

# ASKLÉPIOS

*Revue de l'association des amis du musée du service de santé des armées au Val-de-Grâce*



Directeur de publication : Olivier Farret – Rédacteur en chef : Jean-Dominique Caron

Impression Commissariat des Armées – IR – PGP" Prix : 5 euros

Dépôt légal : décembre 2025 – ISSN : 2677-5174

numéro 20

## Numéro spécial colloque 2025

### Antibiothérapie : histoire et actualités

### La Pénicilline du militaire au civil

**Antibiothérapie : histoire et actualités**  
**LA PÉNICILLINE DU MILITAIRE AU CIVIL**

**Mercredi 11 juin 2025,**  
Amphithéâtre Rouvillois,  
Académie de Santé des Armées - École du Val-de-Grâce  
1 Place Alphonse Laveran - Paris V<sup>e</sup>  
Inscription obligatoire : [aamssa@gmail.com](mailto:aamssa@gmail.com) - [andrefro47@yahoo.fr](mailto:andrefro47@yahoo.fr)

## SOMMAIRE

<b>Avant-propos</b> MGI (2s) Olivier Farret, Président (AAMSSA)	<i>page 2</i>
<b>Antibiotiques et infections des plaies de guerre</b> MC Frédéric Janvier, (HNIA STE-ANNE)	<i>page 3</i>
<b>Vincenzo Tiberio (1869-1915) : pionnier italien des antibiotiques et des premières expérimentations sur les moisissures</b> Enrico Cevolani, Conseil de Régence de l'Académie Italienne d'Histoire de la Pharmacie	<i>page 6</i>
<b>Vie et travaux d'Ernest Duchesne</b> MGI (2s) Olivier Farret, Président (AAMSSA)	<i>page 9</i>
<b>Début de la production de pénicilline en France en 1944 par le SSA</b> André Frogérais, Vice-président (S.H.P.)	<i>page 15</i>
<b>SOFRAPEN (1946-1954) et son concurrent Rhône-Poulenc : une aventure industrielle de production des antibiotiques.</b> Bruno Bonnemain, Président (S.H.P.)	<i>Page 17</i>
<b>Antibiorésistance : innover pour continuer le combat</b> PC Olivier Gorgé, (IRBA)	<i>page 21</i>
<b>Histoire des antibiotiques à travers la publicité (1945-1965)</b> Bruno Bonnemain, Président (S.H.P.)	<i>page 24</i>

## AVANT-PROPOS

Dans le cadre des 80 ans de la fin de la Seconde Guerre mondiale, l'Association des amis du musée du Service de santé des Armées (AAMSSA) en partenariat avec la Société d'Histoire de la Pharmacie (SHP) a organisé le 11 juin 2025 un colloque sur l'histoire et les actualités de la Pénicilline sous l'égide de l'Académie de santé des armées,

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Vincenzo Tiberio, médecin de la Marine italienne et Ernest Duchesne, médecin des armées, promotion 1894 de l'École de santé des armées de Lyon, avaient mis en évidence, chacun de leur côté, l'action des moisissures sur les microbes, plus de 30 ans avant la découverte d'Alexander Fleming. Leurs travaux n'eurent aucune suite. Il a fallu encore de nombreuses années pour que les Américains parviennent à isoler puis à produire la pénicilline durant la Seconde Guerre mondiale. En France, grâce à l'action de Pierre Broch, médecin militaire, la Pharmacie centrale des armées a produit une grande quantité de pénicilline mise à la disposition des armées et de la population civile.

À l'occasion de ce colloque, le passé rejoint le temps présent avec deux conférences d'actualités par des médecins des armées, sur les infections des plaies de guerre et sur les recherches faites par l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) sur l'antibiorésistance des agents pathogènes.

*Médecin général inspecteur (2s) Olivier Farret*

*Président de l'AAMSSA*

## Antibiotiques et infections des plaies de guerre

### 1. Introduction

Les blessures de guerre constituent un défi majeur pour la médecine militaire et la santé publique des pays engagés dans des conflits armés. La gravité et le nombre important de lésions, la contamination bactérienne élevée, la complexité des soins dans des systèmes de santé déstabilisés rendent les plaies de guerre particulièrement vulnérables aux infections. Dans ce contexte, les antibiotiques jouent un rôle important, dans la prophylaxie et la prise en charge des infections constituées. Actuellement, l'émergence des conflits armés de haute intensité sur de nombreux territoires favorise ces infections et la diffusion de l'antibiorésistance ce qui engendre difficultés et impasses thérapeutiques chez les civils et soldats infectés [1].

Dans cet article nous présenterons les connaissances issues de la pratique militaire, en exposant la place des antibiotiques de la phase précoce sur le terrain jusqu'à la prise en charge hospitalière en France et aborderons les enjeux de l'antibiorésistance.

### 2. Les plaies de guerre : un terrain propice à l'infection

L'infection est une complication fréquente de la plaie de guerre en raison de plusieurs facteurs [2]. Tout d'abord le mécanisme lésionnel. Les explosions, projectiles perforants et éclats provoquent des lésions complexes, multiples, souvent contaminées par des corps étrangers et des débris telluriques. Ces projectiles, entraînent des déficits tissulaires majeurs avec des pertes cutanées et musculaires importantes, des nécroses, favorisant la colonisation bactérienne et retardant la cicatrisation. Ceci est à l'origine de nombreuses infections de la peau et des tissus mous chez ces patients.

L'environnement dans lequel surviennent ces blessures (conditions de combat, ...) et les délais prolongés d'évacuation favorisent également la survenue d'infections. Compte-tenu de ces multiples facteurs, les infections des plaies de guerre sont souvent polymicrobiennes, avec des bactéries telluriques et cutanées dans un premier temps puis des bactéries de l'environnement hospitalier dans un second temps.

Ces bactéries sont principalement des Gram positifs (*Staphylocoques*, *Streptocoques β-hémolytiques*), des Gram négatifs (*Enterobactérales*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp.*) et des bactéries anaérobies (*Clostridies*). Le caractère polymicrobien de ces infections rend parfois difficile les antibioprophylaxies et antibiothérapies probabilistes dans un contexte de prévalence croissante de la multi-résistance aux antibiotiques.

### 3. D'Hippocrate à l'ère des antibiotiques

Historiquement, la prise en charge de la plaie de guerre reposait sur l'évacuation des abcès et le débridement. Hippocrate et ses successeurs recommandaient l'évacuation des tissus nécrosés, le lavage des plaies, et l'utilisation de solutions aux propriétés antiseptiques telles que le vinaigre ou le vin.

Durant les campagnes napoléoniennes, le Baron Dominique Larrey réalisait des amputations sur le

champ de bataille pour éviter l'infection des membres lésés.

La seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle a été particulièrement importante dans la prise en charge des plaies de guerre. Les progrès liés à l'antisepsie avec l'utilisation d'acide carbolique par Joseph Lister, la stérilisation à la vapeur et l'utilisation d'équipements de protection des chirurgiens ont permis de réduire le nombre d'infections et d'améliorer la survie des blessés.

Au cours de la Première Guerre mondiale, les techniques se sont perfectionnées et la chirurgie précoce, le diagnostic microbiologique et l'antisepsie au savon ou à la liqueur de Dakin ont été recommandés (protocole Carrel-Dakin notamment) pour lutter contre la gangrène gazeuse qui affectait environ 5% les soldats blessés.

L'introduction des antibiotiques dans les années 1940 a cependant transformé la prise en charge des plaies de guerre et a permis la survie de nombreux patients. L'antibiothérapie précoce a réduit drastiquement la survenue d'infections graves lors de la deuxième guerre mondiale jusqu'à la guerre de Corée avec respectivement 1% et 0,08% de gangrènes gazeuses. Cependant, de très nombreuses infections secondaires liées aux soins ont été décrites durant ces conflits. L'utilisation d'antibiotiques a permis à nouveau de traiter ces infections secondaires et de limiter les complications mais des bactéries résistantes aux antibiotiques ont été rapidement décrites avec l'apparition de résistance à la pénicilline chez *Escherichia coli* en 1940 et chez *Staphylococcus* en 1944.

La découverte de nouvelles classes d'antibiotiques depuis plus de 70 ans a permis aux antibiotiques de demeurer jusqu'ici un atout majeur dans la prise en charge des plaies de guerre.

### 4. Les antibiotiques dans la prise en charge actuelle des plaies de guerre

Les antibiotiques sont utilisés à toutes les phases de la prise en charge des blessés et représentent un des piliers de l'arsenal thérapeutique des plaies de guerre. L'antibiotique peut tout d'abord être utilisé sur le terrain de façon autonome par un soldat blessé si les délais de prise en charge sont supérieurs à 3 heures. Il s'agit de la stratégie mise en place par les américains avec l'utilisation de moxifloxacine sur le terrain [3][4]. En Ukraine, face à un grand nombre de gangrènes gazeuses liées à des prises en charge médicales retardées (> 12h), l'utilisation d'antibiotique par le soldat blessé est proposée. Jusqu'à présent le Service de Santé des Armées français, recommandait l'utilisation d'antibiotique par voie intraveineuse lors de la prise en charge par l'équipe médicale de l'avant (rôle 1)[5]. Avec l'évolution des conflits et des délais de prise en charge potentiellement élevés, il est désormais recommandé d'utiliser un antibiotique (clindamycine) per os, en prise autonome, sur le lieu de la blessure.

Dans tous les cas, une antibiothérapie précoce doit être réalisée sur le terrain lors de la prise en charge médicale par le rôle 1. Celle-ci repose sur plusieurs molécules en fonction des recommandations nationales ou internationales (Tableau 1).

En France, l'amoxicilline-acide clavulanique associée à la gentamicine dans les lésions digestives ou complexes est recommandée alors que les américains proposent l'usage d'une céphalosporine de première génération. Plusieurs études mettent en évidence l'efficacité d'une utilisation précoce d'antibiotiques en réduisant significativement le nombre d'infections (RR: 0,41) mais révèlent aussi une sous-utilisation sur le terrain lors des derniers conflits [6].

Les antibiotiques sont ensuite utilisés dans les rôles 2 et 3 médico-chirurgicaux pendant 48 à 72h, voire 96h, en complément de la prise en charge chirurgicale précoce. Durant cette phase, certaines équipes proposent l'utilisation de poudre de vancomycine ou de billes imprégnées d'antibiotiques en complément afin de limiter le risque infectieux mais cette stratégie thérapeutique n'est pas officiellement recommandée [7] [8].

Après le rapatriement sanitaire en milieu hospitalier (rôle 4), l'utilisation des antibiotiques devient plus complexe. Après reprises chirurgicales et multiples prélèvements microbiologiques, les antibiothérapies sont administrées de façon prolongée et sont alors adaptées aux antibiogrammes.

Les antibiotiques sont ensuite utilisés dans les rôles 2 et 3 médico-chirurgicaux pendant 48 à 72h, voire 96h, en complément de la prise en charge chirurgicale précoce. Depuis plusieurs décennies, l'utilisation probabiliste d'antibiotiques sur le terrain puis adaptée dans un deuxième temps a permis de maîtriser les risques infectieux liés aux plaies guerre. Malheureusement, l'émergence d'isolats multi-résistants aux antibiotiques remet en cause cette stratégie. L'émergence d'isolats multi-résistants aux antibiotiques remet en cause cette stratégie.

## 5. Problèmes actuels de la multi-résistance

L'augmentation des bactéries multi-résistantes (BMR) constitue un défi majeur dans le traitement des plaies de guerre. Les résistances concernent les bactéries à Gram positif avec les *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), mais touchent surtout les bactéries à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et les Entérobactérales [9]. Ces bactéries, acquises durant les soins, sont résistantes aux bêta-lactamines avec des résistances aux céphalosporine de 3ème et 4ème génération et aux carbapénèmes. D'autres classes thérapeutiques sont également touchées avec notamment les fluoroquinolones, les sulfamides ou les aminosides. Durant le conflit en Syrie, environ 70% des bactéries isolées de plaies de guerre étaient des BMR [10].

À Gaza, les SARM étaient retrouvés dans 65% des cas et 25% des bactéries à Gram négatif étaient résistantes à toutes les bêta-lactamines [11]. En Ukraine, les données microbiologiques sont particulièrement préoccupantes avec une multi-résistance touchant également la colistine et les molécules de nouvelles générations (ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, céfiderocol,...).

Les souches totalement résistantes aux antibiotiques représentent environ 6% des bactéries isolées des plaies de guerre infectées [12].

Les conséquences sont multiples avec des hospitalisations prolongées, des difficultés et échecs thérapeutiques. Durant le conflit Syrien, le taux d'amputation était de 22% pour les patients infectés contre 9% chez les non infectés et les durées d'hospitalisations de 77 jours contre 35 jours en l'absence d'infection. Les américains ont récemment publiés des données sur une cohorte d'un millier de soldats blessés entre 2009 et 2014 et mettent en évidence l'impact de ces infections par des BMR avec 60% d'amputation chez les patients infectés par des BMR, 42% chez les patients infectés sans BMR et 17% chez les patients non infectés [13].

Au-delà des problèmes thérapeutiques, la diffusion internationale de clones résistants aux antibiotiques représente un enjeu pour les systèmes de santé. En effet, le rapatriement et la prise en charge de patients infectés dans plusieurs pays européens a entraîné l'implantation de ces BMR dans les hôpitaux et l'apparition de cas secondaires chez des patients sans aucun lien avec ces conflits [14][15].

## 6. Perspectives

Pour relever les nouveaux défis de l'infection des plaies de guerre dans un contexte d'émergence de l'antibiorésistance plusieurs approches complémentaires sont nécessaires. La prévention de l'infection secondaire en milieu de soins est une priorité. Elle repose sur le respect des procédures d'hygiène des soins et des locaux et sur une utilisation raisonnée et documentée des antibiotiques. La surveillance épidémiologique et microbiologique permet d'évaluer l'efficacité des mesures préventives et de suivre les profils des agents infectieux retrouvés. Enfin, la recherche et l'évaluation de nouveaux antibiotiques (antibiotiques et nouveaux inhibiteurs) et d'autres thérapeutiques adjuvantes, telles que les vêtements avec tissus antiseptiques, la phagothérapie, la vaccination contre certaines BMR représentent une priorité.

L'application rigoureuse de règles d'hygiène et l'intégration de ces innovations pourrait limiter la propagation des résistances et réduire la morbi-mortalité de ces infections.

## 7. Conclusion

Les plaies de guerre représentent un terrain particulièrement propice aux infections, nécessitant une prise en charge précoce et adaptée. L'antibiothérapie reste au cœur de la prévention et du traitement des infections précoces mais son efficacité est remise en cause par l'apparition d'isolats multi-résistants, voire totalement résistant, dans les infections secondaires. La diffusion des résistances bactériennes impose une vigilance accrue et un renouvellement constant des stratégies prophylactiques et thérapeutiques.

