

Les implications scientifiques et industrielles du succès de la Stovaïne[®]. Ernest Fourneau (1872–1949) et la chimie des médicaments en France

Christine Debue-Barazer

Summary

The synthetic local anaesthetic Stovaïne[®] was commercialised in France in 1904. Its inventor, Ernest Fourneau, began his career as a pharmaceutical chemist in organic chemistry laboratories in Germany, where from 1899 to 1901 he discovered how basic research could benefit from the modern chemistry theories which had developed in Germany starting in the 1860s. Using the complex structure of cocaine, he invented an original molecule, with comparable activity, but less toxic. The knowledge and the know-how which he acquired in Germany nourished his reflection in the field of the chemistry of the relationships between structure and activity, and led him to the development of Stovaïne[®]. Emile Roux, Director of the Pasteur Institute in Paris, was interested in his work and invited him to head the first French therapeutic chemistry laboratory, in which research on medicinal chemistry was organised scientifically. The industrial development of new medicines resulting from the Pasteur Institute's therapeutic chemistry laboratory was supported by the *Etablissements Poulenc frères*, France thus gaining international reputation in the domain of pharmaceutical chemistry.

Keywords: Ernest Fourneau; industry of pharmaceuticals

Résumé

La Stovaïne[®], médicament anesthésique local de synthèse est commercialisé en France en 1904¹. Son inventeur, Ernest Fourneau, débute sa carrière de pharmacien chimiste dans les laboratoires allemands de chimie organique. Il

1 Stovaïne[®], nom de marque déposé le 19 février 1904 par la société anonyme des Établissements Poulenc frères.

y découvre, entre 1899 et 1901, la manière dont la recherche fondamentale peut tirer profit des théories chimiques modernes développées en Allemagne depuis les années 1860. A partir de la structure complexe de la cocaïne, il conçoit une molécule originale, d'activité comparable mais moins toxique. Le savoir et le savoir-faire acquis outre-Rhin nourrissent sa réflexion dans le domaine de la chimie des relations structure/activité, et le conduisent à la Stovaïne®. Remarqué par Emile Roux qui l'appelle à l'Institut Pasteur de Paris, Fourneau devient en 1911 le directeur du premier laboratoire de chimie thérapeutique français, où les recherches de chimie des médicaments s'organisent de façon scientifique. Les Etablissements Poulenc frères vont assurer le développement industriel des médicaments nouveaux, issus des recherches du Laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur et donner à la France une stature internationale dans le domaine de la chimie pharmaceutique.

Introduction

Le 23 juin 1903, Ernest Fourneau et les Etablissements Poulenc frères déposent en France le brevet qui porte le numéro 338.889. Ce brevet est l'acte de naissance d'une spécialité pharmaceutique: la Stovaïne®, un médicament aux propriétés anesthésiques locales². Mis au point par Fourneau, pharmacien chimiste et Directeur de Laboratoire aux Etablissements Poulenc frères, préparé industriellement dans les ateliers de l'usine d'Ivry, il est commercialisé en 1904.

Le 8 mai 1929, au Cercle de la Renaissance à Paris, les scientifiques et industriels qui ont collaboré au développement de la Stovaïne® commémorent son 25^e anniversaire. Relaté dans le *Paris médical* de 1929, l'événement retient l'attention du journaliste qui ouvre son article sur cette phrase:

La découverte de la Stovaïne marque dans l'évolution de la chimie des médicaments synthétiques une date importante, aussi bien dans le domaine de la théorie, où elle a apporté des idées vraiment nouvelles, que sur le terrain national où elle a été le point de départ d'un mouvement dont l'Allemagne, jusque-là, avait conservé seule le monopole.³

Ce commentaire de presse appelle à s'interroger sur l'ensemble des processus qui permettent la naissance de cette substance synthétique dont la découverte fait évoluer la chimie des médicaments du point de vue théorique. De quelle théorie s'agit-il en 1903 et de quelle manière peut-on dire que

2 Le droit des brevets existe en France depuis 1791, mais les médicaments en sont exclus depuis la loi de 1844 jusqu'en 1959. Suite aux oppositions prononcées à l'encontre de cette exclusion, les juristes ont proposé une interprétation restrictive de la loi qui s'appliquerait au médicament mais pas à son procédé de fabrication qui, lui, peut bénéficier d'une protection par brevet.

3 *Paris médical* 1929.

la Stovaine® fait évoluer la chimie des médicaments? Quelles conséquences cela peut-il avoir sur le plan des idées s'il est vrai que la Stovaine® apporte «des idées vraiment nouvelles»? Les acteurs de cette découverte réunis autour d'un banquet auraient ainsi joué un rôle important selon le chroniqueur, au point de détrôner l'Allemagne de la situation de monopole dans laquelle elle se trouvait jusque là au regard de la chimie des médicaments. Quel crédit accorder à cette assertion? La commercialisation de la Stovaine® semble donc marquer un moment important. Les nombreuses questions que cet encart journalistique impose à son lecteur requièrent une analyse minutieuse. Pour se rendre compte de la mutation opérée par l'arrivée de la Stovaine® sur le marché du médicament, il faut porter un regard sur l'état d'avancement de la chimie organique française. Le retard français en la matière, dénoncé à maintes reprises dans la période de l'entre-deux-guerres dans de nombreux discours de doléance est-il un mythe ou une réalité à prendre en compte pour expliquer le monopole allemand?⁴ Les conditions qui ont présidé à la découverte de la Stovaine® en France et les conséquences que la mise sur le marché de cette molécule ont eu dans la communauté scientifique et industrielle, seront ensuite analysées. Il ne s'agit pas de retracer l'histoire héroïque de la découverte de la Stovaine®, ni celle des acteurs qui la portent; il ne s'agit pas non plus de faire une histoire comparative de l'évolution de l'industrie chimique et/ou pharmaceutique allemande et française (voire anglaise et américaine), même si tout au long de ce développement, le lecteur trouve des allusions fréquentes à la situation germanique notamment. Les travaux historiographiques récents cités en référence dans le corps du texte y font la part belle. Il s'agit en revanche de montrer quelles sont les implications de cette découverte au plan scientifique et au plan industriel français. En amont de cette découverte, il s'agit d'analyser pourquoi la mise au point de ce médicament est importante, pourquoi elle se situe précisément en 1903, soit dix-huit mois après le retour de Fourneau d'Allemagne. En aval de cette découverte et après avoir démontré que la Stovaine® représente un point de rupture scientifique, ce travail se propose de porter un regard sur l'orientation que prennent alors les recherches françaises en matière de chimie des médicaments à l'Institut Pasteur de Paris, dont le directeur, Emile Roux, crée à partir de 1911 le premier laboratoire français de chimie thérapeutique. Fourneau, le découvreur de la Stovaine®, en assure la direction jusqu'en 1944 et insuffle aux chercheurs qu'il dirige un savoir et un savoir-faire chimique initié par les plus grands organiciens allemands alors qu'il séjourne, outre-Rhin, dans leurs laboratoires.

4 Deux auteurs, entre autres, dénoncent ce retard: George 1917, Moureu 1920.

La recherche des organiciens français. Les conditions de l'industrialisation de la chimie en France

Dresser un tableau de l'état d'avancement des connaissances et de la recherche de la chimie organique française à la fin du XIX^e siècle nécessite de revenir sur quelques étapes chronologiques qui ont permis des avancées marquantes dans la discipline. Ce détour historique est nécessaire car il éclaire et permet de comprendre en quoi le séjour de Fourneau en Allemagne est déterminant pour la conception de la Stovaine[®] et, par voie de conséquence, pour l'industrialisation de la chimie pharmaceutique française.

Au milieu du XIX^e siècle et plus précisément à partir des années 1860, les chimistes acquièrent quelques outils nouveaux qui leur permettent de théoriser la chimie organique, de représenter concrètement les formules et par conséquent d'imaginer *ad infinitum* des schémas de synthèse de molécules. L'élaboration d'un nouveau système chimique appelé «théorie atomique» et conceptualisé par les Français Charles Gerhardt et Jean-Baptiste Laurent – pionniers de la méthode –, puis approuvé par Adolphe Wurtz, permet d'ancrer progressivement de nouvelles bases théoriques dans de nombreux pays européens. Cette théorie est basée sur un principe énoncé au début du siècle par Dalton: la matière est formée de particules indivisibles, les atomes. Ces atomes constituent les molécules et entretiennent entre eux des relations multiples et variables dans des proportions définies pour chaque corps. La compréhension et la représentation théorique de ces liaisons entre atomes marquent un moment décisif, car dorénavant la synthèse organique de molécules complexes peut s'organiser de façon rationnelle. La théorie atomique ne naît pas sans transition dans la conscience des chimistes; son adoption impose l'abandon de la théorie des équivalents, théorie réductrice, devenue insuffisante pour expliquer la diversité des liaisons que les atomes entretiennent entre eux au sein des molécules⁵. La nouvelle théorie ne remet pas en cause la tétravalence⁶ du carbone annoncée en 1857 par Kekulé et aide Mendeleïev à élaborer les principes de la classification périodique des éléments qu'il introduit en 1869⁷. De même, les lois de Gay-Lussac ou le prin-

5 Les équivalentistes, tenants de la théorie des équivalents, pensent en équivalents et décrivent uniquement les rapports de poids ou de volumes entre les constituants de la matière, se refusant à faire des hypothèses sur leur nature intime et sur les liaisons qu'ils entretiennent entre eux.

6 La valence d'un élément est le nombre d'atomes d'hydrogène (ou équivalent) auquel il peut se lier.

7 Mendeleïev élabore la première classification périodique des éléments en fonction de leur poids atomique. Le tableau qu'il réalise et dans lequel il est possible de ranger les éléments chimiques connus (une soixantaine) laisse des cases vides pour des éléments encore inconnus mais dont il prévoit l'existence théorique et les propriétés. Au fur et à mesure de leur découverte, les éléments chimiques y trouvent leur place et jusqu'à ce jour, aucun fait n'a invalidé le principe fondamental de cette classification qui contient une centaine d'éléments.

cipe d'Avogadro Ampère sont en accord avec elle⁸. Par conséquent, en corroborant un certain nombre de faits scientifiques connexes (de chimie et de physique), la théorie atomique apparaît comme une pièce maîtresse du puzzle accueillie avec enthousiasme par beaucoup de chimistes – mais non la totalité toutefois – de la communauté scientifique européenne⁹. Les atomistes – ceux qui croient aux atomes – ouvrent un champ explicatif difficile à admettre car les atomes sont impossibles à voir, alors que les volumes et les poids sont quantifiables.

Troublante, la théorie atomique l'est assurément car elle propose une représentation spatiale de formules qui demeurent énigmatiques. Aucun appareil n'offre à voir ces hypothétiques structures. Contrairement aux cellules que le microscope permet de découvrir à travers un objectif, les représentations moléculaires demeurent virtuelles; ce sont des objets intellectuels plus ou moins séduisants qui échappent à l'observation expérimentale. L'administration de la preuve ne pourra être que secondaire et médiate. Ce ne sont en effet que des faisceaux de preuves indirectes qui permettent aux chimistes d'affirmer que les formules chimiques ne sont pas conformes à l'image représentée. La représentation d'une formule chimique est pourtant un support intellectuel commode pour prévoir les transformations possibles de la matière.

