HAL open science

Les origines de la fabrication des antibiotiques en France

André Frogerais

▶ To cite this version:

André Frogerais. Les origines de la fabrication des antibiotiques en France. 2015. hal-01100810v2

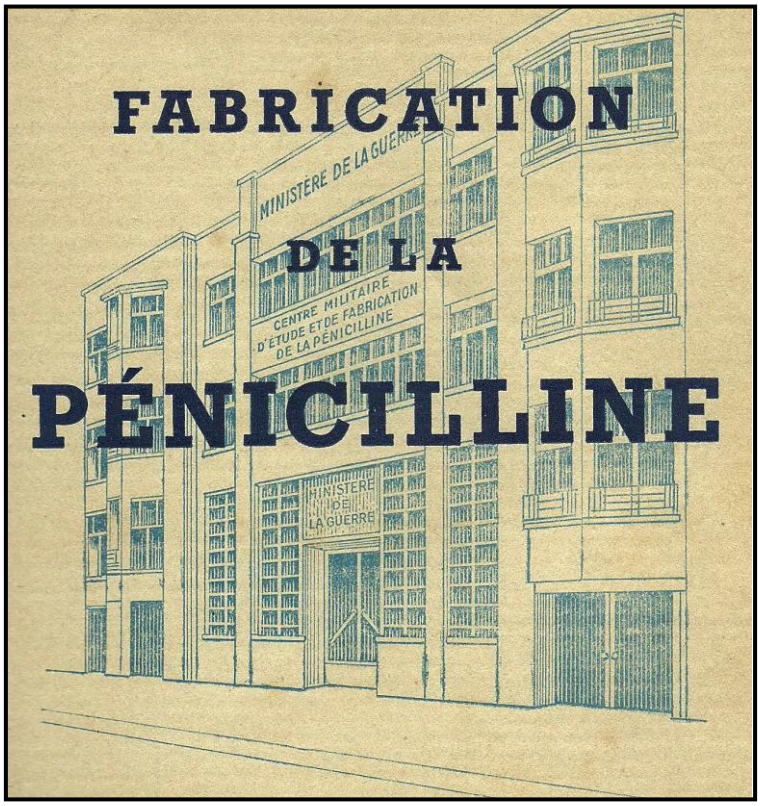
HAL Id: hal-01100810
https://hal.science/hal-01100810v2

Preprint submitted on 18 Mar 2015 (v2), last revised 13 Nov 2023 (v5)

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.

Les origines de la fabrication des antibiotiques en France



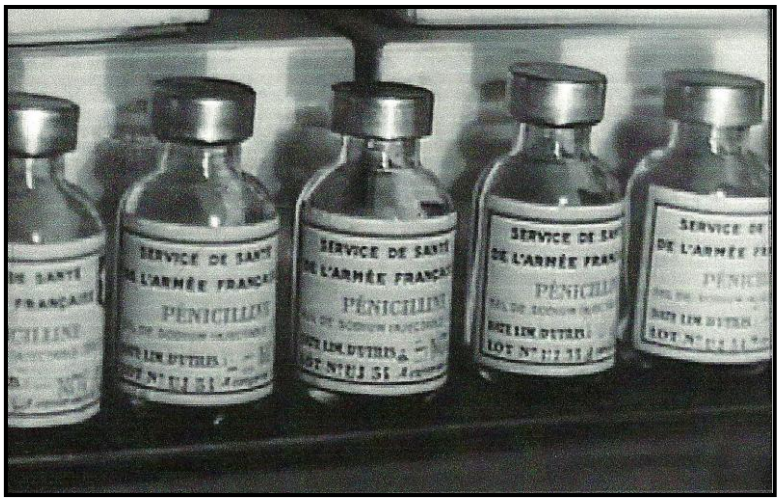
André FROGERAIS

andrefro47@yahoo.fr

18/03/2015

Sommaire :

- Introduction
- Les premiers travaux français
- L'arrivée en France
- Le Centre Cabanel
- Le temps des industriels
- Les innovations pharmaceutiques
- Conclusion
- Bibliographies
- Annexe 1 : La Pénicilline en Allemagne
- Annexe 2 : Dépôt de marques (1944-1947)
- Annexe 3 : Liste de brevets (1944-1950)

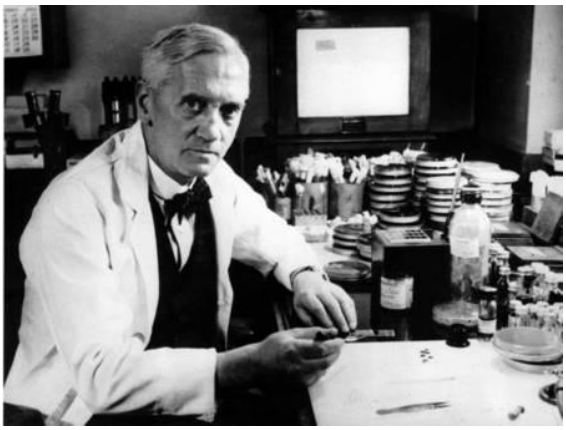


Flacons de pénicilline du Service de Santé des armées (1945)

Introduction

En 1943, le médecin capitaine Pierre Broch (1) est en poste à l'hôpital militaire Saint Gabriel de Clermont-Ferrand, il est désigné pour remplacer un médecin dans un camp de prisonnier en Allemagne. Il décide de désobéir et de rejoindre les Forces Françaises Libres au Maroc. Après un séjour de 3 mois dans le camp espagnol d'internement de Miranda, il arrive à Casablanca. Il est incorporé à la 3°compagnie médicale du 13° bataillon de la Deuxième division blindée du général Leclerc. Il découvre un nouveau médicament utilisé par les services de santé américains : la pénicilline. En mai 1944, il est en Grande-Bretagne et s'apprête à participer au Débarquement, il a deux objectifs : libérer la France et fabriquer de la pénicilline (2).

En 1929, en Grande-Bretagne au Saint- Mary's Hospital de Londres Alexander Fleming travaille sur un vaccin capable de combattre les infections bactériennes. Il découvre qu'un champignon *Penicillum notatum* synthétise une substance antibactérienne qu'il appelle pénicilline (3).



Sir Alexander Fleming (1881-1955)

Ernt Chain (1906-1979) Howard Floray (1898-1968)

En 1938, à Oxford, Howard Floray, Ernst Chain et Norman Headley cherchent un moyen de produire de la pénicilline purifiée. Grace à la lyophilisation ils réussissent en 1940 à en produire 100mg.

La Grande-Bretagne est en guerre, les industriels britanniques n'ont pas les moyens de développer la production industrielle, Howard Floray et ses collègues s'embarquent pour les Etats-Unis. Ils vont rapidement convaincre les autorités américaines de l'importance stratégique de ce nouveau médicament.

Tous les grands laboratoires américains et canadiens sont mis à contribution, au total 21 entreprises sont associées au projet. La production industrielle va commencer à grande échelle sous le contrôle de la War Production Board. Les principaux producteurs sont Squibb, Pfizer et The Commercial Solvant Corporation (4).

Howard Floray, Ernt Chain et leurs collaborateurs publient des articles dans la revue *The Lancet* en Aout 1940 (5) et Aout 1941 (6).

A partir de 1943, Howard Floray procède à Alger aux premiers essais thérapeutiques sur les troupes alliées, c'est un succès. Cette nouvelle famille de médicament est baptisée : antibiotique.

Les industriels américains vont sélectionner une nouvelle souche : *Penicillium chysogerum* découverte sur un melon. Il existe deux méthodes de fermentation :

- La culture en surface, qui consiste à ensemencer des flacons, elle est peu onéreuse à mettre en œuvre mais le rendement est faible ;
- La culture en profondeur, elle est beaucoup plus performante mais demande de gros investissements. Les cultures sont réalisées dans une succession de cuves de plus en plus volumineuses.

La première méthode est utilisée en Grande-Bretagne, la seconde aux Etats-Unis : c'est la culture en profondeur qui va finir par s'imposer (7).

La pénicilline n'est pas brevetée mais les industriels vont breveter les procédés de fabrication.

Publicité SPECIA

Les premiers travaux français :

Les scientifiques sont depuis longtemps à la recherche d'agents anti infectieux. Depuis 1852, de nombreuses publications font état de l'action des moisissures contre les microbes (8). L'hécatombe de la Première Guerre mondiale a convaincu civils et militaires de l'urgence de trouver des traitements efficaces.

En 1897, le médecin militaire Ernest Duchesne est le premier scientifique à découvrir que certaines moisissures peuvent neutraliser la prolifération des bactéries, mais cette découverte reste inexploitée (9, 10).

Ernest Duchesne (1874-1912)

Durant la Seconde Guerre mondiale, les scientifiques continuent de publier leurs travaux et les publications circulent plus ou moins bien à travers les pays neutres. Fin 1942, des chercheurs français sont informés des résultats obtenus pour le traitement des maladies infectieuses par la pénicilline. Ils vont essayer d'en produire par leurs propres moyens (11).

L'historique de la fabrication de la pénicilline chez Rhône-Poulenc a été retracé par son directeur scientifique le professeur Raymond Paul (12).

Le 30 Décembre 1942, un chercheur de Rhône-Poulenc réfugié avec sa famille en Suisse, Bernard Halpern informe le directeur des recherches chimiques de la SCURP à Saint Fons, Robert Meyer, de l'intérêt de la pénicilline. Il lui transmet un article paru dans la revue *La Jeune Suisse* concernant le traitement des maladies infectieuses grâce à cette substance.

Le 6 janvier 1943, Rhône-Poulenc décide de s'intéresser à la pénicilline. Considérant que le Centre de Recherche de Vitry-sur-Seine n'a pas une expérience suffisante des techniques biochimiques pour entreprendre des recherches, Raymond Paul contacte à l'Institut Pasteur un bactériologiste familier des problèmes de culture des micro-organismes Federico Nitti.

Le 5 mai 1943, il relance Federico Nitti qui visiblement «ne manifeste pas un grand enthousiasme». Pour le motiver il lui fait craindre le risque « d'être devancés par les allemands ».

Il le recontacte de nouveau le 21 avril et le 15 juillet et lui communique de nouveaux documents. Il lui demande d'intervenir auprès du Bureau central des cultures de champignons pour essayer « d'obtenir une souche active».

Dans le courant du mois d'août, le professeur André Lwoff fournit à Federico Nitti une souche *de Pénicilluim Notatum* conservée dans la mycothéque qui lui avait été remise par Alexander Fleming en 1936. Federico Nitti procède à un repiquage et en réussit la culture.

Jacques Tréfouël (1897-1977)

Federico Nitti (1903-1947)

Le 20 Septembre, Raymond Paul informe ses collaborateurs que la souche est bien reprise. Ils vont pouvoir prendre des dispositions pour la préparation de petites quantités de pénicilline.

Le 27 Octobre, il remet à Federico Nitti 40 mmgr de pénicilline, soit 1 600 unités et lui demande d'en tester l'activité sur la staphylococcie expérimentale de la souris.

Le 4 Novembre, il lui demande de publier ses résultats, «de façon à prendre date en France sur la question de la pénicilline».

Le 12 novembre, Rhône-Poulenc fournit 120 mmg, soit 3 012 unités et 1 250 unités cinq jours plus tard.

Les échantillons sont utilisés par le médecin chef de l'hôpital de l'Institut Pasteur René Martin pour traiter un cas de méningite à pneumocoque sulfamido- résistant chez un enfant. Les résultats sont positifs mais les quantités de pénicilline étant insuffisantes l'enfant décède (13).

Le 2 décembre 1943, Federico Nitti présente une communication à l'Association des Microbiologistes de Langue Française intitulée : *Un nouveau traitement des infections microbiennes par un produit élaboré des moisissures : la pénicilline* et le 18 décembre, il fait une seconde conférence à la clinique thérapeutique du professeur Loeper de l'hôpital Saint-Antoine (14).

Le 22 avril 1944, SPECIA enregistre la Specilline au Service Central de la Pharmacie et fournit trois ampoules de 300 unités comme échantillon. D'octobre 1943 à janvier 1945, Rhône-Poulenc remet pour l'expérimentation clinique 5.648.122 unités dont 2.103.502 à Federico Nitti. Les essais sont réalisés à l'hôpital Pasteur par le docteur C. Cosar et à l'hôpital Broussais par le professeur Abram.

Les laboratoires Roussel auront moins de chance. En 1942, à la demande du gouvernement français, le directeur du service du département biochimique Henri Pénau effectue un voyage en Espagne. Il est chargé de se procurer des huiles de foie de morue à haute teneur en Vitamine A. Lors de ce voyage, il prend connaissance des publications parues dans *The Lancet* (15).

A son retour en France, il cultive avec Constantin Levaditi de l'Institut Pasteur une souche de *penicillium corylophylum,* ils isolent la Corylophiline qui s'avère toxique et sans intérêt thérapeutique (16). Mais cette expérience leur permet de commencer des recherches sur les milieux de culture, la sélection des spores et leur conservation par lyophilisation. Ils publient leurs travaux en décembre 1943 (17, 18).

De nombreux auteurs écrivent que durant l'Occupation les recherches françaises se sont faites en secret de l'Occupant. En réalité les scientifiques étaient soucieux de préserver leur antériorité. La preuve en est que malgré l'état de guerre, ils publient et rendent compte de leurs travaux lors de conférences publiques (19,20). A partir de 1944 Hoeschst en Allemagne a commencé à produire de façon artisanale de la pénicilline. De toute façon à cette période les Allemands avaient certainement des préoccupations plus urgentes que la culture des souches de *pénicillum* (Annexe 1).

Le sujet n'était pas secret pour les anglo-saxons*. Le Times* du 27 Aout 1942 publie un éditorial intitulé : *Peniccillin* (21), et révèle que le gouvernement britannique met tout en œuvre pour en développer la production. La radio anglaise consacre plusieurs émissions sur le sujet et une nuit de février 1944 à Paris, la RAF disperse un tract sur la pénicilline avec la photo de Fleming (22). La pénicilline devient un sujet de propagande. Elle est présentée comme une preuve supplémentaire de la supériorité technologique des Alliés.

L'arrivée en France (23)

En juin 1944, les GI débarquent en Normandie avec dans leurs bagages le Coca Cola, les chewing gums, les bas de soie et la pénicilline.

Publicité Schenley 1944

Elle est en priorité réservée aux soldats américains et son accès est aléatoire pour les Français, les quantités disponibles étaient restreintes.

En août, Pierre Broch est à Paris. Il a convaincu le général Leclerc de l'intérêt stratégique de la pénicilline.

En octobre 1944, Jacques Tréfouël de l'Institut Pasteur représente la France à la Conférence internationale sur la pénicilline qui se tient à Londres. Il participe à la commission de la standardisation de la pénicilline.

Le ministère de la Santé crée une **Commission de la pénicilline**, celle-ci a pour but d'assurer la répartition de la pénicilline américaine et d'étudier les possibilités de sa fabrication en France. Elle est constituée par des universitaires et est présidée par le professeur André Lemierre (24, 25). La première réunion a lieu au ministère de la Santé Public le 14 octobre 1944.

Un projet d'organisation est évoqué : l'importation ne doit pas entraver les projets de fabrication par Rhône-Poulenc et Roussel ainsi que par d'autres sociétés, le délai pour commencer la production est estimée à 8 mois. L'Etat deviendrait acquéreur de toute la production, en surveillerait le conditionnement et en assurerait la distribution aux utilisateurs. Les industriels réclament des subventions qui pourraient prendre la forme d'une participation au capital.