*Médecin en chef Frédéric Janvier  
Titulaire de la Chaire de biologie clinique appliquée aux armées et risque biologique,  
Consultant national pour l'hygiène appliquée aux armées,  
Chef du service de microbiologie et hygiène hospitalière,  
Hôpital National d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon  
BCRM Toulon, HNIA Sainte-Anne 2, boulevard Sainte-Anne, BP 600 - 83000 Toulon*

## Références

- [1] Granata G, Petersen E, Capone A, Donati D, Andriolo B, Gross M, et al. The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* 2024;30:858–65.  
[https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029.](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029)
- [2] Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, et al. After the Battlefield : Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Military Medicine* 2019;184:18–25.  
[https://doi.org/10.1093/milmed/usz027.](https://doi.org/10.1093/milmed/usz027)
- [3] Hospenthal DR, Murray CK, Andersen RC, Blice JP, Calhoun JH, Cancio LC, et al. Guidelines for the Prevention of Infection After Combat-Related Injuries. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care* 2008;64:S211–20.  
[https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318163c421.](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318163c421)
- [4] Saeed O, Tribble DR, Biever KA, Crouch HK, Kavanaugh M. Infection Prevention in Combat-Related Injuries. *Military Medicine* 2018;183:137–41.  
[https://doi.org/10.1093/milmed/usy077.](https://doi.org/10.1093/milmed/usy077)
- [5] Mérens A, Rapp C, Delaune D, Danis J, Berger F, Michel R. Prevention of combat-related infections : Antimicrobial therapy in battlefield and barrier measures in French military medical treatment facilities. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2014;12:318–29.  
[https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.04.013.](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.04.013)
- [6] Gosselin RA, Roberts I, Gillespie WJ. Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;2010.  
[https://doi.org/10.1002/14651858.CD003764.pub2.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003764.pub2)
- [7] Br T. Efficacy of Vancomycin Powder in Mitigating Infection of Open Penetrating Trauma Wounds on the Battlefield: An Evidence-Based Review (<https://www.jsononline.com/Library/articles/2201/2022176TerBeek.pdf>) 2022
- [8] Pavet GJ, Formby PM, Hoyt BW, Wagner SC, Forsberg JA, Potter BK. Intrawound Antibiotic Powder Decreases Frequency of Deep Infection and Severity of Heterotopic Ossification in Combat Lower Extremity
- [9] Holubnycha VM, Kholodylo OV. War impact on antimicrobial resistance and bacteriological profile of wound infections in Ukraine. *Commun Med* 2025;5:394.  
[https://doi.org/10.1038/s43856-025-01056-6.](https://doi.org/10.1038/s43856-025-01056-6)
- [10] Älgå A, Wong S, Shoaib M, Lundgren K, Giske CG, Von Schreeb J, et al. Infection with high proportion of multidrug-resistant bacteria in conflict-related injuries is associated with poor outcomes and excess resource consumption: a cohort study of Syrian patients treated in Jordan. *BMC Infect Dis* 2018;18:233.  
[https://doi.org/10.1186/s12879-018-3149-y.](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3149-y)
- [11] Moussally K, Abu-Sittah G, Gomez FG, Fayad AA, Farra A. Antimicrobial resistance in the ongoing Gaza war : a silent threat. *The Lancet* 2023;402:1972–3.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02508-4.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02508-4)
- [12] Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, Andrews V, Koithan T, Wasserstrom L, et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *The Lancet Infectious Diseases* 2023;23:784–6.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00291-8.](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00291-8)
- [13] Stewart L, Shaikh F, Sercy E, Carson ML, Gedeon D, Wyatt AC, et al. Early Factors Related to Healthcare Utilization by Infection Status among Combat Injured. *Military Medicine* 2025 : usaf413.  
[https://doi.org/10.1093/milmed/usaf413.](https://doi.org/10.1093/milmed/usaf413)
- [14] Witteveen S, Hans JB, Izdebski R, Hasman H, Samuelsen Ø, Doret L, et al. Dissemination of extensive drug-resistant NDM-producing *Providencia stuartii* in Europe linked to patients transferred from Ukraine, March 2022 to March 2023. *Eurosurveillance* 2024;29.  
[https://doi.org/10.2807/15607917.ES.2024.29.23.2300616.](https://doi.org/10.2807/15607917.ES.2024.29.23.2300616)
- [15] Sandfort M, Hans JB, Fischer MA, Reichert F, Cremanns M, Eisfeld J, et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Eurosurveillance* 2022;27.  
<https://doi.org/10.2807/15607917.ES.2022.27.50.2200926>

**Tableau 1 - Principaux protocoles d'antibioprophylaxie des plaies de guerre selon le niveau de prise en charge.**

Rôle	Définition	Antibioprophylaxie recommandée
Sauvetage au combat	Prise en charge par les soldats.	*France : aucune jusqu'en 2025. Clindamycine per os actuellement. *USA, Ukraine : Moxifloxacine per os.
Rôle 1	Premiers secours médicaux sur le lieu de combat.	*France : Amoxicilline-Acide clavulanique. Alternative par clindamycine. *USA : Céphalosporine de 1 <sup>er</sup> génération. Alternative par clindamycine.
Rôle 2	Soins médico-chirurgicaux limités avec rinçage, débridement initial, stabilisation des lésions.	*France : Amoxicilline-Acide clavulanique (Alternative par clindamycine) +/- gentamicine si fractures ouvertes avec délabrement, plaies abdominales ou thoraciques. *USA : Céphalosporine de 1 <sup>er</sup> génération +/-metronidazole si plaies abdominales. Alternative par etrapénème pour les plaies pénétrantes abdominales. Dans tous les cas les durées doivent être limitées (1 à 3 jours, voire 5 jours).
Rôle 3	Hôpital de campagne avec chirurgie avancée.	*CICR <sup>1</sup> : pénicilline G + méttronidazole <sup>1</sup> CICR : Comité international de la Croix-Rouge
Rôle 4	Évacuation vers hôpital national pour une prise en charge multidisciplinaire.	Antibiothérapie adaptée selon les cultures et antibiogrammes.

## Vincenzo Tiberio (1869-1915)

Pionnier italien des antibiotiques et des premières expérimentations sur les moisissures

### Les études universitaires et la carrière militaire dans la Regia Marina

Vincenzo Tiberio est né à Sepino, dans la province de Campobasso en Italie, le 1er mai 1869. Après avoir terminé ses études secondaires, il s'inscrit à la Faculté de Médecine de l'Université de Naples, où il développe un intérêt croissant pour la microbiologie. Il obtient son diplôme de Médecine en 1893, mais dès 1892, en tant qu'étudiant interne, il est intégré à l'Institut d'Hygiène Expérimentale. Devenu assistant volontaire puis, en 1894, assistant ordinaire à l'Institut de Pathologie Spéciale Médicale Démonstrative, il semblait destiné à une brillante carrière académique.

C'est précisément à cette époque qu'il réalise en laboratoire une découverte exceptionnelle, publiant en 1895 dans la revue *Annali d'Igiene Sperimentale* l'article *Sugli estratti di alcune muffe* (Sur les extraits de certaines moisissures). Dans cette étude, Tiberio analyse le pouvoir bactéricide des extraits de certaines moisissures, examinant leur effet au microscope *in vitro* et *in vivo* sur des espèces animales. Il s'agit sans aucun doute du travail le plus significatif de sa carrière, potentiellement révolutionnaire ; cependant, la publication ne reçut pas l'attention qu'elle méritait et la recherche tomba dans l'oubli, pour être redécouverte seulement dans la seconde moitié du XXe siècle.

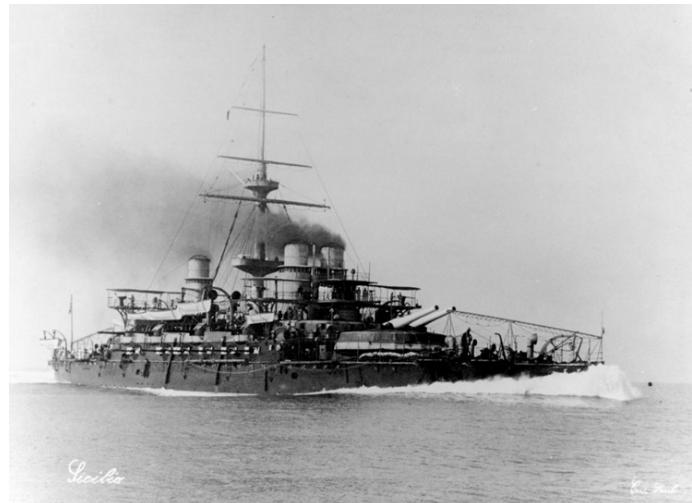
Malgré les bases solides sur lesquelles sa carrière universitaire se construisait, Tiberio décide d'abandonner la vie académique et de s'engager dans la Marine royale italienne comme officier médecin. Ce choix fut motivé à la fois par un profond esprit patriotique et par le désir de s'éloigner de sa cousine Amalia, dont il était amoureux, et qu'il épousera néanmoins quelques années plus tard.

En décembre 1895, il remporte le concours du Corps Sanitaire Militaire Maritime et entre en service le 1er janvier 1896.

Le service dans la Marine lui permet d'accomplir de nombreuses missions à l'étranger. En 1896, à bord du cuirassé *Sicilia* (Figure 1), il participe aux opérations de l'escadre navale internationale (composée de l'Allemagne, de l'Autriche, de la France, de l'Angleterre, de la Russie et de l'Italie) envoyée en Crète pour pacifier les graves troubles sur l'île. L'engagement de Tiberio envers la population locale, et en particulier envers les habitants de la ville d'Akrotiri, lui valut une lettre de remerciement personnelle du Premier ministre grec Eleutherios Venizélos.

Pendant son service militaire, il continue de mener des recherches scientifiques, publiant de nombreux travaux sur divers sujets, notamment les épidémies tropicales (fièvre paludique et béri-béri), l'approvisionnement en eau et la santé des marins.

En 1898, il est affecté à l'Hôpital de la Marine de Venise et, deux ans plus tard, en 1900, embarqué sur la canonnière *Volturno* pour une mission à Zanzibar.



Le cuirassé Sicilia de la Marine Royale italienne (1891-1923)

© Wikipédia - Wikimedia Commons

À son retour, il sert à l'Hôpital de la Maddalena ; en 1904, il est embarqué sur le navire-hôpital *Re d'Italia* et promu capitaine médecin.

En 1908, à bord d'un navire-hôpital, il participe aux secours des victimes du tremblement de terre de Messine, tragique événement ayant causé quatre-vingt mille morts.

En 1913, il est envoyé à Tobrouk pour diriger l'infirmérie et le cabinet annexe, recevant la promotion au grade de major médecin. L'année suivante, il est nommé directeur du Cabinet de Bactériologie et d'Hygiène de l'Hôpital Militaire Maritime de Naples. Cependant, en janvier 1915, il meurt prématurément, quelques mois avant l'entrée en guerre de l'Italie dans la Première Guerre mondiale aux côtés des puissances de l'Entente.

### L'étude des extraits de moisissures et les découvertes extraordinaires de Vincenzo Tiberio

La publication la plus importante de la carrière de Vincenzo Tiberio fut sans aucun doute *Sugli estratti di alcune muffe* (Figure 2), article paru en 1895 dans la revue *Annali d'Igiene Sperimentale*, fondée par Angelo Celli. La revue, créée en 1889 sous le nom *Annali dell'Istituto d'Igiene Sperimentale dell'Università di Roma*, adopta en 1895 le titre *Annali d'Igiene Sperimentale*.

Dans ce travail, Tiberio étudie le pouvoir bactéricide des extraits de certaines moisissures, analysant leur effet *in vitro* et *in vivo*. L'origine de l'étude repose sur une intuition brillante, née d'une observation totalement fortuite. Pendant ses années universitaires à Naples, Tiberio était hébergé par ses cousins à Arzano, où se trouvait un puits de collecte des eaux de pluie destinées à un usage domestique. Les parois du puits, en raison de l'humidité, avaient tendance à se recouvrir de moisissures, qui étaient périodiquement retirées lors du nettoyage. Tiberio remarqua que, après le retrait des moisissures, ceux qui buvaient l'eau contractaient facilement des infections intestinales, tandis que cela ne se produisait pas lorsque les moisissures étaient présentes dans le puits. Cette observation donna naissance à l'hypothèse que les moisissures pouvaient exercer une action bactéricide, contribuant à la potabilité de l'eau.

## SUGLI ESTRATTI DI ALCUNE MUFFE

RICERCHE DEL

Dott. VINCENZO TIBERIO

Nei processi di evoluzione della materia organica ed organizzata, se una parte importantissima è rappresentata dal molto diffuso ed interessante gruppo degli schizomiceti, non meno importanti sono, sotto questi riguardi, i funghi di ordine superiore, i ficomiceti, i micomiceti, ecc. Diffusi, come i primi, in natura, e forniti di mezzi di riproduzione di straordinaria resistenza ai comuni agenti fisici e chimici, con specie molteplici saprofítiche e parassitarie, a volte pure che ostacolino, nella lotta per la vita, lo sviluppo degli schizomiceti, a volte li sostituiscono senz'altro, o ne completano i processi di trasformazione incominciati, come si osserva di frequente nelle putrefazioni.

Quali rapporti esistono nella concorrenza vitale fra questi diversi gruppi di funghi? Esiste, e qual è la reciproca influenza dei prodotti del loro ricambio materiale?

Nell'attuale stato della scienza rispondere a questi problemi è ben difficile. Vicino alla ricca letteratura sugli schizomiceti, che, per il numero di specie patogene per l'uomo, richiamarono più l'attenzione degli osservatori, quasi nulla è quella dei funghi che vanno comunemente sotto il nome generico di ficomiceti, o, più semplicemente, di muffe.

Solo a pochi anni rimontano le ricerche e le osservazioni sul potere patogeno di alcune specie, come l'*Aspergillus flavus*, l'*Aspergillus niger* (Osler, Popoff, Gravitz, Ribbert), ed in questo campo le osservazioni sono più numerose; rare, invece, sono quelle sulla loro vita in rapporto a quella degli schizomiceti. La classificazione ancora incompleta in questa parte della botanica, malgrado i lodevoli sforzi del Brefeld, de Bary, Leveillé, rende più difficile un profondo ed ordinato lavoro.

La publication de Vincenzo Tiberio "Sugli estratti di alcune muffe" (Sur les extraits de certaines moisissures) de 1895

Pour vérifier cette intuition, Tiberio réalisa une série d'expériences rigoureuses. Il préleva des échantillons du puits d'Arzano et identifia, au microscope, trois espèces différentes de moisissures : *Aspergillus flavescens* (espèce pathogène pour l'homme et les animaux), *Penicillium glaucum* et *Mucor mucedo* (espèces non pathogènes). Après avoir identifié les moisissures, il les isolait et les cultiva avec des milieux de culture appropriés, préparant des extraits aqueux pour étudier leur action sur certains types de bactéries notoirement pathogènes et dangereuses pour l'homme : typhoïde, choléra, charbon et différentes souches de staphylocoques.

Grâce à ces études, il observa que les moisissures isolées du puits avaient réellement une action bactéricide in vitro : c'est la première fois dans l'histoire italienne qu'un effet de ce type est documenté.

Tiberio ne se limita pas aux études in vitro et étendit ses recherches in vivo, utilisant des cobayes et des lapins pour vérifier le pouvoir chimiotactique des moisissures par voie sous-cutanée et intrapéritonéale (cette dernière étant la principale voie pour la production d'infections). Pour l'étude de la leucocytose sous-cutanée, Tiberio utilisa des lapins. Il inséra deux petits tubes dans le dos

des animaux : l'un contenant l'extrait de moisissure, l'autre de l'eau distillée stérile comme témoin. Après 24 heures, il retire les tubes et observe au microscope un amas massif de leucocytes dans le contenant avec l'extrait de moisissure, indice de la réponse chimiotactique induite.

Pour l'étude intrapéritonéale, il suivit la méthode d'Issaeff de l'Institut des Maladies Infectieuses de Berlin, injectant dans le péritoine des cobayes une quantité contrôlée de liquide de moisissure dilué avec de l'eau stérile. Après 3 et 6 heures, il préleva des échantillons péritonéaux et observa que l'extrait d'*Aspergillus flavescens* provoquait une leucocytose marquée, tandis que ceux de *Mucor mucedo* et *Penicillium glaucum* montraient des effets négligeables.

Tiberio vérifia également la non-toxicité des extraits, injectant des doses allant jusqu'à 4 % du poids corporel des cobayes, qui ne présentèrent qu'une légère et transitoire fatigue.

Lors des tests infectieux, l'extrait d'*Aspergillus flavescens* démontra une action thérapeutique efficace, avec survie ou retard de la mort chez les animaux infectés traités par rapport aux témoins. L'efficacité était maximale si l'extrait était administré dans les deux heures suivant l'infection et diminuait rapidement après six heures.

Enfin, Tiberio (Figure 3) évalua l'action préventive des extraits, en les injectant avant l'infection : là encore, seule l'*Aspergillus flavescens* conférait une protection complète jusqu'à huit jours et une efficacité réduite après dix.

Sur la base de ces résultats, Tiberio conclut que l'extrait d'*Aspergillus flavescens* possédait une réelle activité biologique, liée à un pouvoir bactéricide modéré et à une stimulation de la réponse leucocytaire. Le champignon montrait donc un effet à la fois préventif et thérapeutique dans les infections testées par typhoïde et choléra, anticipant de plusieurs décennies les recherches sur l'action antimicrobienne des moisissures de Fleming.



Vincenzo Tiberio au laboratoire  
© Wikipédia - Wikimedia Commons

## La redécouverte des recherches de Tiberio et sa mémoire aujourd’hui

La publication de Tiberio n'eut pas de suite immédiate ; elle fut redécouverte seulement en 1946 par le pharmacologue Pietro Benigno, qui publia *Un precursore delle ricerche sugli antibiotici* (*Un précurseur des recherches sur les antibiotiques*) dans la revue *Minerva Medica*.

Le lieutenant-colonel Giuseppe Pezzi, officier médecin de la Marine Militaire italienne, retrouva également l'article de Tiberio à la bibliothèque et en publia un compte rendu la même année dans la revue *Annali di Medicina Navale e Coloniale* sous le titre : *Un italiano precursore degli studi sulla penicillina. Osservazioni e ricerche su alcune muffe fatte dal Dottor Vincenzo Tiberio e pubblicate nel 1895* (Un Italien précurseur des études sur la pénicilline. Observations et recherches sur certaines moisissures réalisées par le Dr Vincenzo Tiberio et publiées en 1895).

