

Marika Blondel-Mégrelis (CNRS-IHPST)

L'enseignement de la matière médicale et l'industrie pharmaceutique entre les deux guerres

Au début du 20^e siècle, les laboratoires Houdé se sont déjà constitués en un réel établissement industriel. Cinquante-deux spécialités Houdé sont disponibles, vendues en France, mais aussi exportées dans vingt pays dont l'Espagne, le Portugal, l'Angleterre, les Etats-Unis...

La réussite de la maison, créée par Alfred Houdé (pharmacien de 1^{ère} classe en 1880) et initialement installée dans la Pharmacie Vée, rue du Faubourg Saint Denis est un cas typique de cheminement de l'officine au laboratoire pharmaceutique. Elle conjugue d'une façon exemplaire des activités de réalisation industrielle et d'exploitation commerciale, de recherches actives en chimie végétale. Il a mis, pour la première fois, à la disposition du corps médical un alcaloïde, la colchicine⁽¹⁾, sous forme de granules titrés à 1 mg, sous sa garantie personnelle (forme sèche, stable et titrée qui remplace avantageusement les teintures, vins, élixirs et gouttes, plus ou moins stables, confectionnés à partir de plantes à teneur variable en principes actifs) et la comptabilité de son officine fait état de ventes impressionnantes. A tel point qu'il doit rapidement passer à une installation plus importante. En même temps il se livre à des recherches de nature pharmacodynamique sur la spartéine, se livre à des études chimiques sur les alcaloïdes, fonde la "Revue thérapeutique des alcaloïdes"⁽²⁾ qui paraît en édition française, espagnole et italienne et publie, avec le Docteur Laborde, *La colchique et la colchicine* (1887) où il traite

"de l'étude botanique, de l'histoire naturelle et de la matière médicale du colchique, de l'étude chimique de la colchicine cristallisée, de l'étude pharmacologique de cet alcaloïde, des actions physiologiques, toxicologiques et thérapeutiques de la colchicine ; et fait une étude comparative de son procédé d'extraction Houdé"⁽³⁾.

Mais, de plus, il se livre à un essai de classification des plantes sur des *critères chimiques* et non plus seulement morphologiques, sexuels, embryologiques, et confirme, par la mise en évidence d'analogies chimiques et toxicologiques les analogies botaniques que Planchon avait révélées entre l'hermodacte et le colchicum⁽⁴⁾. En 1910, lorsqu'ils sont transférés rue Dieu (qui restera le siège social jusqu'en 1967), les laboratoires Houdé sont à la fois :

- de dignes et fidèles héritiers d'une tradition pharmaceutique française bien classique, qui s'approvisionne, et contrôle son approvisionnement en matières premières du règne végétal⁽⁵⁾ puis extrait, fractionne et sépare, enfin prépare et met en forme, afin de fournir des médicaments stables et titrés sous sa responsabilité. La réputation

accordée aux Français pour leur "amour du fini", les "beaux produits bien présentés", et que M. Haller rappellera dans son *Rapport* sur l'Exposition de 1900, est bien sauvegardée.

- des pionniers de l'industrie pharmaceutique moderne puisque, outre ses Travaux et Mémoires, Alfred Houdé mettra à profit ses voyages en Angleterre, Espagne et Russie lors de Congrès scientifiques, pour étudier les procédés industriels et commerciaux utilisés en Europe; à l'aube des années 1920, les laboratoires Houdé sont fort prospères et l'on voit figurer sur la liste des produits pharmaceutiques Houdé aussi bien la Colchicine que la Stovaine, l'Ars. d'Antimoine que l'Antipyrine

L'affaire restera familiale, avec le gendre et le petit fils, pharmaciens⁽⁶⁾ qui sauront s'entourer d'administrateur, d'ingénieur chimiste et pharmaciens, et gardera son esprit d'ouverture et d'*innovation* puisque Jean Delourme-Houdé créera, à la fin de la guerre, un véritable laboratoire de recherches à la tête duquel on appellera J.P. Fourneau. J.P. Fourneau vient de quitter l'Institut Pasteur ; il est Docteur en Sciences Physiques (les premiers antihistaminiques de synthèse) ; élève de son père et initié à la pharmacologie avec D. Bovet.

Ainsi vont s'étendre les spécialités pharmaceutiques, toujours à base de substances naturelles d'origine végétale⁽⁷⁾ ; et l'on va s'orienter vers l'hémi-synthèse puis la synthèse des alcaloïdes⁽⁸⁾ (aucune synthèse de la colchicine ne s'avérant d'ailleurs suffisamment rentable pour concurrencer sérieusement son extraction)⁽⁹⁾. Or les plantes sont le domaine d'Emile Perrot, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, et qui demande et obtient, mais en 1935, que la dénomination de sa chaire d'"Histoire Naturelle des drogues simples d'origine végétale"⁽¹⁰⁾ s'enrichisse de la mention "et notions de pharmacodynamie". Nourri de botanique, Em. Perrot avait cependant envisagé la "Matière Médicale" sous des points de vue nouveau : géographie, économie⁽¹¹⁾. Mais dans son gros ouvrage de 1943 où il déclare très fermement que la classification des drogues à préférer, désormais, *doit* reposer sur des données pharmaco-dynamiques -qui *devrait* remplacer la classification botanique. Mais, dans cet enseignement, "tout est à créer malgré les efforts déjà tentés" ; et il reste encore, quant à lui, dans le cadre très classique, délivrant ici : l'expérience de 35 ans de professorat ; le produit des contacts avec les pharmaciens, chefs d'industrie, directeurs de nombreux laboratoires ; son expérience de directeur du Musée des drogues simples de la Faculté ; le fruit de ses nombreuses missions dans les régions tropicales et sub-tropicales. Regnier, le jeune collègue auquel il a confié la rédaction de l'important chapitre Eléments de pharmacodynamie, définit un domaine spécifiquement pharmaceutique, différent du domaine médical : l'étude des modes d'action des drogues. Le pharmacien doit préférer la classification pharmacodynamique, même à la classification pharmacochimique (d'après la nature du principe actif) et à la classification thérapeutique. Connaître l'action d'un médicament, certes tout aussi bien que le médecin, mais connaître mieux que lui les raisons de cette action : les actions physiologiques médicamenteuses sont les faits primordiaux de la Matière Médicale : le pharmacien doit pouvoir mettre à la disposition de son collaborateur dans l'art de guérir, des médicaments spécialement choisis, préparés, vérifiés dans leur activité, actifs et le restant sous les diverses formes qu'exige la thérapeutique et dans les diverses conditions de leur emploi

