

Une page d'histoire de la chimie de l'entre-deux-guerres :

Les sulfamides

Le 6 novembre dernier était célébré, à l'Institut Pasteur, le cinquantenaire de la découverte des sulfamides.

Étape fondamentale du développement de la chimiothérapie, cet événement rappelle que déjà, à l'époque, la compétition entre chercheurs était vive et qu'en outre, elle était internationale... en tout cas européenne !

Un des tout premiers patients qui fut sauvé par ces produits, véritablement miraculeux à l'époque, assistait à cette cérémonie, ainsi que Daniel Bovet, le "physiologiste" de l'équipe qui, avec Thérèse et Jacques Tréfouël et F. Nitti, mit en évidence les propriétés remarquables du para amino phényl sulfonamide.

La genèse de cette découverte a été, à cette occasion, analysée dans deux exposés de MM. Marc Julia et Jean-Pierre Billon, dont nos lecteurs trouveront ci-après les points essentiels.

M. Julia

Origine et contexte d'une découverte

Pour passionnante que soit l'histoire de cette découverte, s'en tenir aux faits et les énumérer pourrait être ardu et bien sec. Je m'efforcerai donc de situer les événements et les personnages dans le contexte d'une époque qui fut à la fois riche et tourmentée.

Nous célébrons aujourd'hui le 50^e anniversaire d'un événement qui s'est produit, ici même, à l'Institut Pasteur à Paris.

Rappelons-nous et, pour les moins de 50 ans, évoquons l'atmosphère de 1935.

Le monde occidental n'est pas encore sorti de la grande Crise Économique. Le chômage fait rage en France (et en Grande-Bretagne) ; cela signifie un gâchis épouvantable, humainement et économiquement et de grandes souffrances. Une deuxième préoccupation, le mot est faible, est l'accession au pouvoir, deux ans auparavant, de Hitler en Allemagne. Déjà une tache brune, qui n'a pas fini de s'étendre, couvre une partie de l'Europe ; en 1938, l'Autriche sera annexée au III^e Reich et la tache brune s'étendra jusqu'en 1943.

En France, la scène est très contrastée. Les effroyables pertes en vies humaines de la guerre mondiale 1914-1918 n'ont pas encore été réparées par l'arrivée de nouvelles générations. Les querelles franco-françaises, malheureusement habituelles dans notre pays, font rage, attisées peut-être plus encore par les difficultés économiques.

Et pourtant, sur cet arrière-plan assez décourageant on voit des initiatives et des réussites remarquables.

L'année précédente avait vu le lancement de la "Traction avant" par Citroën. Ce fut un événement considérable, même si son importance n'a pu être appréciée que plus tard.

Dans les airs, l'épopée de l'Aéropostale avait frappé les esprits, tandis que, sur les mers, le paquebot "Normandie" est le fleuron de la marine marchande française et son entrée dans le port de New York, après la conquête du Ruban Bleu, fait battre les cœurs.

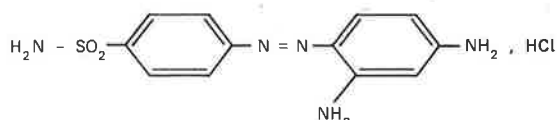
Naissance de la chimiothérapie

À la fin du siècle dernier, les microbiologistes s'efforçaient de mettre en évidence les micro-organismes (parasites comme les plasmodies et les trypanosomes ou bien bactéries) en les colorant, afin d'en faciliter l'observation microscopique. Gram avait, en 1884, proposé la technique de coloration bien connue qui porte son nom.

En 1885, il y a donc exactement cent ans, Ehrlich signalait que le bleu de méthylène colore les parasites de la malaria à l'intérieur même des hématies qu'ils ont envahies. Il eut l'idée que les parasites pourraient être détruits par les composés qu'ils sont capables de fixer et, dans un premier temps, il songea précisément aux colorants. Il découvrit de la sorte l'action antiprotozoaire de la trypaflavine, du rouge trypan, etc.

On considère donc Ehrlich à juste titre comme le fondateur de la chimiothérapie. Nos compatriotes Mesnil et Nicolle apportèrent une contribution importante au développement des recherches dans cette voie.

Poursuivant ces travaux dans les laboratoires de l'I.G. Farben Industrie à Elberfeld sur les colorants azoïques, G. Domagk constata, en 1935, que le chlorhydrate de sulfonamido-4 diamino-2', 4' azobenzène :



colorant synthétisé par Mietsch et Klarer chez Bayer en 1932, était actif sur la septicémie streptococcique de la souris.

En raison de son intérêt, ce produit fut commercialisé sous la marque Prontosil par Bayer.

Au mois de mai 1935 est inauguré un émetteur de télévision dans les studios des PTT.

La vie culturelle à Paris est intense. Citons pêle-mêle la création au théâtre de "La Guerre de Troie n'aura pas lieu" de Jean Giraudoux. Au cinématographe, René Clair donne "Fantôme à vendre", et Jacques Feyder nous invite à "La kermesse héroïque". Cinquante ans après se sont des classiques. C'est aussi l'année des "Temps Modernes" de Charlie Chaplin. C'est également la création de "Jeanne au Bûcher" de Claudel et Honegger.

La Science française s'enorgueillit, cette année-là, du Prix Nobel de Chimie, décerné à Frédéric et Irène Joliot-Curie pour leur découverte de la radioactivité artificielle.

J'ai rappelé ces faits non seulement pour monter en quelque sorte le décor intellectuel, mais aussi parce que les acteurs dont nous parlerons tout à l'heure, bien loin de vivre dans quelque tour d'ivoire, participaient intensément à ce foisonnement intellectuel et artistique.