Les quantités de pénicilline disponibles sont réparties dans des centres hospitaliers spécialisés qui disposent d'un **Centre de traitement de la pénicilline**. Le médicament ne peut être délivré directement ni aux malades ni aux médecins, trois hôpitaux parisiens sont sélectionnés: Claude Bernard, Necker et l'hôpital Pasteur. Elle est réservée aux cas graves sulfamido-résistants et à titre d'essai pour traiter la blennorragie et la syphilis (26, 27). Les médecins doivent rédiger des observations cliniques pour chaque patient (28)

La seconde réunion a lieu le 18 novembre 1944, Federico Nitti présente un projet de construction d'une unité de fermentation par l'Institut Pasteur dans son annexe prés de Périgueux au château de La Roche Beaulieu (Dordogne) qui fonctionnerait sous contrôle de l'Armée ; Rhône-Poulenc et Roussel seront chargés de l'extraction. Elle serait fonctionnelle sous un mois. La répartition des doses de pénicilline entre malades civils et militaires est évoquée.

En janvier 1945, la liste des centres de distribution s'allonge : Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nantes et Toulouse, en mars la liste inclus Clermont Ferrand, Montpellier et Nancy (29).

La France reçoit 50 millions d'unité des alliés, La pénicilline est rare, il existe un marché noir qui est constitué de produits volés ou périmés, les autorités dénoncent cette situation (30). Elle est importée des Etats-Unis par un service crée en 1939 : le Groupement d'importation des produits pharmaceutiques à qui les bénéfices commerciaux sont interdits (31). La pénicilline est importée en vrac et conditionnée par moitié par Rhône-Poulenc et Roussel. Elle est vendue comme produit sous cachet sous l'appellation « Pénicilline » suivit du nom du conditionneur ce qui interdit toute publicité et incitation à la consommation, elle est distribuée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (32).

En novembre 1944, le Ministère de la Guerre crée **un Comité de la Pénicilline**, il a pour mission de régler toutes les questions techniques intéressant la fabrication. Il est composé de scientifiques : Raymond Tréfouël qui en est le président et Federico Nitti pour l'Institut Pasteur, de représentants du Ministère de la guerre : les commandants Dreyfus et Broch, les capitaines Netik et Kerharo, et d'industriels : Nicholas Grillet, Raymond Paul, Michel Despois et le docteur Cosar pour Rhône-Poulenc, Henri Pénau, Léon Velluz et le professeur Maurice-Marie Janot pour Roussel ainsi qu' Auguste Boidin représentant la société Rapidase fabriquant de levures pour l'industrie alimentaire (33). Il se réunit chaque semaine à l'Institut Pasteur. Les projets de la Commission de la Pénicilline vont être contrariés par la mise en place d'une organisation militaire à travers le Service de Santé des armées le **Centre militaire de fabrication de la Pénicilline**. Dés la Libération, la pénicilline fait l'objet de publications (34, 35, 36,37, 38,39), de livres (40, 41) et de thèses (42, 43 ,44).

Le Centre CABANEL

Alors que se réunit pour la première fois le Comité de la Pénicilline, Pierre Broch propose la création d'un **Centre militaire de fabrication de la Pénicilline** au médecin colonel Debénéditti, directeur général du Service de Santé de l'Armée. Il accepte avec enthousiasme, obtient des crédits du ministre de la guerre André Diethelm et met un local à sa disposition. Il s'agit d'un ancien garage de la Wehrmacht situé à Paris dans le 15°arrondissement, 6 rue Alexandre Cabanel.

Un comité de direction constitué de militaires rassemblés autour de Pierre Broch (devenu commandant), du pharmacien capitaine Kerhaho , des médecins capitaines Netik et Joffre, ainsi que de membres de l'Institut Pasteur se réunit tous les jeudis dans les locaux de l'Institut.

Les pasteuriens ne sont pas très satisfaits de cette organisation qui donne aux militaires le rôle principal et qui s'éloigne considérablement des projets de la Commission des antibiotiques. Afin de satisfaire les deux parties la raison sociale va s'intituler **Centre Militaire d'Etudes et de Fabrication de la Pénicilline**, mais on le désigne plus communément sous le nom de Centre Cabanel.

L'organisation est la suivante : la pénicilline est cultivée sous la responsabilité des militaires selon la méthode de culture en surface, l'extraction et son conditionnement sont réalisés par Rhône-Poulenc. Les Pasteuriens utilisent le Centre comme usine pilote afin de mettre au point une méthode d'extraction spécifiquement française. Le laboratoire de pharmacie galénique de la Faculté de pharmacie de Paris est chargé de l'entretien et de la sélection des souches.

Le directeur général de Rhône-Poulenc Nicholas Grillet donne son accord pour que l'extraction et le conditionnement soient réalisés dans l'usine de Vitry-sur-Seine. L'atelier d'extraction est achevé le 15 janvier 1945.

Nicholas Grillet (1871-1947) **Raymond Paul (1907-1997)**

Le local de la rue Cabanel est un garage de six étages « encombrés de chenilles, de chars et de véhicules blindés Renault » soit 600 tonnes de matériel automobile abandonnés par la Wehrmacht ; il faut le transformer en une usine, créer des ateliers de fabrication et des laboratoires. Le général Leclerc met à disposition le personnel militaire de la 2°DB, les moyens de transport et le carburant (20 000 litres d'essence). Les travaux démarrent en décembre 1944.

La France de la Libération manque de tout, les problèmes matériels ne sont pas simples, il va falloir beaucoup d'énergie et d'imagination pour transformer ce garage en une usine de fabrication. Il faut trouver : 210 tonnes de briques, 190 tonnes de plâtre, 80 tonnes de ciment, 175 m3 de bois, 25 tonnes d'acier, 21 tonnes de fonte, 1 tonne d'acier inoxydable, 1 tonne de bronze, 6 kilomètres de câbles électriques. Les camions de la 2°DB sont réquisitionnés, 30 millions de francs sont investis (45).

Il est difficile de se procurer les récipients en verre nécessaire à la culture de la pénicilline, Pierre Broch décide d'utiliser des fioles dites de Roux utilisées à l'Institut Pasteur pour la préparation des vaccins et des sérums. Il en commande 100 000 aux Verreries de Choisy-le-Roi qui remettent une cristallerie en fonctionnement à la condition que l'on leur procure 5 tonnes de charbon et 3 tonnes de coke par jour pendant trois mois. Un autoclave est fabriqué par la société Lecqueux à Saint-Quentin, les machines de répartition sont des prototypes fournies par l'entreprise Pernin.

Pierre Broch a résumé en une phrase cette période : « ce fut la lutte quotidienne d'une équipe de camarades, solidement soudée ».

Il faut quatre mois pour que la phase biologique de la préparation de la pénicilline démarre tandis que Rhône-Poulenc est disponible pour commencer l'extraction à partir de janvier 1945. C'est alors que Pierre Broch va avoir une idée pour le moins originale : récupérer la pénicilline des urines des soldats américains traités par ce médicament (46). Cet épisode de la pénicilline urinaire est connu sous le nom de la **PIPILINE.**

Elle consiste à réalisé la collecte des urines dans les hôpitaux américains de la région parisienne : d'abord à l'hôpital de la Pitié, puis dans sept établissements. La collecte commence le 17 janvier. Le pharmacien capitaine Desbordes est le responsable du French Military Penicillin Team mais c'est toujours Pierre Broch qui dirige les opérations. Il

réussit à résoudre tous les problèmes d'hygiène, de logistique et de conservation des urines, il surmonte toutes les difficultés et finit par convaincre le personnel soignant de collaborer.

Les débuts sont difficiles, la mise en route délicate, l'urine doit parfois être jetée. Le ramassage occupe 12 hommes de 9h à 20 h, 7 jours par semaine. Progressivement l'opération est étendue à 12 établissements. Il faut 25 litres d'urine pour produire 100 000 unités de pénicilline.

La méthode finie par fonctionner et permet d'atteindre la production de 10 millions d'unités par semaine soit le traitement hebdomadaire de 100 personnes. La collecte d'urine cesse fin mars 1945.

Pierre Broch a raconté cet épisode dans un ouvrage et rendu hommage à ses collaborateurs qui partis pour délivrer la France, ont pendant quatre mois, collecté deux fois par jour des litres d'urine en parcourant la Région Parisienne au volant d'une camionnette Simca : « ils se sont soumis avec discipline et ponctualité à un métier qu'ils ne prévoyaient sûrement pas d'exercer en s'engageant dans notre division. Tous ont immédiatement compris l'intérêt de ce travail obscur » (47).

Pierre Broch (1909-1985)

En février 1945, la Mission scientifique française en Grande Bretagne, dirigée par Louis Rapkine organise une mission d'information sur la production de la pénicilline. Elle est composée de membres de l'Institut Pasteur, du CNRS et du ministère de la Guerre. Ils rencontrent à Londres Alexander Fleming, à Oxford Howard Floray et son épouse. Ils visitent les usines de production de Glaxo et Burroughs Wellcome qui cultivent la pénicilline en surface (48).

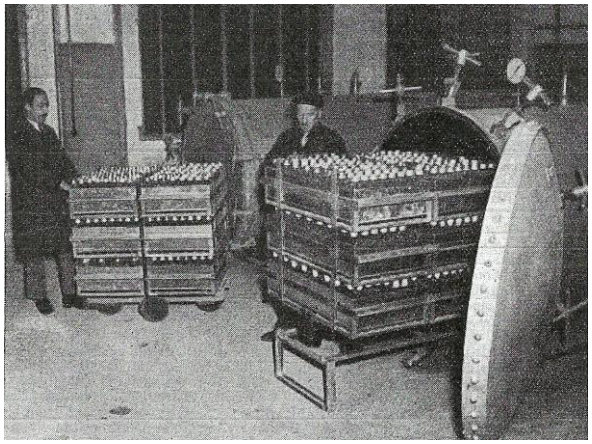
Le 10 avril débute la production biologique au Centre Cabanel ; le 23 avril 1945, les premiers jus de fermentation sont livrés à l'usine de Vitry-sur-Seine et le 8 mai Rhône-Poulenc effectue les premières livraisons de pénicilline au Service de Santé des Armées. .

La fabrication s'effectue en deux temps : la phase biologique de culture et la phase chimique d'extraction ensuite la pénicilline est soumise à un contrôle clinique. La production industrielle est réalisée en cultivant le *penicillium* sur des milieux nutritifs liquides.

Il faut trouver la matière première nécessaire au milieu de culture : le maïs. L'agriculture française en produit peu. L'Institut Pasteur lance un appel aux agriculteurs qui répondent massivement mais n' en expédient que quelques kilos, c'est un échec. Il faut se résoudre à faire importer 3 400 tonnes de maïs par le Ministère du ravitaillement qui mobilise 340 wagons de 10 tonnes soit 24 trains par priorité militaire au rythme de 400 tonnes par semaine.

Le 27 juillet 1945, l'Institut Pasteur dépose un brevet (N° 918 207) concernant un procédé de milieu synthétique pour la culture de pénicilline, mais les militaires préfèrent s'en tenir au *corn steep liquor* utilisé par les américains.

Le milieu de culture est préparé dans quatre cuves de 500 litres chauffés à la vapeur. L'usine traite quotidiennement 5 000 litres. Les matières insolubles sont éliminées au moyen d'une centrifugeuse Alfa Laval. Le liquide de culture est ensuite réparti dans des fioles de Roux. La surface du liquide au contact de l'air doit être la plus grande possible. La production est de 3 000 bouteilles par jour, les flacons sont bouchés avec un coton et une capsule. Les bouteilles sont stérilisées dans un autoclave Lecqueux qui contient 2 300 bouteilles. Après refroidissement, elles sont débouchées, ensemencées aseptiquement puis placées dans des étuves à 24°C pendant 10 jours. Le mycélium et le liquide sont ensuite filtrés, pressés et refroidis dans des bidons qui sont livrés à l'usine d'extraction chimique.



Autoclave Lecqueux

Machine de répartition Pernin

Il existe plusieurs méthodes d'extraction, Rhône-Poulenc utilise la méthode d'Aberaham et Chain sans chromatographie (49).

Les premières pénicillines ne sont actives que par voie parentérale, elles doivent être stériles. La dessiccation est réalisée par lyophilisation, le conditionnement est effectué en ampoules ou en flacons.

Une ampoule contient 15 000 unités, sachant que le traitement journalier est de 100 000 unités, on lui préfère un conditionnement original : des flacons multi doses fermés à l'aide d'un bouchon de caoutchouc et d'une capsule métallique.

Au moment de l'emploi, la poudre est mise en solution par addition de sérum physiologique à l'aide d'une seringue qui perfore le bouchon. La dose de 3 cc est prélevée et injectée toutes les trois heures. On contrôle l'activité thérapeutique, la stérilité, l'absence de toxicité anormale, l'absence de substances hyperthermisantes (50).

Le Centre Cabanel est visité par de nombreuses personnalités : le général Leclerc le 7 avril 1945, le professeur René Dubos, du Rockefeller Institut de New York City découvreur de la Tyrothricine, le général major médecin belge Voncken ; il fait l'objet de nombreux articles dans la presse française et étrangère (51).

Le Général Leclerc visitant le Centre Cabanel,
à sa droite le Commandant Broch, le Capitaine Kerharo est le troisième à gauche.

Le 26 juillet 1945 le ministre de la guerre André Diethelm inaugure le Centre Cabanel, sa visite est filmée par les *Actualités cinématographiques* (52).

Sir Alexandre Fleming se rend à Paris le 5 septembre 1945 pour être décoré par le Général de Gaulle au Ministère de la guerre de la rosette de Commandeur de la Légion d'Honneur. L'après midi, il visite le Centre Cabanel où il reçoit la Médaille d'honneur du Service de Santé. Il remet un échantillon de *pénicillum notattum*, actuellement conservé au Musée d'histoire de médecine de Paris (53).

Le premier congrès français consacré à la pénicilline est organisé à l'hôpital Necker du 11 au 14 avril 1945 sous la présidence du professeur André Lemierre (54).

En décembre 1945 le Palais de la Découverte à Paris organise une exposition sur la pénicilline.

En Février 1946 le Centre produit mensuellement un milliard d'unité de pénicilline, et pourrait atteindre trois milliards ce qui reste insuffisant. La France manque de pénicilline, les besoins français sont évalués annuellement à 150 milliards d'unités. Il faut augmenter la production. En attendant la France continue d'importer des Etats-Unis de la pénicilline en vrac qui est conditionnée par Rhône-Poulenc et Roussel. En janvier 1946, les Etats-Unis réservent à la France 15% de leur production, soit 30 milliards d'unités et en mars 50 milliards.

A partir du 15 octobre 1946, la délivrance de la pénicilline sur simple présentation d'une ordonnance est autorisée, la pénicilline est confiée à des pharmacies pourvues de réfrigérateur (55).