À partir de ce moment, la figure de Tiberio fut progressivement réévaluée et de nombreuses études approfondirent sa biographie et sa contribution scientifique. De nombreuses institutions lui ont rendu hommage en Italie : le Département de Médecine et des Sciences de la Santé *Vincenzo Tiberio* de l'Université du Molise porte son nom ; à Sepino, sa maison natale est signalée par une plaque commémorative ; à Rome, une rue lui est dédiée et à Arzano, où il vécut pendant ses études universitaires et où se trouvait le fameux puits à l'origine de l'intuition sur le potentiel bactéricide des moisissures, un établissement scolaire porte son nom. Enfin, en 2022, la Marine Militaire italienne a dédié à lui le Presidio Sanitario (Poste sanitaire) de Via Acton à Naples (*Figure 4*), témoignant de la reconnaissance durable de sa figure de scientifique et médecin militaire.

## Conclusions

Malgré l'énorme potentiel de sa recherche, les études de Tiberio sur les moisissures n'eurent pas de suite dans le domaine médico-pharmaceutique.

La publication uniquement en italien et la diffusion limitée de la revue *Annali d'Igiene Sperimentale* n'ont probablement pas permis de donner à cette étude la reconnaissance qu'elle méritait au sein de la communauté scientifique internationale.

De plus, la décision d'abandonner la carrière académique pour se consacrer au service dans la Regia Marina italienne interrompit brutalement la possibilité d'approfondir les résultats prometteurs obtenus.

Les recherches menées avec rigueur méthodologique et une capacité d'observation extraordinaire démontrent pour la première fois en Italie — et peut-être dans le monde — l'activité antibactérienne des extraits de moisissures *in vitro* et *in vivo*. Avec la publication de son étude *Sugli estratti di alcune muffe* en 1895, le médecin italien Vincenzo Tiberio anticipa de plusieurs décennies la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, s'affirmant pleinement comme l'un des pionniers et précurseurs de l'ère des antibiotiques.

La redécouverte de son œuvre rend non seulement hommage à un grand scientifique italien, mais rappelle aussi combien l'intuition et la curiosité peuvent guider l'émergence de découvertes prometteuses capables de changer l'histoire de la médecine et de la pharmacie.

*Docteur Enrico Cevolani*

*Membre du Conseil de Régence de l'Académie Italienne d'Histoire de la Pharmacie - Bologne (Italie)*  
*ecevolan@gmail.com*

## Références

- V. Tiberio: Sugli estratti di alcune muffe, in *Annali d'Igiene Sperimentale*, Roma, vol. V, 1895, pp. 91–103.
- P. Benigno: Un precursore delle ricerche sugli antibiotici, in *Minerva Medica*, Torino, vol. XXXVII, 1946, pp. 275–279.
- G. Pezzi: Un italiano precursore degli studi sulla penicillina. Osservazioni e ricerche su alcune muffe fatte dal Dottor Vincenzo Tiberio e pubblicate nel 1895, in *Annali di Medicina Navale e Coloniale*, Roma, 1946, pp. 253–260.
- G. Ceccarelli, F. Santoro: Vincenzo Tiberio: un medico militare tra scienza e servizio, in *Bollettino della Marina Militare*, Roma, n. 2, 2015, pp. 45–52.
- M. Tamburello, J. Villone: Vincenzo Tiberio: La prima antibiotico-terapia sperimentale *in vivo*, in *Medicina nei secoli Arte e Scienza*, 29/2 (2017), pp. 533–552.
- G. M. Greco, Intitolato il Presidio Sanitario della Marina Militare di Napoli al maggiore medico Vincenzo Tiberio, Ministero della Difesa (Italie), Marina Militare, [https://www.marina.difesa.it/media-cultura/Notiziario-online/Pagine/20221031\\_intitolato\\_presidio\\_sanitario\\_marina\\_militare\\_napoli\\_al\\_maggiore\\_medico\\_vincenzo\\_tiberio.aspx](https://www.marina.difesa.it/media-cultura/Notiziario-online/Pagine/20221031_intitolato_presidio_sanitario_marina_militare_napoli_al_maggiore_medico_vincenzo_tiberio.aspx) (consulté le 9 novembre 2025).

Inauguration du poste sanitaire de la Marine militaire italienne à Naples, portant le nom de Vincenzo Tiberio (2022)  
© Site de la Marine militaire italienne



## Vie et travaux d'Ernest Duchesne (1874-1912)

Si Alexander Fleming connut la consécration de son vivant avec l'attribution du Prix Nobel de médecine en 1945, d'autres découvreurs sont restés très longtemps méconnus. C'est le cas d'Ernest Duchesne, ce jeune médecin militaire de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle qui rédigea une thèse originale préfigurant l'action de la pénicilline et les principes de l'antibiothérapie.

### Biographie

Ernest Duchesne est né à Paris le 30 juin 1874, cadet de trois enfants, dans le 13<sup>e</sup> arrondissement. Son père, Joseph Duchesne, ingénieur chimiste, exploite une tannerie, rue des Cordelières. L'ambiance familiale heureuse sera assombrie par la mort du père, enlevé par une maladie professionnelle. Scolarisé au lycée Charlemagne, il est ensuite pensionnaire au lycée Michelet à Vanves ; élève brillant il est proposé au concours général en histoire naturelle en 1892.

Sur les conseils d'Albert Calmette, ami de la famille, alors médecin de la Marine, fondateur de l'Institut Pasteur de Saïgon, puis celui de Lille, Ernest Duchesne intègre, après concours, le 24 octobre 1894 l'École de santé militaire à Lyon. Cette École est l'héritière de l'École impériale de Santé Militaire de Strasbourg, fermée en 1871, à la suite de l'annexion de l'Alsace et la Moselle par l'Empire allemand. Elle est située à l'époque avenue des Ponts du Midi<sup>1</sup>, future avenue Berthelot.



Ernest Duchesne

© Association du Patrimoine militaire de Lyon et de sa région /  
Album photographique ESSM - J. Blanc 1911

Attrié par la bactériologie, il entre en 1896 dans le laboratoire de microbiologie du Professeur agrégé Gabriel Roux (1853 - 1914), directeur du bureau municipal d'hygiène de la ville de Lyon et assistant de la chaire de « parasitologie et microbes »<sup>2</sup>. Ernest Duchesne se familiarise ainsi avec les techniques de cette science en plein essor. Gabriel Roux, intrigué par un phénomène observé dans son laboratoire, lui propose une étude expérimentale, comme sujet de thèse de doctorat, sur « la concurrence vitale entre micro organismes et en particulier l'antagonisme possible entre les microbes et les moisissures ». Ce terme de concurrence vitale avait été créé par Charles Darwin. Après 2 ans de travaux rigoureux, Duchesne soutient sa thèse le 17 décembre 1897, intitulée : « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro organismes. Antagonisme entre les moisissures et les microbes »<sup>3</sup>. Le jury est composé du Professeur Lépine, président, professeur de clinique médicale, assisté de trois professeurs agrégés dont Gabriel Roux, son directeur de thèse. Son travail est couronné par les félicitations du jury, avec la note 20/20, une mention « très bien » et une citation à l'ordre de l'École du Service de santé militaire.

Docteur en médecine à 23 ans, Ernest Duchesne doit abandonner ses travaux de laboratoire et revient à Paris pour intégrer l'École d'application du Val-de-Grâce. À la fin de ce stage, il est classé 48<sup>e</sup> d'une promotion de 62 médecins parmi lesquels Paul Rivet, futur fondateur et directeur du musée de l'homme en 1937<sup>4</sup> et Ernest Sacquepé,

<sup>1</sup>Michel Salle, *Ernest Duchesne, un précurseur lyonnais de l'action antibiotique du penicillium*, Thèse N° 361, 1974, Université Claude-Bernard, Lyon, p. 5. Source : École Militaire de Santé de Lyon-Bron (EMSLB) / Bibliothèque centrale du Service de santé des armées (BCSSA).

<sup>2</sup>Laurent Lemire, *Ces savants qui ont eu raison trop tôt*, Collection Texto, 2024, p. 157.

<sup>3</sup>Ernest Duchesne, Thèse n°59 de l'année scolaire 1897-1898. Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon. EMSLB / BCSSA.

<sup>4</sup>Thèse Michel Salle, op. cit, p. 6.



École de santé militaire - Lyon

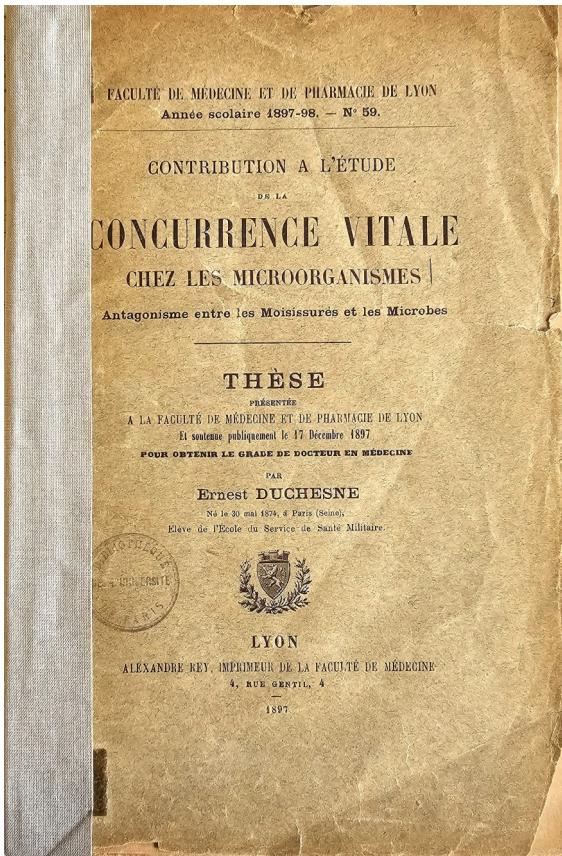
© Association du Patrimoine militaire de Lyon et de sa région /  
Album photographique ESSM - J. Blanc 1911



Promotion 1894 Ernest Duchesne, 1<sup>er</sup> rang, 4<sup>e</sup> à droite.

© CMP/EMSLB

futur titulaire de la chaire d'hygiène au Val-de-Grâce et membre de l'Académie de médecine<sup>5</sup>.



Thèse de médecine, 1897 © BCSSA

Médecin aide major de 2<sup>e</sup> classe, Ernest Duchesne commence alors une vie de garnison en octobre 1898, affecté au 2<sup>e</sup> régiment de Hussards à Senlis. Il épouse Rosa Lassalas à Cannes le 12 janvier 1901. Son bonheur sera de courte durée. Sa jeune femme, tuberculeuse, séjourne dans différentes stations thermales à la recherche d'un climat plus favorable et décède à 22 ans, en Suisse en 1903 ; elle sera inhumée dans le caveau familial au cimetière du Grand Jas à Cannes. Ernest Duchesne, lui-même malade, souffre d'une affection respiratoire qui le place en infirmité temporaire pour *congestion pulmonaire du côté droit* jusqu'en juillet 1904.

Rappelé à l'activité, il est affecté au 105<sup>e</sup> Régiment d'infanterie de Riom, puis au 92<sup>e</sup> à Clermont Ferrand. Il en sera détaché à l'hôpital thermal de Vichy. Promu Médecin major de 2<sup>e</sup> classe le 23 juin 1907, sa santé se dégrade ; il est placé en congé de maladie : « A été atteint d'une pneumonie serpigineuse et de nature probablement virale à la suite d'une revue de mobilisation du régiment passée sur le terrain de la prison militaire par un temps froid et pluvieux »<sup>6</sup>.

Mis en non activité en novembre 1907, il est l'objet de soins presque continus. Dans sa correspondance, il écrit « Ma santé déficiente paralyse les moyens précieux que je possède. » Dès lors, sa vie se déroule en ermite. Loin des siens, loin du monde ; il s'isole pour éviter toute contamination. Son état s'aggravant, il se retire d'abord en Auvergne, puis essaie divers centres climatiques, en Savoie, sur la Côte d'Azur et à Leysin en Suisse pour traiter cette maladie respiratoire qui l'épuise. Enfin Amélie-les-Bains, où Ernest Duchesne loue une chambre, rue du Pont. Elle sera son dernier refuge.

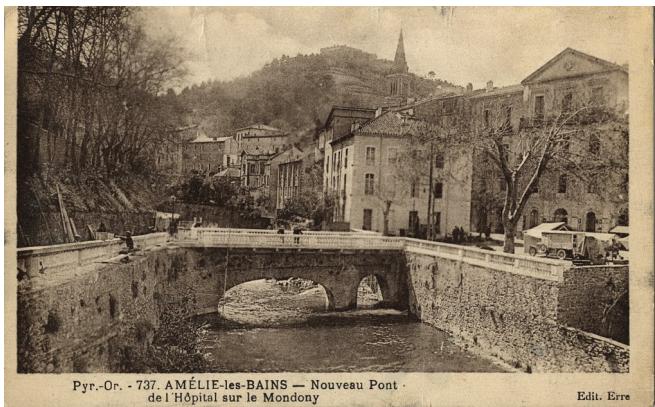
Ernest Duchesne, ignoré, sans postérité, décède le 30 avril 1912, à l'âge de 37 ans. Il est inhumé auprès de son épouse au cimetière du Grand Jas à Cannes.

<sup>5</sup>Jean Théodoridès, *La thèse prophétique d'Ernest Duchesne (1897) sur l'antagonisme entre les moisissures et les microbes*, Éditions Louis Pariente. EMSLB / BCSSA. p. 8.

<sup>6</sup>Michel Salle, op. cit, p.7.



Ernest Duchesne en Grande Tenue © CMP/EMSLB



Pyr.-Or. - 737. AMÉLIE-les-BAINS — Nouveau Pont de l'Hôpital sur le Mondonay

Edit. Erre

Station climatique d'Amélie-les-Bains  
© <https://geneanet>

### Thèse de Doctorat en médecine

Ernest Duchesne soutient sa thèse à la faculté de médecine de Lyon le 17 décembre 1897 :

« Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes. Antagonisme entre les moisissures et les microbes. »

« C'est M. le Professeur agrégé Roux qui en a eu le premier l'idée. » déclare Ernest Duchesne. Gabriel Roux avait pressenti l'existence dans l'eau d'un antagonisme entre bactéries et certaines moisissures.

Ce jeune médecin militaire de 23 ans, en entreprenant ce travail sur la concurrence vitale, part de cette constatation bien étudiée pour les êtres supérieurs, animaux et végétaux. Il y a aussi la lutte pour l'existence chez les infiniment petits :

« Nous nous sommes demandé si, à l'activité vitale des microbes, il ne fallait pas opposer celle d'une espèce très voisine, mais ne présentant pas les mêmes propriétés pathogènes : les moisissures. Cette étude demandait beaucoup de temps et de compétence pour être menée à bien, aussi nous ne nous dissimulons pas que nous n'ayons fait que l'ébaucher, et nous n'avons d'autres prétentions que d'y avoir apporté ici une très modeste contribution. Nous avons pensé qu'on pourrait peut-être en tirer des notions utiles à la pathologie et à la thérapeutique »<sup>7</sup>.

Dans un premier chapitre, Duchesne passe en revue quelques travaux qui se rapportent à la question, avec des exemples de concurrence vitale entre bactéries. Ces travaux, en particulier ceux de Louis Pasteur et de son École, rappellent le rôle prépondérant des microbes dans la genèse des maladies et la résistance des organismes.

Le point de départ est une observation du Professeur Gabriel Roux concernant la surveillance bactériologique des eaux de consommation. Il n'y a pas de moisissures dans l'eau de boisson malgré un contact obligatoire avec l'atmosphère riche en spores de moisissures ; celles-ci se trouvent généralement sur des milieux où les microbes se développent difficilement. N'est-ce-pas une manifestation d'une concurrence vitale d'un type particulier ?

Ernest Duchesne réalise une série d'expériences, à partir de recueils de l'eau au niveau du confluent du Rhône et de la Saône.



Confluent du Rhône et de la Saône. © O. Farret

Dans une première expérience, il ensemence une culture de *penicillium glaucum*<sup>8</sup> dans de l'eau stérilisée. Les moisissures se développent rapidement et en abondance. Cette eau sans microbes est donc un milieu favorable au développement des moisissures<sup>9</sup>.

