

Club d'histoire de la chimie (CHC) et Société d'histoire de la pharmacie (SHP)

Journée commune. Mercredi 13 novembre. Paris, 15h30-18h30, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Programme

D. Fauque et O. Lafont, *Accueil et introduction*

Informations

Bruno Bonnemain, *Nouvelles de la Société d'histoire de la pharmacie*

Philippe Galanopoulos (Université Paris-Descartes), *Sur le projet de numérisation du fonds patrimonial de la Bibliothèque du Collège de pharmacie de la fin du XVIII^e siècle.*

Conférences

Claude Monneret (SHP – Académie nationale de pharmacie), *Découverte de la streptomycine.*

Jean-François Moreau (Professeur émérite, Université Paris-Descartes), *Histoire française des produits de contraste radiologiques iodés.*

Contacts : danielle.fauque@u-psud.fr ou/et olivierlafont@wanadoo.fr

Résumés des communications

La numérisation du fonds ancien de la Bibliothèque de pharmacie (BIU santé)

Philippe Galanopoulos (BIU Santé, Paris)

Le fonds de l'ancienne bibliothèque du Collège de pharmacie et son catalogue de 1787 sont conservés à la BIU santé depuis la Révolution. Cette bibliothèque comprenait environ 500 ouvrages essentiellement axés sur la chimie. Le projet est de numériser ce fonds. Pour soutenir ce projet, il serait souhaitable que le corpus numérisé puisse être utilisé pour des études sur le corps des apothicaires. Et dans cette hypothèse, Ph. Galanopoulos voudrait faire connaître ce fonds et en présenter toute la richesse à l'ensemble des chercheurs de la communauté.

Philippe Galanopoulos est responsable du fonds ancien de la Bibliothèque de pharmacie (philippe.galanopoulos@biusante.parisdescartes.fr ; 06 24 00 51 62)

La découverte de la streptomycine

Claude Monneret (SHP – Académie nationale de pharmacie)

À la fin de la Seconde guerre mondiale, on ne dispose que de peu d'antibiotiques actifs par voie générale, en dehors de la pénicilline. Toutefois le spectre bactérien de la pénicilline se réduit — avec certaines exceptions — aux micro-organismes Gram positifs et, même parmi ceux-ci, il y a des pathogènes non sensibles à son activité. Par ailleurs il est une maladie qui reste omniprésente dans certains milieux, car très contagieuse et associée à la pauvreté et au manque d'hygiène, la tuberculose. Au fil des siècles, plusieurs épidémies de tuberculose eurent lieu notamment en Europe et en Amérique du nord. Le déclin progressif de la tuberculose dans les pays industrialisés ne surviendra qu'à la moitié du XX^e siècle. En ce milieu de siècle elle reste donc un fléau international. Elle est synonyme de rejet social, considérée comme la « peste blanche » ou « White plague » en anglais.

L'un des spécialistes mondiaux de la recherche sur les antibiotiques est le Pr Selman Waksman, un chercheur américain de renom qui deviendra directeur de l'Institut de Microbiologie du Rutgers College en 1949, où il restera jusqu'à sa retraite. Ses travaux le conduisent à isoler plusieurs composés antibiotiques comme les actinomycines A et B puis la streptothricine (1942), très actifs vis-à-vis des bactéries Gram positive mais également très toxiques lors d'expérimentations animales, de sorte que dénués de valeur thérapeutique.

Les travaux qui conduiront à l'isolement de la streptomycine démarrent avec l'arrivée d'un jeune chercheur, le Dr Albert Schatz. En novembre 1943, à la demande du Dr William Feldman de la clinique Mayo, Schatz oriente ses travaux vers la recherche d'un antibiotique qui serait actif vis-à-vis de la tuberculose. Waksman est assez réticent au départ, un peu effrayé d'avoir une souche de ce très contagieux *Mycobacterium*, au sein de son laboratoire. Néanmoins il se laisse convaincre et Schatz réussit à isoler deux souches de *Streptomyces griseus* qui produisent une substance active

qui démontre être de peu de toxicité dans les essais pharmacologiques. Il s'agit de la streptomycine. Schatz and Waksman publient leurs résultats et prennent un brevet sur leur découverte, découverte qui sauvera des millions de vies humaines.

