Des « sels d'or » nanométriques contre la tuberculose

Lyon dans les années 1930

Résumé En 1924, Möllgaard, médecin danois, introduisit sous le nom de Sanocrysine un composé d'or préparé en 1845 par deux pharmaciens français, qui se montrait efficace dans le traitement de patients atteints de tuberculose. La Sanocrysine et d'autres analogues organiques d'or (appelés sels d'or) ont été utilisés contre cette maladie longtemps redoutée par des phtisiologues du monde entier, et spécialement dans la région lyonnaise où étaient concentrés un certain nombre de sanatoriums. Bien que rapidement abandonnés à cause de graves effets secondaires, les sels d'or ont encouragé chercheurs et médecins à chercher des solutions aux maladies du côté de la chimiothérapie.
Mots-clés **Chimiothérapie, sels d'or, tuberculose, Auguste Lumière.**

Abstract **Nanometric salts of gold against tuberculosis: Lyon in the 1930's**
In 1924, Möllgaard, a Danish physician, introduced under the name of Sanocrysin a compound of gold originally prepared in 1845 by two French pharmaceutical chemists which is said to determine some beneficial effects in human tuberculosis control. Sanocrysin and other complex organic gold salts have been used in the therapy of this awful illness, in the whole world and specially by physicians from Lyon before antibiotics discovery, and improved increasing researches in chemotherapeutic treatment of diseases.
Keywords **Chemotherapy, gold salts, tuberculosis, Auguste Lumière.**

Une maladie ravageuse : la tuberculose

Le bacille responsable de la tuberculose avait été isolé par Robert Koch (1843-1910) en 1882. Louis Pasteur avait été le premier à produire des formes vivantes, non virulentes, du bacille du choléra du poulet et de l'anthrax. En 1908, une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis* isolée d'une vache tuberculeuse a été atténuée par hasard lorsque Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961), à l'Institut Pasteur de Lille, ajoutèrent de la bile au milieu de culture glycériné dans le but de réaliser une culture en émulsion. Au bout de treize années de culture dans un milieu contenant de la bile, la souche était toujours atténuée et a été utilisée avec succès pour vacciner des enfants contre la tuberculose.
Le BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin) est aujourd'hui largement utilisé dans le monde pour vacciner les individus qui réagissent négativement à la tuberculine. Pour des raisons non encore élucidées, il confère aussi un certain degré de protection vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*. Le test à la tuberculine consistait à déposer un extrait protéiné purifié de culture de bacille de Koch (tuberculine) sur de petites égratignures pratiquées sur la peau. Au bout de trois jours, le sujet atteint par le bacille tuberculeux ou vacciné manifeste une réaction (rougeur, papule) à l'endroit du dépôt. Rendue obligatoire par une loi du 5 janvier 1950 en France pour les enfants scolarisés (1947 pour les professionnels de santé), l'obligation de vaccination a été levée en 2007 et 2008.
Néanmoins, d'après l'OMS (Organisation mondiale de la santé), la tuberculose reste l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde, et la première pour les personnes VIH-positives dont les défenses immunitaires sont diminuées par le virus du sida. En 2015, 10 400 000 personnes ont contracté la maladie, dont un million d'enfants ; 1 800 000 en sont mortes. L'accroissement des voyages et le développement du sida dans le monde ont amené une résurgence de la tuberculose, y compris dans les pays où elle semblait avoir disparu. Cette résurgence est d'autant plus redoutable que la recherche clinique et thérapeutique sur cette maladie n'étant plus jugée prioritaire dans les anciens pays développés, la panoplie des méthodes chimiothérapeutiques de lutte contre la tuberculose ne s'est pas enrichie [1].

