas de cancers. Il contesta en outre la fiabilité du diagnostic :

« Comme le microbe de Doyen se trouve très souvent dans les tumeurs malignes, surtout dans le cancer du sein, il est tout à fait naturel que l'organisme humain prépare, en même temps que l'agglutinine [l'anticorps] pour le véritable microbe du cancer que nous ne connaissons pas encore, une agglutinine pour le microbe Doyen qui ne joue probablement un rôle actif que dans quelques inflammations secondaires des tumeurs malignes. »¹⁹⁶

Doyen prit en compte ces remarques et proposa en 1908 une nouvelle méthode de séro-diagnostic.

5.6.2. Une nouvelle méthode de séro-diagnostic (1908)

Doyen présenta à la Société de Biologie, en mai 1908¹⁹⁷, une autre méthode pour réaliser le séro-diagnostic du cancer à partir du *Micrococcus neoformans*.

En effet, Constantin Levaditi (1874-1953), de l'Institut Pasteur, lui avait enseigné la méthode de fixation du complément utilisée en Allemagne par August von Wassermann (1866-1925) pour le diagnostic de la syphilis (réaction de Bordet-Wassermann).¹⁹⁸ Cette méthode permettait, comme la précédente, la détection des anticorps par l'organisme et provoquait, dans certaines conditions, la destruction des globules rouges du sang (hémolyse).

Doyen présenta les résultats ainsi obtenus : sur 42 cas de cancer, il eut 38 réactions positives, alors qu'il n'en eut que 3 pour les 28 échantillons témoins (qui correspondaient à des infections variées non cancéreuses).²⁰⁰ Afin de montrer la spécificité de la réaction du *Micrococcus neoformans* avec les tumeurs étudiées, il réalisa également des expériences comparatives avec « de l'extrait de poudre de staphylocoque [...] et de bacille virgule de Koch »¹⁹⁹, qui confirmèrent ces résultats.

5.6.3. La vérification de la méthode de Doyen à l'Institut Pasteur (1913)

La méthode de séro-diagnostic du cancer proposée par Doyen fut étudiée en 1913 par l'Institut Pasteur, ce qui témoigne de l'intérêt porté aux travaux de Doyen. Tamotsu Yamanouchi (1880-1944) et Mikhail Lytchkowsky (1882-1959), travaillant dans le laboratoire du professeur Metchnikoff à l'Institut Pasteur, publièrent le 25 novembre 1913 un article intitulé *Le séro-diagnostic du cancer*.²⁰¹

Leur étude reposait sur la réaction de « 279 sérums provenant de sujets cancéreux et non cancéreux, en présence de l'extrait aqueux des cultures d'un microcoque [le *Micrococcus neoformans*] que nous avons isolé dans un grand nombre de cas de cancer ». ²⁰²

Ils précisèrent toutefois que cette expérience était délicate et notamment que la réaction ne se produisait que si l'antigène (l'extrait de *Micrococcus neoformans* préparé selon un procédé spécifique) était « préparé avec un très grand soin ». ²⁰³ (Doyen détailla par la suite la méthode de préparation de l'antigène lors d'une communication en décembre 1913. ²⁰⁴)

Le tableau ci-après présente les résultats des 279 sérums étudiés par Yamanouchi et Lytchkowsky (Figure 58). L'absence d'hémolyse correspond à un résultat positif (réaction du sérum sanguin avec l'extrait de *Micrococcus neoformans*).

Diagnostic	Nombre des cas	Résultat	
		Positif	Négatif
		Pas d'hémolyse	Hémolyse
Cancer de la langue	12	12	—
Cancer du larynx	3	3	—
Cancer de l'oesophage	4	4	—
Cancer de l'estomac	32	32	—
Cancer du pancréas	1	1	—
Cancer du rectum	8	8	—
Cancer du sein	37	30	7
Cancer de l'utérus	22	22	—
Cancer de l'ovaire	3	3	—
Epithélioma en voie de généralisation	22 = 144	22	—
Petits cancroïdes localisés (au début)	8	—	8
Adénome du sein	5	—	5
Sarcome	5	2	3
Myxome	1	—	1
Fibrome de l'utérus	2 = 21	—	2
Tuberculose	21	—	21
Hydrocèle du testicule	1	—	1
Hernie inguinale	1	—	1
Hystérie	1	—	1
Rétrécissement fibreux du rectum	1	—	1
Dilatation de l'estomac	4	—	4
Prolapsus de l'utérus	1	—	1
Hémorroïdes	1	—	1
Pleurésie exsudative	2	—	2
Mérite chronique	1	—	1
Salpingite purulente	3	—	3
Appendicite aiguë	1	—	1
Abcès sous-cutané	5	—	5
Néphrite purulente	3	—	3
Fracture de la cuisse avec plaie	1	—	1
Angine	2	—	2
Laryngite chronique	2	—	2
Fistule intestinale	1	—	1
Ulcère de l'estomac	1	—	1
Lithiase biliaire	2	—	2
Lithiase rénale	1	—	1
Sujets en apparence sains	14 = 70	1	13
Syphilis	44 = 44	10	34
	279		

Figure 58 : Résultats obtenus à l'Institut Pasteur par le séro-diagnostic de 279 sérums²⁰⁵
(Source : cliché de l'auteur)

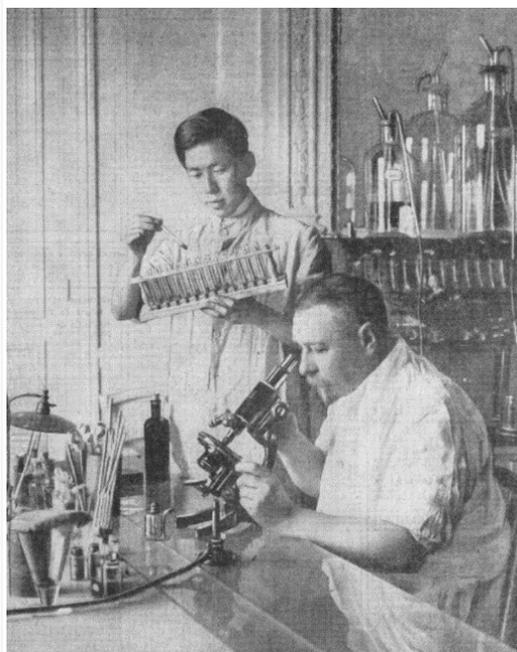


Figure 59 : Le Dr Doyen et le Dr Yamanouchi vers 1913²⁰⁶
(Source : RetroNews)

Ainsi, sur les 144 cas correspondant à des cancers, ils obtinrent 137 résultats positifs (95 %). Les 7 résultats négatifs correspondaient à de petites tumeurs du sein, encore localisées. Pour les tumeurs bénignes, ils eurent seulement 2 cas positifs sur 21 (10 %). Enfin, sur 70 cas correspondant à d'autres maladies, seul 1 résultat fut positif (1 %). Ce cas correspondait, d'après eux, à « un homme de 45 ans, [...] venu consulter parce qu'il s'affaiblissait et se croyait atteint de cancer » et qui avait « plusieurs cancéreux dans ses antécédents héréditaires immédiats ».²⁰⁷

Ces résultats démontrèrent l'efficacité de la méthode de séro-diagnostic proposée par Doyen pour tous les cancers bien caractérisés (cas avec métastases ou d'infection ganglionnaire) et également pour les cancers profonds comme les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas et de l'ovaire. L'efficacité était moindre pour des cancers à des stades peu avancés.

Deux ans plus tard, en 1915, ces travaux de Yamanouchi et Lytchkowsky furent également rappelés dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, dans un article intitulé *Apports au sérodiagnostic du cancer*.²⁰⁸

Une interprétation actuelle de ces expériences pourrait être que le *Micrococcus neoformans* est un biomarqueur indicateur du processus tumorigène (dégénération des cellules en tumeurs), sans pour autant y être directement appliqué.

5.7. L'électro-coagulation pour le traitement des cancers accessibles

Doyen constata très tôt la difficulté d'éviter les récives du cancer lors des opérations chirurgicales : « La chirurgie est impuissante à elle seule contre le cancer. L'opération la plus habile ne sert bien souvent qu'à hâter la mort en disséminant la lésion dans la profondeur du champ opératoire ». De plus, il remarqua que la vaccination anti-néoplasique était « insuffisante pour les cancers accessibles et de la peau ». ²⁰⁹ Il chercha alors une nouvelle méthode de traitement pour ce type de cancer. Nous détaillons dans cette partie ses recherches en ce sens, qui s'éloignent un peu de la microbiologie, mais qui forment néanmoins un tout dans l'approche envisagée par Doyen pour le traitement des cancers.

Doyen s'intéressa en premier lieu à la radiothérapie qui « parut tout d'abord donner des résultats intéressants ». Mais en expérimentant plus en détail l'action sur le cancer des rayons X (découverts en 1895 par Röntgen) et celle du radium (découvert en 1898 par Marie et Pierre Curie), Doyen jugea que ces techniques n'étaient pas, à cette époque, assez efficaces et ne permettaient pas d'éviter les récives : « les cicatrifications apparentes que produisent ces agents physiques doivent être considérées [...] comme un cache-misère ». ²¹⁰

Doyen développa donc ses propres techniques afin de compléter son approche chirurgicale et vaccinale. Il mit au point deux nouvelles méthodes : la voltaïsation bipolaire et l'électro-coagulation thermique. Ces techniques conduisaient à la « coagulation des cellules de néoplasme, sous l'influence du courant électrique à haute fréquence » ²¹¹ et permettaient ainsi de détruire les tissus cancéreux. Nous exposons ici ces techniques que Doyen coupla avec son traitement anti-néoplasique.

5.7.1. La méthode de la voltaïsation bipolaire du Dr Doyen (1907)

Suite à ses travaux sur les rayons X et le radium, Doyen s'aperçut que les cellules saines mourraient au-dessus de 60 °C contre 50 à 55 °C pour les cellules cancéreuses. ²¹² S'inspirant de la technique de la fulguration déjà existante, Doyen mit alors en place en août 1907 la méthode de la voltaïsation bipolaire qui consistait à appliquer un courant sur la tumeur du patient, via une électrode maintenue « à une petite distance du malade » ²¹³.

Doyen fit construire une installation spécifique à cet effet. Cependant, il rencontra des problèmes de « contractions musculaires » lors de l'application du courant. Il ajouta donc à son dispositif un résonateur Oudin (Figure 60) qui lui permit d'obtenir des courants oscillants de plus grande fréquence et de faible tension, ce qui était moins dangereux pour le médecin et le patient. ²¹⁴ Il publia ses premiers travaux en décembre 1907. ²¹⁵

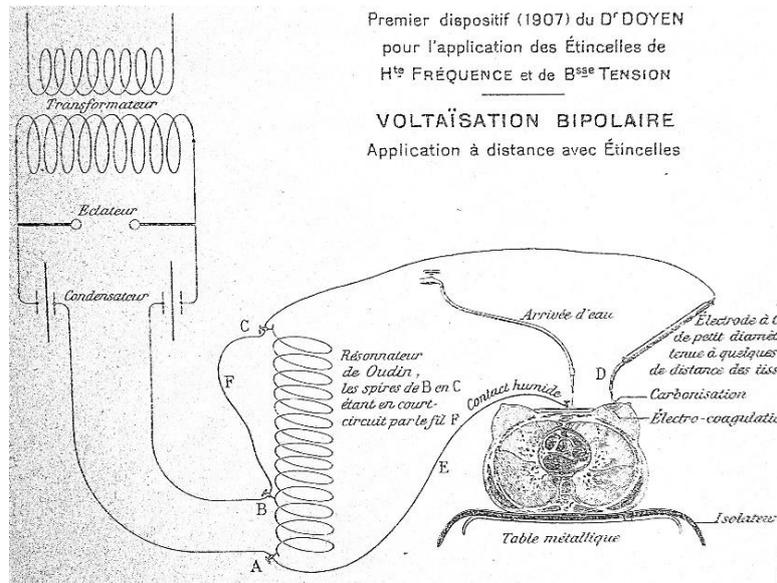


Figure 60 : Dispositif de voltaïsation bipolaire de Doyen (1907)²¹⁶
(pour le traitement des cancers superficiels)
(Source : cliché de l'auteur)

5.7.2. La méthode d'électro-coagulation thermique du Dr Doyen (1910)

Afin de permettre la coagulation sans carboniser les tissus²¹⁷, Doyen fit évoluer sa méthode de voltaïsation bipolaire pour aboutir à l'électro-coagulation thermique. La température à la surface de l'électrode atteignait 65 à 70 °C au lieu de 500 à 600 °C²¹⁸ pour la voltaïsation bipolaire, ce qui permettait d'appliquer directement l'électrode « en contact avec la plaie »²¹⁹ (Figures 61 et 62).

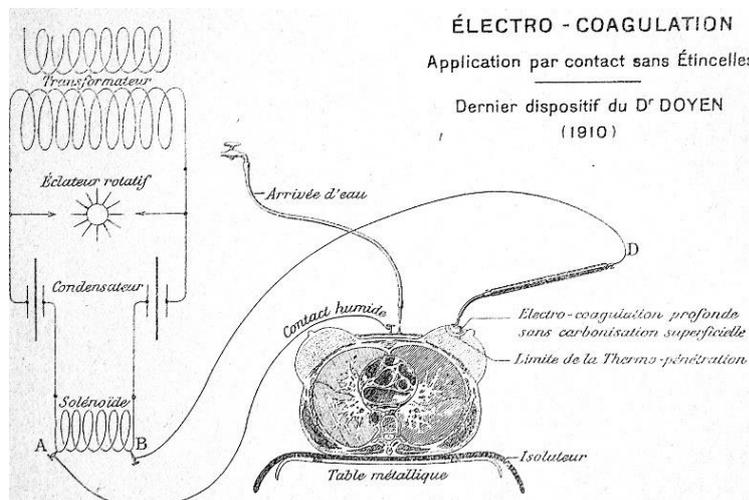


Figure 61 : Dispositif d'électro-coagulation de Doyen (1910)²²⁰
(pour le traitement des cancers superficiels)
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 62 : Matériel de Doyen pour l'électro-coagulation thermique²²¹
(Source : cliché de l'auteur)

La tumeur était ainsi soumise à une température supérieure à 55 °C, favorisant la destruction des « cellules virulentes jusqu'au contact des gros vaisseaux et de nerfs [...] sans altérer ni les parois vasculaires, ni les fibres nerveuses. »²²²

Son fils Roger indiqua que « dans les dernières semaines de sa vie, [Doyen] travaillait à la publication de la mise au point définitive de sa méthode d'électro-coagulation thermique »²²³, mais il n'eut pas le

temps de publier sa méthode finale. Son fils Roger fit, lors de sa thèse en médecine, une synthèse des travaux de son père sur l'électro-coagulation. Il précisa notamment la nécessité d'une arrivée d'eau, permettant de réaliser un contact humide avec la zone à traiter (bain thermoélectrique) et la méthode de réglage de la thermo-pénétration, qui permettait d'ajuster la profondeur de la zone à traiter, selon le nombre de spires sélectionné au niveau du solénoïde (bobine).²²⁴

La méthode d'électro-coagulation thermique développée par Doyen sembla donner de bons résultats pour les cancers superficiels. Il recommanda de coupler l'électro-coagulation à « la vaccination anti-néoplasique par [des] injections alternées de Leucolase et de Cytolase [qui devaient] être pratiquées pendant six mois au moins après l'électro-coagulation ». ²²⁵ Doyen présenta sa méthode, couplant vaccination et électro-coagulation, aux membres des *Congrès français de Chirurgie* venus visiter l'Institut Doyen en octobre 1911²²⁶ et en 1913²²⁷, mais également lors des *Congrès de Physiothérapie* en avril 1912²²⁸ et 1914²²⁹ (Figure 63).



Figure 63 : Électro-coagulation devant les membres du Congrès de Physiothérapie en 1914²³⁰
(cancer de la paupière) (Source : cliché de l'auteur)

La technique de l'électro-coagulation est toujours utilisée de nos jours, sous le nom de thermoablation, pour éliminer les métastases hépatiques. L'électrode, placée au bout d'une aiguille, est alors introduite sous la peau pour soumettre les cellules tumorales à une température allant de 50 à 110 °C.²³¹

5.8. Conclusions des travaux du Dr Doyen sur le cancer

En décembre 1913, soit presque 12 ans après le début de ses essais de vaccination contre le cancer, Doyen fit la synthèse de ses travaux.²³² Elle peut être considérée comme le bilan de ses recherches sur le cancer, car celles-ci seront fortement perturbées avec le début de la Première Guerre mondiale et Doyen décéda peu de temps après, en novembre 1916. Dans cette synthèse, Doyen indiqua avoir réalisé :

- 1) La découverte d'un microbe, le *Micrococcus neoformans*, qui « produit par l'inoculation aux animaux, notamment chez le rat blanc, des lésions identiques au cancer ». Si l'existence de ce microbe fut reconnue dans les tumeurs, son rôle dans le développement des cancers fut davantage discuté.

- 2) La démonstration en 1908, qu'en présence d'extraits de *Micrococcus neoformans*, on pouvait réaliser le séro-diagnostic de l'ensemble des cancers profonds (estomac, pancréas, ovaire...). Ces travaux ont été repris en 1913 par Yamanouchi et Lytchkowsky à l'Institut Pasteur.
- 3) Le traitement des « cancers profonds par [la] vaccination avec les toxines et les cellules mortes du *Micrococcus neoformans* », lorsque le cancer est traité à un stade peu avancé. En revanche cette « vaccination est beaucoup moins active lorsque le cancer est déjà en voie de généralisation ».
- 4) Le développement d'une nouvelle méthode de destruction des cancers superficiels et accessibles par l'électro-coagulation thermique.²³³

Il nous semble important de noter que les différents traitements (sérum ou vaccins) proposés par Doyen allaient toujours de pair avec un traitement de fond : les interventions chirurgicales, mais également l'électro-coagulation thermique (dont il est l'inventeur²³⁴).

Comme nous l'avons vu, les vaccins mis en place par Doyen semblèrent donner des résultats pour le traitement des cancers de l'estomac et de l'intestin, ainsi que dans certains cas de cancers du sein. Après plus de 14 ans de recherches, Doyen recommanda en 1915 d'utiliser principalement sa méthode de vaccination pour les cancers de l'estomac. Nous savons, de nos jours, qu'une bactérie (*Helicobacter pylori*) est bien responsable de la majorité des cancers de l'estomac.

Les découvertes de Doyen n'ont pas remporté l'adhésion de l'ensemble de la communauté scientifique de l'époque, bien que certains, à l'image de Metchnikoff ont reconnu des résultats probants dans le traitement de ses patients. Comme le dira Metchnikoff en 1904 : « Quoi qu'il y ait dans les tubes du docteur Doyen, ce sera beau ; il m'est indifférent que le docteur Doyen injecte quoi que ce soit à ses malades, s'il les guérit ; le docteur Doyen n'a pas besoin d'avoir découvert le microbe du cancer, pour guérir le cancer ; il peut guérir cette maladie par des procédés empiriques, cela m'est égal ; le résultat, seul, importe. »²³⁵



Figure 64 : Doyen au microscope vers 1912²³⁶
(Source : cliché de l'auteur)

6. La mise au point d'une nouvelle poudre antiseptique : le Protéol

Doyen fut formé très tôt à la méthode antiseptique de Lister, qui lui a été enseignée, comme nous l'avons vu, par Lucas-Championnière lors de son internat. Suivant les préconisations de Lister, il utilisa l'acide phénique (appelé également phénol ou acide carbolique) comme solution antiseptique lors des opérations.

Doyen fit construire, en 1889 dans sa salle d'opération à Reims, une installation pour les liquides antiseptiques comprenant trois boccas dédiés au phénol. Il traitait les plaies ouvertes soit par irrigation continue, soit par pulvérisation de phénol. Doyen précisa que dans certains cas l'odeur de phénol pouvait provoquer la toux du patient.¹

Lorsqu'il s'installa à Paris et bâtit sa nouvelle clinique rue Piccini en 1899, Doyen reconduisit une installation similaire pour sa salle d'opération (Figures 65 et 66). Celle-ci était composée de deux boccas contenant du sublimé à 1 ‰ (bichlorure de mercure, utilisé à très faible dose comme antiseptique, et destiné à « désinfecter la peau avant le lavage à l'éther »²) et du phénol à 2 ‰ (servant à laver les plaies ouvertes et à faire bouillir les instruments qui n'auraient pas été stérilisés en étuve).³ A côté de ces deux principales solutions antiseptiques, Doyen en utilisa d'autres comme la solution de formol à 2 ‰ (pour les « ablutions de la peau et [...] la désinfection du champ opératoire »⁴), l'eau oxygénée (pour les pansements), la liqueur de Labarraque (pour le lavage des plaies ou les applications locales) et l'éther à 65° (pour le lavage « des mains et du champ opératoire »⁵).



Figure 65 : Bonbonne de phénol de 20 litres utilisée par Doyen dans sa clinique de Paris⁶
(Source : cliché de l'auteur)

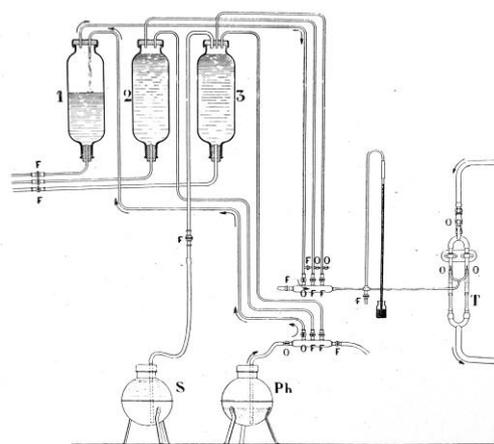


Figure 66 : Installation pour les solutions antiseptiques, Sublimé (S) et Phénol (Ph), à Paris⁷
(Source : cliché de l'auteur)

À côté des solutions antiseptiques, plusieurs poudres antiseptiques pouvaient généralement être utilisées par les chirurgiens de l'époque pour désinfecter les plaies (en les saupoudrant) avant l'application du pansement. Parmi ces poudres, figuraient notamment l'iodoforme (depuis 1820) et le salol (combinaison de phénol et d'acide salicylique découverte en 1883).⁸ Doyen s'intéressa progressivement à ces différentes poudres et étudia leurs effets antiseptiques.

6.1. L'intérêt de Doyen pour les poudres antiseptiques

Lors de son voyage d'études en Allemagne, Doyen fut marqué par l'utilisation des poudres antiseptiques. Il publia en 1884 un article traitant notamment du pansement à l'iodoforme dans les cliniques allemandes⁹, comme nous l'avons déjà exposé.

Si Doyen utilisa très tôt les solutions antiseptiques, il indiqua en revanche, dans sa *Technique chirurgicale* parue en 1897, n'employer aucune poudre désinfectante pour effectuer le pansement des plaies et privilégier les compresses aseptiques et le coton stérilisé.¹⁰ Selon Doyen, « beaucoup de chirurgiens [avaient] abandonné les poudres antiseptiques parce qu'elles n'avaient aucune action microbicide réelle et se montraient souvent irritantes. Seul peut-être l'iodoforme [conserva] des défenseurs, en dépit de son odeur désagréable ».¹¹

Ce n'est que quelques années plus tard que Doyen entama des travaux sur les poudres antiseptiques. Le 10 mai 1898, il communiqua à l'Académie de Médecine un mémoire intitulé *Sur l'Hémostase en chirurgie* (techniques permettant d'arrêter le saignement), suivi d'une courte communication sur le Glutol et l'emploi du Paraformol pour la désinfection¹². Le Glutol, développé par la *Chemische Fabrik auf Aktien* à Berlin quelques années auparavant, fut déposé en France en 1896¹³ et commercialisé par la Société Hélios en 1897.¹⁴ Dans ce mémoire, Doyen indiqua qu'il expérimentait un nouveau produit, le Glutol, sans doute suite à la réception d'échantillons envoyés directement par la Société Hélios, comme cela se faisait fréquemment à l'époque.

Le Glutol était une « poudre grisâtre, inodore et insoluble » pour le traitement des plaies ouvertes et qui possédait de très bonnes propriétés antiseptiques. Doyen indiqua que « l'action de ce topique [était] remarquable et très supérieure à celle des autres poudres antiseptiques ». Le terme topique fait référence à un produit qui agit « sur des points déterminés, à l'extérieur et à l'intérieur du corps »¹⁵. Le Glutol avait également l'avantage d'être inodore, ce qui contrastait avec de nombreux produits utilisés jusqu'alors (comme l'iodoforme, irritant¹⁶ et d'une odeur désagréable¹⁷).

La communication de Doyen fut mentionnée dans la presse grand public quelques jours plus tard¹⁸. En 1899, une publicité pour le Glutol dans la presse médicale fit également référence à cette communication à l'Académie de Médecine¹⁹ (Figure 67). Les résultats obtenus par Doyen seront également cités dans une thèse de médecine consacrée au Glutol en 1899.²⁰



Figure 67 : Publicité pour le Glutol, 19 février 1899²¹

(Source : RetroNews)

Ainsi, le Glutol fut la première poudre désinfectante mentionnée par Doyen dans une de ses communications. Il s'agit également d'une des premières poudres antiseptiques qu'il étudia. Dans sa *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, on remarque notamment des publicités pour le Glutol entre janvier 1900 et juillet 1901, ainsi que pour d'autres produits de la société Hélios (Figure 68).



Figure 68 : Publicité pour le Glutol, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie (mars 1900)²²

(Source : gallica.bnf.fr / BnF)

Doyen précisa que le Glutol était obtenu à partir de la réaction de « l'aldéhyde formique [ou formaldéhyde] sur la gélatine ». Le produit était ensuite desséché et broyé en poudre.²³ Même s'il avait l'avantage d'être inodore, le Glutol pouvait cependant s'avérer irritant²⁴ et ne convenait pas, par exemple, aux opérations gynécologiques. C'est peut-être pour cette raison que Doyen, spécialiste des interventions gynécologiques, développa sa propre poudre antiseptique.

6.2. L'invention du Protéol

Moins de deux ans après sa communication sur le Glutol, Doyen déposa un pli cacheté à l'Académie de Médecine, le 6 février 1900²⁵, sur une nouvelle poudre antiseptique qu'il venait de mettre au point : le Protéol.

Le Protéol se présentait sous l'aspect d'une poudre blanche. Doyen indiqua, à partir d'expériences comparatives qu'il réalisa, que cette poudre était « douée de propriétés antimicrobiennes très supérieures à celles de l'iodoforme, du salol et de tous les autres antiseptiques pulvérulents actuellement en usage [dont le Glutol] ». ²⁶

Outre ses propriétés antiseptiques, il indiqua que « le Protéol n'exer[çait] sur les plaies aucune action irritante », ce qui le différençait du Glutol. Il ne gonflait pas au contact de l'eau et ne formait pas de colle gélatineuse²⁷, facilitant ainsi son usage en chirurgie. Le Protéol pouvait également être employé pour les soins hygiéniques, en savon²⁸ ou en poudre pour dentifrice.²⁹ En 1906, Doyen précisa les différents usages du Protéol : lavage des mains, désodorisation de la peau, désinfection du champ opératoire, pansement, tamponnement et traitement des plaies.³⁰ Il envisagea même de l'utiliser pour la « conservation des substances éminemment altérables, tels que les œufs, la viande, le beurre ». ³¹

Doyen déposa également deux brevets pour le Protéol, l'un en France (le 10 octobre 1900³²) et l'autre en Allemagne (le 23 octobre 1900³³).

En France, depuis la loi du 5 juillet 1844, les produits pharmaceutiques n'étaient plus brevetables en tant que tels. Cette exclusion du régime général des brevets dura jusqu'en 1968.³⁴ En effet, l'obtention du brevet reposant sur la nouveauté, rien ne garantissait l'efficacité des produits. L'objectif était donc de contrôler les nouveaux remèdes pour l'intérêt général.³⁵ Cependant, il était néanmoins possible de breveter les procédés de fabrication de substances qui entraient dans la composition des produits, afin de garantir le droit de l'inventeur.³⁶

Le brevet français, ainsi que le pli cacheté déposé à l'Académie de Médecine, se concentrèrent donc sur la méthode générale d'obtention du Protéol. Ils indiquèrent que le Protéol résultait « de l'action de l'aldéhyde formique sur les matières albuminoïdes », comme « l'albumine de l'œuf, du sang, du lait » ou les « albumines organiques ou végétales ». ³⁷ Seul le brevet déposé en Allemagne indiqua précisément les produits utilisés et le procédé d'obtention étape par étape (nous notons notamment l'ajout d'un peu de soude caustique (NaOH) lors d'une étape du procédé de fabrication).

Le Protéol était fabriqué avec de l'aldéhyde formique (ou formaldéhyde) et de la caséine de lait. Le produit était desséché, puis broyé en poudre. Comme nous l'avons vu, le Glutol était quant à lui obtenu à partir de la réaction de « l'aldéhyde formique sur la gélatine ». ³⁸ Ces deux produits rentraient donc dans la même famille d'antiseptiques fabriqués à partir de formaldéhyde. Ce constat permet de faire l'hypothèse que Doyen avait dû s'inspirer du Glutol pour développer le Protéol. Il indiqua en effet qu'il avait « expérimenté de nombreux succédanés de l'iodoforme, pour la plupart aussi peu microbicides tout en se montrant moins odorants » avant de découvrir un « nouveau procédé chimique capable de fixer l'aldéhyde formique sur la caséine dans des proportions inusitées ». ³⁹

L'idée d'associer le formaldéhyde et la caséine n'est pas nouvelle (elle avait fait l'objet d'un brevet britannique par Alexander Classen (1843-1934) en 1896⁴⁰), cependant le procédé proposé par Doyen permit d'avoir une concentration de formaldéhyde plus importante dans le produit, ce qui lui conférait de meilleures propriétés antiseptiques. Le Protéol contenait 2,6 % de formaldéhyde et 14,4 % d'azote, contre respectivement 0,81 % et 5,8 % avec le procédé breveté en 1896 par Classen. ⁴¹

En 1906, Doyen conclut sa présentation au *Congrès International de Médecine* de Lisbonne en indiquant que « le Protéol présent[ait] donc, sur toutes les autres poudres antiseptiques connues, la double supériorité de n'avoir pas d'odeur et de jouir d'un pouvoir antiseptique indiscutable. [...] Les résultats obtenus sont d'une constance et d'une régularité parfaites ». ⁴² Doyen précisa qu'il était nécessaire de conserver le Protéol à l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 60 °C afin de préserver son pouvoir antiseptique. ⁴³

6.3. La commercialisation du Protéol

Quelques jours après avoir présenté le Protéol à l'Académie de Médecine, Doyen déposa la marque le 21 février 1900⁴⁴. Il s'agissait de la première spécialité pharmaceutique développée par Doyen.

À partir de 1903, Doyen chercha à commercialiser le Protéol, jusqu'alors fabriqué dans son laboratoire. Il déposa le 9 mai 1903 un emballage spécifique pour le Protéol : un fond imitant le bois, avec des étiquettes bleues et un cachet en cire violette avec sa griffe. ⁴⁵ Conformément à la loi du 5 juillet 1844, la mention S.G.D.G. (Sans Garantie Du Gouvernement) devait être ajoutée dès qu'il était fait mention d'un brevet sur une marque ou une affiche (Figure 69).

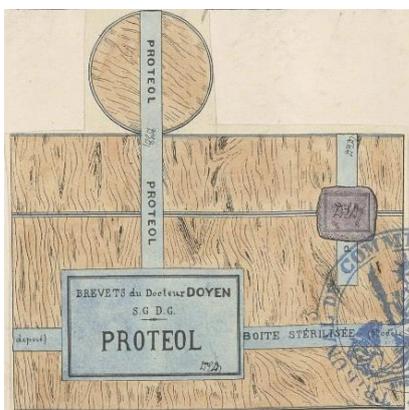


Figure 69 : Emballage développé du Protéol, dépôt du 9 mai 1903⁴⁶
(Source : Archives INPI)

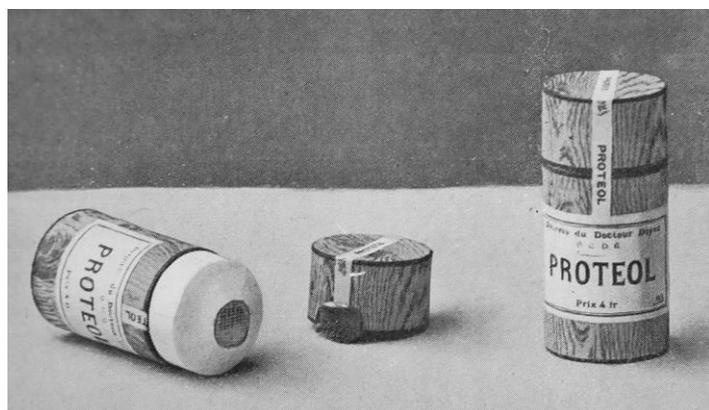


Figure 70 : Les premières boîtes de Protéol en 1903
(prix quatre francs)⁴⁷
(Source : cliché de l'auteur)

Quelques mois après ce dépôt, Doyen arrêta de produire le Protéol dans son laboratoire et passa un contrat le 18 décembre 1903 avec M. Rocques, fabricant de produits chimiques à Paris, pour la fabrication du Protéol. La production débuta le 1^{er} janvier 1904⁴⁸. Doyen transmit à Rocques toute l'installation nécessaire à la fabrication du Protéol (matériel qui restait la propriété de Doyen).

Le cahier des charges tenait en trois points incluant un contrôle des propriétés antiseptiques : tout d'abord « être en poudre tamisée au n° 120 » (correspond à des diamètres de grains inférieur à 0,25 millimètres), puis « n'avoir aucune odeur désagréable » et enfin « posséder le pouvoir antiseptique suffisant pour satisfaire aux expériences bactériologiques qui ont été publiées et que M. Rocques déclare parfaitement connaître ». La poudre ainsi fabriquée sera livrée « par quantités qui ne pourront être inférieures à 100 kilogrammes », à un prix de 5 francs 50 le kilo.⁴⁹

Le 1^{er} janvier 1904, Doyen passa un second contrat avec les pharmaciens MM. P. Lebeault & Cie qui se chargèrent de la gestion de la fabrication (par Rocques) et de la commercialisation du Protéol, ainsi que d'autres produits sur lesquels nous reviendrons par la suite. Le Protéol était alors vendu au prix de 4 francs, en boîte poudrière de 50 grammes⁵⁰ (Figure 70). Une redevance de 60 centimes pour chaque flacon de Protéol vendu était versée à Doyen tous les trois mois (cette redevance passa à 40 centimes en mai 1909). Les pharmaciens Lebeault & Cie déposèrent de nouvelles étiquettes pour le Protéol en mars 1904⁵¹ (Figure 71) et en octobre 1907⁵² (Figure 72).

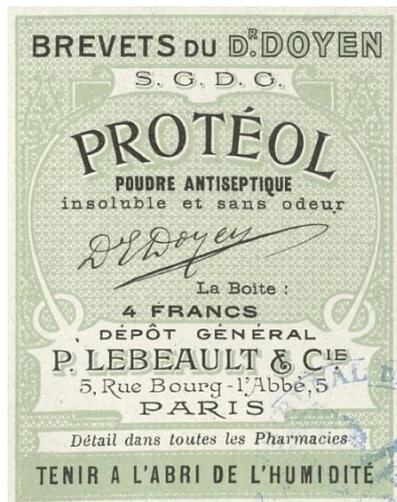


Figure 71 : Dépôt de l'étiquette du Protéol par P. Lebeault & Cie le 19 mars 1904⁵³
(Source : Archives INPI)



Figure 72 : Variante de l'étiquette du Protéol déposée par P. Lebeault & Cie le 24 octobre 1907⁵⁴
(Source : Archives INPI)

Le dernier renouvellement du dépôt des étiquettes de Protéol par les successeurs de MM. P. Lebeault & Cie (qui deviendront les Laboratoires Lebeault, puis Besins & Cie) eut lieu en avril 1937⁵⁵ pour une durée de validité de 15 ans supplémentaires (soit jusqu'en 1952).

Le Protéol fut également mentionné dans le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* de Louis Vidal entre 1920 et 1957. Il n'y sera plus présent à partir de 1958, ce qui laisse supposer une date d'arrêt de commercialisation du Protéol par Lebeault entre 1952 et 1958, après un demi-siècle d'existence.

6.4. Utilisation du Protéol par ses contemporains

Nous n'avons retrouvé que peu de récits de l'utilisation du Protéol par d'autres médecins que Doyen, même si sa longue période de commercialisation, sa mention dans le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* de Vidal et le fait que d'anciens flacons de Protéol se trouvent toujours de nos jours laissent supposer un certain usage de ce produit.

Nous savons, en revanche, que le Protéol fut notamment utilisé dans les soins dentaires. En mai 1907, Vanel, démonstrateur à l'École dentaire de Paris, indiqua qu'il utilisait, après avoir traité une carie, le Protéol du Dr Doyen afin de pratiquer « l'obturation des canaux » de la dent avant de la refermer. Il préféra ce mélange à la pâte d'oxyde de zinc et de formyl-géranium qu'il utilisait jusqu'alors et qu'il jugeait « trop irritante ». Il mélangeait le Protéol à de l'alcool pour en faire « une sorte de pâte », qu'il introduisait alors dans les « canaux » de la dent puis la séchait à l'air chaud. Après avoir utilisé ce procédé durant un an, il indiqua que celui-ci ne lui avait « pas encore donné d'insuccès ».⁵⁶

Sept mois plus tard, en décembre 1907, Vanel publia un second article où il indiqua que, sur 50 cas traités avec le Protéol, il n'eut que 2 échecs liés au fait que la pâte de Protéol pouvait être « difficile à manier » dans certains cas. Le Dr Doyen, intéressé par ses travaux, fit alors parvenir à Vanel une poudre de Protéol « extrêmement fine », préparée spécialement pour les besoins dentaires et plus facile d'utilisation.⁵⁷

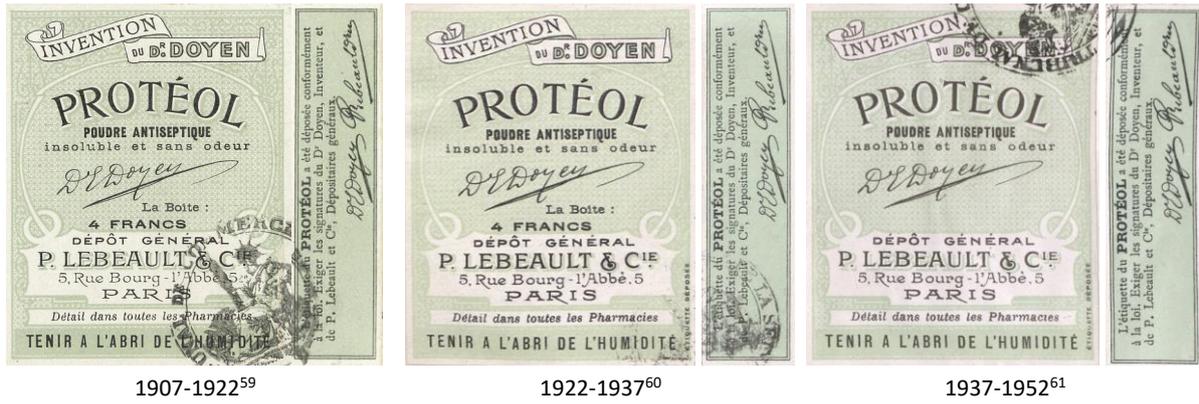
6.5. Présentation d'un flacon de Protéol

Pour clore cette partie relative au Protéol, nous présentons ici un flacon de Protéol, qui fut commercialisé en Espagne, et que nous avons retrouvé. Celui-ci était toujours emballé dans son emballage d'origine et, à l'intérieur de l'emballage, le flacon de Protéol était intact (Figure 73).



Figure 73 : Flacon de Protéol⁵⁸
(Source : clichés de l'auteur)

Comme indiqué précédemment, deux types d'étiquette existaient pour le Protéol. Ce flacon possède le deuxième type d'étiquette, déposé en 1907 et renouvelé jusqu'en 1952. Cette étiquette ne mentionnant pas le prix, nous pouvons en déduire que ce flacon semble de la période 1937-1952 (Figure 74).



1907-1922⁵⁹ 1922-1937⁶⁰ 1937-1952⁶¹
 Figure 74 : Évolution des étiquettes du Protéol entre 1907 et 1952
 (Source : Archives INPI)

Une étiquette complémentaire fut apposée au dos du flacon (ainsi que sur l’emballage extérieur) pour permettre la commercialisation du produit en Espagne (Figure 75). Outre la traduction de l’étiquette française, celle-ci précise que le Protéol a également été enregistré auprès de la Direction Générale de la Santé en Espagne le 30 septembre 1920 sous le numéro 509.



Figure 75 : Emballage extérieur du flacon de Protéol⁵⁸
 (Source : clichés de l’auteur)

Si la composition du Protéol n’est pas indiquée sur le flacon, celle-ci était mentionnée sur l’emballage extérieur (Figure 75) : 300 grammes de formol pour 1 000 grammes de caséine.

7. Les spécialités du Dr Doyen contre les infections staphylococciques

Comme nous l'avons vu, Doyen fut parmi les premiers à s'intéresser aux staphylocoques. Pendant son internat, il photographia en 1882 ses préparations et étudia en 1884 des cas de phlébites staphylococciques. Doyen avait donc une bonne connaissance des infections staphylococciques, quand il fut amené à analyser une spécialité pharmaceutique existante (la Levurine, à base d'extrait de levure de bière) pour lutter contre ces infections.

La spécialité pharmaceutique, dont l'essor eut lieu à la fin du XIX^e siècle, différait des préparations réalisées jusqu'alors par les pharmaciens à partir des formules indiquées dans le Codex. La spécialité, « préparée à l'avance et en quantités suffisantes »¹, était désignée par un nom de fantaisie, souvent déposé comme marque de fabrique. Elle mettait en avant le nom de l'inventeur, la maîtrise du procédé de fabrication et elle était vendue selon un conditionnement spécifique, en s'appuyant sur la publicité.²

Nous détaillerons, dans cette partie, les différentes spécialités pharmaceutiques mises au point par le Dr Doyen pour lutter contre les infections staphylococciques : la Staphylase et le Sérum anti-staphylococcique, qu'il perfectionna pour aboutir à de nouveaux produits : la Mycolysine et ses dérivés. Nous verrons également que ces produits s'inscrivent dans le contexte de l'expansion de l'industrie pharmaceutique du début du XX^e siècle. Puis nous concluons en présentant certains de ces produits qui ont été retrouvés.

7.1. De la Levurine de Couturieux et Aragon à la Staphylase du Dr Doyen

Doyen publia, le 15 décembre 1899, un article intitulé *Le mode d'action de la Levurine dans les cas d'infection par le staphylocoque pyogène*³ (staphylocoque provoquant par la formation de pus). La Levurine était un produit, extrait de la levure de bière, dont la marque avait été déposée huit mois auparavant, le 12 avril 1899⁴, par le pharmacien-chimiste Charles Couturieux (1871-1954) et le Dr René Aragon (1867-1940). Au moment où Doyen s'y intéressa, l'invention était donc récente.

Dans cet article, Doyen indiqua qu'il fut impressionné par l'efficacité de ce traitement contre le furoncle et l'anthrax (infection caractérisée par l'agglomération de plusieurs furoncles à tendance nécrosante) : « l'influence de la Levurine est un des phénomènes les plus remarquables que l'on puisse observer après l'administration d'un médicament interne [...] nous devons considérer ce produit comme un des médicaments les plus précieux ». Doyen exposa quatre cas où, après administration de la Levurine, la « résolution complète se fit en quelques jours ».²⁶ Grâce au récit²⁷ du professeur Alexander Simpson (1835-1916) d'Édimbourg, qui rencontra Doyen à Paris à ce moment-là, nous savons que deux de ces cas correspondaient à la famille du Dr Doyen. Tout d'abord son deuxième fils, Jacques Doyen (1893-1945), âgé de six ans et demi, qui fut atteint brusquement d'une « broncho-pneumonie double » avec une température de 40 °C, et dont l'état s'améliora rapidement 24 heures après l'administration de la Levurine. Puis la femme du Dr Doyen, Lucie Drumel (1863-1938), souffrant d'un anthrax au bras qui commençait à suppurer, et pour laquelle l'administration de Levurine permit de réduire rapidement l'infection.²⁸

Nous allons commencer par retracer brièvement l’histoire de ce produit, afin de comprendre comment Doyen fut amené à s’y intéresser.