Quant à la Matière Médicale il convient de la considérer, et Perrot y insiste, dans son sens le plus large, désormais : tous les produits destinés à la thérapeutique, quelles qu'en soient les origines, aussi bien les drogues naturelles (végétales et animales) que les substances créées de toute pièce par le chimiste. "En abandonnant l'étude des Cantharides, des Cochenilles, des Sangsues, du Musc ou du miel, les professeurs du

début de ce siècle" ont abandonné, en fait l'immense domaine des hormones et des produits opothérapiques, celui de l'immunothérapie, et une bonne partie du domaine des vitamines⁽¹²⁾. C'est justement à l'occasion d'une visite à la collection des simples de l'Hôpital du Midi, afin de se mettre en mesure de reconnaître certaines "vieilles de la Matière dite Médicale", pour l'examen de validation de stage, que se rencontrent Marc Tiffeneau et Ernest Fourneau : stage d'une durée de trois ans, effectué avant les études de pharmacie proprement dites, et qui devait familiariser le futur pharmacien au fonctionnement de l'officine. Tous deux suivront les cours de Béhal, à l'Ecole de Pharmacie, qui dispense, en marge des cours officiels, un cours libre de Chimie organique basé sur la théorie atomique et le système de notation en rupture avec celui des équivalents. C'est là, semble-t-il, dans ce petit public enthousiaste, que se nouèrent relations et amitiés⁽¹³⁾. Tous deux créeront, en 1903, ce groupement de jeunes chimistes qu'ils nommèrent Molécule (après les 3 années, déterminantes pour son orientation ultérieure, que Fourneau passa en Allemagne aux laboratoires de Emil Fischer, Gattermann, Curtius et surtout Willstätter) et où l'ancien public de Béhal se grossit de Delépine, Henri Masson... C'est ce noyau qui permettra de donner un nouvel élan à la Société Chimique de France, après la guerre de 1914, société dont Fourneau était membre depuis 1895 et Tiffeneau depuis 1897 et dont Fourneau acceptera le Secrétariat général de 1919 à 1932⁽¹⁴⁾. Or, aux réunions de ce groupe Molécule, ne tardèrent pas à être entraînés des industriels, et en particulier Camille Poulenc (Fourneau avait accepté en 1903, un poste de directeur du Laboratoire de Recherches pharmaceutiques créé à Ivry par les frères Poulenc. Il y restera jusqu'en 1911 où il entre à l'Institut Pasteur) ; et Raymond Delange qui deviendra Directeur technique et administrateur des Etablissements De Laire (matières odorantes) chez qui Tiffeneau était entré à peu près aussi à la même époque. Une collaboration entre chimistes est ainsi établie sur les bases de l'amitié -Fourneau y insistera- et un échange, une sorte de "concours réciproque", est inauguré entre l'industrie et les laboratoires scientifiques qui sera un modèle et donnera maint exemple de sa fécondité. Pour l'heure, les industriels pouvaient suivre de très près le développement de la science chimique, et la Société Chimique recevait une aide efficace sous forme de subsides plus ou moins voilés⁽¹⁵⁾.

Chimie et Pharmacie sont donc étroitement imbriquées au début du siècle, mais aussi recherche et exploitation industrielle : on cite l'exemple de Fourneau quittant la recherche pour l'industrie, puis à nouveau l'industrie pour l'Institut Pasteur, toujours soucieux de la promotion industrielle de la France, persuadé qu'elle peut faire au moins aussi bien que l'Allemagne, prononçant notamment ce discours à la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale (en 1915) : Sur l'industrie des produits pharmaceutiques et sur les moyens d'en assurer le développement en France. Fourneau, qui réalisa la première préparation industrielle d'un magnésien -application directe et quasi immédiate de la réaction de Grignard- en même temps qu'il concrétisa sur le plan industriel sa découverte de la Stovaïne, très peu après 1904. Il faut dire que c'était chez les frères Poulenc. Saluant la Société Chimique de France, réunie en Assemblée Générale pour entendre sa conférence sur la thyroxine et les autres hormones, le 21 mai 1930, le Professeur Barger, de l'Université d'Edimbourg, rappelle que, en France, ce sont surtout des questions de chimie thérapeutique qui ont occupé les chimistes. L'étude de la pharmacie, ajoute-t-il, y a toujours eu une base scientifique et les pharmaciens français sont de bien meilleurs chimistes que leurs confrères allemands ou anglais... Et il boit aux progrès de la chimie organique cultivée par Gerhardt, Laurent, Dumas, Berthelot !⁽¹⁶⁾.

