

Revue de livres

Fabuleux hasards – Histoire de la découverte des médicaments

Claude Bohuon, Claude Monneret

Préface de Maurice Tubiana.

EDP Sciences, Les Ulis, France, 2009, 140 pages

ISBN 978-2-7598-0378-1, 14 € TTC

Dans le cycle des Rougon-Macquart (*La Joie de vivre*, chapitre 9, La Pléiade, III, 1065), Emile Zola décrit l'enrichissement d'un chimiste dont les travaux sont ainsi commentés avec dédain par un personnage envieux : « chaque fois que la science avance d'un pas, c'est qu'un imbécile la pousse sans le faire exprès ».

Y-a-t-il une contradiction entre le « sans le faire exprès » et la démarche naturellement rationnelle d'une recherche « scientifique » ? Claude Bohuon et Claude Monneret nous offrent avec leur *Fabuleux Hasards*, l'étonnante histoire débridée de la découverte des médicaments dans laquelle, certes le hasard tient le rôle titre, mais affirmons-le d'emblée, le scientifique garde constamment la main.

Les auteurs, par leur formation et leur culture, respectivement de biologiste et de chimiste, adaptent à leur mesure l'adage de leur collègue Pierre Potier selon lequel la « chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique ».

Leur ouvrage est fondé sur l'étude d'un principe souvent vérifié dans les divers domaines de la recherche scientifique, et toujours déroutant : c'est grâce au hasard qu'une bonne part des découvertes voit le jour. De quoi décourager n'importe quel scientifique formé à la pensée rationaliste selon laquelle ce devrait être sur la base d'une hypothèse scientifique validée par l'expérience... et un labeur acharné, que les découvertes doivent voir le jour.

Une élégante préface est offerte aux auteurs par Maurice Tubiana qui souligne les circonstances dans lesquelles Oersted découvrit l'électromagnétisme, Roentgen les rayons X et Pasteur le vaccin contre le choléra des poules. D'autres noms illustres apparaissent sous la plume de l'illustre cancérologue : Newton, Becquerel, Curie. Il évoque évidemment pour illustrer la pharmacologie, le plus célèbre des produits du hasard : la pénicilline d'Alexander Fleming.

Le propos de Bohuon et Monneret vise à révéler des noms généralement moins connus ; non pas des obscurs ou des sans-grades, mais pour la plupart inconnus du grand public, voire insuffisamment connus de leurs propres pairs, de leurs confrères, et bien sûr des malades qu'ils ont contribué à sauver.

C'est exactement 33 de ces aventures, ponctuées d'autant de découvertes qui ont offert à la pharmacologie contemporaine parmi ses plus belles pages. Les auteurs ont choisi de

présenter ces épisodes dans l'ordre alphabétique des substances découvertes, c'est-à-dire, de manière à peu près aléatoire, ce qui convient bien à cet ouvrage dont on sait que le « hasard » est le principal mot-clé.

La découverte de l'acide valproïque (Dépakine®) est la première aventure qui nous est racontée. D'emblée on voudrait en savoir plus, et approfondir les informations. Le hasard veut qu'il s'agisse d'une découverte franco-française (l'équipe de Georges Carraz, à Grenoble) qui doit tout à l'idée, *a priori* saugrenue, que c'est le solvant dans lequel le principe, supposé actif, est dilué, qui est en réalité le support de l'action observée sur le modèle expérimental des convulsions provoquées chez l'animal. Un antiépileptique majeur en sera issu.

L'ouvrage se termine par l'aventure plus récente du ziconotide (Prialt®), peptide issu d'un mollusque marin, le cône, connu pour ses qualités décoratives. Le peptide extrait de ce curieux animal est une conotoxine, remarquablement efficace sur des douleurs rebelles, même si le prix à payer est celui d'une injection par voie médullaire.

Au gré des pages de l'ouvrage, on apprend comment Guy Deltour découvrit l'amiodarone en 1960. Pensant aller en direction d'un dilatateur coronarien, il aboutit à un traitement radical des arythmies. Cinquante plus tard, la Cordarone® est toujours un médicament majeur des troubles du rythme supraventriculaire.

Se succèdent sur 130 pages, le récit de fabuleuses aventures dont chaque épisode est vécu par une poignée de chercheurs plus entêtés ou plus curieux que d'autres, ou moins fatalistes, comme ce fut le cas de Léo Sternbach qui avait abandonné pendant plusieurs années, sur une étagère de son laboratoire, chez Roche, un composé qui ne répondait pas aux tests pharmacologiques auxquels il était soumis. Et pour cause, les essais n'avaient pas été effectués sur le bon produit ! Cet entêtement sera à l'origine de la mise sur le marché des benzodiazépines.