Couturieux publia son premier article sur la Levurine le 17 mai 1899.⁵ Il y rappela que, depuis les travaux de James Robert Mosse (1809-1862) en 1852⁶, la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) était « employée empiriquement contre la furonculose » (infection bactérienne d’un follicule pileux). Néanmoins, « son emploi thérapeutique rationnel » était connu depuis peu, suite aux travaux de M. Brocq parus en janvier 1899⁷ qui furent largement diffusés. De nombreux médecins s’aperçurent cependant que « la levure ne donnait pas toujours des résultats identiques »⁸ selon le type de levure de bière utilisé.

Couturieux travailla alors avec Aragon à la réalisation d’expériences cliniques afin de sélectionner la levure la plus efficace. Ils arrêtaient leur choix sur une « levure basse ». (Les levures étaient alors séparées en deux groupes, selon l’aspect de leur fermentation : les levures hautes se retrouvent à la surface du liquide, et les levures basses qui se déposent au fond du récipient⁹.) Ils transformèrent cette levure en un produit « sec, inaltérable » et ayant la même efficacité thérapeutique que la levure fraîche. Ils désignèrent ce produit sous le nom de Levurine brute.¹⁰

En juin 1899, Aragon publia un article sur la Levurine¹¹ où il indiquait, qu’atteint lui-même de furoncles en février 1899, il prit pendant quinze jours de la Levurine brute et parvint à une véritable guérison.¹² Aragon cita également différents cas de malades atteints de furonculose et d’anthrax, dont un malade transmis par le Dr Henri Toupet, pour lesquels la Levurine s’était avérée efficace. Le 25 juillet, Lancereaux (dont Couturieux était l’ancien interne) présenta à l’Académie de Médecine la Levurine développée par Aragon et Couturieux, ce qui permit la diffusion plus large de leurs travaux.¹³

Doyen ne précisa pas comment il eut connaissance de la Levurine et des travaux d’Aragon et de Couturieux. D’après les dires du fils du Dr Toupet, c’est son père qui lui aurait suggéré de s’intéresser à la levure de bière.¹⁴ Cette hypothèse est vraisemblable car Henri Toupet était un ami de Doyen (même promotion d’internat). Il aurait donc fait part à Doyen des résultats de son patient traité par Aragon avec la Levurine. Quoi qu’il en soit, une collaboration étroite entre Doyen, Toupet et Aragon est avérée, comme en témoigne le premier numéro de la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* paru un mois plus tard, le 15 août 1899. La direction scientifique du journal était notamment assurée par les Dr Doyen et Toupet, le Dr Aragon était alors secrétaire de la rédaction (Figure 76).



Figure 76 : Extrait de la Revue Critique de Médecine et de Chirurgie du 15 août 1899¹⁵
(Source : gallica.bnf.fr / BnF)

Doyen confia probablement la gestion de la revue à Aragon et Couturieux, ne se chargeant pour sa part que du contenu scientifique avec l'aide de Toupet. Cette hypothèse est confirmée par le fait que les seules publicités présentes dans le premier numéro de cette revue concernent des produits de Couturieux : Levurine, Panglandine et Drastol¹⁶ (Figure 77). Si le contrat initial n'a pas été retrouvé, l'existence d'un contrat entre Doyen, Couturieux et MM. Comar & fils (détenant les laboratoires Clin) est avéré. Selon ce contrat du 23 avril 1901, sans doute une mise à jour du contrat initial pour inclure MM. Comar & Fils, Comar et Couturieux s'engageaient « à faire tous les frais du journal la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* », mais en contrepartie ils eurent « tous les droits sur la publicité et sur le tirage dudit journal, à la seule condition de réserver à M. le docteur Doyen [...] deux pages entières dont il pourrait disposer à son gré ».¹⁷

REVUE CRITIQUE DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE 311

LA

LEVURINE

La **LEVURINE BRUTE** est le seul produit dérivé d'une **LEVURE TYPE SÉLECTIONNÉE** et spécialement cultivée, qui existe en pharmacie.

Le monde médical ne saurait être trop mis en garde contre les fabrications similaires, contrefaçons n'ayant aucune autorité scientifique.

La **LEVURINE BRUTE** contient dix-huit pour cent de son poids de **LEVURINE EXTRACTIVE** qui est l'ensemble des principes actifs de la levure de bière fraîche.

L'expérimentation clinique a démontré que la **LEVURINE BRUTE** était proportionnellement plus active que la levure fraîche dans tous les cas où celle-ci agissait, et en particulier, dans la furonculose et l'anthrax. (Voir *Presse Médicale* n° 39 et 46 et *Bulletin Médical* n° 54, année 1899. — Académie de Médecine, séance du 25 juillet 1899.)

La **LEVURINE** supprime les douleurs en quelques heures et guérit les furoncles et les anthrax dans un délai variant de 2 à 5 jours; elle évite ainsi l'emploi du bistouri et l'usage des pansements compliqués.

DOSE ORDINAIRE : 1 à 3 cuillerées à café par jour dans un peu de bière avant manger.

Ce produit est d'une innocuité absolue.

La **LEVURINE BRUTE** se trouve dans toutes les pharmacies et chez tous les Commissionnaires.

DÉPOT GÉNÉRAL : 3, rue Washington

Figure 77 : Publicité pour la Levurine, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie du 15 août 1899¹⁸
(Source : gallica.bnf.fr / BnF)

L'intérêt de Doyen pour la levure de bière ne se limitait pas à la publication de son article sur la Levurine en 1899. Doyen avait déjà réalisé de nombreuses observations sur les levures que nous résumons brièvement. Entre 1886 et 1888, il avait étudié dans son laboratoire de Reims « les moisissures, les ferments et notamment les levures de bière et de vin ».¹⁹ Il fit également des recherches en 1892 « sur la sélection des levures de champagne » pour la vinification²⁰ et déposa plusieurs brevets : en mars 1893²¹ pour un « nouveau procédé de préparation des vins » et leur fermentation « au moyen de levures convenablement choisies », et en octobre 1894²² pour un nouvel appareil le « Champagnisateur du Dr Doyen »²³. Ces travaux furent à la base de la création en avril 1895²⁴, avec son père, de la société de Champagne Doyen & Cie à Reims. L'*Atlas de Microbiologie*, que Doyen publia en 1897, contenait également une partie importante consacrée aux levures.²⁵

Suite à l'utilisation de la Levurine, Doyen s'interrogea sur la possibilité, au-delà du furoncle et de l'anthrax (où il avait identifié la présence du staphylocoque doré), de généraliser son emploi afin de lutter de manière « préventive » contre l'ensemble des maladies d'origine staphylococcique.²⁹ Cette perspective, qu'entrevoit Doyen fin 1899, fut le point de départ des travaux qui l'amènèrent à mettre au point ses différentes pharmaceutiques.

Pour Doyen, l'usage de la levure brute était trop empirique et il décida d'en « chercher la substance active »³⁰, c'est-à-dire obtenir un extrait dont les propriétés anti-staphylococciques ne soient pas altérées. Aragon et Couturieux avaient déjà initié des recherches en mai 1899³¹ dans cette voie, en travaillant sur un second produit, la « Levurine extractive »³² (Figure 77). Cependant, le premier extrait qu'ils obtinrent n'était alors « qu'un produit de laboratoire »³³, impossible à produire à grande échelle, en raison de la complexité du mode opératoire.³⁴

Comme Doyen l'indiqua par la suite : « mon expérience des manipulations chimiques me permit de découvrir au bout de quelques mois cette substance active, que j'ai ensuite recherchée dans toute la série des ferments naturels ».³⁵ En effet, Doyen présenta le 13 février 1900 à l'Académie de Médecine (en même temps que le Protéol), une « substance extractive » qu'il avait isolée dans son laboratoire privé et qu'il nomma Staphylase. Il la décrivit comme la « substance active de la levure de bière » (transformant le glycoose en alcool) se présentant sous « l'aspect d'une poudre jaunâtre et d'une odeur sui generis » (odeur caractéristique).³⁶ Celle-ci avait le double avantage « d'agir à des doses beaucoup plus faibles » que les autres préparations de levure et de bière, et « d'être bien tolérée par l'estomac »³⁷. Doyen nomma cette substance Staphylase pour rappeler « qu'elle est la diastase active contre l'infection staphylococcique » (la diastase est un « ferment soluble qui transforme diverses substances »³⁸). La marque fut déposée le 21 février à l'Office National de la Propriété Intellectuelle.³⁹

Pour obtenir la Staphylase, Doyen se basa sur la Levurine brute et mit au point « un procédé spécial simplifiant considérablement le mode opératoire ». Son procédé lui permit ainsi d'obtenir « assez de Levurine extractive pour entreprendre des essais ».⁴⁰

Le procédé de Doyen fut repris rapidement par Couturieux et Aragon afin de produire la Levurine extractive, ce qui semblait indiquer l'existence d'un accord commercial entre eux. En mai 1901, Aragon fit le bilan de deux années⁴¹ d'utilisation de la Levurine brute par « voie buccale » (340 malades traités, 64 % de guérisons et 30 % d'améliorations). Il indiqua également que l'utilisation de Levurine extractive, grâce aux « améliorations apportées dans son obtention par M. Doyen »⁴², permettrait sans doute d'améliorer encore ces résultats.

Par la suite, Doyen conserva l'appellation Staphylase pour les solutions buvables et désigna sous le nom de Sérum anti-staphylococcique la version injectable, qu'il présenta le 29 juillet 1902 à l'Académie de Médecine⁴³. Le Sérum anti-staphylococcique était un « liquide albumineux injectable qui, à la dose de 5 à 10 c.c., agi[ssait] contre l'infection staphylococcique avec une intensité telle que deux ou trois heures après l'injection, les douleurs causées par l'inflammation [avaient] généralement disparu ».

Complétant ses travaux, Doyen adressa en décembre 1902, un mémoire à l'Académie de Médecine, soulignant l'importance de « ce nouveau traitement de l'infection à staphylocoques » et confirma, après de nombreuses observations, son action « absolument spécifique contre le staphylocoque doré ». Le sérum n'ayant pas d'effet sur les streptocoques, il insista sur la nécessité d'un « examen

bactériologique consciencieux », car en cas « d’infection double par les streptocoques et les staphylocoques » seule l’infection liée aux staphylocoques serait traitée.

Le Sérum anti-staphylococcique de Doyen fut notamment employé dès janvier 1903 dans plusieurs hôpitaux de Paris par les docteurs Henri Toupet, Robert Moutard-Martin (1850-1916) et Frédéric Labadie-Lagrave (1844-1917), ainsi qu’à Moscou, dans la clinique du Dr Piotr Modlinski (1860-1925) et à Berlin par le professeur Ernst von Bergmann (1836-1907) « où plus de cent cas d’infections staphylococciques furent traités avec succès ».44

Doyen indiqua par la suite qu’il envisageait de commercialiser ses propres produits (la Staphylase et le Sérum anti-staphylococcique, « dès que l’autorisation conformément à la loi [du 25 avril 1895⁴⁵], [qu’il avait] demandé aux autorités compétentes, [lui] ser[ait] accordée ».46

Sans doute suite à des divergences avec Couturieux, leur collaboration s’arrêta visiblement fin 1903 et marqua un temps d’arrêt dans la publication de la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*. Le dernier numéro, dont Couturieux et Comar réalisèrent l’édition, parut en décembre 1903. Il fallut attendre un an et demi, en juin 1905, pour que la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* réapparaisse, l’édition étant alors gérée par un autre pharmacien, Paul Lebeault (1853-1927) avec lequel Doyen commercialisa ses spécialités pharmaceutiques.

7.2. Présentation d’une boîte de Levurine extractive

Avant de nous intéresser plus en détail à la Staphylase et au Sérum anti-staphylococcique du Dr Doyen, nous présentons dans cette partie une boîte de Levurine extractive commercialisée en France par Couturieux et dont nous avons fait l’acquisition (Figure 78).



Figure 78 : Boîte et flacon de Levurine extractive⁴⁷
(Source : clichés de l’auteur)

L’intérêt de ce produit réside dans la similarité entre le procédé d’extraction de la substance active de la levure de bière permettant l’obtention de la Levurine extractive (procédé amélioré par Doyen) et celui qu’il utilisa par la suite pour produire sa Staphylase et son Sérum anti-staphylococcique. Nous pouvons supposer qu’une grande partie des composants sont semblables entre ces différents produits.

Comme nous pouvons le constater à partir de l'évolution des étiquettes déposées par Couturieux entre 1920⁴⁸ et 1964⁴⁹, la boîte que nous présentons ici date de la période 1920-1934 (Figure 79).

1920-1934⁵⁰1934-1949⁵¹1949-1964⁵²

Figure 79 : Évolution de l'étiquette de Levurine extractive entre 1920 et 1964

(Source : Archives INPI)

Le *Nouveau formulaire des spécialités pharmaceutiques de 1901* définit la Levurine extractive comme des « ferments solubles de la levure de bière, inaltérables », correspondant à « 30 fois [leur] poids de levure fraîche et à 5 fois [leur] poids de Levurine brute ». La Levurine brute, quant à elle, était qualifiée de « dérivé et succédané d'une levure de bière type, spécialement cultivée, inaltérable, [qui] correspond[ait] à 6 fois son poids de levure fraîche ».⁵³

En 1912, le *Formulaire des spécialités pharmaceutiques* indiqua pour la Levurine extractive, que les comprimés étaient dosés à 0,20 gramme.⁵⁴ Le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* de Vidal de 1914 précisa que chaque boîte contenait 50 comprimés.⁵⁵ Pour la période 1920-1934 correspondant à notre boîte, il indiqua que le dosage était passé à 0,30 gramme.⁵⁶

En 1948, plus de 45 ans après les observations réalisées par Doyen, le *Vidal* confirma indirectement ses constatations en précisant que la Levurine extractive contenait « tous les principes actifs de la levure fraîche, en particulier les vitamines et les corps anti-infectieux, qui agiss[aient] comme vaccin polyvalent vis-à-vis des microbes et surtout des staphylocoques ».⁵⁷ Il faudra attendre 1952 pour que le *Vidal* indique que la Levurine contenait le « complexe vitaminique B naturel » de la levure de bière.⁵⁸ Ce produit serait de nos jours considéré comme un complément alimentaire. La dernière mention de la Levurine dans le *Vidal* date de 1972, signe de l'arrêt de sa commercialisation.

7.3. La commercialisation de Staphylase et du Sérum anti-staphylococcique

Bien que le dépôt de la marque Staphylase date de février 1900 et que Doyen évoquait dès juillet 1902 son Sérum anti-staphylococcique, ce ne fut que dans la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* de juillet 1903 qu'apparurent les premières publicités (Figure 80). Comme nous l'avons évoqué, ces spécialités correspondaient à deux variantes d'un même produit : l'une buvable (la Staphylase), l'autre injectable (le Sérum anti-staphylococcique).

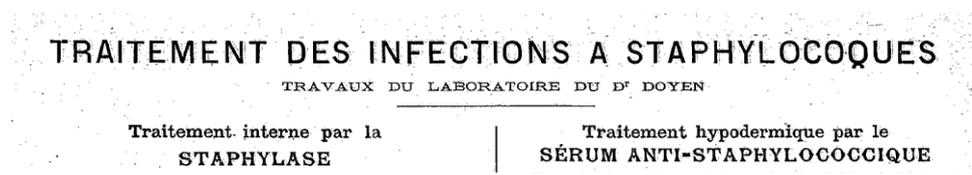


Figure 80 : Publicité en juillet 1903 pour la Staphylase et le Sérum anti-staphylococcique⁵⁹

(Source : gallica.bnf.fr / BnF)

Si Doyen commença par produire ces deux spécialités au sein de son laboratoire, il s'associa rapidement avec un pharmacien afin d'augmenter vraisemblablement la capacité de fabrication. Le 1^{er} janvier 1904, Doyen conclut un accord avec MM. P. Lebeault et Cie pour la production de plusieurs de ses spécialités pharmaceutiques : le Protéol, dont nous avons parlé, mais également pour la production du Sérum anti-staphylococcique et de la Staphylase.⁶⁰ Le contrat précisa que, si la production de la Staphylase était bien à la charge de Lebeault, le Sérum anti-staphylococcique, quant à lui, continuait d'être préparé dans le laboratoire du Dr Doyen qui le transmettait ensuite à M. Lebeault. Doyen recevait alors un franc de redevance par flacon de Staphylase ou de Sérum anti-staphylococcique.

Doyen présenta dans son *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, les appareils utilisés dans son laboratoire rue Piccini pour le remplissage du Sérum anti-staphylococcique (Figures 81 et 82). Doyen précisa que ces opérations de préparation étaient délicates⁶¹ et que ce sérum était stérilisé et faisait l'objet d'une vérification stricte.⁶²

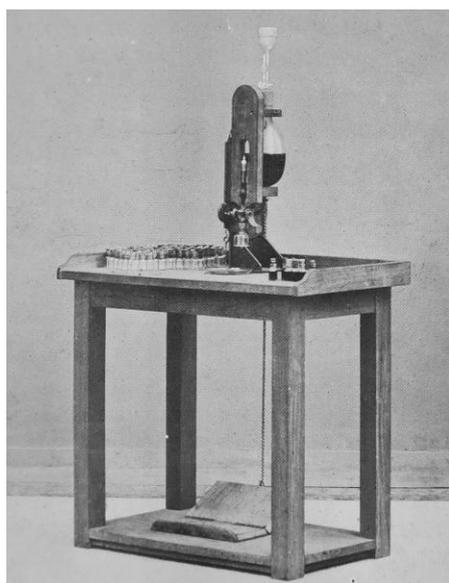


Figure 81 : Appareil de Doyen pour la mise en flacon⁶³
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 82 : Mise en bouteille du Sérum anti-staphylococcique⁶⁴
(Source : cliché de l'auteur)

Lebeault déposa le 19 mars 1904 les étiquettes pour la commercialisation des spécialités de Doyen : une pour le Sérum anti-staphylococcique, dont l'origine « Laboratoire du Dr Doyen » est bien mentionnée et quatre pour la Staphylase, déclinée en une version bromurée, iodurée et granulée (Figure 83). A ces dépôts s'ajoutait celui du Protéol, déjà évoqué.



Figure 83 : Étiquettes pour le Sérum anti-staphylococcique et la Staphylase déposées en 1904⁶⁵ (Source : Archives INPI)

La Staphylase granulée fut rapidement arrêtée pour ne conserver que trois produits : la Staphylase, la Staphylase iodurée et la Staphylase bromurée. L'usage de ces deux dernières fut néanmoins plus limité. La Staphylase iodurée (combinaison de la Staphylase et de l'iodure de potassium) permettait d'éviter les effets négatifs de l'iodure de potassium (indiqué alors pour l'asthme, l'angine de poitrine, etc...) annihilés par la Staphylase.⁶⁶ La Staphylase bromurée (combinaison de la Staphylase avec le bromure de potassium) évitait quant à elle « les accidents secondaires provoqués par le bromure de potassium ». Elle était notamment indiquée pour le traitement de l'épilepsie, mais également du diabète ou de l'incontinence.⁶⁷

Suite à cet accord conclu avec Doyen, la société Lebeault et Cie, qui ne commercialisait alors qu'un seul produit le Vin de Bugeaud, se diversifia et se réorganisa.⁶⁸ Une seconde société fut formée en mars 1905, sous le même nom, « pour la fabrication, l'exploitation et la vente des produits pharmaceutiques et de droguerie, et particulièrement des produits pharmaceutiques découverts par M. le docteur Doyen »⁶⁹ (Figure 84). Cette association avec Doyen fut visiblement très profitable aux deux parties. En effet, en mai 1909, Lebeault avait reversé un total 300 000 francs de redevances à Doyen pour la vente de la Staphylase, du Sérum anti staphylococcique et du Protéol. Doyen touchant 1 franc par flacon vendu (à l'exception du Protéol où il touchait 60 centimes), cela signifie que plus de 300 000 flacons avait été vendus en 5 cinq ans.⁷⁰

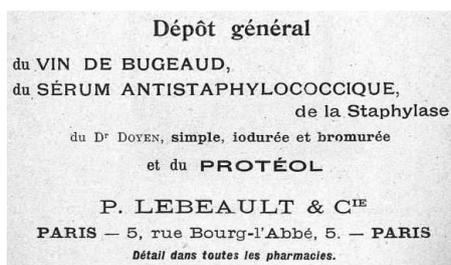


Figure 84 : P. Lebeault & Cie, dépôt général des spécialités du Dr Doyen en 1906⁷¹
(Source : cliché de l'auteur)

Doyen présenta l'ensemble de ses produits au *Congrès de Lisbonne* en avril 1906, ainsi que de nombreuses observations cliniques, rapportées par un certain nombre de ses confrères et par lui-même. Doyen souligna le caractère nouveau de ces observations : « c'est un fait original et nouveau en thérapeutique, qu'un liquide albuminoïde, extrait d'un ferment végétal, puisse agir sur diverses affections microbiennes n'ayant avec lui aucun rapport de parenté ni d'origine ».⁷²

Cependant, l'utilisation du mot « sérum » pour le Sérum anti-staphylococcique créa certaines incompréhensions car, à l'époque, ce terme désignait plutôt un produit provenant du sang d'un animal (comme le sérum de la diphtérie, obtenu à l'aide du cheval). L'utilisation de la terminologie sérum par Doyen tenait plutôt au mode d'action de son produit : « le mode d'action de cette antitoxine rentre dans la catégorie des effets dits sérothérapeutiques ».⁷³ La commercialisation du Sérum anti-staphylococcique fut arrêtée courant 1911, au profit d'une nouvelle spécialité, la Mycolysine injectable.⁷⁴

7.4. De la Staphylase à la Mycolysine

Doyen avait établi que la Staphylase et le Sérum anti-staphylococcique tenaient leur efficacité de la capacité de la levure de bière à stimuler la phagocytose et démontraient donc des résultats polyvalents⁷⁵ « contre toutes les infections où le staphylocoque se rencontrait ». ⁷⁶ Doyen chercha alors à étudier plus largement la faculté à stimuler la phagocytose chez « de nombreux types de levures de bière, de vin blanc et de vin rouge [...], divers ferments alcooliques, des ferments de fruits [...] de ferments lactiques et des mycoses non pathogènes ». ⁷⁷ Il sélectionna de nouvelles « albumines organiques d'origine végétale » ⁷⁸ qui donnaient les meilleurs résultats.

À partir de celles-ci, Doyen produisit deux types de solution qu'il désigna sous le nom générique de « colloïdes organiques » et qu'il présenta au *X^e Congrès français de Médecine* à Genève en septembre 1908⁷⁹, puis lors du *XVI^e Congrès International de Médecine* de Budapest en août 1909⁸⁰. La première, la Mycolysine, solution acide administrée par voie orale était composée d'« albumines non précipitables par la chaleur », et la seconde, la Mycolysine injectable, solution neutre utilisée par injections hypodermiques, contenait une grande quantité « d'albumine[s] précipitable[s] par la chaleur après acidification ». ⁸¹ Doyen confirma, par observation à l'ultra-microscope, que ces deux types de Mycolysine avaient alors « une action thérapeutique très supérieure » à celle de la Staphylase et du Sérum anti-staphylococcique et stimulaient davantage la phagocytose. ⁸²

Le procédé d'obtention de ces nouveaux produits, « qui support[aient] la stérilisation par la chaleur » différait des premiers qui étaient obtenus à froid. ⁸³ Doyen désigna alors ces deux types de Mycolysine comme étant des « colloïdes organiques phagogènes » et cette nouvelle méthode thérapeutique sous le nom de « méthode phagogène ». ⁸⁴

Les colloïdes métalliques (notamment le Collargol et l'Électrargol à base de particules d'argent) étaient employés jusque-là pour leur propriété phagogène. S'appuyant sur des analyses comparatives à l'ultra-microscope entre la Mycolysine et ces colloïdes (comme évoqué dans une lettre adressée en 1909 à Chevroton⁸⁵), Doyen observa que ces derniers ne faisaient qu'introduire dans l'organisme des « impuretés » métalliques qui déclenchaient la production de leucocytes pour en débarrasser l'organisme et qui, de façon collatérale, agissaient sur « quelques microbes » ⁸⁶. Pour Doyen, ces produits n'avaient rien de comparable avec la Mycolysine qui présentait un mode d'action différent et venait stimuler la fonction phagocytaire des leucocytes. ⁸⁷

Doyen développa également une autre « solution colloïdale polyvalente » ⁸⁸ à usage vétérinaire, sous forme de poudre, buvable ou injectable⁸⁹, qu'il nomma Panphagine. Un service vétérinaire fut créé au sein de l'Institut Doyen et son directeur, Georges Irr, indiqua que la Panphagine fut utilisée sur de nombreux animaux (chien, porc, bœuf, cheval, âne, mulet, oiseaux de basse-cour...) en variant la quantité et le mode d'administration selon les animaux. ⁹⁰ Les nombreuses expériences réalisées montrèrent que la Panphagine améliorait l'état général des animaux traités. ⁹¹ En particulier, elle sembla donner de bons résultats contre la fièvre aphteuse. ⁹²

Doyen déposa les marques Mycolysine le 8 août 1908⁹³ et Panphagine le 2 décembre 1908⁹⁴. Il souhaita alors arrêter progressivement la commercialisation de la Staphylase et du Sérum anti-staphylococcique. Ainsi, dans le nouveau contrat qu'il passa avec Lebeault le 16 octobre 1909 pour la commercialisation de ses nouveaux produits, Doyen imposa qu'il soit fait mention sur les notices de la

Staphylase et du Sérum anti-staphylococcique que la Mycolysine était « l'un des aboutissants de la méthode des colloïdes phagogènes »⁹⁵ afin de favoriser son usage. Ce contrat fut modifié un an plus tard, en décembre 1910, pour préciser qu'il ne devait plus être fait de publicité pour la Staphylase, confirmant la volonté de Doyen.⁹⁶

Les étiquettes pour la Mycolysine, la Mycolysine injectable⁹⁷, la Panphagine et la Panphagine injectable⁹⁸ furent déposées le 21 avril 1910 par Lebeault & Cie, et témoigne du début de la commercialisation de ces produits (Figure 85). Devant le succès de la Mycolysine, une version concentrée des principes actifs de la Mycolysine fut commercialisée sous le nom d'Extrait de Mycolysine à partir de 1913⁹⁹. Celle-ci, moins onéreuse était à diluer avant absorption : « un flacon d'Extrait de Mycolysine dur[ait] ainsi de trois à six jours, tandis qu'un flacon de Mycolysine [était] souvent absorbé dans les 24 heures ».¹⁰⁰



Figure 85 : Étiquettes déposées par Lebeault en 1910 (et en 1913 pour l'Extrait de Mycolysine)¹⁰¹

(Source : Archives INPI)

Si le Sérum anti-staphylococcique fut arrêté rapidement, il semble que la Staphylase continua néanmoins d'être commercialisée par Lebeault, de manière plus active encore après le décès de

Doyen. La Staphylase apparaît en effet dans le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* de Vidal jusqu'en 1969¹⁰² et la marque fut protégée jusqu'en 2003. Le dernier dépôt, datant de 1988¹⁰³ et valable 15 ans, fût réalisé par les laboratoires Besins-Iscovesco (nouvelle désignation de P. Lebeault et Cie). La Staphylase iodurée et la Staphylase bromurée auront quant à elles une moindre longévité et ne persisteront dans le *Vidal* que jusqu'au début des années 1950.

7.5. L'étude de l'efficacité de la Mycolysine par l'Institut Pasteur en 1914

Cherchant à quantifier l'action de la Mycolysine, Doyen examina le sang des malades traités. Il remarqua que la Mycolysine conduisait à augmenter « à la fois le nombre et l'activité des microphages »¹⁰⁴ (le terme microphage désignait alors un « phagocyte de petite dimension »¹⁰⁵). En effet, dans la majorité des cas, le nombre de leucocytes passait d'environ 8 000 par microlitre de sang à 16 000 voire 25 000 en moins de 24 heures. Doyen désigna ce phénomène sous le terme d'hyperleucocytose¹⁰⁶ (la leucocytose correspondant à l'augmentation du nombre de leucocytes dans le sang¹⁰⁷) et proposera le calcul d'un coefficient leucocytaire (rapport entre le nombre de leucocytes dans le sang du patient avant et après injection du traitement¹⁰⁸).

Doyen remarqua que la Mycolysine stimulait également l'efficacité des leucocytes, qui pouvait être estimée par la mesure d'un coefficient phagocytaire¹⁰⁹ (correspondant à l'indice opsonique de Wright, c'est-à-dire le nombre de microbes contenus dans 100 leucocytes¹¹⁰) avant et après l'action des solutions immunisantes.¹¹¹ Doyen désigna ce phénomène sous le terme d'hyperphagocytose.

L'hyperleucocytose et l'hyperphagocytose expliquaient, d'après Doyen, la capacité de la Mycolysine à favoriser la lutte contre les maladies infectieuses.¹¹² En faisant le produit du coefficient leucocytaire et phagocytaire, Doyen obtenait le « coefficient réel de la défense cellulaire ». Doyen trouvait ce coefficient beaucoup plus précis que d'utiliser seulement l'indice opsonique proposé par Wright.¹¹³

En repartant de cette méthode d'analyse proposée par Doyen, la Mycolysine fit l'objet d'une étude menée en avril 1914 par Yamanouchi dans le laboratoire de Metchnikoff à l'Institut Pasteur. L'intérêt du laboratoire de Metchnikoff pour les travaux de Doyen s'explique par le fait qu'ils s'inscrivaient parfaitement dans la conception de l'immunité portée par Metchnikoff. Après avoir reçu le prix Nobel en 1908, Metchnikoff indiqua à la conférence Nobel en mai 1909 que « tout ce qui est capable de fortifier les phagocytes et de stimuler leur activité augmente en même temps la résistance de l'organisme contre les maladies infectieuses. [...] Ces constatations permettent d'espérer la découverte prochaine d'une nouvelle méthode prophylactique et thérapeutique contre les maladies infectieuses, méthode qui sera basée sur le renforcement de la phagocytose ».¹¹⁴

Cette analyse réalisée par Yamanouchi fut publiée dans les *Annales de l'Institut Pasteur*¹¹⁵, ainsi que dans l'avant-dernier numéro de la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*.¹¹⁶ Avec le début de la Première Guerre mondiale en août 1914 et le décès de Doyen en 1916, cette étude menée à l'Institut Pasteur resta peu connue.

Yamanouchi étudia la Mycolysine injectable (plutôt que buvable) car les injections hypodermiques étaient plus précises et plus faciles à mesurer. Il analysa leur efficacité sur l'homme et sur les animaux. Il compara son efficacité au nucléinate de soude et à l'argent colloïdal (Électrargol).¹¹⁷

L'étude réalisée chez l'homme indiqua que la Mycolysine injectable augmentait la leucocytose et la phagocytose.¹¹⁸ La leucocytose se produisait dès les premières heures qui suivaient l'injection et elle durait de 24 heures à 4 ou 5 jours. Le coefficient leucocytaire, mesuré sur 16 patients avant et après l'injection de Mycolysine variait de 1,2 à 4,6.¹¹⁹ La Mycolysine était également plus efficace que les produits utilisés jusqu'à présent : coefficient phagocytaire de 4,1 pour la Mycolysine contre 2,5 pour le nucléinate de soude et 1,45 pour l'électrargol¹²⁰, confirmant les éléments avancés par Doyen dès 1911.¹²¹

L'efficacité de la Mycolysine de manière préventive et curative contre le staphylocoque fut également confirmée, en réalisant des expériences sur des lapins entre le 31 mai et le 3 juin 1913¹²² (Figure 86).

	AVANT	31 MAI		1 ^o JUIN		2 JUIN		3 JUIN			
		5 h. après l'injection immunisante	Coef.	24 h. après l'injection de staphylocoques et la 1 ^{re} inj. immunisante	Coef.	48 h. après l'inject. de staphylocoques et 24 h. après la 2 ^e inj. immunisante	Lésions	Coef.	3 jours après l'injection de staphylocoques et 24 h. après la 3 ^e inj. immunisante	Lésions	Coef.
Mycolysine.	L. 8.300	18.250	2,2	116.400	14	0	18.350	2,22	0	17.400	2,12
	Ph. 520	1.120	2,16	1.450	2,8		845	1,6		800	1,55
Electrargol.	L. 8.800	15.500	1,75	33.490	3,8	abcès	22.900	2,6	abcès	26.000	2,95
	Ph. 527	890	1,7	831	1,58		850	1,63		830	1,58
Nucléinate de soude..	L. 8.700	11.300	1,3	23.200	2,7	abcès	21.000	2,4	abcès	20.200	2,3
	Ph. 572	860	1,5	875	1,53		725	1,28		860	1,5
Témoins...	L. 8.500	>	>	18.500	2,2	abcès	17.700	2,1	abcès	15.500	1,85
	Ph. 583	>	>	886	1,52		1.018	1,75		850	1,45

Valeurs moyennes obtenues sur quatre lots de deux lapins

L : Nombre de leucocytes

Ph : Nombre de microbes contenus dans 100 leucocytes

Figure 86 : Comparaison de la Mycolysine, de l'Électrargol et du nucléinate de soude¹²³ contre l'infection staphylococcique (Source : cliché de l'auteur)

Les lapins qui furent soumis de manière préventive à l'Électrargol, au nucléinate de soude et les lapins témoins ne résistèrent pas à l'infection staphylococcique. Une forte inflammation eut lieu, suivie de la formation d'un abcès, contrairement aux lapins traités avec la Mycolysine qui ne présentèrent aucun abcès ni inflammation deux jours après l'infection.¹²⁴ Ces résultats furent confirmés par l'évaluation des coefficients de leucocytose et de phagocytose, dont le produit correspondait au « coefficient réel de la défense cellulaire » indiqué par Doyen¹²⁵. Vingt-quatre heures après l'injection de staphylocoques, il atteignait une valeur de 39 (= 14 x 2,8) pour la Mycolysine contre 6 pour l'Électrargol et 4,1 pour le nucléinate de soude.

Cet article conclut donc que la Mycolysine agissait « en stimulant la phagocytose »¹²⁶ de manière plus efficace que l'Électrargol ou le nucléinate de soude dans le cas d'infections staphylococciques chez l'homme ou chez l'animal. Cette étude menée à l'Institut Pasteur fut une reconnaissance des travaux de Doyen et sembla valider l'efficacité de la Mycolysine.



Figure 87 : Le Dr Roger Doyen (fils) faisant une injection de Mycolysine¹²⁷
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 88 : Le Dr Doyen et son fils faisant une injection de Panphagine à un chien¹²⁸
(Source : cliché de l'auteur)

7.6. Les études sur l'efficacité de la Mycolysine dans l'Armée

Entre 1910 et 1913, de nombreuses expériences furent réalisées au sein de l'Armée afin d'évaluer l'efficacité de la Mycolysine pour les soldats. Les préparations de Mycolysine buvable et injectable du Dr Doyen, stérilisables à 120 °C tout en conservant leurs propriétés, pouvaient être exportées dans les colonies.¹²⁹

Le Ministère de la Marine fut le premier à s'intéresser à la Mycolysine. Les essais débutèrent en 1910 à l'hôpital maritime de Brest¹³⁰ et l'utilisation plus large de la Mycolysine fut autorisée par le directeur de cabinet André Lesperon (1862-1921) le 21 décembre 1910¹³¹. Le rapport du Dr Joseph Trabaud (1856-1948) de l'hôpital maritime Sainte-Anne en avril 1911¹³² contribua à la décision finale du Ministre de la Marine, Théophile Delcassé (1852-1923), d'autoriser l'emploi de la Mycolysine le 11 janvier 1913¹³³ (Figure 89).

Peu de temps après, le 13 juin 1911 (dépêche n° 259), le Ministère des Colonies autorisa également des essais d'utilisation de la Mycolysine dans les colonies, après avoir reçu l'avis du Conseil supérieur de Santé le 9 mai 1911. Ces expériences conduisirent notamment à trois rapports : le premier en octobre 1911¹³⁴ du médecin-major de 1^{re} classe Hector Brochet de l'hôpital de Cho Quan en Indochine¹³⁵; le second le 17 juin 1912 par le médecin principal de 1^{re} classe Clouard de l'hôpital principal de Tananarive (Madagascar), qui avait débuté l'utilisation de la Mycolysine le 25 juillet 1911¹³⁶ ; et le troisième en juillet 1912¹³⁷ par le Dr Paucot, médecin de l'assistance coloniale à Hanoï (Tonkin)¹³⁸. Ces études préliminaires, toutes favorables, conduisirent à l'adoption de la Mycolysine par le Ministre des Colonies le 13 janvier 1913¹³⁹ (Figure 90).

MINISTÈRE
DE LA MARINE
—
DIRECTION MILITAIRE
DES
SERVICES DE LA FLOTTE
—
**Autorisation d'employer
dans la marine
la MYCOLYSINE
et autres produits
immunisants**
—

Paris, le 11 janvier 1913.

LE MINISTRE DE LA MARINE

à M. le Dr DOYEN

Rue Piccini, 6, Paris

En réponse à votre lettre du 7 janvier 1913, j'ai l'honneur de vous faire connaître qu'en raison des résultats favorables constatés à la suite de l'expérimentation, depuis le début de l'année 1910, dans les différents services de la marine, de la mycolysine et de vos autres produits immunisants énumérés dans ladite lettre, et conformément à l'avis du conseil supérieur de santé, j'ai autorisé les directeurs du service de santé dans les ports et les chefs du service de santé dans les établissements hors des ports à se pourvoir de ces produits en vue d'en assurer la délivrance aux malades toutes les fois que les médecins traitants l'estime ront nécessaire.

Recevez, monsieur, l'assurance de ma considération très distinguée.

DELCASSÉ.

Figure 89 : Transcription de la lettre du Ministre de la Marine au Dr Doyen le 11 janvier 1913¹⁴⁰
(Source : RetroNews)

MINISTÈRE
DES COLONIES
—
SERVICES MILITAIRES
3^e bureau
—
Au sujet
de la MYCOLYSINE
—

Paris, le 13 janvier.

LE MINISTRE DES COLONIES

à M. le Dr DOYEN

Rue Piccini, 6, Paris

Conformément à l'avis que je vous ai donné par ma dépêche du 13 juin 1911, n° 259, le nouveau produit « mycolysine », dont vous m'avez demandé la mise en essai outre-mer, a été expérimenté, en 1912, par le service de santé de diverses colonies.

Les conclusions contenues dans les rapports qui viennent de me parvenir font ressortir que ce produit était de bonne conservation sous les climats chauds et qu'il donnait, lorsqu'on l'appliquait au traitement des malades, des résultats très favorables.

J'ai l'honneur de vous faire connaître qu'après avoir pris l'avis du conseil supérieur de santé, j'ai décidé de comprendre la mycolysine dans la nomenclature des médicaments en usage dans les établissements hospitaliers de nos colonies.

Veuillez agréer, monsieur le docteur, les assurances de ma haute considération.

Pour le ministre et par son ordre :
Le colonel directeur,
chef des services militaires,
J. MORDRELLE.

Figure 90 : Transcription de la lettre du Ministère des Colonies au Dr Doyen le 13 janvier 1913¹⁴¹
(Source : RetroNews)

Après les Ministères de la Marine et des Colonies, le Ministère de la Guerre s'intéressa à la Mycolysine. Suite au rapport en mars 1911 du médecin principal de 2^e classe Ruotte, chirurgien à l'Hôpital Saint-Martin à Paris¹⁴² et au rapport en avril 1911 du médecin principal de 1^{re} classe Boucher, médecin chef à l'hôpital militaire Saint-Martin¹⁴³, Albert Calmette, alors directeur du Service de Santé du gouvernement militaire de Paris recommanda le 6 avril 1911 au Ministre de la Guerre « de continuer [...] l'emploi de la Mycolysine dans l'armée ». ¹⁴⁴ Le 3 février 1913, la circulaire ministérielle n° 130 c/7 autorisa l'expérimentation de la Mycolysine à l'infirmerie du 1^{er} régiment de cuirassiers, à Paris, du 8 février au 8 avril 1913. Cette expérimentation fut suivie du rapport du médecin major Cahuzac le 22 mai 1913¹⁴⁵ qui contribua à la décision finale, le 26 juin 1913, du Ministre de la Guerre d'utiliser la Mycolysine pour les Établissements hospitaliers de la Métropole, de l'Algérie, de la Tunisie et du Maroc.¹⁴⁶ Cette décision fut transmise aux hôpitaux militaires par la circulaire du 10 juillet 1913 précisant les conditions selon lesquelles les établissements devaient se procurer la Mycolysine injectable (« fournie par boîte de 100 ampoules »).¹⁴⁷

Afin de juger de l'efficacité de la Mycolysine, une seconde circulaire, du 22 octobre 1913 demanda la fourniture d'un rapport tous les trois mois, à partir de janvier 1914, par les médecins chefs des établissements utilisant la Mycolysine.¹⁴⁸ Les différents rapports trimestriels indiquèrent que la Mycolysine donnait de très bons résultats contre la grippe, et recommandait l'utilisation de la Mycolysine injectable dans les cas graves.¹⁴⁹

Nous détaillons ici un de ces rapports, présenté le 8 mars 1914 par le médecin-principal de 2^e classe, le Dr Labanowski à la Société médicale de Caen et de Basse-Normandie. Celui-ci indiquait les résultats thérapeutiques obtenus par l'emploi de la Mycolysine injectable au cours d'une grave épidémie de grippe au sein du 36^e régiment d'infanterie fin décembre 1913.¹⁵⁰ Ce rapport indiqua de manière synthétique les résultats obtenus, sur plus de cent cas de grippe, en se basant sur les courbes de température des patients, en fonction des différentes complications rencontrées.¹⁵¹ En particulier, dans le cas de gripes « compliquées de broncho-pneumonie simple ou double », le Dr Labanowski

présenta les courbes de température obtenues chez les malades non traités par la Mycolysine (type 3, Figure 91) et les courbes obtenues dans ces mêmes cas où la Mycolysine a été utilisée (type 4).¹⁵²

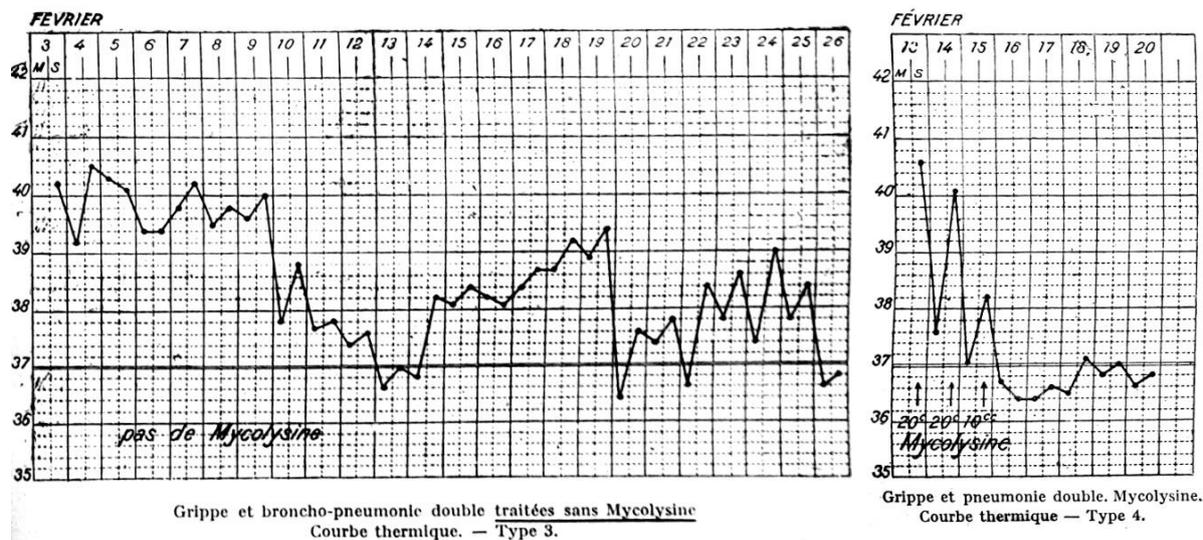


Figure 91 : Évolutions type de température de patients traités avec ou sans Mycolysine¹⁵³

(Source : clichés de l'auteur)

Le Dr Labanowski conclut que sur plus de cent cas de grippe, dans tous les cas où la Mycolysine avait été injectée « au début de la maladie, [il n'avait] pas constaté les graves complications [...] observées lorsque [il s'était] abstenu d'employer cet agent thérapeutique. La Mycolysine [s'était] comportée comme un immunisant ». Il nota cependant que « lorsque l'infection [était] avancée, que l'organisme [était] privé de ses moyens de défense, les effets de la Mycolysine [étaient] plus incertains ».¹⁵⁴

Entre septembre 1913 et février 1914, 7 245 de ampoules de 10 cm³ de Mycolysine injectable furent « commandées par la voie hiérarchique pour les hôpitaux militaires »¹⁵⁵, auxquelles s'ajoutèrent 3 450 ampoules de Mycolysine injectables, 760 flacons de Mycolysine de 250 cm³ et 3 644 flacons d'Extrait de Mycolysine de 166 cm³ offerts à titre gracieux par le Dr Doyen aux infirmeries et hôpitaux militaires entre janvier 1913 et février 1914.¹⁵⁶

À partir de février 1914¹⁵⁷, les médecins-chefs du Service de Santé des Corps de troupe purent s'adresser directement à Doyen pour leurs demandes de Mycolysine.¹⁵⁸ Le Dr Doyen adressa alors un courrier au Ministre de la Guerre, Joseph Noulens (1864-1944), lui indiquant qu'il était « très heureux de contribuer [...] à l'amélioration de l'état sanitaire de l'armée ».¹⁵⁹

Ainsi, en avril 1914, le Dr Doyen avait fourni, au total, près de 18 000 flacons ou ampoules de Mycolysine à l'armée (8 000 ampoules de Mycolysine injectable, 8 000 flacons d'Extrait de Mycolysine et 1 700 flacons de Mycolysine buvable¹⁶⁰). Sur ces 18 000 flacons et ampoules, Doyen en avait offert 10 000 à titre gracieux afin de faciliter l'emploi de sa méthode.¹⁶¹

L'usage de la Mycolysine fut poursuivi pendant la Première Guerre mondiale et soigna, d'après *L'Écho de Paris* du 27 janvier 1915, avec succès un grand nombre de blessés.¹⁶²

7.7. Présentation d'un flacon de Mycolysine

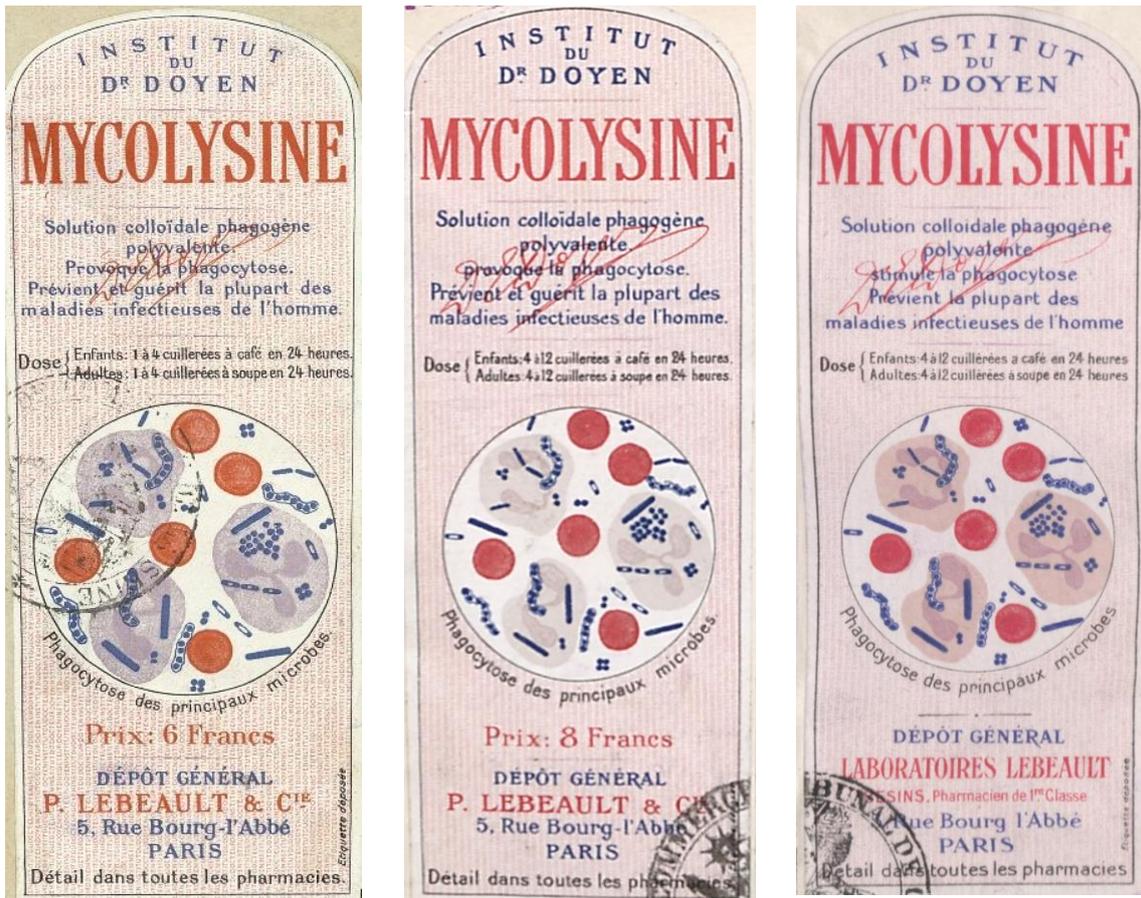
Comme pour le Protéol et la Levurine, nous présentons ici un flacon de Mycolysine retrouvé en Espagne (Figure 92).