Enseignement reçu certes, mais aussi enseignement et formation à leur tour donnés : Tiffeneau effectue les Travaux pratiques de 1895 à 1900 à la Faculté de Pharmacie, puis il est agrégé de Pharmacodynamie à la Faculté de Médecine de 1910 à 1924 et enfin professeur de pharmacologie à partir de 1925 (Faculté de Médecine), avec un passage en Faculté des Sciences (professeur de Chimie à P.C.N. de 1924 à 1926)⁽¹⁷⁾. Sans parler de l'immense résonance qu'a pu avoir son Abrégé de Pharmacologie (1er éd. 1926, réédité au moins 6 fois jusqu'en 1946) cité pour référence, absolument partout. Cet ouvrage, destiné aux étudiants en médecine de 4e ou 5e année qui préparent l'examen de pharmacologie, et qui comprend deux parties : l'une la plus importante consacrée à l'étude de la Matière Médicale (c'est-à-dire à la description des espèces médicinales, classées d'après leur principal effet physiologique ou thérapeutique) ; l'autre, réservée à la pharmacologie proprement dite (c'est-à-dire à l'étude des formes galéniques sous lesquelles ces drogues ou espèces médicinales doivent être administrées aux malades). Ainsi Perrot demande au jeune Régnier d'exposer un essai de classification pharmacodynamique "pour les pharmaciens et les étudiants de notre Faculté, comme l'a fait le Professeur Tiffeneau pour l'enseignement médical"⁽¹⁸⁾. Quant à Fourneau, nommé dès 1911 à la tête du laboratoire de chimie thérapeutique (appelé par Roux), il eut une importance décisive sur la formation des chercheurs dont il sut s'entourer. Entre autres M. et Mme Trefouël à partir de 1921, qui travailleront sur les dérivés de l'arsenic pentavalent⁽¹⁹⁾ ; Mle Benoît à partir de 1924 ; Mme de Lestrangle-Trévisse à partir de 1926, M. Bovet à partir de 1931, puis M. Nitti mort prématurément. Son ouvrage de 1921 Préparation des Médicaments organiques a été un très grand classique sur la matière, cité, utilisé, et traduit en espagnol dès sa parution, puis en anglais, en allemand et en russe. Toute sa vie, Fourneau s'est montré particulièrement préoccupé des problèmes d'Enseignement et même concerné par une réforme de l'enseignement secondaire, conscient de l'importance et de la nécessité, dès 1915, d'une "refonte complète de notre enseignement supérieur et technique... et de quelques changements dans nos moeurs⁽²⁰⁾ !". La France renferme les meilleurs éléments pour lutter contre l'Allemagne sur le terrain scientifique et industriel, dit-il, le tout est de bien les utiliser⁽²¹⁾. Dans la conférence faite devant la Société d'encouragement pour l'industrie Nationale, il fait un certain nombre de suggestions :

1) Entre le chimiste et l'ouvrier, il n'y a pour ainsi dire pas d'intermédiaire. Fourneau préconise des Cours à l'usine, non des cours généraux qu'on assénerait à des jeunes gens, ouvriers à l'usine, fatigués après neuf ou dix heures de labeur fatigant, et qui ne pourraient, au mieux, avoir une incidence que sur la "culture d'ensemble" ; mais un apprentissage méthodique à un ouvrier devant se livrer à des travaux délicats et variés. Créer une élite ouvrière aurait, en outre, l'avantage de développer "le patriotisme commercial"... Il ne faut pas oublier qu'une des grandes forces de l'Allemagne provient de son organisation supérieur du travail !

2) Tous les remèdes destinés à favoriser l'industrie seront inefficaces tant qu'on n'aura pas tout fait pour donner aux études scientifiques les moyens de produire leur plein effet.

Fourneau milite pour une connaissance approfondie de la Chimie théorique, la science pure si vous voulez, qui est la compagne inséparable, la soeur aînée de l'industrie chimique : il rêve d'un Institut de Chimie pure, bâti au milieu des arbres et des fleurs, groupant sous une direction toujours présente, des spécialistes bien payés (sic) et qui pourrait attirer des jeunes gens riches⁽²²⁾.

La chimie détaillée des alcaloïdes n'est pas enseignée, pas plus que celle des terpènes, pas plus que celle des matières colorantes et odorantes, pas plus qu'il n'y a un

enseignement sur les grands problèmes techniques et scientifiques modernes. En dehors du domaine de la science pure, il est convaincu qu'il faut développer le goût des études biologiques à l'école de Pharmacie et à l'école de Médecine. Fourneau part de la constatation que l'école de pharmacie, pépinière des chimistes, n'a engendré presque aucune découverte thérapeutique moderne. Il faut y orienter les recherches vers les phénomènes de la vie et la thérapeutique. Importance, aussi, de l'organisation de la Recherche. Fourneau ne cessera de plaider en faveur d'une direction centrale de la recherche, qui ne ferait pas que coordonner mais aussi orienter : l'oeuvre doit être commune. Prenant toujours l'exemple des chimistes allemands dont le succès des travaux vint, en partie d'une "forte organisation des recherches"⁽²³⁾, il s'élève contre le morcellement des petits laboratoires, contre le gaspillage des efforts, l'inconfort des installations disgracieuses.

La complémentarité des travaux permet une collaboration de compétences et de matériels : Fourneau se souviendra toujours des excellentes conditions qu'il avait trouvées, à son arrivée à l'Institut Pasteur où, à côté du laboratoire de chimie thérapeutique, se trouvaient "d'autres services dirigés par des hommes éminents, Mesnil, Laveran, Délézenne, Marchoux, Levaditi, Salimbeni, prêts à renseigner sur la valeur thérapeutique des médicaments proposés". Mais aussi l'Institut Pasteur fournit un exemple saisissant de ce qu'on peut attendre d'une organisation homogène entre les mains d'une direction indépendante des pouvoirs publics.