Ensuite, il ensemence du *pénicillium* dans de l'eau prise à une fontaine publique, contenant 16 microbes/cm<sup>3</sup> et 63 moisissures/cm<sup>3</sup>. Les moisissures ont totalement disparu cinq jours plus tard. Existerait-il un antagonisme au profit des bactéries, les moisissures ayant été trop brusquement disséminées dans ce milieu hostile, s'inquiète Duchesne<sup>10</sup>.

<sup>7</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 7-8.

<sup>8</sup>*Penicillium glaucum* est une espèce de champignon ascomycète, saprophyte car se nourrissant de matière organique en décomposition ; son principal usage industriel est la production de fromages à pâte persillée, comme le gorgonzola ou le bleu de Gex. Cette espèce ne doit pas être confondue avec *Penicillium roqueforti*. Source : wikipedia.

<sup>9</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 22

<sup>10</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 33.

<sup>11</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 34.

<sup>12</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 38.

11 mars.	—	12 moisissures
12 —	18	—
13 —	17	—
16 —	19	—
18 —	25	—
20 —	23	—
25 —	35	—
26 —	40	—
30 —	70	—

Thèse Ernest Duchesne, p. 22 © BCSSA

Pour confirmer ou écarter cette hypothèse, il fait, sur bouillon, une riche culture de *penicillium*, avant de l'ensemencer d'une culture virulente de bacille d'Eberth (agent de la fièvre typhoïde). Il constate la disparition des moisissures en 3 jours<sup>11</sup>. Il obtient le même résultat avec le colibacille (*Escherichia coli*) que pour le bacille d'Eberth. Si les microbes l'emportent presque constamment sur les moisissures, c'est par suite d'une plus grande résistance et surtout d'une pullulation plus rapide.

	Dilution au 10 <sup>e</sup> .	Dilution au 100 <sup>e</sup> .
28 mai. — Beaucoup de micr.	—	—
29 mai. — Micr. en gr. quaatit.	0 M.	Micr. 3 M.
30 mai.	A partir du 30 mai, on ne trouve plus exclusivement que des microbes dont l'activité vitale semble augmentée.	A partir du 30 mai, on ne trouve plus exclusivement que des microbes dont l'activité vitale semble augmentée.
1 <sup>er</sup> juin.		
2 juin.		
3 juin.		

Thèse Ernest Duchesne, p. 34 © BCSSA

Il conclut dans cette première partie de son travail : « La lutte pour la vie entre les moisissures et les bactéries semble tourner au profit de ces dernières ». À ce stade de l'étude, Duchesne se demande « N'y a-t-il pas des cas où les moisissures peuvent triompher des bactéries et, sinon les tuer, du moins paralyser leurs effets nocifs ? » Sa question qui ne manque pas de prémonition, est de savoir quel est « l'antagonisme réel pouvant exister entre les bactéries et les moisissures ? » Dans le but de déterminer s'il existe une diminution de la virulence des microbes, Duchesne inocule le 1<sup>er</sup> décembre 1897 « à des cobayes des cultures de microbes pathogènes, simultanément avec des cultures de moisissures ». Ces expériences sont décisives.

Dans un premier temps, deux cobayes sont inoculés, l'un avec des cultures de colibacilles, l'autre avec des cultures de bacilles d'Eberth ; les deux cobayes témoins meurent dans les 24 heures<sup>12</sup>.

Dans un second temps, deux cobayes sont inoculés, l'un avec la même culture de colibacilles, très virulente, l'autre avec une culture de bacilles d'Eberth, et chacun d'eux inoculé en même temps d'une culture de *penicillium glaucum*. Une seconde inoculation du même mélange est répétée au bout de trois jours. Le 5<sup>e</sup> jour, les animaux sont toujours vivants et en bon état général<sup>13</sup>.

<sup>13</sup>Ernest Duchesne, op. cit, p. 39.

En raison d'un accident de manipulation, il regrette de ne pas avoir pu vérifier si les animaux soumis à l'expérience ont été immunisés.

2 décembre, un cobaye de 790 grammes reçoit dans le péritoïne deux centimètres cubes d'un mélange d'une culture de bacille d'Eberth et d'une culture de *Penicillium glaucum*.

Sa température nous donne les chiffres suivants :

2 décembre. — Matin 38°4 (inoculation).

— Soir 38°9.

3 décembre. — Matin 38°7.

— Soir 38°6.

4 décembre. — Matin 38°5.

Le 4 décembre, nous lui faisons une seconde piqûre de 4 centimètres cubes.

4 décembre. — Soir 37°4.

5 décembre. — Matin 38 degrés.

6 décembre. — Matin 38°6.

Thèse Ernest Duchesne, p. 39 © BCSSA

Comme l'a écrit Jacques Archimbaud : « C'étaient là les premiers animaux au monde à avoir subi avec succès une pénicillothérapie par voie parentérale »<sup>14</sup>.

Dans ses conclusions, Ernest Duchesne souligne l'existence d'une action bactéricide des extraits de *penicillium* sur certains microbes et entrevoit les utilisations qui pourraient être proposées en Thérapeutique<sup>15</sup> :

« [...] Certaines moisissures (*Penicillium glaucum*), inoculées à un animal en même temps que des cultures très virulentes de quelques microbes pathogènes (*B. coli* et *B. typhosus d'Eberth*) sont capables d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes. On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de *concurrence biologique* entre *moisissures* et *microbes*, étude seulement ébauchée par nous et à laquelle nous n'avons d'autre prétention que d'avoir apporté ici une très modeste contribution, on arrivera, peut-être, à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique »<sup>16</sup>.

Fait surprenant, à première vue, la thèse remarquable d'Ernest Duchesne tomba dans l'oubli, voire l'indifférence jusqu'en 1946. Pourquoi ?

L'orientation de la bactériologie vers la sérothérapie et la vaccinothérapie sous l'influence des idées pastoriennes, à l'époque de Duchesne, semble en partie expliquer le désintérêt des bactériologistes pour ces recherches.

Gabriel Roux, inspirateur de ce travail, d'une modestie exagérée, n'a probablement pas saisi la portée de ces travaux ; il décède en 1914. Aucun de ses élèves n'a repris les expériences de 1897 de Duchesne, pourtant si suggestives. Ce Mémoire fut même ignoré par les chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>17</sup>. Le Médecin inspecteur Félix Kelsch, alors directeur de l'École de santé militaire de Lyon, ancien titulaire de la chaire d'épidémiologie au Val-de-Grâce<sup>18</sup>, a félicité cet élève brillant et l'a cité à l'ordre de l'École. Ce pastrien n'a probablement pas saisi l'importance de la voie nouvelle.

Le Médecin-major Hyacinthe Vincent, bactériologue, dont la renommée devait devenir mondiale lors de la Grande Guerre, avec le vaccin contre la typhoïde, était professeur agrégé au Val-de-Grâce<sup>19</sup> quand il a eu Duchesne comme stagiaire en 1898. Cette thèse de bactériologie n'a pas attiré son attention.



Médecin aide major de 1<sup>ère</sup> classe Ernest Duchesne ©  
[www.bridgemanart.com](http://www.bridgemanart.com)

C'est pressé par les nécessités de sa carrière de médecin militaire, qu'Ernest Duchesne abandonne le laboratoire où il avait presque imaginé l'antibiothérapie. Il ne reviendra jamais dans un laboratoire pour poursuivre ses recherches. Mort à 37 ans, Ernest Duchesne sera oublié.

### Hommage posthume Redécouverte de la thèse d'Ernest Duchesne.

Lors de la Seconde Guerre mondiale sont pratiqués dès 1941 les premiers essais thérapeutiques de la Pénicilline, issus de la découverte d'Alexander Fleming en 1928 et des travaux de Florey et Chain, tous les trois Prix Nobel en 1945.

<sup>14</sup>Jacques Archimbaud, *Un précurseur de la découverte de la pénicilline : le Professeur Gabriel Roux* Bull. Hist. Scie. Auvergne, 88, 1976, 111-131, p. 123.

<sup>15</sup>Jean Théodoridès, op. cit. p. 10.

<sup>16</sup>Ernest Duchesne, op. cit. p. 54.

<sup>17</sup>Médecin colonel Hassenforder, *Ernest Duchesne, Le Précurseur de la découverte de l'action antibiotique du « Penicillium »*, Édité par les Laboratoires Clin-Comar et Pfizer, Paris, 1956. p.4. Source EMSLB / BCSSA.

<sup>18</sup>Élu à l'Académie de médecine en 1893.

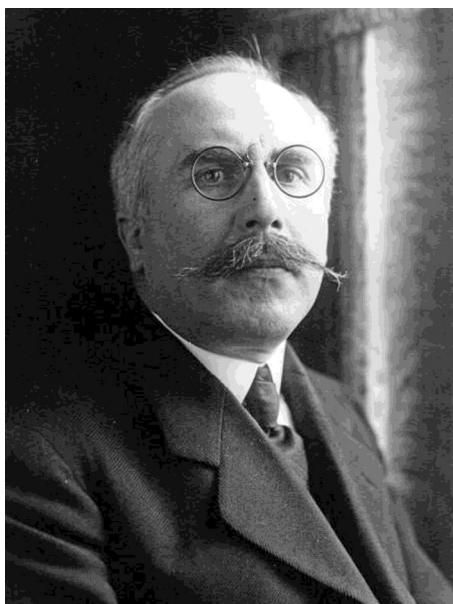
<sup>19</sup>Le médecin inspecteur général Hyacinthe Vincent sera membre de l'Académie de médecine en 1907.

Le 4 septembre 1945, Sir Alexander Fleming est reçu à l'Académie de médecine lors d'une séance solennelle. À la suite des éloges à son égard, en particulier celui de Hyacinthe Vincent, qui n'évoque pas les travaux d'Ernest Duchesne, l'académicien répond :

« Non, je n'ai pas inventé la substance pénicilline, mais j'ai attiré sur elle l'attention des hommes et lui ai inventé un nom »<sup>20</sup>.

C'est à l'issue du conflit que les travaux d'Ernest Duchesne, colligés dans sa thèse de 1897, sortent de l'oubli. Dès 1946, Gaston Ramon et Rémy Richou, dans la revue *Le progrès médical*, consacrent un texte à « l'antagonisme microbien et les propriétés antibiotiques du *penicillium* » ; ils rappellent qu'Ernest Duchesne « fut le premier à relater l'antagonisme entre certaines moisissures genre *penicillium* et les microbes » ; la même année, Barthélémy Lyonnet écrit dans *Lyon médical* : « Il y a cinquante ans, des travaux lyonnais aujourd'hui bien oubliés ont précédé la découverte de la pénicilline »<sup>21</sup>.

Le docteur Justin Godart, ancien sous-secrétaire d'État du Service de santé pendant la Première Guerre mondiale, initiateur du Musée du Service de santé des armées au Val-de-Grâce, membre de l'Institut, rend hommage à Ernest Duchesne dans une communication retentissante à l'Académie de médecine lors de sa séance du 15 février 1949, ayant pour titre « Le précurseur français de l'action *antibiotique* du *pénicillium* ». Il conclut : « L'exposé que je viens de faire des recherches et des conclusions d'Ernest Duchesne ont montré qu'elles suffisaient pour qu'on lui attribue l'honneur d'une découverte dont, s'il avait pu la mener jusqu'à son terme, l'Humanité aurait pu, bien plus tôt, retirer ses bienfaits [...] Et si nous réclamons pour Ernest Duchesne un peu de juste gloire, elle laisse intacte, totale, celle de Fleming »<sup>22</sup>.



Justin Godart (1871 - 1956) © Agence Meurisse - DP

<sup>20</sup>Bulletin de l'Académie nationale de médecine, Séance du 4 septembre 1945, p. 543. Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, consulté le 17.05.2025.

<sup>21</sup>Jean Pouillard, *Une découverte oubliée, la thèse de médecine du docteur Ernest Duchesne (1874-1912)*, Histoire des sciences médicales, Tome XXXVI, n°1, 2002, p.14. Cet article de Jean-Pouillard a été publié dans Médecine et Armées, 2003, 31, 6, 527-531. Source : EMSLB / BCSSA.

<sup>22</sup>Bulletin de l'Académie de médecine, 15 février 1949, p. 543. Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, consulté le 17.05.2025.

D'autres publications ont suivi, y compris à l'étranger Allemagne, Suisse, Canada, Chili... Des thèses ont été écrites, dont celle de Michel Salle en 1974 ; de nombreux ouvrages de médecine et de pharmacie mentionnent son travail, en particulier l'*Histoire de la Médecine aux Armées*.

Le 1<sup>er</sup> juin 1974, pour le centenaire de la naissance d'Ernest Duchesne, un hommage lui est rendu au cimetière du Grand Jas à Cannes. Lors de la cérémonie militaire, sous la haute autorité du Médecin général de 1<sup>ère</sup> classe Darbon, directeur central du Service de Santé des Armées, la Société Amicale des Élèves et Anciens Élèves du Val-de-Grâce dépose une plaque pour honorer la mémoire d'un de leurs grands anciens dont le rôle aurait pu être majeur dans l'application de l'antibiothérapie. La Principauté de Monaco édite un timbre à son effigie.

Le 27 octobre 1984, à l'École de Santé des armées de Lyon-Bron, la promotion 1983 est baptisée avec le nom de leur parrain « Médecin Major de 2<sup>e</sup> classe Ernest Duchesne », au cours d'une cérémonie militaire, présidée par monsieur Charles Hernu, ministre la défense. Le Médecin général inspecteur J. Sepetjian, Commandant de l'École du Service de Santé conclut son allocution :

« Élèves de la Promotion 1983, Monsieur le Ministre de la Défense a décidé que votre parrain serait Ernest Duchesne. Soyez fiers de ce choix et sachez, en toutes circonstances, vous en montrer dignes. Que l'exemple de cet homme, votre ancien, le premier à avoir inscrit son nom au fronton d'une des découvertes les plus prestigieuses de la médecine, tombé dans l'oubli, cerné par la maladie puis enlevé à l'âge où d'autres connaissent leur plein épanouissement, soit toujours présent à votre esprit. »<sup>25</sup>.



Tombe d'Ernest Duchesne et de Rosa, son épouse.  
Cimetière du Grand Jas à Cannes © <https://fr.finidegrave.com/>

<sup>23</sup>A. Camelin et M. Salle, Gabriel Roux et Ernest Duchesne. *Quelques précisions sur les débuts manqués de l'antibiothérapie à Lyon*, Lyon Pharmaceutique, 1975, 28,2, 183-186. Source : EMSLB / BCSSA.

<sup>24</sup>Le Centenaire d'Ernest Duchesne, Lyon – Val, N° 24, 1974, p. 44. Source EMSLB / BCSSA.

<sup>25</sup>Livret du Gala de l'École du Service de santé des armées, 27 octobre 1984, p. 10. Source : EMSLB.

<sup>26</sup>Médecin colonel Hassenforder, op. cit, p.1 ; Francis Darwin : "In Science, the credit goes to the man who convinces the world, not to the man to whom the idea occurs".

# AU MEDECIN MAJOR ERNEST DUCHESNE 1874 - 1912

## PRECURSEUR DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN 1897

LES ANCIENS ELEVES DU VAL DE GRACE  
ET DE L'ECOLE DE LYON  
1974

Plaque à la Mémoire d'Ernest Duchesne déposée sur la tombe.

© Les anciens élèves du Val de Grâce et de l'École de Lyon, 1974

### Conclusions

La thèse d'Ernest Duchesne, riche de promesses, n'a pas rencontré l'audience qu'elle méritait. De toute évidence, elle resta inconnue d'Alexander Fleming.

Le Médecin colonel Hassenforder cite en préambule de son article consacré à Ernest Duchesne cette citation de Francis Darwin : « Dans la science, tout le crédit va à l'homme qui convainc le monde, non à celui qui le premier conçut l'idée. »

Le *guide du PARIS savant* pose la question : « Rue Fleming ou rue Duchesne ? » dans le XIX<sup>e</sup> arrondissement. « Sachez que la rue Fleming aurait pu s'appeler rue Duchesne, si l'histoire avait pris un autre cours. En 1897, **Ernest Duchesne** (1874-1912) fait partie du corps de santé militaire à Lyon. [...] Dans sa thèse de doctorat, il constate le pouvoir antibactérien de ces moisissures du genre *penicillium* et envisage des

utilisations thérapeutiques. Las, l'affaire en est restée là ; car Duchesne, une fois son temps fait à Lyon, fut nommé ailleurs et pour d'autres fonctions. Sa découverte ne connut aucune suite directe. Heureusement, il y eut Fleming ».

MGI (2s) Olivier Farret

### Remerciements

Médecin général Pierre-Éric Schwartzbrod,  
Commandant des Écoles militaires de santé de Lyon-Bron.  
Médecin général inspecteur (2s) Yves Buisson (†),  
Professeur agrégé du Val-de-Grâce,  
Membre de l'Académie nationale de médecine.  
Monsieur Christophe Cloquier,  
Conservateur en chef des bibliothèques, Bibliothèque centrale  
du Service de santé des armées.