Après le monde, l'Europe, la France et Paris, c'est sur l'Institut Pasteur que notre regard va se concentrer, plus précisément dans le Service de Chimie thérapeutique.

Une question peut se poser à ce sujet : pourquoi y avait-il un Service de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur ?

La renommée de Louis Pasteur et les immenses bienfaits qu'il a rendus à l'humanité n'évoquent pas, d'habitude, la chimie, bien que Pasteur fut lui-même chimiste d'origine. Il utilisait, en les modifiant éventuellement, des substances produites par des organismes vivants et déjà la distinction absurde entre produits naturels et produits chimiques avait fait des ravages. On ne pensait pas que des chimistes avec leurs grosses pattes et leurs molécules maladroites puissent faire autre chose que des dégâts dans les délicats organismes vivants. On trouvait cependant à l'Institut Pasteur un Service de Chimie thérapeutique, créé en 1911 par le Docteur Roux, sur les conseils du Dr Metchnikoff. L'Institut faisait ainsi preuve d'une remarquable ouverture d'esprit, en ne limitant pas ses recherches au seul domaine des sérums et des vaccins qui s'était montré si fécond. La tentation existait de croire que seuls des organismes vivants pouvaient produire des substances thérapeutiques actives. Le mérite est grand d'avoir, dès 1911, cru possible, par la chimie de synthèse, d'apporter une puissante contribution à la lutte contre les maladies. Les découvertes de Ehrlich, Laveran, Mesnil et de Nicolle étaient toutes récentes. Le Docteur Roux sut faire venir à l'Institut Pasteur Emile Fourneau qui avait déjà attiré l'attention par la synthèse de la stovaine (puissant anesthésique local).

Dès 1920, Jacques et Thérèse Tréfouël, recrutés par l'Institut Pasteur, avaient participé avec E. Fourneau à plusieurs "campagnes fameuses". Les découvertes faites dans ce service en 15 ans étaient déjà considérables. En particulier, à côté des campagnes d'anti-malariques et de celle du trypanocide incolore 205B-309F, ils avaient montré que les acides arène-arsoniques, d'une préparation plus aisée que les arsénobenzènes, ont les mêmes propriétés curatives. Comme ils ne sont pas au même niveau d'oxydation, ceci impliquait que les uns devaient être réduits dans l'organisme ou les autres oxydés, ou les deux (ce qui est la bonne réponse).

Pour ce qui est devenu la campagne des sulfamides, J. et T. Tréfouël étaient associés à Frederico Nitti que E. Fourneau présente comme "un bactériologiste doué de toutes les qualités du cœur et de l'esprit", trop tôt disparu, et à Daniel Bovet "l'éminent physiologiste" qui a, par la suite, donné d'autres preuves de ses talents.

J'ai évoqué, ci-dessus, quelques succès de la chimie thérapeutique antérieurs à 1935. Ces succès avaient été enregistrés dans des affections à trypanosomes (maladie du sommeil, entre autres) ou à plasmodes (malaria). Les infections à bactéries avaient jusque-là défié tous les efforts. On savait très bien tuer les microbes avec des "antiseptiques", mais ceux-ci s'avéraient beaucoup trop toxiques pour un usage autre qu'externe. On ne savait pas obtenir une toxicité sélective. La situation expliquait sinon justifiait le pessimisme de ceux qui prédisaient comme Behring (et ce n'était pas n'importe qui) : "on peut considérer comme une loi que les

tissus des cellules des organismes des hommes et des animaux sont plus sensibles vis-à-vis de l'action toxique des désinfectants que de n'importe quelle bactérie connue. Aussi, avant qu'un antiseptique ait des chances de tuer les bactéries ou d'inhiber leur croissance dans le sang ou les organes, l'animal lui-même est tué".

On conçoit que les événements qui ont renversé une pareille situation aient fait quelque bruit et justifient notre présence ici, cinquante ans après. Que s'était-il donc passé ?

En février 1935, G. Domagk exposait les résultats des tests de laboratoire et des essais cliniques effectués sur des affections bactériennes avec une nouvelle substance : le "Prontosil" (voir encadré). Cette substance miracle réalisait ce qui était jusqu'alors réputé impossible : l'antiseptie interne.

Plusieurs choses sont à souligner à ce propos :

– une décision capitale pour la suite des recherches avait été prise quelques années plus tôt : celle d'expérimenter *in vivo* (en fait sur des souris auxquelles on avait inoculé un streptocoque) dans des conditions bien déterminées. Le Prontosil, administré aux souris, les protégeait effectivement contre la septicémie qui leur avait été déclenchée, alors que le Prontosil ne montrait aucune activité bactérienne sur des cultures microbiennes faites en labo.

Ce fait incita le groupe Tréfouël-Nitti-Bovet à rechercher d'éventuelles corrélations entre structure et activité. Assez rapidement, ils émirent l'hypothèse que le diazo n'était pas directement responsable de l'activité sur les cultures *in vitro*, alors que le produit d'hydrolyse donnant l'amine libre était actif à la fois *in vitro* et *in vivo*. Se rappelant l'histoire des arsénicaux et connaissant la réaction qui permet, par réduction de colorants azoïques, d'obtenir des amines aromatiques, T-T et N-B soumièrent au test d'activité le paraminobenzène sulfamide lui-même, qui résultait d'une telle réduction. Le produit reçu pour les essais le numéro de référence 1162 F. On ne retrouve pas sans émotion sa formule et son numéro dans le petit "carnet CT" où tous les produits à soumettre à des essais biologiques étaient référencés par ordre chronologique. Le produit présentait toute l'activité *in vivo* du Prontosil ; de plus, il était actif *in vitro* ! L'argumentation fut étayée ensuite par la mise en évidence, dans le sang des animaux traités, des deux molécules résultant de la scission réductive du Prontosil.