Bouleversante, la théorie atomique l'est indubitablement: non seulement parce qu'elle remet en cause un certain savoir, mais parce qu'elle ébranle les certitudes. Au sein de la communauté scientifique française, les deux théories apparaissent comme deux modes de vérité qui s'opposent, comme s'opposent les figures universitaires qui les incarnent. L'adoption de la théorie atomique implique un déplacement des certitudes d'un mode de vérité à l'autre, ce qui ne s'opère pas d'emblée. En cela, elle est un facteur de division.

En Allemagne, l'adhésion à la théorie atomique comme théorie explicative devient la norme dans les universités: Kekulé enseigne selon ses principes à Heidelberg, à Gand et à Bonn depuis 1865. En France, où l'enseignement de la chimie est centralisé dans la capitale, Marcellin Berthelot¹⁰ et

8 Bensaude-Vincent/Stengers 2001, 123–204. Les différents principes de chimie et de physique qui ont fait débat durant le XIX^e siècle sont décrits en détail dans cet ouvrage.

9 Le congrès international de chimie de Karlsruhe de 1860 est consacré à la théorie atomique; il réunit environ 140 chimistes.

10 Marcellin Berthelot (1827–1907) rentre au Collège de France en 1851 comme préparateur de chimie. Pharmacien, puis Docteur ès sciences en 1854, il devient titulaire de la chaire de chimie organique à l'École supérieure de pharmacie de Paris. Il obtient une chaire au Collège de France en 1865. Il entre à l'Académie des sciences en 1873 et à l'Académie française en 1901 et mène une carrière politique sous la troisième république (sénateur en 1881), il est nommé Ministre de l'Instruction publique et des Beaux-arts en 1886. Professionnellement, il s'oppose à Charles Gerhardt (1816–1856) sur la théorie des équivalents; Emile Jungfleisch, un de ses élèves, défend la position de son maître.

Henri Sainte Claire Deville¹¹, hostiles à la nouvelle théorie, inaugurent un débat d'idées et somment les chimistes de choisir leur école. Le pouvoir universitaire appartenant aux équivalentistes, la théorie atomique est bafouée, discréditée. Berthelot, en mandarin très influent, pèse sur le débat, arguant que le système atomique n'est qu'un «roman ingénieux et subtil», essentiellement caractérisé par de «nouvelles conventions de langage»¹². Niant le bien fondé de cette théorie, il la considère comme une interprétation savante, certes, mais fallacieuse et inutile à l'avancement de la chimie. L'enseignement officiel de la chimie demeure donc inchangé à la Faculté de médecine et à l'École de pharmacie de Paris où Berthelot, secondé par son élève Emile Jungfleisch, fait pression pour maintenir ses conceptions. Sainte Claire Deville, professeur de chimie à l'École normale supérieure, tient devant ses élèves un discours pétri d'ironie:

Quand on voit d'excellents chimistes qui disent que les molécules qu'ils n'ont jamais vues se soudent, se repoussent, se recherchent, qu'il y a là un atome qui va chercher un serrurier pour se faire river à un atome voisin. Tout cela est d'une puérité à laquelle il faut que nous échappions.¹³

Sainte Claire Deville ajoute «il y a là [dans cette théorie], à mon sens, une faute de logique importante, faute contre laquelle je prémunis mes élèves depuis bien des années et sur laquelle j'appelle avec instance l'attention des professeurs»¹⁴. Opposés à ces conceptions qu'ils jugent d'arrière garde, les adeptes de la théorie atomique se rangent derrière Wurtz qui devient l'apôtre de cette conception nouvelle¹⁵. Il anime dès 1864 au Collège de France un cours de chimie selon les principes de la théorie atomique mais son influence reste pauvre et restreinte à la Faculté de médecine où il est cantonné et où l'on ne forme pas de chimistes.

A partir des années 1860–1870, la théorie atomique devient, pour la chimie du carbone, un instrument de création et de production – donc de profit – révolutionnant l'industrie chimique des matières colorantes dans un premier temps, puis celle des parfums et des médicaments. Allemagne, Angleterre, Suisse adoptent cette théorie rapidement, car ses nouveaux principes permettent dorénavant d'organiser des stratégies de recherche pour la synthèse organique. Ces pays entament alors l'industrialisation d'un secteur chimique qui s'avère très florissant: celui des colorants textiles. Ainsi en Allemagne, la

11 Henry Sainte Claire Deville (1818–1881), chimiste français, docteur en médecine, élève de Thénard. Professeur et doyen à la faculté de Besançon. Maître de conférence à l'ENS de Paris en 1851. Auteur d'un mémoire sur l'aluminium (1856), il réalise la première synthèse industrielle de l'aluminium et s'illustre en chimie inorganique.

12 Jacques 1981.

13 *Leçon* du 19 novembre 1877, manuscrit inédit conservé à la bibliothèque de chimie de l'École normale supérieure. Cité par Jacques 1981, 48.

14 Sainte Claire Deville 1876, 201.

15 Wurtz 1864.

Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF, créée en 1861) oriente ses recherches vers la synthèse de nouveaux colorants textiles et met au point en 1869 le procédé d'obtention de l'alizarine à partir de l'antracène. Ces recherches sont des applications directes des principes de la théorie atomique à la chimie organique. La synthèse de ce colorant, qui jusque-là était extrait des racines de la garance¹⁶, devient le fer de lance de la compagnie allemande des colorants BASF. En quelques années, le colorant de synthèse supplante le produit naturel; l'Allemagne conquiert progressivement le marché mondial des colorants et devient leader dans ce secteur. La France continue cependant à extraire le produit naturel, la production annuelle de garance atteignant 200 000 tonnes en 1875. La lourde concurrence imposée par l'Allemagne où les coûts de production sont faibles ainsi que la crise des colorants des années 1880, contraignent cependant les producteurs du midi de la France à diminuer leur production, qui n'est plus que de 500 tonnes en 1881. Faute d'une reconversion dans la synthèse industrielle, la France doit dorénavant se procurer en Allemagne l'alizarine qu'elle ne sait pas synthétiser et n'extrait plus. L'exemple de l'alizarine ne relève pas de la simple anecdote: il est exemplaire du changement d'échelle opéré par l'acquisition et l'exploitation industrielle d'un savoir scientifique nouveau. Aussi, de l'extraction locale et naturelle française à la synthèse industrielle allemande, le marché de l'alizarine et progressivement celui des colorants s'est développé à l'échelle industrielle et déplacé outre-Rhin¹⁷.

Alors qu'en Allemagne le fait scientifique – le succès scientifique et commercial marquant de la synthèse de l'alizarine est un exemple précoce – vient plaider en faveur de la théorie atomique, en France la question n'est toujours pas tranchée dans les années 1880, car l'autorité de Berthelot et de Sainte Claire Deville joue en faveur d'un conservatisme universitaire radical. Il faut attendre 1890, soit vingt ans après la synthèse de l'alizarine, pour qu'un pharmacien, Auguste Béhal¹⁸, monte un enseignement libre de chimie organique en notation atomique à l'École supérieure de pharmacie. Ce cours dissident s'organise en parallèle du cours de Berthelot, officiellement titulaire de la chaire de chimie organique depuis 1854 et grand prêtre de l'enseignement de sa discipline. Béhal enseigne pendant 7 ans, de 1890 à 1897, et publie en 1896

16 La garance (*Rubia tinctorium* L., Rubiacées) est une plante herbacée acclimatée dans le sud de la France et cultivée pour ses racines qui contiennent plusieurs colorants dont le plus important est l'alizarine, isolé et caractérisé en 1926 par le pharmacien français Robiquet. La France cultive une grande quantité de garance et l'alizarine est produite par extraction.

17 Pour l'histoire des colorants, voir Bensaude-Vincent/Stengers 2001, 231–240. Pour un aspect scientifique, voir la *Revue d'histoire de la pharmacie*, N^{os} 347 et 348, 1999, consacrés aux colorants.

18 Auguste Béhal (1859–1941) est interne en pharmacie à la Pitié, puis pharmacien des hôpitaux en 1886; nommé d'abord à Bichat, il entre ensuite à l'hôpital du midi (futur Hôpital Cochin). Il y installe un centre de recherches où il est assisté de deux internes en pharmacie, Amand Valeur et Edmond Blaise, futurs directeurs scientifiques de Rhône-Poulenc et amis d'Ernest Fourneau.

une somme: un traité de chimie organique qui fait très vite référence parmi les étudiants et enseignants¹⁹. Le succès de ce cours est tel que les étudiants des autres facultés et Ecoles parisiennes viennent bientôt y assister. Le Professeur Dastre, ancien élève de Claude Bernard, professeur de physiologie à la Sorbonne, fait une apparition remarquée dans les gradins de l'amphithéâtre de l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris, où Béhal professe. Ce qui motive ce déplacement va bien au-delà d'une simple curiosité: il faut y voir la volonté d'un homme de science de s'enquérir d'une théorie farouchement reniée à la faculté des sciences et de médecine, alors qu'ailleurs en Europe elle fait école. Qui sont ces impertinents qui défient avec audace le puissant Berthelot? Marcel Delépine, Fourneau, Marc Tiffeneau, Amand Valeur²⁰, sont parmi les fidèles de Béhal. Ils sont tous étudiants en pharmacie et entament une carrière de pharmaciens chimistes organiciens se faisant les promoteurs de la théorie atomique, laquelle tarde trop, selon eux, à s'imposer en France. De fait, la France ne sait pas préparer les produits chimiques organiques à partir des dérivés de la houille. Malgré le dynamisme de cette petite équipe parisienne, il s'est écoulé trente ans depuis le congrès de Karlsruhe, vingt ans depuis les succès industriels de BASF. Avec quelle puissance et quelle ampleur la chimie française devrait-elle alors développer ses applications pour espérer se positionner sur le marché des produits chimiques avec l'Allemagne, l'Angleterre ou la Suisse? Le retard français dans ce domaine très particulier de la synthèse organique n'est pas un mythe et s'explique par ces trente années d'attentisme durant lesquelles l'Université française conservatrice n'a pas formé de chimistes aux théories modernes. Cette période est un témoignage sur les mentalités de ces universitaires français, très influents au plan national, isolés cependant dans leur tour d'ivoire et soucieux d'animer une compétition au niveau des grands débats théoriques. Cela illustre l'esprit mandarin de ces professeurs de chimie, Berthelot en particulier, qui centralisent l'ensemble des savoirs à Paris. Berthelot, cumulant les titres honorifiques, s'offre régulièrement une tribune dans les diverses sociétés savantes parisiennes où il est très respecté en dehors du champ de la chimie organique. Il semble cependant répugner à exploiter industriellement les découvertes fondamentales²¹.

19 Béhal 1896.

20 Marc Tiffeneau (1873–1945), pharmacien en 1899, obtient la médaille d'or des hôpitaux en 1900. Préparateur aux travaux pratiques de chimie de l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris de 1895 à 1900, il est reçu en 1904 pharmacien des hôpitaux; en 1907 il est docteur ès sciences. Entre temps, sous l'influence d'Emile Roux, il entreprend des études de médecine et soutient sa thèse en 1910. Amand Valeur (1870–1927) est pharmacien (1898), interne des hôpitaux en 1895, médaille d'or en 1897. Agrégé à l'Ecole supérieure de Paris pour 10 ans, chargé de cours de chimie organique pendant la guerre, chef de laboratoire pour la chimie de guerre à l'Office des produits chimiques et pharmaceutiques, directeur technique des Etablissements Poulenc frères (1919), élu en 1910 à la Société de pharmacie de Paris.

21 Bensaude-Vincent/Stengers 2001, 125–134.

Fourneau dira de lui: «Marcellin Berthelot a été le fossoyeur de la chimie française.»²²

Ce qui creuse le fossé entre la chimie organique française et la chimie organique des autres pays européens, c'est donc bien cette querelle d'école entre équivalentistes et atomistes dont les premiers épisodes ont lieu dès les années 1860 au moment du congrès de Karlsruhe.