Plus proche de nous, le chirurgien Henri Laborit fit émerger de son laboratoire de l'hôpital Boucicaud l'idée que l'état d'indifférence des malades au décours d'un acte chirurgical permettrait d'améliorer les suites opératoires. Il découvrit que les effets comportementaux d'un médicament qui se voulait être antihistaminique, répondait à ces caractéristiques. Il en

proposa l'utilisation à ses amis anesthésistes du Val-de-Grâce. Ce qu'ils observèrent encouragea une utilisation par les psychiatres de l'hôpital Sainte-Anne. Ainsi, grâce à un chirurgien, la psychiatrie changea-t-elle de visage avec la commercialisation, dans les semaines suivantes, dès 1953, de la chlorpromazine.

Plus curieux encore, Barnett Rosenberg qui évaluait les conséquences d'un champ électrique sur une suspension bactérienne d'*Escherichia coli* dans une solution de chlorure d'ammonium. Quelle ne fut pas sa surprise quand il observa le produit de son expérience : des cellules filamenteuses telles qu'on n'en n'avait jamais observé auparavant. L'explication vint quand on comprit que, sous l'effet du courant électrique, le platine des électrodes avait réagi avec le chlorure d'ammonium pour produire un puissant cytostatique : le cisplatine !

Quand le hasard croise le fait divers, les auteurs nous régalerent. La désormais célèbre Mademoiselle Schwandt, secrétaire enrhumée du chimiste Helmuth Stähle, chez Boehringer, devait en pincer un peu pour le patron pour absorber ce nouveau médicament qui était censé lui décongestionner l'appendice nasal. Trop fortement dosé, le soluté vasoconstricteur l'envoya d'abord au tapis, puis dans les bras de Morphée pour 24 heures. Était-ce un stratagème de séduction ? Non, simplement l'utilisation de la clonidine (Catapressan®) qui sera ainsi découverte comme puissant antihypertenseur.

Les anecdotes foisonnent avec bonheur : John Cade et le lithium dans les psychoses maniaco-dépressives, Albert Hofmann et le LSD, Hideo Uno et le Minoxidil, Auguste Loubatieres et Marcel Janbon qui découvrent les effets hypoglycémiques des sulfamides, etc. À n'en pas douter, au-delà des curieux et des fêrus d'innovation thérapeutique, les enseignants de pharmacologie ou de chimie thérapeutique pourront trouver dans cet ouvrage de quoi pimenter leur cours avec le plus grand intérêt pour des étudiants qui savoureront l'intelligence, la curiosité, la sagacité de si nombreux scientifiques, souvent pharmaciens.

Osons deux critiques.

D'abord une erreur : Jean François Borel qui découvrit la ciclosporine, aurait pu espérer un Prix Nobel, mais contrairement à ce que rapportent Bohuon et Monneret, il ne l'a pas reçu, ou du moins, pas encore !

On peut également reprocher à nos infatigables traqueurs de découvertes « sérendipitiques » d'attribuer au hasard, des découvertes qui sont en réalité le fruit d'un labeur continu et déterminé, et généralement rationnel. C'est le cas, par exemple, de notre point de vue, des inhibiteurs de tyrosine kinase et de leur chef de file, l'imatinib (Glivec®), découvert dans le cadre d'une recherche rationnelle dont le point de départ est une cible d'action : la protéine bcr-abl, ou encore l'insuline qui fut le produit d'une quête interminable (45 ans) depuis l'hypothèse pancréatique de Lancereaux en 1877 à la découverte de Banting et Best en 1922, ou enfin la « pilule contraceptive » que Carl Djerassi et Gregory Pincus ont fait naître après moult sueur, et peut-être quelques larmes.

Mais revenons à la question essentielle : le hasard s'oppose-t-il à la notion de loi scientifique ? Probablement pas. Il crée la loi naturelle et participe à l'écriture du Grand Livre ! De nombreux faits scientifiques sont imprévisibles mais c'est précisément le rôle du scientifique de faire preuve, suite à une réaction de surprise, de perspicacité pour exploiter au mieux sa chance, prendre à son compte ce qu'il a observé et transformer en trésor, ce qui n'était qu'un produit d'expérience !

Merci à Bohuon et Monneret de nous offrir ces rêves d'incertitudes qui font souffler un vent rafraîchissant sur un monde où les agences d'évaluation et les critères de sélection n'ont probablement pas encore fait entrer les éléments pourtant fondamentaux et consubstantiels de ce « fabuleux hasard ».

François CHAST
Service Pharmacie,
Hôtel-Dieu,
75181 Paris, France

Secrets d'ossements

Guy Gauthier

EDP Sciences, Les Ulis, France, 2009, 204 pages
ISBN 978-2-7598-0370-5, 18 € TTC

L'ouvrage écrit par Guy Gauthier, professeur d'anthropologie au Collège Marie-Victorin (Montréal, Québec, Canada) s'adresse au grand public soucieux d'approfondir un peu ses connaissances acquises en regardant des séries policières. C'est, du moins, le but avoué par l'auteur dès le début de ce livre de près de 200 pages dont des illustrations didactiques ponctuent le cheminement. De fait, il ne satisfera ni les spécialistes ni les amateurs éclairés dont la lecture sera fréquemment interrompue par des simplifications rapides et des raccourcis périlleux.