La tuberculose et les savants

Nombre d'entre nous ont une histoire personnelle ou familiale avec cette maladie, qui n'a pu être combattue avec un succès généralisé que par l'accès aux antibiotiques après 1950. Des chimistes [2] ont été concernés comme toute la population : citons Auguste Laurent (1807-1853), mentor de Pasteur et l'un des fondateurs de la chimie organique, qui meurt miné par la tuberculose à 46 ans ; Pierre-Antoine Favre, doyen de la Faculté des sciences de Marseille, rendant compte à son maître Jean-Baptiste Dumas de ses visites à la jeune belle-fille de Dumas, Julie Milne-Edwards, qui s'étiole et meurt dans un sanatorium de Hyères à 25 ans en 1857 ; Antoine Guntz, secrétaire, principal acteur et fondateur avec Paul Spillmann de l'association lorraine d'assistance aux tuberculeux, qui ouvre le sanatorium populaire de Lay-Saint-Christophe en 1900 ; André Job (1870-1928), professeur de chimie générale au CNAM et à la Faculté des sciences de Paris, qui meurt de tuberculose.
Les savants reconnus fondateurs de la chimiothérapie sont incontestablement Pierre Joseph Pelletier (1788-1842), Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877) et François Magendie (1783-1855), les deux premiers, chimistes, ont découvert de nombreux alcaloïdes, et le troisième, physiologiste, a reconnu leurs propriétés physiologiques. À ceux-là, il faut joindre, plus proche de nous, Paul Ehrlich (1854-1915), pour ses travaux sur les colorants histologiques et l'usage de sels de métaux lourds contre la syphilis. À côté de la lutte directe contre les agents de maladies, Ehrlich assignait à la chimiothérapie un second objet, celui de stimuler les résistances immunitaires de l'organisme atteint. En 1882, il découvrait une méthode de diagnostic de la tuberculose par la fuchsine, colorant spécifique du bacille de Koch.
Après la Première Guerre mondiale, les recherches chimiothérapeutiques ont ciblé principalement la lutte antiparasitaire,

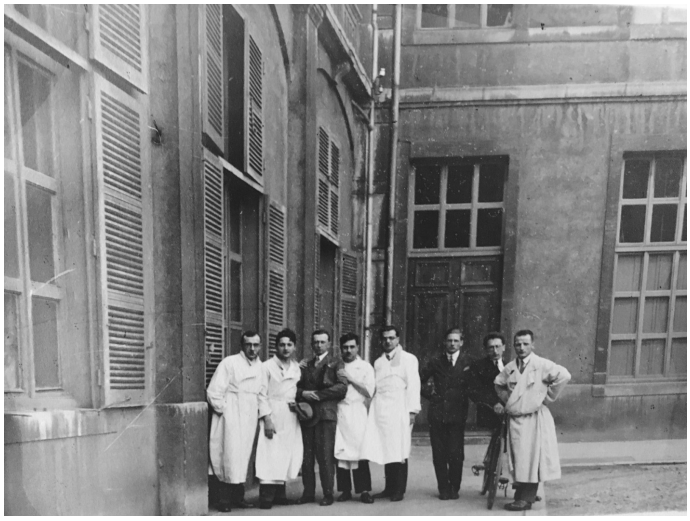
sur les organismes infectés plutôt que sur les parasites isolés. La lutte antibactérienne s'est développée plus lentement avec des investigations sur cultures de tissus et d'agents bactériens isolés. Quant à la maladie, l'accent est mis sur ses aspects sociaux, la détection par des dispensaires pratiquant examens radiologiques et analyses bactériologiques (qualifiés de « centres de triage » par Jules Courmont) ; on traite les malades par le repos, les cures hygiéno-diététiques et l'isolement en sanatorium et en préventorium pour enfants.
En 1939, la France comptait 230 sanatoriums, plus de la moitié étant gérés par des œuvres privées.
Dominique Dessertine et Olivier Faure soulignent même en France une certaine méfiance envers le médicament qualifié de « mitrailleuse pharmaceutique » et le peu d'intérêt recueilli par le BCG mis au point en 1922 [3]. Les méthodes mécanico-chirurgicales (pneumothorax, collapsothérapie) étaient préférées des praticiens [4].