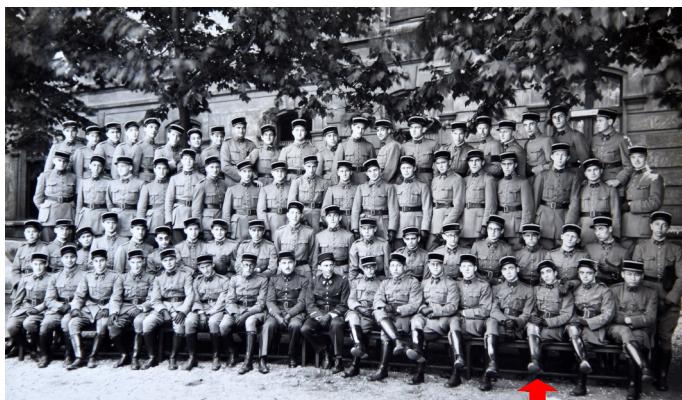
Fanion de la promotion Ernest Duchesne, 1983. Musée de l'École de Santé des Armées. © O. Farret.

## Le début de la production de pénicilline en France par le Service de Santé des armées.

En 1942, les laboratoires pharmaceutiques américains et britanniques commencent à produire industriellement de la pénicilline par fermentation à la suite des recherches d'Alexander Fleming, Howard Flory, Norman Headley et Ernst Charn qui vaudront aux trois premiers le prix Nobel de médecine en 1945.

Leur travaux sont publiés dans la revue *The Lancet* dès 1941, ce qui, permet aux laboratoires pharmaceutiques français, Rhône Poulenc en association avec l'Institut Pasteur et Roussel de produire de la pénicilline au niveau de la paillasse dès 1943 et de commencer des essais cliniques. Les premières doses de pénicilline produites aux Etats Unis sont disponibles en France à la suite du débarquement en Afrique du Nord.

Le service de Santé des armées de la France Libre au sein de la Deuxième division blindée (2<sup>e</sup>DB) commandée par le général Leclerc découvre ce médicament. Ses membres dont le médecin capitaine Pierre Broch vont œuvrer pour que la France libérée en produise dans les meilleurs délais.



Promotion 1931-1932 Pierre Broch est le 3ème à droite 1er rang  
© CMP/EMSLB



Pierre Broch  
Détail © CMP/EMSLB

Pierre Broch (1909-1985) a été diplômé en 1933, il est d'abord affecté à l'hôpital du Val-de-Grâce puis est

nommé à Metz. À la déclaration de guerre, il est capitaine et fait face à l'offensive allemande, il est cité à l'ordre de la nation le 10 juin pour les soins qu'il apporte aux blessés en avant des lignes. Fait prisonnier le 25 juin, il s'évade le 14 septembre et rejoint Toulouse. En 1942 il est en poste à l'hôpital de Clermont-Ferrand. Mal vu de sa hiérarchie pour son opposition au régime de Vichy, il est désigné le 2 février 1943 pour remplacer un médecin prisonnier. Le 15 mars, il est à Paris, il décide de désobéir et de rallier la France Libre. Il déserte le 23 mars et s'évade de France en passant par l'Espagne puis gagne le Maroc. Il s'engage dans la 2<sup>e</sup> Division Blindée et commande la 3<sup>e</sup> Compagnie Médicale du 13<sup>e</sup> Bataillon Médical à partir du 31 décembre. Au contact des



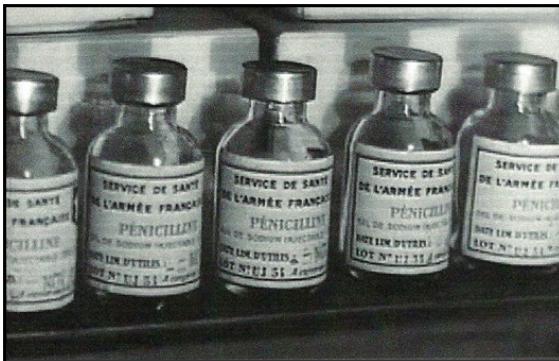
Le Centre Cabanel (Paris XVe)

médecins américains, il se familiarise avec la pénicilline dont il fait la promotion auprès de ses supérieurs dont le général Leclerc. En août, il débarque en Normandie et participe aux combats de la Libération, en décembre il est rappelé à Paris pour représenter le Service de Santé au Centre de la pénicilline à Paris chargé de mettre en place une fabrication nationale. Il comprend des industriels, des scientifiques et des militaires regroupés dont le Centre militaire de la fabrication de la pénicilline représenté par Pierre Broch.



Pierre Broch et ses collaborateurs, de gauche à droite : René Perrin, les médecins-capitaine Netik, Joffre et le pharmacien-capitaine Kerharo

Le Centre militaire est le seul à présenter un projet précis de fabrication pilote et obtient l'autorisation d'installer un atelier de production. Il est situé rue Cabanel à Paris dans le XV<sup>e</sup> arrondissement. Il s'agit d'un ancien garage qu'il va falloir transformer en atelier de fermentation, il est baptisé Centre Cabanel. Les travaux commencent en janvier 1945. Le Centre assure la fermentation, Rhône Poulen l'extraction,



Flacon de pénicilline injectable produite par le Service de santé des armées (1948)

Roussel une partie du conditionnement et l'Institut Pasteur est chargé d'améliorer le procédé de fabrication en particulier en enrichissant le milieu de culture à base de maïs.

Dès le mois de janvier 1945, la production démarre artisanalement, en extrayant la pénicilline à partir de l'urine des soldats américains, le personnel militaire du Centre Cabanel se charge de la collecte de l'urine dans les hôpitaux militaires. Cet épisode est connu sous le nom de Pipeline et durera trois mois.

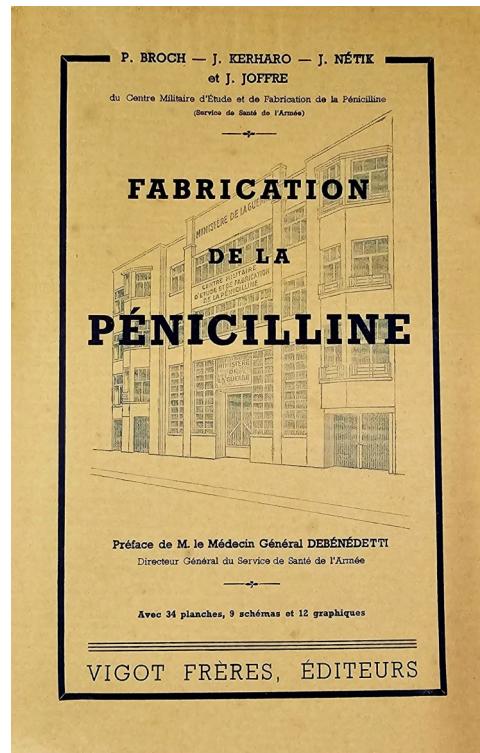
La production industrielle commence en avril 1945, elle cesse en 1948, le Centre Cabanel produira un milliard d'unités par mois. La production de pénicilline est désormais assurée par Rhône-Poulenc dans son usine de Vitry-sur-Seine, Roussel par la Sofrapen à Romainville, le chimiste Nobel crée la SIFA à La Plaine-Saint-Denis et la Sogena des laboratoires Roger Bellon à Monts. À partir de 1948 la production de pénicilline en France satisfait aux besoins de la métropole et de ses colonies.

*André Frogerais*

© Iconographie : collection de l'auteur



Sir Alexander Fleming visitant l'atelier de répartition, à gauche Pierre Broch et le Capitaine Kerharo



© Bibliothèque de l'AAMSSA

## Bibliographie

\*INA.fr, Fabrication de la pénicilline : <http://www.ina.fr/video/AFE86003206>

\*André Frogerais, Pierre Broch, (1909-1985) et la pénicilline, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645062>

\*André Frogerais, Les origines de la fabrication des antibiotiques en France, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645066>

\*P.Broch, J.Kerhaho, J.Netik, J.Desbordes, La Pénicilline, *Une expérience française de récupération*, Vigot, Paris 1945

\*P.Broch, J.Kerharo, J.Netik, J.Joffre, *Fabrication de la Pénicilline*, Vigot, 1946,

\*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



Le Général Leclerc visitant le Centre Cabanel, à sa droite le Commandant Broch, le Capitaine Kerharo est le troisième à gauche (1945)

## SOFRAPEN (1946-1954) et son concurrent Rhône-Poulenc : une aventure industrielle de production des antibiotiques.

Les premières utilisations de la pénicilline en France en 1944 vont conduire les industriels, aidés par le gouvernement français, à investir massivement dans cette innovation majeure capable de sauver des vies.

Plusieurs industriels vont, très tôt, s'intéresser à produire sur le sol français, en particulier Rhône-Poulenc et Uclaf (Usines Chimiques des Laboratoires Français). Gaston Roussel, créateur de UCLAF en 1927, décide de créer SOFRAPEN (Société Française de la Pénicilline) le 6 août 1946. Grâce aux archives de SANOFI où se trouve les Comptes-rendus des Conseils d'administration et des Assemblées générales de la société, nous avons pu suivre l'évolution de SOFRAPEN de sa création à la fusion avec UCLAF approuvée par les deux Conseils d'administration des sociétés en septembre 1954. Huit ans d'une aventure industrielle sur le site de Romainville qui mérite d'être rappelée.

Dès 1942, les scientifiques français s'intéressent à la pénicilline. Le 14 octobre 1944 est créée une Commission de la pénicilline chargée d'assurer la répartition de la pénicilline américaine et d'étudier les possibilités de fabrication en France. Du côté de UCLAF<sup>1</sup>, le directeur de service du département biochimique, Henri Pénau, avait effectué un voyage en Espagne à la demande du gouvernement français pour se procurer de l'huile de foie de morue. A cette occasion, Pénau prend connaissance des travaux publiés dans le Lancet sur la Pénicilline. De retour en France, il cultive une souche de penicillium corylophylum qui s'avère sans intérêt thérapeutique mais lui permet de mieux préparer les futures cultures industrielles. Lors de la création de SOFRAPEN en 1946, c'est Henri Pénau qui en devient le conseiller scientifique et qui le restera tout au long de l'existence de la société. Il réussit à convaincre Gaston Roussel de s'intéresser à la pénicilline<sup>i</sup>.

La première Assemblée générale constituante de SOFRAPEN a lieu à Paris, 89 rue du Cherche-Midi, le 25 juillet 1946, réunie par le fondateur, Gaston Roussel<sup>2</sup>. Son bureau est présidé par Pierre Beytout. On y présente les futurs statuts de la Société Française de la Pénicilline. L'objet de la société, constituée pour 99 ans, est la « fabrication et la vente en gros de la pénicilline, de tous produits antibiotiques d'origine cryptogamique ou bactérienne, naturelle ou synthétique et plus généralement de tous produits chimiques ou biologiques ». Il est prévu que tous les produits seront vendus à la Société de Chimiothérapie sous forme vrac, charge à elle et au groupe Roussel de réaliser les produits finis correspondants. La deuxième assemblée constitutive finalise la création de la société le 6 août 1946. Le président est toujours Pierre Beytout et le secrétaire Louis Caillaud. Le même jour se réunit le premier Conseil d'administration de la société qui va

<sup>1</sup>UCLAF avait été créé par Gabriel Beytout lors de l'entrée de la société Gobey dans le groupe Roussel.

<sup>2</sup>Gaston Roussel, reçu vétérinaire en 1903 et médecine en 1909, commercialisé en 1911 le premier produit Roussel, l'Hémostyl.

élire Gaston Roussel comme président, Jacques Bermond, docteur en droit, comme secrétaire et André Allain, docteur ès-Sciences comme Directeur Général adjoint.

Le siège social est alors défini. Ce sera le 1 rue Taitbout à Paris à partir du 15 août 1946.

Ce premier Conseil d'administration mentionne l'existence d'un accord du 20 janvier 1946 entre les Laboratoires Français de Chimiothérapie (filiale de Roussel et « se portant fort pour SOFRAPEN en formation) et la Société française d'études des produits antibiotiques, d'une part et d'un autre accord intervenu le 9 mars 1946 à New-York entre la Société Schenley Laboratories Inc.<sup>3</sup> et les Laboratoires Français de Chimiothérapie, pour une durée de 15 ans, d'autre part. Ces deux accords assurent à Sofrapen une licence exclusive de fabrication de la Pénicilline du laboratoire américain pour la France et l'Union française et une licence non-exclusive pour le reste du monde à l'exception des Etats-Unis et colonies, du Brésil, du Mexique, de l'Argentine et de Cuba. Cette licence est accordée moyennant une redevance annuelle de 7% jusqu'au 30 juin 1958 et de 5% ensuite jusqu'au 30 juin 1963, calculé sur la quantité livrée à la société de Chimiothérapie (en réalité la redevance passera à 5% dès octobre 1949). Par ailleurs, Sofrapen obtient également une option de licence sur tout nouvel antibiotique de Schenley.

Le Conseil se préoccupe immédiatement d'acquérir des terrains à Romainville. Il s'agit de 3 terrains appartenant à Gaston Roussel, respectivement de 26 227, 3707 et 480 m<sup>2</sup> plus un terrain de 1764 m<sup>2</sup> appartenant à M. Volant situé entre deux terrains de Gaston Roussel . (illustration 1) Quelques semaines plus tard plusieurs changements vont intervenir au sein du Conseil d'administration, le 18 décembre 1946 :

Gaston Roussel présente des problèmes de santé (il décédera en janvier 1947).

Pierre Beytout est nommé Vice-président à cette occasion. Il était le fils de Gabriel Beytout et Président-directeur général des laboratoires français de chimiothérapie de 1940 à 1954.

Le gouvernement ayant des actions de la société, il a nommé le 2 décembre 1946 un Commissaire du gouvernement, M. Cailly, qui restera en poste jusqu'au rachat des actions par SOFRAPEN en février 1952. En effet, le gouvernement détient une partie des actions de la société en échange du financement d'une partie de l'usine.

Enfin, le Conseil accueille un nouvel administrateur : Étienne Béraut, docteur en médecine et pharmacien. Il était le gendre de Gaston Roussel. On signale aussi dans le rapport de décembre 1948 que plusieurs administrateurs de SOFRAPEN sont également administrateurs de UCLAF : c'est le cas de Étienne Béraut, Jean-Claude Roussel, Gaston Roussel et Pierre

<sup>3</sup>La Compagnie Schenley (*Schenley Products*) a été créée en 1920 dans le New Jersey (USA). *Schenley Distillers Corporation* fut ensuite créée en 1933 dans le Delaware et fit l'acquisition de *Schenley Products* et de *Squibb Distillery* dans l'Indiana (Lawrencebourg), devenant la deuxième plus grande distillerie de Whisky des Etats-Unis. Durant la seconde guerre mondiale, l'usine Schenley de Lawrencebourg (sous le nom de *Schenley Laboratories Inc.*) fut utilisée pour la production de pénicilline. Par la suite, Schenley fut racheté par Guinness P. L. C. en 1987

Beytout, ce dernier étant le Directeur général adjoint de UCLAF depuis 1947.

Enfin, le Conseil accueille un nouvel administrateur : Étienne Béraut, docteur en médecine et pharmacien. Il était le gendre de Gaston Roussel. On signale aussi dans le rapport de décembre 1948 que plusieurs administrateurs de SOFRAPEN sont également administrateurs de UCLAF : c'est le cas de Étienne Béraut, Jean-Claude Roussel, Gaston Roussel et Pierre Beytout, ce dernier étant le Directeur général adjoint de UCLAF depuis 1947.

Par la suite, le Conseil d'administration va à nouveau être modifié : d'abord en janvier 1947 où Étienne Béraut devient PDG à la place de Gaston Roussel. Etienne Béraut avait « suivi de très près aux États-Unis les tractations avec la firme Schenley et les études de fabrication de la pénicilline » précise le compte rendu du Conseil. En mai 1947, il est remplacé provisoirement par un nouvel administrateur, André de Chalendar. Ce dernier devient le président du Conseil le 23 juin 1947. La composition du Conseil variera peu par la suite puisque André de Chalendar sera le liquidateur avec Etienne Patte et Maurice Marchat.

Après avoir réglé les problèmes d'acquisition des terrains de Romainville et ceux associés au voisinage de UCLAF, on commence à étudier la fabrication de la pénicilline. En avril 1947, l'ingénieur Sidney Sadoff de la société Schenley vient à Romainville pour aider à la préparation de l'usine. Il avait rejoint la société en 1947 et deviendra vice-président en 1951. Il va suivre de près les premiers essais de fabrication.

