

Claude Bohuon et Claude Monneret

FABULEUX HASARDS

HISTOIRE
de la DÉCOUVERTE
de MÉDICAMENTS



Le hasard ne favorise
que des esprits préparés

Extrait de la publication

FABULEUX HASARDS

*Histoire de la découverte
de médicaments*

FABULEUX HASARDS

*Histoire de la découverte
de médicaments*

Claude MONNERET et Claude BOHUON

Préface de Maurice Tubiana



17, avenue du Hoggar – P.A. de Courtabœuf
BP 112, 91944 Les Ulis Cedex A

Adaptation de Michel Zelvelder.
Maquette et mise en pages : Facompo
Imprimé en France

ISBN : 978-2-7598-0378-1

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.
© EDP Sciences, 2009

Le hasard ne favorise que des esprits préparés.

L. PASTEUR

Sommaire

Préface	9
Introduction	13
L'acide valproïque	19
L'amiodarone	21
L'aspirine	24
Les benzodiazépines	28
La chlorpromazine	31
Le cis-platine	35
La clonidine	37
Le cromoglycate de sodium	39
La cyclosporine	42
Le gardéнал	47
Le Glivec	50
L'héparine	52
L'imipramine	57

L'insuline	59
L'iproniazide	65
Le Lipiodol	68
Le Lipitor	70
Le lithium	74
Le LSD ou acide lysergique	77
Le méprobamate ou Équanil®	81
La metformine	85
Le minoxidil	88
Le mofadinil	90
La navelbine et la vinflunine	94
La pénicilline	98
La pilule	102
Le ramipril	105
Le SAHA ou Vorinostat®	108
Les sulfamides	112
Le taxotère	116
La thalidomide	119
Le viagra	125
Le ziconotide ou Prialt®	128
Conclusion	131
Ouvrages généraux consultés	137
Remerciements	139

Préface

Sous un titre apparemment modeste, les professeurs C. Bohuon et C. Monneret, deux chercheurs de haut niveau, membres de l'Académie de Pharmacie, abordent, par une voie d'approche inusuelle, un problème fondamental, celui de la découverte scientifique. Ils analysent à la lumière de multiples exemples choisis dans leur domaine qui est celui des médicaments, le rôle du hasard. Leurs exemples montrent que seuls savent en tirer partie les « esprits préparés » comme le dit un texte célèbre de Pasteur qu'ils citent. Mais, qu'est-ce qu'un esprit préparé ? La trentaine d'exemples qu'ils analysent montre que c'est quelqu'un ayant une solide culture scientifique, ayant déjà beaucoup réfléchi, travaillé sinon exactement dans le domaine où ils vont faire leur découverte, du moins sur des sujets voisins.

Les auteurs citent l'exemple, pris par Pasteur, d'Oersted qui découvre par hasard l'électromagnétisme. Certes, le hasard a joué un rôle, mais Oersted faisait des recherches sur le courant électrique et connaissait bien le magnétisme, le fait inattendu qu'il a observé (la déviation d'une aiguille aimantée pendant qu'on fait passer à proximité un courant électrique) a été le déclic qui lui a fait faire le lien entre deux domaines où il était expert.

On peut prendre un autre exemple où Pasteur lui-même est impliqué. Pasteur étudiait le choléra des poules et cultivait dans son laboratoire le