Avant 1890, pour des raisons de politique universitaire, la France ne s'approprie pas la théorie atomique et s'interdit *de facto* un développement de la chimie de synthèse sur son territoire. Le préalable au développement industriel de produits chimiques et, de façon connexe, de produits pharmaceutiques est l'acceptation, l'appropriation et l'application de la théorie atomique. Les chimistes commencent à développer leur créativité quand ils peuvent transformer la matière; c'est, alors seulement qu'ils peuvent synthétiser des produits nouveaux. Faute d'introduire la théorie atomique dans les programmes universitaires de formation, les chimistes organiciens ne sont pas initiés aux théories modernes et ne peuvent accéder à la performance industrielle. Les quelques étudiants qui ont pu bénéficier de l'enseignement de Béhal constituent un petit groupe d'amis parisiens dont les ambitions ne se satisfont pas du manque de dynamisme en synthèse organique. Dans cet esprit d'émulation amical est créée *la Molécule*, une association de chimistes, pharmaciens et industriels dont Fourneau est l'animateur et la figure emblématique²³. Les membres de ce club exposent tour à tour des questions de chimie dont ils se préoccupent et qui posent problème. Cependant, la meilleure manière de s'imprégner des nouvelles techniques et principes de chimie organique consiste à pratiquer des échanges intellectuels avec l'Allemagne. Ainsi Ernest Fourneau va-t-il se rendre outre-Rhin pour parfaire ses connaissances.

Les leçons allemandes

Immédiatement après l'obtention de son diplôme de pharmacien en 1898, Fourneau se rend en Allemagne pour compléter par un enseignement pratique dans les laboratoires de chimie allemands les connaissances théoriques fraîchement acquises à l'École supérieure de pharmacie de Paris²⁴. Son parcours, qui s'étale sur trois années de 1899 à 1901, le conduit successivement à Heidelberg, à Berlin et à Munich, hauts lieux de la chimie organique mon-

22 Note d'Ernest Fourneau. 1935. Archives de l'Institut Pasteur.

23 Le premier cercle est constitué par les amis de la faculté de pharmacie, Delépine, Tiffeneau, Valeur.

24 Pour la circulation des savoirs et ce que Christian Bonah appelle les phénomènes de transferts et contre-transferts, voir Bonah 2000.

diale. A Heidelberg en 1899, Fourneau travaille quelques mois avec les professeurs Ludwig Gattermann et Theodore Curtius, spécialisés en synthèse organique. Gattermann publie en 1898 dans les *Berichte*²⁵ le mécanisme de la synthèse générale d'un aldéhyde aromatique, réaction de synthèse très importante qui porte son nom²⁶. Curtius publie dès 1890 le «réarrangement de Curtius», réaction fondamentale qui éclaire les mécanismes de réaction de synthèse²⁷. En 1900, Fourneau entre dans le laboratoire du chimiste Emil Hermann Fischer (1852–1919), qui fut l'assistant d'Adolf von Baeyer à Munich en 1875²⁸.

En 1901, quand il négocie son contrat de travail avec les Etablissements Poulenc frères d'Ivry-sur-Seine, il est encore à Munich dans le laboratoire de Richard Willstätter²⁹, où il s'initie à la chimie des alcaloïdes³⁰. Ce laboratoire vient d'élucider la structure de la cocaïne, l'anesthésique local naturel de référence³¹. Même si la découverte de la structure de la cocaïne n'est pas le fait le plus marquant de ce laboratoire, elle mérite que l'historien s'y arrête pour deux raisons. La première est d'ordre purement scientifique, la seconde d'ordre épistémologique. Sur le plan scientifique, la détermination de la structure de la cocaïne est de première importance. En effet, la connaissance de sa structure donne les clés théoriques de sa synthèse. La cocaïne est l'alcaloïde extrait des feuilles du cocaïer, *Erythroxolon coca*, abondant en Amérique du sud (Pérou, Bolivie, Equateur). La mastication des feuilles de coca par les peuples de ces pays est de tradition ancestrale, procurant un effet dopant bien connu et recherché dans l'utilisation illicite de la substance dans les pays occidentaux. L'utilisation de la cocaïne pour ses vertus anesthésiques locales est plus récente; elle est liée à l'extraction de l'alcaloïde en 1860 par Albert

25 *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*: périodique de chimie de renommée internationale publié en langue allemande.

26 Gattermann 1898.

27 Curtius 1890. Le réarrangement de Curtius est une décomposition d'acide carboxylique pour produire un isocyanate de formule $R-N=C=O$.

28 Emil Fischer est nommé successivement professeur de chimie à Erlangen (1879–1882), à Würzburg (1885) et finalement à Berlin en 1892 où il enseigne jusqu'à sa mort. En 1887, Fischer reproduit par synthèse des substances naturelles: fructose, glucose, mannitol et autres sucres. Il réussit à obtenir des composés analogues aux peptones en combinant les aminoacides. Il détermine la constitution chimique de nombreuses couleurs d'aniline. Il obtient le prix Nobel de chimie 1902 pour ses travaux sur les sucres et les purines de synthèse.

29 Richard Willstätter, chimiste allemand (1872–1942) dont les travaux portent sur la constitution et la synthèse de divers alcaloïdes, en particulier de la cocaïne, sur la chlorophylle et les pigments végétaux et animaux; il montre l'analogie de structure de la chlorophylle et de l'hématine et étudie les anthocyanines. Il obtient le prix Nobel de chimie 1915 pour ses travaux sur les pigments végétaux et la chlorophylle.

30 Fischer/Fourneau 1901; Willstätter/Fourneau 1902a, 1902b.

31 Autrement dit, la puissance anesthésique de toutes les substances appartenant à cette classe lui est comparée.

Niemann et Wilhelm Lossen³². La commercialisation de substances anesthésiques répond à une demande de plus en plus importante des chirurgiens en milieu hospitalier. C'est dans le laboratoire du chimiste allemand Friedrich Wohler (1800–1882)³³ que les premières feuilles de coca en provenance d'Amérique du sud arrivent en Europe en 1857. Les essais d'acclimatation de l'arbre dans d'autres contrées (Ceylan et Inde notamment), s'avèrent décevants et sa culture industrielle difficile. Il y a donc un intérêt évident pour le thérapeute à pouvoir exploiter soit une cocaïne de synthèse, soit un homologue de la cocaïne pharmacologiquement actif et si possible moins toxique. Quoi qu'il en soit, il s'agit de s'affranchir définitivement de la culture du végétal, compliquée et aléatoire, pour concentrer dans une unité de lieu – le laboratoire – toutes les opérations qui mènent à la commercialisation du produit. Si la synthèse de la cocaïne peut être obtenue avec de bons rendements, l'intérêt économique d'une telle opération est incontestable et évident: c'est le premier avantage de la connaissance de la structure de la cocaïne. Par ailleurs, et c'est le second avantage scientifique que le chimiste peut retirer de ce savoir, il devient possible d'imaginer, en s'inspirant de façon rationnelle de la molécule de cocaïne, la création *de novo* d'une substance aussi active mais moins toxique et dont l'exploitation industrielle soit rentable. En effet, l'emploi de la cocaïne en thérapeutique est considérablement limité par sa toxicité et ses effets secondaires (effet vasoconstricteur important, irritation des conjonctives et risque de perturbation de l'activité mentale avec dépendance physique). Une perspective de recherche très large est donc ainsi envisagée par les théoriciens de la chimie. Sur le plan épistémologique, la manière dont Fourneau appréhende cette découverte mérite une analyse. Comment, en effet, interpréter la décision de Fourneau de rentrer en France, alors qu'il se trouve au sein d'une équipe dynamique, dans un laboratoire performant où Alfred Einhorn se consacre précisément depuis 1892 à la recherche d'un succédané de la cocaïne? En Allemagne, l'objectif est clair: découvrir une molécule ayant une activité anesthésique locale comparable à celle de la cocaïne, sans effets secondaires toxiques. En d'autres termes, il s'agit de trouver un substitut de cocaïne dont le coefficient chimiothérapeutique soit le plus élevé possible (rapport dose active/dose toxique): s'inspirer de la nature et la dépasser. Les premiers résultats obtenus dès 1896 sont très encourageants. Merling parvient à synthétiser l'Eucaïne A (ou α) puis l'Eucaïne B (ou β) dont la production industrielle et la commercialisation

32 L'anesthésie est une discipline en pleine évolution vers le milieu du XIX^e siècle. Le perfectionnement technologique des appareils d'anesthésie et la mise au point de nouveaux anesthésiques performants généraux et locaux (le chloroforme en 1831, l'éther 1846, puis la cocaïne en 1860) autorisent les médecins à tenter des interventions à risques. Perfectionnements et innovations dans le domaine chirurgical reposent donc en partie sur ces avancées thérapeutiques.

33 Wohler, avec la synthèse de l'urée en 1828, inaugure la chimie organique.

sont confiées au Laboratoire Schering. Ces deux molécules, dont les tests sur animaux sont jugés satisfaisants, ne provoquent pas d'irritation des conjonctives. Les Eucaines sont alors proposées en milieu hospitalier (pour la chirurgie ORL) en Allemagne comme en France. Des chirurgiens français, Paul Reclus en particulier, se procurent le produit et l'utilisent en petite chirurgie avant de tenter des anesthésies épidurales³⁴. L'utilisation des Eucaines en chirurgie donne lieu à de nombreux travaux et publications en France dès 1897, preuve de l'intérêt que suscite la mise au point de ce type de produits. Les spécialistes concluent cependant que ces substances n'ont pas la puissance anesthésique de la cocaïne et ne sont guère moins toxiques³⁵. Chez Willstätter, Fourneau saisit immédiatement les enjeux scientifiques et commerciaux de ces recherches sur les anesthésiques locaux, très employés en anesthésie par les chirurgiens³⁶. La conception que Fourneau imagine dès cette année 1899 va se démarquer radicalement du schéma structural de la cocaïne pris jusque là par les Allemands comme un décalque pour reproduire une molécule aux propriétés identiques³⁷. Le modèle, pour Fourneau, reste la cocaïne, substance naturelle, mais son objectif est de reproduire la fonction anesthésique de la molécule. Pour cela il lui faut, dans un premier temps, déterminer quel est le groupement chimique responsable de cette activité, puis le localiser dans la structure moléculaire naturelle et enfin le reproduire en respectant un environnement spatial qui tienne compte de la stéréochimie initiale de la cocaïne. L'historien-ne des sciences peut soutenir, avec ces quelques arguments précis, que cette démarche intellectuelle est, en la circonstance, plus inventive et plus audacieuse que celles des Allemands. Une telle démarche, longue, méthodique, organisée, ne relève pas de la copie, mais marque au contraire l'originalité de la conception chimique (voir les molécules représentées fig. 1). Fourneau imagine ce schéma avec le savoir-faire et les outils intellectuels dont il a bénéficié chez Willstätter, mais c'est en France qu'il va concrétiser ce projet né en Allemagne. Son retour ne laisse cependant pas de surprendre, dans la mesure où il sait qu'il ne va pas trouver les structures de laboratoires organisées et prospères qu'il connaît en

34 Anesthésies par voie périurale.

35 L'eucaine, dérivé de la cocaïne (éther méthylique), est employée depuis 1897 en France en chirurgie ORL. Les spécialistes allemands et français débattent de l'intérêt de substituer la cocaïne par les Eucaines A et B. Ils ne se prononcent cependant pas en faveur des Eucaines qui sont peut-être moins toxiques que la cocaïne mais présentent d'autres inconvénients, notamment leur diffusion très rapide autour du point d'injection: Chapiro 1898; Reclus 1903.