Le Dr. Feldman réalise le premier essai toxicologique chez l'animal. Par la suite le Dr H. Corwin Hinshaw, le spécialiste des maladies pulmonaires au sein de cette même clinique, réalise les premiers essais cliniques. Le premier a lieu le 12 mai 1945 et très vite, la streptomycine fait preuve de sa réelle efficacité vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Cette découverte suscitera par la suite un conflit entre Walksman et Schatz, le premier revendiquant la seule paternité de la découverte. Leurs relations vont s'envenimer un peu plus lorsque Waksman recevra, seul, le prix Nobel en 1952, pour cette découverte.

D'autres médicaments viendront ensuite compléter l'arsenal antituberculeux comme l'acide p-aminosalicylique puis l'isoniazide. Il est certain que la découverte de la streptomycine a profondément marqué ce milieu du XX^e siècle, en bouleversant le traitement de la tuberculose mais également en ouvrant la voie qui mènera à la découverte de nouveaux antibiotiques telluriques.

Le Dr Claude Monneret est Directeur de recherche émérite au CNRS, Président de la Commission Prospective Scientifique et Programmation de l'Académie nationale de Pharmacie, auteur de deux ouvrages « Fabuleux hasards, histoire de la découverte de médicaments » (co-auteur : Claude Buhon, Les Ullis, EDP Sciences, 1970) et « Nobel, vous avez dit Nobel ? » (Nice, Éd. Bénévent, 2012).

Histoire française des produits de contraste iodés radiologiques

Jean-François Moreau (AIHP, Hy FACR), Professeur émérite (Université Paris-Descartes)

L'emploi des produits de contraste radiologiques métalliques s'avéra nécessaire dès que Röntgen découvrit les quatre nuances de gris sous-tendant la physico-chimie de l'image photographique des volumes corporels traversés par un faisceau de rayons X. Les pionniers tirèrent parti de la visibilité des métaux utilisés dans la pratique de la thérapeutique clinique, les sels de bismuth et d'argent notamment. L'iode n'apparut que tardivement.

Au départ, il y eut la préparation liposoluble du Lipiodol en 1905 synthétisée par l'interne en pharmacie, Marcel Guerbet, pour traiter l'arthrose et l'athérosclérose ; il sera utilisé tout au long du XX^e siècle pour l'opacification des cavités extérieures (laryngographie, bronchographie, hystérogaphie, fistulographies... et vers 1950, la lymphographie). Ses potentiels radio-opaques stimulèrent dès 1914 l'imagination du père spirituel de la neuroradiologie, Jean-Athanase Sicard, mais seule la sérendipité explique le succès de Jean Forestier dans sa découverte en 1921 du principe de la sacco-radiculographie au lipiodol, suivie de la myélo-ventriculographie par ponction lombaire. Cette découverte stimula les cliniciens épris de radiologie des organes internes, mais les iodures intravasculaires s'avérèrent toxiques et/ou insuffisamment opacifiants, notamment dans les mains du syphillographe et du pharmacien de la Mayo Clinic qui expérimentèrent vainement les premières urographies intraveineuses à l'iodure de sodium chez leurs syphilitiques en 1923. Les propriétés de la liaison aux protéines sériques permirent au bromure ajouté à la sulfphénolphtaléine (BSP) d'être en 1925 le premier agent de contraste expérimentalement efficace chez l'animal pour l'opacification biliaire ; l'iode n'entra dans la tri- puis la tétraiodophénolphtaléine (iodipamide) que quelques décennies plus tard pour réaliser des cholangiographies intraveineuses performantes.

Sérendipité est encore à mettre au crédit du chimiste américain Moses Swick qui, à Berlin en 1928, alors qu'il étudiait les propriétés bactéricides d'un sel d'acide benzoïque monoiodé hydrosoluble excrété par le rein, réalisa en fait la première urographie intraveineuse (UIV) chez le rat. La série humaine sur des malades de l'urologue Alexander von Lichtenberg sera réalisée et publiée à l'insu de ce dernier en 1929 ; une controverse célèbre s'ensuivit. L'iode devint dès lors le composant obligé des opacifiants dit angio-urologiques, nécessairement hydrosolubles et aussi faiblement que possible liés aux protéines. L'iodure de sodium, mal toléré, fut vite remplacé par le Thorotrast par le prix Nobel Egas Moniz et Dos Santos à la prestigieuse école angiographiste de Coïmbra .