germe responsable. Il fallait changer tous les jours le milieu de culture pour une croissance optimale. Une laborantine penaude, mais honnête, vint avouer à Pasteur qu'elle avait oublié sur le coin d'une paillasse un flacon dont le milieu n'a pas été changé depuis plus de quinze jours, lui demandant la permission de le jeter (ceci montre que Pasteur faisait régner dans son laboratoire une discipline de fer puisqu'il fallait solliciter sa permission pour un geste apparemment anodin). Pasteur réfléchit quelques instants, puis demande, qu'au lieu de le jeter on fasse avec lui une expérience. Décision dont les conséquences ont été incalculables puisque plusieurs des poules injectées n'ont pas été malades ou ont vite guéries (les germes étaient devenus moins virulents) et qu'injectées ensuite avec des germes virulents les survivantes n'avaient présenté aucune maladie. Pasteur avait découvert l'immunité acquise. Sans cet incident, il l'a dit, il n'aurait jamais eu l'idée de faire cette expérience, mais il réfléchissait depuis vingt ans sur les travaux de Jenner et se demandait pourquoi la vaccine protégeait contre la variole. La confession de la laborantine avait été le déclic et Pasteur avait saisi la perche. Son esprit était préparé par cette longue méditation.

La découverte par Roentgen des rayons X souligne aussi le rôle du hasard mais de façon très différente. Roentgen étudiait la lumière émise par les tubes à vide quand on augmentait la tension entre les électrodes du tube. Pour détecter de très faibles émissions de lumière, Roentgen utilisait un écran qui devenait fluorescent quand un faisceau de lumière l'atteignait. Au cours de certaines expériences, pour arrêter la lumière émise, il entourait le tube à vide de papier noir. Au cours de l'une d'elles, il s'aperçoit, par hasard, que malgré ce papier noir l'écran devenait fluorescent quand il faisait passer le courant. Roentgen stupéfait augmente l'épaisseur du papier, le remplace par du carton puis par un écran de bois, l'écran devient toujours fluorescent. Roentgen, après avoir cru à une erreur de manipulation, commence à se demander si ce n'était pas le diable qui le punissait de se livrer à de telles recherches. Puis, il retrouve son calme et dès la semaine suivante étudie méthodiquement ce phénomène, découvre qu'une feuille de plomb arrête ce rayonnement et que si on place la main devant l'écran on voit les os. Au bout de six semaines, plein de dynamisme, il photographie, la veille de Noël 1895, le squelette de la main de sa femme, l'alliance au doigt, photo qui parut à la première page de tous les journaux du monde. Roentgen appelle Rayons X, ce rayonnement pour souligner son caractère mystérieux, mais fait extraordinaire il ne travaille plus sur ce sujet pendant le reste de sa carrière et quand il reçoit le prix Nobel, il refuse d'utiliser ce prix à des fins personnelles et

consacre celui-ci à des bourses pour des étudiants. Les rayons X continuaient à avoir pour lui un relent diabolique.

Trois mois après la découverte de Roentgen, un nouveau hasard permet à Becquerel de découvrir la radioactivité. Becquerel était un spécialiste de la fluorescence provoquée par l'impact des rayons solaires sur un sel d'uranium. Il enregistrait le rayonnement émis avec des plaques photographiques. En mai 1896, une série d'expériences est interrompue pendant deux semaines par un temps constamment pluvieux. Pendant ce temps, Becquerel enferme le sel d'uranium et les plaques photographiques dans un tiroir de son bureau. Le soleil revenu, Becquerel reprend ses expériences et en bon expérimentateur développe, en même temps que les plaques exposées au rayonnement fluorescent, des plaques non exposées. Surprise, celles-ci sont voilées. Becquerel refait l'expérience, retrouve le même résultat et, comme il était au courant du travail de Roentgen, il se demande si le rayonnement émis par l'uranium n'est pas analogue aux rayons de Roentgen.