Ce livre est malgré tout facilement lisible et se termine rapidement, mais avec une relative frustration liée au caractère particulièrement succinct des chapitres. On aurait aimé

peut-être moins d'exemples mais avec plus de consistance ; il y avait ainsi beaucoup plus à dire sur l'Homme des glaces (pp. 66–68) ou sur les victimes du Vésuve à Herculaneum ou Pompéi (p. 87–88). Il est fort dommage que de récents travaux ayant fait l'objet d'une double diffusion tant dans des revues scientifiques à fort *impact factor* que dans des revues grand public n'aient pas été repris par Guy Gauthier : comment peut-on passer à côté des travaux portant sur les momies des Médicis (équipe dirigée par Gino Fornaciari) ? Pourquoi ignorer la querelle sur l'authenticité du corps de Che Guevara ? Comment peut-on relater les travaux (anciens et très partiels) réalisés par Sarah Biesel sur quelques squelettes d'Herculaneum en négligeant l'étude magistrale de Luigi Capasso portant sur

plus d'une centaine de corps (pourtant publiés dans le *Lancet* et dans *Nature* !).

Les sources bibliographiques, incomplètes, négligent certains ouvrages pourtant récents et importants dans le domaine de l'ostéo-archéologie et de la médecine légale. Des noms majeurs y sont manquants, à commencer par ceux d'Henri Duday, d'Eric Crubézy ou de Gilles Grévin (auxquels s'ajoutent Gino Fornaciari et Luigi Capasso, précédemment cités). Par ailleurs, il est regrettable qu'il ne soit donné au moins une référence bibliographique pour chaque exemple historique ou archéologique proposé par l'auteur ; ainsi, pour le chapitre consacré à la mort mystérieuse de Napoléon, si Pascal Kintz et Paul Fornès (parmi d'autres) sont cités et leurs travaux décrits, nulle part on ne trouve mention de la moindre référence bibliographique correspondante.

En conclusion, on conseillera l'achat de ce livre en guise d'initiation à ce que les spécialistes appellent « l'archéologie forensique ». Vous y découvrirez des notions de base de médecine légale et de bio-archéologie : principes d'identification, ancienneté des restes, détermination de l'âge au décès, cause et circonstances du décès. Apprêtez-vous cependant à chercher ailleurs les réponses aux innombrables questions, tant historiques que scientifiques, que suscitera ce petit ouvrage.

Philippe CHARLIER

AHU, Service de Médecine Légale
et d'Anatomie/Cytologie Pathologiques
Hôpital Universitaire
Raymond Poincaré,
92380 Garches, France

La chimie et la mer, ensemble au service de l'homme

Minh-Thu Dinh-Audouin

Collection l'actualité chimique - livres
EDP Sciences, Les Ulis, France, 2009, 208 pages
ISBN 978-2-7598-0426-9, 24 € TTC

Ce livre est une suite de conférences issues d'un colloque intitulé : « la chimie et la mer, ensemble au service de l'homme » qui s'est déroulé en 2007 à la Maison de la Chimie, à Paris.

C'est vrai que la mer fait rêver et que les fonds sous-marins excitent l'imagination par l'étrangeté de la vie que l'on commence à y découvrir, par les phénomènes volcaniques qui s'y manifestent et par la richesse en ressources minérales et végétales que l'on pourrait exploiter au profit de la découverte de nouvelles sources énergétiques ou de la recherche médicale.

L'ouvrage comporte en fait trois parties. Après avoir pris conscience de l'immensité de l'océan (70% de la surface de la terre), on découvre dans la première partie les nombreuses interactions liant l'atmosphère, l'océan et les continents ainsi que les conséquences de l'activité humaine sur son équilibre en général et celui du climat. La seconde partie évoque l'exploitation des ressources minérales, notamment des nodules polymétalliques ou celle des gaz issus des fonds marins puis parle de la biodiversité énorme (274 000 espèces marines recensées aujourd'hui) existant dans le milieu profond où règnent le froid et l'obscurité sans négliger pour autant les espoirs thérapeutiques que l'on porte sur toutes ces nouvelles molécules chimiques extraites de la mer. Dans la troisième partie, les auteurs

s'attachent à démontrer que malheureusement cet univers marin si extraordinairement bien organisé se trouve de plus en plus contaminé par une multitude de déchets organiques divers liés aux activités humaines qui perturbent les équilibres des écosystèmes marins et qui appellent à l'utilisation de techniques de plus en plus sophistiquées pour lutter contre cette pollution.

Cet ouvrage didactique bien rédigé et d'un bon niveau scientifique sans pour autant se vouloir exhaustif ni trop savant est destiné à un large public intéressé par la mer, l'incroyable diversité de la vie qui l'anime, les ressources insoupçonnées que l'on y découvre mais aussi à l'extrême fragilité de ce milieu. Écrit par des ingénieurs et des scientifiques passionnés, ce livre sensibilise le lecteur à la complexité du monde marin et aux risques qui planent sur son équilibre si les hommes ne prennent pas davantage conscience de leur responsabilité dans sa survie.

Jean-Pierre ANGER

Professeur de Toxicologie
10, allée de la Rivière,
35760 Saint-Grégoire, France