Dès 1930, les Allemands de Schering (Uroselectan et surtout Diodone) et de Bayer (Abrodyl) proposèrent des molécules di-iodées concurrentes. André Guerbet présenta le Ténébrix au Congrès international de radiologie de Paris en 1931. Ces produits étaient excrétés par les tubules avec la notion de seuil prohibant les fortes doses sous peine d'accidents néphrotoxiques graves. C'est avec eux que se développa la phobie de l'iode, à tort, considérée comme responsable des accidents d'intolérance anaphylactoïdes parfois mortels détectable, d'où la mauvaise réputation tenace de l'UIV ; un « test à l'iode » fit partie de la litanie préalable à toute injection. L'iode organique devint

l'opacifiant angiographique absolu dès que les propriétés cancérogènes du Thorotrast furent démontrées dans la décennie 1950.

Dans cette même décennie 50, un progrès essentiel fut apporté par la synthèse par les Américains de Mallinckrodt (Conray) puis les Allemands de Schering des triodés hydrosolubles sécrétées par voie glomérulaire qui permirent à la fois le développement de l'urographie « descendante » de tout l'appareil urinaire préconisée par Ole Olsson puis Jean-René Michel, et de l'angiographie selon la méthode de Seldinger également à l'origine de la radiologie interventionnelle. Le marché français fut principalement approvisionné par l'allemand diatrizoate (Radioselectan urinaire et vasculaire) et le français ioxitalamate (Télébrix, Guerbet). Le combat commercial fut alimenté par le degré d'hyperosmolalité que portait en elles chacune des préparations de la demi-douzaine de triodés synthétisés en un demi-siècle. « L'allergie à l'iode » restait constamment la menace et, si le test à l'iode fut abandonné, lui succéda la lutte des promoteurs et des adversaires des prémédications inspirées par les théoriciens du stress. Autre débat, les taux respectifs des cations sodium, agressif pour les vaisseaux, et méthylglucamine, responsable de l'hyperosmolalité. Les leaders mondiaux de la toxicité et du bon usage des produits de contraste iodés furent Elliott Lasser et Harry Fischer aux USA et, une décennie plus tard, Jean-René Michel et Jean-François Moreau en France.

Le Suédois Torsten Almén publia en 1969 une vision pharmacodynamique révolutionnaire d'une chaîne de produits de contraste iodés de faible osmolalité destiné à contrevenir aux effets pernicieux sur la qualité de l'image et la tolérance vasculaire du choc hyperosmolaire, notamment la diurèse osmotique et la douleur artérielle. Le premier filon était les dimères hexaiodés non ioniques qui révolutionnèrent d'abord la neuroradiologie avec le metrizamide (Amipaque) présenté à ICR'73 à Madrid en même temps que le CAT-scanner de Hounsfield et les « néphroses osmotiques » de Moreau. S'y affrontèrent l'lopamiron de Bracco, l'Ultravist de Schering, l'Iohexol de Nycomed, l'Optiray de Guerbet... Le second filon fut l'introduction par Michel Guerbet d'un hexaiodé ionique, l'ioxaglate de sodium et de méthylglucamine (Hexabrix). On lui réserva le secteur de l'angiographie alors qu'il était un remarquable agent urographique.

Les batailles commerciales alignaient trop souvent des arguments pseudo-scientifiques biaisant l'utilisation optimisée des opacifiants au bénéfice de meilleurs diagnostics cliniques et d'une baisse de la morbidité. Lasser et Moreau, qui avaient sympathisé à San Diego puis à Lyon, offrirent avec les Contrast Media Symposia, à partir de celui de Montbazou en 1987, une base à la fois éthique et scientifique équilibrée en unissant dans les programmes une participation réglée des laboratoires industriels et universitaires. Excédé par les pressions de certains commerciaux au moment décisif de la bataille du Télébrix et des non ioniques, Moreau, alors président de l'European Society of Uroradiology, créa le Contrast Media Safety Committee en 1995 dont l'audience a été croissante jusqu'à aujourd'hui.

La radiologie est un parfait exemple des effets spectaculairement révolutionnaires déclenchés par les « disruptive innovations ». Ce furent d'abord la généralisation de l'image numérique aux dépens de l'image analogique qui ne fournit que les seize niveaux de gris que sait discriminer l'œil humain. En découle aujourd'hui l'imagerie médicale organique et fonctionnelle en quatre dimensions qui implique une dosimétrie sur des échelles de gris démultipliées jusqu'à 260 pour chaque couleur. Les doses d'iode de produits de contraste peuvent être d'autant plus réduites que la matrice exprimée en pixels est plus performante. À l'inverse, l'expansion de la radiologie vasculaire interventionnelle conduit à allonger la durée des examens et augmenter considérablement la dose totale d'opacifiant iodé injectée.