36 Reclus 1903.

37 Séverine Baverey-Massat-Bourrat affirme: «Surtout, il [Ernest Fourneau] est un des promoteurs d'un modèle original de recherche, menant à la conception de produits nouveaux: à partir de la copie de produits allemands, il propose de créer des formules inédites». Cette affirmation, non généralisable à l'ensemble des travaux d'Ernest Fourneau, occulte la véritable nature et l'originalité du travail du chimiste français, qui ne doit pas être systématiquement inféodé au modèle allemand, même dans ses débuts. Baverey-Massat-Bourrat 2004b, 50.

Allemagne; il faut les créer en France³⁸. Ce qui rend singulière la situation d'Ernest Fourneau, c'est cette volonté de retourner dans son pays pour y promouvoir les méthodes modernes dont il vient de s'enquérir, alors que la chimie organique française est en sourdine pour les raisons politiques exposées précédemment. A partir de 1901, Fourneau va importer d'Allemagne et diffuser un savoir-faire de laboratoire, pour réaliser en France des recherches performantes en chimie organique. L'orientation nouvelle impulsée à

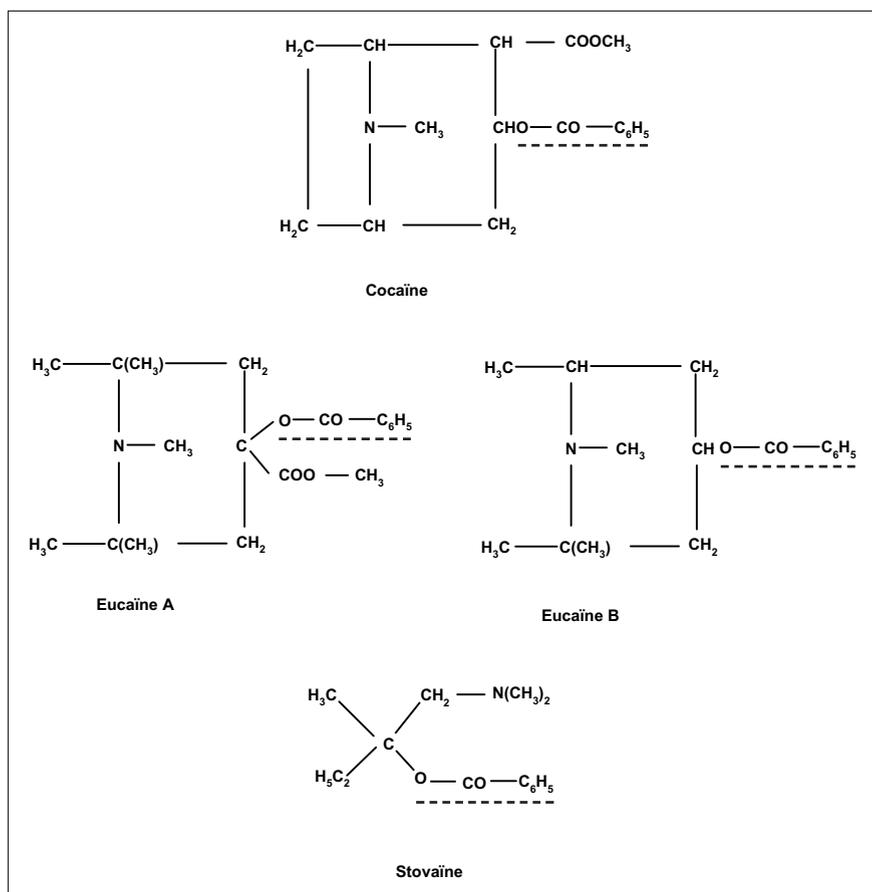


Fig. 1. Représentation spatiale de molécules à fonction anesthésique locale. Le groupement O-CO-C₆H₅ (souligné en pointillés) est responsable de l'activité et non le noyau pipéridinique. Dans les molécules d'eucaine, il est incéré dans un squelette moléculaire complexe proche de la cocaïne, alors que pour la Stovaine®, on remarque aisément la simplification chimique opérée par Fourneau.

38 Pour les relations entre science allemande et science française, voir Charle 1994.

ces recherches va imposer progressivement une mutation de l'industrie de la chimie pharmaceutique française.

La Stovaine®: catalyseur de l'essor de l'industrie pharmaceutique française

A la fin de l'année 1901, de retour en France, Fourneau prend les fonctions de directeur de recherches scientifiques aux Etablissements Poulenc frères à Ivry-sur-Seine. Après 18 mois de travail, largement inspiré des méthodes éprouvées chez Willstätter, Fourneau et les Etablissements Poulenc frères déposent un brevet, en France puis en Allemagne, sur le chlorhydrate d'amyliéine ou Stovaine® qui est un aminoalcool aux propriétés anesthésiques locales³⁹. Fourneau et l'équipe de chercheurs dont il s'entoure constituent le dispositif qui rend possible la réalisation de cette innovation. La Stovaine® n'est pas le résultat d'une commande, ou d'une demande thérapeutique externe qui pourrait émaner d'une firme cherchant à diversifier sa production en élargissant ses innovations thérapeutiques. Elle n'est pas particulièrement réclamée ou impatientement attendue par des cliniciens en manque de thérapeutique efficace ou par des consommateurs avertis⁴⁰. Sa conception est le résultat d'un processus intellectuel rationnel, procédant d'une logique chimique qui a nécessité l'intervention de collaborations réciproques au sein d'un réseau amical regroupé aux Etablissements Poulenc frères⁴¹.

Les connaissances acquises en Allemagne sur la structure de la cocaïne, les travaux de Merling qui met au point les Eucaines A et B, la collaboration de son ami Tiffeneau qui prépare des aminoalcools selon la réaction de Grignard, l'infrastructure et l'environnement amical et non moins professionnel des ateliers d'Ivry, sont autant de facteurs qui contribuent à la réussite du projet⁴². La mise au point de la réaction chimique de synthèse s'avère

39 La Stovaine® ou chlorhydrate d'amyliéine est l'ester benzoïque d'un aminoalcool préparé par Tiffeneau en 1902. Le suffixe *-aine* est commun à tous les anesthésiques locaux (rappelant le nom *cocaïne*). *Stove* signifie fourneau en anglais. Fourneau synthétise une série de corps qui ont tous la particularité de présenter des propriétés anesthésiques locales. Fourneau 1904.

40 Pour le débat historiographique concernant la question du médicament inscrit dans une histoire médicale, sociale, industrielle ou culturelle, voir Baverey-Massat-Bourrat 2004a; Bonah/Rasmussen 2005; Lesch 1993; Meyer-Thurrow 1982; Quirke 1999.

41 Wimmer 1994. Pour les Laboratoires Schering, ce n'est pas par l'intégration de structures de recherche au sein de la firme que les innovations se conceptualisent. Wolfgang Wimmer observe que les innovations de Schering résultent d'un réseau de collaborations entre les chercheurs dont les personnalités influencent l'évolution des recherches. L'historien peut faire le même constat pour Fourneau, découvreur de la Stovaine®, ce qui est logique puisque le Français est très influencé par le développement et la commercialisation des Eucaines par Schering.

42 Victor Grignard (1871–1935) obtient le prix Nobel de chimie en 1912 pour son travail sur les organomagnésiens (prix partagé avec Sabatier). La toute nouvelle réaction de Grignard (1901) permet d'obtenir des alcools et des hydrocarbures par action des organomagnésiens sur les aldéhydes et les cétones. Cette réaction marque une étape importante en chimie et permet d'envisager de nombreuses réactions de synthèses organiques.

aussi délicate que dangereuse techniquement, et nécessite le concours de chimistes avertis. La réaction de Grignard est en effet explosive et l'utilisation des organomagnésiens demande aux frères Poulenc des investissements matériels importants pour une réorganisation des équipements, afin d'assurer la fabrication en grand dans leurs ateliers. Avant de lancer une fabrication industrielle, les essais pharmacologiques et toxicologiques sur la Stovaïne[®] sont réalisés en interne au sein même des Etablissements Poulenc frères par Léon Launoy et Francis Billon. L'externalisation des premiers essais cliniques est guidée par le choix de structures hospitalières d'excellence. Cette fois encore, le chirurgien Reclus mène les premiers essais cliniques à l'hôpital Cochin de Paris⁴³. Il en résulte que la Stovaïne[®] est moins toxique que la cocaïne, mais qu'elle est aussi moins active (comparée à la cocaïne, la dose létale se situe dans un rapport de 1 à 2 chez le cobaye). Ses utilisations thérapeutiques sont alors ajustées. Elle n'est pas utilisée en instillation oculaire comme anesthésique de contact mais en rachianesthésie et anesthésie locale par infiltration; sa bonne tolérance dans ces indications lui procure ses lettres de noblesse. Le produit est actif, peu toxique et exploitable industriellement, ce qui marque un premier temps dans le succès de la Stovaïne[®]. C'est une réussite commerciale. Par ailleurs – c'est le second temps de son succès –, pour la première fois dans le domaine de la thérapeutique, une molécule synthétique est mise au point avec comme modèle une substance naturelle active. Fondamentalement nouvelle est donc la démarche intellectuelle de Fourneau qui parvient à déterminer dans la structure complexe de la cocaïne le groupement responsable de l'activité anesthésique locale. Par un processus de simplification moléculaire, la relation structure/activité, connue des chimistes et qu'ils cherchent à exploiter, est ici pour la première fois pleinement maîtrisée par Fourneau. Ainsi, la première partie de la phrase du journaliste du *Paris médical* écrite en 1929 dit combien la mise au point de la Stovaïne[®] est l'illustration de la mise en application logique de principes théoriques que les chimistes français influents refusaient d'introduire en France jusque là; elle dit aussi combien originale et novatrice est la démarche scientifique:

La découverte de la Stovaïne[®] marque dans l'évolution de la chimie des médicaments synthétiques une date importante, dans le domaine de la théorie, où elle a apporté des idées vraiment nouvelles.⁴⁴

La naissance de la Stovaïne[®] en 1903 marque donc un moment en ce qu'elle constitue le sésame qui ouvre en France un vaste domaine de recherche et autorise les industriels à entrevoir des applications industrielles rentables à terme. C'est un catalyseur qui permet aux industriels français de prendre confiance dans la synthèse organique française. Son exemple prouve que le

43 Launoy/Billon 1904; Launoy 1904.

44 *Paris médical* 1929.

développement industriel d'applications pratiques directement issues de recherches théoriques est réalisable en France comme il l'est en Allemagne⁴⁵. En cela, elle inaugure bien en France un «mouvement dont l'Allemagne jusque là avait conservé le monopole»⁴⁶.