Dans ces deux découvertes, qui sont le point de départ de la physique moderne, il s'agit d'expérimentateurs reconnus et chevronnés qui travaillent sur le rayonnement lumineux et sont des maîtres dans leur discipline. Mais, ils n'auraient pas fait leurs découvertes sans un hasard heureux. Cependant, l'inattendu a été immédiatement perçu comme un fait nouveau et capital. Cette alliance du hasard, de la curiosité et de la sagacité avec un raisonnement rigoureux a un nom : le génie. Pour tirer parti de l'inattendu, il faut l'attendre, être prêt à le recevoir. On voit la différence avec Fleming qui lui aussi, servi par le hasard, découvre les propriétés anti-bactériennes d'un produit sécrété par une moisissure, il publie cette observation sans mesurer son importance (et sans que les lecteurs de son article la pressentent). Il faut que dix ans plus tard, dans l'Angleterre où les bombardements font chaque jour des centaines de blessés, le ministère de la santé lance une action pour trouver des agents contre les infections. C'est alors que Florey et Chain relisent systématiquement tous les articles consacrés aux produits anti-infectieux et découvrent celui de Fleming au milieu de dizaines d'articles. Refaisant les expériences de Fleming, ils découvrent les propriétés quasi miraculeuses de la pénicilline, la mère des antibiotiques. Cet exemple montre qu'il ne suffit pas d'observer, il faut aussi pour faire une découverte être un passionné, un obsédé, y penser constamment du matin en se rasant, au soir en se lavant les dents avant d'aller se coucher. Et c'est cette obsession qui caractérise ce que Pasteur appela l'esprit préparé.

Les contemporains de Newton décrivent le personnage, peut-être le plus grand génie de l'histoire des sciences, comme un psychopathe obsessionnel qui dans ses périodes de créativité scientifique se promène hagard dans les couloirs du collège d'Oxford où il travaille, ne parlant à personne, oubliant de se laver, de manger. Le neveu de Newton raconte qu'on savait que Newton était dans une telle phase quand son chat grossissait. Newton oubliait de manger la nourriture apportée sur un plateau et c'était le chat qui la dévorait.

La découverte scientifique résulte de l'alliance de la patience et de la concentration. À l'origine des grandes découvertes, il y a parfois un dessein, un raisonnement logique, une stratégie scientifique, c'est par exemple le cas de Pierre et Marie Curie ou encore des travaux de Newton ou d'Einstein, mais c'est aussi parfois une crise provoquée dans un esprit « préparé » par des faits inattendus ou un évènement inopiné. C'est le cas de Pasteur, de Roentgen et de Becquerel, mais il y a dans tous les cas le même désir farouche, obsédant, de trouver, de comprendre, de progresser.

Merci à Claude Bohuon et Claude Monneret d'avoir brillamment montré dans leur livre que même dans la vie quotidienne des laboratoires de recherche, ceux qui gagnent le gros lot, s'ils ont souvent étaient aidés par le hasard, ont aussi la passion, la volonté, la culture qui permet d'y parvenir.

Maurice TUBIANA

Directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif
Professeur émérite à la faculté de Médecine de Paris-Sud
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de Médecine

Introduction

Les chemins inattendus de la découverte

Les grandes découvertes scientifiques peuvent en général être associées au talent et à la persévérance des chercheurs. Mais parfois, elles se produisent à la faveur de circonstances liées au hasard, la sagacité du chercheur permettant alors d'en tirer profit. En chimie thérapeutique, science qui conduit à la mise au point de nouveaux médicaments, nombre de découvertes ont vu le jour grâce à cette exploitation heureuse et opportune du hasard. C'est ce que l'on désigne en anglais sous le terme de « *serendipity* ».

Ce terme fut créé en 1754 par Sir Horace Walpole, en référence à un conte, *The three princes of Serendip*. Sérendip est l'ancien nom d'origine arabe de l'île de Ceylan, aujourd'hui Sri Lanka. Dans ce conte, les trois princes de Serendip ne cessent de découvrir des choses qu'ils ne cherchaient pas, l'une de leurs découvertes les plus fameuses étant sans conteste celle liée à la disparition d'un chameau : les trois princes rencontrèrent un conducteur de chameaux qui avait perdu l'une de ses bêtes, et qui demanda aux princes s'ils n'avaient pas vu le chameau égaré. Ceux-ci lui demandèrent s'il s'agissait bien d'un chameau borgne, édenté, chargé de beurre d'un côté et de miel de l'autre, qui portait une femme, laquelle était enceinte... Devant cette description si précise, le chamelier fut aussitôt convaincu d'avoir