Ces résultats furent publiés dans une note désormais classique aux *CR de la Société de Biologie* en date du 23 novembre 1935. "L'action du paraminophényl sulfamide sur les infections staphylococciques expérimentales" par J. et T. Tréfouël, F. Nitti et D. Bovet.

Le premier cas en France a été traité en mai 1937 à l'Hôpital de l'Institut Pasteur (spécialement conçu et construit pour les maladies infectieuses) par le Docteur René Martin avec son assistant A. Delaunay. Il s'agissait d'un petit garçon de 8 ans et demi, Henri, enfant unique, atteint de méningite à streptocoques. Écoutons le Dr Martin : "l'enfant était dans un cas désespéré, la température à 40°, le pouls filant, les contractures intenses et le coma complet. Il existait, en outre du strabisme et une mydriase intense de l'œil gauche. Le liquide céphalorachidien purulent contenait des streptocoques en grande quantité. L'administration par la bouche de 2 g puis 3 g de sulfamide par jour devait, en 48 h, amener la chute de la température, la disparition des streptocoques du liquide CR et une amélioration presque incroyable de l'état général. L'enfant, 24 h après l'administration du médicament, retrouvait toute sa lucidité. La convalescence fut rapide et la guérison totale (une légère rechute fut vite enrayée) ! !".

Le Docteur René Martin ne cachait pas son émotion quand il disait à Monsieur Tréfouël : "vous m'avez procuré la plus grande joie qu'un médecin puisse ressentir à arracher à la mort des malades déjà condamnés par tous". Que dire aussi de la joie et de l'émotion des parents et de cet enfant qui naissait une deuxième fois.

Le 1162 F, dont l'activité est plus régulière que celle du Prontosil, allait rapidement entamer une longue carrière qui se poursuit encore aujourd'hui (Hexoseptolix).

Ces résultats allaient orienter les recherches dans une ou plutôt des voies toutes nouvelles. D'une part, chercher à améliorer et étendre l'activité du sulfamide original : un énorme effort de recherche dans le monde entier a été engagé dans cette voie ; les étapes de ce développement sont retracées dans l'exposé de J.P. Billon.

D'autre part, la question se posait d'élucider le mode d'action des sulfamides. Il est tout d'abord apparu que l'acide p-aminobenzoïque empêchait leur action sur les bactéries. Ensuite, on a découvert que cet acide p-aminobenzoïque (PAB) est la molécule réellement importante pour ces bactéries qui en ont besoin absolument, même en faible quantité, comme d'une véritable vitamine. On retrouve ce motif PAB dans l'acide folique qui est le cofacteur responsable de nombreux transferts d'unités à un atome de carbone. On a ensuite trouvé que des enzymes à acide folique étaient essentielles pour la biosynthèse des purines. Par suite de la grande similitude des structures, le sulfamide prendrait, dans le site actif de l'enzyme responsable de la synthèse de l'acide folique, la place du PAB, ce qui empêcherait la synthèse ultérieure des purines et donc la croissance de l'organisme. On a

vu d'ailleurs que les sulfamides étaient bactériostatiques et non bactéricides.

De ces explications, on a pensé déduire une méthode rationnelle de recherche de nouveaux médicaments. En recherchant et en isolant, comme on l'a fait pour les humains, les besoins vitaminiques (ou plus généralement les cofacteurs d'origine exogène ou endogène) des micro-organismes à combattre et en préparant par synthèse des "analogues", on avait espéré retrouver la même compétition et donc la même efficacité. Il faut dire que cette approche n'a pas donné tous les résultats escomptés ; le fulgurant essor des bactériostatiques fermentaires quelque dix ans plus tard allait, au demeurant, orienter les chercheurs sur d'autres objectifs.

J'espère avoir ainsi retracé ce qui fut une aventure passionnante. Ceux qui la vécurent méritent notre admiration et notre reconnaissance. Ils ont permis la guérison spectaculaire de nombreux malades jusqu'alors condamnés, tout en induisant un progrès considérable des connaissances scientifiques dans le domaine essentiel de la lutte contre les maladies infectieuses.

Contribution de l'industrie au développement des sulfamides

J.-P. Billon

En 1901, Camille Poulenc vient d'installer une usine à Thiais pour la fabrication des émaux. Il songe à développer, sur le site de Vitry, de nouvelles fabrications chimiques, car l'usine des Établissements Poulenc à Ivry devient exiguë.

Il songe également à renforcer les structures scientifiques de la firme et fait appel, pour cela, au chimiste Ernest Fourneau et au biologiste Léon Launoy.

Fourneau ira tout d'abord passer trois ans en Allemagne chez Emile Fischer à Berlin, Curtius et Gatterman à Heidelberg et chez Willstätter à Munich. Nul ne contestait en effet l'avance qu'avaient prise à l'époque les chimistes allemands, non pas tellement au plan fondamental, mais surtout dans l'art qu'ils avaient de transférer leurs connaissances au cœur des activités industrielles.