En conclusion, que soit exalté le rôle joué par l'hôpital Necker, du temps qu'il était le temple de la médecine interne et de l'uronephrologie, dans l'introduction puis le développement de la chimie à visée radiologique d'origine française, n'a rien d'outrecuidant pour celui qui y a vécu le dernier quart du dernier siècle du dernier millénaire avec intensité une fantastique saga. Que le Club d'histoire de la chimie et l'Académie de pharmacie honorent la mémoire de Marcel Guerbet, Joaquim Albarran, Jean-Athanase Sicard, Jean Forestier, Robert Coliez, Jean-René Michel est essentiel tant il leur a fallu d'énergie et de courage pour imposer leur vision d'une radiologie intelligente, efficace et sécurisée, devenue aujourd'hui la plus recherchée par les nouveaux résidents du XXI^e siècle et la plus bénéfique aux malades et à la santé publique.

Le docteur Jean-François Moreau (AIHP, Hy FACR) est Professeur émérite, à Université Paris Descartes, Électroradiologiste honoraire de l'hôpital Necker, et le Président-fondateur de l'Académie des sciences, arts et technologies de l'imagerie médicale (ACSATIM).

<p style="text-align: center;">Adhésion ou renouvellement À retourner au Club d'histoire de la chimie 250 rue Saint-Jacques 75005 Paris</p> <p>NOM :</p> <p>Prénom :</p> <p>Fonction :</p> <p>Adresse :</p> <p>Tél :</p> <p>E-mail :</p> <p>Indiquer par ordre d'importance les domaines d'intérêt :</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p> <p>Date : Signature :</p> <p>Cotisation annuelle (2014) : 28 euros Tarif étudiant : 15 euros Gratuit pour les membres de la SCF. <i>Paiement par chèque joint à l'ordre du Club d'histoire de la chimie, ou par virement au Crédit Mutuel de Montparnasse (sur demande).</i></p>	<p style="text-align: center;">Promouvoir l'histoire de la chimie</p> <p>Créé en 1991, le <i>Club d'histoire de la chimie</i> est rattaché depuis 1997 à la Société chimique de France (SCF). Mais il a gardé son statut d'association régie par la loi du 1^{er} juillet 1901. Il regroupe donc les chimistes de la Société, intéressés par l'histoire de la chimie (près de 600 personnes) et des historiens ou chimistes non membres de la SCF. Son but est d'établir des relations entre les historiens de la chimie, les chimistes et les étudiants, ou entre toutes personnes intéressées par l'histoire de la chimie, par l'organisation de séminaires ou de journées d'études, sur le plan national ou international.</p> <p>Le <i>Club d'histoire de la chimie</i> envoie plusieurs fois par an une lettre d'information aux adhérents. Ces informations sont également disponibles sur le site de la SCF.</p> <p>Le <i>Club</i> organise régulièrement des journées de conférences à Paris, ainsi qu'une journée annuelle de conférences commune avec la <i>Société d'histoire de la pharmacie</i> (SHP). Il organise aussi des journées d'études en province ainsi que des journées en commun avec <i>MémoSciences</i> et la <i>Division d'histoire de la chimie</i> de la Société Royale de Chimie (SCR) (Belgique).</p> <p style="text-align: right;">(8 novembre 2013)</p> <p style="text-align: center;">Voir notre lettre d'information sur : http://www.societechimiquedefrance.fr/fr/club-histoire-de-la-chimie.html</p> <p style="text-align: center;">Sauf indication contraire, les séances se déroulent au 250 rue Saint-Jacques 75005 Paris</p>
--	---

Vous trouverez l'ensemble de nos lettres sur <http://www.societechimiquedefrance.fr/fr/club-histoire-de-la-chimie.html>

Club d'histoire de la chimie, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Association déclarée loi 1901 n°W751102320 – SIREN : 530 004 126, SIRET : 530 004 126 00013. Cotisation annuelle 28 euros, 15 euros pour les étudiants.

Le CHC est un groupe thématique de la Société chimique de France (SCF)
Les membres de la SCF sont membres de droit du Club d'histoire de la chimie