François Jacob, le futur prix Nobel de médecine entre en 1946 au Centre Cabanel pour rédiger sa thèse que la déclaration de guerre ne lui a pas permis de préparer. Il y retrouve Pierre Broch qu'il a connu à la 2°DB, ce dernier lui propose comme sujet la Tyrothricine. Il présente sa thèse le 29 avril 1947 à la Faculté de médecine de Paris, le président du jury est le professeur M.Moreau (51). Dans ses mémoires en 1987, il nous livre un jugement très négatif sur le Centre et brosse un portrait sévère de Pierre Broch qu'il désigne comme le médecin commandant B. sans jamais le nommer *:* «c'était un homme ambitieux et volontaire. Petit, mince, noir de poil, il était tantôt aimable, tantôt insupportable, passant sans transition de la colère à la blague. En matière de recherche et d'industrie, les scrupules ne l'étouffaient guère*»* (57). Il ajoute *: «* le commandant B. n'avait ni le savoir, ni l'enthousiasme, ni la présence nécessaires pour animer son monde, pour en faire une équipe*»*. Néanmoins il cosignera avec lui un ouvrage sur la tyrothricine et le remerciera chaleureusement dans l'introduction de sa thèse : « Nous avons pu réaliser cette étude grâce à la bienveillance des dirigeants du Centre Militaire d'Etudes et de Fabrication de la Pénicilline et en particulier le médecin commandant Broch qui mit à notre disposition le laboratoire, le personnel et la documentation nécessaire à ce travail. Le médecin commandant Broch ayant l'extrême obligeance de mettre à notre disposition deux souches de *Bacillus Brovis* provenant d'Amérique ».

Ce jugement est surprenant concernant deux membres des Forces Françaises Libres, mais François Jacob a choisi son camp, il intégrera en 1948 l'Institut Pasteur. Il manque certainement d'objectivité, son opinion est démentie avec indignation par les collaborateurs de Pierre Broch que nous avons rencontrés.

Le Centre va produire à partir de 1948 de la streptomycine puis après les travaux de François Jacob de la tyrothricine (58) et en 1947 le solvant retard SOBIO, une huile cholestérinée utilisée pour espacer les injections.

Les bons résultats du Centre Cabanel conduisent les pouvoirs publics à continuer l'expérience et les incitent à vouloir créer des usines de production publiques au nom de l'indépendance nationale et de la santé publique. Le projet est soutenu par le ministre de l'Armement Charles Tillon, membre du parti communiste. Conformément à la doctrine de son parti, il désire développer l'emprise de l'Etat sur la production nationale. Il est appuyé par le Service des Poudres qui y voit la possibilité de reconvertir des poudreries devenues inutiles à la fin de la guerre.

La loi n° 45-1.172 du 23 mai 1946 porte création d'*un établissement public national de caractère industriel et commercial doté de l'autonomie financière dénommé « Société des Produits biochimiques » (SPBC) et ayant pour objet l'étude et l'exploitation des produits biochimiques d'intérêt général.* (59).

La SPBC n'a pas le monopole de la fabrication de la pénicilline, elle doit s'occuper de la production et de la recherche à coté de sociétés privées qui ainsi n'auront pas de raison de recourir à l'aide de l'état. Les produits seront commercialisés par le **Centre National de la Pénicilline** sous la marque SOBIO (déposée le 30 décembre 1948 par l'Etat Français, numéro 442 437). Elle doit travailler en liaison avec le CNRS et l'Institut Pasteur.

Plusieurs sites sont retenus : les poudreries du Ripault à Monts (Indre et Loire), de Sisteron (Alpes de Haute Provence) et de Morcenx (Landes).

Ces projets sont une source de conflits entre les militaires et les pastoriens : les premiers ont pour objectif de produire le plus rapidement possible et préconisent la production en surface ; les représentants de Pasteur au contraire veulent imposer la technique américaine de fermentation en profondeur et pour cela s'en remettre à l'Industrie privée notamment Rhône-Poulenc et Roussel. Par contre ils désirent mettre au point une méthode française de culture en profondeur afin d'éviter le versement de royalties à des sociétés américaines et prouver que malgré la défaite les capacités scientifiques de la France sont intactes.

En juin 1946, une commission est formée avec le CNRS pour arbitrer le conflit. Après plusieurs tergiversations et un voyage en Grande-Bretagne où la culture en surface est progressivement abandonnée, il est finalement décidé d'opter pour la technologie américaine. Reste à transformer des installations qui produisaient de la poudre à canon pour fabriquer en milieu stérile de la pénicilline.

François Jacob a la responsabilité scientifique du site de Morcenx. Il a résumé avec beaucoup d'humour la situation dans ses mémoires : « L'idée était simple. Elle procédait d'un syllogisme : les Anglo-Saxons produisaient leur pénicilline dans de grandes cuves à fermentation or il existait de grandes cuves dans certaines poudreries ; donc on pouvait, on devait même y faire de la pénicilline. L'ennui, c'est que l'idée n'était pas réalisable, il fallait à peu près dix minutes pour s'en apercevoir ». Malgré tout leurs efforts les ingénieurs du Service des Poudres ne réussiront jamais à rendre stérilisable leurs cuves qui n'étaient même pas en acier inoxydable. Il ajoute : «le commandant B. ne pouvait l'ignorer, il me regarda d'un œil rigolard et me renvoya vers celui qui, au cabinet Tillon avait imaginé l'opération ». Il conclue *: «* pas un gramme de pénicilline ne fut cultivé à Morcenx ».

Au début de l'année 1947, le marché de la pénicilline évolue : il y a désormais surproduction et les prix s'écroulent, les pouvoirs publics en tirent les conclusions et renoncent. Les jeux sont faits, l'aventure du Centre Cabanel se termine, les locaux sont repris par le Centre national de transfusion sanguine. Jacques Tréfouël et ses collaborateurs retournent à l'Institut Pasteur que François Jacob ne va pas tarder à intégrer. Pierre Broch et Jean Netik se tournent quant à eux vers l'Industrie Pharmaceutique.

Les locaux de la rue Cabanel sont repris par le médecin général Raymond Debénéditti en disponibilité qui y créait le Centre national de la transfusion sanguine.

Le site du Ripault à Monts où les travaux sont les plus avancés est cédé aux laboratoires Roger Bellon. En novembre 1949, Pierre Broch crée les laboratoires SOBIO, situé 47 rue des Francs Bourgeois à Paris dans le 4° arrondissement, qui reprennent le catalogue du Centre Français de la pénicilline

Le bilan est positif. En quelques mois il a permis à la France de rejoindre le cercle des producteurs de pénicilline et de redonner espoir à l'Industrie pharmaceutiques française et à ses chercheurs malgré l'échec d'une alliance entre militaires et scientifiques. Ils n'étaient d'accord ni sur les objectifs ni sur l'organisation ni sur les moyens. Les conflits inévitables, n'ont dés lors cessé de se multiplier (60).

Les premiers désiraient mettre en place un centre de production basé sur l'exploitation des techniques de culture en surface ; leur objectif était de produire rapidement. Pour eux un flacon de plus par jour c'est une vie humaine sauvée. Les seconds voulaient conduire des recherches pour améliorer la qualité des produits et mettre au point au point une méthode originale.

Certes le conflit n'est pas uniquement scientifique. La guerre a laissé des traces. Le Centre est un établissement militaire, Pierre Broch en est le directeur, il veut diriger mais c'est sans compter sur les pastoriens qui refusent l'autorité de personnes qui selon eux ne connaissent rien à la microbiologie. Les militaires ont conquis leurs légitimités sur les champs de bataille, ils sont soutenus par le général Leclerc qui met à leurs dispositions les moyens

nécessaires. Ils ont peu d'estime pour des savants qui ont passé l'Occupation dans leur laboratoire. Jacques Tréfouël et ses collaborateurs sont les héritiers de Pasteur, ils veulent atteindre la perfection, leurs décisions sont raisonnées, le temps n'est pas leur principal préoccupation. En 1945, ils doivent se défendre contre les accusations d'avoir été complaisant avec l'occupant et n'ont pas les moyens matériels pour s'imposer (61). Même la politique les oppose : les uns suivent De Gaulle et Leclerc, les autres adhérents à l'utopie communiste.

Le temps des industriels

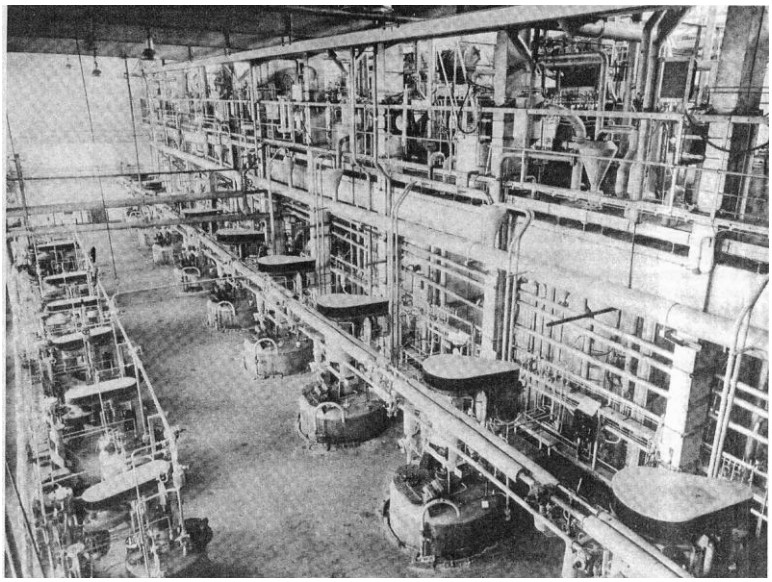
Rhône-Poulenc et Roussel estiment légitime de solliciter l'autorisation de produire de la pénicilline. Ils sont décidés à continuer les travaux qu'ils ont commencés et veulent aboutir à une production à grande échelle. Devant la complexité de la fabrication, ils renoncent à mettre au point un procédé original et désirent acquérir des licences.

Rhône-Poulenc a produit les premières ampoules de pénicilline pendant l'Occupation, a réalisé l'extraction de la pénicilline pour le compte du Centre Cabanel dès la Libération et le conditionnement de la pénicilline américaine. Ils veulent profiter de leur expérience pour devenir le principal producteur français.

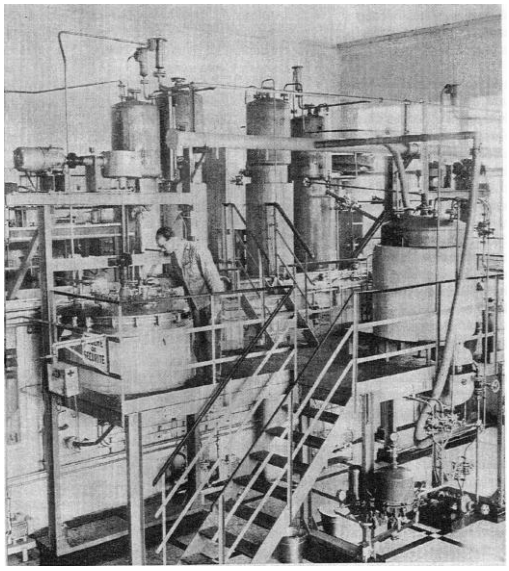
En 1944, ils construisent à Vitry-sur-Seine une installation pilote pour produire de la pénicilline selon la méthode de culture en surface, mais sont rapidement convaincus qu'il faut adopter la méthode américaine de culture en profondeur. Le directeur général Marcel Bô prend contact avec leur ancien licencié américain les laboratoires Merck.

Le 17 avril 1945, Rhône-Poulenc dépose un brevet concernant un procédé de fabrication de la pénicilline (n° FR 958 892). Fin 1945, Louis Clouzeau le directeur des productions et ses collaborateurs visitent les installations de Merck à Rohway dans le New Jersey.

Le 19 janvier 1946 Rhône-Poulenc signe un accord avec Merck qui s'engage à donner la description des procédés de fabrication, à fournir des souches pour produire 35 kg de pénicilline par mois et à former aux Etats-Unis des techniciens français. Rhône-Poulenc obtient un crédit de 650 millions de francs auprès du Crédit National pour construire un bâtiment sur le site de Vitry-sur-Seine pour la fermentation, l'extraction et la purification de la pénicilline. Le projet est dirigé par Maurice Beudet.



Atelier de fermentation



Atelier de purification

De mars à juillet 1946, des techniciens de Rhône-Poulenc se forment aux Etats-Unis.

Un deuxième atelier pilote est construit en juin 1946 par Georges Donceux et un atelier de production sur un terrain mitoyen au site de Vitry-sur-Seine. Il est équipé de 4 fermenteurs de 40 m3. A travers le plan Marchal tout le matériel est commandé par Merck et importé des Etats-Unis. En mars 1946, la production est de quelques millions d'unités, en décembre elle est de 7 milliards soit 60 000 flacons de 100 000 unités

La production industrielle démarre en 1947 et les premières livraisons de Pénicilline G à SPECIA ont lieu en 1948. Georges Bost est responsable des fabrications, il est secondé par Michel Depois chargé des recherches sur les antibiotiques et Michel Pyt (62).

En juillet 1949 SPECIA inaugure une usine à Maisons Alfort (Val de Marne), pour assurer le conditionnement de la pénicilline. Sa conception, inspirée du modèle américain est originale : le flux de production est organisé sur plusieurs étages et l'air est traité (63). Le batiment comprend cinq étages : au cinquième, les flacons et les bouchons sont lavés automatiquement et sont stérilisés ; au quatrième les flacons rangés par 25 dans des cristallisoirs traversent un four de strérilisation de 16 métres de long. La répartition de la poudre est réalisée au troisiéme étage. La pénicilline est conditionnée avec une machine automatique construite par Henri Wierzbinski, la streptomycine est dosée semi automatiquement à l'aide de peseuse. Les machines sont équipées de hotte étanche. L'aseptie de l'atelier est assurée par des lampes ultra-violette, l'air est filtré et maintenu à température et humidité constante. Les ateliers ont des doubles fenetres, on y pénetre en passant par un sas.

Le conditionnement des flacons de poudre injectable, la fabrication des collyres, des pommades et des formes orales s'effectuent aux deux premiers étages.

Usine de Maisons Alfort (Val de Marne)

Atelier de fabrication des comprimés

Le risque d'allergie aux antibiotiques conduit les responsables du site à prendre des précautions. Il faut absolument éviter aux personnels des réactions d'intolérance. C'est pourquoi des tests sont pratiqués avant l'embauche. Par ailleurs les postes de travail sont conçus afin de diminuer les contacts avec les produits, les machines à comprimer sont carrénées, équipées d'aspirateur et reliées directement aux compteuses. Chaque jour les vêtements de travail sont changés. Le personnel doit se laver les mains et les avant bras avec une solution antiseptique et se couvrir d'une pate protectrice (64).

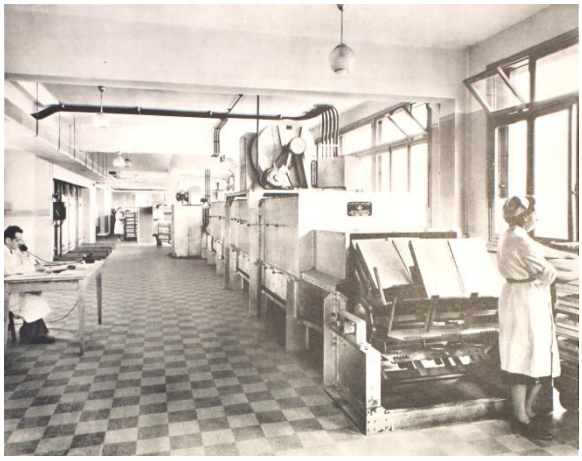
Le laboratoire produit :

- la pénicilline G sous la marque Spécilline
- des pénicillines retards : la Scurocilline (pénicillinate de procaïne) la Spécilline-Subtosan (solution colloïdale de polyvinylpyrolidone), la Bipénicilline
- à partir de 1949 de la streptomycine, toujours sous licence Merck et de la dihydrostreptomycine (Didromycine)
- puis en 1951 l'auréomycine et la tétracycline en collaboration avec l'américain Lederle.