En tant qu'anesthésique local, la Stovaine[®] est un médicament, sans être à proprement parler un agent thérapeutique, c'est-à-dire une substance curative qui soigne ou corrige les effets d'une maladie. C'est, plus exactement, un adjuvant qui accompagne et complète l'action thérapeutique lui permettant de se réaliser dans de bonnes conditions ou d'être plus efficace. De la performance des anesthésiques (locaux et généraux) dépend la possibilité de réaliser des interventions chirurgicales plus efficaces, plus sûres et plus audacieuses, c'est-à-dire aussi plus risquées. La découverte de la Stovaine[®] ainsi que son succès commercial n'échappent pas au médecin devenu récemment directeur de l'Institut Pasteur de Paris, Emile Roux, très attentif aux innovations thérapeutiques. Si Fourneau a conçu la Stovaine[®], qui, mieux que lui, pourrait imaginer dans la même logique intellectuelle des séries de produits chimiques de synthèse actifs contre les maladies infectieuses? Roux prend ainsi conscience, dès les premières années de son mandat de directeur qu'il manque incontestablement au sein de l'Institut Pasteur une structure de recherche capable d'élaborer des séries chimiques de produits pharmaceutiques nouveaux ou bien des dérivés de produits déjà existants, pour épauler les thérapeutiques pasteuriennes dont il perçoit les limites depuis les années 1880. Ces limites apparaissent clairement à la suite des échecs successifs rencontrés lors des essais de traitement de certaines maladies: fièvre jaune, tétanos, syphilis, tuberculose, streptococcies, ou autres staphylococcies, contre lesquelles la sérothérapie et la vaccination ne donnent aucun résultat en pratique médicale. Pourtant, le succès de la vaccination contre la variole⁴⁷, le charbon du mouton (1881) ou le rouget du porc, puis la victoire remportée par la sérothérapie antidiphthérique chez les jeunes enfants (1894) à laquelle Roux a largement contribué, avaient nourri d'immenses espoirs. La pratique et la réalité scientifique apportent assez vite un démenti à ces espérances car, si le principe de l'élaboration de vaccins ou de production de sérums spécifiques semblait théoriquement généralisable à l'ensemble des maladies infectieuses, la complexité de la recherche et la difficulté à maîtriser le matériel biologique opposent très vite de nombreux échecs à l'engouement des premiers succès pasteurien. De la même manière, dans le domaine des

45 La stratégie de recherche et les logiques scientifiques propres à la mise au point de la Stovaine[®] ne peuvent pas être transposées à la découverte d'autres molécules actives des Laboratoires Poulenc frères. Chaque produit répond en effet, le cas échéant, à une commande, à une mise au point, à des indications voire à des usages très spécifiques. Ces considérations ne font pas l'objet du présent travail.

46 *Paris médical* 1929.

47 La généralisation de la vaccination antivariolique se fait en France à partir de 1798, à la suite de la publication des travaux de Jenner 1796.

maladies parasitaires (trypanosomiase, paludisme), les essais de vaccinothérapie restent vains. Avec Pasteur et ses disciples, la lutte anti-infectieuse était franchement orientée vers la sérothérapie et la prévention vaccinale; mais dorénavant, en cette fin de XIX^e siècle, force est d'admettre que les techniques pasteurienne ne peuvent assurer la prévention et/ou la guérison de ces maladies. Il faut donc inventer de nouvelles thérapeutiques et se tourner vers l'utilisation d'agents chimiques qui pourraient compléter avantageusement les thérapeutiques pasteurienne. La thérapeutique anti-infectieuse doit s'enrichir de produits chimiques efficaces, spécifiquement dirigés contre l'agent infectieux. Dès 1902 à l'Institut Pasteur de Paris, Alphonse Laveran (1845–1922), Félix Mesnil (1868–1938) et Charles Nicolle (1866–1936) testent un certain nombre de substances chimiques, parmi lesquelles figurent des colorants, des dérivés mercuriels et arsenicaux. Utilisés seuls ou en association, ces produits semblent prometteurs. Au vu des résultats publiés entre 1900 et 1910, Roux acquiert la certitude que l'utilisation de substances chimiques dans le traitement des maladies infectieuses et parasitaires peut aboutir à des succès thérapeutiques. Conforté dans cette idée par le succès de la démarche d'Ernest Fourneau, il va créer, au sein de l'Institut Pasteur de Paris, une structure originale et «organiser un laboratoire s'occupant de recherches des corps nouveaux pouvant être employés comme médicaments dans les maladies infectieuses». Le compte-rendu de la réunion du conseil d'administration de novembre 1910 précise: «M. Roux croit que dans cette voie nouvelle et difficile où il y a tant d'essais à faire, de combinaisons à chercher, un candidat est désigné plus qu'un autre. C'est M. Fourneau inventeur de la Stovaine.»⁴⁸ Ainsi, sous l'impulsion de son directeur, l'Institut Pasteur de Paris se dote d'un nouveau laboratoire dont la vocation est de mettre au point des molécules de synthèse chimiquement actives dans le traitement des maladies infectieuses. Le premier laboratoire de chimie thérapeutique français voit le jour à l'automne 1910. Si Roux fait appel à Fourneau, pharmacien chimiste, pour créer la structure et assurer la direction d'une équipe compétente, ce n'est donc pas fortuit. C'est bien l'inventeur de la Stovaine® qu'il convoque. Le conseil d'administration de l'Institut Pasteur approuve et officialise la création de cette unité de chimie thérapeutique. Fourneau, par son expérience universitaire française et allemande, par son savoir théorique et pratique qui lui a assuré le succès industriel récent, apparaît alors comme le chercheur le plus compétent pour assurer la direction et organiser le travail de l'équipe de chercheurs du laboratoire.

Roux offre ainsi à Fourneau une plate-forme au sein de l'Institut Pasteur pour développer, à partir de 1911, ce qui, en France, n'existait pas encore mais que l'allemand Paul Ehrlich⁴⁹ (1854–1915) développe en Allemagne depuis

48 Conseil d'administration et assemblées générales, Archives de l'Institut Pasteur.

49 L'historiographie s'est largement penchée sur les travaux d'Ehrlich; voir entre autres: Baumber 1984; Liebenau 1990; Marquardt 1949.

les années 1880: la chimiothérapie, cette branche de la chimie qui met à la disposition de la thérapeutique des médicaments obtenus par synthèse.

A l'origine de la chimie thérapeutique française: la chimiothérapie allemande

Comprendre la naissance et l'essor de la chimie thérapeutique française nécessite de porter un regard sur ce qui se passe en Allemagne, à partir des années 1880, dans le laboratoire d'Ehrlich auquel l'historiographie attribue à bon droit le statut de «père de la chimiothérapie».

La chimiothérapie naît et se développe en Allemagne à la suite des travaux menés par Ehrlich et ses collaborateurs. Dans les années 1880, ils inaugurent des recherches de chromothérapie, c'est-à-dire de thérapeutique basée sur l'utilisation des colorants. Il s'agit de ces nombreux colorants utilisés par l'industrie textile dont l'Allemagne maîtrise parfaitement la synthèse (à l'exemple de l'alizarine). En 1896, Ehrlich montre que le bleu de méthylène, administré aux animaux, réalise une teinture élective des terminaisons nerveuses, preuve de la fixation du produit chimique sur un récepteur du tissu nerveux. Par ailleurs, Ehrlich suppose que le bleu de méthylène est fixé par les microorganismes qui, s'ils conservent leurs mécanismes vitaux intacts, ont une vitalité très sensiblement diminuée⁵⁰. Vers 1890, le bleu de méthylène est alors préconisé comme antiseptique et antipaludique, applications qui apparaissent comme une conséquence directe des théories d'Ehrlich et de ses hypothèses⁵¹. La sphère intellectuelle d'élection d'Ehrlich englobe donc deux concepts fondamentaux. Premièrement, les relations d'affinité (ou de fixation par tropisme) qu'un produit chimique entretient avec les tissus. Expliquant ainsi la neutralisation des toxines bactériennes dans le sérum d'un animal immunisé, il jette les bases de la théorie immunologique de la fixation antigène/anticorps pour lesquelles il reçoit le prix Nobel de médecine en 1908⁵². Deuxièmement, l'atténuation – voire dans certains cas la destruction – d'un parasite par une substance chimique, ce qui est mis en évidence et peut être visualisé avec les colorants (bleu de méthylène entre autres). Selon Ehrlich, les colorants pénètrent une cellule ou un microorganisme, se fixent sur des récepteurs, atténuent la vitalité et/ou tuent la cellule malade ou le microbe pathogène. Les objectifs de la chimiothérapie anti-infectieuse naissent de ses constatations: mettre au point la substance

50 Guttman/Ehrlich 1891.

51 Ehrlich et Guttman travaillent sur l'action du bleu de méthylène en 1891 et montrent la grande affinité de ce colorant pour les trois corps kystiques décrits par Laveran dans le sérum des paludéens. Cependant, si l'action antimalarique du bleu de méthylène est reconnue par certains cliniciens, elle reste trop faible selon Laveran pour que son action s'exerce efficacement contre les hématozoaires du paludisme. Voir Héron de Villefosse 1897.

52 Ehrlich 1885.

chimique la plus efficace pour neutraliser ou tuer la cible qui est le micro-organisme pathogène⁵³. C'est l'acte fondateur de cette discipline baptisée chimiothérapie⁵⁴.

Ces conclusions très nouvelles n'échappent pas aux chercheurs de l'Institut Pasteur qui mènent parallèlement des études sur les colorants et sur une molécule déjà ancienne, l'Atoxyl® – dérivé organique aromatique de l'arsenic –, synthétisée en France par Antoine Béchamp (1816–1908) en 1863. Introduit par les Allemands dans la thérapeutique en 1902, l'Atoxyl® est préconisé d'abord dans le traitement des maladies du sang (anémie, furonculose, maladie de la peau) puis, comme tous les arsenicaux, pour augmenter la résistance de l'organisme dans sa lutte contre les maladies infectieuses, la tuberculose en particulier⁵⁵. Ehrlich envisage de tester l'Atoxyl® pour élucider son action réelle, mais énigmatique, dans l'augmentation de la résistance des organismes aux maladies infectieuses. L'Atoxyl® serait-il efficace contre les agents des maladies parasitaires et infectieuses? Le travail d'Ehrlich sur l'Atoxyl®, synthétisé industriellement en Allemagne par la firme *Vereinigte chemische Werke* (Union des usines de produits chimiques) de Charlottenburg⁵⁶, permet alors d'étendre ses indications thérapeutiques vers le traitement des maladies parasitaires⁵⁷. France, Allemagne, Angleterre, Portugal lancent dans le même temps des recherches sur l'efficacité et le mode d'action du produit. Cette concentration de travaux n'est pas fortuite et s'explique par la préoccupation des pays colonisateurs d'éradiquer dans leurs Empires les maladies parasitaires ou infectieuses: trypanosomiase (dans sa forme humaine et dans ses formes animales destructrices de bétail), paludisme, tuberculose, syphilis, pour citer quelques maladies à morbidité préoccupante pour ces Etats.

Des travaux de recherche sont menés dans ce sens à l'Institut Pasteur où Laveran et Mesnil se penchent sur les trypanosomiasés animales et hu-

53 C'est la théorie du *magic bullet* (projectile magique) et du *cellular target* (cible cellulaire); cité par Chast 2005.

54 Le début de la chimiothérapie remonte donc aux années 1880 et non à 1909 comme l'écrit Séverine Baverey-Massat-Bourrat en affirmant: «La chimiothérapie c'est-à-dire des traitements médicaux à l'aide de médicaments de synthèse, débute avec la mise sur le marché du Salvarsan: traitement contre la syphilis mis au point par Paul Ehrlich en 1909.» Baverey-Massat-Bourrat 2004a, 55.