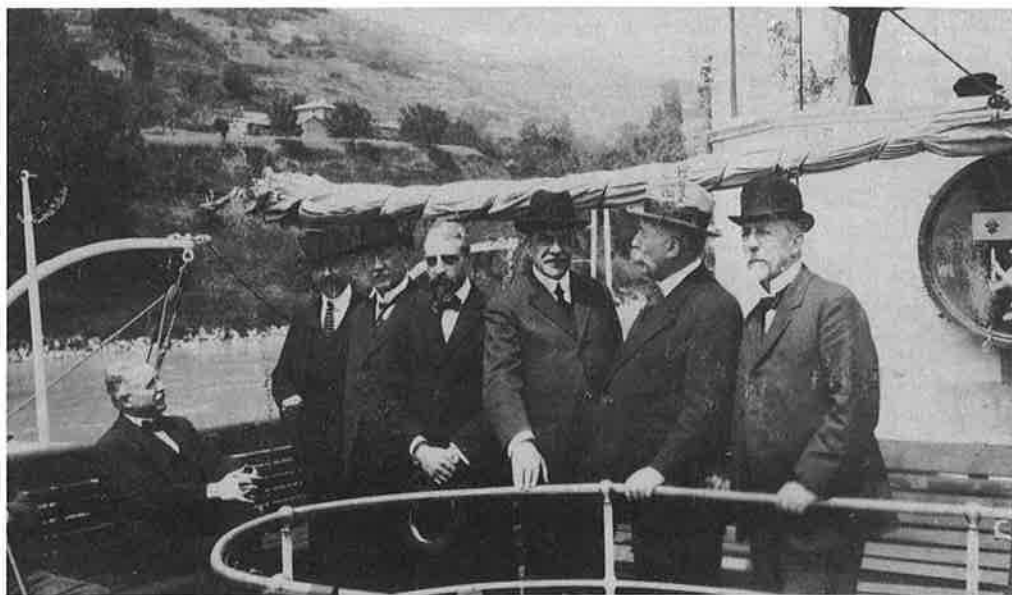
De retour en France, Fourneau prend son poste de Directeur des recherches aux Établissements Poulenc. Il dispose de moyens importants à Ivry où il synthétise, en 1904, la Stovaine (chlorhy-

drate d'amyléine), cet anesthésique local dont l'activité est proche de celle de la cocaïne, mais qui est dépourvu de ses effets indésirables.

La naissance de ce produit fut quelque peu tumultueuse. En effet, Fourneau et Charpentier - le chimiste qui réalisera plus tard la synthèse de la chlorpromazine - entreprirent la fabrication de l'alcool tertiaire chloré intermédiaire. Ils opérèrent, en dépit des conseils de Grignard lui-même, dans des conditions et avec une quantité de magnésium telles que l'atelier fut pulvérisé... Il n'y eut heureusement aucune victime.

Fourneau proclamait sans cesse, et non sans raison, sa foi en l'avenir de la chimiothérapie. Il parvint à faire partager ses vues à Émile Roux, alors Directeur de l'Institut Pasteur.

Ce dernier lui offrit de venir travailler dans l'ancien laboratoire de Etard. Ainsi la chimie thérapeutique faisait son entrée, en 1911, dans la noble institution.



Conseil d'Administration des Établissements Poulenc, en mai 1920, sur le Rhône. De gauche à droite : G. Roché, Bredin, Camille Poulenc, Ernest Fourneau, Francis Billon, Pradel et Gaston Poulenc.

Émile Roux et Camille Poulenc furent d'accord pour que cette opération ne se fasse pas au détriment des relations avec l'Industrie, et Fourneau allait d'ailleurs devenir administrateur des Établissements Poulenc.

A propos de cette collaboration qui s'avèrera en fait exemplaire, des esprits probablement mal éclairés insinuèrent plus tard l'idée que les Établissements Poulenc, puis Rhône-Poulenc auraient dépouillé l'Institut Pasteur du fruit de ses recherches en chimiothérapie.

En réalité, les relations étaient basées sur un gentlemen's agreement entre Poulenc et Fourneau qui avait reçu l'accord d'Émile Roux. Les Établissements Poulenc payaient les dépenses en matériel et en produits ainsi que le traitement d'une partie du personnel du laboratoire Fourneau ; en échange, Fourneau devait proposer ses découvertes en priorité aux Établissements Poulenc. Si ceux-ci s'y intéressaient, ils versaient une redevance à Fourneau, sinon celui-ci était libre d'en disposer à son gré.

Un tel accord peut paraître bizarre aujourd'hui ; en fait, à l'époque, il n'était concevable d'établir une telle collaboration qu'entre un industriel et une personnalité, à l'exclusion d'un organisme scientifique, que celui-ci fût public ou privé.

Pour Rhône-Poulenc, l'aventure des sulfamides commence par une lettre de Fourneau à Emile Blaise, Directeur Scientifique de Rhône-Poulenc :

Cher Ami,

"Nous avons été amenés à faire une communication préliminaire sur la sulfamide..."

Il s'agit de la communication de Jacques et Thérèse Tréfouël, de Frederico Nitti et Daniel Bovet qui a été rappelée par M. Julia. On s'est interrogé sur les raisons pour lesquelles Fourneau s'abstint de signer cette première publication, car il avait incontestablement participé à ce travail. Il semble bien que ses collaborateurs aient hâté la communication, alors qu'il préférerait temporer.

Reportons-nous en arrière. Handel et Josten d'une part, Mayer et Zeiss, d'autre part, avaient, en 1920, mis en évidence les propriétés prophylactiques du 205 B contre les infections à trypanosomes. Ils s'étaient d'ailleurs inspirés des travaux de nos compatriotes Maurice Nicolle et Mesnil qui avaient, quelques années auparavant, déjà observé cette propriété d'un dicarbanilide.

A Eberfeld, on jugeait la molécule du 205 B ou Germanine si compliquée qu'on avait négligé de déposer des brevets. On s'était contenté d'en tenir la formule secrète. Pourtant, quatre ans plus tard, Fourneau allait en élucider la structure et la produire en la rebaptisant 309 F ou Moranyl (Suramine). Les chimistes allemands en éprouvèrent un extrême dépit.