En 1950 la division antibiotique représente 4% du CA de Rhône-Poulenc, c'est le premier producteur français. La production mensuelle de Spécilline est de 1 600 milliards d'unités en 1951 (65).

En 1952, la fabrication de la streptomycine est transférée dans l'usine de Saint Aubin les Elbeufs (66). Elle produit en 1954 de la pénicilline V avec la collaboration de l'autrichien Biochemica.

Poste de répartition manuelle de la streptomycine en flacons



Atelier de conditionnement des flacons

Four de stérilisation

Le Centre de recherche de Vitry-sur-Seine, dirigé par Pierre Viaud apporte sa contribution aux travaux menés sur les antibiotiques en élaborant des formes retard le Subtosan et la Scurocilline, il découvre en 1955 la Spiramycine (RP 5377) et en 1961 la Pristinamycine (RP 7293) commercialisées sous les noms de Rovamycine et Pyostacine (67).

La production de pénicilline et d'auréomycine cesse à Vitry-sur-Seine à partir de 1965 (68).

Gaston Roussel fonde la SO.FRA.PEN, Société Française des Pénicillines, il prend la licence du laboratoire américain Schenley et sollicite une aide publique pour construire une usine sur le site de Romainville (Seine Saint Denis) baptisée Usine N°4. Elle entre en production fin 1946 (69).

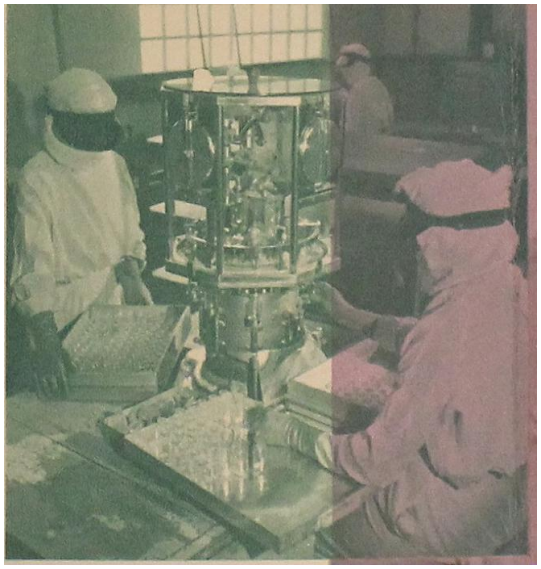
L'usine est construite par l'architecte Jean Barot qui s'inspire de ses précédentes réalisations : les laboratoires Debat à Garches et la société de cosmétique Coty à Suresnes.

- .

L'usine semble sur dimensionnée pour l'époque, la surface est de 4 000 m2. La centrale thermique a une puissance électrique de 2 500 KW, 300 moteurs développent une puissance de 2 000 CV. L'aération des cultures exige l'injection quotidienne de 90 000 m3 d'air, les opérations de chauffage et de stérilisation réclament une masse de vapeur de 350 000 kilos.

La salle stérile de répartition des poudres est spectaculaire, elle couvre une surface de 800 m2. Elle est construite sur le principe des blocs chirurgicaux ; les locaux sont étanches et en légère surpression, on pénètre dans les ateliers par des sas, ils sont stérilisés par 90 lampes germicides à rayons ultra-violet, alimentés par 72 000 m3 d'air conditionné et 230 000 m3 d'air déshydraté. La consommation d'eau qui s'élève à près de 8 millions de litres provient d'un forage d'un puit particulier d'une profondeur de 13 m. 15 000 litres d'eau sont distillés et 3 000 litres sont spécialement traités pour être dépyrogènés.

Introduction aseptique des spores dans les bombes d'inoculation

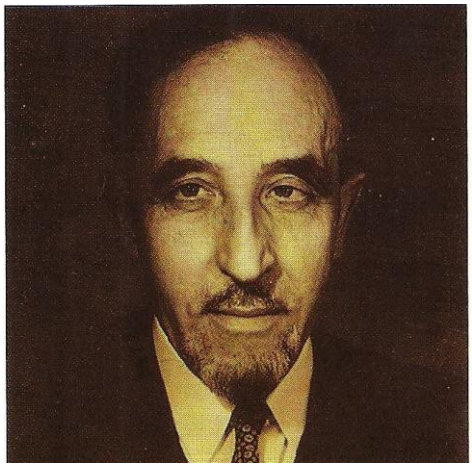


Micro-dosage de la poudre en flacons

Le personnel revêt un équipement spécial (combinaisons, gants, cagoules, lunettes). C'est un univers de science fiction, les visiteurs se pressent pour visiter ces installations.

L'usine est dirigée par Henri Pénau, ancien directeur des Etablissements Byla chargé depuis 1942 des recherches biologiques aux laboratoires Roussel. Il dépose le 7 décembre 1943 le premier brevet français relatif à un procédé d'extraction chimique de la pénicilline (n °FR 986 689). L'équipe « Roussel –Pénicilline » est constituée de Constantin Levaditti de l'Institut Pasteur, M.Vaisman de l'Institut Fournier, Maurice-Marie Janot de la Faculté de pharmacie de Paris et pour Roussel de Messieurs Velu, Butez, Richter, Hageman, Lardé, Benoist, Chabannes, Bouet, Moinal, Thioliers.

En 1949, les Pénicillines Roussel-Schenlay sont inscrites au Vidal. L'année suivante ils fabriquent des formes retards issues de leur Centre de recherche, un sel de pénicillinate de quinine en solution aqueuse l'Aqua-Péni-Quinyl (dépôt de marque n ° 542 300 du 24 septembre 1947), en solution huileuse le Péni Quinyl, et en solution avec du Beta-phénoxyéthanol, le Péni-Xétol .



Henri Pénau (1884-1970)

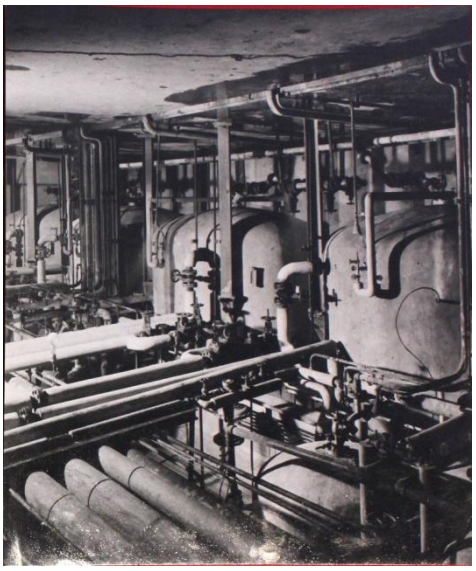
Ils produisent ensuite du chloramphénicol (Tifomycine), du sulfate de framycétine (Soframycine) et en 1953 sous licence Eli Lilly de l'érythromycine. En 1950, la production mensuelle de pénicilline est de 800 milliards d'unités et de 1 800 milliards l'année suivante. La production mensuelle de chloramphénicol en 1951 est de 200 kilos. Roussel absorbe la SO.FRA.PEN en 1954.

.

La Société des Antibiotiques de France (SIFA)

Elle est fondée par la Société française des glycérines, société du groupe Nobel.

Le projet ne prévoie pas pour la construction de l'usine de faire appel à une licence étrangère ainsi qu'à de l'argent public. Elle ne sollicite qu'une priorité pour obtenir les matériaux indispensables à la construction de l'usine. La production démarre en 1948. L'usine est construite à la Plaine Saint Denis (Seine Saint Denis), 178 avenue du Président Wilson. Elle est dirigée par un des fondateurs du Centre Cabanel, Jean Netik et par J.Philippe docteur vétérinaire (70). La maison mère SIFA fabrique les matières premières qui sont mises sous forme pharmaceutique par leur filiale, les laboratoires Diamant.



Cuves de fermentation

Ils produisent de la pénicilline et de la streptomycine. En 1954, ils s'associent avec le laboratoire allemand Hoechst et créent une société commune l'Union Chimique Continentale dont ils fabriquent les produits. En 1969 ils se diversifient en achetant le laboratoire Houdé, fondé en 1885 qui disposent d'une usine à l'Aigle. Ils sont spécialisés dans la fabrication d'alcaloïdes.

Ils seront finalement absorbés par Roussel l'année suivante. L'usine de la Plaine Saint Denis ferme en 1972 et celle de l'Aigle est cédée à Hoeschst qui reprend son autonomie.

Les laboratoires Roger Bellon commercialisent à partir de 1948 de la tyrothricine sous la marque Solutricine (dépôt de marque n °414 979 du 24 juillet 1947).

En 1949, ils créent la Société Générale des Antibiotiques, la SOGENA, qui reprend le site de la poudrerie du Ripault à Monts (Indre-et-Loire) que le Service des Poudres avait vainement essayé de transformer en usine de production de pénicilline.

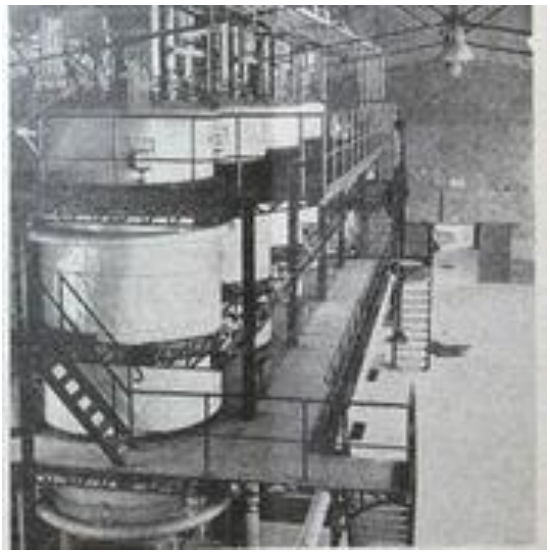
L'usine est construite en collaboration avec le danois Lovens Kemiske Fabrik (LEO). Elle est financée grâce à des prêts du Crédit National et du Fond de développement économique et social. La production démarre en 1951. La méthode de la culture en profondeur est réalisée dans des cuves de 50 000 litres, baptisées Podbienak du nom de son inventeur. Elles sont construites en France par les Etablissements Biémont à La Riche (Indre et Loire).

Le premier directeur est Maurice Kieffer, puis Frank Dardalhon secondé par José Carriere.

La fermentation, l'extraction, la purification et le conditionnement sont réalisés sur le site. Ils produisent de la Pénicilline G et une pénicilline retard : la Bipénicilline LEO association d'un sel sodique et d'un sel de procaïne et de la Broncholine (Iodhydrate de l'ester diéthylamino-éthylique de la benzyl-pénicilline)

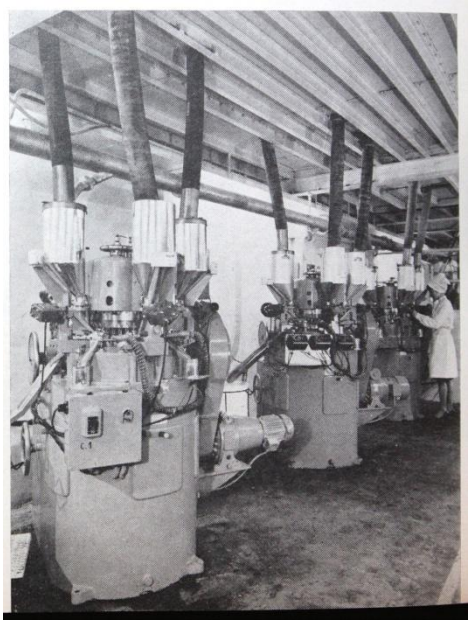
En 1951 la production mensuelle de pénicilline est de 250 milliards d'unités.

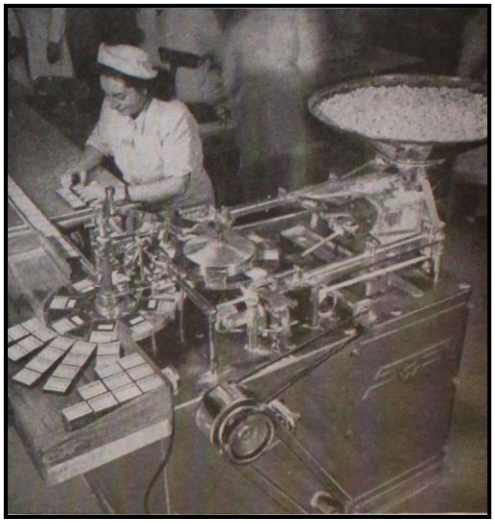
Roger Bellon (1905-1974)



Cuves de fermentation (Podbienak)

En 1957, le laboratoire prend la licence de la Colymicine (Sulfate de colistine) de l'italien Biochemica Farmaceutica. En 1959 l'usine produit 3 millions de flacons d'antibiotiques ainsi que des comprimés, des pommades, des dentifrices et des suppositoires, elle emploie 380 personnes (71, 72, 73).





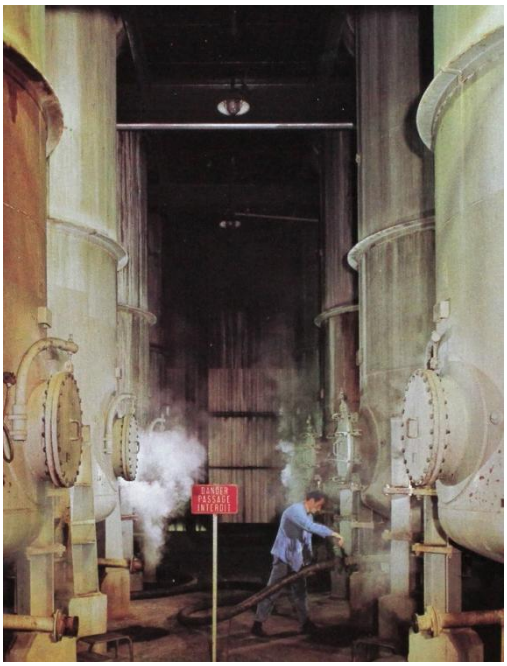
Atelier de production de la Solutricine Vitamine C, Monts-1967

La Solutricine Vitamine C est produite avec des machines à comprimer belges Courtoy ; elle est conditionnée sur une machine Wierzbinsky. C'est le premier comprimé triple couche commercialisé en France (74).

Suite à la baisse des cours de pénicilline, le laboratoire connaît d'importantes difficultés financières. Il est absorbé par Rhône-Poulenc en 1963.

Les laboratoires Clin Comar importent à partir de 1953 la terramycine produite aux Etats-Unis par Pfizer. En 1955 ils créent la Société industrielle de Biochimie à Massy (Val de Marne) pour la produire en France. La terramycine est commercialisée par leur joint venture le laboratoire Pfizer- Clin (75).