Figure 92 : Flacon de Mycolysine¹⁶³
(Source : clichés de l'auteur)

La comparaison des étiquettes de Mycolysine ne permet pas de déterminer exactement la date de ce flacon. En effet, son étiquette ne correspond pas exactement aux dépôts réalisés en France de 1910 à 1945 (Figure 93). Néanmoins, la mention « P. Lebeault & Cie » (la société devenant « Laboratoires Lebeault Besins » après 1930) et la posologie indiquée (4 à 12 cuillères au lieu de 1 à 4 cuillères avant 1923) permettent de penser que ce flacon a été produit entre 1923 et 1930. Une étiquette spécifique (sans le prix mentionné en franc) a donc dû être réalisée durant cette période pour permettre la commercialisation de la Mycolysine en Espagne.

La composition indiquée sur le flacon est « ferments de fruits, grains, lait, 210 g par litre ». Le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* de Vidal donna pendant longtemps peu de précision sur sa composition, en la désignant uniquement comme une « solution colloïdale phagogène polyvalente ». ¹⁶⁴ À partir de 1964, le Vidal indiqua qu'elle contenait à hauteur de 20 % des extraits de lies de vin de Bordeaux, le reste étant une solution alcoolique ¹⁶⁵ (« Vin de liqueur » ¹⁶⁶).



1910-1923¹⁶⁷

1923-1930¹⁶⁸

1930-1945¹⁶⁹

Figure 93 : Évolution de l'étiquette de la Mycolysine déposée en France

(Source : Archives INPI)

La Mycolysine fut visiblement commercialisée jusqu'à la fin des années 1960. Elle apparait en effet dans le Vidal jusqu'en 1968¹⁷⁰ et la marque fut, comme pour la Staphylase, déposée jusqu'en 2003. Le dernier dépôt, datant de 1988¹⁷¹ et valable 15 ans, fût réalisé par les laboratoires Besins-Iscovesco.

7.8. Les nouvelles spécialités dérivées de la Mycolysine (1911)

Afin de traiter certaines maladies infectieuses pour lesquelles la Mycolysine seule n'était pas suffisamment efficace, le Dr Doyen développa des combinaisons de la Mycolysine « avec des toxines ou des vaccins microbiens »¹⁷², en particulier pour le traitement de la tuberculose ou de la syphilis.

Ainsi, Doyen déposa plusieurs nouvelles marques le 5 avril 1911 (parmi lesquelles la Spirillase, la Cytolase, l'Urocidine, la Leucolase et la Phymalose¹⁷³). Le même jour, un avenant au contrat, établi le 24 décembre 1910 avec MM. P. Lebeault & Cie, eut lieu afin de préciser les conditions de commercialisation de ces spécialités pharmaceutiques.¹⁷⁴ Dès le mois suivant de « nouveaux produits du Dr Doyen » furent commercialisés par Lebeault & Cie comme en témoignent les publicités parues dans la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* à partir de mai 1911¹⁷⁵ (Figure 94). La publicité, pour ces nouvelles spécialités, sera présente jusque dans le dernier numéro de la revue, en juin 1914, témoignant de la commercialisation de ces produits (Figure 95).



Figure 94 : Publicité en mai 1911¹⁷⁶
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 95 : Publicité en juin 1914¹⁷⁷
(Source : cliché de l'auteur)

Parmi ces nouvelles spécialités pharmaceutiques, nous retrouvons notamment la Cytolase¹⁷⁸ pour le traitement du cancer (combinaison de la Mycolysine injectable et du vaccin anti-néoplasique), la Leucolase¹⁷⁹ pour le traitement de l'anémie (combinaison de la Mycolysine injectable et d'une « faible portion d'arsenic en combinaison organique »¹⁸⁰) et la Panphagine¹⁸¹ (Mycolysine à usage vétérinaire) que nous avons déjà évoqués. À partir de novembre 1912, des versions buvables de la Leucolase, de la Cidalose et de la Spirillase apparaissent¹⁸².

Un de ces produits a retenu notre attention : l'Urocidine¹⁸³ (combinaison de la Mycolysine injectable et « d'une préparation spécifique » non précisée¹⁸⁴). Renommée Cidalose¹⁸⁵ à partir d'août 1912¹⁸⁶, elle était employée pour le traitement de l'arthritisme, de la goutte (diathèse urique) et du diabète¹⁸⁷.

Cette spécialité semble éloignée des travaux du Dr Doyen et nous pouvons supposer qu'elle ait été développée dans une logique de diversification des produits, possiblement impulsée par Lebeault. Nous notons d'ailleurs qu'aucune étiquette ne fut déposée à l'Office National à la Propriété Intellectuelle, laissant supposer une commercialisation sans doute limitée.

Parmi les nouveaux produits figurent également la Phymalose¹⁸⁸ pour le traitement de la tuberculose (combinaison de la Mycolysine et de la Tuberculine développée par Koch) et la Spirillase¹⁸⁹ pour le traitement de la Syphilis (combinaison de la Mycolysine injectable avec une solution à base de mercure¹⁹⁰). La Spirillase tirait probablement son nom de la bactérie responsable de la syphilis chez l'homme, découverte en 1905 et désignée sous le nom de « spirochète de Schaudinn »¹⁹¹ (les spirochètes regroupent les bactéries de forme hélicoïdale, non colorables au Gram). Les étiquettes correspondant à ces produits furent déposées en 1913 par Lebeault (Figure 96).

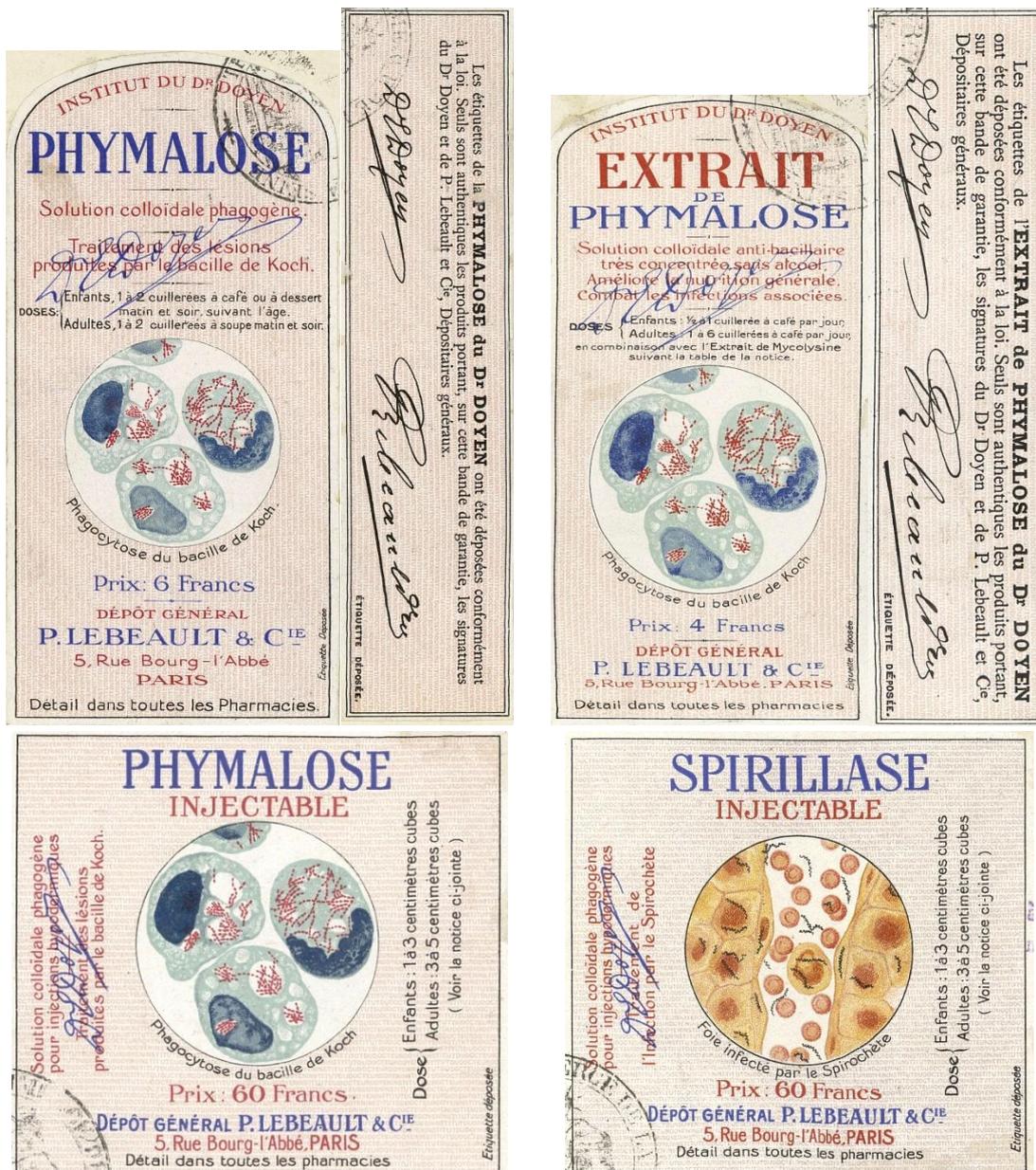


Figure 96 : Étiquettes pour la Phymalose et Spirillase déposées en avril 1913¹⁹²

(Source : Archives INPI)

Nous détaillons par la suite les travaux de Doyen sur la Phymalose qui s'inscrivirent dans la continuité de ses recherches pour la lutte contre les maladies infectieuses. En effet, Doyen s'intéressa, dès septembre 1907 au traitement de la tuberculose.¹⁹³ Ses travaux sur le cancer et la recherche de vaccin l'engagèrent « à calquer sur ce traitement un traitement antituberculeux »¹⁹⁴, fonctionnant sur le même principe que la Cytolase (combinaison du vaccin anti-néoplasique et de la Mycolysine injectable). L'idée de Doyen était alors d'associer à la Tuberculine, développée par Koch, à la Mycolysine afin de permettre l'administration de la Tuberculine de Koch aux patients sans qu'ils souffrent d'effets secondaires importants, tout en augmentant leur tolérance à des dosages supérieurs. Doyen indiqua : « j'ai pensé que les tuberculeux traités par la Mycolysine réagiraient favorablement en présence de doses de Tuberculine jusqu'alors inapplicables ».¹⁹⁵

Il présenta ses premiers résultats lors du *Congrès de Médecine* le 13 octobre 1910¹⁹⁶. Comme pour ces essais de vaccination anti-cancéreuse, la méthode développée pour la tuberculose reposait sur une injection alternée de trois types de solutions (A, C et T) : une solution de 2 cm³ d'« arsenicale phagogène » (A), une solution de 1,5 cm³ « de colloïdes organiques » (C) c'est-à-dire la Mycolysine, et une solution phagogène de 0,5 cm³ « additionnée d'une faible quantité de Tuberculine »¹⁹⁷ (T). La Tuberculine utilisée par Doyen, et dosée à 0,2 mg, provenait de l'Institut Pasteur.¹⁹⁸

De manière similaire à ses travaux sur le cancer, Doyen améliora sa méthode de traitement et proposera à partir de 1911 un nombre réduit d'injections, alternant entre la Phymalose injectable et la Leucolase pour les périodes de repos.¹⁹⁹ Ce traitement sembla avoir fait ses preuves puisqu'en mai 1911, il présenta un bilan concernant 1 339 cas de tuberculose pulmonaire pour lesquels le traitement de Doyen conduisit à une amélioration ou à une guérison dans 87 % des cas.²⁰⁰ Il confirma ces résultats en avril 1912 lors d'une communication sur la Phymalose au *VII^e Congrès international contre la tuberculose* qui se tenait à Rome.²⁰¹

Pour conclure sur les différentes spécialités pharmaceutiques développées par le Dr Doyen, la Figure 97 synthétise les différents dépôts de marques réalisés en France que nous avons mentionnés. À l'exception de la Levurine et du Glutol qui ne furent pas développés par Doyen, les nombreuses autres spécialités pharmaceutiques témoignent de l'intérêt porté par Doyen pour la lutte contre les maladies infectieuses. (Nous reviendrons par la suite sur les Pastilles de Mycolysine.)

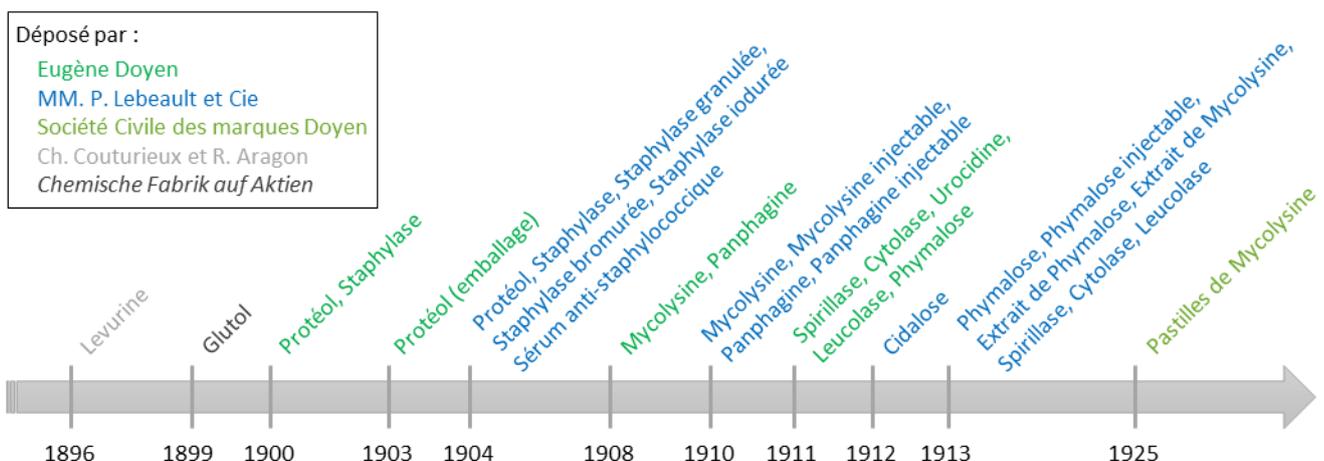


Figure 97 : Chronologie des principaux dépôts de marques en France (hors renouvellements)

(Source : réalisation de l'auteur)

7.9. L'organisation de l'usine de Mycolysine

Si Doyen céda la formule de la Staphylase et du Protéol à MM. P. Lebeault & Cie²⁰², il conserva cependant la production en directe de la Mycolysine et de ses dérivés.

Doyen loua à partir du 4 septembre 1911 une usine de production à Bobigny. Cette usine était située au lieu-dit « La Bergère » sur la route nationale n° 19 reliant Paris à Metz (adresse qui devint par la suite le 103 rue de Paris)²⁰³. Installée sur un terrain de 4 663 m³, il s'agissait d'une ancienne tannerie construite en 1861 et qui appartenait depuis 1881 à Paul Boulland (tanneur et corroyeur décédé en 1908).²⁰⁴ En 1911, l'usine était encore entourée de champs et bordée au nord par le canal de l'Ourcq et au sud par la route nationale et la gare de Noisy-le-Sec (Figure 98). Restée en location du vivant de Doyen, l'usine sera achetée en 1920 par ses héritiers.²⁰⁵



Figure 98 : Vue de l'usine prise le 11 juin 1921²⁰⁶
(Source : IGN)

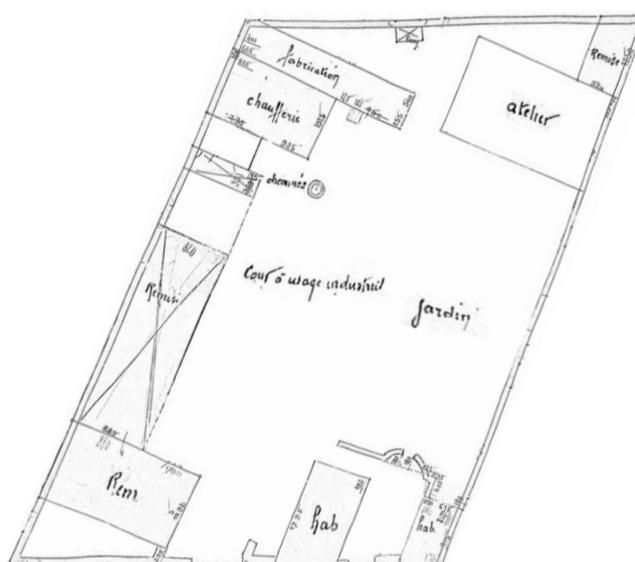


Figure 99 : Plan de l'usine de Mycolysine²⁰⁷
(Source : cliché et mise en forme de l'auteur)

En 1914, l'usine de production de la Mycolysine du Dr Doyen comptait 16 ouvriers²⁰⁸ et était dirigée par Adrien Buisseret (1883-1960). Il s'agissait alors à cette époque d'un établissement de taille moyenne. En effet, au début du XX^e siècle, en 1906, on comptait 473 usines de produits pharmaceutiques : 60,4 % des usines employaient entre 1 et 10 salariés, 34,3 % entre 10 et 50 salariés et les 5,3 % restants ne dépassaient pas les 1 000 salariés. Au total 13 000 personnes travaillaient alors dans des usines pharmaceutiques en France.²⁰⁹

L'usine de Bobigny permettait la production des différentes formes de la Mycolysine (buvable, injectable et extraits), qui étaient ensuite conditionnées et vendues par Lebeault²¹⁰ à destination des particuliers et des hôpitaux civils et militaires. L'usine produisait également la Panphagine, similaire à la Mycolysine, mais pour usage vétérinaire.²¹¹

L'usine comprenait une salle de manipulation de la Mycolysine (située le long de la route, marquée « Rem. » sur le plan Figure 99) permettant le stockage de la Mycolysine dans des foudres (tonneaux de très grande capacité) puis la mise en bonbonnes pour l'envoi à MM. P. Lebeault & Cie. Neuf foudres étaient présents, offrant ainsi une capacité de stockage de presque 9 900 litres, ainsi qu'une pompe et

des filtres Simoneton (Figure 100).²¹² Lors de l'inventaire réalisé en 1917, 2 000 litres de Mycolysine y étaient en cours de fabrication²¹³, soit l'équivalent de 8 000 flacons de Mycolysine buvable.



Figure 100 : Filtre-presse Simoneton, relié à gauche à un foudre²¹⁴
(Source : RetroNews)

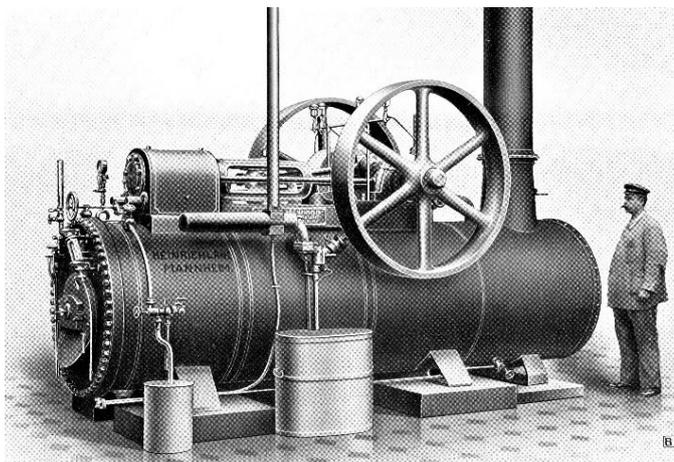


Figure 101 : Machine à vapeur demi-fixe Lanz, envisagée en 1913 par Doyen²¹⁵
(Source : cliché de l'auteur)

Derrière cette salle, un hangar (marqué d'une croix sur le plan) permettait le stockage des lies de vin achetées par Doyen. Ce hangar contenait, en 1917, 50 000 kilos de lies de vin ainsi que différents liquides destinés à la fabrication de la Mycolysine injectable.²¹⁶

La chaufferie contenait une machine à vapeur (machine de 18 chevaux, demi-fixe de Weyher et Richemond), avec une dynamo pour la production électrique. En 1917, 35 000 kilos de charbon étaient stockés dans la cour pour l'alimentation de la machine à vapeur.²¹⁷ L'usine avait également une salle de filtrage (« fabrication » sur le plan). En face, en traversant une allée, se trouvait un bâtiment d'un étage (« atelier » sur le plan) composé de plusieurs pièces destinées principalement à la préparation des ampoules de Mycolysine injectable ou de Panphagine injectable.²¹⁸ Enfin, deux bâtiments d'habitation d'un étage complétaient l'usine : celui du directeur de l'usine (à droite) et celui du gardien (à gauche). Ce dernier qui comprenait également un cellier où se trouvait notamment un soufreur à anhydride, pour la manipulation de l'anhydride sulfureux (dioxyde de soufre) utilisé pour ses propriétés antiseptiques et antioxydantes.²¹⁹

D'après le contrat passé entre Doyen et Lebeault en 1910²²⁰, Doyen livrait la Mycolysine buvable à Lebeault au prix de 10 francs le litre. Lebeault revendait alors la Mycolysine au prix de 6 francs le flacon de 250 centilitres (soit 24 francs le litre). Les redevances perçues entre 1916 et 1920 (après le décès de Doyen) permettent alors d'estimer les capacités de production de l'usine. En supposant, pour simplifier, que toute la production de l'usine ne concernait que la Mycolysine buvable, l'équivalent de 72 827 litres de Mycolysine buvable ont été produits en trois ans (entre 1917 et 1919), soit une production d'environ 120 000 flacons de Mycolysine par an.

7.10. La commercialisation à l'international

Les spécialités pharmaceutiques du Dr Doyen furent également commercialisées à l'étranger par l'intermédiaire de MM. P. Lebeault & Cie. L'exportation imposa alors des contraintes spécifiques sur la fabrication des produits. Les premières versions de la Mycolysine et de la Panphagine « ne supportant pas l'exportation », le procédé d'obtention fut rapidement modifié par Doyen et ces produits furent remplacés « par de nouveaux produits [exportables] qui port[aient] les mêmes noms ».²²¹

Doyen envisagea également en 1912 la possibilité de ne pas exporter directement le produit fini mais de « faire fabriquer [ses] produits pharmaceutiques à l'étranger, aussi bien la Mycolysine que la Panphagine, en envoyant soit un extrait pâteux, soit de la poudre sèche »²²². Nous n'avons pas retrouvé d'éléments indiquant si ce mode de production fut mis en place.

Les produits du Dr Doyen furent déposés en tant que marques internationales, au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle à Berne (Suisse) en 1910 pour la Mycolysine²²³, la Mycolysine injectable²²⁴, la Panphagine²²⁵ et la Panphagine injectable²²⁶ et en 1913 pour la Phymalose²²⁷, l'Extrait de Phymalose²²⁸ et l'Extrait de Mycolysine²²⁹. Des dépôts furent également réalisés par pays (la Leucolase fut, par exemple, déposée en Argentine en 1911²³⁰). Ainsi, les spécialités pharmaceutiques du Dr Doyen furent commercialisées en France et dans de nombreux pays dont l'Allemagne²³¹, l'Argentine²³² (Figure 102), le Brésil²³³, le Canada, le Chili²³⁴, l'Empire austro-hongrois (Figure 103), l'Espagne, l'États-Unis²³⁵, le Guatemala²³⁶, l'Italie (Figure 104), le Portugal, la République Dominicaine²³⁷, la Russie²³⁸, l'Uruguay²³⁹, le Venezuela²⁴⁰...

Productos de la Casa **P. LEBEAULT & C^{ia}**, 5, Rue Bourg-l'Abbé, PARIS

MICOLISINA del D^r DOYEN
(MYCOLYSINE de D^r DOYEN)
Solución coloidal fagocena polivalente.

Provoca la fagocitosis, evita y cura la mayor parte de las enfermedades infecciosas; ejerce una rápida acción curativa en todas las afecciones agudas mono ó polimicrobicas de las vias respiratorias, en los Fiebrones profundos, en la Linfangitis infecciosa (hasta en los diabéticos), en la infección puerperal, en las Fiebres eruptivas, en la infección bienorrágica grave y en la Artritis bienorrágica, en la Meningitis cerebroespinal, etc.

La MICOLISINA se prepara ya sea en solución diluida para ser administrada por vía bucal, ó bien en solución concentrada aséptica para la inyección hipodérmica.

ESTAFILASA del D^r DOYEN
(STAPHYLASE de D^r DOYEN)
Solución concentrada é inalterable de los principios activos de las levaduras de cerveza y de vino.

La ESTAFILASA NEUTRALIZA en todo el organismo el efecto producido por las toxinas segregadas por el estafilococo púrgeno dorado; constituye el tratamiento específico contra las Infecciones estafilocócicas: Forunculosis, Antrax, Osteomielitis, Impétigo, Anginas, etc.

ESTAFILASA YODURADA del D^r DOYEN
Contiene un gramo de Yoduro de Potasio químicamente puro por cada cucharada sopera.

ESTAFILASA BROMURADA del D^r DOYEN
Contiene 2 gramos de Bromuro de Potasio químicamente puro por cada cucharada sopera.

El Yoduro y el Bromuro de Potasio asociados á la Estafilasa no producen ningún accidente secundario, aun tomados á grandes dosis.

PROTEOL
POLVO ANTISEPTICO, INSOLUBLE E INODORO.

El PROTEOL es una combinación química de la Caseína y del Aldeído fórmico, descubierta por el D^r Doyen.

Este polvo, blanco y ligero, no irrita los tejidos y goza de un poder bactericida muy superior al del yodofórmio, zaiol y demás polvos antisépticos.

VINO DE BUGEAUD
Tónico-Nutritivo

Preparado con la Quina Calisaya Silvestre, con Casca escogida y con Vino añejo muy dulce, el VINO DE BUGEAUD actúa por la teobromina y por los alcaloides de la quina, en la Neurastenia, en la Anemia, en las Convalecencias y contra los trastornos digestivos de los Estómagos fatigados.

Figure 102 : Publicité en juin 1912 dans un journal à Buenos Aires (Argentine)²⁴¹
(Source : Google Livres, domaine public)

STAFYLASA D^{ra} DOYENA
(STAPHYLASE du D^r DOYEN)
Konecentrovany, staly rostok účinných látek kvassiu pivních a vinných, k vnitřnímu užívání.

SERUM ANTISTAFYLOKOKOVÉ
Ústředný roztok účinných látek kvassiu pivních a vinných k injektám.

Specifické léčení infekcí stafylokokem oranžovým, jako jsou : FURUNKULOSA, ANTHRAX, ANGINY NEKROTISUJÍCÍ a FLEGMONOSNI, OSTEOMYELITIDA, IMPETIGO, AKNE, ENTERITIDA, CORYZA, PNEUMONIE.

STAFYLASA D^{ra} DOYENA a SERUM ANTISTAFYLOKOKOVÉ jsou užívány v pařížských nemocnicích a staly se předmětem sdělení v Akademii de Médecine de Paris.

Hlavní sklad : **P. LEBEAULT & C^o**, 5, Rue Bourg-l'Abbé, PARIS
Na sklade ve všech větších lékárnách.

STAFYLASA S JODIDEM D^{ra} DOYENA
Polevková liče obsahuje jeden gram čistého jodidu draselnatého.

STAFYLASA S BROMIDEM D^{ra} DOYENA
Polevková liče obsahuje dva gramy čistého bromidu draselnatého.

Ve spojení se stafylasou jodid a bromid draselnatý nevyvolávají vedlejších účinků ani v největších dávkách.

Figure 103 : Publicité en 1909 dans un journal à Prague (Empire austro-hongrois)²⁴²
(Source : National Medical Library, Prague)

Stafilasi Prof. Doyen Soluzione dei principi attivi dei lieviti della birra e del vino - Foruncolosi - Antracce - Acne, ecc.

Proteol Polvere antisettica, insolubile, senza odore - Disinfezioni delle mani, cicatrizza piaghe ed ulceri.

DEPOSITO GENERALE PER L'ITALIA:
G. B. DOLARA
Viale Romana, 46 - MILANO - 46, Viale Romana
CAMPIONI GRATUITI AI SIGG. MEDICI

Figure 104 : Publicité en 1911 dans un journal italien²⁴³
(Source : Google Livres, domaine public)

8. Les travaux du Dr Doyen durant la Première Guerre mondiale

Les derniers travaux de Doyen dans le domaine de la bactériologie furent liés au début de la Première Guerre mondiale et au nombre très important de soldats à soigner. Doyen fut notamment parmi les premiers à réaliser des études bactériologiques sur les plaies de guerre. Il fit également des recherches concernant la stérilisation de l'eau potable.

Doyen fut frappé dès le début de la Guerre par les dysfonctionnements du Service de Santé des armées et adressa au Sénat et à la Chambre des Députés, dès janvier 1915, des recommandations d'amélioration pour diminuer le nombre de soldats blessés succombant d'accidents infectieux (septicémie, gangrène, tétanos).¹

Outre ces recherches bactériennes, Doyen opéra de très nombreux blessés, pouvant réaliser plus de 60 opérations en une journée.² Dans les hôpitaux de l'arrière, Doyen constata des amputations excessives, liées dans certains cas à l'inexpérience des jeunes médecins, sur lesquelles il alerta également les autorités.

8.1. Les travaux de bactériologie de Doyen durant la Guerre

Suite au début de la Première Guerre mondiale et la mobilisation générale du 2 août 1914 en France, Doyen indiqua qu'il était « ému des mauvaises nouvelles qui [lui] parvenaient du front ». Il se mit alors le 20 août 1914 « à la disposition du Service de Santé, pour combattre les maladies infectieuses médicales et chirurgicales, notamment celles dues aux microbes pyrogènes »³. Le 28 août, il reçut un ordre de mission pour se rendre, comme chirurgien consultant, dans la 10^e région militaire (région qui regroupait trois départements : la Manche, les Côtes du Nord et l'Ille-et-Vilaine) dont le quartier général était à Rennes. Un grand nombre de blessés du front était alors évacués vers cette région. Accompagné d'un de ses assistants, le Dr Spencer-Browne, Doyen arriva le 30 août à Rennes puis fut directement envoyé à Saint-Brieuc⁴ où plus de 600 soldats blessés étaient déjà présents.⁵

En examinant ces blessés, Doyen fut surpris des instructions qui avait été passées aux médecins-chefs : ces derniers ne devaient pas opérer les plaies au front. Ils devaient uniquement « panser à plat [et] s'abstenir de toute exploration, sous prétexte que les plaies de guerre étaient aseptiques », puis évacuer les blessés vers l'arrière où ils seraient alors opérés.⁶

Cette instruction abstentionniste⁷ faisait suite à un mémoire lu par le professeur Edmond Delorme (1847-1929) le 10 août 1914 devant l'Académie des Sciences.⁸ Delorme était alors en faveur d'une intervention chirurgicale retardée (qui serait réalisée dans les hôpitaux de l'arrière et non au front) « dans la presque totalité des blessures par les balles »⁹ et demandait de « s'abstenir de la recherche primitive des corps étrangers métalliques ».¹⁰ Suite à cette communication, le mémoire de Delorme fut édité à 16 000 exemplaires par le Ministère de la Guerre afin de le transmettre à tous les médecins militaires.¹¹ Les instructions de Delorme étaient basées sur des observations réalisées lors des conflits précédents. Cependant la Première Guerre mondiale devint très rapidement une guerre de position,

de tranchées, qui différait des guerres de manœuvres antérieures. Les plaies par projection d'éclats d'artillerie étaient alors favorisées et conduisaient, par leurs soins retardés, à l'apparition de nombreuses complications pour les blessés (notamment la gangrène). Delorme reviendra alors sur ses propos et indiqua le 28 septembre 1914 à l'Académie des Sciences que « la règle de l'abstention systématique [...] ne saurait s'appliquer aux balles de shrapnells et aux éclats d'obus. C'est la règle inverse qu'il faut suivre pour eux. »¹² Cependant cette seconde communication de Delorme fut malheureusement beaucoup moins diffusée que la première. La 6^e armée, par exemple, n'en prit connaissance que le 3 décembre 1914.¹³

Ainsi, Doyen indiqua que les médecins étaient « désorientés non seulement par les affirmations catégoriques de Delorme, mais aussi par celles de plusieurs conférenciers militaires, lesquels étaient venus leur enseigner que la chirurgie de guerre était tout différente de la pratique civile ».¹⁴ Les consignes de Delorme furent également vulgarisées et l'ensemble des plaies (et pas uniquement par balle) eurent tendance à être uniquement pansées. Les blessés étaient alors traités « par pansements secs, sans incision et sans drainage ».¹⁵ Doyen s'opposa à ces affirmations, ouvrit les blessures et appliqua des compresses antiseptiques. Il s'attacha à « répéter les mêmes démonstrations dans chacun des hôpitaux qu'[il] visitait ». Doyen constata que des cas de tétanos et de gangrènes gazeuses (gangrène d'origine bactérienne qui génère du gaz au sein des tissus infectés) se déclaraient.¹⁶ Les premiers mois de la Première Guerre mondiale furent en effet marqués par une forte hausse de cas de gangrènes gazeuses. Doyen, qui repartit à Paris le 3 septembre, en revint avec du matériel chirurgical en provenance de sa clinique et accompagné du Dr Yamanouchi afin de réaliser avec lui des recherches bactériologiques sur les plaies de guerre.¹⁷

Doyen indiqua qu'à partir de septembre 1914 « les blessés arrivaient chaque jour par milliers ». Il fut alors confronté à de nombreux cas de tétanos « dont les plaies avaient été souillées par la même terre », et pour lesquels la mortalité était supérieure à 80 %.¹⁸ Doyen constata que les injections sous-cutanées de sérum antitétanique (normalement destinées à un usage préventif) donnaient peu de résultat. Il pratiqua alors l'injection intrarachidienne de ce sérum (technique employée dès 1909 par le docteur D'Hôtel) et eut de meilleurs résultats. Ses confrères qui suivirent cette méthode à Saint-Lô et Granville obtinrent ainsi 80 % de guérison.¹⁹ Doyen communiqua par la suite ces résultats à la Société de Biologie.²⁰

En octobre 1914, Doyen fut renvoyé à Paris. Une partie de sa clinique rue Piccini ayant été transformée en hôpital auxiliaire, il y soigna « un certain nombre de blessés militaires »²¹ et poursuivit, avec Yamanouchi, ses travaux sur la « flore bactérienne des plaies de guerre ».

Ils communiquèrent leurs travaux, basés sur 150 examens, dont 80 analyses bactériologiques²² les 31 octobre²³ et 14 novembre 1914 à la Société de Biologie.²⁴ Sur l'ensemble des cas examinés, ils furent frappés par l'uniformité de la flore bactérienne des plaies de guerre, qui se réduisait uniquement aux streptocoques, aux staphylocoques et au *Bacillus perfringens*.²⁵ En particulier, Doyen et Yamanouchi identifièrent ce dernier comme étant bien le « principal agent pathogène » de la gangrène gazeuse.²⁶ Ils notèrent également qu'il ne provoquait pas systématiquement la gangrène, ce qui pouvait expliquer « les effets variables » des cas constatés.²⁷

Michel Weinberg (1868-1940), bactériologiste à l'Institut Pasteur, qui était dans l'assistance lors de la communication du 14 novembre 1914 de Doyen et Yamanouchi, confirma que, comme eux, il avait

constaté que le *Bacillus perfringens* « jou[ait] généralement le rôle le plus important » dans les cas de gangrène gazeuse.²⁸ Par la suite Weinberg fit de nombreux travaux²⁹, durant la Première Guerre mondiale, relatifs à la gangrène et fut le premier à préparer un sérum anti-gangréneux polyvalent.³⁰

Les travaux réalisés par Doyen et Yamanouchi, ainsi que ceux de Weinberg et de quelques autres auteurs, furent reconnus après la guerre comme étant « des travaux de premier ordre »³¹ dans le domaine de la bactériologie des plaies de guerre. Ils démontrèrent que « contrairement à la conception théorique du Service de Santé », la plupart des plaies de guerre contenaient « les principaux microbes de la suppuration ».³²

Ils furent également les premiers à montrer, dans les cas de gangrène gazeuse, la présence quasi-systématique du *Bacillus perfringens*, qui était « presque ignoré avant cette guerre ».³³ Ces travaux frappèrent d'autant plus que le vibron septique (identifié par Pasteur en 1876 et qui était la cause supposée jusqu'alors de la gangrène gazeuse) était absent de l'ensemble des plaies examinées.³⁴ Doyen reconnaitra avoir confondu en 1888, tout comme d'autres médecins, dans plusieurs cas de gangrène gazeuse, le *Bacillus perfringens* avec le vibron septique de Pasteur.³⁵

À partir de la fin de l'année 1914, de nombreux autres auteurs firent des recherches sur la gangrène gazeuse. D'autres microbes furent identifiés dans certains cas³⁶, même si le *Bacillus perfringens* restait la cause principale dans la majorité des cas.

Doyen et Yamanouchi travaillèrent également sur le traitement des plaies infectées. Dès le début de la guerre, alors chirurgien consultant dans la 10^e région militaire, Doyen recommanda le tamponnement des plaies avec la liqueur de Labarraque.³⁷ En octobre 1914, devant la Société de Biologie, il recommanda également d'utiliser au plus tôt cette liqueur dans les plaies afin de favoriser la disparition du *Bacillus perfringens*.³⁸

Le 15 avril 1916, Doyen et Yamanouchi firent une nouvelle communication devant la Société de Biologie, où ils proposèrent deux méthodes de traitement des plaies infectées³⁹ ainsi qu'une méthode pour stériliser l'eau potable. Basée sur une série d'expériences réalisées à partir de l'eau de la Seine, additionnée avec des bacilles, cette méthode consistait à ajouter 40 mg d'acide chlorhydrique par litre d'eau, puis 0,02 g de chlorure de chaux par litre et enfin, pour faire disparaître le goût désagréable, de l'eau oxygénée.⁴⁰ Ces deux communications réalisées par Doyen en avril 1916 furent vraisemblablement ses dernières. Doyen décéda le 21 novembre 1916.