Voici que neuf mois seulement après la publication par Domagk de la découverte des propriétés du Prontosil, c'est encore le

Laboratoire de Fourneau qui, comme M. Julia l'a exposé, ruine les espoirs que l'IG Farben fondait sur ce produit. Fourneau ne voulait peut-être pas donner l'impression qu'il s'acharnait contre ses collègues allemands. Il ne tardera d'ailleurs pas à recevoir de Hörlein, le directeur des recherches chimiques d'Elberfeld, une lettre où celui-ci se montre assez mauvais joueur pour lui exprimer sa rancœur : "croyez bien que nous avons pensé au Prontosil Album avant vous..."

Mais revenons en ce mois de novembre 1935 chez Rhône-Poulenc.

Lorsque Nicolas Grillet, alors Directeur général de Rhône-Poulenc, apprend la découverte du 1162 F, il ne cache pas sa déception, car la molécule décrite en 1908 par Gelmo n'est évidemment pas brevetable en France. La législation de l'époque ne permettait pas en effet de protéger une application ; seule une molécule ou ses voies d'obtention pouvaient donner matière à brevet.

Dans le cadre de l'accord précité, il avertit donc Fourneau que Rhône-Poulenc ne retiendrait pas ce produit. Tréfouël le proposa donc à un de ses amis, Houest, qui fut le premier à mettre le 1162 F à la disposition du Corps Médical, sous le nom de Neococcyll.

Cependant, Maxime Vaillant, Directeur de Théraplix, s'aperçut rapidement de l'intérêt du 1162 F et il décida de l'exploiter sous le nom de Septoplix. En raison des liens qui existaient déjà entre les deux sociétés, Rhône-Poulenc fut amené de cette façon à fabriquer le sulfanilamide.

Grillet, non dépourvu d'ambition pour son entreprise, pense que l'on peut faire mieux et qu'il faut trouver des composés brevetables. Ce fut le signal des recherches entreprises conjointement par Rhône-Poulenc à Vitry, puis à Saint-Fons et par May and Baker à Dagenham.

En effet, au cours de la période que nous avons survolée, les Établissements Poulenc et la Société May and Baker s'étaient rapprochés. Tout avait commencé par la fourniture de sels de lithium fabriqués à Ivry, puis par la concession à May and Baker des licences d'exploitation des composés arsenicaux pour lesquels les Établissements Poulenc étaient parmi les leaders mondiaux.

Suivant les consignes de Nicolas Grillet, A.J. Ewins, Directeur des recherches de May and Baker, et E. Blaise, Directeur scientifique de Rhône-Poulenc, inscrivent à leurs programmes la préparation de dérivés en se répartissant les tâches : RP s'intéressant aux dérivés substitués sur la fonction arylamine (N⁴-substitués) tandis que May and Baker synthétise les dérivés substitués sur la fonction sulfamide (N¹- substitués).

On ne peut qu'être impressionné par le dynamisme des équipes de recherches. En effet, quelques mois plus tard, en février 1936, Goissedet et Despois obtiennent successivement à Vitry les premiers dérivés sulfamidés (Tableau 1).

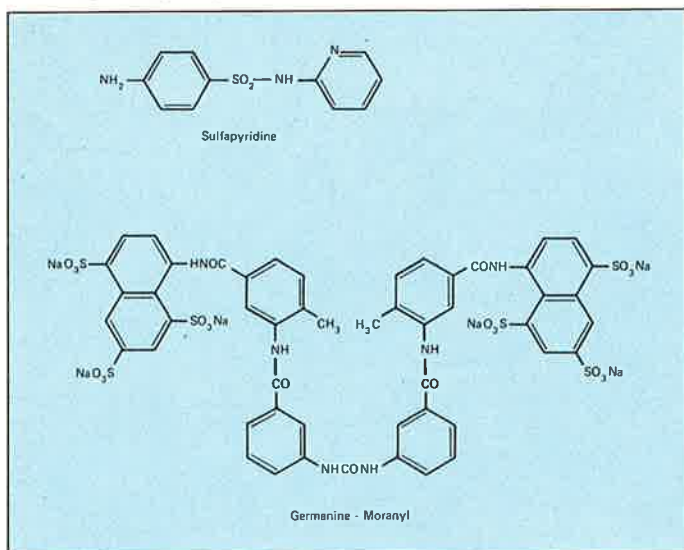
A propos de ces produits N⁴ substitués, il faut faire plusieurs remarques.

Tout d'abord, la pharmacocinétique, même si elle ne porte pas encore son nom, est une préoccupation des équipes de recherches. De très nombreux dosages dans le sang et les urines guident les études d'entreprises.

Grâce à la méthode de dosage de Marschall, perfectionnée par Fourneau, on précise les caractéristiques biocinétiques du 1162 F : on sait que ce produit est peu soluble et s'élimine rapidement.

En synthétisant les 38 RP et 40 RP, les chimistes de Vitry ont cherché à obtenir des produits plus solubles en vue d'une administration par voie parentérale ou d'une utilisation locale en solution.

On s'apercevra plus tard que les produits N⁴ substitués ne sont actifs qu'après libération de la fonction arylamine. Ces produits, actifs sur la souris, étaient inactifs *in vitro*, contrairement au 1162 F. La découverte de la sulfapyridine par May and Baker allait bientôt apporter à cela une preuve complémentaire.