affaire aux voleurs. Il s'en plaignit à l'empereur du royaume, lequel fut également convaincu de leur forfait et ordonna qu'on les arrête. Or, coup de théâtre, le chameau fut retrouvé et les trois princes furent innocentés. L'empereur restait tout de même fort étonné de la description précise qu'en avaient fait les princes et s'en ouvrit à eux. L'aîné des princes prit la parole et dit : « *J'ai pensé, Seigneur, que le chameau était borgne, parce qu'en prenant le chemin où il était passé, j'ai remarqué que l'herbe était broutée d'un seul côté du chemin, qu'elle était plus mauvaise que l'herbe de l'autre côté, qu'il n'avait pas touchée ; cela m'a fait croire qu'il n'avait qu'un œil, parce que sans cela, il n'aurait jamais laissé la bonne herbe pour manger la mauvaise.* » Le puîné interrompit le discours : « *Seigneur, dit-il, j'ai deviné qu'il manquait une dent à ce chameau, car j'ai trouvé dans le chemin, presque à chaque pas que je faisais, des bouchées d'herbe à demi mâchées, de la largeur d'une dent d'un semblable animal.*

– *Et moi, dit le troisième, j'ai jugé que le chameau était boiteux, parce qu'en regardant les empreintes de ses pattes, j'ai remarqué qu'il devait en laisser traîner une...* » Et de poursuivre pour expliquer comment ils avaient deviné que le chameau portait du beurre d'un côté et du miel de l'autre, et pour expliquer la présence d'une femme enceinte sur l'animal.

Cet épisode donna naissance à un roman pour la jeunesse intitulé : *Dix-huit chameaux dans la vie des frères Sérendip*, écrit par Jean-François Bory.

Écrivant à son ami Horace Man, Walpole forgea le terme de « *serendipity* » en lui donnant pour définition « la faculté de découvrir, par hasard et sagacité, des choses que l'on ne cherche pas » (*making discoveries, by accidents and sagacity, of things which [one is] not in quest of*). En réalité, les trois héros de ce conte brillent surtout par leur raisonnement déductif plutôt que par une exploitation heureuse du hasard, ce qui n'est pas sans rappeler Hercule Poirot ou Sherlock Holmes, les héros d'Agatha Christie et de Sir Arthur Conan Doyle.

Notre éminent confrère chimiste Jean Jacques proposait voici déjà une vingtaine d'années de traduire le terme anglais de « *serendipity* » par « sérendipité », faisant remarquer qu'alors ses dictionnaires préférés n'avaient pas cru bon de prendre ce terme en charge. S'il était encore parmi nous, il constaterait qu'aujourd'hui rien n'a changé. Seul le *Harraps* en rapporte la traduction suivante : « Découverte heureuse et inattendue, don de faire des trouvailles. »

Jean-Louis Swiners, auteur avec Jean-Michel Briet de l'ouvrage *L'intelligence créative au-delà du brain storming*, fait également remarquer que les deux sens les plus couramment acceptés pour ce terme sont : l'un, dans le langage courant, « le don de faire par hasard des rencontres ou des découvertes heureuses » ; l'autre, dans le langage technique, « le fait de comprendre que l'on a trouvé par hasard, par chance ou par accident, quelque chose d'important que l'on ne cherchait pas. »

Dans ce livre, nous nous sommes amusés à retracer la genèse de certains médicaments dont on sait qu'ils sont le résultat d'« une découverte inattendue ayant éveillé la curiosité du chercheur et l'ayant conduit par un raccourci imprévu à une hypothèse nouvelle. » La sérendipité est de fait assez courante dans l'univers de la recherche. Ainsi en est-il en chimie minérale (découvertes du brome, des fullérènes...), en chimie agro-alimentaire (aspartame...), en chimie pharmaceutique (pénicilline, cis-platine, chlorpromazine, viagra...) et en physique (rayons X, hologramme...). On peut également lui attribuer des innovations techniques comme le Velcro®, les micro-ondes, la superglue, etc.