8.2. Les réformes proposées par Doyen en 1915

Parallèlement à ses travaux sur les plaies de guerre et profitant de sa notoriété, Doyen proposa des améliorations dans l'organisation du Service de Santé des armées, en particulier sur le rapatriement des soldats afin de diminuer le nombre de blessés décédant de causes d'accidents infectieux (septicémie, gangrène, tétanos).⁴¹

Doyen alerta très tôt sur les difficultés d'acheminement des blessés en provenance du front qui attendaient « dans les wagons pendant 24 ou 48 heures jusqu'à ce que le train soit complet » avant d'être rapatriés. Il n'y avait pas de médecin dans la plupart des trains et « les blessés, incapables de se lever, arrivaient après deux [à] cinq jours de voyage, souillés par leurs déjections ».⁴²

Lorsqu'il fut envoyé en mission à Paris le 3 septembre 1914 par le directeur régional de Rennes, Doyen transmis ses observations au sous-directeur du Service de Santé. La situation ne s'améliorant pas, Doyen décida en octobre 1914, d'aller à Bordeaux (où le gouvernement s'était replié) pour exposer directement au directeur du Service de Santé « l'état déplorable des formations chirurgicales de l'intérieur et pour proposer des réformes urgentes ». Cependant, ses revendications ne furent pas bien accueillies par ce dernier, qui après quelques minutes d'entretien, fit renvoyer Doyen à Paris et mit fin à sa mission de chirurgien consultant.⁴³

Ne pouvant se faire entendre⁴⁴, Doyen adressa directement ses recommandations dans une lettre de seize pages, adressée individuellement aux membres du Parlement le 8 janvier 1915, où il dénonçait le fonctionnement du Service de Santé (Figure 105). Il indiqua, et l'avenir lui donnera malheureusement raison : « On peut compter actuellement des milliers de morts par suite d'accidents septiques, des milliers d'amputés et d'infirmes qui auraient dû, ou bien être sauvés, ou bien guérir sans mutilation. Ces sacrifices irréparables se multiplieront si des mesures immédiates ne sont pas prescrites. La situation actuelle, si elle se prolongeait, serait un désastre pour la France ».⁴⁵

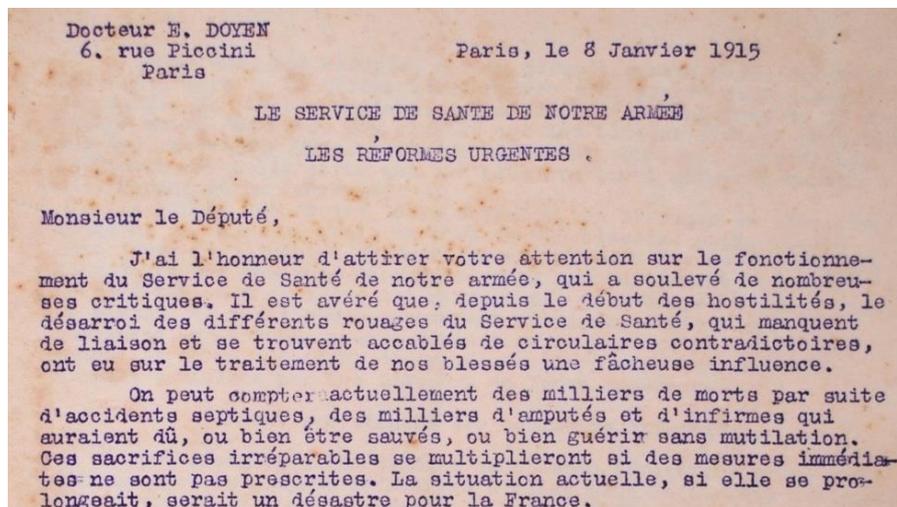


Figure 105 : Extrait de la lettre envoyée par Doyen aux membres du Parlement, 8 janvier 1915⁴⁶
(Source : cliché de l'auteur)

Pour Doyen, « la plupart des accidents infectieux survenus chez [les] blessés [devaient] être attribués à la fois aux lenteurs de l'évacuation et aux instructions formelles du Service de Santé, où l'on s'était habitué à considérer les formations sanitaires de l'avant, ce sont les termes employés dans les ambulances, comme des ateliers d'emballage et d'expédition ».⁴⁷ Doyen indiqua qu'il était nécessaire que « chaque blessé puisse recevoir dans les vingt-quatre premières heures les soins que réclam[ait] son état ».⁴⁸

Doyen proposa ainsi aux députés un certain nombre de réformes, parmi lesquelles, en remplacement des groupes de brancardiers et ambulances divisionnaires existants, « la création d'hôpitaux de campagne mobiles, munis de sections de voitures d'ambulance automotrices, qui les relieront d'une part, aux postes de secours [et] d'autre part, à l'hôpital de la gare d'évacuation. »⁴⁹ L'état de chaque blessé pouvant ainsi être « vérifié d'abord à l'hôpital de campagne, ensuite à l'hôpital d'évacuation, [ce serait] après ce double contrôle qu'il parviendra[it] aux hôpitaux de l'intérieur ».⁵⁰ Cela permettrait alors de diminuer fortement « la mortalité par suite de l'infection, le nombre des amputations et celui des infirmités permanentes ».⁵¹

Durant toute l'année 1915, Doyen continua d'alerter sur l'état des blessés qu'il traitait dans sa clinique au 6 rue Piccini. Il adressa une nouvelle note le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés, en y détaillant les « réformes urgentes » qu'il préconisait.⁵² Il adressa une autre note le 18 août 1915 à la Commission d'Hygiène⁵³ où, bien que très critique envers les responsables étatiques, il indiqua que l'« un des plus grands progrès qui ait été réalisé depuis le début des hostilités, pour l'évacuation des blessés du front, a été la création, [...], de nombreuses sections de voitures d'ambulance automobiles »⁵⁴. Son fils Roger Doyen fut notamment déployé, en tant que médecin auxiliaire dans les Ambulances Russes (ambulances offertes par la Russie à la France), à partir d'avril 1915⁵⁵ (Figure 106).



Figure 106 : Le Dr Roger Doyen, devant une ambulance russe en 1915⁵⁶
(Source : gallica.bnf.fr / BnF)



Figure 107 : Hôpital bénévole n° 21 bis de la Croix rouge américaine en 1917⁵⁷ (ancienne clinique du Dr Doyen)
(Source : cliché de l'auteur)

Il est difficile d'évaluer la portée des réformes qui furent proposées par Doyen et leur éventuel impact sur l'organisation du Service de Santé de l'armée française. Un document⁵⁸, correspondant à une traduction des principales réformes proposées par Doyen en juillet 1915, a néanmoins été retrouvé dans les archives médicales de l'armée britannique (*Royal Army Medical Corps*), preuve qu'elles ont dû néanmoins susciter un certain intérêt.

La clinique du Dr Doyen à Paris deviendra, suite à son décès en 1916, un hôpital temporaire de la Croix Rouge américaine, à partir de 1917 (Figure 107).

9. La renommée et l'influence des travaux du Dr Doyen

Comme nous l'indiquions en introduction de ce mémoire, pour déterminer si le docteur Doyen peut être considéré comme un précurseur oublié dans le domaine de la microbiologie, il est nécessaire de s'attacher à la fois à son œuvre, mais également à l'influence et à la renommée de ses travaux de son vivant et après son décès.

Les travaux de Doyen dans le domaine de la microbiologie ont été détaillés dans les parties précédentes. Nous analysons dans cette partie si, conformément à la définition du *Larousse*, il fut un précurseur en ayant « plus ou moins préparé les voies à une doctrine, à un mouvement » ou en ayant « devancé l'exposé d'une théorie »¹.

Afin d'évaluer la portée des travaux réalisés par Doyen, nous étudions tout d'abord la renommée qu'il eut de son vivant et après son décès, puis la crédibilité qui fut accordée à ses travaux, pour enfin conclure sur leur réelle influence.

9.1. La renommée du Dr Doyen

La renommée de Doyen et de ses travaux (indépendamment du jugement porté sur ces derniers) est un prérequis pour comprendre ensuite leur portée et leur influence. En effet, une renommée importante favorise la diffusion des écrits de son auteur. Nous allons donc étudier la renommée du Dr Doyen sous trois angles : tout d'abord auprès du grand public à travers la presse de l'époque, puis plus spécifiquement dans le domaine médical, et nous terminerons par l'étude de sa renommée posthume.

9.1.1. La renommée auprès du grand public

Doyen a bénéficié de son vivant, tant en France qu'à l'étranger, d'une certaine célébrité que nous allons essayer de quantifier. Une première manière d'évaluer la renommée qu'eut le Dr Doyen de son vivant est d'étudier la presse de l'époque. L'analyse suivante présente le décompte annuel du nombre de journaux différents mentionnant son nom (même si plusieurs articles peuvent être consacrés à la même personne au sein du même journal, celui-ci ne sera comptabilisé qu'une fois), basé sur les collections de la Bibliothèque Nationale de France.² Cette dernière conserve les principaux journaux français de l'époque (*Le Temps*, *Le Petit Parisien*, *Le Matin*, *Le Petit Journal*, *Le Figaro*, *Le Journal des débats et des décrets*, *Le Gaulois*...) et comptabilise ainsi 657 titres de presse différents, soit plus d'un million de journaux³, sur la période de 1885 à 1916 (de la fin des études médicales du Dr Doyen jusqu'à son décès).

La première analyse réalisée compare la fréquence d'apparition du Dr Doyen dans la presse par rapport à certains de ses contemporains, tous domaines confondus. Nous avons retenu Marie Curie, Edmond Rostand et Léon Tolstoï (Figure 108). Si Doyen fut moins cité que les écrivains que sont Edmond Rostand et Léon Tolstoï, il apparut plus fréquemment que Marie Curie (qui a découvert le radium en 1898 et obtint le Prix Nobel de chimie en 1911).

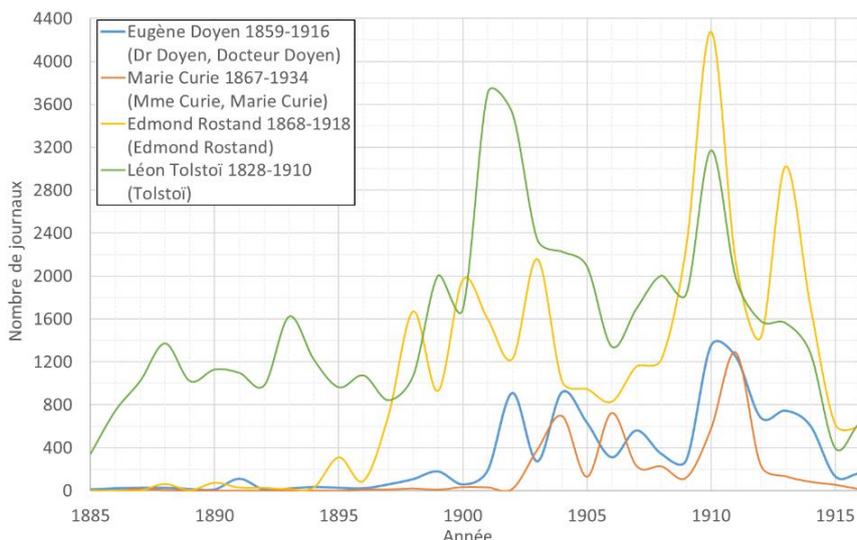


Figure 108 : Mentions du Dr Doyen dans la presse grand public, comparées à ses contemporains⁴
 (Les expressions exactes, dont les occurrences sont comparées, sont précisées entre parenthèses.)
 (Source : réalisation de l'auteur)

La fréquence d'apparition de Doyen resta cependant bien inférieure aux mentions de Sarah Bernhardt ou de Pasteur dans la presse à cette époque. Celles-ci arrivèrent à un cumul annuel de plus de 8 000 journaux sur la période 1900-1913 (non représentées sur le graphique par souci de lisibilité). Les occurrences de Pasteur, décédé en 1895, sont un peu biaisées, car elles regroupent également toutes les mentions des différents Instituts Pasteur dans la presse et des personnes y travaillant.

Nous avons également effectué une comparaison plus restreinte dans le domaine de la microbiologie. Nous avons retenu Émile Roux et Elie Metchnikoff, dont nous avons déjà détaillé leur contribution majeure, ainsi que Edmond Nocard et Saturnin Arloing qui, comme indiqué en introduction de ce mémoire, étaient cités à côté de Pasteur et de Doyen au *Congrès International d'Hygiène et de Démographie* de Londres en 1891 (Figure 109). Nous remarquons, sur la période 1901-1915, que la notoriété du docteur Doyen semble plus importante que celle des autres microbiologistes.

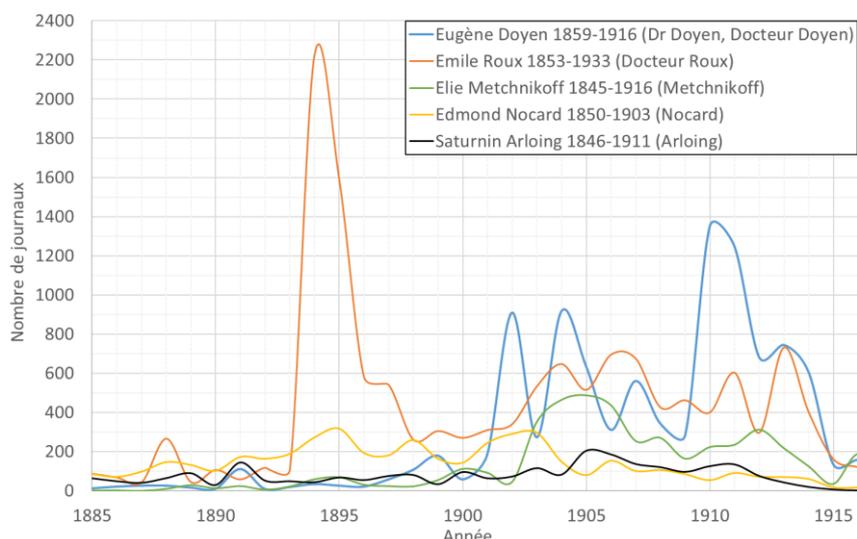


Figure 109 : Mentions du Dr Doyen dans la presse grand public, comparées à d'autres microbiologistes⁴
 (Le pic en 1904 pour Émile Roux correspond à ses travaux sur la diphtérie)
 (Source : réalisation de l'auteur)

Cette tendance est confirmée par les résultats du « concours des célébrités », lancé par le journal *L'Intransigeant* en 1907, qui demanda à ses lecteurs de désigner « les dix célébrités vivantes les plus notoires du vingtième siècle »⁵ (Figure 110). Les 23 689 lecteurs qui participèrent à ce concours (ce qui constitue un échantillon significatif d'un point de vue statistique) firent leur choix parmi une liste de 591 personnalités⁶. Pour chaque célébrité, *L'Intransigeant* fit un très court éloge. Le docteur Doyen fut alors présenté comme un très grand chirurgien, et sa Staphylase et son sérum contre le cancer furent également mentionnés.

Au final, Doyen se trouva indiqué dans 24 % des bulletins des lecteurs (qui contenaient chacun une liste de dix célébrités). Il fut ainsi classé 10^e sur 591 et se trouva derrière Émile Roux, Sarah Bernhardt et Marie Curie, mais devant Edmond Rostand, Tolstoï ou encore Metchnikoff (Figure 111).



Figure 110 : Concours des célébrités de *L'Intransigeant*⁷
(Source : RetroNews)

1 Docteur Roux	15677	16 Tolstoï	2937
2 Sarah Bernhardt	13795	17 Camille Flammarion	2700
3 Edison	13291	18 Saint-Saëns	2366
4 Santos-Dumont	13138	19 Massenet	2316
5 Madame Curie	9641	20 Amiral Togo	2216
6 Colonel Marchand	9489	21 Bertillon	2006
7 François Coppée	6198	22 Général de Négrier	1880
8 Roosevelt	7755	23 Metchnikoff	1669
9 Röntgen	6112	24 Amiral Bienaimé	1657
10 Docteur Doyen	5751	25 Jules Lemaitre	1625
11 Edmond Rostand	5695	26 Lépine	1572
12 Marconi	4061	27 Clemenceau	1341
13 Nansen	3789	28 Général Mercier	1331
14 Victorien Sardou	3477	29 Constant Coquelin	1200
15 Maurice Barrès	3066	30 Général Dodds	1168

Figure 111 : Classement final du concours selon le nombre de suffrages reçus⁸
(Source : RetroNews)

Même si l'ordre des célébrités issu de ce concours diffère un peu des analyses que nous avons réalisées à partir de la presse, ces deux études confirment la forte notoriété du docteur Doyen.

La renommée de Doyen, de son vivant, se traduit également par l'apparition de son nom dans les dictionnaires. Mentionné dès 1898 pour ses innovations en chirurgie et en gynécologie dans le *Larousse Illustré*⁹, il y apparaît en 1906¹⁰ en tant que grand chirurgien ainsi que pour ses travaux sur le cancer et pour ses spécialités pharmaceutiques (le Protéol et la Staphylase). Cette année-là, le « Sérum de Doyen »¹¹ fit son entrée dans le dictionnaire, mais en sortira dès l'édition de 1909¹² (Figure 112).

* **DOYEN** (Eugène-Louis), chirurgien français, né à Reims en 1859. — En 1900, il participa activement au Congrès international de médecine et reçut la visite des savants étrangers, qui assistèrent à ses opérations. Il a participé au congrès international de Madrid (1903) et au congrès international de Lisbonne (1906). Parmi ses travaux récents, nous citerons : *le Micrococcus neoformans, parasite du cancer* (1901) ; *le Protéol* (caséine formique), nouvel antiseptique ; *Staphylase et sérum végétal antistaphylococcique* (1902) ; *le Cancer, chirurgie de l'estomac* (1903) ; *Traitement du cancer* (1904 et 1906) ; *Traité de thérapeutique chirurgicale et de technique opératoire*.

DOYEN (SÉRUM DE). Le sérum anticancéreux du Dr Doyen (dont les résultats sont discutés) n'est pas un véritable sérum, c'est-à-dire un liquide extrait du sang d'animaux immunisés. C'est plutôt un vaccin, puisqu'il est constitué par des cultures atténuées de *micrococcus neoformans*.

Figure 112 : Extrait du *Larousse Illustré* de 1906¹³
(Source : cliché de l'auteur)

Enfin, la renommée du Dr Doyen ne se limita pas à la France. Nous retrouvons la mention de ses travaux dans de nombreux quotidiens à l'étranger (Italie, Allemagne, Espagne, États-Unis, Brésil...). À titre d'exemple, le graphique suivant (Figure 113) compare le nombre de journaux mentionnant le Dr Doyen, en France et aux États-Unis, et démontre l'intérêt de la presse outre-Atlantique pour ses travaux (certaines années, les articles qui lui sont consacrés sont presque aussi nombreux qu'en France).

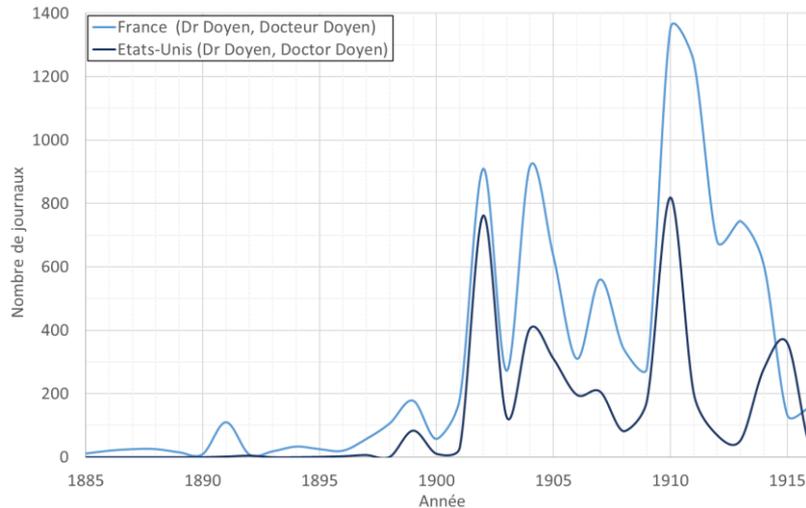


Figure 113 : Fréquence d'apparition de la mention du Dr Doyen dans la presse grand public¹⁴
(Source : réalisation de l'auteur)

Nous ne pouvons pas rentrer ici dans le détail des très nombreux articles qui furent consacrés à Doyen dans la presse grand public, en France comme à l'étranger. Entre 1885 et 1916, le docteur Doyen a été mentionné dans plus de 2 300 unes¹⁵ de journaux en France. Nous présentons ci-dessous un aperçu d'articles concernant ses travaux sur les maladies infectieuses et le cancer (Figure 114).



Figure 114 : Articles de journaux sur Doyen, en France et à l'étranger, dans la presse grand public
(Source : RetroNews (France), Newspapers (États-Unis))

Enfin, à titre plus anecdotique, il est intéressant de remarquer que la notoriété du Dr Doyen et de ses spécialités pharmaceutiques s'est étendue jusque dans le milieu culturel.

Colette (1873-1954), dans son livre *L'Etoile Vesper*²⁴, mentionna la Mycolysine, prise par son premier époux Henri de Jouvenel en 1911 alors rédacteur en chef au journal *Le Matin*. Sous l'impulsion de son directeur Maurice Brunau-Varilla (1856-1944), la Direction du journal avait alors décidé de faire bénéficier au personnel « du traitement préventif et curatif des maladies infectieuses sous la surveillance du docteur Doyen »²⁵ (l'accord entre Doyen et Brunau-Varilla s'arrêta soudainement, suite à un conflit entre eux²⁶ en octobre 1912²⁷).

Marcel Proust (1871-1922), dans une de ses lettres adressées à son compagnon Reynaldo Hahn (1874-1947) en août 1907, indiqua avoir « voyagé avec Doyen »²⁸, puis dans une seconde lettre écrite vers septembre 1910, il mentionna à la fois la Staphylase et la Mycolysine.²⁹ Le Dr Doyen est également considéré comme étant un des modèles pris par Proust pour le personnage du docteur Cottard dans *À la recherche du temps perdu*.³⁰ En effet, comme Doyen, le Dr Cottard jouit d'une très bonne réputation auprès de ses homologues européens et auprès d'une partie des jeunes médecins.³¹ Il fut souvent en conflit avec la Faculté de médecine³², lié notamment à son fort caractère³³ et décéda prématurément pendant la guerre.³⁴

Outre le domaine littéraire, Doyen toucha également le domaine pictural. Ses spécialités pharmaceutiques se retrouvent dans un tableau³⁵ de Pablo Picasso (1881-1973) réalisé à Paris début 1913 et intitulé *Bouteille et Verre*³⁶ (Figure 115). Ce tableau présente un verre à pied, peint en blanc sur un fond rectangulaire noir et une bouteille dans laquelle se trouve un morceau de papier découpé dans un journal de décembre 1912³⁷. Celui-ci met en avant différentes boissons, le Triple sec Guillot, mais également la Mycolysine et la Phymalose du docteur Doyen (Figure 116). Il est peu probable que cette découpe soit liée au hasard.³⁸ En effet, Picasso avait pour habitude de sélectionner avec attention ses découpages : outre la forme, il portait également attention à leur contenu.³⁹

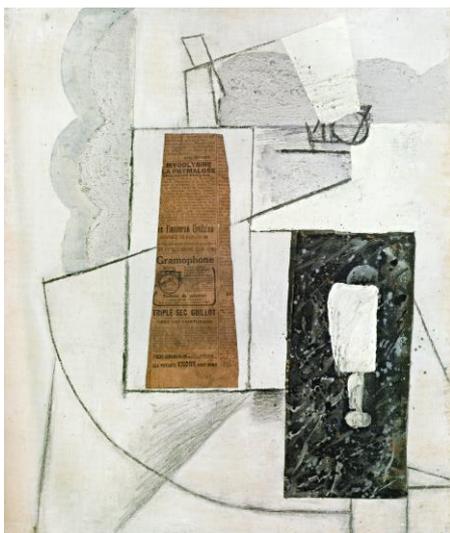


Figure 115 : Picasso, *Bouteille et Verre*, 1913⁴⁰
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 116 : Détail du tableau de Picasso, *Bouteille et Verre*⁴⁰
(Source : cliché de l'auteur)



Figure 117 : Découpage réalisé par Picasso dans *Le Journal*⁴¹
(Source : montage de l'auteur)

L'ensemble des éléments que nous venons de présenter permettent de conclure que le docteur Doyen avait une forte renommée auprès du grand public.

9.1.2. La renommée dans le domaine médical

Après avoir évoqué la renommée de Doyen auprès du grand public, nous allons étudier plus particulièrement sa renommée dans le domaine médical.

Tout d’abord, Doyen participa à de nombreux congrès nationaux ou internationaux, qui contribuèrent à diffuser largement ses travaux dans le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses. En effet, les congrès médicaux, se tenant devant des centaines de médecins, furent un cadre propice aux échanges et à la diffusion de ses théories. Il en résultait également de nombreuses publications (presse, comptes-rendus...) qui furent sans doute un des accélérateurs les plus efficaces du rayonnement de Doyen dans le domaine médical.

Le tableau ci-dessous synthétise, de manière non exhaustive, les principaux congrès auxquels Doyen prit part (nous avons retiré les communications et congrès liés uniquement à ses travaux de chirurgie, que nous ne détaillons pas ici).

Date	Congrès	Travaux présentés par le Dr Doyen
1891	V ^e Congrès français de Chirurgie ⁴² , Paris	Actinomycose et les travaux sur les suppurations
	VII ^e Congrès international d’Hygiène et de Démographie ⁴³ , Londres	Cultures microbiologiques du laboratoire de Doyen à Reims
1902	Congrès de la Société allemande de Chirurgie ⁴⁴ , Berlin	Identification du <i>Micrococcus neoformans</i>
1903	XIV ^e Congrès international de Médecine ⁴⁵ , Madrid	Cultures du <i>Micrococcus neoformans</i>
	XVI ^e Congrès français de Chirurgie ⁴⁶ , Paris	Présentation du Sérum anti-néoplasique
1904	XVII ^e Congrès français de Chirurgie ⁴⁷ , Paris	
1905	XVIII ^e Congrès français de Chirurgie ⁴⁸ , Paris	Traitement du cancer
1906	XV ^e Congrès international de Médecine ⁴⁹ , Lisbonne	Présentation du Protéol, de la Staphylase et du Sérum anti-staphylococcique
1908	X ^e Congrès français de Médecine ⁵⁰ , Genève	Présentation de la Mycolysine
1909	XVI ^e Congrès international de Médecine ⁵¹ , Budapest	
1910	XXIII ^e Congrès français de Chirurgie ⁵² , Paris	Injections contre la tuberculose
1911	XXIV ^e Congrès français de Chirurgie ⁵³ , Paris	Traitement du cancer par injections de Leucolase et de Cytolase combinées à l’électro-coagulation
1912	IV ^e Congrès de Physiothérapie ⁵⁴ , Paris	
		VII ^e Congrès international contre la Tuberculose ⁵⁵ , Rome
1913	XXVI ^e Congrès français de Chirurgie ⁵⁶ , Paris	Méthodes d’électro-coagulation
1914	V ^e Congrès de Physiothérapie ⁵⁷ , Paris	

Figure 118 : Synthèse des principaux congrès où Doyen présenta ses travaux de microbiologie
(Source : réalisation de l’auteur)

En plus des congrès, Doyen fit de nombreuses communications à Paris auprès des principales Sociétés et Académies médicales comme l’Académie de Médecine⁵⁸ (1885 à 1911), l’Académie des Sciences⁵⁹ (1886 à 1911), la Société Anatomique⁶⁰ (1882 à 1906), la Société de Biologie⁶¹ (1885 à 1916) et la Société de l’Internat⁶² (1906 à 1908). Ses communications furent souvent éditées, et ainsi diffusées, dans les comptes-rendus ou bulletins émis par ces institutions.

Un autre moyen de diffusion de ses travaux fut les revues médicales, nombreuses à l’époque. Doyen publia ses premiers travaux dans des revues comme l’*Union Médicale du Nord-Est*⁶³ (1886 à 1890), les *Archives Provinciales de Chirurgie*⁶⁴ (1892 à 1897) ou le *Journal des Connaissances Médicales*⁶⁵ (1885 à 1895). Puis à partir de 1899, Doyen créa ses propres revues : tout d’abord, la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*⁶⁶ que nous avons déjà mentionnée et qui fut publiée à partir d’août 1899, puis les *Archives de Doyen, revue médico-chirurgicale illustrée*⁶⁷ à partir de novembre 1910.

Si le tirage des *Archives de Doyen* n'est pas connu, la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* fut en revanche tirée à 20 000 exemplaires⁶⁸ pour le premier numéro, puis à 15 000 exemplaires pour les suivants⁶⁹ jusqu'à la fin de la deuxième année⁷⁰ (par la suite, le tirage ne sera plus mentionné). À partir de juin 1905 jusqu'en 1914, un abonnement à cette revue était possible depuis la France ou l'étranger⁷¹, signe d'une volonté de diffusion au-delà de l'échelle nationale. La *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* sera notamment traduite et diffusée en Espagne⁷².

Enfin, Doyen publia plus d'une vingtaine d'ouvrages dans le domaine de la chirurgie, mais également sur le cancer⁷³ et le traitement des maladies infectieuses⁷⁴ qui contribuèrent à faire connaître ses travaux. Certains d'entre eux furent notamment traduits en anglais⁷⁵, en espagnol⁷⁶, ou encore en russe⁷⁷. En particulier, son ouvrage consacré à l'immunité, publié en 1911, eut un grand succès et fut réédité de nombreuses fois : nous en retrouvons plus de 19 éditions différentes.⁷⁸

De manière plus ponctuelle, Doyen donnait également des conférences, en dehors des institutions officielles, qui étaient ouvertes à tous. De nombreux médecins vinrent assister aux conférences sur les microbes qu'il donna à Reims et à Paris. Par exemple, il fit en 1905 une conférence sur le cancer et le *Micrococcus neoformans* dans la salle des fêtes du quotidien *Le Journal*⁷⁹ et en 1908 au théâtre Femina à Paris sur sa méthode phagogène⁸⁰. En 1912, il réalisa même une tournée de conférences en France qui traitait des microbes et des maladies infectieuses. Celle-ci dura près de deux mois, entre février et mars 1912. Elle débuta à Paris⁸¹ puis l'amena à sillonner la France en passant notamment par Bordeaux⁸², Toulouse⁸³, Montpellier⁸⁴, Nice⁸⁵, Toulon⁸⁶ et Marseille⁸⁷ avant de revenir à Paris⁸⁸.

Ces différents canaux de communication au sein de la communauté médicale de l'époque assurèrent donc une grande renommée des travaux de Doyen auprès de ses confrères.

9.1.3. La renommée posthume

Comme nous l'avons déjà évoqué, les spécialités pharmaceutiques du Dr Doyen furent commercialisées longtemps après son décès, en France comme à l'étranger, ce qui contribua à sa renommée posthume. La Mycolysine fut notamment promue par Lebeault en 1918 pour lutter contre la grippe espagnole (Figure 119).



Figure 119 : Publicité pour la Mycolysine contre la grippe espagnole de 1918⁸⁹

(Source : RetroNews)

La commercialisation des spécialités pharmaceutiques du Dr Doyen, toujours associées à son nom, fut gérée par le pharmacien MM. P. Lebeault et Cie, ainsi que par les enfants de Doyen qui établirent la « Société Civile des marques Doyen » en 1922.⁹⁰ Ces derniers produisirent et commercialisèrent une nouvelle variante de la Mycolysine, en pastilles⁹¹ durant quelques années à partir de 1925⁹² (Figures 120 et 121).



Figure 120 : Étiquette des Pastilles de Mycolysine⁹³
(Source : Archives INPI)



Figure 121 : Publicité en 1926 pour la Mycolysine⁹⁴
(Source : RetroNews)

Si la gestion familiale de l'usine de Mycolysine établie à Bobigny s'arrêta lorsqu'elle fut partiellement détruite lors des bombardements durant la seconde Guerre Mondiale du 18 au 19 avril 1944⁹⁵, la production fut reprise par la suite, comme cela était déjà le cas pour les autres produits, par la société Besins & Cie. Comme nous l'avons déjà évoqué, le Protéol fut vendu jusque dans les années 1950, la Mycolysine jusqu'en 1968 et la Staphylase jusqu'en 1969.

Outre ses spécialités pharmaceutiques, la traduction posthume en anglais de son *Traité de Technique Chirurgicale et de Médecine Opératoire*, que nous avons déjà mentionnée et dont les trois tomes furent publiés entre 1917 et 1920, contribua également à la renommée de ses travaux contre le cancer et les maladies infectieuses.⁹⁶

9.2. Une crédibilité fragilisée par les polémiques et les raccourcis

Le docteur Doyen connut une grande célébrité de son vivant, tant auprès du grand public que dans la sphère médicale. Ses spécialités pharmaceutiques eurent également un certain succès, comme nous l'avons vu précédemment avec l'utilisation de la Mycolysine dans l'armée. Nous ne détaillons pas ici les nombreux éloges et articles qui mirent en avant les travaux de Doyen, ses talents de chirurgiens, ni les remerciements qu'il reçut de nombreux patients, pour nous concentrer sur les éléments qui impactèrent sa crédibilité.

En effet, à la grande notoriété du Dr Doyen s'attacha un certain nombre de polémiques qui entachèrent sa reconnaissance et sa crédibilité dans les milieux officiels et en particulier au sein de l'Académie de Médecine de Paris. En commençant par décrire l'image du Dr Doyen véhiculée dans la presse grand public, nous chercherons ensuite à en comprendre les causes. Puis nous détaillerons les principaux scandales ou controverses liés à ses travaux dans le domaine de la microbiologie, et en particulier au cancer.

9.2.1. L'image du Dr Doyen dans la presse grand public

Afin de comprendre l'image du Dr Doyen auprès du grand public, nous choisissons d'étudier les caricatures qui furent publiées dans la presse à son sujet et qui permettent d'identifier la manière dont il était dépeint.

Doyen étant chirurgien, il se retrouva souvent dépeint sous les traits d'un boucher, avec de longs couteaux. Mais la majorité des caricatures de Doyen mettent également en avant un certain nombre de traits de personnalité qu'on lui attribuait alors. Il fut présenté comme un homme ayant besoin de faire parler de lui (notamment à travers la commercialisation de sa marque de Champagne Doyen, souvent mise en avant) et avec un égo important, voire imbus de lui-même : « Tout le monde veut être opéré par le docteur Doyen », « Le meilleur champagne, c'est le champagne Doyen » (Figure 122).



Figure 122 : Caricatures publiées le 29 octobre 1904 dans L'Assiette au beurre⁹⁷
 (on notera le Sérum Doyen sur la table (à g.) et la Staphylase sur la vitrine (à d.))
 (Source : clichés de l'auteur)

Son rapport à l'argent fut également souvent mis en avant : d'une part sa fortune personnelle (il était souvent représenté entouré de sacs de pièces), mais également une certaine avidité. Dans une caricature de Guillaume Laplagne⁹⁸ (Figure 123), il était représenté en écorcheur ayant dépouillé son patient au sens propre (tenant la dépouille du patient dans sa main gauche), comme au sens figuré (ayant ses poches remplies d'argent).

Dans une autre caricature (Figure 124), il était représenté sous la forme d'un chien et la légende indiquait : « Doyen. Race gasconne. Médaille d'or offerte par les Pompes funèbres. Mal dressé à sauver les malades. Sauve toujours la caisse. »



Figure 123 : L'Écorcheur par Guillaume Laplagne⁹⁹
(Source : cliché de l'auteur)

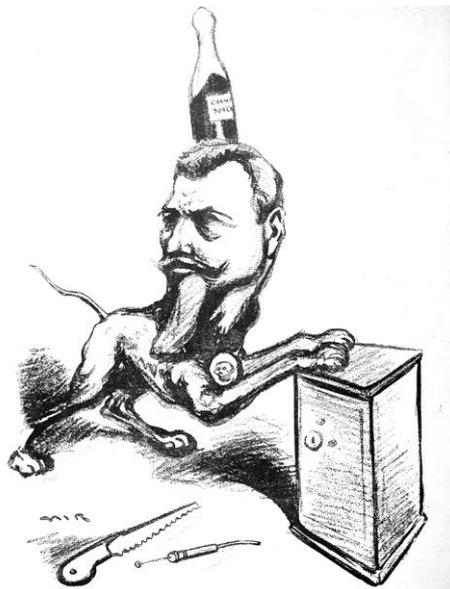


Figure 124 : Caricature publiée en novembre 1904¹⁰⁰
(Source : cliché de l'auteur)

Enfin, certaines caricatures, comme celle d'Adrien Barrère (1874-1931) (Figure 125), furent plus flatteuses et mirent en avant sa renommée de chirurgien. Sur celle-ci, Doyen apparaît alors opérant devant tous les membres de la Faculté de Médecine de Paris, non sans une certaine réclame : en témoigne les nombreux appareils d'enregistrement (Doyen fut un des premiers à enregistrer au cinématographe ses opérations chirurgicales à des fins d'enseignement) et les bouteilles de Champagne Doyen à ses pieds. Cette caricature eut alors dans le monde médical, le plus vif succès.¹⁰¹

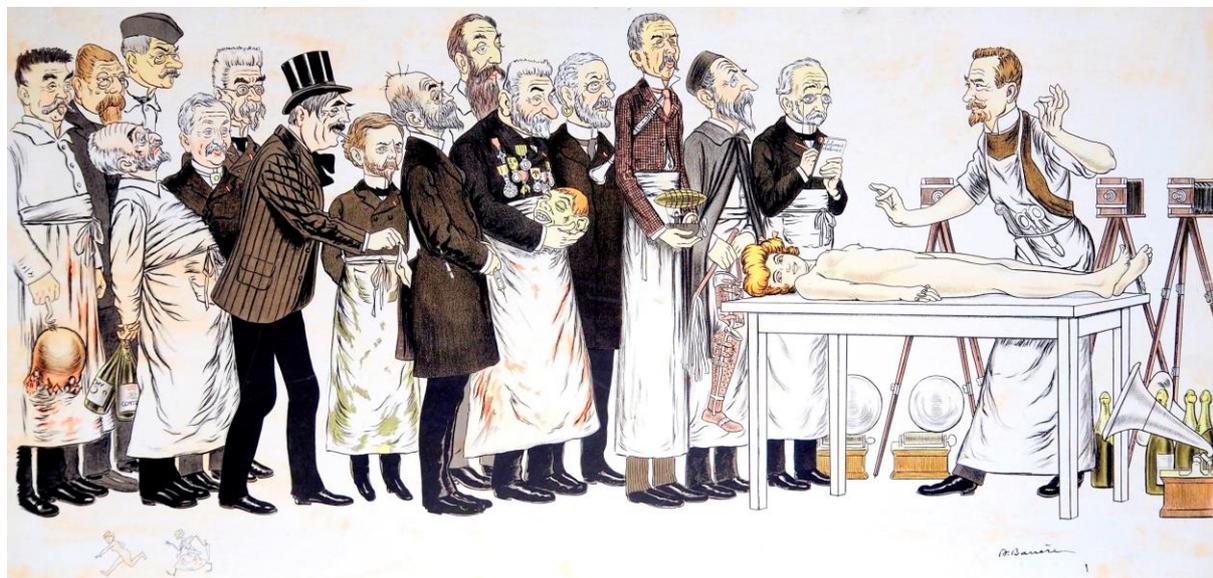


Figure 125 : La Faculté et le Dr Doyen par Adrian Barrère¹⁰²
(Source : cliché de l'auteur)

Pour conclure, il convient de souligner que Doyen a également entretenu cette image controversée. En 1904, au début de l'affaire Crocker (que nous détaillons par la suite), son assistant le Dr Thévenard relata qu'il aurait lui-même financé la réalisation d'un numéro de *L'Assiette au beurre*¹⁰³ composé exclusivement de caricatures le concernant (Figure 122). Doyen trouvait alors que cela permettrait de faire parler davantage de lui.¹⁰⁴

D'après Adolphe Millot (1857-1921), dessinateur animalier et qui fit pour Doyen l'ensemble de ses dessins de chirurgie, Doyen avait « une réelle fringale de réclame : dès le matin il se précipitait sur les gazettes et quand on n'y parlait pas de lui (en bien comme en mal, cela l'indifférait et peu lui importait que sa renommée soit de mauvais aloi), il en ressentait un malaise, restant tout le jour de fort méchante humeur »¹⁰⁵. Il avait plaisir à voir son nom ou sa caricature dans les journaux.

9.2.2. Les raccourcis et la simplification de ses théories

La forte renommée du docteur Doyen, et notamment dans la presse, a permis de révéler aux yeux du grand public les différents travaux de Doyen. Cependant, elle eut comme inconvénient d'en simplifier les conclusions et d'enjoliver les résultats, ce qui nuisit à sa crédibilité et finit par le desservir.

En effet, si dans ses communications et ses articles dans la presse médicale, Doyen décrivait ses résultats avec précaution, les publications dans la presse grand public étaient quant à elles beaucoup plus sensationnalistes. Par exemple, concernant ses résultats contre le cancer, alors que Doyen indiquait avoir développé une technique pouvant donner des résultats sur des cancers jusque-là inopérables, avec des améliorations observées pour certains patients, ses résultats furent traduits dans la presse par l'annonce de la découverte d'un remède miracle et la fin du cancer grâce à son sérum ou son vaccin¹⁰⁶.

Il en fut de même pour ses spécialités pharmaceutiques¹⁰⁷ qui furent présentées comme un moyen d'éradiquer l'ensemble des maladies infectieuses. La Mycolysine permettait alors, d'après la presse, d'avoir une « vie prolongée » (Figure 126) et apparaît dans une caricature publiée dans *Le Figaro* en 1910 comme étant une « drogue pour retarder les héritages »¹⁰⁸.



Figure 126 : Articles de presse sensationnalistes sur les travaux de Doyen
(Source : RetroNews)

Nous ne savons pas si ces publications furent encouragées par Doyen, mais cette simplification à outrance de ses travaux finit par nuire à sa crédibilité auprès d'une partie du monde médical. Ces propos restèrent néanmoins bien éloignés du contenu scientifique de l'œuvre de Doyen, comme nous l'avons exposé dans les premières parties de ce mémoire.

9.2.3. Une polémique : l'affaire des greffes cancéreuses en 1891 à Reims

Outre les dérives relevées dans la presse grand public, que ce soit par l'intermédiaire des caricatures ou des articles de presse nuisant à sa crédibilité, un certain nombre de polémiques vinrent également entacher l'image de Doyen. Nous ne pouvons pas toutes les détailler dans le cadre de ce mémoire et nous choisissons d'exposer l'une d'entre elles, liée à ses essais de vaccination contre le cancer.

En 1891 éclata dans la presse un scandale qui sera rapidement nommé « l'affaire des greffes cancéreuses » où le Dr Doyen, alors à Reims, fut accusé d'avoir greffé des fragments de tumeurs cancéreuses sur plusieurs patientes. Avant de rentrer dans le détail de cette affaire qui fut fortement relayée dans la presse, il est nécessaire, pour en comprendre les origines, de s'intéresser tout d'abord à un incident qui eut lieu trois ans plus tôt en 1888 à l'École de Médecine de Reims.

Suite au décès du Dr Jules Alfred Gentilhomme (1837-1888) le 5 février 1888, une place s'ouvrit à l'École Préparatoire de Médecine de Reims pour le remplacer à la chaire de pathologie externe et de médecine opératoire. Doyen, alors jeune docteur à Reims et qui venait de réussir le concours pour être chirurgien suppléant à l'Hôtel-Dieu de Reims¹¹³, se porta également candidat pour ce poste le 17 février. Il se trouva face au Dr Paul Lévêque, plus expérimenté et qui avait le soutien des professeurs de l'École. En effet, suppléant de la chaire de chirurgie et d'accouchement depuis 1881, Lévêque était, d'après le directeur de l'école Alfred Luton, « tout désigné pour être titulaire ».¹¹⁴

Néanmoins, après examen des dossiers, le Ministre décida de nommer de manière provisoire à ce poste le Dr Doyen, afin de lui permettre de faire ses preuves. Doyen était un ancien interne des hôpitaux de Paris, à la différence de Lévêque, ce qui avait dû jouer en sa faveur.¹¹⁵ Cette décision fit scandale et suscita de vives réactions jusqu'à mi-avril dans la presse régionale.¹¹⁶ Les professeurs titulaires de l'École, et en particulier le directeur, furent outrés de voir que leur choix n'était pas respecté et que le poste revenait à « un microbiologiste [Doyen] pour enseigner l'histoire des fractures et des luxations »¹¹⁷. Les professeurs accusèrent Doyen d'avoir bénéficié des bonnes relations de son père afin que le Ministre lui attribue ce poste, ce qui tendit fortement ses relations au sein de l'École et ternit son image.¹¹⁸

Le Dr Lévêque prit également très mal cette nomination et, ne pouvant accéder à ce poste, il cessa brutalement les cours de clinique chirurgicale qu'il donnait à l'École de Médecine de Reims. Il transmit, peu de temps après, sa démission au directeur de l'École en juin 1888.¹¹⁹ Néanmoins, même si la démission fut transmise au Ministre et qu'elle fut acceptée, le Dr Lévêque reçut un blâme pour avoir cessé ses cours avant d'y avoir été autorisé.¹²⁰ On peut supposer que cet événement engendra une certaine rancœur chez Lévêque et chez certains membres de l'École envers Doyen. Rancœur qui expliqua vraisemblablement l'accusation portée sur Doyen dans l'affaire des greffes cancéreuses, qui débuta quelques années plus tard.

Comme nous l'avons vu, dès le début de sa carrière médicale en 1885, Doyen s'intéressa à l'origine infectieuse des cancers et effectua de nombreuses recherches. Il déposa notamment un pli cacheté à l'Académie des Sciences dès 1886 à ce sujet. Il travaillait alors, à l'École de Médecine de Reims, dans le service de clinique chirurgicale du docteur Arthur Decès (1831-1900)¹²¹ où il opéra de nombreux malades.