TABEAU 1

H.J. Barber a exposé, avec un humour qui dissimule à peine sa fierté britannique, les circonstances de cette découverte :

– “Le chimiste E.J. Baines avait autrefois préparé un échantillon d’ amino-2 pyridine. Celui-ci se trouvait sur une étagère, il suffisait donc de condenser cette amine avec le p.acétylamidobenzène-sulfochlorure. Encore fallait-il qu’Ewins eût l’idée d’hydrolyser le produit obtenu, ce que M.A. Phillips réalisa le 2 novembre 1937. La deuxième génération des sulfamides était née. Ce M & B 693, dont Whitby mit en évidence les remarquables propriétés, allait bientôt faire le tour du monde. Il fut baptisé chez nous Dagenan en hommage à nos collègues de Dagenham. Il sauvera des dizaines de milliers de vies humaines au cours de la seconde guerre mondiale. Winston Churchill lui-même en a bénéficié.”

Encouragées par ces résultats, les deux équipes françaises et britanniques poursuivent leurs travaux avec, comme objectif, l’obtention de produits plus solubles plus ou moins rapidement éliminés en fonction d’applications thérapeutiques spécifiques et surtout offrant moins de risques de lithiase rénale.

Parmi les très nombreux sulfamides synthétisés par nos chimistes, un certain nombre d’entre eux eurent un intérêt thérapeutique de tout premier plan (voir tableaux 2 et 3).

Pendant une période de 20 ans, plus de 5 000 composés sulfamidés sont étudiés dans le monde et les grandes firmes concurrentes inscrivent également de belles découvertes au palmarès.

En 1939, Crossley prépare le sulfacétamide ou Albucid, métabolite résultant de l’acétylation du 1162 F. Le substituant acétyl confère une plus forte acidité au proton du groupe sulfamide. Il en résulte que son sel de sodium est faiblement basique. Il permet donc d’obtenir des solutions peu alcalines et, par conséquent, infiniment mieux tolérées que celles obtenues avec les dérivés sodiques des autres sulfamides. Ce produit est encore très largement utilisé, notamment en thérapeutique vétérinaire.

La même année, Bayer lance l’Uliron.

Puis Roblin, Williams, Winneck et English de l’American Cyanamid décrivent la Sulfadiazine en 1940.

En 1941, le sulfadiazine ou Irgamid est préparé par Geigy.

Les succinyl et phtalylsulfathiazol sont décrits par More et Miller en 1942.

Ces produits sont très peu résorbés par le tube digestif. Leur activité est donc assez comparable à celle du Ganidan.

Tout à l’inverse sont les propriétés du sulfafurazol ou Gantrisine fabriqué par Hoffmann La Roche en 1947. Ce produit a une résorption et une élimination urinaire rapides. Son domaine correspond donc au traitement des affections urinaires.

La même firme propose, en 1956, la sulfadiméthoxine ou Madribon, sulfamide à action prolongée (demi-vie de 40 h) qui voit le jour en même temps que le Sulfirène et qui offre comme lui les mêmes inconvénients ; l’apparition des premiers risques majeurs imputables aux sulfamides à élimination retardée allait cependant entraîner l’arrêt des recherches dans cette voie.

Si la compétition entre les firmes nous a valu toute une gamme de produits bien adaptés à des besoins thérapeutiques parfois très spécifiques, elle n’a pas manqué de susciter des litiges. L’un d’entre eux reste célèbre en raison des conséquences qu’il eut sur la façon de rédiger les brevets.

Le sulfathiazol, notre Thiazomide, préparé le 19 février 1938 à Dagenham, fit l’objet d’un brevet déposé par May and Baker et Rhône-Poulenc le 3 juin 1938. Nous y revendiquions des composés thiazolés et benzothiazolés. Mais Ciba avait déposé le 31 janvier 1938 un brevet dont la revendication très large portait sur les

TABEAU 2

le 38 RP			
p.sulfamoylphénylaminométhylsulfonate de sodium			
<chem>NaSO3-CH2-NH-C6H4-SO2-NH2</chem>			
le 40 RP SOLUSEPTAZINE ou nopylsulfamide			
<chem>C6H5-CH(SO3Na)-CH2-CH(SO3Na)-NH-C6H4-SO2NH2</chem>			
obtenue en condensant l’aldéhyde cinnamique sur le sulfanilamide et en faisant ensuite agir le bisulfite de sodium			
le 46 RP SEPTAZINE ou benzylsulfamide			
<chem>C6H5-CH2-NH-C6H4-SO2NH2</chem>			
Préparé par réduction de la base de Schiff obtenue en faisant agir le benzaldéhyde sur le sulfanilamide			
SULFAMETHYLTHIAZOLE 146 RP (décembre 1937)			
Vitry	P. Vlaud	Mme Appell	
<chem>-SO2NH-C5H3N-CH3</chem>			
SULFATHIAZOLE M & B 760 (février 1938)			
2090 RP			
Dagenham	Newberry	THIAZOMIDE	
<chem>-SO2NH-C5H3N</chem>			
SULFAGUANIDINE 2275 RP (mars 1941)			
Vitry	P. Vlaud	Suau	GANIDAN
<chem>-SO2-N=C(N)2</chem>			
SULFISOMIDINE 2036 RP (février 1939)			
Vitry	P. Vlaud	Suau	Mme Appell
<chem>-SO2-NH-C6H3N2-CH3</chem>			
SULFAMETHIZOLE 2145 RP (août 1940)			
<chem>-SO2-NH-C5H3N2-CH3</chem>			

TABLEAU 3

SULFATHIOUREE	2255 RP	(1942)	
	Saint Fons		FONTAMIDE
	$-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$		
SULFAMERAZINE	2632 RP	(1942)	
			SUMEDINE
	$-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{CH}_3$		
SULFAZOMIZOLE	M & B 4438	(1956)	
	8874 RP		AMIDOZOL
	$-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{SCH}_3$		
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE			
			SULTIRENE
	$-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{OCH}_3$		
<p>Découvert par American Cyanamid en 1954. Il sera développé conjointement avec Rhône Poulenc.</p>			

l'obtention au moment du dépôt que des seuls composés préparés par May and Baker et Rhône-Poulenc et revendiqués dans leur brevet du 3 juin malheureusement retiré.