Usine de Massy (94)



Cuves de fermentation

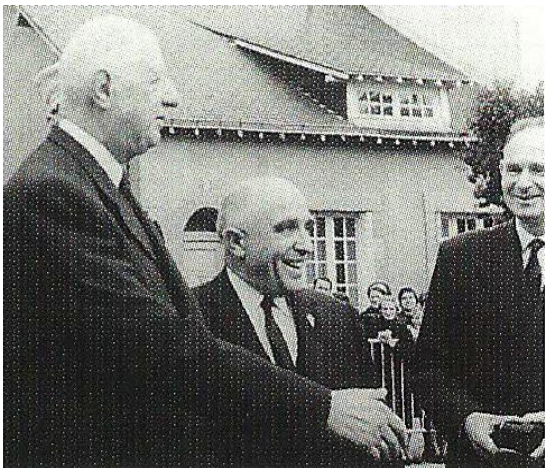
L'Institut Mérieux :

A la suite d'une mission aux Etats-Unis fin 1944, Charles Mérieux introduit en France la tyrothricine, il considère les antibiotiques comme un complément à l'action de ses sérums.

En 1949, il fabrique sous licence Bristol une forme de pénicilline retard originale : la Flocilline. Elle n'est pas considérée comme un produit sous cachet et obtient un visa. Elle est conditionnée dans une seringue auto injectable (page 37).

La Société d'exploitation des produits SOBIO est fondée en novembre 1949 par Pierre Broch, elle reprend les activités du Centre National de la Pénicilline. L'usine est située en plein cœur de Paris, 47 rue des Francs Bourgeois, en 1952 elle est renommée Laboratoires SOBIO (76).

L'usine ne fait pas de fermentation. Elle conditionne de la tyrothricine, de la pénicilline et de la streptomycine. Les matières premières sont achetées à des grossistes. SOBIO fabrique une huile cholestérinée « le Solvant Retard » destinée à retarder l'effet des antibiotiques. L'usine est délocalisée à Mayenne en 1960. En mai 1965 le général De Gaulle lors d'une visite officielle à Mayenne fait une halte au laboratoire de son compagnon de la France Libre (77).



Le Général de Gaulle à l'usine SOBIO en 1965 (au centre Pierre Broch)

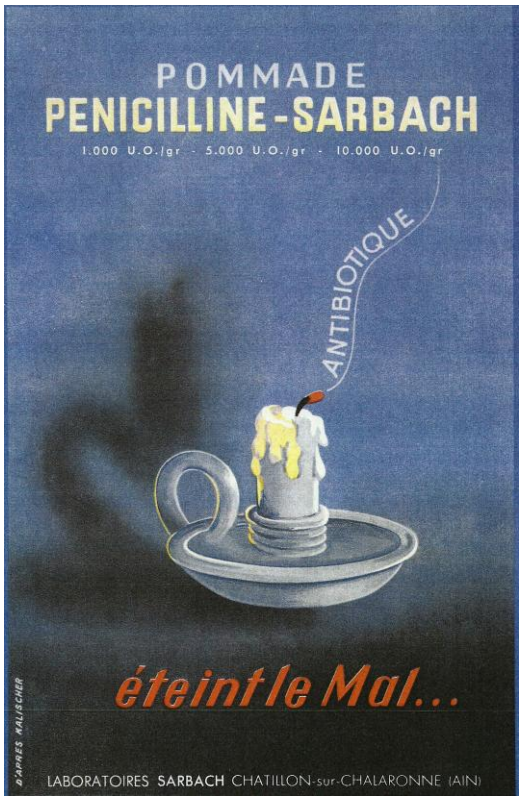
Le laboratoire met à profit son expérience dans la production des antibiotiques pour produire pour des tiers. Il devient à partir de 1970 le façonnier exclusif du britannique Beecham pour lequel il fabrique une ampicilline (la Penbritine) puis en 1974 une amoxicilline (le Clamoxyl) . En 1977 ils sont absorbés par Beecham qui fusionne en 1989 avec Smith Kline and French, puis en 2000 avec Glaxo –Wellcome pour former le groupe Glaxo Smith Kline (GSK).

Les laboratoires Sarbach, à Chatillon-sur-Chalaronne (Ain) fabriquent à partir de 1945 des pommades antibiotiques avec de la matière première importée. Ils produisent du pénicillinate de procaïne injectable qu'ils conditionnent dans un bloc stérile (la Bipénicilline Sarbach) . En 1953, ils disposent de 4 lignes de micro-dosage qui produisent quotidiennement 40 000 flacons (78, 79, 80, 81).

Atelier Pommade

Ligne de micro-dosage

Les laboratoires Sarbach fabriquent une nouvelle forme pharmaceutique : des chewing gums de tyrothricine (remboursé par la Sécurité Sociale).



La fabrication des antibiotiques est très concentrée et reste l'offre des entreprises les plus performantes du secteur.

Les antibiotiques représentent en 1945, 10% de la valeur des médicaments importés et 35% l'année suivante. A partir de 1948 la France satisfait à ses besoins en pénicilline ; elle en exporte à l'étranger et dans ses colonies. En quelques années grâce à une politique gouvernementale volontariste et des industriels compétents, s'est organisée une production nationale (82).

Les importations de pénicilline cessent en 1947, celles de streptomycine à la fin de l'année 1949 et de chloramphénicol au mois de mars 1950.

En 1950, la production française de streptomycine est de 17 940 kilos, les besoins français représentent 12 000 kilos. La production de chloramphénicol est 150 à 200 kilos et de tyrothricine 500 kilos. Les exportations à l'étranger et dans l'Union Française génèrent un chiffre d'affaire en millions de francs de 1 523 pour la pénicilline, 1 120 pour la streptomycine, 170 pour le chloramphénicol et 70 pour la tyrothricine (83).

Les prix s'effondrent ;

- En 1944, 100 000 unités de pénicilline valaient 2,6 $ puis 0,12 $ en 1951
- En 1946 le gramme de streptomycine cotait 6,4 $, il est vendu 0,40 $ en 1951

De nombreux brevets sont déposés en France à partir de 1944 concernant des procédés de préparation de la pénicilline, la majorité est d'origine américaine et anglaise (Annexe 2).

L'Institut Pasteur continue ses recherches. Il en va de même du laboratoire des antibiotiques de la chaire de Pharmacie Galénique de la Faculté de pharmacie de Paris rattaché à la chaire de pharmacie galénique, ce laboratoire est dirigé par G.Bouet et M.Velu sous la direction du professeur Maurice-Marie Janot. Ils recherchent de nouveaux antibiotiques contenus dans la terre, de nouvelles souches, de nouvelles méthodes de dosage.

Dès 1949, de nombreux laboratoires vont commercialiser des spécialités contenant des antibiotiques, ils ne réalisent que le conditionnement. Au Vidal de 1954, figurent 145 spécialités contenant des antibiotiques fabriquées par 54 laboratoires sous 24 formes :

- **Formes orales** : comprimé nu ou dragéifié, sublingual, gynécologique, gélule, tablette, poudre à dissoudre pour solution buvable, chewing gum .

- **Formes externes** : pommade, pommade ophtalmologique, poudre, solution, suppositoire et ovule, goutte nasale, collutoire, compresse, dentifrice, collyre, cône dentaire

- **Formes injectables** : poudre stérile en flacons, ampoules, seringue auto injectable, implants vétérinaires.

Entre 1944 et 1947 pas moins de 50 marques utilisant les préfixes *péni* ou *mycine* sont déposées en France, très peu seront utilisées (Annexe 3).

Les innovations pharmaceutiques:

La production des antibiotiques va se traduire pour l'industrie pharmaceutique par une véritable révolution technologique car elle pose des contraintes qui sont à l'origine de nouveaux procédés de fabrication et de nouvelles formes pharmaceutiques qui vont devenir des standards.

A l'origine la pénicilline est utilisée par voie parentérale à raison d'une injection toutes les trois heures. Les produits injectables sont avant la guerre des solutions conditionnées en ampoules scellées stérilisées par la chaleur après remplissage. La pénicilline étant détruite à haute température et instable en milieu aqueux, elle doit être conditionnée sous forme de poudre stérile et remplie en milieu aseptique ; la matière première est purifiée à l'aide d'une nouvelle technique : **la lyophilisation**.

Afin d'éviter de multiplier le nombre d'ampoules, on utilise un nouveau conditionnement : **un flacon multi doses de poudre** obturé par un bouchon plastique et fermé par une capsule métallique. En perforant le bouchon par une seringue, le praticien met la poudre en solution et prélève la dose.

Le remplissage de la poudre est réalisé soit pondéralement soit à l'aide de machines automatiques baptisées **micro doseuses** dans des locaux où l'asepsie est contrôlée, ce sont **les blocs stériles**.

La pénicilline étant allergisante son conditionnement sous forme orale et externe conduit à travailler dans des **locaux dit à atmosphère contrôlée**. On fabrique alors de nouvelles formes pharmaceutiques : les **gélules**, **les comprimés à double noyau, à triple couches, à enrobage organique** pour la protéger de l'humidité ce qui nécessite la construction de **locaux antidéflagrants**.

- **les ateliers à atmosphère contrôlée :**

Des les années 40, la conception des ateliers de fabrication des laboratoires pharmaceutiques américains est complètement transformée. Les produits pharmaceutiques ne sont plus fabriqués dans des locaux sans aucune protection. Les ateliers sont conçus afin d'éliminer les risques de contamination et de respecter les flux de production. L'air est filtré et maintenu à température et humidité constantes. Ces règles sont appliquées à la fabrication des antibiotiques, elles préfigurent les futurs standards des normes BPF. Les laboratoires français qui produisent des antibiotiques en collaboration avec les sociétés anglo-saxonne vont s'en inspirer (84)

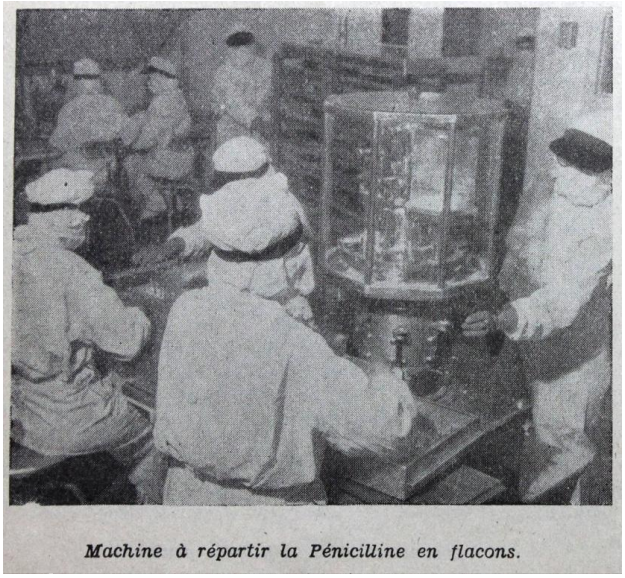
Les Etablissements Edmond Frogerais sur les recommandations de l'ingénieur Martial Tiano de SPECIA construisent une machine à comprimer rotative et une turbine carénées. Elles sont avec optimisme recommandées pour les fabrications en salle dite stérile. Bien des années plus tard, le carénage des machines de production deviendra obligatoire.

- **les salles stériles :**

Les antibiotiques étant des substances fragiles, la stérilité des formes injectables ne peut pas être obtenue en les soumettant à la chaleur. Ils doivent être divisés dans des conditions rigoureuses d'asepsie exempte d'humidité, ce qui nécessite des locaux et du matériel conçus à cet effet.

On dénomme ces locaux : blocs stériles. Ils sont conçus selon les mêmes principes que les salles de chirurgie. La stérilité des locaux et du matériel est assurée par des lampes germicides à rayons ultra-violets et par l'emploi de différents antiseptiques appropriés comme le formol. L'air est dépoussiéré et filtré. Selon sa destination, il est desséché ou hydraté, réchauffé ou refroidi et stérilisé. Les locaux sont en surpression.
Le personnel est habillé de combinaisons stérilisées (cagoules, blousons, chaussons, bottillons, gants, visières, lunettes) qui les protègent contre les radiations ultra-violettes bactéricides et contre le contact des antibiotiques générateurs d'allergies.
Dans ces salles s'effectuent la répartition de la poudre dans les flacons et le bouchage aseptique. Les flacons sont évacués à travers un sas pour être ensuite capsulés et étiquetés.

Capsulage des flacons aux laboratoires Roger Bellon



Machine à répartir la Pénicilline en flacons.

Micro-dosage de poudre stérile à la SOFRAPEN (Roussel)

Les nouvelles opérations de fabrication :

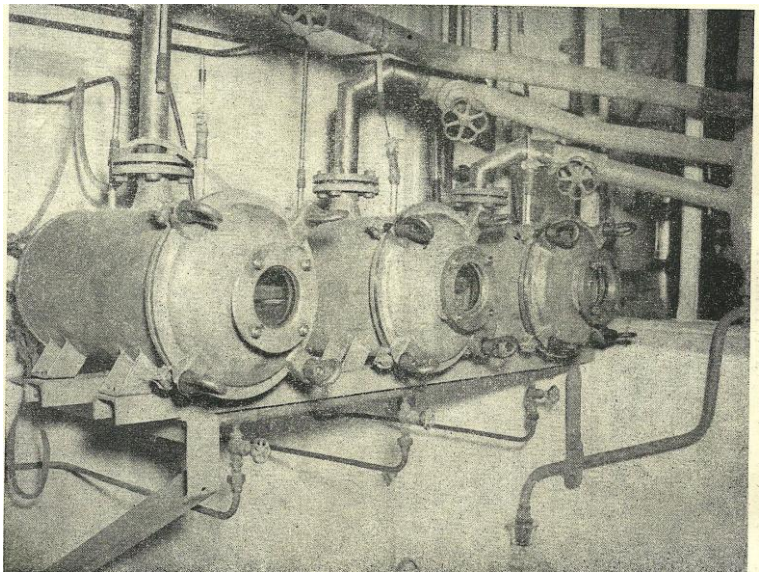
- **la lyophilisation**

Elle permet la fabrication de poudre stérile par filtration d'une solution, suivie d'une dessiccation sous vide à basse température. Elle a été inventée en 1906 par Jacques Arsène d'Arsonval et F. Bordas au Collège de France. Elle est utilisée dans l'industrie pharmaceutique à partir de 1941 pour conserver le plasma sanguin, puis l'année suivante pour déshydrater les solutions de pénicilline en vrac, en flacons ou en ampoules (85).

Les premiers lyophilisateurs industriels sont construits aux Etats-Unis par F.J.Stockes, le célèbre constructeur de machines à fabriquer les comprimés.

En France des lyophilisateurs sont fabriqués à partir de 1951 par de nombreuses sociétés : Usifroid, S.E.R.A.I.L, Bonnet-Sogev, C.E.R.A.B

Lyophilisateur STOCKES (USA) – Institut Mérieux (Marcy L' Etoile)



Lyophilisateurs (Usine Rhône-Poulenc de Vitry-sur-Seine)

Les nouvelles formes pharmaceutiques :

- **les comprimés enrobés avec des solvants organiques**

Les noyaux d'antibiotiques sont sensibles à l'humidité. Il n'est pas possible de les isoler par une dragéification traditionnelle.

Les galénistes vont développer des techniques d'enrobage à l'aide de pigments en suspension dans des solutions organiques.

Les machines sont antidéflagrantes. Le matériel électrique est conçu de façon à ne pas générer d'étincelle. Les résistances électriques et les moteurs sont blindés, les contacteurs sont placés dans des caissons en fonte étanche.

Le film d'enrobage est pulvérisé à l'aide de pistolet de peinture.

On désigne cette technique sous le terme anglo-saxon de *film coating* .