Après de premiers essais pilote, la fabrication industrielle débute le 15 juin 1948. On produit alors de très faible volume (50 à 80 millions d'unités par mois) à un prix de revient industriel (PRI) très élevé (59 francs pour 100 000 unités). Le Conseil d'administration espère un PRI à 45 francs si la production passe à 154 milliards d'unités par mois. La production va donc progresser en fonction de nouveaux investissements entre 1948 et 1951 et de l'amélioration des rendements. Le PRI va baisser progressivement et atteint 5.27 francs en février 1951.

Au niveau des ventes, après une première période où les ventes à Chimiothérapie et les ventes finales se portent bien, on commence à rencontrer des difficultés dès septembre 1949. Le laboratoire de Chimiothérapie décide de lancer une campagne de publicité important et d'explorer de nouveau marché comme celui des médicaments vétérinaires. SOFRAPEN envisage également d'exporter une partie de sa production. Les ventes repartent à la hausse en 1950 en raison du lancement de la forme retard (intitulée Aqua-Peni-Quinyl ou APQ). A partir de septembre 1951, on constate une baisse des ventes des spécialités pharmaceutiques à base de pénicilline.

Quelques mois plus tard, le prix mondial de la pénicilline baisse fortement. Plusieurs laboratoires américains ont en effet augmenté leurs capacités de production et sont très présents au niveau mondial. Dès 1948, on compte en effet 8 laboratoires américains présents sur le marché : Abbott Laboratories,

Commercial Solvents Corp., Lederlé Laboratories, Lilly Research Laboratories, Chas.Pfizer and co., Schenley Laboratories Inc., Sharp and Dohme Inc., et Upjohn Co. En France, au début des années 1950, plusieurs laboratoires ont lancé des produits à base de pénicilline et concurrencent Roussel : Rhône-Poulenc, Byla, Comar, L. Demousseaux et L. Grand, Roger Bellon (SOGENA), Diamant, Chibret, Sarbach, Sobio etc. En juin 1952, Sofrapen décide de réduire de 24% les effectifs de production de l'usine et d'utiliser les ateliers à 50% de leurs capacités. Les ventes repartent à la hausse en 1952 mais l'incertitude persiste.

En France, le concurrent le plus important est évidemment Rhône-Poulenc/Specia. 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 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. Un deuxième atelier pilote est construit en juin 1946. 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.

Rhône Poulenc va donc produire :

- la pénicilline G sous la marque Spécilline.
- des pénicillines retard : la Scurocilline (pénicillinate de procaïne), la Spécilline-Subtosan (solution colloïdale de polyvinylpyrrolidone), 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. Le Centre de recherche de Vitry-sur-Seine découvre en 1955 la Spiramycine (RP 5377).

Dans ce contexte concurrentiel difficile pour SOFRAPEN, le Conseil d'administration porte ses espoirs sur la fabrication de la streptomycine. En juillet 1951, SOFRAPEN obtient la licence de fabrication de Schenley jusqu'au 30 juin 1968 pour la streptomycine et la di-hydro-streptomycine, dans les mêmes conditions que pour la pénicilline. Mais le contrat de licence ne sera signé que le 26 avril 1953. Le chiffrage des investissements nécessaires est réalisé en janvier 1952. Ils sont estimés à 120 à 130 millions de francs. Malgré les incertitudes sur l'intérêt commercial de la streptomycine, le Conseil d'administration décide de lancer le projet pour éviter d'être dépendant de la seule pénicilline. En juin 1953, les premiers lots semi-industriels sont produits avec des rendements décevants. En septembre de la même année, c'est une production industrielle qualifiée de « nettement insuffisante ». En septembre 1954, SOFRAPEN décide d'arrêter la production.

SOFRAPEN disposait d'une équipe de recherche et développement : 82 personnes en 1953 dont 21 ingénieurs et cadres, 34 techniciens et employés et 24 ouvriers. Ils vont mettre au point la framycétine qui sera commercialisée en juin 1953 sous le nom de Soframycine. La souche d'où est tiré l'antibiotique provient de M. Decanis qui touchera une redevance de 0.25% sur le prix de vente en vrac à partir de la première vente. Il s'agit au départ d'une solution en ampoules, uniquement pour usage externe. La production restera marginale jusqu'à la fin de la société, malgré une forte augmentation novembre 1953 en raison du lancement des spécialités à base de Soframycine.

### L'érythromycine et la vitamine B12.

Deux autres produits font l'objet de l'attention du Conseil d'administration de Sofrapen. Tout d'abord, Eli Lilly propose à la société de fabriquer l'érythromycine. Le Conseil envoie une mission à Indianapolis, mission confiée à M. Hagemann pour recueillir toutes les informations nécessaires. La Société de Chimiothérapie vend déjà le produit en important la matière première et Sofrapen demande au gouvernement une autorisation d'importation en attendant la réalisation d'une fabrication dans ses ateliers. C'est en janvier 1954 et aucune suite ne sera donnée à ce projet avant la fusion avec UCLAF. Par ailleurs, la Vitamine B12 est un sous-produit de la production d'antibiotiques.

En 1954, lorsqu'on établit le bilan des années écoulées, on constate que c'est encore la pénicilline qui représente la majeure partie des ventes de SOFRAPEN (illustration 2). Ces ventes sont à résulter par rapport à l'évolution des années précédentes.

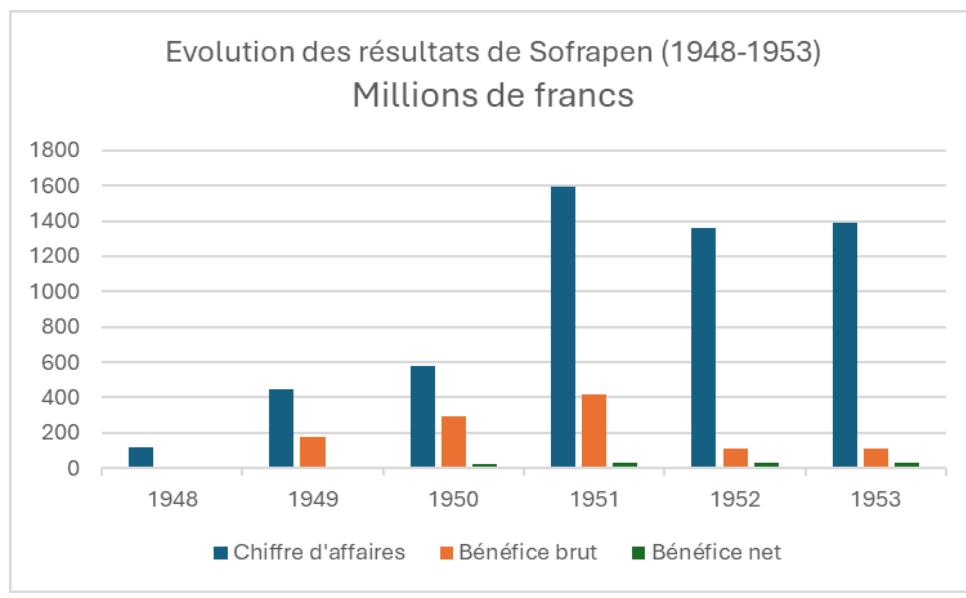
À cette période de fin 1953, SOFRAPEN compte 700 employés dont 432 ouvriers, 143 employés, 57 agents de maîtrise et 68 cadres.

En examinant la situation financière de SOFRAPEN en 1953, on voit bien que la société est dans une situation difficile. La pénicilline est largement produite dans le monde par des sociétés beaucoup plus solide que SOFRAPEN. Les marges se sont considérablement réduites à partir de 1952 et les nouveaux produits n'ont pas pris la place espérée pour compenser la réduction de la production de pénicilline. Même si le motif de la fusion avec UCLAF n'est pas indiqué dans le rapport du Conseil d'administration de Sofrapen, il est clair que la fusion est inévitable, d'autant qu'il y a plusieurs administrateurs communs aux deux sociétés, ce qui facilite les échanges et les négociations. La fusion est donc envisagée dès décembre 1953, mais ne se concrétise qu'en septembre 1954, date à laquelle les deux conseils d'administration valident les termes de la fusion.

SOFRAPEN est estimée au 31 décembre 1953 à plus d'un milliard de francs par Galtier, frères et fils dont 439 millions de matériels et 776 millions de bâtiments. Ce sera la base de la négociation pour les actionnaires.

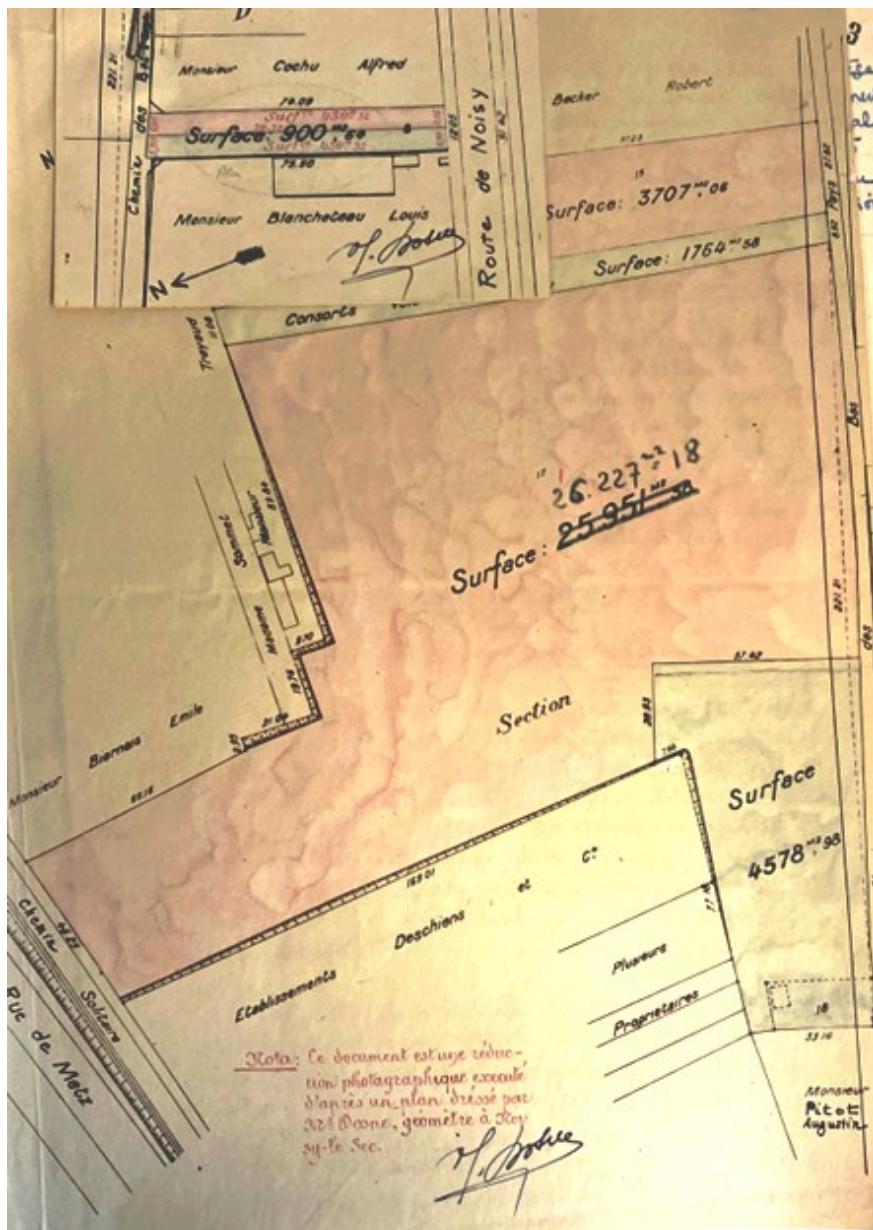
On voit donc que deux entreprises majeures vont prendre en main très rapidement la production d'antibiotiques en France après la seconde guerre mondiale. Mais d'autres concurrents vont progressivement voir le jour en commercialisant de nombreux produits pendant les dix ans qui suivent : Sarbach, Chibret, Roger Bellon, Diamant et d'autres. SOFRAPEN, après 8 ans d'existence, se voit contrainte de fusionner avec UCLAF.

Bruno Bonnemain  
3 rue Deslandes 77500 Chelles  
[bruno.bonnemain@wanadoo.fr](mailto:bruno.bonnemain@wanadoo.fr)



Ventes fin 1953 par produit (en francs)	
Pénicilline	1.344 millions
Streptomycine	15 millions
Framycétine	29 millions
Vitamine B12	2 millions
Total	1.390 millions

#### Ventes de SOFRAPEN en 1953



Plan des terrains Sofrapen à Romainville.  
Photo B. Bonnemain (Archives SOFRAPEN)

© Iconographie : collection de l'auteur

<sup>1</sup>Patrick Bourrinet, Antoine Furio, « De Gaston Roussel à Sanofi-Aventis », Collection Patrimoine en Seine-Saint-Denis, n° 15, 2007 . In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 96e année, N. 363, 2009. pp. 328-330.

## Antibiorésistance : Innover pour continuer le combat.

L'IRBA est l'établissement du service de santé des armées (SSA) dédié à la recherche biomédicale centrée sur les milieux d'emploi des forces armées et sur les dangers nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques (NRBC).

Au sein de l'IRBA, le département « Microbiologie et Maladies Infectieuses » a pour missions de développer des contre-mesures médicales (diagnostic, prophylaxie, traitement) contre les agents infectieux, dont ceux de classe 4. Ce département est en charge de l'étude des effets physiopathologiques, des interactions immunologiques hôte-pathogène et de la caractérisation des agents et toxines pathogènes de la menace biologique naturelle ou provoquée et des contre-mesures médicales face à ces agents. C'est dans le cadre de ces missions que le département 2MI participe à l'étude de la lutte contre l'antibiorésistance.

Il est important de rappeler que l'antibiorésistance n'est pas un phénomène récent, mais qu'elle est aussi ancienne que les bactéries, et que les êtres vivants ont développé des stratégies de lutte contre les infections bactériennes [1]. Dès les premières formes de vie, une compétition s'est mise en place entre organismes pour occuper la meilleure niche écologique et supplanter l'Autre [2]. Ainsi, la découverte des antibiotiques, par Sir Alexander Fleming, a été surtout la mise en évidence de la guerre biologique que se mènent bactéries et champignons depuis la nuit des temps. Dans ses boîtes de Petri, Fleming a observé la capacité d'un champignon, *Penicillium notatum*, à inhiber la croissance d'une bactérie du genre *Staphylococcus*. Il reproduisait alors les travaux d'un médecin militaire français, Ernest Duchesne, qui dans sa thèse soutenue à la faculté de médecine et de pharmacie de Lyon le 17 décembre 1897 décrivait déjà l'antagonisme entre moisissures et bactéries, avec un retentissement bien moindre que celui reçu par la découverte de Fleming.

Cette découverte allait ouvrir une période heureuse, l'âge d'or de l'antibiothérapie [3], avec les découvertes successives de nombreuses classes d'antibiotiques, qui auront fait espérer à certains la fin des infections, malgré les mots prémonitoires de Charles Nicolle, prix Nobel de physiologie ou médecine en 1928, sur l'apparition nécessaire de nouvelles maladies.

Ces différentes classes d'antibiotiques interfèrent avec les mécanismes de développement de la bactérie (synthèse de protéines, réPLICATION de l'ADN, transcription, synthèse de la paroi, métabolisme enzymatique). Néanmoins, telle Alice dans « De l'autre côté du miroir », ces découvertes ont été très rapidement assombries par l'apparition de résistances, et donc la nécessité de constamment innover pour conserver un statu quo. Cette course est devenue insoutenable par l'augmentation exponentielle du coût de développement de nouveaux antibiotiques et la difficulté à identifier de nouvelles molécules. Cela s'est traduit par un coût excessivement élevé pour les traitements innovants, qui est difficilement gérable pour les systèmes de santé, d'autant que les bactéries

développent bien plus vite de nouvelles résistances. De plus, les évaluations alarmantes de Santé Publique France et de l'OMS montrent la nécessité de développer de nouvelles stratégies pour lutter contre les bactéries, et leurs mécanismes de résistance [4].