Programme de recherche, méthodes de travail et nécessaire coopération entre la recherche et l'industrie. Les chefs d'entreprise ont un rôle décisif à jouer, en particulier fournir la matière première sans craindre de "ne pas rentrer dans ses frais". Un programme d'envergure, envisagé sur un temps long ne doit pas effrayer "car c'est dans le laboratoire seul que se trouve le secret de la force industrielle". Dès 1902, Fourneau exhortait les Français²⁴. Mais si l'industrie ne doit pas craindre d'encourager la science pure⁽²⁵⁾, la recherche ne doit pas craindre, en retour, de faire procéder à des applications rapides : Fourneau l'a illustré en fabriquant immédiatement la stovaïne. La diffusion des résultats est une nécessité essentielle à laquelle Fourneau s'est également montré très sensible⁽²⁶⁾. C'est auprès de la recherche que l'industrie puisera ses forces vives : "Recherche et Industrie sont soeurs". En 1931, les choses ont sensiblement changé. Après avoir rendu hommage, une fois de plus à ses maîtres : Béhal, qui a dû lutter pied à pied, dans des conditions très dures, pour introduire les théories nouvelles de la chimie, et H. Moissan -"modèles incomparables de Maîtres courageux- il constate que, la chimie cherchant de plus en plus dans les mathématiques et la physique une véritable méthode scientifique, il devient évident que l'enseignement de la Faculté de Pharmacie n'est plus suffisant pour exercer également sa maîtrise dans ces directions. Il conviendrait donc d'organiser l'enseignement des Facultés de Pharmacie de sorte que "l'élite des élèves puissent fréquenter certains cours et laboratoires des Facultés des Sciences"⁽²⁷⁾.

Quant à la pharmacie, elle évolue tous les jours et la confection de médicaments à l'officine cède la place, progressivement, à la distribution des spécialités toutes faites. On exigera alors du pharmacien d'autres qualités, et en particulier, puisqu'il devra jouer un rôle de plus en plus important dans le développement de l'Hygiène, puisqu'il devra se tenir au courant des nouveautés thérapeutiques, il devra étendre sa culture scientifique et se tenir au courant des méthodes nouvelles d'investigation clinique et des médicaments nouveaux⁽²⁸⁾. Tout cela donne à Fourneau une raison de plus de militer en faveur du stage après les études de pharmacie. C'est, avec la question des brevets, une des questions qui lui tiendra le plus à coeur : ne pas interrompre les études commencées

au lycée, ou si on le maintient, faire en sorte que les stagiaires puissent suivre des cours de mathématiques supérieures qui ouvrent à l'étude de la physique, de la chimie physique, et même de la chimie organique. C'est à l'Ecole qu'on devra apprendre, *d'abord*, toutes les manipulations nécessaires, et dans des conditions d'uniformité de méthodes qui ne se rencontrent pas chez tous les pharmaciens détaillants.

Quant aux études dans ces Facultés de Pharmacie, "il faudrait s'orienter vers la chimie physique, la pharmacologie, la chimiothérapie, la bactériologie, l'analyse pathologique, et restreindre quelques enseignements qui ne répondent plus tout à fait à l'évolution de la médecine et de la pharmacie"⁽²⁹⁾. Il faudrait aussi que les travaux effectués dans ces facultés soient publiés comme les travaux de l'Institut de Pharmacie de Berlin. Or c'est sur l'importance de l'Enseignement à la Faculté de Pharmacie de Paris, qu'insistera une fois encore Marcel Guillot, dans sa leçon inaugurale du cours de Physique le 3 novembre 1947 ; et on y mesure l'évolution de la Pharmacie. Si, grâce à Fourneau elle a réalisé une avancée aussi spectaculaire, c'est parce qu'elle est devenue essentiellement chimique : ses méthodes, ses interrogations et ses résolutions étaient toutes d'ordre chimique. Il semble que, plus on s'approche des années cinquante, plus les résolutions devront être d'ordre physique : "la détermination des structures des molécules organiques doit se faire aujourd'hui au moins autant par des méthodes physiques que par des méthodes chimiques" écrit Guillot. C'est bien ce qui ressort, en fin de compte de la mise au point que fera Jean Jacques en 1949⁽³⁰⁾ : après avoir passé en revue, d'une façon critique, les diverses tentatives d'explication du pouvoir oestrogène que présentent les molécules (le matériel expérimental est important puisque le nombre des substances essayées pour leurs propriétés hormonales femelles est supérieur à un millier) et qui s'efforcent de cerner quels seraient les caractères communs -s'il y en a- de ces substances possédant la même propriété :

- théories des groupements actifs (un groupement "oestrophore");
- théories faisant appel au métabolisme (en particulier théorie de Emmens⁽³¹⁾ qui établit des rapports entre les seuils d'action en injection sous-cutanée et en application locale, distinguant des cas où la substance serait métabolisée dans la circulation générale et des cas où l'oestrogène agirait directement sur le récepteur);
- théories spatiales de l'activité;

il en arrive à un constat d'incapacité du chimiste : il ne peut pas aller plus loin. Les analogies formelles mises en évidence doivent être plus profondes : "c'est sans doute au physicien de répondre. Lui seul peut nous fournir des données rigoureuses sur ce qui est commun - dimensions, répartitions des charges électroniques"⁽³²⁾.

Revenons à la leçon de Marcel Guillot : les conditions d'exercice de la profession ont été bouleversées, surtout depuis vingt ans. La vieille pharmacie galénique, qui constituait la partie technique essentielle de nos connaissances⁽³³⁾ -et qui restait inchangée au cours de la vie d'un homme- les sciences naturelles, la chimie, sont dépassées par le développement torrentiel des sciences contemporaines. Les médicaments ayant pour nous une importance pratique de premier plan sont des substances chimiques définies nouvelles, connues pour la plupart depuis seulement quelques années ; le rythme ne peut que s'accélérer. L'enseignement ne peut suivre qu'avec peine et devient plus étendu, plus technique mais scientifiquement plus superficiel. Il ne peut plus avoir de prétention d'être valable pour longtemps. Pour les cours de physique appliqué à la pharmacie⁽³⁴⁾, le retard de l'enseignement prend des dimensions catastrophiques : son caractère très élémentaire -étude, essentiellement, des changements d'états ; manipulations essentiellement à la balance et au microscope-

subsista jusqu'à une époque très récente, l'enseignement ne s'étoffant que de techniques, familières aux chimistes, telles que la cryoscopie, la polarimétrie, la mesure des indices de réfraction.