Une recherche thérapeutique lyonnaise

La recherche locale à Lyon va se trouver stimulée par l'apparition des sels d'or. Entre 1925 et 1933, les sels d'or seront administrés au sanatorium Félix Mangini – fondé en 1900 par Frédéric Dumarest (1870-1951), le seul pendant trente ans [5] – à Hauteville (Ain), à celui de Bellecombe (Ain), ouvert en 1903, et enfin à Saint-Hilaire du Touvet (Isère), qui ouvre en 1933. Les chercheurs sont soutenus dès 1916 par le maire Edouard Herriot dans les collectivités locales et par l'industriel Auguste Lumière (1861-1954). Ce dernier ne croit pas à la transmission par contagion, incriminant l'hérédité.

Le sanatorium d'Hauteville. © Coll. Sanas.

L'un des acteurs lyonnais des recherches françaises sur les sels d'or est Pierre Pichat (1904-1990). Ses premières publications sont cosignées d'Henri Gardère, jeune médecin qui a soutenu une thèse en 1926 sur l'action bactéricide de liquides pleuraux tuberculeux [6], sous la direction du médecin biologiste Paul Courmont (1871-1951), et de Paul Courmont lui-même, directeur de l'Institut bactériologique [7], de statut associatif, et des dispensaires de Lyon de 1917 à 1940.
À ce poste, Paul Courmont succédait à son frère Jules (1865-1917), cofondateur de l'Institut en 1900 et du dispensaire antituberculeux, le 1er février 1905, avec Saturnin Arloing (1846-1911) [8]. Arloing soutint victorieusement contre Robert Koch l'identité des bacilles de la tuberculose humaine et bovine. Fondé avec trois sections – traitement antirabique couvrant onze départements, fabrication des sérums thérapeutiques



Pierre Pichat à Lyon (à droite).

(antitétanique et antidiphtérique), diagnostics bactériologiques –, augmenté du dispensaire antituberculeux, l'Institut s'accroit en 1913 d'une section anticancéreuse et d'une section antisyphilitique. Après la loi Léon Bourgeois (15 avril 1916), le dispensaire adjoint à l'Institut de bactériologie devient le dispensaire d'hygiène sociale de la ville de Lyon.
Pierre Pichat soutenait sa thèse en novembre 1932 et publiait un compte rendu des travaux de l'Institut bactériologique pendant les années 1930-1932 [9]. En outre, entre 1932 et 1939, on dénombre de lui treize publications relatives aux sels d'or. À l'époque de leur rencontre, Paul Courmont est professeur de clinique et de prophylaxie de la tuberculose de la Faculté mixte de médecine et de pharmacie. En 1929, l'Institut suit 13 000 personnes, compte dix médecins et vingt-quatre infirmières-visiteuses.
En 1941, Pierre Pichat devint professeur titulaire d'hygiène et bactériologie à l'Ecole de médecine de Dijon, sans quitter sa fonction de chef de service à l'Institut bactériologique de Lyon. Dans la lutte contre la tuberculose, il exerça simultanément comme médecin (pneumothorax), chirurgien en créant le Service de section de brides à l'hôpital du Perron en 1940, et professeur de bactériologie menant des recherches.