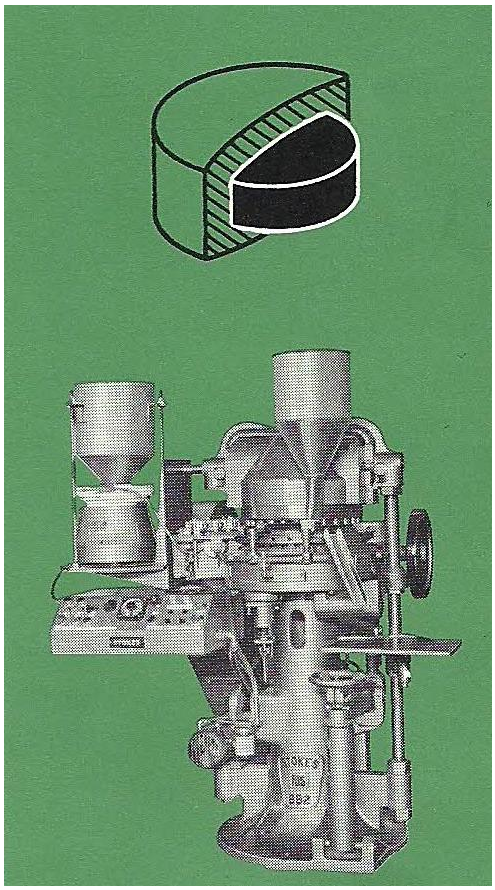
- **les comprimés à double noyaux et les comprimés à triple couches**

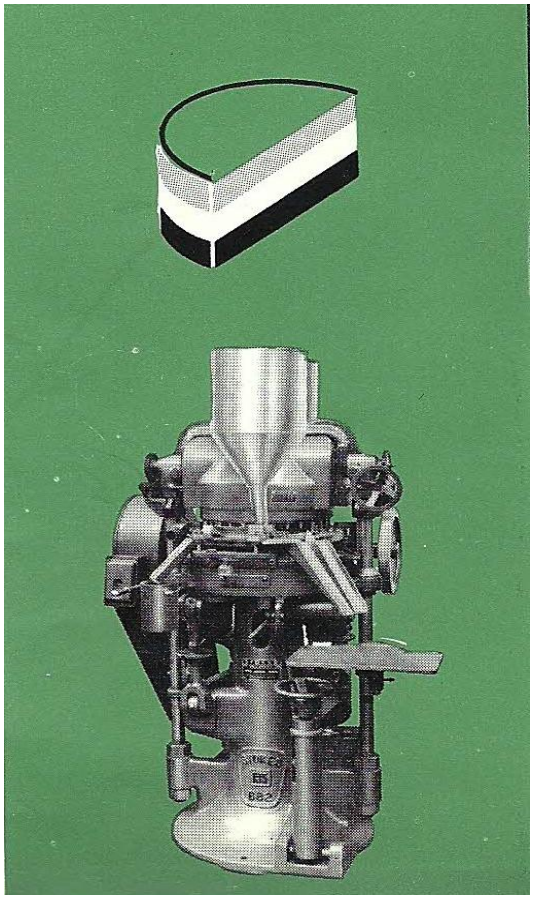
L'enrobage à sec des noyaux par compression d'une poudre a été perçu comme une solution pour enrober les noyaux d'antibiotiques sensibles à l'humidité.

À partir de 1945, Glaxo en Grande-Bretagne, va développer d'abord avec le constructeur britannique Manesty puis avec l'allemand Kilian, une machine à comprimer à enrober à sec, mais l'enrobage par film se révélant une technique plus économique va s'imposer.

Les galénistes disposant de machines de production fiables vont développer cette forme pour d'autres applications : obtenir un effet retard et éviter les incompatibilités entre principes actifs.

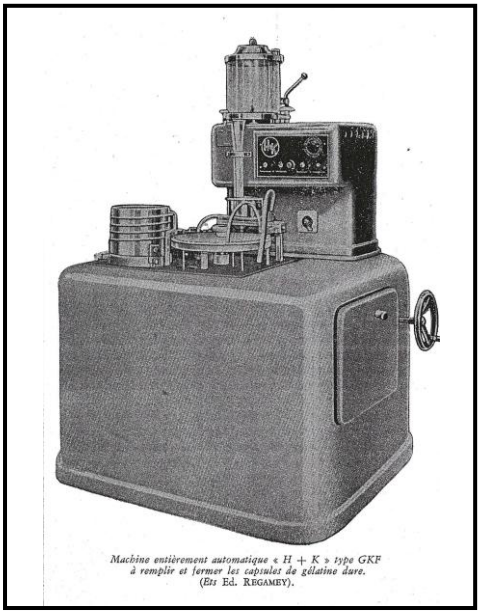
La forme comprimés triple couche est une alternative aux comprimés à double noyaux. Elle permet d'obtenir un effet retard et évite les interactions entre principes actifs. La première spécialité fabriquée sous cette forme est la Solutricine Vitamine C qui est une association de tyrothricine et de vitamine C. Il n'existe aucune interaction entre ces deux principes actifs, c'est uniquement pour des raisons de marketing que cette forme a été choisie, le choix fut judicieux, les ventes ont été un succès.





Machines à comprimer STOCKES à double noyaux et triple couche

- **Les gélules :**



Machine entièrement automatique « H + K » type GKF à remplir et former les capsules de gélatine dure.
(Ets Ed. REGAMEY).

SPECIA fabrique de 1951 à 1953 des gélules d'auréomycine dosées à 200 mg, ce sont les premières gélules commercialisées en France.

Elles sont fabriquées à l'aide d'une machine automatique fabriquée en Allemagne par Hofliger et Karg (Wablingen), la poudre est dosée par une vis sans fin (86)

L'Ampicilline puis l'Amoxicilline seront également conditionnées sous cette forme qui est appelée à un grand développement.

La forme gélule va se substituer aux cachets et devenir la seconde forme sèche en termes de production derrière les comprimés.

- **Les poudres aromatisées :**

C'est une forme pédiatrique. La poudre doit être dissoute dans de l'eau, on les dénomme poudre orale, puis sirop sec.

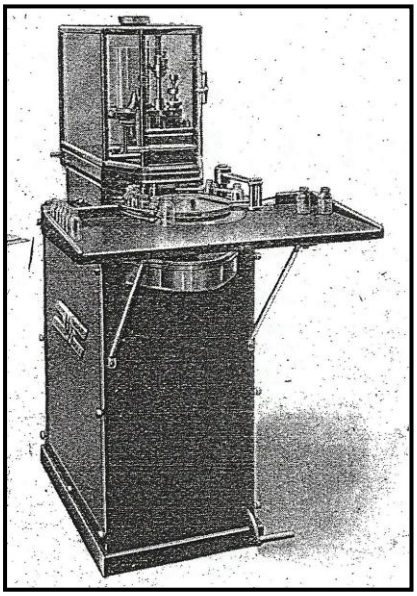
- **Les flacons multi doses de poudre stérile ou de lyophilisat :**

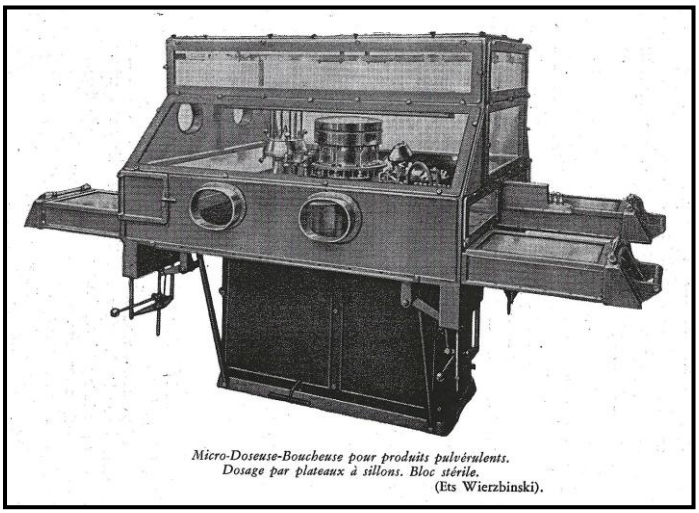
Il s'agit de flacon stérile de 7 à 24 ml, avec un bouchon caoutchouc et serti, permettant la mise en solution d'une poudre et le prélèvement du liquide à travers le bouchon dans des conditions aseptiques.

Le conditionnement des poudres est réalisé en bloc stérile ; les flacons sont lavés, stérilisés et siliconés puis remplis de poudre à l'aide de micro-doseuse.

-

Des machines construites en France par Henri Wierzbinsky assurent volumétriquement la répartition de la poudre. Elles utilisent des compresso-dosseurs pour les quantités de poudre inférieure à 100mg et pour des dosages supérieurs, un doseur à sillons.
Les machines fonctionnent semi automatiquement ou automatiquement, la cadence atteint 50 flacons à la minute (87, 88)





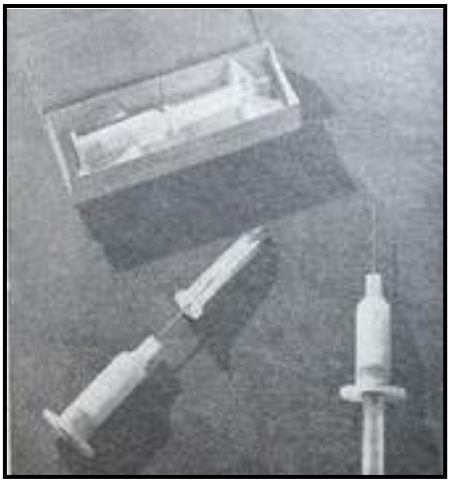
Micro-Doseuse-Boucheuse pour produits pulvérulents. Dosage par plateaux à sillons. Bloc stérile.
(Ets Wierzbinski).

En Allemagne Hofliger et Karg fabrique des micro-doseuses fonctionnant avec des vis sans fin (89). Aux Etats-Unis, la société Perry Accofil met au point un autre principe de dosage, le doseur est vertical et rotatif, la poudre est aspirée dans une alvéole et maintenue par le vide puis éjecté par un piston dans un entonnoir. Ce dispositif est adopté par la société italienne Zanasi, fabriquées aujourd'hui par le groupe IMA, ces machines atteignent la cadence de 400 flacons à la minute (90).

L a lyophilisation peut également être réalisée directement dans le flacon ou dans une ampoule.

- **les seringues auto injectables :**

La Flocilline est une pénicilline retard fabriquée en 1949 par l'Institut Mérieux sous licence des laboratoires Bristol. Elle est conditionnée dans une seringue auto injectable en polyéthylène dénommée « ampoules prêtes à l'emploi ». Cette forme pharmaceutique est appelée à un grand avenir (91). Charles Mérieux l'a découverte lors d'un voyage aux Etats-Unis fin 1944. Il les fabrique sous licence dans la région lyonnaise. II les utilise également pour conditionner les vaccins antitétaniques (92, 93).



En 1953, Mérieux s'associe avec Eli Lilly pour produire l'Erythromycine.

CONCLUSION

En quelques années, dans un pays dévasté par l'Occupation et les combats de la Libération, avec l'aide des pouvoirs publics et des milieux scientifiques la France va entrer dans le cercle des fabricants de pénicilline. Le Centre Cabanel est la première réussite scientifique et industrielle de l'Après Guerre. C'est un exemple et un message d'espoir pour tous ceux qui croient que la France peut redevenir une grande puissance. Après les épreuves et l'isolement scientifique, la France retrouve sa place dans la communauté scientifique.

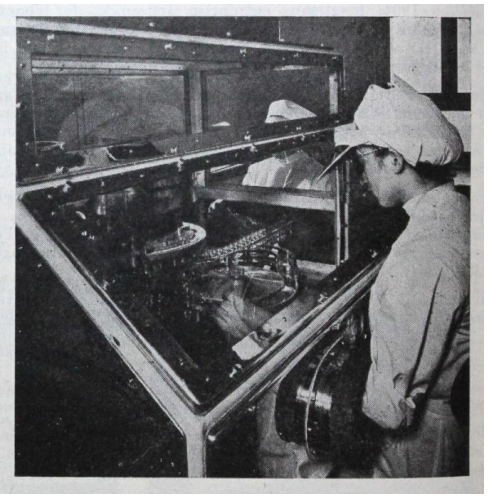
La recherche française réside essentiellement dans l'extension de l'emploi clinique et dans l'indication plus précise de certaines affections mais surtout dans la manière d'administrer la pénicilline en mettant au point des formes retards (94, 95). Le Professeur Maurice -Marie Janot est l'un des cinq membres du Comité des Experts pour les antibiotiques de l'OMS qui se réunit à Genève en Avril 1950.

Aujourd'hui la France ne produit plus de pénicilline mais des usines continuent à conditionner des antibiotiques. Le site le plus important est à Mayenne, c'est l'ancienne usine SOBIO qui appartient au groupe Glaxo.

Qui dans ces ateliers ultra moderne se rappelle de Pierre Broch ?

Remerciement :

- Pauline Brunet de l'Association les Filles de la 2° DB
- Marie Claude Delmas, Bernard Adeline de l'INPI et leurs collaborateurs
- Philippe Ganalopoulos , Conservateur à la bibliothèque interuniversitaire de santé (Paris V) pour ses corrections et ses conseils ainsi que ses collaborateurs
- Le capitaine Benoit Lagarde du Service Historique de la Défense
- Charles Pegulu de Rovin , Conseiller historique du Mémorial du Maréchal Leclerc



Micro-doseuse Wierzbinski (Laboratoires Chibret-1960)