En chimie thérapeutique, la sérendipité a joué et joue toujours un rôle prépondérant dans le processus d'innovation car elle peut intervenir à différents niveaux, de la conception du produit à son usage prolongé chez l'homme.

Lorsque l'on demanda à Pierre Simon, autrefois directeur de recherches de Sanofi, comment on découvre un médicament, celui-ci répondit : « *Il y a deux façons d'y parvenir : la découverte peut être l'effet du hasard pur et simple ; la seconde façon, plus dirigée et beaucoup moins aléatoire, consiste à chercher à comprendre les mécanismes qui sous-tendent une maladie...* ». Lorsqu'on lui demanda de mieux préciser cette notion de hasard, il ajouta : « *Même si c'est assez rare, cela existe. On appelle cela la « serendipity », c'est-à-dire, en bon français, l'art de faire, par hasard, une découverte heureuse. Cette découverte ne peut être exploitée que par une personne préparée à l'accueillir. C'est l'histoire du type qui cherche une aiguille dans une botte de foin et qui y trouve la fille du fermier ! Encore faut-il que la fille du fermier l'intéresse ! L'un des cas les plus fameux est la découverte de la dépakine dans les années 1960-1970... Autre exemple, le gardénal, qui était au départ utilisé comme sédatif. Ses vertus antiépileptiques n'ont été découvertes que fortuitement.* »

C'est encore Jean Jacques qui rapporte les propos de Sir Charles Darwin, professeur à l'Imperial College de Londres, s'exprimant au sujet

de Louis de Broglie. Darwin disait : « *Il existe une autre qualité qui doit être reconnue comme ayant joué souvent une part importante dans la découverte scientifique. C'est la qualité qui consiste à chercher quelque chose et, ayant trouvé autre chose, à reconnaître que ce que l'on a trouvé a plus d'importance que ce que l'on cherchait.* »

Comme l'écrit Alexander Kohn : « *La découverte intervient toujours parce que l'observateur est prêt à accueillir l'inattendu. En revanche, les "accidents" n'arrivent pas aux scientifiques qui s'en remettent au hasard du soin de les inspirer.* »

Dans son discours d'introduction de doyen de la nouvelle faculté des Sciences de Lille, en 1854, Louis Pasteur s'exprimait ainsi au sujet du rôle du hasard dans la découverte :

« *C'était dans cette mémorable année 1822. Ørsted, physicien danois, tenait en main un fil de cuivre, réuni par ses extrémités aux deux pôles d'une pile de Volta. Sur sa table se trouvait une aiguille aimantée placée sur son pivot, et tout à coup il vit (par hasard diriez-vous peut-être, mais souvenez-vous que, dans les sciences d'observation, le hasard ne favorise que des esprits préparés), l'aiguille se mouvoir et prendre une position très différente de celle que lui assigne le magnétisme terrestre. Un fil traversé par un courant électrique fait dévier de sa position une aiguille aimantée. Voilà, messieurs, la naissance du télégraphe actuel.* »

Au travers de nombreux exemples, nous montrons dans cet ouvrage comment la sérendipité, conjuguée à la persévérance de chercheurs, a contribué à la découverte de nouveaux médicaments ou de nouvelles familles de médicaments. C'est indubitablement dans la classe des médicaments psychiatriques que la sérendipité a joué le plus grand rôle : découverte d'anxiolytiques (librium, valium, méprobamate), d'hypnotiques (benzodiazépines), d'antidépresseurs (imipramine, iproniazide), de normothymiques (acide valproïque) ou encore de psychostimulants comme le modafinil. La sérendipité a également joué un rôle non négligeable dans la découverte de médicaments utilisés en cancérologie (cisplatine, navelbine, taxotère). Au-delà du traitement des maladies psychiatriques, ces découvertes ont parfois contribué au traitement d'affections jusqu'alors ignorées ou relevant plus de la psychothérapie. Il en est ainsi du dysfonctionnement érectile.