Ce jugement historique fit jurisprudence dans la plupart des pays. Par la suite, on s'efforça de revendiquer dans un premier brevet de valeur indiscutable les inventions vérifiées et dans des brevets de caractère moins solide les extensions prévisibles mais non complètement contrôlées de ces inventions. Aujourd'hui ce qui est revendiqué doit être rigoureusement établi.

Un grand nombre de sulfamides furent décrits dans des publications. Ils ne purent donc faire l'objet de brevets. En revanche, la compétition industrielle s'exerça sur les voies d'accès. En fait depuis la synthèse de Gelmo, la préparation du p.acétylamidobenzènesulfochlorure était du domaine public. Il ne restait donc plus aux chimistes qu'à exercer leurs talents dans la préparation des substituants aminés.

Avec la sulfaguanidine, nous avons un exemple parmi d'autres des divers schémas de synthèse utilisées dans l'industrie pour synthétiser un sulfamide (figure 1).

Il faut rappeler qu'aux heures sombres de l'Occupation, en 1942, malgré les restrictions de charbon et d'électricité, l'Usine de Saint-Fons fabriquait 10 tonnes par mois de sulfamides. Assez rapidement, le Thiazomide supplanta en France le Dagenan. Il était sans doute plus maniable et son spectre était plus large, mais à cela il y avait surtout une raison incontournable : nous manquions totalement de pyridine, car celle-ci venait de Pologne.

En 1970, RP fabriquait encore 2200 t de sulfamides par an. May and Baker n'a arrêté qu'en 1983 l'exploitation de la sulfapyridine. Aujourd'hui une dizaine de ces produits figurent encore dans les dernières éditions des pharmacopées et le 1162 F est toujours largement utilisé, notamment en applications locales.

Et pourtant..., depuis 1877, Pasteur et Joubert avaient observé que les ouvriers des brasseries ne contractaient pas de furonculose. En 1924, Wrede et Strack avaient isolé la pyocyanine. En 1929, Fleming avait décrit l'inhibition d'une culture de staphylocoque par un *penicillium*. Que se serait-il passé s'il avait réalisé plus tôt l'importance des ces faits scientifiques ?

Les sulfamides n'auraient peut-être jamais vu le jour. L'étude des mécanismes d'inhibition du métabolisme aurait été retardée. On n'aurait pas, non plus, découvert fortuitement l'action hypoglycémiant des sulfamides. Avant même que Janbon n'en fit

sulfadérivés d'hétérocycles pyridines, quinoléines, thiazoles, acridines, oxazoles, Rhône-Poulenc contesta la valeur de ce brevet mais, comme il arrive souvent en pareille circonstance, un bon accord évita un mauvais procès. Rhône-Poulenc et Ciba exploitèrent conjointement le sulfathiazol sous licences gratuites réciproques de leurs brevets respectifs.

Cependant, en Angleterre, seul le premier brevet de Ciba est maintenu au nom de Ciba et May and Baker. En 1948, la firme Boots fabrique le sulfathiazol en contrefaçon puis attaque le brevet anglais, manifestement trop large puisqu'il couvre plus de 97 millions de produits... et gagne, car nous n'avons pu prouver

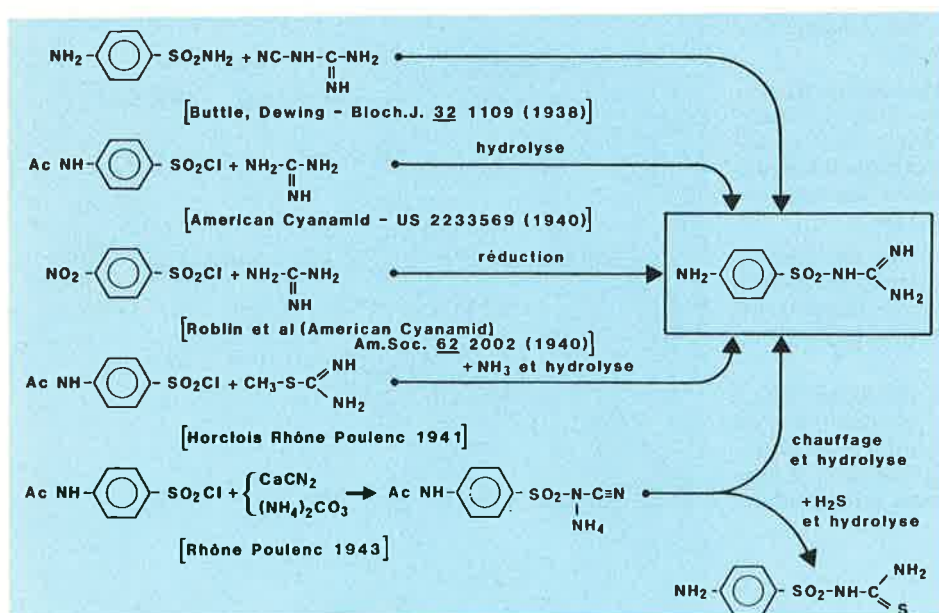


FIGURE 1 - Voies d'accès à la sulfaguanidine.