BIBLIOGRAPHIE

1- André Frogerais, Pierre Broch (1909-1985) et la pénicilline : http ://fr.slideshare.net/frogerais/pierre-broch
2- Service historique de la Défense, Château de Vincennes, Dossier individuel du médecin-commandant Pierre Broch, Cote GR 2000 Z 207 14 334
3- André Maurois*, La vie de Sir Alexander Fleming*, Hachette, 1959
4- P .Broch, J.Kerharo, J.Netik, J.Joffre, *Fabrication de la Pénicilline*, Vigot, 1946, 169-171
5- H.Floray, Ernt Chain, Penicillin as a chemotherapeutie agent, *The Lancet*, 1940, 236, 6104, 226-228
6- Ernt Chain, E.Abraham, Further observations on Penicillin, *The Lancet*, 1941, 238, 6155, 177-189
7- A.Ravina, La production industrielle de la pénicilline*, La Presse Médicale*, 1944, 16, 259-260
8- Ernest Duchesne*, Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes,* Thèse méd. Lyon, 1897.
9- Jean Pauillard, une découverte oubliée, la thèse de médecine du Docteur Ernest Duchesne (1874-1912), *Histoire des sciences médicales*, Tome 36, 1, 2002, 11-19
10- C.Roussel, F.Vial , G.Heymans, R.Rulliere, Des moisissures à la pénicilline*, Histoire des Sciences Médicales*, Janvier 1981, 15, 1 ; 29-38
11- Viviane Quirke, *French Penicillin, Collaboration in the Pharmaceutical Industry*, Routledge, 155-166
12- Lettre de Raymond Paul à Maurice-Marie Janot, datée du 13 mai 1946, BIU Santé Paris-Fonds Maurice-Marie Janot (non coté)
13- René Martin et Bernard Sureau, Les premiers essais cliniques*, Exposition de la pénicilline*, Université de Paris, 1945, 45-47
14- Federico Nitti*, Un nouveau traitement des infections microbiennes par un produit élaboré par des moisissures : la Pénicilline*, Conférence du 18 décembre 1943 à la clinique thérapeutique du professeur Loeper (Hôpital Saint Antoine)
15- Henri Pénau, Aperçu relatif à la préparation de la pénicilline, *Paris Médical*, N°50, 1946, 426-436
16- Constantin Levaditi, La Corylophiline, *La Pénicilline et ses applications thérapeutiques*, Masson 1945,
17- H.Péneau, C.Levaditi, G.Haguenau, Essais d'extraction d'une substance bactérienne d'origine fongique, *Bulletin des sciences biologiques*, 1943, 25, 406-410
18- Anonyme, Contribution des laboratoires Roussel, *Exposition de la pénicilline*, Université de Paris, 1945, 57-61
19- Federico Nitti, Un nouveau traitement des infections microbiennes par un produit élaboré par des moisissures : la pénicilline, *Le Progrès Médical*, 1944, 1, 10-12
20- Maurice-Marie Janot, Les substances antimicrobiennes d'origine fongique, *Bull. Soc. De chimie Biologique*, 1944, 26, 16
21- Armand Notter, Difficultés d'Industrialisation de la Pénicilline (1928-1942*), Histoire des Sciences Médicales,* 1991, 25, 31-38
22- Maurice Marie Janot, *L'effort français dans la production et la recherche des antibiotiques*, Conférence du 21 Avril 1950, Service des conférence du secrétariat général du gouvernement
23- Jean Paul Gaudillière, *Inventer la biomédecine*, La Découverte 2002, 36-79
24- P.Broch, *Fabrication de la Pénicilline*, op.cit. 171
25- Lettre de Constantin Levaditi au Docteur Gaston Roussel du 28 novembre 1944, BIU Santé Paris-Fond Maurice –Marie Janot (non coté)
26- A.Lemierre, *Les centres de pénicilline en France, exposition de la pénicilline*, Université de Paris, 1945, 51-53
27- Anonyme, *La Presse Médicale*, 27 janvier 1945, N°4, 55
28- *Thérapeutique de la pénicilline*, Ministère de la Santé Publique, Service Centrale de la Pharmacie, Masson 1947, 320-326
29- Anonyme, *La Presse Médicale*, 17 Mars 1945, N° 11, 147
30- Anonyme, *Le Progrès Médical*, 1945, 20, 349

31- M.L. Lacoste, Importation des produits pharmaceutiques en France, *Produits Pharmaceutiques*, Vol 6, N°10, Octobre 1951, 508-512
32- G.Dillemann, H.Bonnemain, A.Boucherle, L'origine des produits sous cachets, *La Pharmacie Française*, Tec et Doc-Lavoisier,1992, 105-106
33- P.Broch, J.Kerharo, J.Netik, La pénicilline, Naissance d'une industrie française dans l'armée*, Société de Médecine militaire française*, séance du 3 mai 1945, 34, 1, 125-127
34- A.Rovina, La production industrielle de la pénicilline, *Paris Médical*, 1944, 16, 259
35- René Martin, Bernard Sureau, La Pénicilline et ses applications thérapeutiques, *Paris Médical*, juin 1944, 115-119
36- C.Levaditi, La thérapeutique des infections bactériennes et spirillaires par la pénicilline, *Paris Médical,* 1944, 17, 265-266
37- C.Albahary, La pénicillothérapie, *Paris Médical*, 1944, 17, 166-167
38- P.Harvier, Marcel Perrault, La Thérapeutique en 1944, *Paris Médical*, N°20, 15 décembre 1944, 295
39- Pierre Puech, Les traitements oto-rhinlogiques, neurochirurgicaux et médicaux (sulfamides et pénicilline) des abcès au cerveau, *Revue Neurologique*, 1944, 302-303
40- Constantin Levaditi, *La Pénicilline et ses applications thérapeutiques*, Masson 1945
41- Raymond Turpin, Pierre Chassagne, *La Pénicilline pharmacologie et thérapeutique*, G.Doin , 1945
42- Philippe Mallaret, *La Pénicilline*, Thèse de doctorat en médecine, Paris le 8 décembre 1944
43- Jean Berrot, *La Pénicilline : ses indications, ses résultats en thérapeutique,* Thèse de doctorat en médecine, Paris 1945
44- Henri Bécuwe, *La Pénicilline récupérée*, Thèse de doctorat en médecine, Paris le 25 juin 1945
45- P.Broch, J.Kerharo, J.Netik, La pénicilline, Naissance d'une industrie française dans l'armée*, Société de Médecine militaire française,* séance du 3 mai 1945, 34, 1, 128-136
46- Thérése Trefouel,N.Beauregard, A. Lamencon, Récupération de la pénicilline dans le surines*, Bulletin de la Société de chimie biologique,* Tome 27, 1945, N°10&11, 488-493
47- P.Broch, J.Kerhaho, J.Netik, J .Desbordes, La Pénicilline, *Une expérience française de récupération*, Vigot, Paris 1945
48- Doris T. Zollen, Le cycle Rapkine et la mission Rapkine, le développement de la recherche médicale en L', *Sciences sociales et santé*, 1992, 10, 4, 11-23
49- P. Broch,J.Kerharo, J.Nétik, J.Joffre, *Fabrication de la pénicilline*, Vigot 1946, 113-118
50- P.Broch, J.Kerhaho, J.Netik, *La Pénicilline, dosage*, Vigot 1945
51- Anonyme, French Penicillin Production began in a garage*, Manufacturing Chemist and Manufacturing Perfumer,* November 1945, XVI, 11, 417
52- INA.fr, Fabrication de la pénicilline : http ://www.ina.fr/video/AFE86003206
53- J.Bioche, J.Haron, Nous avons vu Sir Alexander Fleming, *Caravane*, N°27, 1-2
54- Thérapeutique par la pénicilline, *Congrès français de la pénicilline*, Paris, 1, 1946, Masson 1947
55- Anonyme, *Paris Médical*, Novembre 1946, N°45, 377
56- François Jacob, *Etude expérimentale et clinique sur la Tyrothricine*, Thèse de Médecine, Paris 1947
57- François Jacob, *La Statue intérieure*, Editions Odile Jacob, 1987, 214- 222
58- P.Broch, *Un proche parent de la pénicilline ; la tyrothricine*, Vigot, 1947
59- Pierre Lenoir, Etapes et conditionnement de la fabrication de la pénicilline, *Produits Pharmaceutiques, 1, N°6, 1946, 307-312*
60- Jean-Paul Gaudillière, « Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline à la Libération », *La revue pour l'histoire du CNRS* . URL : http ://histoire-cnrs.revues.org/536
61- Nicholas Chevassus-au-Louis, La résistance à l'Institut Pasteur (1940-1944), *Bulletin de l'association des anciens élèves de l'Institut Pasteur,* n°192, 118-127
62- Georges Bost, Michel Pyt, Fabrication d'un antibiotique, *Contacts, Rhône-Poulenc*, n°37, mai 1996, 43-53
63- Publication Rhône-Poulenc SPECIA 1951

64- Anonyme, SPECIA*, France Pharmacie,* 1953, 331- 334
65- Pierre Cayez, *Rhône-Poulenc 1895-1975*, Armand Colin-Masson , 1989
66- Maurice Marie Janot, Quelques considérations sur les antibiotiques*, Produits Pharmaceutiques*, 7, 6, 1952, 323-330
67- Etienne Baral, Cent ans de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône Poulenc*, Revue d'histoire de la pharmacie,* 1997, 85, 314, 171-178
68- Pierre Benacquista*, L'usine de Vitry Sur seine, 100 ans de Rhône Poulenc à Sanofi*, Les Points sur les i, 2008, 90
69- Anonyme, Une grande usine de fabrication de la pénicilline : SO.FRA.PEN., *France Pharmacie*, 1953, 6, 15-21
70- J.Philippe, Les problèmes industriels de la fabrication des antibiotiques, *Produits Pharmaceutiques*, 1962, 397-411
71- Anonyme, L'usine d'antibiotique Roger Bellon de Monts, *Labo pharma*, 1955, 21, 21-26
72- Anonyme, La fabrication des Antibiotiques à l'Usine de Monts des Laboratoires Roger Bellon, *France Pharmacie,* 1955, 535-545
73- Anonyme, Département pharmaceutique : l'usine de Monts, *Produits Pharmaceutiques*, 1967, 20
74- Anonyme, La fabrication des antibiotiques à l'Usine de Monts des laboratoires Roger Bellon*, France Pharmacie*, 1955, 535-545
75- Anonyme, Pfizer Clin , *FrancePharmacie*, 1961, 331-336
76- Anonyme, Les laboratoires SOBIO, *France Pharmacie*, 1954, 274-275
77- Institut SmithKline Beecham, *La Saga des Beecham, l'aventure française*, Institut SmithKline Beecham, 27
78- Jean Suliac, Visite aux Laboratoires Sarbach, *France Pharmacie,* 1950, 53-57
79- Anonyme, Les Laboratoires Sarbach, *France Pharmacie*, 441-446
80- Anonyme, Une visite des Laboratoires Sarbach à Chatillon sur Chalaronne*, Labo Pharma*, 1951, 29, 13-16
81- Anonyme, Les Laboratoires Sarbach*, France Pharmacie*, 1961, 611
82- Sophie Chauveau*, L'invention pharmaceutique*, Les empêcheurs de tournée en rond, Paris 1999, 262-401
83- Maurice-Marie Janot, La production industrielle des antibiotiques*, La Gazette Médicale*, 1951, Bilan thérapeutique, 58°, 51-56
84- *Productivity team report*, Pharmaceuticals, Anglo-American Council on productivity, September 1951
85- Louis Roy, *Traité de lyophilisation,* Paris, Hermann, 1960
86- Anonyme, Machine automatique H+K à remplir et fermer les capsules de gélatine dure*, Problèmes et technique,* 1955, N°21, 43-47
87- Anonyme*,* une micro-doseuse-boucheuse avec bloc stérile, *Problèmes et technique*, 1953, 11, 41-45
88- Anonyme, Les micro-doseuses Wierzbienski, *France Pharmacie*, 1961, 331-336
89- Anonyme, Une machine à remplir entièrement automatique pour la pénicilline, *Problèmes et technique*, 1953, 8, 48-60
90- Productivity Team Report, *Pharmaceuticals*, Anglo American council on productivity, 1951, 36-37
91- Charles Mérieux, La Flocilline n'est pas seulement une nouvelle pénicilline-retard, *Le Concours médical,* 1950, Déc 23, 51, 4053
92- Charles Mérieux, *Virus Passion*, Robert Laffont 1997, 89
93- Anonyme, L'Institut Mérieux, *France Pharmacie*, 1954, 21-28
94- Anonyme Elimination de la pénicilline, *Produits Pharmaceutiques*, 5, 3, Mars 1950, 112
95- René Claude, *Contribution à l'étude des formes injectables de pénicilline-retard, implants de pénicilline,* Thèse de doctorat en pharmacie, Paris le 23 juin 1953

Annexe 1 - La pénicilline en Allemagne

Les scientifiques allemands travaillaient comme leurs homologues sur la mise au point de substances anti bactériennes. En 1931 un chercheur de Bayer alors membre de l'IG Farben, découvre l'activité bactériostatique d'un colorant (les sufamidochrysoïdes) qui est commercialisé sous le nom de Prontosil.

Cette nouvelle famille de médicaments les sulfamides vont se révéler d'une efficacité limitée et non dénuée d'effets secondaires. La découverte de Flenning était bien entendu connue en Allemagne ainsi que les travaux de Floray , les revues scientifiques continuant à circuler à travers les pays neutres.

Le médecin personnel d'Hitler que beaucoup tenaient pour un charlatan Theodore Morell, prétendait avoir fait des études avec le bactériologiste Illya Metchinikov. A ce titre il se serait intéressé à la pénicilline. Selon certains auteurs, il en aurait injecté à Hitler sans l'avertir après l'attentat du 20 juillet 1944, sans que l'on sache comment il aurait pu s'en procurer. Il est possible que des flacons aient pu être récupérés lors des combats de Normandie dans les stocks américains ?

Les plus importants laboratoires allemands se sont dès 1942 intéressés à la pénicilline, mais pour entreprendre des recherches ils devaient d'abord se procurer des souches de *pénicillum notatum* et réussir à les cultiver.

Le Docteur Schmidt des laboratoires Behring à Marburg (membre de l'iG Farben) aurait posséder une souche remis par Fleming mais n'ayant pas l'habileté de Federico Netti, il ne réussit pas à la réactiver. Les chercheurs se tournent successivement vers différents instituts. A l'Institut Pasteur Federico Netti aurait remis une souche différente de celle de Fleming et non efficace. Ils n'ont pas plus de succès auprès de l'Institut de Pharmacie de Copenhague ni auprès de la mycothéque du CBS de Baarn en Hollande. Les alliés refusent de fournir des souches aux suisses CIBA de peur que les allemands s'en emparent. A la suite de ses échecs, les scientifiques allemands entreprennent de sélectionner eux mêmes une souche efficace.

L'épisode de l'Institut Pasteur n'a jamais été confirmé ni par Jacques Tréfouël ni par Federico Nitti. Selon Raymond Paul de Rhône-Poulenc les officiers allemands n'auraient jamais fait confiance à Federico Netti qui était le fils d'un leader du Parti Communiste italien.

Enfin Bayer représenté par le professeur Horlein aurait passé un accord avec Rhône-Poulenc, les premiers travaillaient sur les sulfamides, les seconds sur la pénicilline, ils auraient convenu d'échanger leur résultat, ces allégations n'ont jamais fait l'objet de la moindre confirmation.

Les travaux de Merck à Darmstadt, Schering à Berlin, et Bayer à Leverkusen n'aboutissent pas.

Hoeschst à Francfort entreprend des recherches à partir de 1942. Fin 1943 le laboratoire commence la fermentation en surface puis en 1944, il change de technologie en utilisant la technique en cuve profonde. Il produit 100 000 unités fin 1943 qui permettent de réaliser des essais cliniques puis en 1944 10 millions d'unités qui sont utilisés par la Wehrmacht sous forme d'une poudre externe pour nettoyer les plaies enfin en Octobre 20.000 ampoules injectables. Les autorités décident d'augmenter la production mais Francfort après de nombreux bombardements, est envahi par les américains en mars 1945 qui prennent le contrôle de l'entreprise.

Les raisons de l'échec allemand est du à plusieurs facteurs :

- L'absence de coordination entre les différents acteurs
- L'assurance de certains décideurs dont Gerhart Domagk de la supériorité des sulfamides
- La situation militaire. Le pays était régulièrement bombardé par l'aviation américaine et les conditions pour développer de nouveaux médicaments n'étaient plus réunies.

En 1948, dans le cadre du plan Marshall, Hoeschst avec la licence de Merck de Philadelphie entreprend la construction d'une unité de production. Elle est inaugurée le 4 octobre 1950. La capacité mensuelle est de 400.000.000 unités. Cette réalisation est présentée comme un exemple de coopération entre les Alliés et les Allemands pour la reconstruction du pays.

L'année suivante Bayer produit industriellement de la pénicilline.