Bien que la plupart des exemples qui vont suivre datent d'une époque où la chimie pharmaceutique (et la biologie) n'avait pas atteint le niveau

actuel, plusieurs exemples, et non des moindres puisqu'ils ont fait parfois la une de la presse spécialisée, montrent que la sérendipité n'a pas pour autant disparu. L'un des exemples les plus fameux est celui du Viagra®, un médicament qui a conduit à la création d'une nouvelle classe thérapeutique et qui a brisé des tabous sexuels. Encore s'agit-il d'exemples dûment répertoriés comme tels, car nous sommes persuadés qu'il en existe bien d'autres.

Sources bibliographiques

Bory J.-F., *Dix-huit chameaux dans la vie des frères Sérendip*, École des Loisirs, Mouche, 1994.

Jean Jacques, *L'imprévu ou la Sciences des objets trouvés*, Éditions Odile Jacob, 1990.

Swiners J.-L., « La sérendipité ou l'exploitation créative de l'imprévu », http://www.intelligence-creative.com/350_serendipite.html

Interview de Pierre Simon dans la lettre d'information de la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie, avril 2002.



L'acide valproïque

*Le fabuleux destin
d'un solvant peu commun*

Médicament Depakine® dr.

En 1964-1965, au moment de l'engouement pour les dérivés de la khelline (voir plus loin « L'amiodarone »), le Pr Georges Carraz suggéra aux chercheurs de son Laboratoire de chimie et toxicologie de Meylan (École de médecine et de pharmacie de Grenoble) de préparer divers analogues de la khelline en modifiant la structure chimique d'origine. Des collaborateurs de Carraz, Hélène et Yves Meunier, qui travaillaient dans le Laboratoire pharmaceutique Berthier de Grenoble, aujourd'hui disparu, eurent l'idée de tester les propriétés anticonvulsivantes de ces analogues sur l'épilepsie, grâce à un test mis au point dans le laboratoire. Parmi les composés étudiés, l'un d'entre eux était malheureusement insoluble dans les solvants organiques usuels. Seul l'acide dipropylacétique, ou acide valproïque, s'avérait être un solvant convenable. Tel fut le cas également avec un autre composé de type coumarine.

Bien que de structure chimique très différente, ces deux composés montrèrent des propriétés anti-convulsivantes : ils empêchaient l'apparition des convulsions induites par le pentylène tétrazole chez le rat. Se rappelant que les effets positifs n'étaient observés que pour les deux seuls produits dissous dans l'acide valproïque, et c'est là tout le flair des chercheurs, Meunier et Carraz comprirent que les propriétés anti-convulsivantes étaient dues non pas aux produits en solution, mais au solvant lui-même. Celui-ci, sous la forme de valproate de sodium, reçut une

Remerciements

Nous tenons à remercier :

– Mesdames Marie-Claude Moutier et Frédérique Berger, bibliothécaires (Institut Curie) pour nous avoir facilité l'accès à différents ouvrages.

– Nos confrères de l'Académie pour leur aide et conseils : Bruno Bonnemain, Bernard Chalchat, François Chast, Patrick Choay, René Céolin, Guy Deltour, Jacques Duteil, Michel Koch, Olivier Lafon, Jacques Poisson, François Rousselet et Jean-Claude Stoclet.

– Les Dr Jacques Broekhuysen et Michel Samama (membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie), pour leur aide et conseils lors des rédactions des chapitres sur l'amiodarone (JB) et l'héparine (MS).

– Mme Loubatières-Mariani pour la photographie de son mari Auguste-Louis Loubatières.