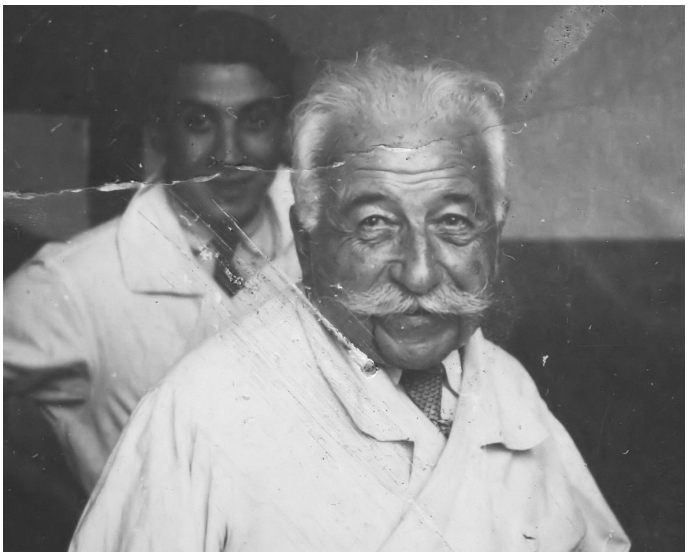
Des sels d'or antituberculeux

En 1845, deux pharmaciens, Mathurin Joseph Fordos (1816-1878) et Amédée Gélis (1815-1882), isolaient un sel d'or de la liqueur de Fizeau utilisée par les photographes pour fixer les images daguerriennes [10].
On le préparait en ajoutant peu à peu et en agitant 1 g de chlorure d'or dissous dans 500 g d'eau (était-ce $AuCl_3$ ou $HAuCl_4$?) à 3 g de thiosulfate de sodium dissous dans la même quantité d'eau ; une coloration rouge apparait à chaque addition de chlorure puis le liquide se décolore. On le traite par un excès d'éthanol à 40 °C qui en précipite un sel cristallin à 37,56 % d'or.
L'intérêt pour le sel de Fordos et Gélis est renouvelé en 1924 par une communication du professeur Hölger Möllgaard (1885-1973) à la Société danoise de médecine interne (28 octobre). On lui attribue à l'époque la formule stœchiométrique (AuS_2O_3Na) $Na_2S_2O_3$, $2H_2O$. Möllgaard s'inspirait d'une observation (1890) de Robert Koch qui avait signalé l'action bactéricide du cyanure d'or et de potassium $K[Au(CN)_2]$ *in vitro* sur le bacille tuberculeux, au Congrès international de médecine de Berlin. Il avait essayé pendant quatre ans à l'Institut royal d'agriculture de Copenhague diverses combinaisons

d'or et présentait les résultats thérapeutiques obtenus avec le sel de Fordos et Gélis, rebaptisé sanocrysine [11].
Dès 1929, Henri Mollard, interne des hôpitaux de Lyon, publie un livre de 433 pages, préfacé par le docteur Dumarest [12]. Fondé sur 400 observations faites au sanatorium Mangini, dans leur service, l'ouvrage ne cache ni les succès ni les échecs, ni les incidents et complications graves. Pour ces auteurs, « *le thiosulfate aurique double constitue « mieux qu'une espérance* ». »
On trouvera dans l'article de Guy Devaux le récit du développement industriel des sels d'or : « *À Lyon, les Usines du Rhône font préparer de l'aurothiosulfate de sodium par Sarvonat* […] *et le commercialisent sous le nom de Thiocrysine, tandis que la Maison Poulenc Frères a recours à Ernest Fourneau pour obtenir le même produit et le met sur le marché sous le nom de Chrysalbine, modifié en Crisalbine lorsque les deux établissements fusionnent* » dans la société Specia. On notera que le 11 décembre 1924, dans une conférence prononcée devant la Société chimique de France [13], Ernest Fourneau (1872-1949) déplorait « *le peu d'intérêt* » des milieux officiels et même professionnels pour les travaux contre la tuberculose, mais déniait aux sels d'or la qualité de « *véritables agents curatifs directs* ». Le pharmacien bordelais Jean Dedieu (1892-1968) s'assurait en France métropolitaine et coloniale la commercialisation de la sanocrysine des laboratoires Leo (Copenhague). « *Déjà en 1929 on dénombre plus de six cents publications sur le sujet*. » Enfin, la maison Meister-Lusius, ancêtre de Hoechst en Allemagne, lançait un aminoarylphosphonate de sodium et d'or sous le nom d'Aurophos, censé ajouter aux vertus chimiothérapeutiques de la Sanocrysine les propriétés stimulantes du phosphore.

Auguste Lumière, un industriel lyonnais convaincu

Des effets secondaires indésirables sont rapidement constatés : néphrologiques, hépatiques, intestinaux ; on les combat en adaptant les posologies, en recherchant des analogues et d'autres formulations sous forme de suspensions huileuses. L'allochrysine d'Auguste Lumière représentée alors par la formule $AuS\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}SO_3Na$ a l'avantage d'éviter au patient les risques infectieux de l'injection intraveineuse.
Les sels d'or les plus employés, selon la nomenclature de l'époque, ont été l'aurothiomalate de sodium (myocrysine), l'aurothiopropanol sulfonate et le thiopropanol sulfonate de sodium (allochrysine), l'aurothioglucose de sodium (solganal B), le 4-sulfométhylamino-2-aurothiobenzène sulfonate disodique (solganal), l'aurothiosinaminobenzoate de sodium (lopion), le 2-aurothiobenzimidazole-4-carboxylate de sodium (triphal), le 4-*N*-diméthylamino-2-tolylphosphinate de sodium et l'aurothiosulfate de sodium (aurophos), l'aurothioglycolate de calcium (myoral). L'auro-détoxine, à 12 % d'or métallique, hydrosoluble, sous forme de gel de dérivés de kératine, retint l'attention quelque temps en 1937.