Cette nécessité est renforcée par les dernières publications liées aux combats en Ukraine. Cette zone est historiquement réputée pour une forte prévalence de bactéries présentant des résistances à divers antibiotiques [5]. Cette forte prévalence est associée à un usage intensif d'antibiotiques en santé animale, qui a entraîné l'apparition de souches résistantes, qui auront transféré les gènes de résistance à des souches infectant l'humain. Les combats depuis 2022 ont rendu cette spécificité plus visible [6, 7], du fait de la complexité des évacuations de blessés depuis le front. L'omniprésence de drones, la non-maîtrise de la 3<sup>e</sup> dimension et l'intensité des combats qu'il faut parfois jusqu'à 24h pour qu'un blessé atteigne un hôpital de rôle 2. Les blessures sont alors colonisées par des bactéries, souvent présentes dans le sol ou transmises lors des premiers soins, telles *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*, avec des profils d'antibiorésistance préoccupants [8].

Ainsi, entre croissance inexorable des phénomènes d'antibiorésistance dans le Monde, pic lié aux combats en Ukraine et prise en compte des nouvelles technologies à même de développer des bactéries résistantes, il est nécessaire d'innover et de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques pour continuer à assurer la mission première du SSA, assurer le soutien médical des forces en tout temps, en tout lieu et en toutes circonstances. Le retour sur le devant de la scène de l'hypothèse de l'engagement majeur et de son corollaire de haute intensité, renforcent encore cette mission.

Au sein de l'IRBA, cette innovation passe par plusieurs orientations de recherche, visant d'une part à comprendre les mécanismes mis en place par les bactéries pour résister à différents antibiotiques, et d'autre part à étudier de nouveaux candidats thérapeutiques, en particulier les peptides antimicrobiens (PAM), mais également d'autres agents comme les bactériophages.

Nous évoquerons ainsi dans un premier temps les PAM (AMP en anglais). Ces peptides, donc des polymères d'acides aminés, peuvent être synthétisés par les différents règnes du vivant, bactéries, archées, insectes, champignons, et vertébrés (poissons, oiseaux ou mammifères). Ils font partie de la réponse immunitaire innée et sont de puissants antibiotiques à large spectre qui présentent un potentiel en tant que nouveaux agents thérapeutiques.

Ces PAM peuvent agir sur de nombreuses fonctions vitales des bactéries, un peu comme les antibiotiques (certains antibiotiques sont d'ailleurs des PAM, comme la colistine).

La Figure 1 présente différents mécanismes d'action des PAM, qui peuvent agresser la membrane, par divers mécanismes, bloquer des enzymes intracellulaires, abîmer l'ADN ou bloquer la synthèse protéique.

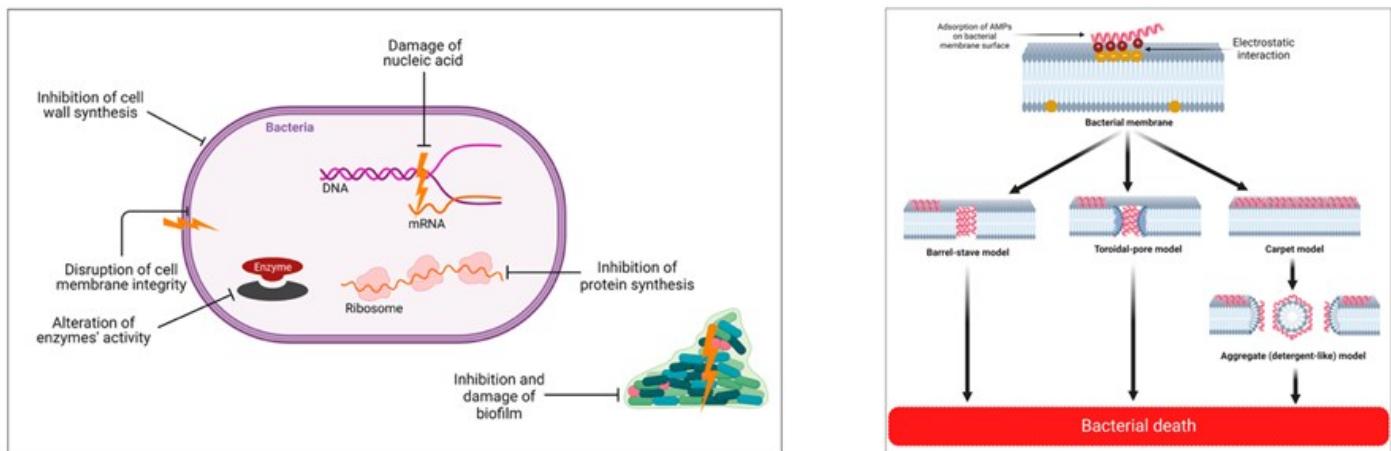


Figure 1 : principaux mécanismes d'action des peptides antimicrobiens, avec un détail sur les différents modes d'action membranaires.

Au sein de l'Unité de Bactériologie, nous avons développé un pipeline permettant de tester des molécules antibiotiques, dont les PAM, en caractérisant leur efficacité par mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI), de la concentration minimale bactéricide (CMB) et du temps de bactéricidie (Time Killing ou TK). Une fois des molécules efficaces identifiées, des tests sont réalisés sur un modèle alternatif au modèle murin, qui présente moins de contraintes, entraîne moins de coûts et permet des tests statistiques plus robustes. Ce modèle se base sur la larve du papillon *Galleria mellonella*, aussi connue sous le nom de fausse teigne de la cire ou teigne de la ruche, papillon qui parasite les ruches. Cette larve dispose d'un système immunitaire inné complexe, avec des versants cellulaires et humoraux, partageant des similarités de fonction avec le système immunitaire mammalien. Cela en fait ainsi un modèle de choix pour mener des tests sur de nombreuses individus avec la combinaison de traitements à dosage variable. Cette larve présente de plus l'intérêt de se mélaniser en cas d'infection, avec une intensité corrélée à l'avancement de l'infection (Figure 2). Cela facilite la détermination de l'efficacité du traitement, avec un simple contrôle visuel, ce qui est toujours appréciable dans un laboratoire de haute sécurité biologique.



Figure 2 : photographie de larves saines (à droite) et de larves infectées par *B. thailandensis* (à gauche).

Credit SANTE/ACASAN/IRBA/D.DNRBC/D.2MI/UBACT

Ce pipeline est actuellement mis en œuvre dans nos laboratoires sur plusieurs molécules. La première est la squalamine et ses dérivés, isolée d'un requin, *Squalus acanthias*, qui a démontré des propriétés de désorganisation de la membrane cellulaire bactérienne. Nous étudions l'effet synergique de cette molécule, et de ses dérivés, avec divers antibiotiques. Selon la classe d'antibiotiques, il est observé des effets synergiques ou

non, ce qui nous fait explorer les mécanismes sous-jacents d'action dans le métabolisme de la bactérie étudiée. Également issu du monde marin, nous nous intéressons à *Alvinella pompejana*, ver extrémophile qui vit au niveau des dorsales médio-océaniques. Ce ver a sa partie dorsale couverte de bactéries, dont la croissance est contrôlée par un peptide sécrété par le ver, l'alvinellacine.

Selon de premières expérimentations, ce PAM montre une certaine efficacité contre des bactéries souvent impliquées dans les blessures de guerre, comme *Acinetobacter baumanii* et *Pseudomonas aeruginosa*. Cette efficacité se maintiendrait sur des isolats de ces bactéries présentant un profil d'antibiorésistance élargi, ce qui rend cette molécule particulièrement intéressante pour nous. Un projet de recherche sera ainsi déposé en 2026 auprès de l'ANR. A l'interface de PAM naturels et de molécules de synthèse, nous sommes impliqués au sein d'un projet ANR (Madnart pour Mode d'Action Dual: Nouveaux Antimicrobiens ciblant la RéPLICATION et la Traduction) visant à caractériser une molécule hybride, associant un PrAMP (peptide de la famille des PAM riches en proline) et un peptide ciblant l'anneau  $\beta$  de réPLICATION, organelle indispensable à la division bactérienne (Figure 3).

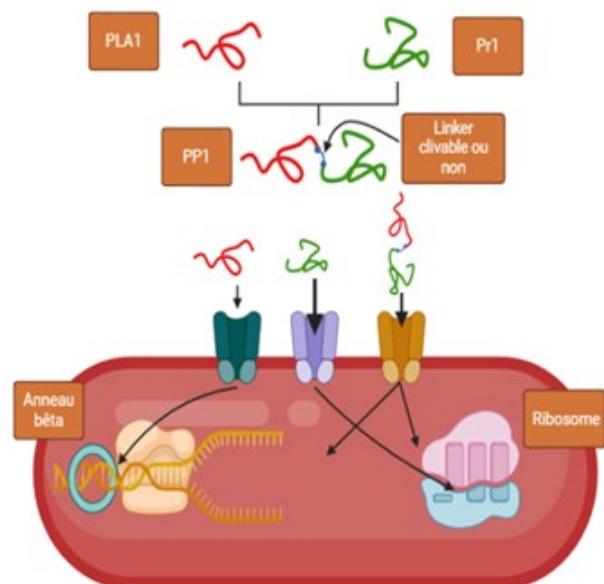


Figure 3 : mode d'action des peptides étudiés. PLA1 : peptide liant l'anneau  $\beta$  de réPLICATION ; Pr1 : PAM riche en proline ; PP1 : peptide bi-fonctionnel. Crédit SANTE/ACASAN/IRBA/D.DNRBC/D.2MI/UBACT

L'objectif de ce projet est de créer une molécule bifonctionnelle, capable de pénétrer la bactérie, de se séparer à l'intérieur du cytoplasme et ensuite de cibler deux organelles bactériens, l'anneau  $\beta$  et les mitochondries. La combinaison de deux cibles simultanées a pour objectif de limiter l'apparition de résistance à l'un des peptides. A l'heure actuelle, grâce à des résultats intermédiaires encourageants, les chimistes planchent sur une liaison labile uniquement à l'intérieur de la bactérie.

Bien d'autres molécules sont étudiées pour leurs potentielles propriétés antibactériennes, dont des inhibiteurs enzymatiques. Dans notre institut, nous explorons l'effet d'inhibiteurs du métabolisme lipidique commun aux bactéries et aux protistes, dont *Plasmodium falciparum*. De tels inhibiteurs pourraient être actifs contre certaines infections bactériennes, tout en luttant contre le paludisme. On peut également citer la clovibactine, molécule bloquant la synthèse du peptidoglycane et pour laquelle il n'a pas été décrit de tels inhibiteurs pourraient être actifs contre certaines infections bactériennes, tout en luttant contre le paludisme. On peut également citer la clovibactine, molécule bloquant la synthèse du peptidoglycane et pour laquelle il n'a pas été décrit de résistance. Enfin, l'un des derniers antibiotiques commercialisés, le cefiderocol, est un cheval de Troie, combinant un sidérophore, activement importé dans la bactérie par des transporteurs membranaires du Fer, et une céphalosporine résistante à une gamme étendue de bétalactamases [9].

Toutes ces recherches et innovations sont nécessaires au regard de la montée globale de l'antibiorésistance, et des taux de résistance extrêmement élevés observés chez les blessés de guerre ukrainiens [6]. Il est également pertinent de comprendre les mécanismes mis en œuvre par les bactéries pour développer des résistances, et ainsi être en mesure de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques. La croissance exponentielle de nos connaissances en génomique, transcriptomique et autres sciences omiques nourrit la bio-informatique intégrative qui permet de combiner toutes ces disciplines omiques et de nous offrir une vision inégalée sur le fonctionnement des organismes vivants, et donc des bactéries. La convergence des outils d'IA et la biologie de synthèse offre également de nouvelles opportunités quant à l'invention de nouvelles contre-mesures médicales [10, 11], ou la ressuscitation de solutions anciennes. En effet, il est maintenant relativement facile de modifier des bactériophages, virus ciblant les bactéries. Ces bactériophages, ou phages, ont été décrits en 1919 par Félix d'Herelle à l'Institut Pasteur, pour le traitement d'infections bactériennes. Oubliés en Occident suite à l'âge d'or des antibiotiques, ils avaient continué à être utilisés en URSS, en particulier en Géorgie. Il est maintenant possible d'analyser, à partir de la génomique bactérienne, les cibles possibles de ces phages et d'introduire dans le génome du phage les gènes codant pour ces cibles [12]. La combinaison de plusieurs phages, leur association avec des antibiotiques [13], sont déjà des solutions thérapeutiques utilisées en dernier recours dans certains

hôpitaux français, à titre compassionnel.

Il reste donc de nombreuses pistes thérapeutiques à explorer, de nouvelles molécules à tester, des virus à modifier, mais l'axe d'effort majeur doit rester la recherche sur les vaccins, qui sont sans doute les meilleures contre-mesures imaginables pour lutter contre le péril infectieux. L'OMS le rappelle régulièrement, et encore très fortement dans son dernier rapport en 2024 [14].

PC (COL) Olivier Gorgé

PharmD, PhD. Chef du Département Microbiologie et Maladies Infectieuses. Directeur du CNR-LE Charbon. IRBA. Mail : olivier.gorge@intradef.gouv.fr

## Notes

1. Wan, F., et al., *Deep-learning-enabled antibiotic discovery through molecular de-extinction*. Nat Biomed Eng, 2024. **8**(7) : p. 854-871.
2. Agudo, R. and M.P. Reche, *Revealing antibiotic resistance's ancient roots: insights from pristine ecosystems*. Front Microbiol, 2024. **15** : p. 1445155.
3. Gould, K., *Antibiotics: from prehistory to the present day*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(3) : p. 572-5.
4. Rawson, T.M., L.S. Moore, and M. Lamorde, *Addressing the challenge of antimicrobial resistance*. Commun Med (Lond), 2025. **5**(1) : p. 67.
5. Kumar, M., et al., *Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Anti-biotic Resistance: A Review*. Front Microbiol, 2021. **12** : p. 609459.
6. Ljungquist, O., et al., *Pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from Ukrainian war victims are hypervirulent*. J Infect, 2024. **89**(6) : p. 106312.
7. Loban, G., et al., *War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance*. Ir J Med Sci, 2023. **192**(6) : p. 2905-2907.
8. Rojas, L.J., et al., *The price of WAR: AMR*. JAC Antimicrob Resist, 2025. **7**(3) : p. dlaf083.
9. Domingues, S., et al., *An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms*. Life (Basel), 2023. **13**(7).
10. Melo, M.C.R., J. Maasch, and C. de la Fuente-Nunez, *Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence*. Commun Biol, 2021. **4**(1) : p. 1050.
11. Wan, F., et al., *Machine learning for antimicrobial peptide identification and design*. Nat Rev Bioeng, 2024. **2**(5) : p. 392-407.
12. King, S.H., et al., *Generative design of novel bacteriophages with genome language models*. bioRxiv, 2025.
13. Kim, M.K., et al., *A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections*. Nat Commun, 2024. **15**(1) : p. 9987.
14. Hasso-Agopsowicz, M., et al., *Identifying WHO global priority endemic pathogens for vaccine research and development (R&D) using multi-criteria decision analysis (MCDA): an objective of the Immunization Agenda 2030*. EBioMedicine, 2024. **110** : p. 105424.

## Histoire des antibiotiques à travers la publicité (1945-1965).

L'histoire générale des antibiotiques et de leur découverte est bien connue. Après la guerre de 1945 et la diffusion effective de ces nouveaux produits anti-infectieux, les entreprises pharmaceutiques ont été amenées à proposer en France très rapidement différentes versions et différents antibiotiques au fur et à mesure de leur découverte et des capacités de production mises en place. La publicité pharmaceutique dont on va voir quelques exemples (non exhaustif) des vingt premières années montre les principales évolutions sur cette période où patients, médecins, pharmaciens et industriels se sont passionnés pour cette toute nouvelle approche de la thérapeutique anti-infectieuse. La plupart des journaux professionnels de l'époque sont porteurs des publicités des entreprises pharmaceutiques.

Avant 1947, on ne trouve pas de publicités venant des laboratoires pharmaceutiques. Cela s'explique facilement par le fait que les antibiotiques de 1945 à fin 1946 restent rares et peu disponibles pour une prescription par des médecins généralistes et non disponibles en pharmacie d'officine. La production industrielle française a également été assez longue à se mettre en place.

En revanche, à partir de 1947, un certain nombre de produits deviennent plus accessibles. On trouve par exemple, en janvier 1947, une publicité pour la Pénicilline G de Rhône-Poulenc commercialisé par SPECIA sous le nom de Spécilline G, publicités qui se poursuivront les années suivantes.

Le Moniteur, en avril 1948, fait la liste des nouveaux produits depuis janvier de la même année. On y trouve la Pénicilline G de Roussel-Schenley, la Solutricine (tyrothricine) et la tyrothricine pommade de Roger Bellon, et plusieurs produits SPECIA : Specilline G, Specilline Retard, Specilline Subtosan.