En particulier, Doyen entreprit en mars 1886, puis en juin et août 1887¹²², auprès de trois patientes, des tentatives de vaccinations cancéreuses. Ces patientes présentaient un nombre important de récurrences de cancer du sein (huitième récurrence pour l'une d'entre elles). Doyen précisa qu'il fit ses tentatives dans « l'intérêt des malades et de leur guérison », on parlerait de nos jours d'usage compassionnel. Ces tentatives de vaccination furent réalisées en prélevant un fragment de tumeur, dont la virulence fut atténuée par la chaleur, puis réintroduit sous la peau. Ces essais de vaccination, réalisés en présence du Dr Decès et « d'un certain nombre de confrères et d'élèves », s'avérèrent inefficaces dans le traitement du cancer et ne permirent pas de sauver les malades.¹²³ Doyen fera par la suite état d'un quatrième cas, sans plus de succès, où il observa qu'une petite tumeur se produisit au point de l'inoculation et qu'il retira.¹²⁴

Sur le moment, ces tentatives ne suscitèrent pas de polémique et aucune critique ne fut adressée à Doyen jusqu'en 1891, cinq ans plus tard. Le 23 juin 1891, le professeur Cornil fit une lecture à l'Académie de Médecine *sur les greffes et inoculations du cancer*¹²⁵ au cours de laquelle il présenta « deux observations, prises chez l'homme » et « apportées il y a quatre ans par un chirurgien étranger » dont il ne donna pas le nom. Cornil précisa avant d'exposer ces observations que, si l'expérience de ce chirurgien est condamnable, elle lui paraît néanmoins d'un « grand intérêt scientifique ». Le premier cas est celui d'une patiente atteinte d'un cancer du sein dont un petit fragment de tumeur fut inséré dans le sein opposé alors qu'elle était endormie. Deux mois plus tard, un petit nodule du « volume d'une amande » fut retiré par le chirurgien qui envoya à Cornil les deux tumeurs pour comparaison. Le second cas présenté par Cornil est similaire au premier : une greffe fut réalisée également chez une patiente atteinte d'un cancer du sein et un nodule apparut au bout de quelques semaines. Pour Cornil, ces deux observations confirmaient les expériences réalisées par Henry Morau (que nous avons évoquées au paragraphe 5.5.2.1) sur l'inoculabilité du cancer chez les individus de la même espèce.¹²⁶

L'annonce de ces travaux fut vivement condamnée par l'Académie de Médecine, s'opposant à juste titre à ces expériences réalisées sans aucun but thérapeutique et à l'insu des patientes alors endormies.¹²⁷ Cette communication fut également relayée dans la presse nationale et fut l'objet d'une véritable enquête dans les journaux entre juin et août 1891, recherchant l'auteur de ces faits. On affirma en juillet que le chirurgien concerné n'était pas étranger mais venait de Reims¹²⁸, puis le nom du docteur Doyen, qui avait été l'élève de Cornil, fut évoqué dans la presse.¹²⁹

Le Dr Doyen s'opposa fortement à cette accusation, dénonçant l'action de « certains individus » qui, connaissaient son lien avec le professeur Cornil et ses travaux sur le cancer. Il indiqua que cette occasion fut saisie pour poursuivre contre lui « une lutte sourde et continue [...] pour des raisons d'envie et de jalousie personnelle, depuis plusieurs années ».¹³⁰ Le Dr Decès affirma également « qu'il ne s'est jamais rien passé de criminel dans [son] service ».¹³¹ Si nous comparons les faits décrits par Cornil et les travaux de Doyen, ceux-ci peuvent sembler assez similaires (même si Doyen ne mentionna jamais l'existence de deux cas où une tumeur serait apparue), mais la différence majeure réside dans l'intention : purement expérimentale au mépris du patient dans les cas relatés par Cornil, et des tentatives à visée thérapeutique suite à de nombreuses récurrences selon les dires de Doyen. Les nombreux échanges qui s'en suivirent dans la presse se concentrèrent alors sur le fait de savoir si les tumeurs prélevées par Doyen avant d'être réintroduites, furent bien atténuées afin de réaliser des tentatives de vaccination.

Cette affaire conduisit en août 1891 à la réalisation d'une enquête, non officielle d'un point de vue judiciaire, mais menée par la Société des Médecins et des Chirurgiens des Hospices Civils de Reims. Celle-ci entendit alors « sept témoins oculaires ». ¹³² Les conclusions de cette enquête furent principalement basées, d'après *Le Courrier de la Champagne*, sur une seule déposition affirmative, qui à la question « Avait-on stérilisé les fragments ? », répondit « qu'on n'avait rien stérilisé ». ¹³³ Cette déposition fut réalisée par le Dr Lévêque qui était alors en 1887 suppléant du service de clinique chirurgicale. Cependant, la véracité de la déclaration de Lévêque peut être questionnée, étant donné les antécédents que nous avons exposés. Doyen fit également remarquer que la notion de « stérilisation » pour un essai de vaccination par microbes atténués n'avait aucun sens ¹³⁴. La Société conclut néanmoins que Doyen avait pratiqué « des greffes cancéreuses présentant la plus grande analogie » avec celles communiquées par Cornil. Doyen protesta contre ces conclusions et demanda une contre-enquête. Il envoya à la Commission des hospices une première protestation le 20 août, suivie d'une lettre complémentaire le 22 septembre ¹³⁵.

Un dossier relatif à cette affaire a été retrouvé dans les archives de la division criminelle du Ministère de la Justice. Dès le mois de juillet, une enquête fut ouverte suite à un article dans le journal *L'Éclair* intitulé *Le crime d'un chirurgien* ¹³⁶ (Figure 127). L'enquête conclut qu'il ne s'agissait nullement d'un crime car « [ces] femmes ne sont pas mortes des suites de l'inoculation ». L'affaire fut classée, les faits reprochés datant de quatre à cinq ans étaient alors prescrits : « même en considérant les faits comme constitutifs du délit de coups et blessures volontaires ou du délit par blessures par imprudence, la prescription est acquise ». ¹³⁷ La question de l'inoculation de fragments atténués ou non par Doyen ne fut donc jamais officiellement tranchée.

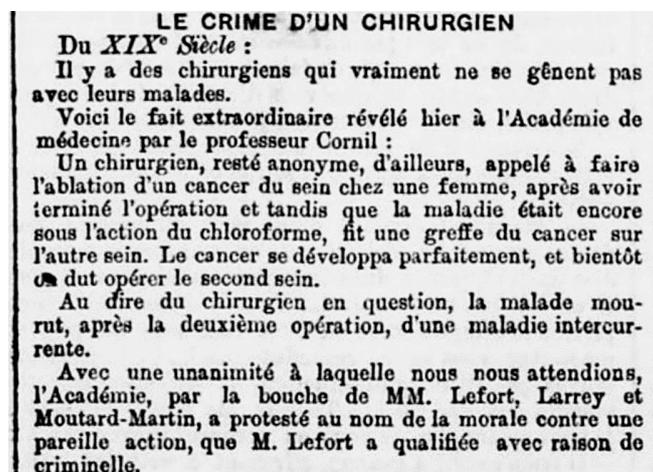


Figure 127 : Extrait du journal *L'Éclair* du 25 juin 1891 ¹³⁸

(Source : RetroNews)

L'affaire des greffes cancéreuses fut suffisamment médiatisée pour qu'il en soit encore fait mention huit ans plus tard dans la presse, où Doyen fut désigné comme « le Doyen de la greffe du cancer ». ¹³⁹

Néanmoins, Doyen ne cessa de protester contre ces accusations, et indiqua toujours que ces travaux s'inscrivaient dans ses recherches de vaccinations anticancéreuses, en utilisant des fragments atténués, traités par la chaleur. Il réaffirma dans plusieurs de ses livres, et notamment en 1909 dans son ouvrage *Le cancer*, que « la campagne extraordinaire qui fut entreprise contre [lui] en 1891 » avait été réalisée « sur l'instigation de quelques médecins ignorants et jaloux ». ¹⁴⁰

9.2.4. Les divergences avec les « officiels »

Comme l'indiqua un journaliste en 1910 : « Ce n'est pas un secret que le chirurgien Doyen a autant de détracteurs que d'admirateurs. Ceux qu'il appelle les « officiels » voient ses travaux sans aucune sympathie et il est probable – l'homme n'est pas parfait – que ses succès leur donnent un peu (je dis : un peu) de jalousie ». ¹⁴¹ Le docteur Doyen eut en effet un certain nombre de querelles avec les « officiels », c'est-à-dire les médecins de la Faculté et de l'Académie de Médecine de Paris.

Les premiers travaux de Doyen furent cependant bien accueillis par l'Académie et la Faculté de Médecine de Paris. Comme nous l'avons indiqué, sa thèse sur le choléra reçut une médaille d'argent de la Faculté. Une médaille de Bronze de l'Académie de Médecine lui fut également décernée en 1889 pour ses travaux sur l'épidémie de fièvre typhoïde à Pontfaverger. Et, entre 1885 et 1904, Doyen réalisa de nombreuses communications à l'Académie de Médecine de Paris.

Puis, des conflits qui opposèrent Doyen avec certains membres de l'Académie vinrent éroder leurs relations. Alors que ses qualités de chirurgiens furent toujours unanimement reconnues, ses travaux sur l'origine infectieuse du cancer furent en particulier rejetés avec fermeté par certains membres. Nous indiquons ci-dessous l'une des principales sources de divergence et de conflit qui opposa Doyen à certains membres de l'Académie.

Au début du mois d'octobre 1904, la presse s'empara de l'incident survenu entre le Dr Doyen et un riche américain, George Crocker (1856-1909). Son épouse, Emma Hanchett (1855-1904), alors atteinte d'un cancer au sein gauche qui s'était généralisé, avait été opérée une première fois en août 1902 à Londres, puis en juin 1903 à New York ¹⁴². Pour tenter d'enrayer la généralisation, une ablation des deux ovaires (opération qui sera jugée inutile par Doyen ¹⁴³) fut réalisée à Cannes en mars 1904 ¹⁴⁴ par le Dr Alfred Phipp qui déclara alors que son cas était incurable. ¹⁴⁵ Sans doute suite à des articles lus dans la presse, George Crocker eut connaissance des premiers essais de vaccination et de sérum réalisés par Doyen afin de lutter contre le cancer. Une consultation fut donc prise auprès du Dr Doyen qui examina la patiente à sa clinique le 29 avril 1904 et réalisa une photographie ainsi qu'une radiographie ¹⁴⁶ (Figure 128).

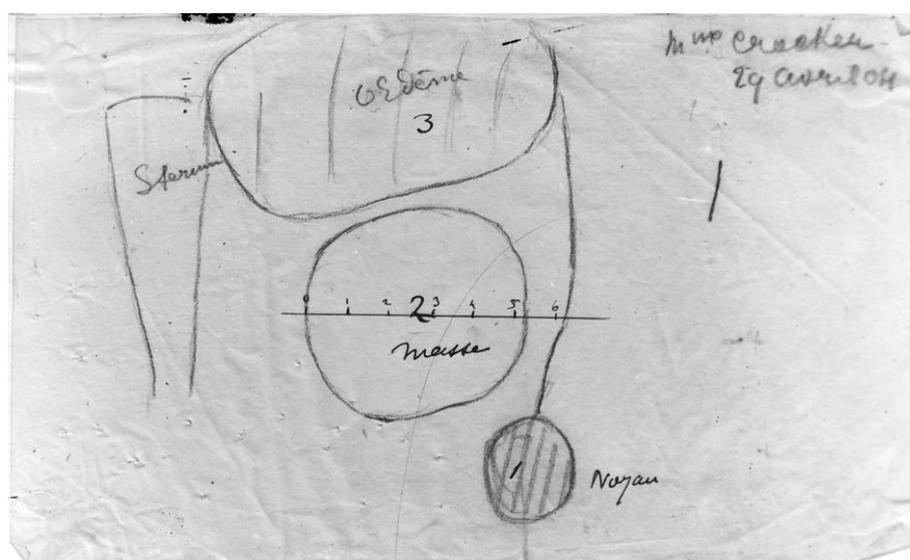


Figure 128 : Calque de la radiographie effectuée le 29 avril 1904 par Doyen à Mme Crocker ¹⁴⁷
(Source : cliché de l'auteur)

Doyen constata, comme ses prédécesseurs, une récurrence du cancer du sein qui s'était généralisé « dans la paroi thoracique du côté du sternum », avec en bas de la cicatrice de la précédente opération « une récurrence mobile du volume d'une noix » (notée 1 Figure 128), ainsi qu'une masse « sous-claviculaire [...] de l'étendue de la paume de la main » (notée 2). Il observa également des masses dans l'aisselle, et une petite tumeur au niveau de la jambe, devant le tibia.¹⁴⁸ Doyen indiqua que ce cancer était alors « inopérable »¹⁴⁹ et indiqua dans ses observations que l'état général était « médiocre »¹⁵⁰.

Malgré ce compte-rendu d'examen défavorable, Doyen leur proposa néanmoins de tenter son traitement et indiqua qu'il « espérait guérir » son cancer.¹⁵¹ Cette affirmation, dont la sincérité fut remise en cause par la suite, peut se comprendre au travers des nombreux travaux que Doyen avait déjà menés sur le cancer à cette époque. Comme nous l'avons indiqué auparavant, Doyen avait traité 242 patients depuis 1901, pour lesquels il avait obtenu, selon ses chiffres, 17 % de guérison (ou considérés comme guéris) et auxquels s'ajoutaient 19 % d'évolution favorable¹⁵². Sans promettre une guérison, Doyen pouvait donc indiquer de bonne foi qu'un espoir existait.

Le traitement de Mme Crocker, administré par Doyen ou un de ses assistants, commença le 29 avril 1904¹⁵³ et consistait en des injections réalisées à l'Hôtel Vendôme où séjournait alors Mme Crocker. Pour ce traitement, les honoraires du Dr Doyen s'élevèrent à 100 000 francs, que Crocker accepta de payer mi-mai.¹⁵⁴ Doyen nota que ces injections semblèrent donner des premiers résultats : le 6 mai, l'œdème dur devint mou et le 20 mai, la masse sous-claviculaire avait diminué d'un quart. Malheureusement, à partir du 22 mai, une « congestion pulmonaire » apparut du côté droit « au retour d'une promenade » et sa patiente présenta un état fiévreux.¹⁵⁵

Le traitement fut interrompu le 27 mai, au bout de onze injections, à la demande de la famille qui attribua la forte fièvre de Mme Crocker aux injections¹⁵⁶. Ils retournèrent aux États-Unis le 13 juillet où Mme Crocker mourut treize jours plus tard. Suite à l'arrêt du traitement, Crocker demanda alors une restitution partielle de la somme de 100 000 francs qu'il avait versée.¹⁵⁷ La somme n'étant pas restituée, Crocker intenta un procès contre Doyen. Ce procès aura lieu trois ans plus tard, en 1907, et sera gagné par Doyen. Le Tribunal civil de première instance de la Seine reconnaissant la « bonne foi » de Doyen et bien « qu'il [était] permis de trouver exagéré » le montant des honoraires, celui-ci avait été librement accepté par Crocker. Doyen fit remarquer lors du procès que ce montant correspondait, pour Crocker, à moins de « deux journées de ses revenus ». ¹⁵⁸ Par ailleurs, comme l'interruption du traitement à la demande de Crocker ne constituait pas un manquement aux obligations auxquelles Doyen s'était engagé, le montant des honoraires n'étant nullement à restituer.¹⁵⁹

Début octobre 1904, la presse apprit la nouvelle de ce procès à venir et les journaux mentionnèrent tout d'abord le montant excessif des honoraires, puis l'intérêt se porta sur le sérum du docteur Doyen, présenté alors comme un « mystérieux sérum »¹⁶⁰ (Figure 129).

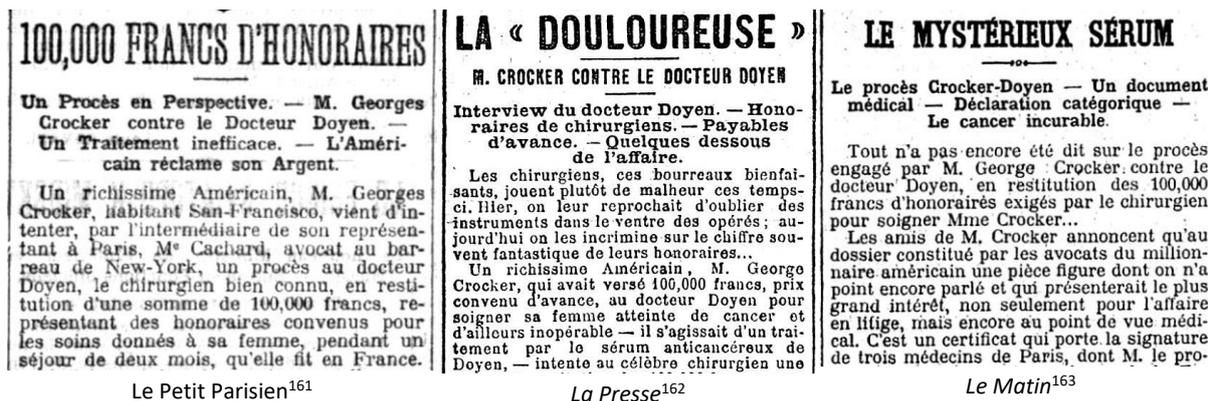


Figure 129 : Articles publiés dans la presse en octobre 1904
(Source : RetroNews)

Ainsi, lorsque s’ouvrit quelques jours plus tard, le XVII^e Congrès français de Chirurgie à Paris et que Doyen arriva le 18 octobre pour faire, comme prévu, une communication sur sa méthode de traitement du cancer, l’affaire Crocker était dans tous les esprits. Doyen ne se trouva pas seulement à faire une communication devant les membres du Congrès, mais fut également appelé à s’expliquer sur l’affaire en cours. *La Vie Illustrée* publia une photo de cette séance d’ouverture et précisa en légende : « La séance matinale du mardi 18 où fut discutée “l’affaire Doyen”, M. le Dr Doyen défend son sérum à la tribune »¹⁶⁴ (Figure 130).



Figure 130 : Doyen (1), Pozzi (2) et Poirier (3) au XVII^e Congrès français de Chirurgie, le 18 octobre 1904¹⁶⁵
(sur le bureau et en pile devant lui les exemplaires de son *Étiologie et Traitement du cancer* tout juste publiée¹⁶⁶)
(Source : cliché de l’auteur)

Le Dr Doyen exposa alors l’avancée de ses travaux sur le cancer, son sérum et son vaccin anticancéreux à base de *Micrococcus neoformans*.

À la fin de la communication de Doyen, le professeur Paul Poirier (1853-1907), professeur d’anatomie à la Faculté de médecine de Paris, prit la parole et exprima ses réserves sur la communication de Doyen.¹⁶⁷ Poirier se montra septique sur l’existence du *Micrococcus neoformans* et sur l’efficacité du traitement mis en place par le docteur Doyen : « Que M. Doyen fasse examiner son *Micrococcus*, et s’il est démontré que ce microbe existe, oh ! alors, nul plus que nous ne sera actif à s’engager dans cette

voie de la poursuite de la guérison du cancer ; jusque-là, nous resterons cois, et très respectueux de nos malades, nous n’userons pas du remède proposé par M. Doyen ».¹⁶⁸ Même si, comme nous l’avons vu, l’existence du *Micrococcus neoformans* fut confirmée par Metchnikoff deux mois plus tard, le professeur Poirier et la Faculté ne changèrent pas leur position. Après plusieurs échanges animés, au point que la presse parla d’incident Poirier-Doyen¹⁶⁹, il fut finalement décidé qu’une commission serait chargée d’étudier les résultats cliniques obtenus par Doyen.

Cette commission fut nommée en décembre 1904. Elle était composée de cinq membres : MM. Paul Berger (1845-1908) (professeur à la faculté de Médecine et membre de l’Académie de Médecine), Edouard Kirmission (1848-1927) (professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris et membre de l’Académie de Médecine), Charles Monod (1843-1921) (membre de l’Académie de Médecine et de la Société de Chirurgie), Charles Nélaton (1851-1911) (secrétaire général de la Société de Chirurgie, agrégé de la Faculté de Paris) et Pierre Delbet (1861-1957) (chirurgien des hôpitaux et rapporteur de la commission).¹⁷⁰

Après six mois d’observation, la commission fit part de son rapport le 12 juillet 1905 à la Société de Chirurgie¹⁷¹ et laissa le soin à l’Institut Pasteur de se prononcer sur le *Micrococcus neoformans*. Elle ne jugea que les résultats cliniques sur 26 malades traités par la sérothérapie seule ou combinée avec une opération chirurgicale.¹⁷² La commission conclut qu’elle n’avait rien observé permettant « de penser que le traitement de M. Doyen ait une action favorable sur le cancer ».¹⁷³

Doyen s’opposa vivement aux conclusions du rapport et indiqua que la commission s’était attendue à voir de résultats nets et très rapides alors que la méthode qu’il proposait était une méthode longue avec laquelle une amélioration progressive des tumeurs pouvait être obtenue.¹⁷⁴ Doyen indiqua que l’état de certains de ses patients étaient bien en voie d’amélioration.¹⁷⁵ Un an et demi-après, en janvier 1907, Doyen présenta devant la Société de l’Internat des Hôpitaux, huit malades qui avaient été identifiés par Delbet « comme des cas d’aggravation incontestable » et qui étaient désormais « dans un état satisfaisant ».¹⁷⁶

La position de Debove, Poirier et Delbet quant aux travaux de Doyen favorisèrent son éloignement de la Faculté et l’Académie de Médecine de Paris. Par exemple, lorsque Doyen transmis en janvier 1905 à l’Académie de Médecine l’avancée de ses travaux sur « l’Étiologie du cancer » et demanda l’autorisation de les lire à la séance du 14 février¹⁷⁷, l’Académie lui adressa une réponse négative afin d’éviter un « double emploi » avec la commission alors chargée d’examiner ses travaux. Mais une note interne à l’Académie indiqua également le peu de crédit accordée par certains de ses membres aux travaux de Doyen : « M. le Dr Doyen demande à nous lire en séance [...] seize cas [qui] démontreraient que ce microcoque est apte à reproduire les néoformations les plus variées [...]. Il semble que ce *Micrococcus* serait mieux nommé s’il s’appelait *omniformans* [à] l’énumération de ces propriétés si diverses ».¹⁷⁸ (le préfixe *omni* signifiant tout).

Suite à ce refus, Doyen chercha un autre moyen d’exposer ses travaux. C’est ainsi qu’il fit en mars 1905 une conférence, que nous avons déjà évoquée, dans la salle des fêtes du quotidien *Le Journal* (Figure 131). L’opposition avec l’Académie de Médecine est alors bien marquée : relatant cette conférence *Le Journal* titre que « l’éminent chirurgien fait aux médecins, invités du *Journal*, la communication que refusa d’entendre l’Académie de Médecine ».¹⁷⁹ La fracture est confirmée et, à partir de cette date, Doyen ne fera plus que de très rares communications à l’Académie de Médecine.¹⁸⁰



Figure 131 : Article publié en première page du Journal en mars 1905¹⁸¹
(Source : RetroNews)

Par ailleurs, lorsqu'en 1906 Delbet fonda avec Charles Bouchard et Henri de Rothschild l'Association française pour l'étude du cancer¹⁸², et que la même année Poirier organisa la *Première Conférence Internationale du Cancer* à Heidelberg¹⁸³, ces derniers s'opposèrent à la participation de Doyen au sein de celles-ci.

Toutefois, si Doyen n'obtint jamais aucune distinction officielle en France¹⁸⁴, il reçut davantage d'honneur à l'étranger. Il fut reconnu notamment pour son apport dans le domaine chirurgical et il fut nommé en 1897 Président d'honneur de la section de gynécologie du *XII^e Congrès International* de Moscou. Si en France, il ne put jamais être membre de la Société de Chirurgie de Paris, il fut membre associé étranger de la Société belge de Chirurgie, membre de la Société allemande de Chirurgie et membre de la Société de Gynécologie de Londres.¹⁸⁵ Il fut également nommé *Doctor of Laws* de l'Université d'Édimbourg en 1898, où son apport dans le domaine de la microbiologie fut souligné : « Autrefois professeur de chirurgie à Reims, le Dr Doyen a maintenant établi une clinique à Paris, où affluent les chirurgiens de toutes les parties du monde. Car il est réputé pour son habileté opératoire et pour l'ingéniosité de ses inventions, qui ont particulièrement diminué les risques des opérations sur les cavités abdominales, thoraciques et crâniennes. Il est également connu comme l'auteur de d'importants travaux en anatomie pathologique et en microbiologie. [...] Nous sommes fiers d'offrir à un représentant si distingué de la science chirurgicale en France la plus haute distinction dont nous disposons. »¹⁸⁶

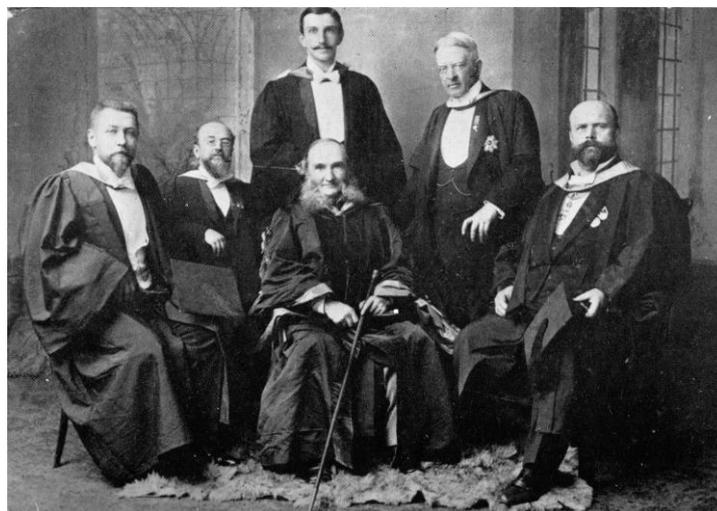


Figure 132 : Doyen (à g.) à l'Université d'Édimbourg en 1898 avec Alexander Simpson (au centre)¹⁸⁷
(Source : cliché de l'auteur)

Pour conclure, la crédibilité des travaux de microbiologie du docteur Doyen fut fragilisée, tout particulièrement en France, par son image controversée et la simplification de ses travaux véhiculées dans la presse grand public, au détriment du contenu et du sérieux de ses publications scientifiques. Ces éléments, ainsi que différentes polémiques, le desservirent. Il se retrouva petit à petit à l'écart de la Faculté et de l'Académie de Médecine, ce qui limita la diffusion et la considération apportée à ses travaux dans le milieu médical parisien.

9.3. L'influence des travaux de microbiologie du Dr Doyen

Après avoir étudié la renommée et la crédibilité qu'eurent les travaux du Dr Doyen, nous allons maintenant interroger leur impact réel dans le domaine de la microbiologie. Quels travaux Doyen a-t-il influencés ? Ses recherches ont-elles ouvert de nouvelles voies ou inspiré de nouvelles théories ?

Les travaux de Doyen ayant été largement diffusés, ils furent repris dans un grand nombre de communications médicales de l'époque, ce fut le cas par exemple en France pour ses travaux sur le choléra.¹⁸⁸ Il n'est pas possible de détailler ici l'ensemble des auteurs qui se sont basés sur les travaux de Doyen, tant son apport dans le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses a été riche et varié. Nous choisissons de détailler les travaux de ses contemporains pour la lutte contre le cancer qui furent inspirés par Doyen et plus particulièrement ceux concernant le *Micrococcus neoformans* (en dehors de ceux de ses élèves que nous avons déjà détaillés¹⁸⁹). Comme nous l'avons vu, suite aux divergences avec la Faculté et l'Académie de Médecine de Paris, l'influence des travaux de Doyen dans ce domaine se trouva plutôt à l'étranger.

L'annonce de la découverte de *Micrococcus neoformans* a suscité, en effet, à partir de 1905 de nombreux travaux sur ce sujet à travers le monde. Certaines études réfutaient alors les travaux de Doyen, alors que d'autres les confirmaient partiellement ou totalement. Plus qu'une simple vérification, certains auteurs poursuivirent au-delà et proposèrent des améliorations ou des variantes aux recherches de Doyen. Nous résumons ici ces principaux travaux en débutant par ceux qui ont infirmé les conclusions de Doyen.

En Angleterre, plusieurs auteurs s'intéressèrent au *Micrococcus neoformans*. Le 27 mars 1906, Alexander Paine (1866-1933) et David Morgan, travaillant au *Cancer Hospital* de Londres, publièrent les résultats de leurs travaux¹⁹⁰. Au cours d'essais de cultures de *Micrococcus neoformans* à partir de tumeurs, ils identifièrent le *Micrococcus neoformans* dans 11 cas sur 44 tumeurs examinées¹⁹¹, mais les inoculations réalisées sur des rats ne furent pas concluantes. Paine et Morgan testèrent également le sérum et le vaccin anti-néoplasique, fournis par Doyen lui-même, auprès de neuf patients.¹⁹² Aucun des neuf patients ne présenta après traitement d'amélioration notable.

Les travaux réalisés par Paine et Morgan furent cités à de nombreuses reprises en Angleterre comme étant la preuve de l'inefficacité du traitement de Doyen.¹⁹³ Sans préjuger de l'efficacité ou non du traitement de Doyen, cette conclusion des travaux de Paine et Morgan mérite d'être nuancée. En effet, Paine et Morgan choisirent de ne soumettre ces neuf patients qu'à des injections en s'écartant de la méthode de traitement du cancer préconisée par Doyen (combinant injections et intervention chirurgicale).¹⁹⁴ De plus, le peu de patients traités ne permit pas forcément d'obtenir un résultat représentatif, la méthode de Doyen ne donnant pas des résultats favorables dans la totalité des cas.¹⁹⁵

D'autres auteurs se sont opposés aux conclusions de Doyen. En 1907, Leonard Dudgeon (1876-1938) du *St Thomas' Hospital* de Londres, fit plusieurs études¹⁹⁶ sur le *Micrococcus neoformans* et conclut au contraire que le *Micrococcus neoformans* était très peu pathogène.¹⁹⁷ Puis en mai 1914, Edward Minett (1872-1935), faisant partie de l'équipe de Paine au *Cancer Hospital* de Londres, publia un article consacré au *Micrococcus neoformans*.¹⁹⁸ Il échangea également avec Doyen et Almroth Wright desquels il obtint également des cultures de *Micrococcus neoformans*.¹⁹⁹ Dans cet article, Minett conclut pour sa part que le *Micrococcus neoformans* était similaire au Staphylocoque blanc et que les essais de séro-diagnostic qu'il réalisa à partir du *Micrococcus neoformans* ne furent pas concluants.

À Varsovie (alors dans l'Empire russe), le Dr Leon Karwacki (1871-1942) fit des travaux sur les tumeurs en septembre 1905²⁰⁰. Il réalisa notamment des expériences sur le Sérum anti-néoplasique que le Dr Doyen eut la « gentillesse »²⁰¹ de lui envoyer et sur le rôle du *Micrococcus neoformans*. Sans aller jusqu'à réfuter les travaux de Doyen, Karwacki indiqua que le rôle du *Micrococcus neoformans* dans l'apparition des tumeurs malignes restait encore une hypothèse qui n'était pas suffisamment démontrée. Il proposa donc de supprimer le terme *neoformans* (créé par Doyen pour faire référence aux néoplasmes) et de renommer ce microbe en « *Micrococcus Doyeni* »²⁰², ce qui ne fut pas repris par la suite.

Les travaux de Doyen obtinrent également des confirmations partielles à travers le monde. En Colombie, Luciano Restrepo Isaza consacra sa thèse en 1905 à l'étude de *Micrococcus neoformans*²⁰³ (Figure 133). Il réalisa un grand nombre d'observations sur le *Micrococcus neoformans* de Doyen dont il identifia les caractéristiques spécifiques par comparaison avec un autre microbe, le *Proteococcus paludicus*²⁰⁴ (que le Dr Montoya y Florez (1867-1937) avait alors identifié comme pouvant être un microbe spécifique du paludisme en Colombie²⁰⁵).

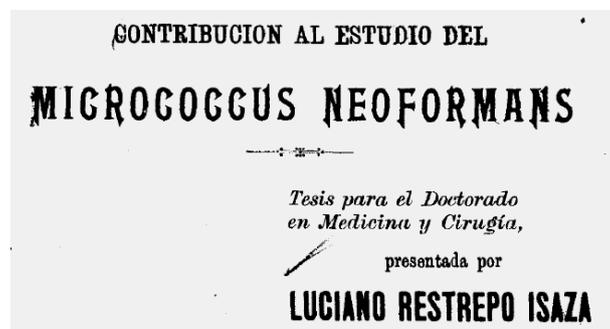


Figure 133 : Première page de la thèse de Luciano Restrepo Isaza²⁰⁶
(Source : Université d'Antioquia, Colombie)

Restrepo Isaza cultiva également le *Micrococcus neoformans* et réalisa ensuite des essais d'inoculation aux animaux. Il en conclut que le *Micrococcus neoformans* était bien un « agent producteur de tumeurs malignes et bénignes »²⁰⁷. Cependant, pour Restrepo Isaza ce microbe n'était pas unique et il en existait « différentes races pour les différentes classes de tumeurs »²⁰⁸. Enfin, il réalisa des essais de traitement avec des toxines obtenues à partir d'une culture de *Micrococcus neoformans* vieille d'un mois (par filtration puis stérilisation à 120 °C)²⁰⁹, sur les animaux et sur l'homme, mais sans avoir assez de recul pour pouvoir en juger les résultats. Doyen eut connaissance de ces travaux et publia une traduction partielle de cette thèse dans la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* de février 1906.²¹⁰

Quelques années plus tard, en 1912 aux États-Unis, James Ewing (1866-1943) confirma partiellement les travaux de Doyen en indiquant que les traitements contre le cancer à base de toxines de micro-organismes, et notamment du *Micrococcus neoformans* de Doyen, conduisaient souvent à la régression partielle de la tumeur, mais s'avéraient ensuite impuissants.²¹¹

Enfin, certains auteurs confirmèrent les travaux de Doyen et poursuivirent même au-delà. Ce fut le cas de Almroth Wright et de Scanes Spicer (1856-1925) du *Saint Mary Hospital* de Londres. Ils publièrent en juin 1906 le cas d'un cancer de la langue, du pharynx et des ganglions cervicaux²¹² pour lequel ils observèrent, après injections pendant dix semaines de vaccin à base de *Micrococcus neoformans*, de nettes améliorations. Après avoir réalisé un certain nombre de travaux complémentaires sur le *Micrococcus neoformans*, ils conclurent que ce microcoque devait être reconnu comme étant un des facteurs contribuant à l'apparition des tumeurs malignes.²¹³ Doyen publia une partie des travaux de Wright et Spicer dans la *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie* de décembre 1907.²¹⁴

Wright travailla de nombreuses années sur le *Micrococcus neoformans* et vint notamment rencontrer Doyen à Paris. Il fabriqua même, en 1909, son propre vaccin à base de *Micrococcus neoformans* qu'il commercialisera²¹⁵ (Figure 134). Il considéra alors le *Micrococcus neoformans*, « non comme l'agent causal du cancer, mais comme un agent infectieux secondaire ».²¹⁶

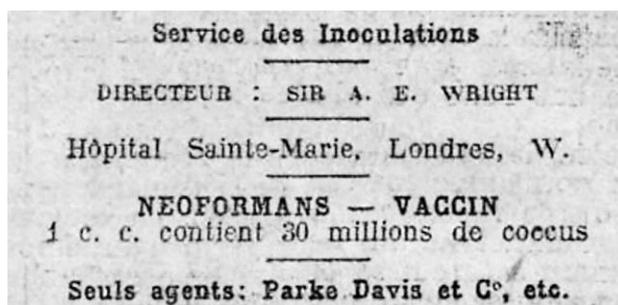


Figure 134 : Traduction de l'étiquette du vaccin développé par Wright²¹⁷
(Source : RetroNews)

Par ses propres théories mais également par les expériences qu'il a réalisées sur le *Micrococcus neoformans* de Doyen, Wright fut un grand défenseur de la théorie du renforcement de la phagocytose²¹⁸ ainsi que de la prévention et du traitement des maladies infectieuses par l'immunisation²¹⁹, jusqu'à son décès en 1947.

En avril 1906, les docteurs Jacobs (de Bruxelles) et Victor Geets (de Londres), qui étaient en relation avec Wright, firent également des recherches sur le *Micrococcus neoformans*.²²⁰ Ils indiquèrent tout d'abord que le sérum proposé par Doyen était peu concluant (comme Doyen s'en aperçut lui-même), mais qu'en revanche ses vaccins pouvaient donner de bons résultats. Tout comme Doyen, ils constatèrent une efficacité variable du vaccin selon les cas : sur 46 cas traités, ils constatèrent 7 cas de guérison (avérées sur plusieurs mois) et 12 cas d'amélioration.²²¹ Ils proposèrent même une nouvelle manière de préparer le vaccin de Doyen, à partir de cultures issues d'un même prélèvement et stérilisées à 60 °C.

L'ensemble des travaux que nous venons de décrire ne représentent que quelques-unes des études réalisées suite aux travaux de Doyen dans le domaine de la microbiologie. En particulier, l'annonce de la découverte du *Micrococcus neoformans* par Doyen a engendré à elle-seule, comme nous venons de

le voir, près de dix années de travaux à ce sujet à travers le monde (de 1905 à 1914). Il s'agit, à notre connaissance, de la première théorie sur l'origine bactérienne des cancers qui ait suscité autant d'intérêt.

Après le décès de Doyen en 1916, ses travaux de Doyen sur le cancer conservèrent également une certaine notoriété. Nous donnons quelques exemples de manière chronologique.

En 1921, un manuel de bactériologie publié à New York²²² citait, dans sa partie consacrée aux microcoques et streptocoques pathogènes, le *Micrococcus neoformans*.

En 1924, dans la seconde édition française de son ouvrage *Le Problème du cancer*, William Seaman Bainbridge (1870-1947), chirurgien américain, indiquait que le vaccin de Doyen contre le cancer, ainsi que celui développé par Jacobs et Geets à partir du *Micrococcus neoformans* étaient toujours en usage.²²³ Bainbridge mentionna également que les appareils conçus par Doyen pour l'électro-coagulation étaient toujours utilisés au *New-York Skin and Cancer Hospital* en 1921.²²⁴

En 1948, plus de trente ans après le décès de Doyen, le *Micrococcus neoformans* apparaissait encore dans le *Bergey's manual of determinative bacteriology* aux États-Unis²²⁵, mais les travaux de Doyen dans le domaine de la microbiologie et celui du traitement du cancer tombèrent dans l'oubli après cette date (et sans doute plus rapidement encore en France).

Pour conclure, nous pouvons nous demander si cet oubli fut volontaire ou involontaire. Il est probable qu'il s'agisse des deux. En effet, l'image controversée de Doyen, son isolement avec la Faculté de Médecine et l'annonce dans la presse de ses travaux contre le cancer et les maladies infectieuses comme étant des remèdes miracles, impactèrent sa crédibilité et favorisèrent le rejet en bloc de ses travaux et l'accélération de l'oubli.

De nos jours, il est admis que plus d'un cancer sur six qui survient dans le monde est d'origine infectieuse. Parmi les causes infectieuses reconnues, nous pouvons citer la bactérie *Helicobacter pylori* (cancer de l'estomac), les virus des hépatites B et C (cancer du foie), les papillomavirus (cancer du col l'utérus), le virus d'Epstein-Barr (cancers du naso-pharynx), le virus HTLV (leucémies et lymphomes) ou encore le virus HHV-8 (sarcome de Kaposi).²²⁶

Ainsi, avec la (re)découverte récente du rôle des bactéries dans certains cancers, les travaux de Doyen furent remis en lumière dans certaines publications scientifiques au cours de ces vingt dernières années.

Ainsi, en Angleterre, Milton Wainwright du département de biologie moléculaire et de biotechnologie de l'Université de Sheffield, fit au début des années 2000 plusieurs publications sur l'implication des staphylocoques dans les cas de cancer et mit en avant les travaux de Doyen à ce sujet.²²⁷

Une publication, parue en 2011 dans la revue de l'association espagnole de chirurgie, rappela que les bactéries furent les derniers micro-organismes dont le rôle dans certains cancers fut démontré et que les premiers travaux significatif d'isolement d'une bactérie dérivée d'une tumeur furent ceux effectués par Doyen.²²⁸ Enfin, Asmaa Faden dans une publication en 2016 dans le *Saudi Medical Journal* souligna également que Doyen fut un des premiers à étudier les liens possibles entre bactérie et cancer.²²⁹

10. Conclusion

L'œuvre du docteur Doyen (1859-1916) est très importante, tant il s'est intéressé à de très nombreux sujets. Nous avons choisi de laisser de côté l'ensemble de ses travaux majeurs, dans le domaine de la chirurgie, pour nous intéresser à ceux liés à la microbiologie, plus méconnus et qui firent davantage polémique.

Ces derniers se divisent en deux parties : d'une part, ses travaux de bactériologie qui furent en grande partie consacrés à l'étude des maladies infectieuses et à celles du cancer, et d'autre part, le développement de ses spécialités pharmaceutiques qui résultèrent de ses observations bactériologiques et de sa théorie relative au renforcement du système immunitaire. Nous ne rappelons ici que les points novateurs de ses travaux.

Dans le domaine de la bactériologie, Doyen fut parmi les premiers à étudier dès 1882 les staphylocoques. Il étudia également un grand nombre de maladies infectieuses dont l'origine bactérienne n'était pas encore démontrée. Il fut ainsi le premier à prouver en 1882 que la lymphangite était généralement due à des streptocoques, et en 1888 que la néphrite ascendante (inflammation du rein) suite à une cystite était due à des bacilles et à des microcoques. Mais Doyen fut surtout à l'origine de l'établissement du premier laboratoire de bactériologie en 1886 à Reims, sa ville natale, et contribua fortement au développement de la bactériologie dans cette ville.

Doyen n'a jamais cessé de s'intéresser à la bactériologie. Lors de la Première Guerre mondiale, il fut également parmi les premiers à effectuer des recherches bactériologiques approfondies sur les plaies de guerre. Il démontra notamment que la gangrène gazeuse était due à la présence d'une bactérie, le *Bacillus perfringens*. L'importance de ses travaux de bactériologie durant la Guerre, malgré ses différences avec la Faculté de Médecine, fut reconnue par tous. Il proposa des solutions afin d'améliorer, dès le début de la guerre, les soins apportés aux soldats blessés.

Dans le domaine de l'observation microscopique, il s'intéressa très tôt à la microphotographie et réalisa de très nombreux clichés avec le photographe François Rothier qui furent primés à plusieurs reprises. À partir de ces clichés, ils établirent l'un des premiers atlas de microbiologie en 1897. Poursuivant dans cette voie, il s'intéressa parmi les premiers à la photographie et à la cinématographie à l'ultra-microscope en développant ses propres installations. Il effectua également, dès l'apparition des premiers autochromes, des microphotographies en couleur (que ce soit au microscope ou à l'ultra-microscope).

Doyen se passionna pour l'étude du cancer et ne cessa de poursuivre ses recherches tout au long de sa carrière. Il fut l'un des premiers partisans de l'origine infectieuse de certains cancers, recherchant alors à développer des vaccins et d'autres modes de traitement. Il effectua ainsi, parmi les premiers en 1885, des recherches sur l'origine infectieuse des cancers (et déposa un pli cacheté en 1886). Ses travaux se poursuivirent par des essais d'inoculation aux animaux et il fit, suite à l'identification du *Micrococcus neoformans*, ses premiers essais de vaccination et d'immunothérapie chez l'homme à partir de 1901. Il proposa également l'une des premières méthodes de séro-diagnostic du cancer en 1905. Il aboutit finalement à une méthode de traitement du cancer combinant l'intervention

chirurgicale (il développa notamment une méthode d'électro-coagulation pour les cancers superficiels) et l'utilisation de spécialités pharmaceutiques (Cytolase et Leucolase) dont il fut rapporté qu'elle donna en particulier de bon résultats contre les cancers de l'estomac.

L'ensemble de ses études sur les maladies infectieuses l'amènèrent à développer sa propre théorie sur le renforcement des défenses immunitaires (reposant à la fois sur une hyperleucocytose et une hyperphagocytose). Ses travaux le conduisirent à développer progressivement différentes spécialités pharmaceutiques. Une poudre antiseptique (le Protéol), tout d'abord, pour les besoins opératoires, puis différents produits basés sur ses études sur la levure de bière. Ses spécialités pharmaceutiques (la Staphylase et le Sérum anti-staphylococciques) firent l'objet d'améliorations successives par Doyen et se diversifièrent pour s'étendre à différentes maladies infectieuses (développement de la Mycolysine et de ses dérivés). Doyen développa progressivement sa propre usine pharmaceutique pour assurer la production de certaines de ses spécialités.