Auguste Lumière, Hôpital de Lyon.

L'allochrysine-Lumière était préparée en traitant le thiopropanol sulfonate de sodium en excès par une solution de chlorure d'or concentrée. Il se produit une coloration brune qui disparait par agitation, et aussitôt un précipité blanc gélatineux que l'on recueillait, essorait et purifiait par redissolutions dans l'eau chaude et précipitations successives par refroidissement. Ce corps blanc amorphe, hydrosoluble, titrait 47 % d'or. On l'administrait en injections intramusculaires ou sous-cutanées. Il n'existait qu'un nombre réduit de contre-indications. On éliminait définitivement les cas rares d'allergies par l'adjonction d'une dose de thiosulfate de magnésium (Emgé), disponible sous forme de comprimés pour absorption orale ou sous forme d'ampoules pour injections (intraveineuses ou intramusculaires). L'allochrysine-Lumière figure encore au *Dictionnaire Vidal* 1973 (p. 53) sous forme hydrosoluble titrant 30 % d'or, mais elle a trouvé un autre emploi comme antirhumatismal et antigoutteux. Contre la tuberculose pulmonaire et d'autres tuberculoses (osseuse, ganglionnaire…), Auguste Lumière [14] a mis encore sur le marché l'oléochrysine, suspension huileuse d'aurothiopropanol sulfonate de strontium, administrée par injection intramusculaire, et la granulochrysine aurothiopropanol sulfonate de calcium, antibacillaire et anti-infectieuse.
En 1914, il avait été affecté au service de radiologie de l'Hôtel-Dieu de Lyon transformé en hôpital militaire, auprès du chirurgien Léon Bérard (1870-1956), devenu en 1920 spécialiste de chirurgie thoracique ; Lumière nourrissait une grande admiration pour Bérard. Il fit à ses frais un très grand nombre de clichés de malades. Bérard, lui, ne croyait qu'en la chirurgie ; ce fut lui qui fit interrompre les traitements par l'allochrysine, qu'il considérait sans utilité.
Les sels d'or ont été utilisés sans délai et sur une grande échelle en Espagne (Dr Sayé, Barcelone) où les avis furent partagés. L'opinion fut très favorable à Lisbonne et très optimiste en Angleterre. Elle fut plutôt négative en Allemagne et incertaine en Suisse. L'Amérique latine fit aux sels d'or un accueil enthousiaste, tandis que l'Amérique du nord restait indifférente ou doutait de leur efficacité.

L'abandon des sels d'or contre la tuberculose

Des effets toxiques des sels d'or furent signalés dès 1924 : fièvre, troubles gastro-intestinaux, chute de pression sanguine, leucocytoses, hépatites, albuminuries, arthrites, dermatites et troubles nerveux. Des dysfonctionnements généralisés des reins surtout divisaient l'opinion américaine et anglaise sur l'intérêt du traitement [15]. C'est à tort que certains historiens nord-américains veulent ignorer aujourd'hui la vaccination et cet épisode de l'histoire de la chimiothérapie qui furent chargés de beaucoup d'espérance et d'indéniables succès dans la lutte contre une maladie ravageuse séculaire vingt ans avant l'accès aux antibiotiques [16]. En France, plusieurs rapports hostiles firent abandonner la sanocrysine très tôt en dehors de Lyon. En janvier 1926, commentant une vaste enquête, le *Paris médical* concluait : « *La sanocrysine n'a pas fait*

preuve d'une action suffisamment nette et constante pour que son emploi mérite d'être conseillé » [17].