On peut déjà constater plusieurs caractéristiques dans ces produits nouveaux : il n'y a pas encore d'association avec d'autres principes actifs, d'une part, et on cherche déjà à améliorer l'efficacité de la pénicilline par une formulation retard. Roger Bellon introduit une **pommade** de tyrothricine, premier produit pour la voie cutanée en 1948.

Mais la publicité est encore rare. On peut voir à nouveau celle sur la Pénicilline G de Spécia dans le Bulletin des pharmaciens de réserve de novembre 1948. Bien que la Pénicilline Roussel soit lancée en 1948, la première publicité de Roussel date de 1950. Le laboratoire de Chimiothérapie a en effet constaté une baisse des ventes fin 1949 et décide de lancer une campagne de publicité importante.

En décembre 1948, une publicité vante les mérites de la Pénicilline G Retard de Desmousseaux et Grand. En janvier 1949, le Moniteur évoque les « découvertes et innovations », parmi lesquelles figurent la streptomycine, mais sans publicité associée.

Les publicités sont également rares en 1949 : le

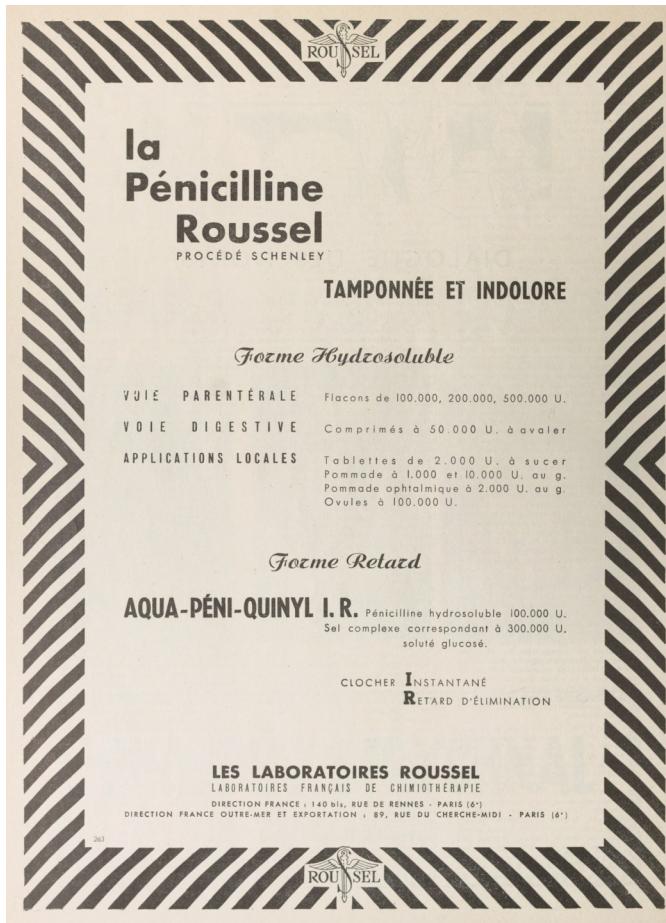
laboratoire Chibret sort une pommade pénicilline dermatologique et ophtalmique, Desmousseaux poursuit sa campagne sur la Pénicilline G retard, Sarbach réalise des publicités sur leur pommade à la pénicilline (dermique, ophtalmique et nasale), SPECIA en fait de son côté sur la Spécilline Subtosan, la forme retard de la Pénicilline G.

Le Moniteur des pharmaciens fait régulièrement le point des nouveautés au cours de 1949. Un premier article est publié en janvier 1949 et traite de la streptomycine « dont l'emploi en 1948 s'est extraordinairement développé en France », très utile dans la tuberculose mais non sans effets secondaires. On parle aussi déjà d'antibiorésistance.

Deux autres articles du Moniteur paraissent en décembre 1949. Le premier dresse la liste des nouveaux antibiotiques au stade quasi-expérimental : Auréomycine, Choromycétine, Bacitracine, Polymixine ou Aérosporine, et Tomatine. Le deuxième article s'intéresse aux améliorations dans la thérapeutique de la pénicilline et de la streptomycine, avec plusieurs formes nouvelles : le P.S.P. (pénicilline dissoute dans un solvant P), P.G.Q. (sel organique de pénicilline en suspension huileuse), la Flocilline (pénicilline retard avec addition de procaïne), la Caronamide (pénicilline à action renforcée par diminution de son excretion tubulaire), La pénicillinothérapie par voie orale chez le nourrisson, l'usage de pénicilline par voie rectale ou vaginale et la « pénicillinothérapie discontinue » avec seulement une ou deux injections par jour au lieu d'une injection toutes les 3 heures. La première publicité sur l'Aurémoycine de Specia sort en 1951.



Peu de nouveautés sont mentionnées par le Moniteur entre 1950 et 1952 : Les tablettes de tyrothricine-chlorophylle-butoforme du laboratoire Apiol en 1951 et la pommade tri-antibiotique (pénicilline, streptomycine et auréomycine) de Chibret en 1952. En revanche, le Moniteur fait un point sur les fabrications d'antibiotiques en France en octobre 1951. L'auteur indique que la principale forme d'antibiotique est la pénicilline G, les autres formes (F, dihydropénicilline, X et K) étant d'extraction plus difficile. Mais le bilan des découvertes depuis 1944 est quand même impressionnant !



Il signale également que la production est devenue très importante en France et que les exportations de pénicilline sont désormais possibles (1.5 milliards de francs en 1950). Il en est de même pour la streptomycine (1.1 milliards de francs exportés en 1950). Et l'auteur souligne que « l'avenir de l'antibiothérapie paraît résider dans l'association bien choisie et non à la manière d'un cocktail des différents antibiotiques ». Il cite les associations pénicilline-streptomycine, néomycine-bacitracine ou encore chloromycine-auréomycine.

Effectivement, c'est à partir des années 1952/53 que vont se développer ces associations et les publicités associées. Dans un premier temps, comme nous l'avons vu, on voit apparaître des mélanges d'antibiotiques, puis des mélanges d'antibiotiques et de sulfamides. Le laboratoire du Gomenol sort également en 1953 une association entre Gomenol et pénicilline.

Quelques années plus tard, Le Brun commence à sortir sa fameuse Eucalyptine-Pénicilline et les très nombreuses publicités associées. Le calendrier de 1953

est illustré par Peynet et celui de 1954 par Bellus. À partir de cette date, on voit apparaître de plus en plus des séries de publicités à thème envoyées directement aux médecins.

Diamant sort la Bacitracine et sa publicité en 1955. En 1955 également, c'est Rhône-Poulenc qui sort la Rovamycine (Spiramycine) et la Panstrilline, un mélange de pénicilline G, pénicilline retard et streptomycine. À cette occasion il sort deux séries de publicités, une sur les monuments et temples chinois et l'autre intitulé « Atlas des instruments de chirurgie anciens ».

En 1956/57, de nouvelles publicités apparaissent sur la Tétracycline Delagrange, l'Erythromycine Roussel et le Chloramphénicol Sarbach.

C'est aussi en 1957 qu'est commercialisé la pénicilline V Oracilline par Théraplix et par le laboratoire Salvoxyl. Avec l'isolement du noyau actif de la pénicilline, l'acide 6 aminopénicillanique (6 APA) cette année 1957, c'est le point de départ d'un grand nombre de nouvelles pénicillines. C'est en 1959 que Diamant associe Néomycine avec l'hydrocortisone. Elle sort en 1965 une série de publicité sur le thème des bateaux. La même année 1959, Diamant sort une association nouvelle : l'Hexacycline, qui associe tétracycline et hexamétaphosphate de sodium.

En 1960, la méthicilline, tête de file des pénicillines M qui ouvre la voie à d'autres pénicillines hémisynthétiques de type M comme l'oxycilline (Bristopen, 1961) et la cloxacilline (Orbenine, 1962). L'année suivante, en 1961, Clin-Comar fait de la publicité pour une combinaison d'antibiotiques, la Bioclinocilline constituée de deux formes de pénicilline, pénicilline G retard et pénicilline sodique. La même année 1961, c'est la commercialisation de l'ampicilline, la première aminopénicilline. En 1962, Pfizer-Clin propose la Terramycine associée à l'hydrocortisone. Roussel lance la même année le mélange Propiocine/trisulfazine. Et en 1964, l'entreprise réalise une série de publicités pour la Propiocine illustrée par l'histoire des jouets.

Toujours en 1965, Roussel sort un mélange tifomycine / propiocine dont la publicité est illustrée par une série de drapeaux. (la tifomycine était déjà commercialisée en 1960)

Dans la même période, le laboratoire Léo met en avant deux pommades, la Fucidine et la Fucitralone, cette dernière étant une combinaison de fusidate de sodium, de tétracycline et de delta-hydrocortisone. Toujours la même année, Roussel associe la Soframycine à la naphtazoline ou à l'hydrocortisone.

Toujours dans les années 1965-66, le laboratoire Lepetit commercialise la Vulcacycline, un mélange de tétracycline, de dihydronovobiocine, « l'antibiotique du praticien ». Vingt ans sont déjà passés depuis les premières productions et commercialisations de la pénicilline en France.

La même année 1966, c'est Théraplix qui met en avant la Kanamylone (kanamycine)

Et Roger Bellon met en avant la même année la Colimycine-Pénicilline, « l'assurance tout risque de l'antibiothérapie ». La colimycine avait été commercialisé en 1960.

SERVIER en 1966 réalise une série de publicité pour LOCABIOTAL, une association d'un antibiotique et d'un anti-inflammatoire. Roussel met en avant la Rubitracine, un mélange de tétracycline et d'erythromycine, associée à une série sur les pots de pharmacie. Diamant, en 1967, réalise une publicité pour l'Unicilline, un mélange de pénicilline et de streptomycine.

On retrouve la Rubitracine Roussel en 1967 avec l'histoire des drapeaux

Mais l'histoire des antibiotiques ne s'arrêtera pas là. Les années suivantes vont voir se développer plusieurs nouvelles familles d'amino-pénicilline (Commercialisation de l'amoxicilline en (1972), Céphalosporines (1964), Carboxy-pénicillines (1967), Uréido-pénicillines (1970), Amidino-pénicillines (1972) etc.

On peut voir qu'avec tous ces produits nouveaux sur quelques années, le paysage de l'antibiothérapie a considérablement évolué au cours des 20 premières années. Les voies d'administration se sont également diversifiées.

Mais également la publicité, timide et triste à ce début qui devient progressivement colorée et illustrée.

On voit également que le nombre d'entreprises commercialisant ces produits a énormément augmentée en quelques années et de plus en plus d'investissements se font sur cette classe thérapeutique dans ces 20 premières années, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui !

Bruno Bonnemain  
3 rue Deslandes 77500 Chelles  
[bruno.bonnemain@wanadoo.fr](mailto:bruno.bonnemain@wanadoo.fr)  
© Ikonographie : collection de l'auteur

Publicité Pénicilline Sarbach, novembre 1949

*Confrères,*

DONNEZ UN CONSEIL *Sérieux!*

**POMMADE-PÉNICILLINE**

**SARBACH**

STABLE → PROCÉDÉ RAY - BAC ← RETARD

VISA N° 2.304 - 8.282

**3 Formes**

EN TUBES STÉRILISÉS, SOUDÉS ET OPERCULÉS

**DERMIQUE :** Impétigo, Prurits, Sycosis, Furoncles, Anthrax, Plaies infectées, Panaris, Erythèmes, Vaginites, etc...

**OPHTALMIQUE :** Dacryocystites, Chalazions, etc...

**NASALE.O.R.L. :** Rhinites, Sinusites, Dermatoses vestibulaires, Affections de l'oreille, etc...

FABRICATION SPÉCIALE EN MILIEU RIGOUREUSEMENT STÉRILE

**CONDITIONS SPÉCIALES PUBLICITAIRES**  
PAR 25 - 50 ET 100 TUBES

**LABORATOIRES SARBACH**  
CHATILLON-sur-CHALARONNE (AIN) - Tél. 24

## Association des amis du musée du Service de santé des armées

L'Association des amis du musée du Service de santé des armées (AAMSSA), créée le 2 août 1989, a pour principal objectif d'accroître le rayonnement du patrimoine historique et culturel constitué par l'ensemble des collections détenues par le musée du Service de santé des armées (SSA).

L'association développe la connaissance de l'histoire, des actions et de la mémoire du SSA. L'AAMSSA constitue ainsi un des pôles mémoriels du Service de santé des armées.

L'AAMSSA organise des conférences sous l'égide de son Comité d'histoire, des colloques et participe à des expositions. Chaque année, l'AAMSSA décerne le « Prix d'histoire de la médecine aux armées » à un auteur d'un ouvrage sur l'histoire de la médecine militaire.

Elle est l'éditeur de la revue *Asklépios*, référencée à la Bibliothèque nationale de France, et disponible sur le site internet de l'association un an après sa publication.

Site internet : [www.aamssa.fr](http://www.aamssa.fr) - courriel : [aamssa@gmail.com](mailto:aamssa@gmail.com)



## Société d'Histoire de la Pharmacie

La Société d'Histoire de la Pharmacie a été créée le 1er février 1913. Elle est reconnue d'utilité publique depuis le 1er juillet 1966. Trois séances par an sont organisées à Paris où sont présentées des communications sur des sujets en relation avec l'histoire de la pharmacie et des médicaments.

Les conférences ont lieu dans la Salle des Actes de la Faculté de Pharmacie et peuvent être suivies en visioconférence. Une séance délocalisée en province ou à l'étranger est organisée chaque année.

La publication d'une revue trimestrielle, la *Revue d'histoire de la pharmacie*, paraît depuis 1913 et constitue une source d'informations incontournables. Elle est référencée sur Medline et est disponible sur Internet cinq ans après publication, via le portail Persée.

Un site internet <http://www.shp-asso.org/> donne accès à de nombreuses informations ainsi que des expositions virtuelles. Elle organise des expositions qui ont pour mission d'être présentées dans toute la France. Elle finance un prix de thèse en collaboration avec l'Académie de pharmacie et assiste des étudiants qui réalisent des thèses.

Elle est mécène d'actions de conservation du patrimoine pharmaceutique et participe à l'enseignement du DU d'histoire de la pharmacie.

Site internet : [www.shp-asso.org](http://www.shp-asso.org) - courriel : [andrefro47@yahoo.fr](mailto:andrefro47@yahoo.fr)

# **ASSOCIATION DES AMIS DU MUSÉE DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES**

1, place Alphonse Laveran, 75005 Paris  
[aamssa@gmail.com](mailto:aamssa@gmail.com) - [www.aamssa.fr](http://www.aamssa.fr)

## **Assemblée générale portant sur l'exercice 2025**

**Mercredi 14 janvier 2026 à 14h30**

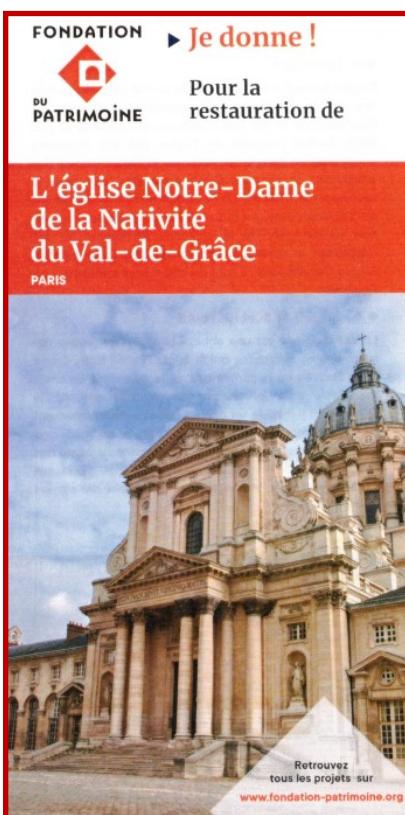
**École du Val-de-Grâce  
Amphithéâtre Rouvillois**

L'assemblée générale sera suivie à 16 heures d'une conférence

**Jean-Baptiste Savigny  
Chirurgien de la Marine  
Rescapé du radeau de la Méduse**

Par le MGI (2s) Olivier FARRET, Président de l'AAMSSA

Gestes barrières dans l'enceinte de l'établissement et de l'amphithéâtre  
Se munir d'une pièce d'identité en raison des mesures de sécurité



[https://www.fondation-patrimoine.org/les-projets/  
eglise-notre-dame-de-la-nativite-du-val-de-grace](https://www.fondation-patrimoine.org/les-projets/eglise-notre-dame-de-la-nativite-du-val-de-grace)

Au **15 novembre 2025**, près de **168 360€** de dons  
couvrent **33%** du montant de la souscription de **500 000€**