Si Doyen jouissait d'une très grande notoriété de son vivant, en témoignent les nombreux articles qui lui furent dédiés à travers le monde (Angleterre, Italie, Espagne, Portugal, Allemagne, États-Unis, Russie, Brésil...), il fut tout aussi bien adoré et idolâtré, que critiqué et dédaigné par ses contemporains. Dans le domaine de la microbiologie, sa crédibilité fut en grande partie entachée, tout particulièrement en France, par son image controversée et les dérives de communication dans la presse.

Si en 2020 certains historiens de la médecine dépeignent encore les travaux de Doyen comme l'œuvre d'un escroc¹, cette analyse nous semble biaisée car basée majoritairement sur l'image caricaturale de Doyen véhiculée dans la presse de l'époque. L'analyse de ses écrits démontrent au contraire le sérieux de son œuvre et l'importance de ses recherches scientifiques. Cette image erronée était déjà présente en 1920, comme l'indiqua Spencer-Browne : « Je voudrais corriger une impression erronée qui prévaut concernant Doyen [...] au moment de sa mort, Doyen considérait le problème de l'origine du cancer comme non résolu. Ses recherches étaient continues sur le sujet, et bien que fortement entravées par la guerre, elles ne furent interrompues que par sa mort. »²

Dans le domaine de la microbiologie, le sérieux de l'œuvre de Doyen fut sans doute en partie oublié au profit des controverses. À la lumière de l'évolution des connaissances sur l'origine bactérienne des cancers, une réhabilitation récente de son œuvre commence à apparaître dans certaines publications scientifiques.

Pour conclure, Doyen peut ainsi être considéré comme un précurseur oublié en microbiologie. D'une part, il réalisa les premiers travaux significatifs d'isolement d'une bactérie à partir de tumeurs et qui eurent encore des échos plus de trente ans après son décès. Nous savons maintenant que plus d'un cancer sur six qui survient dans le monde est d'origine infectieuse³. D'autre part, ses essais de vaccination à base de *Micrococcus neoformans*, combinés à l'utilisation de la Mycolysine, peuvent s'interpréter comme des premiers essais de stimulation non spécifique du système immunitaire contre le cancer (immunothérapie). Cette méthode est notamment utilisée, de nos jours, pour le traitement des cancers de la vessie (en utilisant le bacille de Calmette et Guérin comme stimulant).

Une question reste encore en suspens quand nous examinons de nos jours l'œuvre de Doyen. La caractérisation actuelle du *Micrococcus neoformans* reste encore à établir. En effet, nous ne pouvons lui attribuer un caractère néoplasique, n'étant pas à lui seul responsable de tumeurs. Comment

dénommer alors ce microcoque ? Est-ce, contrairement aux observations de Doyen, un micro-organisme déjà identifié comme un staphylocoque blanc ou peut-être, comme le proposait Karwacki en 1905, une nouvelle espèce : un *Micrococcus Doyeni* ? Seule la redécouverte d'un flacon de Cytolase ou la réalisation d'essais de culture, en suivant les protocoles décrits par Doyen, pourraient permettre de répondre un jour à cette question.

Autorisations d'utilisation des figures

Pour toutes les figures identifiées Source : Archives INPI

« L'INPI met à disposition des informations publiques, librement réutilisables sous réserve d'éventuels droits de propriété intellectuelle de tiers. La mention de la source est toutefois d'usage pour toute reproduction. Nous vous prions donc d'indiquer, lors de chaque réutilisation de ces reproductions, pour tout produit, quel que soit le support matériel, que les documents publiés sont issus du fonds d'archives de l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) sous la forme suivante :

Source : archives INPI ou Source : archives Institut national de la propriété industrielle. »

Pour toutes les figures identifiées Source : Archives municipales et communautaires de Reims

« La réutilisation des archives publiques est libre et gratuite sous respect des conditions réglementaires (art. L.322-1 code des relations entre le public et l'administration) : Le lecteur peut reproduire, modifier, publier les documents sous condition de respecter leur intégrité et en précisant le service détenteur, la cote du document, si possible sa date, sous la forme suivante : Archives municipales et communautaires de Reims, 276W293, 1970. »

Pour toutes les figures identifiées Source : National Medical Library, Prague

Reproduction avec l'aimable autorisation de la Bibliothèque Nationale de Médecine de Prague (*National Medical Library* ou *Národní lékařská knihovna*, NLK).

Pour toutes les figures identifiées Source : BIU Santé Paris

Ces documents proviennent de la bibliothèque numérique *Medica* et sont sous Licence ouverte, permettant la réutilisation libre et gratuit des données, sous réserve d'en mentionner la provenance.

À l'exception des documents provenant de la collection Jean Doyen, répartie entre le Musée d'Histoire de la Médecine et la Bibliothèque de la BIU Santé Paris, et pour lesquels l'autorisation de réutilisation de ces documents dans le cadre de ce mémoire a été aimablement accordée par le Musée d'Histoire de la Médecine. Toute réutilisation est soumise à autorisation.

Ces documents sont accessibles en ligne via la banque d'images et de portraits la BIU Santé (Paris) : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/images/>.

Pour toutes les figures identifiées Source : cliché(s) / montage / réalisation de l'auteur

Documents photographiés ou réalisés par l'auteur de ce mémoire et dont la réutilisation est soumise à autorisation.

Pour toutes les figures identifiées **Source : gallica.bnf.fr / BnF**

« Les contenus accessibles sur le site Gallica sont pour la plupart des reproductions numériques d'œuvres tombées dans le domaine public provenant des collections de la BnF. Ces contenus sont considérés, en vertu du code des relations entre le public et l'administration, comme étant des informations publiques et leur réutilisation s'inscrit dans le cadre des dispositions prévues aux articles L. 321-1 à L. 327-1 de ce code. Dès lors :

- La réutilisation non commerciale de ces contenus est libre et gratuite dans le respect de la législation en vigueur et notamment du maintien de la mention de source des contenus telle que précisée ci-après : "Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France" ou "Source gallica.bnf.fr / BnF".
- Les chercheurs sont exonérés de toute redevance d'utilisation commerciale dans le cadre de leurs publications à caractère scientifique et académique. »

Pour toutes les figures identifiées **Source : Google Livres, domaine public**

« Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. [...] Nous vous demandons également de ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales. [...] Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse <http://books.google.com> . »

Pour toutes les figures identifiées **Source : IGN**

« Les photographies aériennes et les cartes téléchargeables sur le site remonterletemps.ign.fr sont librement réutilisables selon la licence ouverte v 2.0 Etalab. L'IGN concède ce droit non exclusif et gratuit de libre "Réutilisation" de l' "Information", sous réserve de mentionner sa paternité : Source IGN. »

Pour toutes les figures identifiées **Source : Newspapers**

Documents reproduits avec l'aimable autorisation de Newspapers.com. L'utilisation à des fins commerciales est interdite.

Pour toutes les figures identifiées **Source : RetroNews**

« Ce(s) documents est (sont) extrait(s) du Site RetroNews et est (sont) accessible(s) à l'adresse www.retronews.fr. Toute réutilisation de ce(s) document(s) doit s'inscrire dans les conditions d'abonnement prévues par le site RetroNews. »

Pour toutes les figures identifiées **Source : Université d'Antioquia, Colombie**

Document transmis et reproduit avec l'aimable autorisation de l'Université d'Antioquia, à Medellín en Colombie.

Bibliographie

Introduction

- 1 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 2 DESHAYES Dr., *Congrès international d'Hygiène et de Démographie* tenu à Londres du 10 au 17 août 1891, *Revue Sanitaire de la Province Salubrité-Hygiène-Assistance-Statistique, Organe des Sociétés d'Hygiène publique de Bordeaux et de Reims*, 15 septembre 1891, n° 186, page 131
- 3 REYNAUD François, HANSEN Willy, FRENEY Jean, *Dictionnaire des précurseurs en bactériologie*, Paris : Éditions ESKA, 2005, 249 p.
- 4 LAROUSSE Pierre, *Larousse universel en 2 volumes : nouveau dictionnaire encyclopédique, publié sous la direction de Claude Augé*, Paris : Larousse, 1922, 2 vol., 1292 p.
- 5 *Dictionnaire Larousse* [en ligne], s. d., Précurseur, Disponible sur : www.larousse.fr/dictionnaires/francais [consulté le 12 juin 2022]
- 6 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, Paris : A. Maloine, 1908, Tome Premier, p. 41
- 7 Photographie d'Eugène-Louis Doyen (1859-1916) par Sartony, 16 rue Duphot Paris, **collection de l'auteur**

1. La naissance de la microbiologie et son impact

- 1 *Dictionnaire Biographique de la Marne*, Paris : Henri Jouve Éditeur, 1893, Doyen-Doublé (Octave)
- 2 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, 1877-1885, Archives nationales (France), AJ 16 6864, 8 p.
- 3 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, *Pasteur L'Homme et le Savant*, Paris : Edition Tallandier, 2022, p. 29
- 4 DEDET Jean-Pierre, *La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes*, Paris : Dunod, 2007, p. 15
- 5 PASTEUR, Louis, Mémoire sur la fermentation appelée lactique, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, Paris, Tome 45, p. 913
- 6 PASTEUR Louis, *Sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère, examen de la doctrine des générations spontanées*, Leçon professée à la Société Chimique de Paris le 19 mai 1861, Paris, 1862, p. 35
- 7 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 8 LISTER Joseph, On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery, *The British Medical Journal*, 21 septembre 1867, p. 246 (traduit de l'anglais)
- 9 Id., p. 248 (traduit de l'anglais)
- 10 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 87
- 11 Ibid.
- 12 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, *op. cit.*, p. 75
- 13 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 12
- 14 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, *op. cit.*, p. 48
- 15 Id., p. 51
- 16 RAYER M., Inoculation du sang de rate, *Comptes rendus des séances et Mémoires de la Société de biologie*, 1850, tome II, p. 142
- 17 Id., p. 141-144
- 18 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 21
- 19 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 22
- 20 KOCH R., Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, 1877, Tome II, Volume 2, p. 277
- 21 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, *op. cit.*, p. 73

- 22 KOCH R., Verfahren zur Untersuchung zum Conserviren und Photographiren der Bacterien, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, 1877, Tome II, Volume 3, p. 399
- 23 Id., Photogramme nach der Natur von Dr Koch, Planche XVI
- 24 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, *op. cit.*, p. 75
- 25 SEDILLOT C., De l'influence des découvertes de M. Pasteur sur les progrès de la Chirurgie, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 1878, tome 86, séance du 11 mars 1878, p. 634
- 26 Ibid.
- 27 PASTEUR Louis, *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie*, lecture faite à l'Académie de médecine par M. Pasteur en son nom et au nom de MM. Joubert et Chamberland le 30 avril 1878, Paris : Masson, 1878, 23 p.
- 28 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 29 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 76
- 30 Id., p. 196
- 31 PASTEUR Louis, De l'extension de la théorie des germes à l'étiologie de quelques maladies communes, *Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 3 mai 1880*, tome 90, p. 1033-1044 (et également dans *Bulletin de l'Académie de médecine, séance du 4 mai 1880*, 2^e série, tome 9, p. 435-447)
- 32 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 236
- 33 CONTREPOIS Alain, *L'invention des maladies infectieuses*, Paris : Éditions des archives contemporaines, 2002, p. 103
- 34 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 10

2. Les études médicales d'Eugène Doyen (1877-1885)

- 1 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 9
- 2 Id., p. 13
- 3 DUMAS Georges, Histoire de l'enseignement des médecins, pharmaciens, sage-femmes et infirmières à Reims de 1800 à 1914, *Mémoires de la société d'agriculture, commerce, sciences et arts du département de la marne*, 1984, Tome XCIX, pp. 261-297
- 4 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 6
- 5 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 6 Programme des cours de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie pour l'année 1877-1878, Archives municipales et communautaires de Reims, Fonds des hôpitaux, 1877, cote FHC66
- 7 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, *op. cit.*
- 8 BÉLIARD Octave, Docteur Doyen, *Les Hommes du Jour*, 2^e Année, 11 décembre 1909, n° 99, n.p.
- 9 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, *op. cit.*
- 10 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, Thèse pour le doctorat en médecine, Paris : G. Masson, 1885, p. IX
- 11 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 7
- 12 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, *op. cit.*
- 13 La Lancette française Gazette des hôpitaux civils et militaires, 1880, Volume 53, Numéro 2, revue du 27 novembre 1880, p. 1103
- 14 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, *Fiche de scolarité des internes et externes en médecine, chirurgie et pharmacie de la faculté de Paris*, 1881-1885, Archives Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), 774FOSS/92/20
- 15 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, *op. cit.*
- 16 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, *op. cit.*, p. 41

- 17 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 7
- 18 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, 1907, Tome XXV, Librairie générale de droit et de jurisprudence, pp. 280-281
- 19 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 20 DOYEN E., ROUSSEL G., *Atlas de Microbiologie*, Paris : Rueff et Cie éditeurs, 1897, p. 340
- 21 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 22 Collections du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 1^{er} août 1900, n° 15, p. 173
- 23 *Congrès Français de Chirurgie*, 1891, Félix Alcan, p. 270
- 24 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 25 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 337
- 26 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine, 15 septembre 1911, n° 11, p. 603
- 27 DOYEN Eugène, Des altérations du système lymphatique ganglionnaire chez les enfants atteints de syphilis héréditaire, *Extrait des Archives générales de médecine (juin 1883)*, Paris : Asselin et Cie, 1883, p. 6
- 28 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, *op. cit.*
- 29 *Ibid.*
- 30 La Lancette française Gazette des hôpitaux civils et militaires, 1882, revue n° 2 du 5 janvier 1882, p.13
- 31 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, Paris : Masson et Cie, 1897, p. 29
- 32 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 33 DECHAMBRE Amédée, *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, Paris : G. Masson, 1884, Troisième série, tome 13
- 34 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 266
- 35 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 7
- 36 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 278
- 37 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 274-275
- 38 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 314
- 39 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 40 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 322
- 41 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 277
- 42 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 317
- 43 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 278
- 44 DOYEN E., ROUSSEL G., *op. cit.*, p. 263
- 45 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, *op. cit.*
- 46 Fiche matricule Eugène Doyen, Archives départementales de la Marne, 1 R 1048* n° 514, classe 1879, bureau de Reims
- 47 Fiche matricule Eugène Doyen, *op. cit.*
- 48 BESANÇON Julien, *La Pie Borgne*, Docteur Besançon, Paris : La Clé d'Or, 1948, pp.75-76
- 49 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, *op. cit.*, pp. 280-281
- 50 *Ibid.*
- 51 CONTREPOIS Alain, *op. cit.*, p. 254
- 52 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, *op. cit.*, p. 39
- 53 DIDIER Robert, Le docteur Doyen chirurgien de la Belle Époque, Paris : Maloine, 1961, p. 18
- 54 *Ibid.*
- 55 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, *op. cit.*, p. 39
- 56 DIDIER Robert, *op. cit.*, p. 19-20
- 57 DOYEN Eugène, Le traitement antiseptique des plaies chirurgicales et le pansement à l'iodoforme dans les cliniques allemandes, *Revue de Chirurgie*, Paris : Félix Alcan, 1884, p. 54
- 58 DIDIER Robert, *op. cit.*, p. 20

- 59 DOYEN Eugène, Le traitement antiseptique des plaies chirurgicales et le pansement à l'iodoforme dans les cliniques allemandes, op. cit., p. 52
- 60 Id., p. 46
- 61 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 22
- 62 DOYEN Eugène, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Collection du professeur Maurice Chevassu, Ms 905 (1776), Médecine VI, n° 36
- 63 DOYEN Eugène, *Lettre d'excuses adressée à Léon Labbé, 11 décembre 1883*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Collection du professeur Maurice Chevassu, Ms 905 (1776), Médecine VI, n° 36 L
- 64 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, op. cit.
- 65 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 278
- 66 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 9
- 67 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 284
- 68 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 284
- 69 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. VII
- 70 LEMÂÎTRE JULES, Les contemporains, études et portraits littéraires, 1899, septième série, p. 219
- 71 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, op. cit.
- 72 DIDIER Robert, op. cit., p. 18
- 73 *La Lancette française Gazette des hôpitaux civils et militaires*, 6 janvier 1885, n° 2, p. 11
- 74 *Le Phare de la Loire*, 14 juin 1882, p. 3
- 75 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 6
- 76 KOCH R., Die Ätiologie der Tuberkulose, *Berliner klinische Wochenschrift*, Berlin : Verlag von August Hirschwald, 10. April 1882, n° 15
- 77 Bulletins de la Société anatomique de Paris, Paris : Adrien Delahaye et E. Lecrosnier, 1882, tome VII, Séances des 13 et 27 octobre 1882, p. 436 et p. 461
- 78 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 7
- 79 CONTREPOIS Alain, op. cit., p. 103
- 80 CORNIL Victor, Leçons sur l'anatomie pathologique des métrites, des salpingites et des cancers de l'utérus faites à l'hôtel-Dieu, Paris : Félix Alcan, 1889
- 81 DIDIER Robert, op. cit., p. 16
- 82 A.-V. Cornil 1837-1908, Évreux : Imprimerie Ch. Hérissey et fils, s.d., **collection de l'auteur**
- 83 DEDET Jean-Pierre, op. cit., p. 36
- 84 KOCH R., Premier rapport en date du 17 septembre 1883 (Alexandrie), *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 1883, Volume 9, p. 615
- 85 *Archives de physiologie normale et pathologique*, 15 mai 1884, p. 387
- 86 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 89
- 87 KOCH R., Quatrième rapport (Calcutta) du 16 décembre 1883, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 24 janvier 1884, Volume 10, p. 63
- 88 KOCH R., Cinquième rapport (Calcutta) du 7 janvier 1884 (Fünfter Bericht des Leiters der Deutschen wissenschaftsjahresschrift lichen Commission zur Erforschung der Cholera), *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 14 février 1884, Volume 10, p. 111
- 89 KOCH R., Sixième rapport (Calcutta) du 2 février 1884, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 20 mars 1884, Volume 10, p. 191
- 90 Ibid.
- 91 KOCH R., Septième rapport (Calcutta) du 4 mars 1884, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 3 avril 1884, Volume 10, p. 221
- 92 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 1

- 93 GALLIARD L., *Le Choléra*, Paris : Rueff et Cie, 1894, p. 16
- 94 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 7
- 95 DOYEN Eugène, Planche VII, *Archives de physiologie normale et pathologique*, Paris :G. Masson, 1885, tome VI
- 96 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 8
- 97 DOYEN Eugène, Recherches sur la présence de bactéries dans les viscères des cholériques, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, Paris : G. Masson, 1884, tome premier, séance du 13 décembre 1884, p. 718
- 98 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, op. cit., p. 41
- 99 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 8
- 100 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., pp. 280-281
- 101 DOYEN Eugène, Titres scientifiques du Dr E. Doyen candidat à la chaire de gynécologie, Paris : Imprimerie de la Cour d'Appel, 1899, p. 4
- 102 CONTREPOIS Alain, op. cit., p. 137
- 103 *Congrès Français de Chirurgie*, Paris : Félix Alcan, 1891, 2^e session, page 270
- 104 REYNAUD François, HANSEN Willy, FRENEY Jean, *Dictionnaire des précurseurs en bactériologie*, Paris : Éditions ESKA, 2005, p. 18
- 105 CORNIL A.-V., BABEȘ V., Les bactéries et leur rôle dans l'anatomie et l'histologie pathologiques des maladies infectieuses, Paris : Félix Alcan, 1886, deuxième édition revue et augmentée, p. 545
- 106 DOYEN Eugène, Le bacille virgule du choléra asiatique, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1885, Séance du 27 juin, p. 422
- 107 CORNIL A.-V., BABEȘ V., op. cit., pp. 573-574
- 108 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 10
- 109 Id., p. 18
- 110 BROUARDEL, CHARRIN, ALBARRAN, Rapport sur les essais de vaccination cholérique, Paris : G. Masson, 1885, p. 5
- 111 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. XII
- 112 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit., 1885, séance du 19 juin 1885, p. 313
- 113 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 9
- 114 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit., 1885, tome X, séance du 19 juin 1885, p. 311
- 115 Id., p. 316
- 116 Id., p. 314
- 117 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 44
- 118 DOYEN Eugène, Le bacille virgule du choléra asiatique, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., Séance du 27 juin, p. 421
- 119 Ibid.
- 120 *Centralblatt für klinische Medizin*, 1885, Leipzig : Breitkopf & Härtel, No. 43, p. 724
- 121 DOYEN Eugène, Le bacille virgule du choléra asiatique, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1885, Séance du 27 juin, p. 422
- 122 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit., 1885, tome X, séance du 19 juin 1885, pp. 318-319
- 123 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 31
- 124 CORNIL A.-V., BABEȘ V., op. cit., p. 564
- 125 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris : G. Masson, Tome XIV, 1885, p. 935
- 126 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit.
- 127 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, op. cit.
- 128 DOYEN Louis Eugène, Fiche de scolarité APHP, op. cit.
- 129 DOYEN Louis Eugène, Dossier de scolarité à la Faculté de Médecine de Paris, op. cit.
- 130 *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 15 janvier 1886, n° 3, p. 47

- 131 FERRAN J., Sur l'action pathogène et prophylactique du *bacillus virgule*, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1885, tome 100, séance du 13 avril 1885, p. 959
- 132 DOYEN Eugène, *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique*, op. cit., p. 53
- 133 *L'Indépendant rémois*, 1 août 1891, p. 3
- 134 DIDIER Robert, op. cit., p. 22
- 135 CORNIL A.-V., BABEŞ V., op. cit., p. 497 (Bacilles de la fièvre typhoïde dans la rate)

3. Le Dr Doyen et la bactériologie à Reims (1885-1895)

- 1 *Bulletin Administratif du ministère de l'instruction publique*, Paris : Imprimerie Nationale, 1885, n° 676 du 28 novembre 1885, p. 1044
- 2 *Bulletin Administratif du ministère de l'instruction publique*, Paris : Imprimerie Nationale, 1886, tome XI, n° 711 du 31 juillet 1886, p. 133
- 3 ROUSSEL Georges, Discours du 14 juillet 1928, *Union médicale et scientifique du Nord-Est*, Reims : Libraire Matot-Braine, 1928, pp. 125-128
- 4 *L'Indépendant rémois*, 19 février 1886, p. 2
- 5 *L'Indépendant rémois*, 20 février 1886, p. 2
- 6 *L'Indépendant rémois*, 13 mars 1886, p. 1
- 7 *L'Indépendant rémois*, 12 mars 1886, p. 2
- 8 DOYEN Eugène, Les microbes et les maladies infectieuses, *Union médicale et Scientifique du Nord-Est*, Reims, 1886, p. 74
- 9 HENRIOT Henri, *Situation de l'hygiène et de l'assistance publique à Reims*, Reims : Matot-Braine, 1882
- 10 VALLIN E., L'épuration des eaux d'égout et l'hygiène à Reims, *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, Paris : Masson, 1896, Volume 18, pp. 672-673
- 11 Arrêté municipal du 1^{er} avril 1882, *Recueil des Travaux du Comité Consultatif D'Hygiène Publique de France et des actes officiels de l'administration sanitaire*, Paris : Imprimerie Nationale, 1896, Tome Quinzième Année 1885, pp. 221-224
- 12 *Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences, Reims en 1907*, Reims : Matot-Braine, 1907, p. 575
- 13 *Délibérations du conseil municipal de la Ville de Reims*, Reims : J. Justinart, 1882, séance du 18 février 1882, p. 36
- 14 Id., séance du 6 novembre 1882, pp. 157-158
- 15 *Délibérations du conseil municipal de la Ville de Reims*, Reims : J. Justinart, 1885, séance du 18 avril 1895, pp. 167-168
- 16 Association amicale des Anciens Élèves du Lycée de Reims, *Annuaire de la Guerre*, Reims : Matot-Braine, 1920, p. 77
- 17 DOYEN Eugène, Les maladies infectieuses dans leurs rapports avec la chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1913, n° 12, p. 249
- 18 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 9
- 19 *Le Figaro*, 10 juillet 1891, p. 1
- 20 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., pp. 280-281
- 21 HOËL Henri, Rapport annuel du bureau d'hygiène et de statistique de la ville de Reims, *Annales d'hygiène publique et de médecine Légale*, Paris : Librairie J-B Baillière et Fils, 1889, tome XXII, p. 198
- 22 *Délibérations du conseil municipal de la Ville de Reims*, Reims : J. Justinart, 1885, séance du 18 avril 1895, pp. 167-168
- 23 Dictionnaire Biographique de la Marne, op. cit.
- 24 DOYEN Eugène, Les maladies infectieuses dans leurs rapports avec la chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1913, n° 12, p. 249

- 25 DOYEN Eugène, LAJOUX Henri, Épidémie de fièvre typhoïde de Pontfaverger, examen de l'eau des puits contaminés, *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1890, Volume 12, pp. 354-355
- 26 DOYEN Eugène, Épidémie de fièvre typhoïde à Pontfaverger, *Gazette des hôpitaux civils et militaires (Lancette française)*, 1890, Volume 63, n 1, p. 233
- 27 DOYEN Eugène, LAJOUX Henri, Épidémie de fièvre typhoïde de Pontfaverger, examen de l'eau des puits contaminés, *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1890, Volume 12, p. 355, Disponible sur : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?90113x1890x12>
- 28 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1890, tome XXIII, séance du 25 février 1890, p. 275
- 29 Service des épidémies, *L'Union médicale, journal des intérêts scientifiques et pratiques, moraux et professionnels du corps médical*, 1890, tome II, p. 897
- 30 *La Croix*, 14 avril 1891, p. 1
- 31 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 45
- 32 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 54
- 33 *Le Figaro*, 10 juillet 1891, p. 1
- 34 *La France médicale*, 13 janvier 1893, p. 30
- 35 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 52
- 36 *La France médicale*, 13 janvier 1893, p. 30
- 37 GOSSET Pol, Les Médecins et les Chirurgiens Rémois du XIX siècle, *Travaux de l'Académie Nationale de Reims*, Reims : P. Anciaux Imprimeur, 1928, 143^e volume, p. 289
- 38 *Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences, Reims en 1907*, op. cit., p. 587
- 39 VALLIN E., L'épuration des eaux d'égout et l'hygiène à Reims, *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1896, Volume 18, p. 673
- 40 *Le Gueux de Saint-Quentin et de l'Aisne*, 25 novembre 1896, p. 1
- 41 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1888, tome XIX, séance du 13 mars 1888, p. 395
- 42 Dictionnaire Biographique de la Marne, op. cit., Doyen-Doublié (Eugène)
- 43 HARDY, Observations à l'occasion du procès-verbal Sur la fièvre puerpérale et l'érysipèle, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1888, tome XIX, séance du 5 juin 1888, p. 756
- 44 Collections du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 1^{er} août 1900, n° 15, p. 173
- 45 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1885, tome X, séance du 19 juin 1885, p. 310
- 46 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1888, tome II, p. 785
- 47 GRAM H. C., Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt-und Trockenproeparaten, *Fortschritte der Medicin*, 15 mars 1884 n° 6
- 48 *Revue de Sciences médicales en France et à l'étranger*, Paris : G. Masson, 1885, tome XXV, p. 49
- 49 DOYEN Eugène, La néphrite bactérienne ascendante, *Journal des connaissances médicales*, Paris : Imprimerie A. Lanier & ses fils, 1888, 23 août 1888, p. 266
- 50 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 279
- 51 Ibid.
- 52 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1889, tome XXI, séance du 2 avril 1889, p. 489
- 53 Ibid.
- 54 DOYEN Eugène, Les bactéries de l'urine, *Journal des connaissances médicales pratiques et de pharmacologie*, op. cit., 1889, n° 14, revue du 4 avril 1889, pp. 106-108
- 55 CORNIL A.-V., BABEŞ V., Les bactéries et leur rôle dans l'anatomie et l'histologie pathologiques des maladies infectieuses, Paris : Félix Alcan, 1890, troisième édition refondue et augmentée, tome premier, pp. 523-525
- 56 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine, 15 septembre 1911, n° 11, p. 603
- 57 ROUSSEL Georges, *De l'Actinomycose chez l'homme en France, deux nouvelles observations*, Paris : G. Steinhil, 1891
- 58 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1891, tome XXV, séance du 31 mars 1891, p. 549
- 59 *Congrès Français de Chirurgie, Procès-verbaux, mémoires et Discussions*, Paris : Félix Alcan, 1891, p. 463

- 60 *Transactions of the Seventh International Congress of Hygiene and Demography*, London : Eyre and Spottiswoode, 1892, Volume III, Section III, p. 197
- 61 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine, 15 septembre 1911, n° 11, p. 603

4. La photographie et le cinématographe appliqués à la microbiologie

- 1 *Le Journal*, 2 janvier 1914, p. 7
- 2 LEFEBVRE Thierry, *La Chair et le Celluloïd Le cinéma chirurgical du docteur Doyen*, Brionne : Jean Doyen éditeur, 2004, 144 p.
- 3 LONDE Albert, *La photographie médicale, application aux sciences médicales et physiologiques*, Paris : Gauthier-Villars et Fils, 1893, 220 p.
- 4 *L'Indépendant rémois*, 21 août 1890, p. 3
- 5 DOYEN Eugène, Les bactéries de l'urine, *Journal des connaissances médicales pratiques et de pharmacologie*, op. cit., 1889, n° 14, revue du 4 avril 1889, pp. 106-108
- 6 DOYEN Eugène, Les Bactéries de l'urine, *Annales de micrographie spécialement consacrées à la bactériologie aux protophytes et aux protozoaires*, Paris : Georges Carré Éditeur, Tome premier 1888-1889, p. 379
- 7 Dictionnaire Biographique de la Marne, op. cit., Doyen-Doublié (Eugène)
- 8 Ibid.
- 9 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1891, tome XXV, séance du 31 mars 1891, p. 549
- 10 *Le Soleil*, 2 avril 1891, p. 2
- 11 Dictionnaire Biographique de la Marne, op. cit., Doyen-Doublié (Eugène)
- 12 *Paris-Photographe Revue mensuelle illustrée*, Paris : Office général de photographie, 1891, Volume 1, n° 2 du 25 mai 1891, p. 80
- 13 *L'Indépendant rémois*, 5 mars 1892, pp. 2-3
- 14 *Paris-Photographe Revue mensuelle illustrée*, Paris : Office général de photographie, 1892, n° 7 du 30 juillet 1892, p. 316
- 15 *Figaro Photographe : supplément du Figaro*, Paris : Le Figaro Éditeur, 1892, p. 39
- 16 Dictionnaire Biographique de la Marne, op. cit., Doyen-Doublié (Eugène)
- 17 NIEWENGLOWSKI G.-H., REYNER A., *La photographie en 1892*, Paris : Ch. Menel Éditeur, 1893, pp. 23-24
- 18 *Figaro Photographe : supplément du Figaro*, op. cit.
- 19 *Journal de Monaco*, 9 août 1892, p. 1
- 20 *L'Indépendant rémois*, 5 avril 1893, p. 3
- 21 LONDE Albert, op. cit., p. 2
- 22 LONDE Albert, op. cit., pp. 166-167
- 23 *Figaro Photographe : supplément du Figaro*, op. cit.
- 24 Verso d'une photographie de F. Rothier, **collection de l'auteur**
- 25 *L'Indépendant rémois*, 25 octobre 1894, p. 2
- 26 *Lyon-Exposition*, 6 octobre 1894, p. 2
- 27 *L'Indépendant rémois*, 30 octobre 1895, p. 2
- 28 *L'Indépendant rémois*, 30 juin 1895, p. 2
- 29 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., 388 p.
- 30 CORNIL Victor, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1897, tome 37, p. 590
- 31 *Le Public*, 17 juin 1897, p. 2
- 32 *Le Figaro*, 11 juin 1897 p. 5
- 33 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 198 (Figure 331 levure), p. 152 (Figure 275 actinomycose), p. 271 (Figure 421 staphylocoque doré), p. 302 (Figure 459 *Micrococcus ruber agilis*)
- 34 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 3
- 35 *L'Indépendant rémois*, 9 septembre 1897, p. 3
- 36 *L'Indépendant rémois*, 24 avril 1891, p. 3

- 37 *La bière et les boissons fermentées*, 1893, p. 121, mentionné dans : *Annales de micrographie*, Paris : Georges Carré Éditeur, 1895, Tome septième, p. 43
- 38 *L'Indépendant rémois*, 20 avril 1895, p. 3
- 39 *L'Indépendant rémois*, 22 août 1902, p. 3
- 40 Id., p. 5
- 41 Id., p. 3
- 42 Id., p. 7
- 43 Id., p. 20
- 44 Id., p. 104 et p. 172
- 45 Id., p. 33
- 46 Id., p. 124
- 47 Id., p. 143 (Figure 262 Cornil), p. 170 (Figure 303 Nocard), p. 364 (Figure 538 Leroux), p. 45 (Figure 64 Sabouraud)
- 48 SIEDENTOPF H., ZSIGMONDY R., *Über Sichtbarmachung und Größenbestimmung ultramikroskopischer Teilchen, mit besonderer Anwendung auf Goldrubingläser*, *Annalen der Physik*, 1902, t. X, pp. 1-39
- 49 MACÉ Eugène, *Traité pratique de bactériologie*, Paris : Baillière et fils, 1912, p. 187
- 50 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 6
- 51 GASTOU Paul, *L'Ultra-Microscope dans le Diagnostic Clinique et les Recherches de Laboratoire*, Paris : J.B Baillière et Fils, 1910, p. 9
- 52 ZSIGMONDY R., *Zur Erkenntnis der Kolloide, über irreversible Hydrosol und Ultramikroskopie*, Jena : Gustav Fischer, 1905, p. 80
- 53 Id., p. 84
- 54 COTTON A., MOUTON H., *Les Ultra-microscopes et les objets ultramikroskopiques*, Paris : Masson et Cie, 1906
- 55 CHEVROTON L., HENRI V. MAYER A., *Rapport sur une mission scientifique à Iéna*, *Nouvelles archives des missions scientifiques*, Paris : Imprimerie Nationale, 1908, tome 17, p. 1
- 56 Id., p. 73
- 57 MAYER André, *Études ultramikroskopiques sur les colloïdes*, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1907, tome second, séance du 20 juillet 1907, p. 184
- 58 Id., séance du 30 novembre 1907, p. 553
- 59 DIDIER Robert, op. cit., pp. 126 -127
- 60 DIDIER Robert, op. cit., p. 126
- 61 DIDIER Robert, op. cit., p. 127
- 62 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, Pli cacheté n° 7452 déposé le 24 février 1909 et *Contribution à la biologie des cellules du sang*, Pli cacheté n° 7470 déposé le 6 avril 1909, *Archives de l'Académie des Sciences*
- 63 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, op. cit.
- 64 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, op. cit., et *Contribution à la biologie des cellules du sang*, op. cit.
- 65 *Le Journal*, 2 novembre 1909, p. 3
- 66 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, op. cit.
- 67 GASTOU Paul, op. cit., p. 13
- 68 DOYEN Eugène, *La Photographie instantanée et la cinématographie à l'ultra-microscope*, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, novembre 1909, n° 11, p. 218
- 69 Ibid.
- 70 *Système de photomicroscopie avec chambre à soufflet à l'Institut Doyen*, s.d., BIU Santé (Paris), Collection Jean Doyen, www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?20037
- 71 *Photomicroscopie ou cinémato-microscopie à l'Institut Doyen*, s.d., BIU Santé (Paris), Collection Jean Doyen, <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?20038>
- 72 DOYEN Eugène, *La Photographie instantanée et la cinématographie à l'ultra-microscope*, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, novembre 1909, n° 11, p. 218

- 73 Ibid.
- 74 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, op. cit., p. 2
- 75 DOYEN Eugène, La Photographie instantanée et la cinématographie à l'ultra-microscope, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, novembre 1909, n° 11, p. 217
- 76 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 2
- 77 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 116
- 78 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 284
- 79 DOYEN Eugène, *Biologie des phagocytes*, op. cit., p. 2
- 80 DOYEN Eugène, La Photographie instantanée et la cinématographie à l'ultra-microscope, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, novembre 1909, n° 11, p. 218
- 81 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 132
- 82 *Le Journal*, 2 novembre 1909, p. 3
- 83 Ibid.
- 84 *Le Journal*, 2 novembre 1909, p. 3
- 85 DOYEN Eugène, *L'enseignement de la Technique Opératoire par Les Projections Animées*, Paris : Société Générale des Cinématographes Éclipse, s.d., p. IV
- 86 COMANDON J., Cinématographie à l'ultra-microscope de microbes vivants et de particules mobiles, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1909, tome 149, p. 938
- 87 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine, 15 février 1911, n° 4, p. 231
- 88 Ibid.
- 89 *Laboratoire photographie*, Musée d'Histoire de la Médecine, Collection Jean Doyen, Plaque de verre (24x18 cm), 2002.1.65
- 90 DOYEN Eugène, Dans les Abîmes de l'invisible par le Dr Doyen, *Je sais Tout*, 15 janvier 1911, p. 69
- 91 CLAIN Richard, Doyen et son œuvre, *Le Gaulois du Dimanche*, 27-28 mai 1911, n° 141, p. 16
- 92 DOYEN Eugène, Dans les Abîmes de l'invisible par le Dr Doyen, *Je sais Tout*, op. cit.
- 93 CLAIN Richard, Doyen et son œuvre, *Le Gaulois du Dimanche*, op. cit.
- 94 DOYEN Eugène, Dans les Abîmes de l'invisible par le Dr Doyen, op. cit., p. 71
- 95 Id., p. 77
- 96 Id., p. 78
- 97 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine, 15 février 1911, n° 4, p. 231
- 98 DOYEN Eugène, Dans les Abîmes de l'invisible par le Dr Doyen, op. cit., pp. 72-73
- 99 Id., p. 73
- 100 Id., p. 75
- 101 Id., pp. 73-74
- 102 Id., p. 74
- 103 Id., p. 76

5. Les travaux du Dr Doyen sur l'origine infectieuse des cancers

- 1 PINNEL Patrice, *Naissance d'un fléau, Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, Paris : Métailié, 1992, p. 47
- 2 LEDOUX-LEBARD Auguste, *Le cancer maladie parasitaire (extrait des Archives générales de médecine, numéro d'avril 1885)*, Paris : Asselin et Houzeau, 1885, p. 4
- 3 VERNEUIL, Note de M. Nepveu, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1888, tome 106, p. 1303
- 4 GUTTERIDGE Richard Sandon, On the distribution and germ origin of cancer, *The Lancet*, Londres, 1882, tome 2, revue du 2 décembre 1882, p. 961 (traduit de l'anglais)

- 5 BUTLIN Henry Trentham, Malignant tumours and parasitism, *The British Medical Journal*, 1884, tome 1, revue du 12 janvier 1884, pp. 45-46
- 6 Id., p. 46
- 7 LEDOUX-LEBARD Auguste, op. cit., p. 28
- 8 FABRE Jean, *De la contagion du cancer*, Paris : Baillière et Fils, 1892, pp. 63-64
- 9 VERNEUIL, op. cit., p. 1303
- 10 DOYEN Eugène, Quelques points nouveaux de l'Anatomie Pathologiques des tumeurs, Enveloppe du pli cacheté no 4081 déposé le 15 août 1886, Archives de l'Académie des Sciences, Séance du 22 février 1904 (contenu du pli emprunté par le Dr Guyon et non restitué, mais reproduit dans DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., pp. 174-180)
- 11 CAZIN Maurice, La théorie parasitaire du cancer, *Archives générales de médecine*, Paris : Asselin et Houzeau, 1892, Volume I, p. 71
- 12 RAPPIN Dr, Sur le microbe du carcinome, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1887, tome quatrième, pp. 756-758
- 13 SCHEURLLEN, Die Aetiologie des Carcinoms, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1887, n° 48, 1er décembre 1887, p. 1033
- 14 VAN ERMENGEM, *Étiologie du cancer, le bacille de Scheurlen*, *Annales de la Société Belge de microscopie*, Bruxelles : A. Manceaux, 1887-1888, tome XIV, pp. 92-95
- 15 ROSENTHAL J., Untersuchungen über das Vorkommen von Mikroorganismen in Geschwülsten, namentlich Carcinomen, mit besondere Berücksichtigung des Scheurlen'schen Carcinombacillus, *Zeitschrift für Hygiene*, Leipzig : Von Veit & Comp, Fünfter Band, 1889, pp. 161-172
- 16 DOMINGOS FREIRE, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Leipzig-Berlin : Georg Thieme, 1888, n° 1 du 5 janvier 1888, pp. 14-15
- 17 SCHILL, Über den regelmässigen Befund von Doppelpunktstäbchen im carcinomatösen und sarcomatösen Geweben, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1887, n° 48 du 1 décembre 1887, p. 1034
- 18 BALANCE Charles A., SHATTOCK Samuel G., Cultivation-experiments with new growths and normal tissues, together with remarks on the parasitic theory of cancer, *Transactions of the Pathological Society of London*, London : Smith Elder & Cie, 1887, volume 38, pp. 412-438
- 19 FRANCKE Carl, Über Aetiologie und Diagnose vom Sarkom and Carcinom, *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1888, n° 4 du 24 janvier 1888, pp. 57-58
- 20 *Index-catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office, United states Army, Authors and subjects*, Washington : Government printing office, 1898, Série 2, Volume III, pp. 119-122
- 21 Ibid.
- 22 ROGER Henri, *Nouveau traité de médecine*, Paris : Masson, 1920, p. 357
- 23 TROUËSSARD Edouard-Louis, *Les microbes, les ferments et les moisissures*, Paris : Félix Alcan, p. 283
- 24 DOYEN Eugène, *Le cancer*, Paris : Libraire Universelle et Librairie A. Maloine, 1909, p. 174
- 25 DOYEN Eugène, Quelques points nouveaux de l'Anatomie Pathologiques des tumeurs, Enveloppe du pli cacheté n° 4081 déposé le 15 août 1886, Archives de l'Académie des Sciences, Séance du 22 février 1904 (contenu du pli emprunté par le Dr Guyon et non restitué, mais reproduit dans DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., pp. 174-180)
- 26 Ibid.
- 27 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 175
- 28 Id., p. 175
- 29 Id., p. 178
- 30 Id., p. 177
- 31 Id., p. 179
- 32 Id., p. 180
- 33 DOYEN Eugène, *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*, Pli cacheté du 25 novembre 1901 ouvert le 24 décembre 1901, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoire 1901 n° 28a

- 34 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12, article du 17 décembre 1901, p. 112
- 35 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 252
- 36 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12, article du 17 décembre 1901, p. 114
- 37 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, Paris : Schleicher frères et Cie, 1903, p. 18
- 38 Id., 48 p.
- 39 Id, p. 47
- 40 Id., p. 7 (figure 6) et p. 9 (figure 8)
- 41 DOYEN Eugène, Dans les Abîmes de l'invisible par le Dr Doyen, op. cit., p. 72
- 42 CALMETTE A., *Lettre du 12 juillet 1902*, Musée d'histoire de la Médecine, Collection Jean Doyen, plaque de verre 2002 1 61
- 43 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., pp. 6-8
- 44 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12
- 45 DOYEN Eugène, Der Mikroococcus neoformans und die Behandlung des Krebses, *Centralblatt für Chirurgie*, 1902, Leipzig : Breitkopf & Härtel, 29e année, Beilage zum Centralblatt für Chirurgie 1902 no. 26, pp. 19-21
- 46 DOYEN Eugène, *Quelques points nouveaux de l'Anatomie Pathologiques des tumeurs*, op. cit.
- 47 DOYEN Eugène, *Traitement du cancer Communication à l'Académie de Médecine février 1904*, déposé le 26 janvier 1904, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, liasse n° 298, mémoire 1904 n° 35
- 48 DOYEN Eugène, *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*, op. cit.
- 49 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1906, tome VIII, p. 40
- 50 DOYEN Eugène, *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*, Pli cacheté du 25 novembre 1901, op. cit.
- 51 DOYEN Eugène, *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*, op. cit.
- 52 Ibid.
- 53 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 15
- 54 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 48
- 55 CALMETTE A., *Lettre du 12 juillet 1902*, Musée d'histoire de la Médecine, Collection Jean Doyen, plaque de verre 2002 1 61
- 56 Ibid.
- 57 *Le Rappel*, 16 décembre 1904, p. 1
- 58 Ibid.
- 59 Ibid.
- 60 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1905, tome VII, p. 208
- 61 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12, page 113
- 62 Ibid.
- 63 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 30
- 64 DOYEN Eugène, *Communications au XIV^e Congrès International de Médecine, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 mai 1903, n° 5, p. 46
- 65 *XIV^e Congrès International de Médecine, Madrid, 23-30 avril 1903, Volume Général*, Madrid : J. Sastre y C°, 1904, p. 361
- 66 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 4
- 67 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 36
- 68 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., p. 34
- 69 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, Paris : Maloine, 1904, p. 42 (communication du 22 février 1904 à l'Académie des Sciences)