C'est Marius Picon, qui, en 1938, a donné à cet enseignement un caractère tout nouveau, s'attachant à mettre à la portée des étudiants toutes les méthodes physiques modernes utilisées dans la Recherche et l'Industrie aussi bien en Chimie qu'en Biologie, en Micro-biologie, en Sérologie et en Analyse médicale. Certes, leur faiblesse en culture mathématique a constitué un obstacle important, mais un gros effort a été fourni, et il semble que les étudiants sont désormais familiarisés et ont accès au domaine expérimental moderne physico-chimique⁽³⁵⁾. Aussi, en plus de l'enseignement du cours magistral, (étudiants des deux premières années), Guillot donne des soins particuliers aux enseignements post-scolaires. Depuis 6 ans déjà, les Professeurs Fabre et Fleury ont organisé des cours de physique biologique destinés aux étudiants du nouveau Certificat d'Etudes Supérieures de Chimie Biologique. Guillot étend cet enseignement au Certificat de Microbiologie, Sérologie et Hématologie. (De plus il continue et améliore l'enseignement complémentaire d'optique et Acoustique médicales)⁽³⁶⁾. Leçon bien comprise ? Aux alentours de 1950 Roussel-Uclaf crée, et revendique comme une de ses grandes originalités, un Département de Recherches Physiques. "L'idée était que les technologies, les appareillages et les outils mathématiques issus de ce département deviendraient indispensables pour répondre aux problèmes de détermination de structure et d'optimisation des résultats statistiques". Il devient, ainsi, d'appréhender, de la façon la plus fine possible, les relations entre la structure et l'activité des molécules de la vie.⁽³⁷⁾

A côté de la Chimie, de la Physique,⁽³⁸⁾ je n'ai fait que mentionner la Pharmacodynamie dont les travaux ont eu une grande importance dans la recherche des médicaments nouveaux : qu'il s'agisse d'extraire des principes actifs d'un tissu animal ou d'une drogue végétale, ou de préparer par synthèse de nouveaux dérivés doués d'une activité thérapeutique déterminée, c'est au contrôle physiologique, donc à la pharmacodynamie, que le chimiste fait le plus souvent appel pour orienter ses investigations dans une voie favorable. Mais, si la France a vu naître la physiologie, la pharmacodynamie a pris son essor au-delà de nos frontières⁽³⁹⁾. Les grands noms de Pouchet, Richaud, Tiffeneau et Hazard sont cependant là pour attester de la vitalité de la France dans ce domaine et une évolution heureuse s'est manifestée depuis la dernière guerre, puisque l'enseignement de la pharmacodynamie s'est propagée des Facultés de Médecine aux Facultés de Pharmacie. Dans la Préface à son Précis de thérapeutique et de Pharmacologie, de 1908, Richaud⁽⁴⁰⁾ distingue, dans la pharmacologie moderne, qui "demeure la science des médicaments" :

- La pharmacognosie (ou graphie) qui s'occupe de l'origine, de la description, de la détermination, de l'histoire naturelle des produits minéraux, végétaux ou animaux -ce que l'on désigne en France sous le nom de *matière médicale*.

- La pharmacie qui étudie la préparation, la purification, les propriétés physiques et chimiques des médicaments, les formes qu'ils doivent revêtir pour s'adapter le mieux possible à leur administration dans telle ou telle circonstance déterminée.

- La pharmacodynamie, dernière venue des sciences pharmacologiques, qui s'occupe de l'action physiologique des médicaments, c'est-à-dire des modifications subjectives ou objectives qu'ils sont capables de déterminer dans l'organisme sain ou malade.

Cette dernière étant considérée comme une science essentiellement médicale⁽⁴¹⁾, alors que pharmacognosie et pharmacie demeurent des sciences pharmaceutiques. Il déplorait, par ailleurs, le très faible niveau de formation chimique des médecins : le médecin puise ses premières notions de chimie au P.C.N., et puis c'est fini. Personne à la Faculté ne lui parle plus de chimie générale, et il arrive en 4^e année, "ne sachant plus ce qu'est un alcool ou un phénol, confondant un glucoside et un alcaloïde, ayant oublié que le chlorure de sodium donne, avec le nitrate d'argent, un précipité insoluble". Plus tard, il chantera les vertus de la "chimie pure", les beaux travaux de Willstätter qui ont permis d'établir les relations curieuses qui existent entre les propriétés physiologiques des corps et leur structure moléculaire, les merveilleux pouvoirs du chimiste qui lui permettent de "démonter" les molécules organiques, de supprimer dans les molécules actives, les parties qui les rendent dangereuses, pour n'y conserver que les "rouages principaux"⁴² Mais si, en 1908 la chimie pharmaceutique a considérablement transformé notre arsenal thérapeutique, elle n'a pas encore transformé son matériel primitif. Nous nous glorifions toujours d'emprunter au boeuf et au mouton les éléments les plus précieux de nos méthodes thérapeutiques et, lorsque nous remettons à l'honneur "l'urine du petit chien" nous saurons l'offrir "soigneusement enrobé dans des pilules mieux dorées ou dans des capsules presque appétissantes" ; à moins qu'on ne préfère confier au tissu cellulaire sous-cutané ou au système veineux le soin de s'occuper du transport, et "nous pourrions mettre à leur disposition quelques ampoules minuscules et une petite seringue fort discrète". Dans le même ouvrage, mais 7^e édition, entièrement refondue par René Hazard⁽⁴³⁾ en 1935, la thérapeutique moderne *continue* à emprunter une partie de ses agents médicamenteux au règne végétal ; le règne animal est lui aussi mis à contribution pour les produits opothérapiques (animaux sains) et pour les médicaments sérothérapiques (animaux inoculés) mais : "rompant avec les habitudes de parasitisme absolu vis à vis de la nature, la thérapeutique moderne fait le plus large appel aux produits artificiels élaborés grâce aux ressources infinies de la chimie moderne. Un de ses chapitres les plus importants, est celui de la chimiothérapie⁽⁴⁴⁾.