55 Fourneau 1907.

56 L'Atoxyl® est commercialisé ensuite par Hoechst.

57 On trouve de très nombreux exemples de produits pour lesquels il faut redéfinir les indications thérapeutiques à la suite de découvertes, souvent fortuites, de propriétés insoupçonnées. Les usages des molécules actives sont ainsi élargis tantôt par les physiologistes, les biologistes, tantôt par les pharmacologues et même parfois les cliniciens. A l'heure actuelle, les révisions d'autorisation de mise sur le marché sont là pour le confirmer. Certains médicaments anciens ou récents ont retenu à cet égard l'attention du grand public: l'Aspirine®, la Thalidomide®, le Largactil® et plus récemment le Viagra®. Les professionnels du médicament sont rompus à ce genre de pratique.

maines⁵⁸, tandis qu'Elie Metchnikoff, en collaboration avec Roux, approfondit ses recherches sur la syphilis expérimentale des grands singes⁵⁹. Les recherches thérapeutiques s'appuient donc, dans ces premières années du XX^e siècle, sur les découvertes expérimentales des microbiologistes qui, en reproduisant au laboratoire une maladie infectieuse ou parasitaire, offrent la possibilité de tester rationnellement l'efficacité d'agents chimiques susceptibles de la guérir ou d'en atténuer les signes⁶⁰. La circulation des savoirs permet aux chercheurs allemands de bénéficier des résultats français, tout comme les chercheurs de l'Institut Pasteur s'approprient les conclusions d'Ehrlich en matière de chimiothérapie. L'Atoxyl[®] est testé comme spécifique des trypanosomiasis puis se montre également actif contre l'agent de la syphilis. Cependant, ce produit révèle vite sa neurotoxicité et sa capacité à provoquer des formes de résistance, ce qui limite *de facto* son emploi comme spécifique⁶¹. C'est pourquoi, à partir de 1907, les scientifiques modifient leur stratégie de recherche en comprenant, avec Ehrlich, que l'utilisation prolongée d'un seul médicament induit des résistances de la part des microorganismes et réduit considérablement l'efficacité thérapeutique des substances actives. A l'Institut Pasteur, les médications combinées sont alors développées avec un certain succès dans les trypanosomiasis expérimentales⁶². Ehrlich, quant à lui, opte pour une stratégie de modification structurale de la molécule d'Atoxyl[®] et oriente ses recherches vers des arsenicaux contenant un atome d'arsenic engagé dans une liaison trivalente. L'arsenic de l'Atoxyl[®] est pentavalent (voir fig. 2). Dès 1908, il publie des conclusions originales attribuant la grande toxicité de l'Atoxyl[®] à la pentavalence de l'atome d'arsenic. Les pasteurien Mesnil et Laveran, qui viennent de démontrer que l'Atoxyl[®] n'agit pas *in vitro*, apportent ainsi à Ehrlich la preuve que si ce corps est actif *in vivo*, ce n'est qu'après avoir subi une transformation réductrice dans l'organisme, cette transformation faisant précisément passer l'atome d'arsenic de l'état pentavalent à l'état trivalent⁶³. Il n'en faut pas plus à Ehrlich pour bannir totalement les dérivés pentavalents (toxiques et inactifs *in vitro*) et se consacrer exclusivement aux dérivés trivalents (moins toxiques et directement utilisables par l'organisme). Il s'introduit ainsi sur le terrain des relations structure/activité et tente de trouver une substance encore plus

58 Laveran/Mesnil 1904.

59 Mesnil/Nicolle/Aubert 1907.

60 On ne peut reproduire expérimentalement une maladie infectieuse que lorsque l'agent responsable est isolé et identifié. Pour la syphilis, la découverte du tréponème par Schaudinn en 1906 ouvre un champ d'investigation nouveau. Laveran/Thiroux 1908.

61 Ehrlich 1907.

62 L'Atoxyl[®] a été associé aux sels de mercure, puis il est apparu que l'association Atoxyl[®]/autre dérivé arsenical donnait des résultats prometteurs. Laveran/Thiroux 1908. L'Institut Pasteur teste également des colorants, seuls ou en association.

63 Ehrlich 1909. Conférence faite le 31 octobre 1908, parue en janvier 1909.

efficace que l'Atoxyl®, moins toxique, plus fiable et n'induisant pas de phénomène de résistance.

C'est précisément sur ce détail de technique à la fois pharmacologique et chimique que les champs de recherches d'Ehrlich dans le domaine des dérivés arsenicaux vont rejoindre ceux de Fourneau, lequel travaille cependant dans un domaine thérapeutique différent. Roux va jouer son va-tout sur cette bande d'intersection et inciter les chercheurs de son établissement à s'engager sur cette voie de la chimiothérapie qu'il juge porteuse. Les modifications structurales apportées au squelette moléculaire peuvent déboucher sur des médicaments actifs. Les succès d'Ehrlich ne démentiront pas cette conviction qu'il partage avec Fourneau.

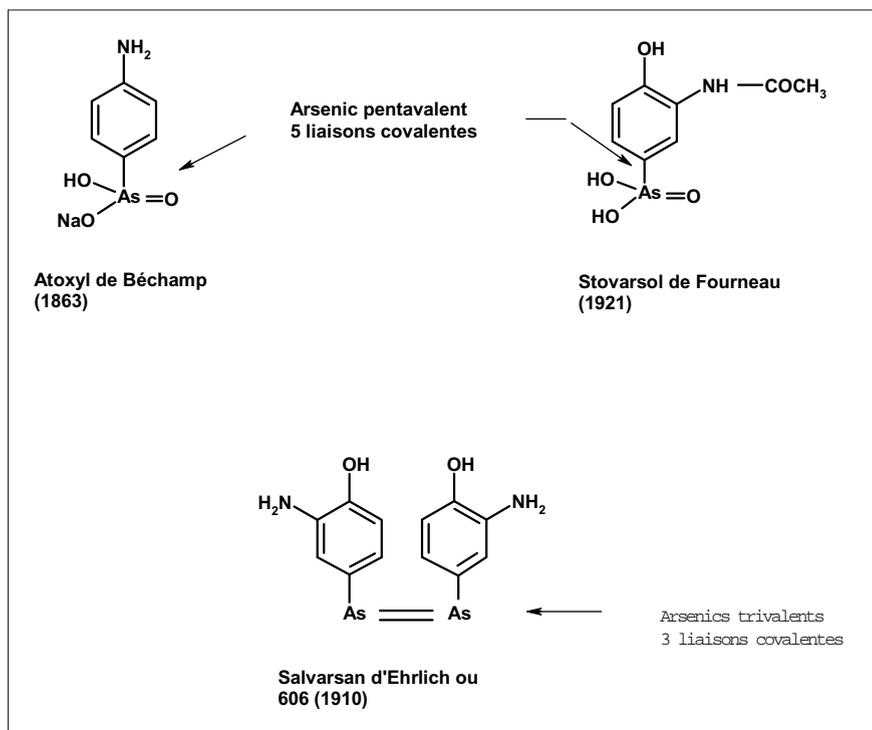


Fig. 2. Modifications structurales apportées aux arsénobenzols. L'arsenic pentavalent de la molécule d'Atoxyl est jugé toxique par Ehrlich qui synthétise le salvarsan dans lequel l'arsenic est trivalent. Fourneau travaille à nouveau, en 1921, sur les dérivés pentavalents de type Atoxyl abandonnés pourtant par Ehrlich et aboutit au Stovarsol®, actif par voie orale et de bonne tolérance.

La commercialisation du Salvarsan® d'Ehrlich par la firme allemande Hoechst en 1909, puis du Néosalvarsan® deux ans plus tard, consacre les travaux allemands de chimiothérapie⁶⁴. En 1910, le succès commercial de Hoechst est total. Le produit est présenté par la firme comme une grande innovation car il réalise, dans certaines conditions, la *therapia sterilisans magna*, c'est-à-dire une guérison d'emblée sans récurrence par l'administration d'une cure unique. Ces produits, actifs contre les trypanosomiasis humaines et contre l'agent pathogène de la syphilis, le *Treponema pallidum*, inondent très rapidement le marché du médicament en Europe et mettent le monde scientifique et médical en effervescence. C'est en effet cette dernière indication qui assure le succès et la renommée internationale des produits en Europe. Leur succès prouve combien la chimiothérapie est une alternative aux méthodes pasteuriennes; l'efficacité des arsénobenzols d'Ehrlich, qui publie ses résultats dès 1908, a un effet de levier sur la décision de créer le laboratoire de chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris. Persuadé que l'Institut qu'il dirige peut jouer un rôle important sur la scène de la chimiothérapie anti-infectieuse, Roux veut créer une structure originale associant le tout nouveau laboratoire de chimie thérapeutique de Fourneau et les Etablissements Poulenc frères avec lesquels un partenariat est organisé. Dès le début de l'année 1911, à la demande explicite de Roux, Fourneau renonce officiellement à ses fonctions de directeur du laboratoire de recherche pharmaceutique aux Etablissements Poulenc frères. Dans les faits cependant, Fourneau reste attaché à la firme et des accords sont passés entre Maurice Meslans, directeur scientifique de l'Usine Poulenc d'Ivry, Camille Poulenc, l'un des frères fondateurs de la maison et ami de Fourneau, ainsi que Billon, pharmacien chimiste et George Roché, attaché à la direction commerciale. Une convention peut-être simplement tacite (les archives de l'Institut Pasteur restent muettes sur ce point) vient codifier les relations développées entre l'industrie et l'Institut Pasteur: les Etablissements Poulenc frères prennent en charge une partie des frais de personnel, ainsi que les dépenses en produits et en matériel du laboratoire de chimie thérapeutique. En contrepartie, Fourneau s'engage à proposer en priorité l'exploitation de ses découvertes aux usines d'Ivry. Si un marché est conclu, il bénéficiera d'une redevance sur les produits exploités, sinon il pourra disposer à sa guise des découvertes de son laboratoire pasteurien. La prise de brevet se fait au nom de Fourneau et des Etablissements Poulenc frères. Une symbiose s'établit *de facto* entre ces derniers et le laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur; Fourneau coordonne les relations entre les deux instances.

64 Le Salvarsan® et le Néosalvarsan® sont des dérivés arsenicaux trivalents, communément appelés le 606 et le 914, ces chiffres correspondant au numéro d'ordre d'apparition du produit dans les cahiers de synthèses du laboratoire. Plus de six cents produits sont donc synthétisés et testés par l'équipe d'Ehrlich avant le 606. Le brevet est déposé par les usines Lucius, Meister & Brüning de Hoechst-sur-le-Main (Hoechst) en date du 10 juin 1909.

Roux, quant à lui, orchestre la mise en place d'une structure originale de coopération efficace entre la science (dont la recherche est concentrée géographiquement dans les locaux de l'Institut Pasteur du XV^e arrondissement de Paris) et une unité de production commerciale et industrielle bien distincte. La passerelle créée à cette date – 1911 – ancre ses fondations sur le laboratoire de chimie thérapeutique de Fourneau. La conception intellectuelle de ce modèle français est donc le fruit du cheminement du directeur de l'Institut Pasteur: Roux, et, avant lui, Emile Duclaux⁶⁵. L'éloignement géographique de la structure de recherche et de la structure industrielle, alliée à une séparation très nette des directions, installe une relation de relative dépendance et/ou de relative indépendance qui marque de façon très positive ce partenariat original. La firme Poulenc frères, dont la branche spécialités pharmaceutiques ne restera déficitaire que jusqu'en 1914, profite du rapprochement avec l'Institut Pasteur pour développer son secteur industriel. Sur le site de l'Institut Pasteur, l'ensemble des laboratoires de biologie, de physiologie, de pathologie exotique, ainsi que l'existence de l'hôpital Pasteur où un service de contagieux est organisé dès 1900, permet de tester biologiquement et médicalement les substances issues de la recherche pharmaceutique. De son côté, l'Institut Pasteur bénéficie des structures de production industrielle de la firme Poulenc frères et de toute l'organisation commerciale à laquelle elle consacre des moyens financiers et humains importants depuis sa création. Ce partenariat procède bien d'une symbiose, chaque protagoniste profitant avantageusement des infrastructures existantes, des compétences et de l'expérience du personnel formé à la chimie de synthèse, du réseau relationnel des chercheurs, tout en gardant son individualité propre.