T.691	A.17. 26-10-37 JMA	2 (1-hydroxyethyl) 6 acetylaminosulfonamide <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)NCCO)cc1</chem>	N.9.4 Theory 9.2 mf. 277-278. (35 gram)
T.692	A.30 2.11.37 JMA	2 (1-hydroxyethyl) 6 acetylaminosulfonamide <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)NCCO)cc1</chem>	N.9.3 theory 9.2 mf. 281 (3 gram)
T.693	P.6762 M&B 2(11)37	2 (4-amino-2-pyridyl) 6 acetylaminosulfonamide <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccncc2)cc1</chem>	N.16.8% (cal. 16.9%) mf. 175° 10 grammes.
T.694	S.70. 3-11-37 JMA	4' amino 4 benzylamino benzene sulfonamide <chem>Nc1ccc(cc1)NCC2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N</chem>	11.5 gram. N. 14.9, 15.1 (cal. 15.1)
T.695	A.36. 4.11.37 JMA	2 (1-hydroxyethyl) 6 amino penicillamine <chem>NC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)NCCO)cc1</chem>	N.11.0. Theory 10.7 mf. 250 (19.7)

No	Signature date	Nom + formule	Résumé
T.759	N.4372 Sa. 19-2-38	Sodium sulphathiazole (sulfathiazole) <chem>CC1=NC(=S)N=C(S(=O)(=O)N)C1</chem>	N. 6.9% cal. 6.6%
T.760	N.429 Sa. 19-2-38	2 (p-aminobenzoyl) 6 acetylaminosulfonamide <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2)cc1</chem>	N. 16.7% cal. 16.5%
T.761	S.126 JMA 22-2-38	2-amino-4,4'-diaminodiphenyl ether <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(N)cc2)cc1</chem>	1/2 soln. of hydrochloride Cl. = 10.5%, cal. 11.0%
T.762	S.92 P.6910 M&B 2(1)37	4,4'-di(2-pyridyl) 6 acetylaminosulfonamide <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccncc2)cc1</chem>	mf. 300° 10.7 11.4 5.7% (cal. 5.7%)

Extrait du cahier de laboratoire de May and Baker.
En haut : 1937, on notera le M & B 693, composé pyridinique qui allait devenir le célèbre Dagenan.
En bas : 1938, le M & B 760, tête de la série des sulfathiazoles.

L'observation en 1942, May and Baker signalait en 1940 que les aviateurs de la Royal Air Force étaient interdits de pilotage lorsqu'ils étaient soumis à un traitement par les sulfamides, parce qu'on avait observé chez ceux-ci une diminution des réflexes et de la vigilance.

Ne rêvons plus et retrouvons-nous à Lyon en cette triste fin d'année 1942.

Robert Meyer, le Directeur des recherches chimiques de Saint-Fons, venait de recevoir de son pays d'origine le journal "La Jeune Suisse" du 25 décembre. Cette feuille, bien modeste, était destinée à une fin plus modeste encore si Madame Meyer n'y avait relevé une allusion à May and Baker.

Son mari ne tarda pas à s'apercevoir que, plus que sa référence à May and Baker, l'intérêt de l'article était de révéler l'importance des travaux réalisés en Grande-Bretagne et aux États-Unis pour produire de la pénicilline.

Les sulfamides : des agents thérapeutiques toujours importants

Ayant eu, à juste titre, leur heure de gloire, les sulfamides ont naturellement vu leur notoriété balayée par l'apparition des antibiotiques de fermentation. Les sulfamides n'étaient pas en effet sans présenter des inconvénients secondaires sérieux : agressifs pour le tube digestif, ils donnaient également lieu à des accidents graves de lithiase rénale en raison de fâcheuse tendance à cristalliser.

Après avoir cependant rendu un service majeur contre toutes les septicémies, ils ont par la suite conduit à des dérivés de la même classe chimique, actifs dans des horizons bien différents, parmi lesquels on trouve des antidiabétiques, des diurétiques et des hypoglycémifiants encore très utilisés aujourd'hui. Les sulfamides conservent encore des indications thérapeutiques spécifiques, par exemples dans les pays africains où leur stabilité (et, dans une certaine mesure, leur prix) permet de conserver leur efficacité sous des climats difficiles.

Leurs indications d'emploi auraient même tendance à augmenter à nouveau, témoin l'exemple récent de leur efficacité pour traiter des paludismes résistants aux anti-malariaux classiques. Ceci explique que les sulfamides demeurent encore aujourd'hui un type d'agent thérapeutique très employé comme le montre l'estimation suivante, pour 1984 et pour les pays occidentaux développés (USA, Europe, Japon) donnée par le Stanford Research Institute :

Produit	en tonnes
Acide ascorbique	30 000
Pénicilline G	8 000
Vitamine E	6 500
Ampicilline	1 700
Aspirine	25 000
Paracétamol	14 500
Pénicilline V	3 000
Riboflavine	2 200
Sulfamides	5 000
Thiamine	2 500
Niacin	8 700
Pantothénate de Ca	4 000
Caféine	4 500
Chlortétracycline	1 200
Pyridoxine	1 200

L'usage vétérinaire entre pour environ le quart du total des 5 000 tonnes consommées actuellement.

Grâce à F. Nitti qui put retrouver dans les collections de l'Institut Pasteur une souche de *penicillium notatum* Westling, Rhône-Poulenc parvint à fabriquer les premiers milliers d'unités de pénicilline avant la fin de l'année 1943, c'est-à-dire en un temps record. Ceci se passait en secret, sous l'occupation.

D. Bovet se trouvait alors à Vitry où il dirigeait le laboratoire de pharmacologie ; J. Trefouël était Directeur de l'Institut Pasteur et Fourneau allait bientôt retrouver un laboratoire chez Rhône-Poulenc : l'ère des antibiotiques était ouverte, mais ceci est une autre histoire...