Ainsi, en même temps que le pharmacien commencera à se sentir concerné par la pharmacodynamie, s'intéressant aux études biologiques, le médecin prendra en compte la chimiothérapie, accordant une place plus honorable aux études chimiques⁽⁴⁵⁾. Il semble donc que, dans le secteur de la Pharmacie, l'Enseignement se révèle très souple, très réactif, très vivant, répondant rapidement aux exigences des progrès *et* aux nécessités de l'industrie. Les exhortations du début du siècle, menées par Fourneau, résonnent peut-être toujours ; en tous les cas les exigences d'une industrie puissante qui ne s'est pas coupée des pépinières d'où elle naît et renaît. L'évolution a été remarquable : en 1952, René Fabre, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris, tire un bilan favorable. Les soins apportés à la modernisation des programmes d'études pharmaceutiques sont incessants, vitaux. Sinon "les confrères se destinant à l'industrie pharmaceutique" seront rapidement submergés par l'afflux des nouveautés de l'analyse et de la thérapeutique. "Sur les bases solides de l'enseignement dispensé dans les Facultés, enseignement théorique et pratique évoluant en fonction du développement constant des diverses sciences, de façon à fournir à tous les pharmaciens des connaissances sanctionnées par de difficiles examens, il a paru nécessaire de mettre à la disposition des jeunes diplômés des possibilités de perfectionnement leur permettant de compléter leur acquit scientifique dans le but spécial de la direction des laboratoires de fabrication industrielle".

Mais aussi, autour et au-delà de la discipline strictement scientifique, a lieu, le soir, à la Faculté et déjà depuis 10 ans un enseignement pratique de pharmacie industrielle. Ceci permet aux pharmaciens attachés à des laboratoires industriels de se documenter sur toutes les questions qui se posent quotidiennement dans de tels postes. C'est pour cela, qu'en plus des C.E.S. de Pharmacotechnique chimique et galénique, ainsi que de Pharmacodynamie et d'essai biologique des médicaments, a lieu cet enseignement pratique permettant de traiter les problèmes relatifs à la comptabilité, à la sécurité sociale, au matériel industriel, à l'hygiène des ateliers, à la publicité. Cet enseignement a un réel succès. Fabre conclut : en assurant de la sorte la formation scientifique des futurs directeurs d'Industries pharmaceutiques, la Faculté remplit sa haute mission qui est de fournir au pays des pharmaciens dont le parchemin ne représente pas seulement la récompense d'études couronnées de succès, mais également la preuve de leur désir profond de servir utilement, dans le but éminemment humain d'apporter à ceux qui souffrent soulagement et guérison⁽⁴⁶⁾

Alors, faut-il qu'une industrie soit aussi puissante que l'industrie pharmaceutique pour que l'Université se montre aussi dynamique ? Ou, peut-être, sont-elles réellement soeurs ? Dans un bel article, traitant de la recherche, en chimie pharmaceutique, Janiot, professeur de la Faculté de Pharmacie, note que fréquemment encore, en 1950, la recherche industrielle pharmaceutique est dirigée par des personnes ayant appartenu ou appartenant à l'Université : si l'Universitaire en a les capacités reconnues par l'Industrie, c'est pour lui un devoir civique que de se mettre à la disposition de celle-ci. Nulle honte, alors, si l'Universitaire bénéficie de quelques subsides ; c'est une sorte de mécénat éclairé ! Et il cite Fourneau sur lequel l'industrie n'a jamais imposé de pression quelconque⁽⁴⁷⁾.

"Quoiqu'il en soit, si, au début du siècle, tous les médicaments "chimiques" que les étudiants avaient l'occasion de rencontrer étaient d'origine allemande, en 1950, l'industrie pharmaceutique française a repris son essor, interrompu pendant la dernière guerre mondiale. Non seulement elle produit, entre autres, les antibiotiques dont elle a besoin⁽⁴⁸⁾, mais elle en exporte et elle a conservé la réputation d'"excellence" qui la caractérisait du temps de Amans Daussé et de Alfred Houdé".

"En revenant de l'étranger, on peut contempler avec fierté notre industrie pharmaceutique ; ses produits spécialisés sont recherchés sur les marchés car ils présentent une garantie de qualité"⁽⁴⁹⁾

Notes

1. La note a été présentée à l'Ac. des Sciences par M. Berthelot en 1884 (CR, 98).
2. Après avoir publié dans le *Répertoire de Pharm. et Journ. de Chimie Médicale réunis* dont il a été rédacteur.
3. Par rapport à celui mis au point par Pelletier et Caventou, par exemple.
4. En 1875, PLANCHON (F.G.) avait adopté une méthode de classement des drogues végétales par organe employé (racines et rhizome, tiges, feuilles) qu'il abandonne ensuite dans son *Traité de Matière Médicale*. Cf. aussi L. PLANCHON, Tableau des caractères des principales écorces de quinquinas américains, *Nouv. Montpellier médical* (1894).
5. Ce n'est pas une mince affaire ! L'exemple est remarquable des laboratoires DAUSSÉ, fondés en 1834 par Amans Daussé qui pouvait adresser à ses confrères, vers 1860, une circulaire ainsi libellée : "j'ai en magasins plus de 4000 kilos d'extraits" ; et qui laissait à sa mort, en 1874, une entreprise galénique en pleine expansion, dont le souci "d'une qualité constante et irréprochable", de perfectionnement poursuivi des fabrications et des extraits, demeurera (cf. Les Laboratoires Daussé, in *Prod. Pharm.*, 7, 6, 378 (1952)).