Le modèle allemand de l'intégration des laboratoires de recherche au sein même de l'entreprise (Bayer ou Hoechst) qui avait convaincu Fourneau dès 1899 apporte la preuve de l'efficacité d'échanges constants entre science et industrie. Le modèle français mis en place par Roux trouve son originalité dans son organisation géographique, dans sa conception intellectuelle, dans son mode de fonctionnement, le laboratoire de chimie thérapeutique constituant l'assise stabilisatrice de ce schéma.

65 Dès 1897, Emile Duclaux mentionne le projet de création de l'Institut de chimie construit en 1900 (voir Opinel, Annick, Note sur le bâtiment de chimie biologique [bâtiment Duclaux], Institut Pasteur). Environ 5000 m² de locaux sont consacrés à la réalisation de laboratoires de chimie et d'enseignement de la chimie au sein des laboratoires de l'Institut Pasteur à Paris, alors que la surface allouée aux laboratoires de microbiologie est de 1500 m² et celle des locaux de consultation contre la rage de 700 m². Ainsi, 2200 m² de surface sont attribués à la microbiologie, le double à la chimie. Cette organisation spatiale traduit l'importance accordée au secteur de la chimie – recherche et enseignement – par l'Institut Pasteur dès la fin du XIX^e siècle.

Une stratégie d'anticipation: les recherches thérapeutiques sur les maladies infectieuses

Dans cette période précédant la Grande Guerre, la balance commerciale de la France en matière de produits chimiques et pharmaceutiques reste déficitaire. L'industrie chimique française est en sourdine, mais la France ne souffre pas de la supériorité allemande dans la période 1860/1913. Elle profite même pleinement des avancées chimiques et pharmaceutiques réalisées outre-Rhin, car elle se procure en Allemagne ce qu'elle ne produit pas elle-même. Roux, Fourneau et les frères Poulenc amorcent dès 1911 un processus d'autonomisation de l'industrie pharmaceutique française et devancent en quelque sorte ce qui se produit quelques années plus tard par nécessité de guerre. Outre les produits chimiques tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, la potasse ou le sulfate d'ammonium brut, la France importe d'Allemagne des médicaments finis. En France, une des questions est de savoir si on doit fabriquer les produits issus de la recherche allemande. Le président de la société de thérapeutique, Georges Bardet, répond par la négative, arguant qu'il faut abandonner aux Allemands la fabrication de leurs produits et en fabriquer d'autres, équivalents. Pour Fourneau, c'est là une position d'arrière-garde. Au contraire, il vaut mieux fabriquer le produit allemand selon un procédé de fabrication original à mettre au point, afin de contourner le brevet qui protège ce procédé mais pas le médicament⁶⁶. Deux arguments sont invoqués. Premièrement, la France n'est pas en mesure techniquement ni financièrement d'organiser à court terme une production de médicaments de remplacement et, bien souvent, le produit original se maintient sur le marché à côté de sa copie, ce qui compromet le succès commercial d'une telle opération. Deuxièmement, pour les grands médicaments dont les procédés de fabrication sont tombés dans le domaine public (antipyrine, gäiacol, acide acétylsalicylique), il suffit d'organiser des chaînes de production dans les usines françaises. La rupture des relations commerciales avec l'Allemagne opérée au début du premier conflit mondial et l'augmentation soudaine de la demande en produits chimiques des pays belligérants révèlent de façon très brutale à la France, comme aux autres pays en guerre, leur dépendance vis-à-vis de l'Allemagne et l'écrasante supériorité de son industrie chimique⁶⁷. Dans un premier temps, c'est surtout l'industrie textile, tributaire des colorants, qui est touchée par le blocus. Tous les pays concernés doivent augmenter leur production et réorganiser leur industrie. En France, il existe des succursales allemandes des grandes usines de colorants: Badi-

66 Sur les brevets, voir Beltran/Chauveau 2001 et Cassier 2004.

67 Les produits organiques sont nécessaires à la fabrication de produits chimiques, pharmaceutiques, photographiques et aussi à la production d'explosifs employés dans l'industrie de guerre (voir supra).

sche Anilin und Soda Fabrik (BASF); Bayer; Lucius, Meister & Brüning (Hoechst); Weiler-ter-Meer; Cassella; firmes qui produisent des matières premières de produits pharmaceutiques⁶⁸. L'entrée en guerre accélère la prise de conscience de cette dépendance et provoque des réactions dans les milieux politiques et scientifiques. L'Office des Produits Chimiques et Pharmaceutiques, créé par décret le 17 octobre 1914, a pour directeur le pharmacien Auguste Béhal. Rattaché au Ministère du commerce, cet organisme a une double mission. D'une part, dresser l'inventaire général des quantités existantes de produits chimiques et pharmaceutiques, évaluer leur production, assurer les approvisionnements et une bonne répartition; d'autre part, développer la production de ces matières et encourager la fabrication de produits nouveaux:

Si en 14 nous possédions toutes les bases d'une puissante industrie chimique, c'était essentiellement dans le domaine des fabrications de synthèse organique que notre infériorité était réelle et allait s'accroissant d'année en année par rapport à l'Allemagne où leur importance était devenue formidable et où elles entraînaient dans leur développement celui de tous les autres arts chimiques.⁶⁹

Après ce constat, les membres de l'Office débattent sur la solution d'urgence à trouver pour échapper à une pénurie de produits. Les stocks des usines allemandes installées en France permettent d'assurer les besoins les plus urgents, mais il faut pallier la pénurie de matières premières et produire, entre autres, les dérivés benzéniques issus de la distillation des goudrons de houille nécessaires aux synthèses organiques pour assurer la fabrication des médicaments⁷⁰. La France importe d'Angleterre et des Etats-Unis le benzène et le toluène, avant la création de la Compagnie Nationale des Matières Colorantes en février 1917⁷¹.

L'orientation prise par le laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur dès 1911 selon les principes mis en avant par Fourneau, devance ces prises de décisions politiques issues de la guerre. La mise au point de la synthèse des premiers arsénobenzols français se fait chez Poulenc frères. Billon sert de prête-nom à l'Arsénobenzol Billon® et au Novarsénobenzol Billon® dont le procédé de fabrication est mis au point conjointement par Fourneau et Paul Charpentier, son assistant de laboratoire chez Poulenc frères. C'est un très grand succès commercial en France. Chimiquement identiques aux produits allemands, les arsénobenzols français sont synthétisés selon un procédé différent.

68 Il existe en Allemagne, à la veille du premier conflit mondial, huit grandes firmes de matières colorantes qui produisent avec leurs filiales étrangères 140 000 tonnes des 160 000 tonnes mondiales annuelles. 85% du tonnage produit en Allemagne est destiné aux marchés extérieurs, selon Aftalion 1988.

69 Georges Roché: Commission des mesures douanières de l'Office des produits chimiques et pharmaceutiques. Archives de l'Institut Pasteur.

70 Fourneau 1915.

71 Aftalion 1988. Ceci est en rapport direct avec le retard de la chimie organique française.

Une compétition poursuivie après la guerre

La lutte contre les maladies infectieuses est une priorité de santé publique dans la période de l'entre-deux-guerres. Aussi, la recherche de molécules actives dans ce domaine se développe-t-elle largement. Le plateau technique performant constitué par les équipes de l'Institut Pasteur et les Etablissements Poulenc frères s'implique dans cette recherche de différentes manières. Les arsénobenzols d'Ehrlich ont joué le rôle de levier pour inciter les chercheurs à engager des programmes de recherche dans les pays européens et aux Etats-Unis. Ces produits sont porteurs de grands espoirs et ne sont plus le pré carré des Allemands. Leur grande toxicité reste un problème majeur pour les thérapeutes. Les Etablissements Poulenc frères commercialisent en 1921 deux dérivés arsenicaux mis au point par Fourneau: le Stovarsol[®] ou 190 F, antisypilitique et antiparasitaire actif par voie orale, et l'Orsanine[®] ou 270 F, qui se révèle actif dans le traitement des trypanosomiasés⁷². Il s'agit ici d'une stratégie de recherche identique à celle qui mène à la Stovaine[®] (simplification de formule, diminution de toxicité). Quand en 1920 la firme Bayer commercialise le 205 Bayer ou Germanine[®] dont la formule est tenue secrète, Fourneau cherche à reproduire à l'identique cette molécule trypanocide. Trois ans sont nécessaires pour déterminer la formule exacte du 205 Bayer parmi 25 structures isomères possibles⁷³. C'est par une analyse minutieuse des textes des brevets déposés par les Allemands depuis 1912 que Fourneau parvient à déduire la seule formule possible: celle qui possède notamment le même coefficient chimiothérapique dans le traitement des trypanosomiasés⁷⁴. Les Etablissements Poulenc frères mettent au point la fabrication du 309 F (chimiquement identique au 205 Bayer) commercialisé sous le nom de Moranyl[®]. Cette fois, la stratégie de recherche est fondée sur la reproduction à l'identique de molécule comme pour le Salvarsan[®] et le Néosalvarsan[®]. Une découverte importante est réalisée par les équipes de Fourneau en 1935 après la publication de Gerhardt Domagk sur l'activité antimicrobienne du Prontosil^{®75}. L'équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur menée par Fourneau montre que le Prontosil[®] n'est pas actif en tant que colorant, mais parce qu'il libère *in vivo* un composé, non coloré, le para-amino-phényl-sulfonamide (1162 F), porteur à lui seul de l'activité antibac-

72 190 F et 270 F sont des dérivés arsenicaux pentavalents, proche de l'Atoxyl[®] qu'Ehrlich avait abandonné à cause de leur toxicité. Par un jeu de modifications structurales Fourneau parvient à obtenir des produits peu toxiques et, pour le Stovarsol[®], actif par voie orale. Ce n'est que secondairement, après les travaux de Augusto Navarro-Martin et Constantin Lévaditi, que le Stovarsol[®] a été trouvé actif par voie orale. Remarque: 190 F est le numéro d'ordre de la molécule dans la série de corps synthétisés par Fourneau (voir le 606).

73 Deux isomères ont des formules brutes identiques, mais l'agencement spatial des atomes au sein de la molécule n'est pas le même; cela leur confère des propriétés différentes.