Atelier Bayer de fabrication de la pénicilline en 1953

BIBLIOGRAPHIE

1- Milton Wainwright, Hithler's Penicillin, *Perspective in Biology and Medecine*, Vol 47, N°2, Spring 2004, 184-198
2- Viviane Quirke, *French Penicillin, Collaboration in the Pharmaceutical Industry*, Routledge, 155-166
3- Anonyme, Penicillin Produced in Germany, *Office of the US Hight Commissioner for Germany Office of Public Affairs, Public Relations Division,* APO 757, US Army January 1950, page 41 & September 1950, page 47

Annexe 2 - Dépôt de marques (1944-1947)

			Marques de fabrique	
356 008	09/03/1944	Pénicillose	P.Wirth	Paris
356 009	09/03/1944	Pénicium	P.Wirth	Paris
357 163	07/04/1944	Pénicilan	Cavasse	Paris
357 164	07/04/1944	Pénigyl	Cavasse	Paris
357 115	07/04/1944	Pénifédrine	Cavasse	Paris
362 970	07/04/1944	Pénicyl	Lafont	Joué les Tours
362 971	07/04/1944	Pénicyclos	Lafont	Joué les Tours
362 972	07/04/1944	Péniseptyl	Lafont	Joué les Tours
366 265	05/01/1945	Pénicol	Lagourgue	Paris
367 729	16/02/1945	Pénicillio Vaccin	Belieres	Paris
367 730	16/02/1945	Pénicilliolysat	Belieres	Paris
367 731	16/02/1945	Pénicilliolysine	Belieres	Paris
368 884	06/03/1945	Péniderme	Lutsine	Rouen
369 783	15/03/1945	Pénicillol	Lab du Pugetol	Marseille
369 784	15/03/1945	Pénicolive	Lab du Pugetol	Marseille
374 432	09/04/1945	Pénicilactine	Lavril	St Acquilin Pacy
376 454	21/09/1945	Pénicillicones	Descarpentries	Paris
376 455	21/09/1945	Pénisuppo	Descarpentries	Paris
382 799	14/02/1046	Pénicillex	SESIIF (Delagrange)	Paris
385 496	03/04/1946	Pénicimide	Vincent	Paris
387 357	30/04/1946	Syncilline	Lab français de chimiothérapie	Paris
389 650	06/06/1946	Subticilline	Cesari	Paris
393 823	31/07/1946	Pénicillamide	YAB (Bailly)	Nogent sur Marne
399 141	07/11/1946	Pénisolvant	Masselon	Paris
403 759	14/01/1947	Sulfothricine	Mérieux	Lyon
405 115	13/02/1947	Pénicyl H	Lab Fr de Pharmacoterapie	Paris
406 267	06/03/1947	Péni-Bi	Lecoq	Levallois
405 385	14/02/1947	Dermacilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
405 386	14/02/1947	Rhinacilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
405 387	14/02/1947	Otocilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
405 957	28/02/1947	Biocilline	Sociti Farmaceutici Caproni	Paris
406 471	06/03/1947	Tablicilline	Poindon JM	Maisons Lafitte
406 472	06/03/1947	Exocilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
406 473	06/03/1947	Collucillin	Poindron JM	Maisons Lafitte
406 474	06/03/1947	Ophtalmocilline	Poindron JM	Maisons Lafitte

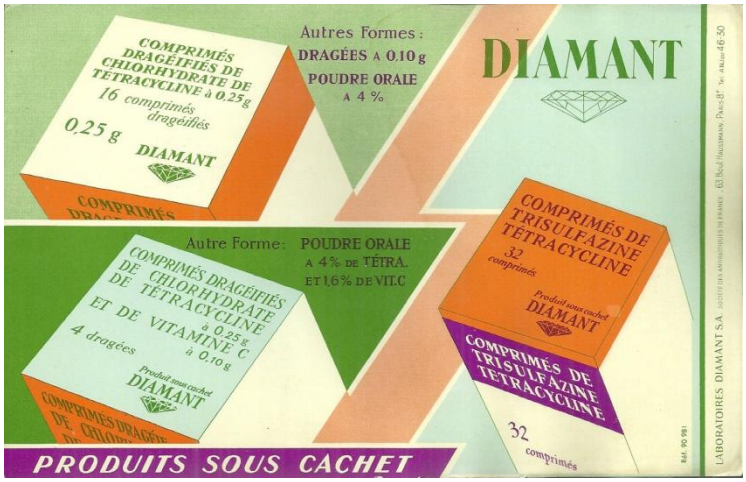
406 474	06/03/1947	Oléo calcocilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
406 475	06/03/1947	Suppocilline	Poindron JM	Maisons Lafitte
407 867	06/03/1947	Eucopénicilline	Solucal	Paris
409 248	24/04/1947	Pénicheline	Bidart	Saint Quentin
411 622	29/05/1947	Pénidentine	Auvioull	Paris
411 624	29/05/1947	Suppomycine	Auvioull	Paris
414 729	17/07/1947	Par Pen	SKF	USA
414 969	24/07/1947	Aerothricine	Roger Bellon	Paris
414 970	24/07/1947	Buccothricine	Roger Bellon	Paris
414 971	24/07/1947	Colluthricine	Roger Bellon	Paris
414 972	24/07/1947	Dermothricine	Roger Bellon	Paris
414 973	24/07/1947	Gynothricine	Roger Bellon	Paris
414 974	24/07/1947	Ototrycine	Roger Bellon	Paris
414 975	24/07/1947	Pyothricine	Roger Bellon	Paris
414 976	24/07/1947	Rectothricine	Roger Bellon	Paris
414 977	24/07/1947	Rhinothricine	Roger Bellon	Paris
414 978	24/07/1947	Sparathricine	Roger Bellon	Paris
414 979	24/07/1947	Soluthricine	Roger Bellon	Paris
414 980	24/07/1947	Suppothricine	Roger Bellon	Paris
415 564	07/08/1947	Exo-Pénicilline	Lousseux	Paris
415 565	07/08/1947	Pénicillocrem	Lousseux	Paris
415 566	07/08/1947	Pénicillodent	Lousseux	Paris
420 642	03/12/1947	Dermocilline	M.Hecart	Paris
423 413	22/01/1948	Pénillium	Weill	Nice
423 414	22/01/1948	Penicillia	Weill	Nice
424 679	11/02/1948	Intracillin	Warner	USA
428 799	22/04/1948	Solutricine	Roger Bellon	Paris
431 506	10/06/1948	Leo Penicilline	Roger Bellon	Paris
432 600	22/06/1948	Denticilline	Cie Rendel	Le Cannet
434 553	09/08/1948	Antibiotine	Bureau	Paris
442 165	24/12/1948	Procacilline	Desmousseaux et Grand	Paris
442 166	24/12/1948	Procilline	Desmousseaux et Grand	Paris
442 267	24/12/1948	Penicimamitte	Desmousseaux et Grand	Paris
442 437	30/12/1948	SOBIO	Etat Français	Paris
443 210	10/01/1949	Sifamicine	SIFA	Paris
445 124	10/02/1949	Vita Penicilline	Ferry	Montre Carlo
438 684	22/08/1948	Titacilline	Samuel et Blum	Strasbourg
438 791	29/10/1948	Stovacilline	Société des marques appliquées	Neuilly/Seine
447 657	23/03/1949	Penigyl	Cavasse	Paris
448 051	28/03/1949	Orapenicilline	Bagros	Paris
449 630	22/04/1949	Solutricine Hydrosol	Roger Bellon	Paris
449 996	28/04/1949	Polytricine	Centre National de la pénicilline	Paris
450 332	05/05/1949	Thyrocetyl	Lecoq	Levallois

454 345	13/07/1949	Rodomycine	SCURP	Paris
457 852	02/08/1949	Monocillin	Schenley	USA
458 619	27/09/1949	Gynocilline	OEFCI	Tanger Maroc
458 620	27/09/1949	Ovucilline	OEFCI	Tanger Maroc
458 621	27/09/1949	Suppocillline	OEFCI	Tanger Maroc
460 598	04/11/1949	Pen-Aqua	Bristol	USA
460 602	09/12/1949	Dermocilline	Deloche	Rethel
460 603	09/12/1949	Endocilline	Deloche	Rethel
460 604	09/12/1949	Rhinocilline	Deloche	Rethel
460 605	09/12/1949	Gynecilline	Deloche	Rethel
460 606	09/12/1949	Argycilline	Deloche	Rethel
460 607	09/12/1949	Otocilline	Deloche	Rethel
460 608	09/12/1949	Collucilline	Deloche	Rethel
461 213	16/11/1949	Tifomycine	Lab français de chimiothérapie	Paris
463 699	30/12/1949	Septicemine	Lab Cortial	Paris
463 700	30/12/1949	Septicemol	Lab Cortial	Paris
463 915	05/01/1950	Peni-Quinex	Lab français de chimiothérapie	Paris
464 116	31/01/1950	Stopenicil	Lab Seemd	Nice
464 360	12/01/1950	Pencycla	SITSA	Paris
466 772	16/02/1950	Gynomycine	Lab Cortial	Paris
466 773	16/02/1950	Penicigyne	Lab Cortial	Paris
446 846	15/02/1950	Terramycine	Pfizer	USA
467 213	23/02/1950	Pénicristyl	Lab français de chimiothérapie	Paris
468 002	02/03/1950	Ampacilline	Berthelot	St Ouen Aumone
470 635	12/04/1950	Bacidrin	Upjohn	USA

Annexe 3- Brevets (1944-1950)

Numéro	Priorité	Bénificiaire	Nation	Publication
908774	12/01/1945	CIBA	CH	18/04/1946
915 725	10/10/1945	Interpharma	TC	15/11/1946
915 749	10/11/1945	Interpharma	TC	15/11/1946
917 178	10/11/1945	Interpharma	TC	27/12/1946
917 184	10/11/1945	Interpharma	TC	27/12/1946
917 425	14/11/1945	Carbonisation charbons actifs	F	07/01/1947
918 207	23/07/1945	Institut Pasteur	F	14/10/1946
919 563	15/09/1945	Harnist	F	12/03/1947
919 949	10/01/1946	Merck and Co	USA	21/03/1947
921 309	05/02/1946	Shell Dev	USA	05/05/1947
921 932	09/02/1945	Merck and Co	USA	22/05/1947
922 944	03/03/1945	Winthrop Chem Co	USA	23/06/1947
929 608	23/06/1945	Merck and Co	USA	21/01/1948
929 609	23/06/1945	Merck and Co	USA	21/01/1948
930 821	19/07/1945	Hoffman La Roche	USA	05/02/1948
931 270	10/02/1945	Sharp & Dohme	USA	18/02/1948
931 411	28/07/1945	Lederle	USA	23/02/1948
934 928	19/10/1945	Merck	USA	04/06/1948
936 636	27/11/1946	Seurat, Deschamp	F	26/07/1948
938 330	08/02/1944	Wyeth Corp	USA	10/09/1948
938 331	26/02/1944	Wyeth Corp	USA	10/09/1948
938 332	09/06/1944	Wyeth Corp	USA	10/09/1948
938 333	25/04/1944	Wyeth Corp	USA	10/09/1948
939 795	28/11/1946	Glaxo Lab	GB	24/11/1948
942 528	08/03/1946	Eli lilly	USA	10/02/1949
949 747	17/10/1945	Pfizer and Co	USA	07/09/1949
958 266	12/09/1949	Régnier Henri	F	06/03/1950
958 892	17/04/1945	Rhone Poulenc	F	21/09/1949
962 085	28/11/1949	The Marcelle Fleschmann Foundation	USA	31/05/1950
962 936	08/03/1948	Hoffman La Roche	CH	19/12/1949
964 073	10/03/1948	Service des poudres Etats Français	F	03/08/1950
951 841	14/08/1948	Merck and Co	USA	04/11/1949
964 681	14/04/1948	Merck and Co	USA	22/08/1950
966 263	03/05/1948	Rhone Poulenc	F	05/10/1950
969 184	19/07/1947	Lovens Kemske Fabrik (LEO)	DK	15/12/1950
969 185	19/07/1947	Lovens Kemske Fabrik (LEO)	DK	15/12/1950
970 052	26/08/1947	Lovens Kemske Fabrik (LEO)	DK	29/12/1950
970 448	06/08/1948	Rhone Poulenc	F	04/01/1951
971 122	13/10/1947	ICI Ltd	UK	12/01/1951
972 083	04/09/1945	Commercial Solvent Corp	USA	25/01/1951
981 192	17/03/1948	American Cyanamid Co	USA	23/05/1951
981 565	04/09/1945	Commercial Solvent Corp	USA	28/05/1951
983 839	02/07/1948	Merck and Co	USA	28/06/1951
986 151	21/05/1948	Lovens Kemske Fabrik (LEO)	DK	27/07/1951

986 277	19/05/1948	Lovens Kemske Fabrik (LEO)	DK	30/07/1951
986 689	07/12/1943	UCLAF (Roussel)	F	03/08/1951
988 629	17/10/1947	Merck	USA	29/08/1951
989 620	14/07/1948	Distiller Co Yeast Ltd	UK	11/09/1951
989 878	14/07/1948	Distiller Co Yeast Ltd	UK	14/09/1951
994 133	08/03/1945	Roussel Uclaf	F	23/07/1952
996 289	07/10/1941	Distiller Co Yeast Ltd	UK	17/12/1951
998 887	06/11/1948	Distiller Co Yeast Ltd	UK	24/11/1952
1 000 671	21/03/1946	UCLAF (Roussel)	F	14/02/1952
1 001 582	03/06/1946	UCLAF (Roussel)	F	25/02/1952
1 001 711	21/06/1946	UCLAF (Roussel)	F	27/02/1952
1 004 597	15/07/1949	Novo Terapeutisk Labo AG	DK	31/03/1952
1 005 794	09/01/1951	Lab français de chimiothérapie (Roussel)	F	15/04/1952
1 012 062	25/05/1949	Lab français de chimiothérapie (Roussel)	F	03/07/1952



Catalogue Frogerais 1920 :

http://fr.slideshare.net/Frogerais/catalogue-frogerais

http://www2.biusante.parisdescartes.fr/img(puis taper Frogerais)

Les premières machines pharmaceutiques françaises :

http://www.shp-asso.org/index.phb?PAGE=expositionmachines

http://www.slideshare.net/busante54/machines-pharma-fr13

Histoire des comprimés en France, des origines au début du XX siècle :

http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00787009

http://fr.slideshare.net/busante54/histoire-des-comprims-pharmaceutiques-en-france14151521

L'Aspirine en France : un affrontement franco allemand :

http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00848459

http ://fr.slideshare.net/Frogerais/la-marque-aspirine-en-France-11-enregistr-automatiquement

William Brockedon Biographie :

http://fr.slideshare.net/search/slideshow?q=william-brokedon

La fabrication industrielle des pastilles ou tablettes pharmaceutiques:

http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00957139

La fabrication industrielle des pilules:

http://fr-slideshare.net/Frogerais/la-fabrication-industrielle-des-pilules-5

Pierre Broch (1909-1985) et la pénicilline :

http://fr.slideshare.net/frogerais/pierre-broch

Henri Wierzbinsky

http://fr.slideshare.net/Frogerais/hw-copie

EXPOSITION DE LA PÉNICILLINE

BUVARD
20 comprimés de PÉNICILLINE B.12 DELAGRANGE
Laboratoires DELAGRANGE
DELAGRANGE
RETARDS DE CROISSANCE DES PRÉMATURÉS ET DES NOURRISSONS DÉBILES, HYPOTROPHIQUES, ANOREXIQUES, CONVALESCENTS.
MAIGREURS ET TROUBLES DE L'ASSIMILATION DE L'ADULTE.
NOURRISSONS : 1 comprimé par jour à délitar dans un peu d'eau tiède ; ajouter au contenu du biberon juste avant l'emploi.
ADULTES et ENFANTS : 2 comprimés par jour.