-
- ⁶. Ce dernier, lauréat de la Faculté de Pharmacie puis lauréat de l'Académie de Médecine, comme son grand-père qui s'était vu décerner le prix Orfila en 1884.
- ⁷. Les techniques de Génie Génétique mettent au point des méthodes de culture de cellules végétales dans un milieu optimal enrichi. C'est ainsi que la matière première utilisée pour l'extraction de l'*ergot de seigle*, par exemple, n'est plus fournie exclusivement par des plantes récoltées, mais par la culture d'un micro-organisme en fermenteur.
- ⁸. En 1845, WOODWARD et DOERING présentent, au Comité des maladies cardiovasculaires du N.R.C. à Washington, leur synthèse totale de l'hydroquinidine (la source d'approvisionnement en écorces de quinquina, Java, étant hors d'atteinte depuis Pearl Harbour). HAMET, spécialiste incontesté des alcaloïdes, engage alors vivement les laboratoires Houdé à s'intéresser à cette molécule. En 1950, elle sera commercialisée !
- ⁹. Toutes les précisions concernant les laboratoires Houdé sont issues d'une très belle brochure : *Alfred Houdé, pérennité des Alcaloïdes*, aux éd. Louis Pariente (1985), que nous a aimablement communiquée Monsieur Jean-Cyr GAIGNAULT. Nous tenons à le remercier.
- ¹⁰. C'est à GUIBOUT que l'on doit la restriction de la *Materia Medica* (ensemble des drogues simples animales, minérales et végétales, considérées comme douées d'activité thérapeutique). Professeur à l'Ecole de Pharmacie de Paris, célèbre pour son *Histoire Naturelle des drogues simples* (7 éd. fses, 1 éd. ital. de 1820 à 1876), où il décrit les drogues des trois règnes, il avait obtenu, en 1833, que sa chaire soit cantonnée au seul domaine de la Botanique.
- ¹¹. Dans son ouvrage de 1906, par exemple, *Les matières premières usuelles d'origine végétale indigènes et exotiques*, Em. Perrot définit plus de trois cents drogues, et espère "meubler l'esprit" des élèves et du public, en mettant entre leurs mains des cartes, leur donnant la distribution géographique et quelques données économiques relatives à ces denrées.
- ¹². J. RÉGNIER, in Em. PERROT, *Matières premières...*, I, 13-15.
- ¹³. Avec BLAISE, VALEUR, DELANGE, SOMMELET, en particulier. Les détails biographiques sont tirés de M. DELÉPINE, Notice sur la vie et les travaux d'Ernest FOURNEAU (1872-1949), in *Bull. Soc. Chim.*, 953 (1950).
- ¹⁴. Dont Charles MOUREU fut président d'honneur jusqu'à sa mort (1929) ; DELÉPINE était président en 1930.
- ¹⁵. La notice nécrologique de R. Delange dans *Ann. Pharm. Franç.*, p. 33 (Mai-Juin 1948) rédigée par J. Bougault, fait aussi état du rôle de Delange comme "bienfaiteur des chimistes des laboratoires officiels -pauvrement dotés, comme chacun sait. Combien de produits, difficiles à trouver sur le marché, ne leur a-t-il pas procurés, et souvent avec désintéressement ? La multiplicité des fabrications qu'il assumait, lui fournissait maint sous-produits qui, souvent, faisaient le bonheur des chercheurs. Parfois même, il poussait la complaisance jusqu'à faire préparer par ses services ceux qu'il ne réussissait pas à trouver par une autre voie".
- ¹⁶. *Bull. Soc. Chim.*, 934 (1930).
- ¹⁷. Marc Tiffeneau (1873-1946), Biographie, in *Bull. Soc. Chim.*, 15, 905 (1948). Rédigée par FOURNEAU.
- ¹⁸. Même Jean RÉGNIER adopte son ordre comme "le plus logique et s'appuyant sur des données scientifiques précises" (il convient aussi bien au pharmacien qu'au médecin) : *de la nécessité d'envisager les drogues du point de vue de leur activité pharmacodynamique*. Tiffeneau et Régnier ont d'ailleurs collaboré, établissant la différence d'activité des stovaines actives (la st. dextrog. est 4 fois plus active sur le nerf sensitif de la grenouille).
- ¹⁹. J. TREFOUËL qui présente en 1942 sa Thèse de Doctorat- es-Sciences comme un résumé des résultats acquis, y salue son maître : "J'ai eu la joie de poursuivre ces travaux avec ma femme au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, sous la direction, puis en collaboration avec le maître de la Chimiothérapie française, Ernest Fourneau".
- ²⁰. E. FOURNEAU, Sur l'ind. des pr. pharmaceutiques et sur les moyens d'en assurer le développement en France, in *Bull. Sc. Pharm.*, 129 (1915).
- ²¹. En particulier, nous avons "d'excellents constructeurs, en France. Il suffit de s'adresser à eux", et la question de l'outillage n'en sera plus une.
- ²². "Un homme riche n'est pas forcément un imbécile". Il apporterait à la science un élément désintéressé et peut-être une assiduité imprévue. La conception de la Sorbonne, avec ses deux facultés réunies, n'a pu germer que dans le cerveau de fonctionnaires ignorants des besoins des sciences expérimentales. Elle a été horriblement coûteuse. Le nouvel Institut de Chimie manque d'une organisation centrale... qu'on l'abandonne à la chimie appliquée !
- ²³. FOURNEAU, Quelques aspects de la Chimiothérapie, *Ann. Pharm. Fse*, 283 (1948)
- ²⁴. "On pourra être surpris de voir un homme qui a passé une partie de sa vie dans l'industrie se faire le défenseur si ardent des établissements de science pure".
- ²⁵. "On pourra être surpris de voir un homme qui a passé une partie de sa vie dans l'industrie, se faire le défenseur si ardent des établissements de science pure".