Notre conception de la structure de ces « sels d'or » a radicalement changé [18] : l'or, dans ces assemblages, serait engendré par réduction du chlorure $HAuCl_4$ à l'état de nanoparticules stabilisées par un agent de surface (sulfonate, thiosulfate, phosphonate, carboxylate…). On a montré que les espèces chimiques à fonctions thiol ou amine (substances actives et molécules biologiques) se lient à la surface des nanoparticules d'or. L'étude spécifique des sels d'or (constitution et mode d'action biochimique) qui ont été utilisés en thérapeutique contre la tuberculose dans les années 1930 reste à faire.

Nouveaux traitements antituberculeux, nouveaux usages des sels d'or

Campagne nationale du Timbre antituberculeux, Ministère de la santé publique [Paris : Impr. Des beaux-arts, 19-- ?].

En 1937, quelques jeunes gens issus du scoutisme, en cure dans la station d'Hauteville-Lompnès, fondaient une association dite « Organisation sanatoriale catholique » (Orsac) et réussissaient à la doter d'un sanatorium propre. Devenue en 1972 « Organisation pour la santé et l'accueil », laïque, l'Orsac continue d'exister. Avec une quarantaine de structures et de services sur dix-huit sites, elle a élargi ses missions hors de la région lyonnaise (réadaptation professionnelle d'anciens malades, maisons d'enfants et de jeunes, malades en traitements psychiatriques, adultes handicapés et personnes âgées dépendantes). Les rares survivants de la tuberculose gardent à l'Orsac la mémoire des commencements et des traitements successivement essayés contre cette maladie [19].

Les propriétés bactériostatiques des sulfamides (sulfonamides), dérivés de l'acide 4-aminobenzoïque, $Ar\text{-}SO_2\text{-}NR'R''$, ont été découvertes en 1835. L'acide 4-aminosalicylique (PAS) commencera à être utilisé contre le bacille de la tuberculose en 1940. Les propriétés bactéricides contre le bacille de Koch de l'isoniazide, hydrazide isonicotinique (Rimifon), ne sont reconnues et utilisées en thérapeutique qu'à partir des années 1950. Enfin, la streptomycine, antibiotique, isolée en 1943 par Albert Schatz (1920-2005) et Elizabeth Bugie (1920-2017) dans le département de microbiologie dirigé par Selman Waksman (1888-1973), prix Nobel 1952, fut disponible en France en 1947 [20]. Associée au PAS en 1949, la streptomycine fit renoncer aux sels d'or.

Aujourd'hui, les nanoparticules d'or ont des applications en radiothérapie et imagerie médicale [21].

Josette FOURNIER*,
professeure retraitée hors classe des universités.

* josette.fournier4@orange.fr

[1] Kirkiacharia S., *Guide de chimie thérapeutique*, Ellipses, **1996**.

[2] Figuier M.L., Notice historique sur Auguste Laurent, *Journal de pharmacie et de chimie*, **1855**, XXVII, p. 122 ; Fournier J., Auguste Laurent (1807-1853) dans la *Revue scientifique* du Dr Quesneville, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, **2008**, *LVI*, *359*, p. 28, www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2008_num_95_359_6503 ; Drulhon J., *Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) : la vie d'un chimiste dans les allées de la science et du pouvoir*, Hermann, **2011** ; Correspondance, dossier Pierre-Antoine Favre, *Archives de l'Académie des sciences* ; Fournier J., Antoine Guntz (1859-1935), in *Les enseignants de la faculté des sciences de Nancy et de ses instituts*, L. Rollet *et coll.* (eds), PUN, **2016**, p. 287 ; Urbain G., Notice sur la vie et les travaux de André Job, *Bull. Soc. chim. Fr.*, **1929**, *45*, part. 1, p. 185.

[3] Dessertine D., Faure O., *Combattre la tuberculose : 1900-1940*, Presses universitaires de Lyon, **1988**.

[4] www.chateaubriant.org/22-histoire-de-la-tuberculose ; Pradalié P., *Histoire du traitement curatif de la tuberculose au XXe siècle*, Thèse de médecine, Université de Nancy, **2000**, http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2000_PRADALIE_PIERRE.pdf.