- 70 DOYEN Eugène, *Lettre soumettant à l'appréciation de l'Académie une note sur l'étiologie du cancer 17 février 1905*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoires 1905 n° 21 b
- 71 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1905, tome VII, p. 207
- 72 Ibid.
- 73 Id., p. 208
- 74 DIDIER Robert, op. cit., pp. 118-119
- 75 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1905, tome VII, pp. 209-214
- 76 Id., p. 215
- 77 Id., p. 214
- 78 Id., p. 219
- 79 Id., p. 222
- 80 Id., p. 223
- 81 Id., p. 224
- 82 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., Figures 19, 24, 26 et 27
- 83 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1905, tome VII, p. 460
- 84 Id., p. 467
- 85 Id., p. 533
- 86 GOBERT E., *Des néoplasies expérimentales produites par l'inoculation du Micrococcus neoformans*, Paris : G. Jacques, Thèse du 14 juin 1906, Figures 8 et 9
- 87 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1905, tome VII, p. 534
- 88 Bulletins de la Société anatomique de Paris, op. cit., 1906, tome VIII, p. 40
- 89 Id., p. 42
- 90 GOBERT E., op. cit., p. 51
- 91 GOBERT E., op. cit.
- 92 GOBERT E., op. cit., page de remerciement, n.p.
- 93 GOBERT E., op. cit., p. 1
- 94 MANTOVANI Alberto, The inflammation-cancer connection, *FEBS Journal*, février 2018, Volume 285 n° 4, p. 638-640, 3 p.
- 95 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 80
- 96 PASTEUR Louis, Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1880, tome 90, p. 239
- 97 PASTEUR Louis, Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1880, tome IX, p. 121
- 98 DEDET Jean-Pierre, op. cit., p. 25
- 99 Id., p. 26
- 100 Id., p. 98
- 101 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 88
- 102 PASTEUR Louis, Méthode pour prévenir la rage après morsure, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1885, tome XIV, séance du 27 octobre 1885, pp. 1434-1435
- 103 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 94
- 104 PASTEUR Louis, Méthode pour prévenir la rage après morsure, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1885, tome XIV, séance du 27 octobre 1885, p. 1431
- 105 PERROT Annick, SCHWARTZ Maxime, op. cit., p. 94
- 106 BAZIN Hervé, L'histoire des vaccinations, 2008, John Libbey Eurotext, p. 337
- 107 Ibid.
- 108 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 61
- 109 Id., p. 62

- 110 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 111 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 61
- 112 Id., p. 62
- 113 Ibid.
- 114 Ibid.
- 115 DEDET Jean-Pierre, *op. cit.*, p. 55
- 116 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 160
- 117 MORAU Henry, Expériences sur la transmission et l'évolution de certaines tumeurs épithéliales chez la souris blanche, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1893, tome 117, pp. 62-65
- 118 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 160
- 119 Ibid.
- 120 BASHFORD F.-F. Bashford, Einige Bemerkungen zur Methodic der experimentellen Krebsforschung, *Berliner klinische Wochenschrift*, 16 avril 1906, pp. 477-478
- 121 EHRLICH P., APOLANT H., Beobachtungen über maligne Mäusertumoren. *Berliner klinische Wochenschrift*, 10 juillet 1905, pp. 817-874
- 122 EHRLICH, APOLANT, HAALAND, Experimentellen Beiträge zur Geschwulstlehre (Contributions à l'étude expérimentale des tumeurs), *Berliner klinische Wochenschrift*, 1906, n° 2
- 123 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 170
- 124 Ibid.
- 125 DAGONET Jules, MAUCLAIRE, Essais de transmissibilité de l'épithélioma humain en série chez le rat, *Archives de Médecine Expérimentale et d'Anatomie Pathologique*, tome XVI, septembre 1904, p. 552
- 126 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 167-168
- 127 COLEY William Bradely, Contribution to the knowledge of sarcoma, *Annales of Surgery*, septembre 1891, n° 14, p. 199-220
- 128 COLEY William Bradely, The treatment of Malignant Tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases, *The American Journal of the medical Sciences*, 1893, Volume 105, n° 5 mai 1893, pp. 487-511
- 129 COLEY William Bradely, Treatment of inoperable malignant tumors with toxins of erysipelas and the bacillus prodigious, *Transactions of the American Surgical Association*, 1894, Volume 12, pp. 183-212
- 130 EMMERICH Rudolf, SCHOLL Hermann, Klinische Erfahrungen über die Heilung des Krebses durch Krebsserum (Erysipelserum), *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 25 avril 1895, n° 17
- 131 HÉRICOURT J., RICHEL Ch., Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1895, tome 120, séance du 29 avril 1895, « Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie » pp. 948-950 ; HÉRICOURT J., RICHEL Ch., De la Sérothérapie dans le traitement du cancer, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, tome 121, séance du 21 octobre 1895, pp. 567-569
- 132 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 201
- 133 DOYEN Eugène, Le cancer extrait du Nouveau Dictionnaire complet du Médecin praticien, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 28 février 1902, n° 2, pp. 23-25
- 134 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 103
- 135 CLAIN Richard, *op. cit.*, p. 14
- 136 *Revue illustrée*, 15 avril 1902, n° 9, p. 1
- 137 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12, p. 115
- 138 DOYEN Eugène, *Le cancer*, *op. cit.*, p. 363-364 (observation 71)
- 139 Ibid.
- 140 Id., p. 199 – 201
- 141 DOYEN Eugène, *Sur la présence habituelle d'un microbe dans les tumeurs épithéliales*, *op. cit.*

- 142 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 103
- 143 DOYEN Eugène, Sur la présence habituelle d'un microbe le *Micrococcus neoformans* dans les néoplasmes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1901, n° 12, article du 30 décembre 1901, pp. 113-115
- 144 DOYEN Eugène, *Der Micrococcus neoformans und die Behandlung des Krebses*, op. cit., pp. 19-21
- 145 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, Paris : Maloine, 1904, p. 42 (communication du 22 février 1904 à l'Académie des Sciences)
- 146 DOYEN Eugène, Le cancer extrait du Nouveau Dictionnaire complet du Médecin praticien, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 28 février 1902, n° 2, p. 24
- 147 *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Einunddreißigster (31.) Congress, abgehalten zu Berlin, 2-5 April 1902*, Berlin : August Hirschwald, 1902, Volume 31, p. 68
- 148 DOYEN Eugène, *Der Mikroococcus neoformans und die Behandlung des Krebses*, op. cit., pp. 19-21
- 149 Id., pp. 20-21
- 150 DOYEN Eugène, Le cancer extrait du Nouveau Dictionnaire complet du Médecin praticien, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 28 février 1902, n° 2, p. 25
- 151 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 203
- 152 ARAGON R., *L'institut Chirurgical du Dr Doyen*, Paris : Schleicher Frères et Cie éditeurs, 1903, p. 17
- 153 Id., Figure 9, p. 17
- 154 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, op. cit., tome 1, Figure 54, p. 110
- 155 DOYEN Eugène, Communications au XIV^e Congrès International de Médecine, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 mai 1903, n° 5, pp. 46-47
- 156 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., pp.45-47
- 157 Publicité pour le Sérum anti-néoplasique, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 juillet 1903, n° 7, n.p.
- 158 DOYEN Eugène, Communications au Congrès de Chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 octobre 1903, n° 10, p. 104
- 159 Publicité pour le Sérum anti-néoplasique, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 juillet 1903, n° 7, n.p
- 160 *Revue illustrée*, 15 avril 1902, n° 9, p. 39
- 161 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, Paris : Maloine, 1904, p. 42 (communication du 22 février 1904 à l'Académie des Sciences)
- 162 DOYEN Eugène, *Traitement du cancer Communication à l'Académie de Médecine février 1904*, Archives de l'Académie de Médecine, op. cit.
- 163 *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1904, tome 138, séance du 22 février 1904, p. 465
- 164 *Le Journal*, 19 octobre 1904, p. 1
- 165 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., p. 161
- 166 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 203
- 167 DEDET Jean-Pierre, op. cit., p. 50
- 168 BORDET J., Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinées, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, numéro 6, pp. 462-506
- 169 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 14
- 170 DEDET Jean-Pierre, op. cit., p. 75
- 171 DOYEN Eugène, *Thérapeutique préventive et curative par les Colloïdes Phagogènes*, 1910, Paris : Imprimerie de la Bourse de Commerce, p. 6
- 172 Id., pp. 28-29
- 173 Id., p. 6
- 174 LAROUSSE Pierre, op.cit.

- 175 *Mycolysine injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 à l'Office National de la Propriété Intellectuelle par MM. P. Lebeault et Cie (n° 120496 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 176 DOYEN Eugène, *Thérapeutique préventive et curative par les Colloïdes Phagogènes*, op. cit., pp. 6-7
- 177 Id., pp. 28-29
- 178 DOYEN Eugène, La Guérison du cancer, Leçon clinique faite par le Dr Doyen le Vendredi 12 avril 1912 devant MM. Les Membres du *Congrès de Physiothérapie, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1912, n° 5, p. 93
- 179 Id., p. 96
- 180 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux par la Mycolysine et la Panphagine, Traitement de l'anémie, de l'arthritisme, du diabète, de la tuberculose, du cancer et de la Syphilis, Traitement des plaies par le Protéol*, Paris : Imprimerie de la Bourse de Commerce, 1911, p. 32
- 181 Id., p. 33
- 182 Id., p. 18
- 183 Id., p. 33
- 184 *Cytolase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911 par M. E. Doyen, (dépôt n° 127768 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Leucolase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911 par M. E. Doyen, (dépôt n° 127772 au greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 185 *Le Matin ; Le Gaulois*, 28 avril 1911
- 186 *Le Petit Journal ; Le Gaulois ; L'Écho de Paris*, 5 octobre 1911
- 187 *Cytolase injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 144886 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60 Produits pharmaceutiques et hygiéniques) *Leucolase injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 144889 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60 Produits pharmaceutiques et hygiéniques), Archives INPI
- 188 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux par la Mycolysine et la Panphagine, Traitement de l'anémie, de l'arthritisme, du diabète, de la tuberculose, du cancer et de la Syphilis, Traitement des plaies par le Protéol*, op. cit., p. 42
- 189 Id., p. 32
- 190 *Cytolase injectable*, op. cit., Archives INPI
- 191 *Leucolase injectable*, op. cit., Archives INPI
- 192 DOYEN Eugène, *Surgical Therapeutics and Operative Technique*, New York : William Wood and Company, English edition prepared in collaboration with H. Spencer-Browne, 1920, volume III, pp. 231-232 (traduit de l'anglais)
- 193 LAROUSSE Pierre, op.cit.
- 194 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit., 1905, tome VII, p. 210
- 195 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit., 1905, tome VII, p. 210
- 196 Id., p. 236
- 197 DOYEN Eugène, Le diagnostic du cancer par une réaction spécifique avec le *Micrococcus neoformans*, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1908, tome premier, séance du 9 mai 1908, p. 816
- 198 DOYEN Eugène, *Diagnostic et traitement du cancer, Les cultures de tissus (Extrait du Bulletin de la Société de l'Internat, décembre 1913)*, Paris : G. Steinheil, 20 p.
- 199 Id., p. 817
- 200 Id., p. 818
- 201 YAMANOUCI T., LYCHKOWSKY M., Séro-diagnostic du cancer, *Zeitschrift Für Immunitätsforschung und Experimentelle Therapie*, Jena : G. Fischer, 1913, Volume XX, n° 4, pp. 374-378
- 202 Id., p. 375

- 203 Id., p. 374
- 204 DOYEN Eugène, *Diagnostic et traitement du cancer, Les cultures de tissus (Extrait du Bulletin de la Société de l'Internat, décembre 1913)*, op. cit.
- 205 YAMANOUCI T., LYCHKOWSKY M., op. cit., p. 374
- 206 *Excelsior*, 28 janvier 1914, p. 9
- 207 YAMANOUCI T., LYCHKOWSKY M., op. cit., pp. 375-377
- 208 GREEN F., Beiträge zur Serodiagnostik des Krebses (Apports au sérodiagnostic du cancer), *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1915, tome XIII, pp. 425-426
- 209 DOYEN Eugène, *Note sur la résistance du virus cancéreux*, pli cacheté n° 7288 accepté le 3 février 1908, Archives de l'Académie des Sciences
- 210 DOYEN Eugène, *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55° (Congrès de physiothérapie, Paris, 29 mai 1910)*, Paris : Typographie Philippe Renouard, 1910, pp. 1-3
- 211 LAROUSSE Pierre, op.cit.
- 212 DOYEN Eugène, *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55°*, op. cit., p. 4
- 213 Id., p. 7
- 214 Id., p. 9
- 215 Traitement local du cancer par la voltaïsation bipolaire, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1907, n° 12, p. 268
- 216 DOYEN Roger, *Technique de l'électro-coagulation dans le traitement des cancers*, Paris : A. Maloine, 1917, p. 25
- 217 DOYEN Eugène, *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55°*, op. cit., p. 9
- 218 DOYEN Eugène, *Diagnostic et traitement du cancer, Les cultures de tissus (Extrait du Bulletin de la Société de l'Internat, décembre 1913)*, op. cit.
- 219 DOYEN Eugène, *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55°*, op. cit., p. 7
- 220 DOYEN Roger, op. cit., p. 26
- 221 DOYEN Eugène, *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55°*, op. cit., p. 12
- 222 DOYEN Eugène, *Thérapeutique préventive et curative par les Colloïdes Phagogènes*, op. cit., p. 16
- 223 DOYEN Roger, op. cit., p. 9
- 224 DOYEN Roger, op. cit., p. 40
- 225 DOYEN Eugène, La Guérison du cancer, Leçon clinique faite par le Dr Doyen le Vendredi 12 avril 1912 devant MM. Les Membres du Congrès de Physiothérapie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1912, n° 5, p. 96
- 226 *Journal des débats politiques et littéraires*, 8 octobre 1911, p. 3
- 227 *Les Nouvelles*, 9 octobre 1913, p. 6
- 228 DOYEN Eugène, La Guérison du cancer, Leçon clinique faite par le Dr Doyen le Vendredi 12 avril 1912 devant MM. Les Membres du Congrès de Physiothérapie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1912, n° 5, p. 93
- 229 *Excelsior*, 1 mai 1914, p. 9
- 230 *Scène d'opération*, Musée d'Histoire de la Médecine, Collection Jean Doyen, Plaque de verre, 2002.1.64
- 231 KULAYLAT Mahmoud, GIBBS John, Thermoablation of Colorectal Liver Metastasis, *Journal of Surgical Oncology*, 2010, volume 101, n° 8, pp. 699-705
- 232 DOYEN Eugène, Les maladies infectieuses dans leurs rapports avec la chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1913, n° 12, pp. 248-254
- 233 Id., pp. 253-254

- 234 MARTIN J., Les courants de haute fréquence, leur emploi en chirurgie et particulièrement en urologie, *La Lancette française Gazette des hôpitaux civils et militaires*, 1921, Volume 94, Numéro 101, revue du 24 décembre 1921, pp. 1613-1614
- 235 *Le Journal*, 21 octobre 1904, p. 2
- 236 *Coupures de journaux personnelles*, Musée d'histoire de la médecine, Collection Jean Doyen, 2002.1.108

6. La mise au point d'une nouvelle poudre antiseptique : le Protéol

- 1 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 215
- 2 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, op. cit., tome 1, p. 94
- 3 Id., p. 95
- 4 Ibid.
- 5 Id., p. 96
- 6 Id., p. 94
- 7 Id., p. 95
- 8 Id., p. 106
- 9 DOYEN Eugène, Le traitement antiseptique des plaies chirurgicales et le pansement à l'iodoforme dans les cliniques allemandes, op. cit., p. 46
- 10 DOYEN Eugène, *Technique Chirurgicale*, op. cit., p. 215
- 11 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol (Communications au XVe Congrès International de Médecine, Lisbonne, avril 1906)*, 1906, p. 51
- 12 DOYEN Eugène, *Sur l'Hémostase en chirurgie reçu le 10 mai 1898*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoires 1898
- 13 *Glutol*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 4 avril 1896 par la Société *Chemische Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering)* (dépôt n° 7175 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 14 *Statuts de la Société Hélios, 28 septembre 1897*, Archives départementales de Paris, série D31U3
- 15 LAROUSSE Pierre, op.cit.
- 16 CONTREPOIS Alain, op. cit., p. 202
- 17 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 51
- 18 *Le Temps*, 20 mai 1898
- 19 *Le Nouveau Montpellier médical*, du 19 février au 25 juin 1899
- 20 HENRY Augustin, *Le Glutol nouvel antiseptique à la formaldéhyde*, Lyon : A. Storck et Cie imprimeurs, Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon 1898-1899, Thèse n° 161, p. 23
- 21 *Nouveau Montpellier médical*, 19 février 1899
- 22 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 1^{er} mars 1900, numéro 5, p. III
- 23 DOYEN Eugène, *Sur l'Hémostase en chirurgie reçu le 10 mai 1898*, op. cit.
- 24 FRÄNKEL Sigmund, *Die Arzneimittel-Synthese*, Berlin : Julius Springer, 1919, p. 638
- 25 DOYEN Eugène, *Protéol, Nouveau produit antiseptique*, Pli cacheté n° 1051, reçu le 19 février 1900 et dépôt accepté lors de la séance du 20 février 1900, Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine
- 26 DOYEN Eugène, *Nouveau procédé de castration des chevaux, Protéol, Staphylase, 6 février 1900*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Liasse 294, Mémoires 1900 n° 27 reçu le 13 février 1900
- 27 DOYEN Eugène Louis, *Verfahren zur Darstellung einer Formaldehyd-Kaseinverbindung*, Brevet n° 136565 (D. 11068) déposé le 23 octobre 1900 et accordé le 17 septembre 1902, p. 2
- 28 DOYEN Eugène Louis, *Nouveaux produits hygiéniques et procédé pour leur fabrication*, Brevet n° 304664 déposé le 10 octobre 1900 et délivré le 18 janvier 1901, archives INPI
- 29 DOYEN Eugène, *Nouveau procédé de castration des chevaux, Protéol, Staphylase, 6 février 1900*, op. cit.
- 30 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., pp. 55-56

- 31 DOYEN Eugène Louis, *Nouveaux produits hygiéniques et procédé pour leur fabrication*, Brevet n° 304664 déposé le 10 octobre 1900 et délivré le 18 janvier 1901, archives INPI
- 32 DOYEN Eugène Louis, *Nouveaux produits hygiéniques et procédé pour leur fabrication*, Brevet n° 304664 déposé le 10 octobre 1900 et délivré le 18 janvier 1901, archives INPI
- 33 DOYEN Eugène Louis, *Verfahren zur Darstellung einer Formaldehyd-Kaseinverbindung*, op. cit.
- 34 CONTREPOIS Alain, op. cit., p. 89
- 35 Ibid.
- 36 Id., p. 96
- 37 DOYEN Eugène, *Protéol, Nouveau produit antiseptique*, Pli cacheté n° 1051, op. cit.
- 38 DOYEN Eugène, *Sur l'Hémostase en chirurgie reçu le 10 mai 1898*, op. cit.
- 39 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 51
- 40 DOYEN Eugène Louis, *Verfahren zur Darstellung einer Formaldehyd-Kaseinverbindung*, op. cit., p. 1
- 41 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., pp. 52-53
- 42 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 56
- 43 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 54
- 44 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 février 1900 par M. Eugène Doyen (dépôts n° 65273 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 59 et n° 65275, classe 60), Archives INPI
- 45 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 9 mai 1903 par M. Eugène Doyen à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 79599 du greffe tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 46 Ibid.
- 47 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, op. cit., p. 107
- 48 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, première pièce
- 49 Ibid.
- 50 *Publicité pour le Protéol*, Revue critique de médecine et de chirurgie, juin 1905, n.p.
- 51 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par P. Lebeault & Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 84068 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 52 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 24 octobre 1907 par P. Lebeault & Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 103829 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 53 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904, op. cit., Archives INPI
- 54 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 24 octobre 1907, op. cit., Archives INPI
- 55 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 9 avril 1937 par Mme Veuve Lebeault, Mme Veuve Desmoulins, Mme Veuve Bouloc, M. Besins (n° 272384 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 56 VANEL P., Traitement et obturation des canaux dans la carie du 4^e degré, *Le Protéol en art dentaire, L'Odontologie*, tome 37, 15 mai 1907, p. 411
- 57 VANEL P., *Le Protéol en Art Dentaire, L'Odontologie*, tome 38, 15 décembre 1907, p. 324
- 58 *Flacon de Protéol, collection de l'auteur*
- 59 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 24 octobre 1907, op. cit., Archives INPI
- 60 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 6 juillet 1922, par P. Lebeault & Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (Dépôt n° 211115 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 61 *Protéol*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 9 avril 1937, op. cit., Archives INPI

7. Les spécialités du Dr Doyen contre les infections staphylococciques

- 1 CHAUVEAU Sophie, Le statut légal du médicament en France, XIXe-XXe siècle, *Histoire et médicament aux XIXe et XXe siècles*, Paris : Glyphe, 2005, p. 97
- 2 GAVARRET, Rapport sur une proposition tendant à frapper d'un impôt les remèdes spéciaux connus sous le nom de spécialités pharmaceutiques, *Recueil des travaux du Comité consultatif d'hygiène publique de France et des actes officiels de l'administration sanitaire*, tome V, 1876, p. 459
- 3 DOYEN Eugène, Le mode d'action de la Levurine dans les cas d'infection par le staphylocoque pyogène, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 décembre 1899, n° 9, pp. 8-10
- 4 *Levurine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 12 avril 1899 par Jules Couturieux et René Aragon (dépôt n° 61999 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, Classe 59), Archives INPI
- 5 COUTURIEUX Ch., La levure de bière, la Levurine, *La Presse Médicale*, 17 mai 1899, n° 39, pp. 234-235
- 6 MOSSE James Robert, Of the use of yeast in the treatment of boils, *The Lancet*, 1852, tome 2, p. 113
- 7 BROCCQ L., La levure de Bière dans la furonculose, *Presse Médicale*, 28 janvier 1899, n° 8, pp. 45-47
- 8 Id., p. 45
- 9 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 194
- 10 COUTURIEUX Ch., La levure de bière, la Levurine, *La Presse Médicale*, op. cit., pp.234-235
- 11 ARAGON R., Emploi thérapeutique de la Levurine, *La Presse Médicale*, 1^{er} semestre, 10 juin 1899, n° 46, pp. 282-283
- 12 Id., p. 282
- 13 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit., 1899, tome XLII, Séance du 25 juillet 1899, p. 164
- 14 DIDIER Robert, op. cit., p. 122
- 15 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 août 1899, n° 1, p.1
- 16 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 août 1899, n° 1, p. II, III et IV
- 17 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, huitième pièce
- 18 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 août 1899, n° 1, p. III
- 19 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 10
- 20 Id., p. 11
- 21 DOYEN Eugène Louis, *Nouveau procédé de manutention des vins et autres liquides obtenus par la fermentation et appareils pour l'exécuter*, Brevet n° 228940 déposé le 27 mars 1893 et délivré le 23 juin 1893, archives INPI
- 22 DOYEN Eugène Louis, *Procédé du docteur Eugène Doyen pour la fabrication des vins mousseux, cidres et autres boissons gazeuses*, Brevet n° 242.246 déposé le 20 octobre 1894 et délivré le 28 janvier 1895, archives INPI
- 23 *Champagnisateur du Dr Doyen, Champagniseur du Dr Doyen*, Marques de fabrique et de commerce enregistrées le 10 octobre 1894 par Eugène-Louis Doyen (dépôts n° 45181 et n° 45182 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 49), Archives INPI
- 24 MANDRON Adolphe, *Dépôt des pièces de publications pour la société Doyen et Compagnie*, Reims, 8 et 17 avril 1895, Archives départementales de la Marne, 4 E 32469
- 25 DOYEN E., ROUSSEL G., op. cit., p. 184-243
- 26 DOYEN Eugène, Le mode d'action de la Levurine dans les cas d'infection par le staphylocoque pyogène, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 décembre 1899, n° 9, pp. 8 et 10
- 27 SIMPSON Alexander, Note on Levurine, *The Scottish medical & surgical journal*, Edinburgh, Volume VI, mars 1900, n° 4, p. 331
- 28 DOYEN Eugène, Le mode d'action de la Levurine dans les cas d'infection par le staphylocoque pyogène, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 15 décembre 1899, n° 9, p. 8
- 29 Ibid.

- 30 DOYEN Eugène, Les maladies infectieuses dans leurs rapports avec la chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1913, n° 12, p. 249
- 31 COUTURIEUX Ch., La levure de bière, la Levurine, *La Presse Médicale*, 17 mai 1899, n° 39, pp. 234-235
- 32 VITOUX G., La levure de bière et la Levurine en thérapeutique, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 2^e année, 1^{er} avril 1900, n° 7, p. 80
- 33 COUTURIEUX Ch., ARAGON R., Les levures de bière et la Levurine dans la furonculose et l'anthrax, *Le Bulletin Médical*, 5 juillet 1899, n° 54, p. 640
- 34 VITOUX G., op. cit, p. 80
- 35 DOYEN Eugène, Les maladies infectieuses dans leurs rapports avec la chirurgie, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1913, n° 12, p. 249
- 36 DOYEN Eugène, *Nouveau procédé de castration des chevaux, Protéol, Staphylase*, 6 février 1900, op. cit.
- 37 Ibid.
- 38 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 39 *Staphylase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 février 1900 par M. Eugène Doyen (Dépôts n° 65272 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 59) et n° 65274, classe 60), Archives INPI
- 40 VITOUX G., op. cit., p. 80
- 41 ARAGON R., La Levurine Deux années de pratique expérimentale et 340 observations, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1901, n° 5, pp. 45-46
- 42 Id., p. 45
- 43 DOYEN Eugène, *Sérothérapie anti-staphylococcique 29 juillet 1902*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoire 1902 n° 24c
- 44 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 112
- 45 Loi du 25 avril 1895 article 1, *Journal officiel de la République française Lois et décrets*, 26 avril 1895, n° 113
- 46 DOYEN Eugène, *Sérothérapie anti-staphylococcique 9 décembre 1902*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoires 1903 n° 24a
- 47 *Boîte de Levurine Extractive Couturieux, collection de l'auteur*
- 48 *Levurine Extractive*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 14 février 1920 par Charles Couturieux à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (dépôt n° 189400 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 49 *Levurine Extractive*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 5 mai 1949 par Couturieux et Cie à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (dépôt n° 393 963 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 79), Archives INPI
- 50 *Levurine Extractive*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 14 février 1920, op. cit., Archives INPI
- 51 *Levurine Extractive*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 10 novembre 1934 par Charles Couturieux à l'Office National de la Propriété Intellectuelle (dépôt n° 297015 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 79), Archives INPI
- 52 *Levurine Extractive*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 5 mai 1949, op. cit., Archives INPI
- 53 GAUTIER M., RENAULT F., *Nouveau formulaire des spécialités pharmaceutiques pour 1901*, Paris : J.-B. Baillière et Fils, 1901, p. 196
- 54 GARETTE Victor, *Formulaires des spécialités pharmaceutiques pour 1912*, Paris, 1912, 6^e édition, p. 173
- 55 VIDAL L., GEORGE H., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, Paris : Office de vulgarisation pharmaceutique, 1914, Levurine Extractive
- 56 VIDAL L., DAREAU M., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, Paris : Office de vulgarisation pharmaceutique, 1920, Levurine Extractive ; VIDAL L., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, Paris : Office de vulgarisation pharmaceutique, 1935, Levurine Extractive
- 57 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, op. cit., 1948, Levurine Extractive
- 58 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, op. cit., 1952, Levurine Extractive

- 59 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juillet 1903, n.p.
- 60 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, première pièce
- 61 ARAGON R., *L'institut Chirurgical du Dr Doyen*, Paris : Schleicher Frères et Cie éditeurs, 1903, p. 18
- 62 Id., p. 19
- 63 DOYEN Eugène, *Traité de Thérapeutique Chirurgicale et de Technique Opératoire*, op. cit., p. 114
- 64 Id., p. 115
- 65 *Sérum anti-staphylococcique*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par MM P. Lebeault et Cie (n° 84067 greffe du tribunal de commerce de la Seine) ; *Staphylase granulée*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par MM P. Lebeault et Cie (n° 84069 greffe du tribunal de commerce de la Seine) ; *Staphylase iodurée*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par MM P. Lebeault et Cie (n° 84072 greffe du tribunal de commerce de la Seine) ; *Staphylase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par MM P. Lebeault et Cie (n° 84071 greffe du tribunal de commerce de la Seine) : *Staphylase bromurée*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 19 mars 1904 par MM P. Lebeault et Cie (n° 84070 greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 66 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 48
- 67 Id., p. 50
- 68 BLONDEAU Alexandre, *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments*, Le Cherche-Midi, 1894, tome II, p. 68
- 69 *Société en nom collectif P. Lebeault et Cie, 20 et 22 mars 1905*, enregistré le 6 avril, Archives départementales de Paris, série D31U3 1045
- 70 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, première pièce
- 71 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., p. 59
- 72 Id. p. 5
- 73 Ibid.
- 74 Publicité pour la Mycolysine, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juillet 1911, n° 7, p. II
- 75 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 15
- 76 Id., p. 110
- 77 Id., p. 114
- 78 Ibid.
- 79 DOYEN Eugène, La phagocytose en thérapeutique, *Congrès Français de Médecine, dixième session Genève 1908*, II. *Comptes rendus*, Genève : Librairie Kundig, 1909, pp. 323-324
- 80 DOYEN Eugène, Action de certains colloïdes organiques sur la phagocytose, *XVI^e Congrès International de Médecine Budapest, Volume Général, Compte-rendu*, Budapest, 1910, p. 477
- 81 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 115
- 82 Id., p. 116
- 83 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Annales de l'Institut Pasteur*, Volume 28, 1914, n° 4 (avril), p. 422
- 84 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 121
- 85 DIDIER Robert, op. cit., p. 126
- 86 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 122
- 87 Id., p. 124
- 88 DOYEN Eugène, Action de certains colloïdes organiques sur la phagocytose, *XVI^e Congrès International de Médecine Budapest, Volume Général, Compte-rendu*, Budapest, 1910, p. 477

- 89 IRR Georges, La Panphagine du Dr Doyen son action dans les maladies infectieuses des animaux, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juin 1913, p. 116
- 90 Ibid.
- 91 Id., pp. 116-117
- 92 Id., p. 118
- 93 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 8 août 1908 par M. Eugène Doyen (dépôt n° 109095 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 94 *Panphagine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 2 décembre 1908 par M. Eugène Doyen (dépôt n° 111045 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 95 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, troisième pièce, article V
- 96 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, quatrième pièce
- 97 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120495 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Mycolysine injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120496 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 98 *Panphagine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120494 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 61) ; *Panphagine injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120493 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 99 *Extrait de Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 144892 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 100 *Le Journal*, 18 octobre 1912 p. 5
- 101 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120495 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Panphagine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120494 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 61) ; *Mycolysine injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120496 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Panphagine injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120493 du greffe du tribunal de commerce de la Seine) ; *Extrait de Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 144892 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 102 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, *op. cit.*, 1969, Staphylase
- 103 *Staphylase* ; Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 7 juin 1988 par les Laboratoires Besins Iscovesco (Dépôt n° 931995), Archives INPI
- 104 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 121
- 105 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 106 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 135
- 107 LAROUSSE Pierre, *op.cit.*
- 108 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 98
- 109 DOYEN Eugène, Action de certains colloïdes organiques sur la phagocytose, *XVI^e Congrès International de Médecine Budapest, Volume Général, Compte-rendu*, Budapest, 1910, p. 477
- 110 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 95
- 111 Id., p. 119

- 112 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 117
- 113 Id., p. 99
- 114 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Annales de l'Institut Pasteur*, Volume 28, 1914, n° 4 (avril), pp. 420-421
- 115 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Annales de l'Institut Pasteur*, Volume 28, 1914, n° 4 (avril), pp. 420-436
- 116 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, n° 4, pp. 73-98
- 117 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Annales de l'Institut Pasteur*, Volume 28, 1914, n° 4 (avril), p. 422
- 118 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, n° 4, p. 86
- 119 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Annales de l'Institut Pasteur*, Volume 28, 1914, n° 4 (avril), p. 434
- 120 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, n° 4, p. 87
- 121 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 122
- 122 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, n° 4, p. 80
- 123 Id., p. 97
- 124 Id., p. 88
- 125 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p.99
- 126 YAMANOUCI T., Recherches expérimentales sur une méthode thérapeutique basée sur la stimulation des phagocytes, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, n° 4, p. 88
- 127 CLAIN Richard, Doyen et son œuvre, *Le Gaulois du Dimanche*, op. cit., p. 15
- 128 Id., p. 16
- 129 DOYEN Eugène, Avantages du traitement des maladies infectieuses par la Mycolysine, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, p. 61
- 130 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme par la Mycolysine, Rapports officiels et observations cliniques*, Paris, Éditeur non précisé, décembre 1912, pp. 5-6
- 131 Ibid.
- 132 TRABAUD, Observations de malades traités par la Mycolysine du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juin 1911, pp. 113-119
- 133 *Documents officiels concernant L'Adoption de la Mycolysine et des préparations à base de Mycolysine par le Ministère de la Marine (11 janvier 1913) et par le Ministre des colonies (13 janvier 1913)*, tiré à part, éditeur non précisé, s.d., n.p. (reproduits en partie dans *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, janvier 1913)
- 134 BROCHET Dr, Quelques observations relatives à l'emploi de la Mycolysine, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, octobre 1911, pp. 209-215
- 135 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme par la Mycolysine, Rapports officiels et observations cliniques*, Paris, Éditeur non précisé, décembre 1912, p. 6
- 136 Ibid.
- 137 PAUCOT, Observations sur l'emploi de la Mycolysine du Dr Doyen dans le traitement des maladies coloniales, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juillet 1912, pp. 146-158
- 138 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme par la Mycolysine, Rapports officiels et observations cliniques*, Paris, Éditeur non précisé, décembre 1912, p. 6

- 139 *Documents officiels concernant L'Adoption de la Mycolysine et des préparations à base de Mycolysine par le Ministère de la Marine (11 janvier 1913) et par le Ministre des colonies (13 janvier 1913)*, tiré à part, éditeur non précisé, op. cit.
- 140 *Le Temps*, 21 janvier 1913, p. 4
- 141 Ibid.
- 142 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme par la Mycolysine, Rapports officiels et observations cliniques*, Paris, Éditeur non précisé, décembre 1912, p. 4
- 143 Ibid.
- 144 Ibid.
- 145 CAHUZAC, *Emploi de la Mycolysine au 1^{er} régiment de cuirassiers, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juin 1913, pp. 97-103
- 146 *La France militaire*, 13 juillet 1913, p. 2
- 147 Ibid.
- 148 *La France militaire*, 26 octobre 1913, p. 2
- 149 *L'Écho de Paris*, 27 janvier 1915
- 150 LABANOWSKI, *Résultats thérapeutiques obtenus par l'emploi de la Mycolysine du Dr Doyen au cours d'une épidémie grave de Grippe, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, avril-mai 1914, p. 99
- 151 Id., p. 100
- 152 Id., p. 101
- 153 Id., p. 102
- 154 Id., p. 103
- 155 *Produits commandés par la voie hiérarchique pour les hôpitaux militaires, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, pp. 58-59
- 156 *Envois faits à titre gracieux par le Dr Doyen aux infirmeries et hôpitaux militaires, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, p. 60
- 157 *Une lettre de M. le Ministre de la Guerre au Dr Doyen, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, p. 53
- 158 *La France militaire*, 4 octobre 1914, p. 2 (dépêche n° 918 c/7 du 25 février 1914)
- 159 *Une lettre de M. le Ministre de la Guerre au Dr Doyen, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, p. 53
- 160 *Le Temps*, 7 avril 1914
- 161 *Une lettre ouverte du Dr Doyen au Ministre de la Guerre, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mars 1914, p. 51
- 162 *L'Écho de Paris*, 27 janvier 1915
- 163 **Flacon de Mycolysine, collection de l'auteur**
- 164 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, op. cit.*, 1924, Mycolysine
- 165 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, op. cit.*, 1964, Mycolysine
- 166 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, op. cit.*, 1965, Mycolysine
- 167 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 21 avril 1910 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 120495 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 168 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 17 mai 1923 par MM P. Lebeault et Cie (dépôt n° 47081 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 79), Archives INPI
- 169 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 26 mars 1930 par les Laboratoires Lebeault (Besins et Cie) (dépôt n° 162565 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 79), Archives INPI
- 170 VIDAL Louis., *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, op. cit.*, 1968, Mycolysine
- 171 *Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce renouvelée le 7 juin 1988 par les Laboratoires Besins-Iscovesco (dépôt n° 931994), Archives INPI
- 172 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 116

- 173 *Cytolase, Leucolase, Urocidine, Spirillase, Phymalose*, Marques de fabriques et de commerce enregistrées le 5 avril 1911 par M. E. Doyen (Dépôts n° 127768 (Cytolase), n° 127772 (Leucolase), n° 127769 (Urocidine), n° 127764 (Spirillase), n° 127767 (Phymalose) du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 174 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, cinquième pièce
- 175 Nouveaux Produits du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1911, n.p.
- 176 *ibid.*
- 177 Nouveaux Produits du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juin 1914, n.p.
- 178 *Cytolase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911, op. cit., Archives INPI
- 179 *Leucolase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911, op. cit., Archives INPI
- 180 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux par la Mycolysine et la Panphagine, Traitement de l'anémie, de l'arthritisme, du diabète, de la tuberculose, du cancer et de la Syphilis, Traitement des plaies par le Protéol*, op. cit., p. 32
- 181 *Panphagine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 2 décembre 1908 par M. Eugène Doyen, (dépôt n° 111045 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 182 Nouveaux Produits du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, novembre 1912, n.p.
- 183 *Urocidine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911, op. cit., Archives INPI
- 184 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux par la Mycolysine et la Panphagine, Traitement de l'anémie, de l'arthritisme, du diabète, de la tuberculose, du cancer et de la Syphilis, Traitement des plaies par le Protéol*, op. cit, p. 34
- 185 *Cidalose*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 13 mars 1912 par P. Lebeault et Cie, (dépôt n° 135533 du greffe du tribunal de commerce de la Seine), Archives INPI
- 186 Nouveaux Produits du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, août 1912, n.p.
- 187 Nouveaux Produits du Dr Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1911, n.p.
- 188 *Phymalose*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911, op. cit., Archives INPI
- 189 *Spirillase*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 5 avril 1911, op. cit., Archives INPI
- 190 Nouveau Traitement de la Syphilis par l'association des Colloïdes phagogènes et de la Médication spécifique, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, août 1910, p. 179
- 191 *Ibid.*
- 192 *Phymalose*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie, (dépôt n° 144890 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Extrait de Phymalose*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie, (dépôt n° 144891 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60); *Phymalose injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie, (dépôt n° 144888 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60) ; *Spirillase injectable*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 10 avril 1913 par MM. P. Lebeault et Cie, (dépôt n° 144887 du greffe du tribunal de commerce de la Seine, classe 60), Archives INPI
- 193 Résultat du traitement de la Tuberculose par la méthode de Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1911, p. 96
- 194 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 257
- 195 *Id.*, p. 257-258
- 196 *Id.*, p. 259
- 197 *Id.*, p. 261-262
- 198 *Id.*, p. 259
- 199 DOYEN Eugène, *Traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux par la Mycolysine et la Panphagine, Traitement de l'anémie, de l'arthritisme, du diabète, de la tuberculose, du cancer et de la Syphilis, Traitement des plaies par le Protéol*, op. cit., pp.37-38

- 200 Résultat du traitement de la Tuberculose par la méthode de Doyen, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1911, p. 97
- 201 *La Liberté*, 17 avril 1912 p. 2
- 202 PÈRE Albert, *Partage Transactionnel de la Succession de M. le docteur Doyen*, Paris, 17 et 18 janvier 1922, Partie 1 sur 3, page 45, Paragraphe I Spécialités pharmaceutiques dépendant de la Succession du docteur Doyen, Archives notariales
- 203 MOREL D'ARLEUX Albert, Louis, *Bail (avec promesse de vente) par Madame Boulland et ses enfants à M. le docteur Doyen*, Paris, 1 et 4 septembre 1911, Archives notariales
- 204 PÈRE Albert, *Vente par les Consorts Boulland aux Consorts Doyen*, Paris, 26 et 31 août 1920, page 4, Archives notariales
- 205 Ibid.
- 206 Extrait d'une vue aérienne de Bobigny, prise le 11 juin 1921, référence CCF00B-361_1921_CAF_B-36_0127, Disponible sur : remonterletemps.ign.fr/
- 207 Plan mis en forme par l'auteur, à partir de : *Croquis d'arpentage 2048W9* (extrait 103 rue de Paris), Archives départementales de la Seine-Saint-Denis
- 208 *Matrice Générale de 1914* (route de Paris Bobigny), Archives communales de Bobigny
- 209 CHAUVEAU Sophie, Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale, *Histoire, économie et société*, 1995, 14^e année, n° 4. p. 629 (chiffres issus du recensement de la population de 1906)
- 210 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72
- 211 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., Testament du 26 février 1912, revu le 26 juillet 1912, *Dispositions testamentaires de Monsieur Doyen (dépôt judiciaire)*, Paris, 1^{er} décembre 1916, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/71
- 212 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72
- 213 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, Inventaire de l'usine de Mycolysine du 31 mai 1917
- 214 *Revue de viticulture*, 12 janvier 1895, p. 18
- 215 LANZ (Établissements), *Devis du 3 janvier 1913 adressé au Dr Doyen*, **collection de l'auteur**
- 216 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, Inventaire de l'usine de Mycolysine du 31 mai 1917
- 217 Ibid.
- 218 Ibid.
- 219 Ibid.
- 220 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, quatrième pièce, contrat du 24 décembre 1910
- 221 Ibid.
- 222 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, sixième pièce
- 223 *Mycolysine*, Enregistrement n° 9218 (dépôt du 09/05/1910) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 224 *Mycolysine injectable*, Enregistrement n° 9217 (dépôt du 09/05/1910) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 225 *Panphagine*, Enregistrement n° 9220 (dépôt du 09/05/1910) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 226 *Panphagine injectable*, Enregistrement n° 9219 (dépôt du 09/05/1910) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 227 *Phymalose*, Enregistrement n° 13887 (dépôt du 26/04/1913) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)

- 228 *Extrait de Phymalose*, Enregistrement n° 13888 (dépôt du 26/04/1913) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 229 *Extrait de Mycolysine*, Enregistrement n° 13889 (dépôt du 26/04/1913) au Bureau International de l'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle, Berne (Suisse)
- 230 *Leucolase*, Acte n° 32 670 (Dépôt du 28/04/1911), Argentine, Buenos Aires
- 231 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Société civile des Marques Doyen*, Paris, 19 et 24 janvier 1922, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/96, article 5, p. 2
- 232 Ibid.
- 233 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Inventaire après décès de M. Eugène Doyen du 16 décembre 1916*, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/72, Lettre de décembre 1907 envoyée par Lebeault à Doyen pour l'introduction des spécialités pharmaceutiques au Brésil
- 234 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Société civile des Marques Doyen*, Paris, 19 et 24 janvier 1922, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/96, article 5, p. 2
- 235 Ibid.
- 236 Ibid.
- 237 Ibid.
- 238 Ibid.
- 239 Ibid.
- 240 Ibid.
- 241 *La Semana Médica*, Buenos Aires, 27 juin 1912, Année XIX, Partie 1, n° 963, p. VII
- 242 *Časopis lékařů českých* (Journal des médecins tchèques), Prague, 1909, Volume 48, n° 49 du 4 décembre 1909, p. 1492
- 243 *Annuario sanitario d'Italia*, 1911, Année IX, p. 542