74 Fourneau/Tréfouël/Tréfouël/Vallée 1924.

75 Domagk 1935.

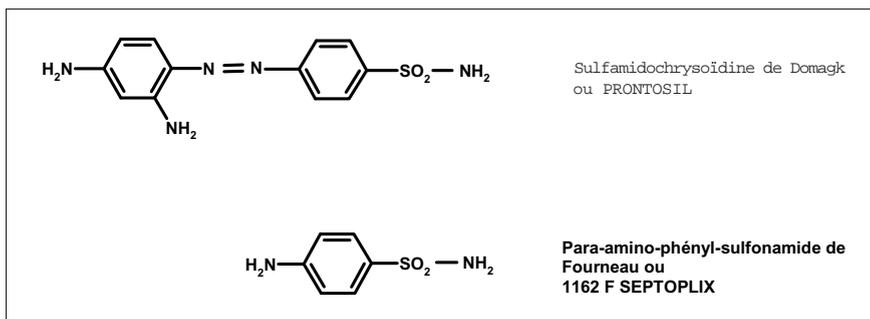


Fig. 3. Le Prontosil® de Domagk est une structure volumineuse. Seul le groupement para-amino-phényl-sulfonamide est responsable de l'activité antibactérienne. On voit immédiatement la simplification moléculaire du 1162 F par rapport au Prontosil®.

térienne. Cette déduction résulte de considérations chimiques en adéquation avec la logique de Fourneau: relation structure/activité et simplification moléculaire⁷⁶. Seul le groupement sulfonamide greffé sur l'énorme squelette du Prontosil® est responsable de l'activité anti-microbienne. C'est exactement le même principe exposé précédemment pour la cocaïne (voir fig. 3). La découverte de l'activité antibactérienne des sulfamides ouvre un champ de recherche très fécond. En démontrant, une fois de plus, qu'il y a une relation entre la structure d'une molécule et son activité thérapeutique, les chimistes peuvent désormais imaginer greffer des restes actifs sur des structures moléculaires connues et multiplier *ad infinitum* les séries de principes actifs. Parler des relations entre la constitution chimique d'un corps et son action physiologique sous-entend une idée de prévision. Connaissant l'effet de quelques termes d'une série, il est possible, en théorie, de prévoir celui de n'importe quel autre terme. Bien que ce soit une extrapolation hasardeuse, cela est pratiqué de façon systématique en pharmacologie depuis ces travaux sur les sulfamides, ce que Fourneau avait déjà mis en application lors de la mise au point de la Stovaïne®. Si l'empreinte laissée par les sulfamides dans la mémoire collective est beaucoup plus importante que celle laissée par la Stovaïne®, le travail mis en œuvre pour cette dernière est néanmoins tout aussi important et marque l'antériorité de la démarche. On peut considérer la Stovaïne® comme une innovation thérapeutique mineure, dans la mesure où ses performances thérapeutiques demeurent inférieures à celle de la cocaïne. En revanche, c'est incontestablement une innovation chimique majeure; la démarche intellectuelle qui a abouti à sa mise au point a en effet infléchi la réflexion de nombreux chimistes et pharmacologues. Ainsi,

76 Le présent travail n'aborde pas cette question des sulfamides et renvoie à l'historiographie sur le sujet. Voir notamment Quirke 1999; Lesch 1993; Bovet 1988.

l'action physiologique de termes encore inconnus dans une série chimique peut être prévue, voire définie à l'avance avec plus de justesse que ses propriétés physiques ou chimiques. Les modifications chimiques même les plus insignifiantes en apparence apportées à des molécules actives ont pour conséquence les changements les plus inattendus dans l'action thérapeutique. La Stovaine® marque donc un temps dans la chimie des médicaments.

Conclusion

Premier anesthésique de synthèse mis sur le marché en 1904, la Stovaine® change le paysage thérapeutique français. Si les dynamiques qui ont concouru à cet événement marquant sont multiples, elles sont néanmoins focalisées autour de son inventeur: Ernest Fourneau. En France, dans un climat scientifique marqué à la fois par un conservatisme universitaire radical et par le positivisme véhiculé par les idées d'Auguste Comte, les représentants de la chimie française restent longtemps englués dans des théories anciennes révolues et ne daignent pas reconnaître la théorie atomique comme un instrument intellectuel capable de propulser les applications de la chimie dans l'ère industrielle. Contrairement à la chimie française, la chimie allemande emprunte la voie du développement industriel et organise des laboratoires de recherches pharmaceutiques performants en son sein, dès le milieu du XIX^e siècle. C'est pour cette raison qu'en 1899, Fourneau choisit de parachever sa formation de pharmacien-chimiste outre-Rhin chez les organiciens dont les carrières sont couronnées quelques années plus tard par des prix Nobel. La Stovaine®, fruit d'une démarche intellectuelle initiée en Allemagne chez Willstätter, constitue une innovation chimique majeure. En effet, le principe qui consiste à relier la structure chimique d'un corps à son activité thérapeutique n'est pas inventé par Fourneau, mais pour la première fois ce principe théorique est appliqué et expérimenté industriellement lors du développement de la substance en question. Inspirée de la cocaïne, la structure de la Stovaine® est le résultat d'une simplification moléculaire qui n'altère pas son activité, diminue sa toxicité tout en permettant une exploitation industrielle et une commercialisation rentables par les Etablissements Poulenc frères. Cela permet à cette substance d'inaugurer en France la chimie des médicaments, qui naît par conséquent directement de la recherche pharmaceutique. Roux, sensible au concept développé par Fourneau, appelle ce dernier au sein de l'Institut Pasteur de Paris pour qu'il élargisse à d'autres domaines ses pratiques de recherche, ce qu'il fait en 1911. A partir de cette date, il faut donc lire les succès remportés par la chimie thérapeutique française comme une conséquence directe ou indirecte de ce succès chimique. Les dynamiques intellectuelle, industrielle et commerciale, animées par quelques acteurs concentrés autour du développement de la Stovaine®, ont

donc permis à la France de pénétrer et de se positionner dans le domaine de la chimie des médicaments jusqu'alors dominée par les laboratoires et les industriels allemands.

Bibliographie

- «XXV^e anniversaire de la Stovaïne», *Paris médical* 72 (1929) 592–596
- Aftalion, Fred, *Histoire de la chimie* (Paris 1988)
- Baumler, Ernst, *Paul Ehrlich: Scientist for Life* (New York 1984)
- Baverey-Massat-Bourrat, Séverine, *Des phénothiazines à la chlorpromazine: les destinées multiples d'un colorant sans couleur*, Thèse de doctorat Sciences Technologies et Sociétés (Strasbourg 2004a)
- «De la copie au nouveau médicament. Le laboratoire de chimie thérapeutique et Rhône-Poulenc: un réseau alternatif d'innovation», *Entreprises et Histoire* 36 (2004b) 48–63
- Béhal, Auguste, *Traité de chimie Organique* (Paris 1896)
- Beltran, Alain/Sophie Chauveau, *Des brevets et des marques, une histoire de la propriété industrielle* (Paris 2001)
- Bensaude-Vincent, Bernadette/Isabelle Stengers, *Histoire de la chimie* (Paris 2001)
- Bonah, Christian, *Instruire, Guérir, Servir, formation, recherche et pratique médicales en France et en Allemagne pendant la seconde moitié du XIX^e siècle* (Strasbourg 2000)
- /Anne Rasmussen (éds), *Histoire et médicament au XIX^e et XX^e siècles* (Paris 2005)
- Bovet, Daniel, *Une chimie qui guérit: histoire de la découverte des sulfamides* (Paris 1988)
- Cassier, Maurice, «Brevets pharmaceutiques et santé publique en France: opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004», *Entreprise et histoire* 36 (2004) 29–47
- Chapiro, L' *Eucaïne B comme anesthésique local en stomatologie et en médecine générale*, Thèse de médecine (Paris 1898)
- Charle, Christophe, *La république des universitaires, 1870–1940* (Paris 1994)
- Chast, François, «Les colorants, outils indispensables de la révolution biologique et thérapeutique du XIX^e siècle», *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 348 (2005) 487–504
- Curtius, Theodore, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 23 (1890) 3023
- Domagk, Gerhardt, «Chemotherapie der bakteriellen Infektionen», *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 7 (1935) 250
- Ehrlich, Paul, *Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus* (Berlin 1885)
- «Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien», *Berliner Klinische Wochenschrift* (1907)
- «Über moderne Chemotherapie», *Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, X Congress (1908) 52–70
- «Über den jetzigen Stand der Chemotherapie», *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 42 (1909) 17–47
- Fischer, Emil/Ernest Fourneau, «Ueber einige Derivate des Glycocolls», *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 34 (1901) 2868–2877
- Fourneau, Ernest, «Sur quelques aminoalcools à fonction alcoolique tertiaire», *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 138 (1904) 766–768
- «Sur l'emploi médical de l'Atoxyl®», *Bulletin des sciences pharmacologiques* 6 (1907) 313–329
- «La fabrication des produits pharmaceutiques assurés par l'industrie française», *Bulletin de la société d'encouragement pour l'industrie nationale*, Paris (1915)
- /Jacques Tréfouël/Thérèse Tréfouël/J. Vallée, «Recherche de chimiothérapie dans la série du 205 Bayer. Urée des acides aminobenzoylaminonaphtaléniques», *Annales de l'Institut Pasteur* 38 (1924) 81–114
- Gattermann Ludwig, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 31 (1898) 1149
- George, Fernand, *La rénovation de l'Industrie chimique française. Produits chimiques et pharmaceutiques* (Paris 1917)
- Guttman, Paul/Paul Ehrlich, «Ueber die Wirkung des Methylene Blau bei Malaria», *Berliner Klinische Wochenschrift* (1891) 953–956

- Héron de Villefosse, *Le bleu de méthylène en 1897*, Thèse médicale (Paris 1897)
- Jacques, Jean, *Confession d'un chimiste ordinaire* (Paris 1981)
- Launoy, Léon, «Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine», *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 139 (1904) 650–652
- /Francis Billon, «Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine», *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 138 (1904) 1360–1363
- Laveran, Alphonse/Félix Mesnil, *Trypanosomes et trypanosomiasés* (Paris 1904)
- /André Thiroux, «Recherche sur le traitement des trypanosomiasés», *Annales de l'Institut Pasteur* 22 (1908) 97–131
- Lesch, John E., “Chemistry and biomedicine in an industrial setting: the Invention of sulfa drugs”, dans: Seymour H. Mauskopf (éd.), *Chemical Sciences in the Modern World* (Philadelphia 1993) 158–215
- Liebenau, Jonathan, “Paul Ehrlich as a commercial scientist and research administrator”, *Medical History* 34 (1990) 65–78
- Marquardt, Martha, *Paul Ehrlich* (London 1949)
- Mesnil, Félix/Maurice Nicolle/Paul Aubert, «Recherches sur le traitement des infections expérimentales à *Trypanosoma gambiense*», *Annales de l'Institut Pasteur* 21 (1907) 1–19
- Meyer-Thurow, John, “The industrialisation of invention: a case of study from the German chemical industry”, *Isis* 73 (1982) 363–381
- Moureu, Charles, *La chimie et la guerre. Science et avenir* (Paris 1920)
- Quirke, Viviane, *Experiments in Collaboration: the Changing Relationship Between Scientists and Pharmaceutical Companies in Britain and in France, 1935–1965*, PhD Thesis, Queen's College (Oxford 1999)
- Reclus, Paul, *L'anesthésie localisée par la cocaïne* (Paris 1903)
- Revue d'histoire de la pharmacie*, N^{os} 347 et 348, 1999 (numéros spéciaux consacrés aux colorants)
- Sainte Claire Deville, Henri, «La théorie atomique et la loi des proportions multiples», *Annales scientifiques de l'E.N.S.* 5 (1876)
- Willstätter, Richard/Ernest Fourneau, «Ueber Lupinin. Den Teilnehmern der 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte als Festgabe gewidmet», *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 35 (1902a) 1910–1926
- «Zur Kenntnis des Lupinins», *Archiv der Pharmazie* 240 (1902b) 335–344
- Wimmer, Wolfgang, «Wir haben fast immer was Neues»: *Gesundheitswesen und Innovationen der Pharma-Industrie in Deutschland, 1880–1935* (Berlin 1994)
- Wurtz, Adolphe, *Cours de philosophie chimique faits au Collège de France* (Paris 1864)