[5] http://bugey-historique.blogspot.fr/2012/02/les-anciens-sanatoriums-dhauteville.html.

[6] http://www.sudoc.fr/117909122

[7] *L'institut bactériologique de Lyon*, A. Rey impr. de l'université, **1917**, http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6125196s.

[8] Bouchet A., *Médecins et chirurgiens lyonnais à l'Académie des sciences*, Société française d'Histoire de la Médecine, **1986**, www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1986x020x004/HSMx1986x020x004x0445.pdf.

[9] Pichat P., *De l'existence d'un pouvoir bactéricide spécial pour le bacille de Koch dans l'organisme tuberculeux, pouvoir bactéricide des urines, action bactéricide in vitro et in vivo des sels d'or pour le bacille de Koch*, Travail de l'Institut bactériologique 1930-1931-1932, impr. Bosc fr., Lyon, **1932**. L'un de ses patients, Jacques Billion, fut guéri après un traitement par les sels d'or. Il avait une sœur, Françoise, qui épousa le médecin : ce sont les parents de Philippe Pichat, membre du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*. Le laboratoire de Pierre Pichat à l'Institut de bactériologie fut anéanti le 26 mai 1944 par les bombes alliées destinées aux voies ferrées. Ses travaux ultérieurs ont été conduits dans le laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de médecine de Lyon et dans un laboratoire de l'hôpital de Grange-Blanche mis à sa disposition par le professeur Josserand. L'auteur adresse ses plus vifs remerciements à Philippe Pichat qui lui a suggéré d'effectuer cette recherche et lui a communiqué d'émouvants documents personnels.

[10] Fordos M.J., Gélis A., Action du perchlorure d'or sur l'hyposulfite de soude, *Annales de chimie et de physique*, **1845**, *XIII*, p. 394, http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k34754d/f393.image ; Devaux G., De la photographie à la chrysothérapie : le sel de Fordos et Gélis, *Revue d'histoire de la pharmacie*, **1999**, *323*, p. 347, www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1999_num_87_323_4974 et www.mediachimie.org/ressource/de-la-photographie-au-traitement-de-la-tuberculose.

[11] Möllgaard H., *Chemotherapy of tuberculosis*, Copenhague, **1924**.

[12] Mollard H., *Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*, J.-B. Baillière et fils éd., Paris, **1929**.

[13] Fourneau E., État actuel de la chimiothérapie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1925**, 4e série, *t. 37*, p. 1.

[14] Vigne P., *La vie laborieuse et féconde d'Auguste Lumière*, Lyon, Impr. Durand-Girard, **1942**, www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2010x044x001/HSMx2010x044x001x0017.pdf.

[15] Findlay G.M., *Recent advances in chemotherapy*, Londres, J. & A. Churchill Ltd, **1939**.

[16] Lowe D.B., *The Chemistry Book, from Gunpowder to Graphene, 250 Milestones in the History of Chemistry*, Sterling, New York, **2016**.

[17] www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/?cote=111502x1927x63&do=chapitre

[18] Djoumessi Lekeufack D.E., *Synthèse et fonctionnalisation des nanoparticules d'or pour des applications en optique : perspectives en photocatalyse*, Thèse Université Claude Bernard Lyon 1, **2010**, p. 19, https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00838627/document.

[19] Bureau A., *L'Orsac, une aventure singulière*, **2011**. Je remercie chaleureusement François Legrand, président de l'amicale des anciens de l'Orsac, qui a partagé avec moi ses informations sur les méthodes de lutte antituberculeuse à Lyon avant et après l'advenue des antibiotiques.

[20] Gonzales J., Il y a cinquante ans naissait la streptomycine, *Histoire des sciences médicales*, **1994**, *XXVIII*, p. 239, www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1994x028x003/HSMx1994x028x003x0239.pdf.

[21] Hébert E.M., *Nanoparticules d'or : de l'imagerie par résonance magnétique à la radiosensibilisation*, PhD en sciences des radiations et imagerie biomédicale, Université de Sherbrooke, (Québec, Canada), http://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/5817/NR89668.pdf?sequence=1