- ²⁶. Un exemple : les publications, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, concernant les composés arsenicaux (1921-1926), n'ayant pas été repérées par bien des chimistes, Fourneau publie tous les détails nécessaires à la préparation des isomères de l'acide para oxy-3 aminophénylarsinique dans le *Bull. Soc. Chimique*, **41**, 499 (1927) avec M. et Mme Trefouël et Melle Benoit, dont il décrit les propriétés physiologiques. A peine ceci publié, des recherches étaient entreprises ailleurs et des brevets étaient déposés.
- ²⁷. C'est ainsi que René HAZARD, professeur à la Faculté de Médecine, Pharmacien des Hôpitaux soutiendra, en 1938, une thèse devant la Faculté des Sciences de Paris pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences physiques : J. Tréfouël, en 1942, et bien d'autres... (alors qu'il publiait depuis vingt ans à l'Institut Pasteur et n'allait pas tarder à en devenir le directeur).
- ²⁸. Soucieux que le discours de Fourneau "exaltant la *Pharmacie scientifique*" ne soit pas mal compris, Henri Martin, prenant à son tour la défense de M. Homais, indique que la Société de Pharmacie ne saurait en aucun cas se désintéresser du "vulgaire exercice professionnel" : nous restons volontiers les distributeurs de la spécialité scientifique, de celle qui apporte aux malades un réel soulagement ou une guérison que nous ne pourrions leur procurer par d'autres moyens".
- ²⁹. Allocation de M. FOURNEAU, à la Société de Pharmacie de Paris, in *Journ. pharm. et Chim.*, **13** (1931).
- ³⁰. Structure moléculaire et activité oestrogène, *Bull. Soc. Chim.*, **16**, 411 (1949).
- ³¹. *Journ. Endocrinology* (1941-42).
- ³². Cf. R. CHARONNAT (Prof. à la Fac. de Pharm. de Paris), La Synthèse organique, créatrice de médicaments, *Prod. Pharm.*, **7**, 2, 307 (1952).
- ³³. Il était classique de définir la Pharmacie galénique comme étant la "science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments".
- ³⁴. Cette chaire créée en 1846 eut pour titulaires : Soubeiran, Jules Regnault, E. Robiquet, H. Buignet, Le Roux, D. Berthelot, E. Tassily puis P. Picon qui l'a quittée pour se consacrer à la Ch. Minérale ; enfin M. Guillot.
- ³⁵. Guillot prend l'exemple de l'étude des ultra-virus qui nécessite que l'on domine les techniques d'ultra-centrifugation, ultra-filtration, électrophorèse, adsorption sélective, radiobiologie.
- ³⁶. In *Ann. Pharm. fse*, **VI**, 111-121 (1948).
- ³⁷. *Recherche et Développement*, Roussel-Uclaf.
- ³⁸. Il faudrait aussi faire une part à la chimie analytique ; suite de recettes vers 1925, elle a "conquis ses théories" et s'est érigée en science autonome. L'évolution de la pharmacie d'une part, de la chimie analytique d'autre part, "inclinent à repenser avec attention leurs mutuels rapports". Cf. J.A. GAUTIER, Le Contrôle Chimique des médicaments, in *Prod. Pharm.*, **12**, 8-9 (1957).
- ³⁹. Citons seulement : à partir de 1937, Merrit et Putnam utilisent les techniques de production de crises convulsives chez l'animal qui conduisent à la mise au point d'antiépileptiques ; à partir de 1946, Mac Intyre, grâce au test du retournement de la grenouille et Bülbring, par l'essai de préparation phrénique, apprécient la valeur de curarisants. Quant aux oestrogènes, Butenandt (1929), Marian, Girard et Sandulesco (1932) avant les travaux de Horeau et Jacques à partir de 1945. Cf. G. VALETTE, Le rôle de la pharmacodynamie dans l'orientation des recherches thérapeutiques, *Prod. Pharm.*, **VII**, n° 6, p. 317 (juin 1952).
- ⁴⁰. Professeur à la Faculté de Médecine, Docteur es-Sciences.
- ⁴¹. "Une des branches les plus importantes de la médecine, comme le trait d'union entre la pathologie et la thérapeutique
- ⁴² p. 63-64.
- ⁴³. Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Pharmacien des Hôpitaux et qui soutiendra, aussi, une thèse de Sc. Physiques, en 1938 sur les actions physiologiques comparées du tropanol et du pseudotropanol (2 stéréoisomères).
- ⁴⁴. Ibid., p. 3.
- ⁴⁵. Dans son *Abrégé de Pharmacologie* de 1926, Tiffeneau limitera strictement l'étude de la Matière Médicale, c'est-à-dire la description des espèces médicinales, à ce qui intéresse le médecin, ce qui lui est instamment nécessaire de connaître pour réaliser de la manière la plus correcte la plupart des préparations magistrales.
- ⁴⁶. R. FABRE, Conclusions in *Prod. Pharm.*, **7**, n° 6, 375 (1952).
- ⁴⁷. In *Prod. Pharm.*, **5**, n° 6, juin 1950.
- ⁴⁸. La chloromycétine encore exceptée.
- ⁴⁹. VAILLE et CAIRE-LACOSTE, L'organisation et l'expansion de l'ind. pharm. fse, in *Prod. Pharm.*, **7**, 369 (1952).