8. Les travaux du Dr Doyen durant la Première Guerre mondiale

- 1 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, Paris : Maréthex, 1915, p. 1
- 2 Id., p. 4
- 3 Id., p. 2
- 4 Ibid.
- 5 ALARY Éric, *La Grande Guerre des civils*, Paris : Perrin, 2018, pp. 87-129
- 6 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 2
- 7 CHAUVIN F., FISCHER L.-P., FERRANDIS J.-J., CHAUVIN E., GUNEPIN F.-X., L'évolution de la chirurgie des plaies de guerre des membres en 1914-1918, *Histoire des sciences médicales*, 2002, tome XXXVI, n° 2, p. 158
- 8 DELORME Edmond, Blessure de guerre Conseils aux chirurgiens, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1914, tome 159, séance du 10 août 1914, p. 394
- 9 Id., p. 395
- 10 Id., p. 396
- 11 DELORME Edmond, *Blessures de guerre Conseils aux chirurgiens*, Paris : Imprimerie Gauthier-Villars, 1914, 8 p.
- 12 DELORME Edmond, Considérations générales sur le traitement des blessures de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1914, tome 159, séance du 5 octobre 1914, p. 543
- 13 VIET Vincent, *La santé en guerre 1914-1918. Une politique pionnière en univers incertain*, 2015, Paris : Les Presses de Sciences Po, p. 75

- 14 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 2
- 15 Id., p. 3
- 16 Id., p. 2
- 17 Id., p. 3
- 18 DOYEN Eugène, Traitement du tétanos par les injections intrarachidiennes de sérum antitétanique à haut dose suivies de renversement du tronc en position de déclivité bulbaire, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance du 31 octobre 1914, p. 504
- 19 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 7
- 20 DOYEN Eugène, Traitement du tétanos par les injections intrarachidiennes de sérum antitétanique à haut dose suivies de renversement du tronc en position de déclivité bulbaire, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance du 31 octobre 1914, pp.504-505
- 21 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 8
- 22 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, La flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance 14 novembre 1914, pp. 512-516
- 23 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, Flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance du 31 octobre 1914, p. 503
- 24 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, La flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance 14 novembre 1914, p. 512
- 25 Id., p. 514
- 26 Id., p. 513
- 27 Id., p. 514
- 28 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, La flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance 14 novembre 1914, p. 516
- 29 WEINBERG M., SÉGUIN P., *La Gangrène Gazeuse*, Paris : Masson et Cie, 1918, 442 pp.
- 30 REYNAUD François, HANSEN Willy, FRENEY Jean, *Dictionnaire des précurseurs en bactériologie*, Paris : Éditions ESKA, 2005, p. 213
- 31 DELORME E., *Les Enseignements chirurgicaux de la Grande Guerre (Front Occidental)*, Paris : A. Maloine, 1919, p. 255
- 32 DOYEN Eugène, *Lettre du 8 janvier 1915 adressée à Monsieur le Député, Le Service de Santé de notre armée, les réformes urgentes*, Paris, **collection de l'auteur**
- 33 DELORME E., *Les Enseignements chirurgicaux de la Grande Guerre (Front Occidental)*, op. cit., p. 17
- 34 DELORME E., *Les Enseignements chirurgicaux de la Grande Guerre (Front Occidental)*, op. cit., p. 366
- 35 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, Flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance du 31 octobre 1914, p. 503
- 36 DEBUE-BARAZER Christine, La gangrène gazeuse pendant la Première Guerre mondiale (Front occidental), *Annales de démographie historique*, 2002, volume 103, n° 1, p. 51

- 37 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 5
- 38 DOYEN Eugène, YAMANOUCI Tamotsu, Flore bactérienne des plaies de guerre, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1914, tome second, séance du 31 octobre 1914, p. 503
- 39 DOYEN Eugène, YAMANOUCI, RAPHAËLIDES, Traitement des plaies infectées, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit., 1916, séance du 15 avril 1916, p. 335
- 40 Ibid.
- 41 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 1
- 42 Id., p 3
- 43 Id., p. 3
- 44 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 9
- 45 DOYEN Eugène, *Lettre du 8 janvier 1915 adressée à Monsieur le Député, Le Service de Santé de notre armée, les réformes urgentes*, op. cit., **collection de l'auteur**, p. 1
- 46 Ibid.
- 47 Id., p. 2
- 48 Id., p. 14
- 49 Ibid.
- 50 Id., p. 16
- 51 Ibid.
- 52 DOYEN Eugène, *Le Service de Santé de notre Armée, Les réformes urgentes, Observations présentées par le Dr Doyen le 7 juillet 1915 à la Commission de l'Armée du Sénat (Service de Santé) et à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, op. cit., p. 1
- 53 DOYEN Eugène, *Le service de santé de notre armée, les réformes urgentes, les sanctions, Observations présentées par le Dr Doyen le 18 août 1915 à la Commission d'Hygiène de la Chambre des Députés*, Paris : Paris, L. Maretheux, 1915, **collection de l'auteur**
- 54 Ibid.
- 55 Fiche Matricule Octave Félix Roger Doyen, Archives de Paris, Classe 1907, Matricule n° 4138
- 56 Agence Meurisse, *Le docteur Doyen*, photographie de presse, Paris, 1915, Bibliothèque nationale de France, département Estampes et photographie, EI-13 (2551), Disponible sur : gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b9043780s
- 57 Carte postale, non circulé, s.d., **collection de l'auteur**
- 58 *The Medical Services of our Army, Urgent Reforms, Observations presented by Dr Doyen on July 7th 1915 to the Commission de l'Armée du Sénat (Service de Sante), to the Commission d'Hygiène de la Chambre des Deputes*, Royal Army Medical Corps Muniments Collection, Sir Charles Burtchaell's collection of reports etc., First World Word (1914-1918), RAMC 446/11

9. La renommée et l'influence des travaux du Dr Doyen

- 1 Dictionnaire Larousse [en ligne], s. d., Précurseur, op. cit.
- 2 Documents extraits du site *RetroNews* [en ligne], Disponibles sur : www.retronews.fr .
- 3 Id., 1 156 244 fascicules répartis sur 657 titres de presse différents [consulté le 31/05/2022]
- 4 Données issues du site *RetroNews*, Disponibles sur : www.retronews.fr [consulté le 31/05/2022]
- 5 *L'Intransigeant*, 5 avril 1907, p. 4

- 6 591 célébrités réparties en 60 listes d'une dizaine de personnes, publiées dans *L'Intransigeant* entre le 31 janvier et le 1^{er} avril 1907.
- 7 *L'Intransigeant*, 5 avril 1907, p. 4
- 8 *L'Intransigeant*, 6 mai 1907, p. 4
- 9 LAROUSSE, *Nouveau Larousse illustré, Dictionnaire Universel Encyclopédique, publié sous la direction de Claude Augé*, Paris : Librairie Larousse, 1898, Tome Troisième, p. 830
- 10 LAROUSSE, *Nouveau Larousse illustré, Dictionnaire Universel Encyclopédique, publié sous la direction de Claude Augé*, Paris : Librairie Larousse, 1906, Supplément)
- 11 Id., p. 189
- 12 LAROUSSE, *Le Larousse pour tous, nouveau dictionnaire encyclopédique, publié sous la direction de Claude Augé*, Paris : Librairie Larousse, 1909, Tome Premier, p. 514
- 13 LAROUSSE, *Nouveau Larousse illustré, Dictionnaire Universel Encyclopédique, publié sous la direction de Claude Augé*, Paris : Librairie Larousse, 1906, Supplément, p. 189
- 14 Données issues du site *RetroNews* (pour la courbe « France »), Disponibles sur : www.retronews.fr [consulté le 31/05/2022] ; Données issues du site *Newspapers* (pour la courbe « États-Unis » obtenue à partir d'analyse sur 14 952 journaux publiés aux États-Unis entre 1885 et 1950), Disponibles sur : www.newspapers.com [consulté le 31/05/2022]
- 15 Données issues du site *RetroNews* (recherche « docteur Doyen » à la une entre 1885 et 1916), Disponibles sur : www.retronews.fr [consulté le 31/05/2022]
- 16 *Excelsior*, 18 janvier 1912, p. 8
- 17 *L'Éclair*, 9 septembre 1908, p. 1
- 18 *The Teller*, Lancaster, Wisconsin, 9 janvier 1902, p. 6
- 19 *Le Matin*, 18 juin 1910, p. 1
- 20 *The New York Times*, 2 juillet 1911, p. 2
- 21 *Correio Paulistano*, Sao Paulo, Brésil, 22 mars 1905, p. 1
- 22 *Le Journal*, 19 octobre 1904, p. 1
- 23 *The Constitution*, Atlanta, 18 juin 1905, p. 6
- 24 COLETTE, *L'Etoile Vesper*, Fayard, 2020, p. 48
- 25 Société Anonyme Le Matin, *Procès-verbaux des séances du conseil d'administration n° 6 du 6 mai 1910 au 22 février 1912*, Archives nationales (France), 1 AR 12, séance du 27 avril 1911
- 26 SAUERWEIN Jules, *Trente ans à la une*, Paris, p. 48
- 27 *Le Matin*, 22 octobre 1912, p. 5 (Dernière mention de la Mycolysine dans le Matin, puis réapparition après le décès de Doyen)
- 28 PROUST Marcel, *Lettres à Reynaldo Hahn*, Gallimard, 2018, lettre XCI, p. 142
- 29 Id., lettre CXXIV, p. 188 (Cette édition des lettres de Proust transcrit la Staphylase en « staphiline » alors que l'édition de la correspondance de Marcel Proust en 21 tomes par Plon, lettre X-75, indique « staphilase ».)
- 30 ADAM A., Le personnage de Proust et le problème des clefs, *La Revue des Sciences Humaines*, janvier-mars 1952, Fasc. 6, p. 49,
- 31 PROUST Marcel, *À la recherche du temps perdu, À l'ombre des jeunes filles en fleurs*, Gallimard, 1919, p. 10
- 32 PROUST Marcel, *À la recherche du temps perdu, Sodome et Gomorrhe* (deuxième partie), Gallimard, 1946, p. 127
- 33 Id., p. 26
- 34 PROUST Marcel, *À la recherche du temps perdu, Le Temps retrouvé*, 1927, tome 1, p. 93
- 35 Vendu aux enchères chez Sotheby's, New York, le 2 novembre 2005, lot 28
- 36 PALAU I FABRE Josep, *Picasso Cubisme 1907-1917*, Madrid : Könemann, 1998, p. 308
- 37 *Le Journal*, 3 décembre 1912, p. 3
- 38 MIDDLETON Anna, *Medical Discourse and Avant-Garde Art in France, 1905-1925*, Volume I, novembre 2004, School of English and Creative Studies, Bath Spa University College, p. 99
- 39 *Sotheby's Impressionist & Modern Art Part One*, New York, 2 novembre 2005, p. 99

- 40 Id., p. 97
- 41 Montage de l'auteur, à partir de : *Le Journal*, 3 décembre 1912, p. 3 (source : Retronews)
- 42 *Congrès Français de Chirurgie, Procès-verbaux, mémoires et Discussions*, Paris : Félix Alcan, 1891, p. 463 et pp. 270-293
- 43 DESHAYES Dr., *Congrès international d'Hygiène et de Démographie* tenu à Londres du 10 au 17 août 1891, *Revue Sanitaire de la Province Salubrité-Hygiène-Assistance-Statistique, Organe des Sociétés d'Hygiène publique de Bordeaux et de Reims*, 15 septembre 1891, n° 186, page 131
- 44 *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Einunddreißigster (31.) Congress, abgehalten zu Berlin, 2-5 April 1902*, Berlin : August Hirschwald, 1902, Volume 31, p. 68
- 45 DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., 48 p.
- 46 DOYEN Eugène, Communications au *Congrès de Chirurgie, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, 31 octobre 1903, n° 10, p. 104
- 47 *Le Journal*, 19 octobre 1904, p. 1
- 48 *Le Journal*, 8 octobre 1905, p. 5
- 49 DOYEN Eugène, *Le traitement des Infections Staphylococciques, Le Protéol*, op. cit., 60 p.
- 50 DOYEN Eugène, La phagocytose en thérapeutique, *Congrès Français de Médecine, dixième session Genève 1908, II. Comptes rendus*, Genève : Librairie Kündig, 1909, pp. 323-324
- 51 DOYEN Eugène, Action de certains colloïdes organiques sur la phagocytose, *XVI^e Congrès International de Médecine Budapest, Volume Général, Compte-rendu*, Budapest, 1910, p. 477
- 52 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, 7^e éd., Paris : A. Maloine E. Flammarion, 1911, p. 259
- 53 *Journal des débats politiques et littéraires*, 8 octobre 1911, p. 3
- 54 DOYEN Eugène, La Guérison du cancer, Leçon clinique faite par le Dr Doyen le Vendredi 12 avril 1912 devant MM. Les Membres du *Congrès de Physiothérapie, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, mai 1912, n° 5, p. 93
- 55 *La liberté*, 17 avril 1912, p. 2
- 56 *Les Nouvelles*, 9 octobre 1913, p. 6
- 57 *Excelsior*, 1 mai 1914, p. 9
- 58 *Bulletin de l'Académie de Médecine*, op. cit.
- 59 *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, op. cit.
- 60 *Bulletins de la Société anatomique de Paris*, op. cit.
- 61 *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, op. cit.
- 62 *Bulletin de la Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris*, Paris : Steinheil Éditeur
- 63 *Union médicale et scientifique du Nord-Est*, op. cit.
- 64 *Archives Provinciales de Chirurgie*, Paris : Éditeur inconnu
- 65 *Journal des connaissances médicales pratiques et de pharmacologie*, op. cit.
- 66 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, Paris : Imprimerie de la Bourse de Commerce
- 67 *Archives de Doyen Revue médico-chirurgicale illustrée*, Paris : Maloine
- 68 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, Paris, n° 1, 15 août 1899, p. 1
- 69 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, Paris, n° 2, 1^{er} septembre 1899, p. 1
- 70 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, Paris, n° 23, 1^{er} décembre 1900, p. 1
- 71 *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, Paris, n° 1, juin 1905, couverture
- 72 *Revista crítica de Medicina y de cirugía*, Paris : Rédaction et Administration 5 rue Bourg-l'Abbé
- 73 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., 388 p. et DOYEN Eugène, *Le Micrococcus neoformans et les néoplasmes*, op. cit., 48 p.
- 74 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, op. cit.
- 75 DOYEN Eugène, *Surgical Technique* (traduit par Samuel H. Linn), Rochester, 1900
- 76 DOYEN Eugène, *Nuevo Tratamiento de las Enfermedades infecciosas, La Inmunidad (en seis lecciones)*, (traduit par le Dr Spreafico), Madrid, 1911
- 77 Doyen, *Хирургическая техника* (Technique chirurgicale), Kiev

- 78 DOYEN Eugène, *Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses L'immunité (en six leçons)*, op. cit.
- 79 *L'Écho de Paris*, 23 mars 1905, p. 3
- 80 *Comoedia*, 18 novembre 1908, p. 4
- 81 *Le Rappel*, 15 février 1912, p. 3
- 82 *La Gironde*, 25 février 1912, p. 2
- 83 *La Dépêche*, Toulouse, 26 février 1912, p. 4
- 84 *La Dépêche*, Toulouse, 29 février 1912, p. 4
- 85 *Le Petit Marseillais*, 15 mars 1912, p. 2
- 86 *Le Petit Provençal*, 21 mars 1912, p. 4
- 87 *Le Sémaphore de Marseille*, 22 mars 1912, p. 3
- 88 *Le Temps*, 25 mars 1912, p. 4
- 89 *L'Écho de Paris*, 13 octobre 1918, p. 3
- 90 MAHOT DE LA QUÉRANTONNAIS P., *Société civile des Marques Doyen*, Paris, 19 et 24 janvier 1922, Archives nationales (France), MC/ET/LXVIII/NC/96
- 91 *Le Matin*, 25 mars 1926, p. 4
- 92 *Pastilles de Mycolysine*, Marque de fabrique et de commerce enregistrée le 24 novembre 1925 par la Société Civile des Marques Doyen (dépôt n° 89832 du greffe du tribunal de la Seine), Archives INPI
- 93 Ibid.
- 94 *Le Petit Provençal*, 1^{er} mars 1926, p. 6D
- 95 *Dommages de guerre 105 rue de Paris* (usine Philips, voisine de l'usine de Mycolysine), Boîte 82 Dossier 6 557, Archives départementales de la Seine-Saint-Denis
- 96 DOYEN Eugène, *Surgical Therapeutics and Operative Technique*, op. cit., Volume I (1917), II (1918) et III (1920)
- 97 *L'Assiette au beurre*, 29 octobre 1904, n° 187, pp. 1-2
- 98 *Docteur Doyen*, Guignol, op. cit.
- 99 *Docteur Doyen*, Guignol, n° 3, **collection de l'auteur**
- 100 *Supplément de L'Assiette au beurre*, 26 novembre 1904, n° 191, n.p.
- 101 DIDIER Robert, op. cit., p. 79
- 102 BARRÈRE Adrien, *La Faculté et le Dr Doyen*, **collection de l'auteur**. (De g. à d. : Segond, Déjerine, De Lapersonne, Landouzy, Gaucher, Gariel, Brissaud, Gilbert, Reclus, Roger, Lannelongue, Le Dentu, Richet, Kirmission, Terrier et Doyen)
- 103 *L'Assiette au beurre*, 29 octobre 1904, n° 187
- 104 DIDIER Robert, op. cit., pp. 80-81
- 105 DIDIER Robert, op. cit., p. 72
- 106 *L'Éclair*, 11 octobre 1908, p. 1
- 107 *Le Journal*, 20 décembre 1912, p. 3
- 108 *Le Figaro*, 20 avril 1910, p. 3
- 109 *Le Journal*, 20 décembre 1912, p. 3
- 110 *L'Éclair*, 11 octobre 1908, p. 1
- 111 *L'Éclair*, 5 avril 1910, p. 1
- 112 *Le Matin*, 2 avril 1910, p. 1
- 113 *Concours pour une place de Chirurgien Supplément à l'Hôtel-Dieu, nomination de M. le Dr Eugène Louis Doyen*, 1^{er} février 1888, Archives municipales et communautaires de Reims, Archives Hospitalières, Carton 382
- 114 LUTON A., *Lettre du 26 février 1888 du directeur de L'École de Médecine de Reims à l'inspecteur d'académie*, Archives Départementales de la Marne, 1 T 1680 (Enseignement supérieur, École préparatoire de médecine et de pharmacie de Reims, Dossiers individuels : instructions, circulaires et correspondance), Dossier Eugène Doyen
- 115 *Lettre du 24 mars 1888 du vice-recteur à l'inspecteur d'Académie*, Archives Départementales de la Marne, 1 T 1680, Dossier Eugène Doyen

- 116 *L'Indépendant rémois*, 2 avril 1888 au 13 avril 1888
- 117 Le Progrès médical, 16^e année, 2^e série tome VII, n° 15 du 14 avril 1888, page 293
- 118 *Lettre du 21 avril 1888*, Archives Départementales de la Marne, 1 T 1680, Dossier Eugène Doyen
- 119 *Lettre du 18 juin 1888*, Archives Départementales de la Marne, 1 T 1680, Dossier Lévêque
- 120 Lettre du 4 juillet 1888, Archives Départementales de la Marne, 1 T 1680, Dossier Lévêque,
- 121 *L'Indépendant rémois*, 1 août 1891, p. 3
- 122 Ministère de la Justice, Bureau de l'enregistrement des dépêches, *L'Éclair*, Article de ce journal ayant pour titre : *Crime d'un chirurgien*, Archives nationales (France), Division criminelle du Ministère de la Justice, carton BB181853, dossier 1933 A91
- 123 *L'Indépendant rémois*, 1 août 1891, p. 3
- 124 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 196
- 125 CORNIL Victor, Sur les greffes et inoculations de cancer, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1891, tome 25, séance du 23 juin, p. 906
- 126 Id., p. 908
- 127 Id., p. 908
- 128 *La Justice*, 4 juillet 1891, p. 1
- 129 *L'Indépendant rémois*, 8 juillet 1891, p. 2
- 130 *L'Indépendant rémois*, 11 juillet 1891, p. 2
- 131 *L'Indépendant rémois*, 28 juillet 1891 p. 2
- 132 *L'Indépendant rémois*, 23 août 1891, p. 2
- 133 *Courrier de la Champagne*, Journal de Reims, 23 août 1891, p. 2
- 134 *L'Indépendant rémois*, 23 août 1891, p. 2
- 135 *Registre des délibérations des Hospices Civils de Reims*, Séance du 22 septembre 1891, Archives municipales et communautaires de Reims, Archives hospitalières, Registre 2L-1 56
- 136 *L'Éclair*, 25 juin 1891, p. 2
- 137 Ministère de la Justice, Bureau de l'enregistrement des dépêches, *L'Éclair*, Article de ce journal ayant pour titre : *Crime d'un chirurgien*, Archives nationales (France), Division criminelle du Ministère de la Justice, carton BB181853, dossier 1933 A91
- 138 *L'Éclair*, 25 juin 1891, p. 2
- 139 *La Fronde*, 29 août 1899, p. 1
- 140 DOYEN Eugène, *Le cancer*, op. cit., p. 197
- 141 *Le Progrès de la Somme*, 22 avril 1910, p. 1
- 142 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 143 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 286
- 144 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 145 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 162
- 146 Id., p. 168
- 147 *Calque de la radiographie effectué le 29 avril 1904 par Doyen à Mme Crocker*, Paris, Musée d'histoire de la Médecine, Collection Jean Doyen, plaque de verre, 2002.1.59
- 148 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 149 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 173 (lettre du 18 mai 1904 adressée à Georges Crocker par Doyen)
- 150 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 151 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 173 (lettre du 18 mai 1904 adressée à Georges Crocker par Doyen)
- 152 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., p. 161
- 153 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 154 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 173 (lettre du 18 mai 1904 adressée à Georges Crocker par Doyen)
- 155 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139

- 156 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit., observation n° 195, p. 139
- 157 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 174 (lettre du 9 juillet de Crocker adressée à Doyen)
- 158 M. Crocker contre le docteur Doyen, *Revue des grands procès contemporains*, op. cit., p. 307
- 159 *Jugement de la Première chambre du Tribunal Civil de première instance de la Seine le 23 février 1907*, Archives départementales de Paris, série DU5 1449
- 160 *Le Matin*, 12 octobre 1904, p. 1
- 161 *Le Petit Parisien*, 30 septembre 1904, p. 1
- 162 *La Presse*, 2 octobre 1904, p. 1
- 163 *Le Matin*, 12 octobre 1904, p. 1
- 164 *La Vie illustrée*, 21 octobre 1904, p. 41
- 165 Ibid.
- 166 *Le Journal*, 19 octobre 1904, p. 1
- 167 Id., p. 2
- 168 *Le Journal*, 19 octobre 1904, p. 2
- 169 *La Patrie*, 19 octobre 1904, p. 2
- 170 *Le Journal*, 13 juillet 1905, p. 2
- 171 DELBET Pierre, Rapport sur la communication de M. le Dr Doyen, *Bulletins et mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*, 1905, tome XXXI, séance du 12 juillet 1905, pp. 698-732
- 172 Id., p. 702
- 173 Id., p. 729
- 174 DOYEN Eugène, Discussion du Rapport présenté le 12 juillet 1905 à la Société de Chirurgie par M. Delbet, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, août 1905, p. 36
- 175 Rapport de M. Delbet sur la méthode de Doyen pour le traitement du cancer, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, juillet 1905, p. 30
- 176 DOYEN Eugène, Le Traitement du cancer, présentation de malades, Société de l'Internat des hôpitaux de Paris, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, janvier 1907, p. 10
- 177 DOYEN Eugène, *Lettre soumettant à l'appréciation de l'Académie une note sur l'étiologie du cancer. Paris le 28 janvier 1905* Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoires 1905 n° 21 a
- 178 DOYEN Eugène, Rapport sur un travail du Dr Doyen portant sur 16 cas d'inoculation positive de *Micrococcus neoformans*, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Mémoire 1905 n° 21 c, s.d.
- 179 *Le Journal*, 23 mars 1905, p. 1
- 180 DOYEN Eugène, Archives et manuscrits de la Bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine, Correspondance de 1911, liasse 305
- 181 *Le Journal*, 23 mars 1905, p. 1
- 182 ROBERT Jacques, *Cent ans d'innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie*, John Libbey Eurotext, 2006, p. IX
- 183 *Bulletin mensuel de l'Office international d'Hygiène Publique de Paris*, volume 15, partie 2, p. 995
- 184 DIDIER Robert, op. cit., p. 75
- 185 DOYEN Eugène, Titres scientifiques du Dr E. Doyen candidat à la chaire de gynécologie, Paris : Imprimerie de la Cour d'Appel, 1899, 13p.
- 186 *Scottish Medical and Surgical Journal*, Volume 3, 1898, p. 256 (traduit de l'anglais)
- 187 DIDIER Robert, op. cit., p. 112
- 188 GALLIARD L., *Le Choléra*, Paris : Rueff et Cie, 1894, p. 125 ; VAN ERMENGEM Émile Pierre, *Recherches sur le microbe du choléra asiatique : rapport remis le 3 novembre 1884 au Ministre de l'intérieur*, version du 10 avril 1885, p. 58
- 189 GOBERT E., op. cit.

- 190 PAINE Alexander, MORGAN David, On the value of a Serum (Doyen's) in cases of malignant disease, *The Lancet*, 7 avril 1906, p. 955
- 191 Id., p. 959
- 192 Id., p. 955.
- 193 BAINBRIDGE W.S., *Le Problème du cancer*, Paris : O. Doin, 1924, seconde édition française, pp. 264-265
- 194 PAINE Alexander, MORGAN David, op. cit., p. 956
- 195 DOYEN Eugène, *Étiologie et Traitement du cancer*, op. cit.
- 196 DUDGEON Leonard, The differentiation of the staphylococci, *Journal of pathology and bacteriology*, 1908, volume 12, pp. 242-257
- 197 DUDGEON Leonard, DUNKLEY E., The *Micrococcus neoformans*, its cultural characters and pathogenicity and the results of the estimation of the opsonic and agglutinative properties of the serum of patients suffering from malignant disease on this organism and on the *Staphylococcus albus*, *Journal of Hygiene*, janvier 1907, tome VII, p. 21
- 198 MINETT Edward Pigott, The Pathogenicity of the Organisms isolated from Non-ulcerating Cancerous Growths, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, volume 7, mai 1914, pp. 36-48,
- 199 Id., p. 40
- 200 KARWACKI Leon, Beitrag zur Kenntnis der Geschwulstflora (Contribution à la connaissance de la flore tumorale), *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Jena : Gustav Fischer, 1905, volume XXXIX, pp. 369-380
- 201 Id., p. 377 (traduction de l'allemand)
- 202 Id., p. 380 (traduction de l'allemand)
- 203 RESTREPO ISAZA Luciano, *Contribucion al estudio del Micrococcus neoformans*, 1905, Faculté de Médecine de Medellin (Colombie), 54 p.
- 204 Id., p. 11
- 205 LAVERAN A. Pseudo-hématozoaires endoglobulaires, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1905, tome 140, p. 1212
- 206 RESTREPO ISAZA Luciano, op. cit.
- 207 RESTREPO ISAZA Luciano, op. cit., p. 29 (traduction de l'espagnol)
- 208 Ibid.
- 209 Id., p. 44
- 210 RESTREPO ISAZA Luciano, Contribution à l'étude du *Micrococcus neoformans*, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, février 1906, n° 7, pp. 1-12
- 211 EWING James, The treatment of cancer on biological Principles, *New York Medical Journal*, New York, 19 octobre 1912, n° 96, pp. 773-779
- 212 SPICER Scanes, WRIGHT Almroth Edward, Case of inoperable cancer of the faces, the pharynx, the tongue and the cervical glands that has shown marked amelioration after treatment for ten weeks with a bacterial vaccine of neoformans, *The Journal of Laryngology, Rhinology and Otology*, juin 1906, volume XXI, n° 6, p. 265
- 213 Id., p. 269
- 214 Traitement du cancer par la vaccination avec le *Micrococcus neoformans*, *Revue Critique de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1907, n° 12, pp. 265-266
- 215 *Le Journal*, 20 mai 1909, p. 6
- 216 Id., p. 6 (traduction de la notice accompagnant le vaccin de Wright)
- 217 Ibid.
- 218 COPE Zachary, *Almroth Wright, Founder of modern vaccine-therapy*, Londres : Nelson, 1966, p. 120
- 219 REYNAUD François, HANSEN Willy, FRENEY Jean, Dictionnaire des précurseurs en bactériologie, Paris : Éditions ESKA, 2005, p. 220
- 220 JACOBS C., GEETS Victor, On the treatment of cancer by therapeutic inoculations of a bacterial vaccine, *The Lancet*, 7 avril 1906, p. 964
- 221 Ibid.

- 222 TANNER HEWLETTE R., *A Manuel of Bacteriology, Clinical and Applied*, New York, 1921, 7e édition, p. 276
- 223 BAINBRIDGE W.S., *Le Problème du cancer*, op. cit., p. 343
- 224 Id., p. 334
- 225 BREEF Robert S., *Bergey's manual of determinative bacteriology*, Baltimore, 1948, 6e édition, p. 268
- 226 PRUDHOMME Christophe, JEANMOUGIN Chantal, *Pathologie médicale & soins infirmiers*, Paris : Maloine, 2020, p. 340
- 227 WAINWRIGHT M., Highly pleomorphic staphylococci as a cause of cancer, *Medical Hypotheses*, 2000, Volume 54, Issue 1, pp. 91-94
- 228 VELÁZQUEZ Encarna, PEIX Álvaro, GÓMEZ-ALONSO Alberto, Microorganisms and cancer: Scientific evidence and new hypotheses, *Cirugía Española (English Edition)*, 2011, volume 89, pp. 136-144
- 229 FADEN Asmaa, The potential role of microbes in oncogenesis with particular emphasis on oral cancer, *Saudi Medical Journal*, volume 37, juin 2016, pp. 607-612

10. Conclusion

- 1 DARMON Pierre, *Histoires extraordinaires mais vraies de médecins diaboliques*, Edilivre, 2020, p. 183 et DARMON Pierre, L'affaire Doyen : une escroquerie au cancer en 1900 / Cancer et escroquerie médicale en 1900, *L'Histoire*, décembre 1986, n° 95, pp. 64-70
- 2 DOYEN Eugène, *Surgical Therapeutics and Operative Technique*, op. cit., volume III, p. V (traduction de l'anglais)
- 3 PRUDHOMME Christophe, JEANMOUGIN Chantal, *Pathologie médicale & soins infirmiers*, Paris : Maloine, 2020, p. 340

Table des figures

Figure 1 : Eugène-Louis Doyen (1859-1916) ⁷	14
Figure 2 : Premières photographies de bactéries (Bacillus anthracis) publiées par R. Koch en 1877 ²³	17
Figure 3 : Cours de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Reims pour 1877-1878 ⁶	20
Figure 4 : Staphylocoques observés en 1882, ostéomyélite du tibia ⁴¹	23
Figure 5 : Streptocoques observés en août 1882, « lymphangite phlegmoneuse » ⁴²	23
Figure 6 : Microphotographies réalisées par Doyen en 1884 ⁶⁸	25
Figure 7 : Eugène Doyen pendant son Internat ⁸¹	26
Figure 8 : Victor Cornil (vers 1900) ⁸²	26
Figure 9 : Schémas d'observation de bacilles virgules par Doyen, suite aux autopsies réalisées en 1884 ⁹⁵	28
Figure 10 : Schémas de cultures de bacilles virgules en 1885 par Doyen ¹¹⁶	29
Figure 11 : Répartition des laboratoires du bureau d'hygiène de Reims de 1882 à 1906	33
Figure 12 : Analyses bactériologiques (Doyen) et chimiques (Lajoux) à Pontfaverger en 1889 ²⁷	34
Figure 13 : Clinique de Doyen à Reims, rue Noël ³¹	34
Figure 14 : Salle d'opération, installation des bouches et conduites pour les liquides antiseptiques ³²	34
Figure 15 : Microphotographies de Doyen et Rothier publiées pour la première fois en 1892 ¹⁸	38
Figure 16 : Photographies de cultures en tube selon le procédé du Dr Doyen en 1892 ²³	39
Figure 17 : Verso d'une photographie de F. Rothier ²⁴	39
Figure 18 : Microphotographies issues de l'Atlas de Microbiologie de Doyen (1897) ³³	39
Figure 19 : Préparations transmises par d'autres bactériologistes pour l'Atlas de Microbiologie ⁴⁷	40
Figure 20 : Principe de l'ultra-microscope ⁵²	41
Figure 21 : Installation de Zsigmondy et Siedentopf, 1902 ⁵³	41
Figure 22 : Plis cachetés n° 7452 et n° 7470 déposés en 1909 à l'Académie des Sciences ⁶⁴	42
Figure 23 : Dispositif du Dr Doyen, photographie microscopique instantanée ⁷⁰	43
Figure 24 : Dispositif du Dr Doyen, cinématographie microscopique ⁷¹	43
Figure 25 : Extrait de l'article rédigé par Doyen, Le Journal, 2 novembre 1909 ⁸³	44
Figure 26 : Photographie cinématographique de spirilles récurrents dans le sang par Doyen en 1909 ⁸⁴	44
Figure 27 : Installation de Doyen pour la microphotographie ⁸⁹	45
Figure 28 : Doyen au microscope (1910) ⁹⁰	45
Figure 29 : Phagocytose du bacille tuberculeux, macrophages du péritoine du cobaye ⁹³	45
Figure 30 : Globules rouges et d'éléments lymphatiques mononucléaires et polynucléaires ⁹⁴	45
Figure 31 : Cellule géante ayant phagocyté un cristal d'acide urique ⁹⁵	45
Figure 32 : Crachat tuberculeux ⁹⁶	45
Figure 33 : Globules blancs polynucléaires et mononucléaires (ultra-microscope) ⁹⁹	46
Figure 34 : Protozoaire ayant phagocyté des grains de carmin (ultra-microscope) ¹⁰⁰	46
Figure 35 : Paramécies, noyau coloré en rouge par les grains de carmin (ultra-microscope) ¹⁰²	46
Figure 36 : Daphnie avec l'extrémité sectionnée où se distingue un amas de leucocytes (ultra-microscope) ¹⁰³	46
Figure 37 : Répartition des auteurs de publications sur l'origine microbienne du cancer jusqu'en 1896	48
Figure 38 : Pli cacheté n° 4081 déposé le 15 août 1886 à l'Académie des Sciences ²⁶	50
Figure 39 : Micrococcus neoformans en chaînette en Y (à g.) et en amas (à d.), 1901 ³⁶	51
Figure 40 : Micrococcus neoformans, épiploon cancéreux chez l'homme ⁴⁰	52
Figure 41 : Micrococcus neoformans (bleu foncé) phagocyté par un polynucléaire ⁴¹	52
Figure 42 : Caractéristiques du Micrococcus neoformans	52
Figure 43 : Caractéristiques des cultures du Micrococcus neoformans	53
Figure 44 : Lettre et note du 12 juillet 1902 d'Albert Calmette à Eugène Doyen ⁵⁵	54
Figure 45 : Note de Metchnikoff du 13 décembre 1904 transcrite dans la presse ⁵⁹	55

Figure 46 : Premiers essais d'inoculation du <i>Micrococcus neoformans</i> aux animaux (1901-1903).....	56
Figure 47 : Microphotographies provenant de la souris n° 13, inoculation du <i>Micrococcus neoformans</i> ⁸²	58
Figure 48 : Rat Z, inoculation du <i>Micrococcus neoformans</i> (présenté en 1905 à la Société Anatomique) ⁸⁶	59
Figure 49 : Le Dr Doyen et son fils Roger faisant un ensemencement de microbes (vers 1910) ¹³⁵	63
Figure 50 : Le Dr Doyen et son sérum (1902) ¹³⁶	63
Figure 51 : Laboratoire de bactériologie et de sérothérapie de Doyen (entre 1899 et 1903) ¹⁵³	65
Figure 52 : Autre vue du laboratoire de bactériologie (entre 1899 et 1908) ¹⁵⁴	65
Figure 53 : Extrait d'une publicité pour le Sérum anti-néoplasique du Dr Doyen (décembre 1903) ¹⁵⁹	66
Figure 54 : Institut chirurgical du Dr Doyen, à Paris, rue Piccini (entre 1899 et 1902) ¹⁶⁰	66
Figure 55 : Dépôt de la marque Mycolysine injectable, le 21 avril 1910 ¹⁷⁵	68
Figure 56 : Dépôt de la marque Cytolase injectable, le 10 avril 1913 ¹⁹⁰	69
Figure 57 : Dépôt de la marque Leucolase injectable, le 10 avril 1913 ¹⁹¹	69
Figure 58 : Résultats obtenus à l'Institut Pasteur par le séro-diagnostic de 279 sérums ²⁰⁵	72
Figure 59 : Le Dr Doyen et le Dr Yamanouchi vers 1913 ²⁰⁶	72
Figure 60 : Dispositif de voltaïsation bipolaire de Doyen (1907) ²¹⁶	74
Figure 61 : Dispositif d'électro-coagulation de Doyen (1910) ²²⁰	74
Figure 62 : Matériel de Doyen pour l'électro-coagulation thermique ²²¹	74
Figure 63 : Électro-coagulation devant les membres du Congrès de Physiothérapie en 1914 ²³⁰	75
Figure 64 : Doyen au microscope vers 1912 ²³⁶	76
Figure 65 : Bonbonne de phénol de 20 litres utilisée par Doyen dans sa clinique de Paris ⁶	77
Figure 66 : Installation pour les solutions antiseptiques, Sublimé (S) et Phénol (Ph), à Paris ⁷	77
Figure 67 : Publicité pour le Glutol, 19 février 1899 ²¹	78
Figure 68 : Publicité pour le Glutol, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie (mars 1900) ²²	79
Figure 69 : Emballage développé du Protéol, dépôt du 9 mai 1903 ⁴⁶	80
Figure 70 : Les premières boîtes de Protéol en 1903 (prix quatre francs) ⁴⁷	80
Figure 71 : Dépôt de l'étiquette du Protéol par P. Lebeault & Cie le 19 mars 1904 ⁵³	81
Figure 72 : Variante de l'étiquette du Protéol déposée par P. Lebeault & Cie le 24 octobre 1907 ⁵⁴	81
Figure 73 : Flacon de Protéol ⁵⁸	82
Figure 74 : Évolution des étiquettes du Protéol entre 1907 et 1952.....	83
Figure 75 : Emballage extérieur du flacon de Protéol ⁵⁸	83
Figure 76 : Extrait de la Revue Critique de Médecine et de Chirurgie du 15 août 1899 ¹⁵	85
Figure 77 : Publicité pour la Levurine, Revue Critique de Médecine et de Chirurgie du 15 août 1899 ¹⁸	86
Figure 78 : Boîte et flacon de Levurine extractive ⁴⁷	88
Figure 79 : Évolution de l'étiquette de Levurine extractive entre 1920 et 1964.....	89
Figure 80 : Publicité en juillet 1903 pour la Staphylase et le Sérum anti-staphylococcique ⁵⁹	90
Figure 81 : Appareil de Doyen pour la mise en flacon ⁶³	90
Figure 82 : Mise en bouteille du Sérum anti-staphylococcique ⁶⁴	90
Figure 83 : Étiquettes pour le Sérum anti-staphylococcique et la Staphylase déposées en 1904 ⁶⁵	91
Figure 84 : P. Lebeault & Cie, dépôt général des spécialités du Dr Doyen en 1906 ⁷¹	92
Figure 85 : Étiquettes déposées par Lebeault en 1910 (et en 1913 pour l'Extrait de Mycolysine) ¹⁰¹	94
Figure 86 : Comparaison de la Mycolysine, de l'Électrargol et du nucléinate de soude ¹²³	96
Figure 87 : Le Dr Roger Doyen (fils) faisant une injection de Mycolysine ¹²⁷	97
Figure 88 : Le Dr Doyen et son fils faisant une injection de Panphagine à un chien ¹²⁸	97
Figure 89 : Transcription de la lettre du Ministre de la Marine au Dr Doyen le 11 janvier 1913 ¹⁴⁰	98
Figure 90 : Transcription de la lettre du Ministère des Colonies au Dr Doyen le 13 janvier 1913 ¹⁴¹	98
Figure 91 : Évolutions type de température de patients traités avec ou sans Mycolysine ¹⁵³	99
Figure 92 : Flacon de Mycolysine ¹⁶³	100
Figure 93 : Évolution de l'étiquette de la Mycolysine déposée en France.....	101
Figure 94 : Publicité en mai 1911 ¹⁷⁶	102
Figure 95 : Publicité en juin 1914 ¹⁷⁷	102

Figure 96 : Étiquettes pour la Phymalose et Spirillase déposées en avril 1913 ¹⁹²	103
Figure 97 : Chronologie des principaux dépôts de marques en France (hors renouvellements)	104
Figure 98 : Vue de l'usine prise le 11 juin 1921 ²⁰⁶	105
Figure 99 : Plan de l'usine de Mycolysine ²⁰⁷	105
Figure 100 : Filtre-presse Simoneton, relié à gauche à un foudre ²¹⁴	106
Figure 101 : Machine à vapeur demi-fixe Lanz, envisagée en 1913 par Doyen ²¹⁵	106
Figure 102 : Publicité en juin 1912 dans un journal à Buenos Aires (Argentine) ²⁴¹	107
Figure 103 : Publicité en 1909 dans un journal à Prague (Empire austro-hongrois) ²⁴²	107
Figure 104 : Publicité en 1911 dans un journal italien ²⁴³	107
Figure 105 : Extrait de la lettre envoyée par Doyen aux membres du Parlement, 8 janvier 1915 ⁴⁶	111
Figure 106 : Le Dr Roger Doyen, devant une ambulance russe en 1915 ⁵⁶	112
Figure 107 : Hôpital bénévole n° 21 bis de la Croix rouge américaine en 1917 ⁵⁷	112
Figure 108 : Mentions du Dr Doyen dans la presse grand public, comparées à ses contemporains ⁴	114
Figure 109 : Mentions du Dr Doyen dans la presse grand public, comparées à d'autres microbiologistes ⁴	114
Figure 110 : Concours des célébrités de L'Intransigeant ⁷	115
Figure 111 : Classement final du concours selon le nombre de suffrages reçus ⁸	115
Figure 112 : Extrait du Larousse Illustré de 1906 ¹³	115
Figure 113 : Fréquence d'apparition de la mention du Dr Doyen dans la presse grand public ¹⁴	116
Figure 114 : Articles de journaux sur Doyen, en France et à l'étranger, dans la presse grand public	116
Figure 115 : Picasso, Bouteille et Verre, 1913 ⁴⁰	117
Figure 116 : Détail du tableau de Picasso, Bouteille et Verre ⁴⁰	117
Figure 117 : Découpage réalisé par Picasso dans Le Journal ⁴¹	117
Figure 118 : Synthèse des principaux congrès où Doyen présenta ses travaux de microbiologie	118
Figure 119 : Publicité pour la Mycolysine contre la grippe espagnole de 1918 ⁸⁹	119
Figure 120 : Étiquette des Pastilles de Mycolysine ⁹³	120
Figure 121 : Publicité en 1926 pour la Mycolysine ⁹⁴	120
Figure 122 : Caricatures publiées le 29 octobre 1904 dans L'Assiette au beurre ⁹⁷	121
Figure 123 : L'Écorcheur par Guillaume Laplagne ⁹⁹	122
Figure 124 : Caricature publiée en novembre 1904 ¹⁰⁰	122
Figure 125 : La Faculté et le Dr Doyen par Adrian Barrère ¹⁰²	122
Figure 126 : Articles de presse sensationnalistes sur les travaux de Doyen	123
Figure 127 : Extrait du journal L'Éclair du 25 juin 1891 ¹³⁸	126
Figure 128 : Calque de la radiographie effectuée le 29 avril 1904 par Doyen à Mme Crocker ¹⁴⁷	127
Figure 129 : Articles publiés dans la presse en octobre 1904	129
Figure 130 : Doyen (1), Pozzi (2) et Poirier (3) au XVII ^e Congrès français de Chirurgie, le 18 octobre 1904 ¹⁶⁵ ...	129
Figure 131 : Article publié en première page du Journal en mars 1905 ¹⁸¹	131
Figure 132 : Doyen (à g.) à l'Université d'Édimbourg en 1898 avec Alexander Simpson (au centre) ¹⁸⁷	131
Figure 133 : Première page de la thèse de Luciano Restrepo Isaza ²⁰⁶	133
Figure 134 : Traduction de l'étiquette du vaccin développé par Wright ²¹⁷	134