

## Ernest Fourneau (1872-1949), créateur de la chimie thérapeutique en France

Claude Viel\* professeur

**Summary :** Ernest Fourneau (1872-1949), creator of medicinal chemistry in France

This presentation is composed of two parts : the first is a biography of Ernest Fourneau, then the second analyses the most important original studies of this great French researcher whose the scientific career was accomplished in pharmaceutical industry (Poulenc Frères, then Rhône-Poulenc) and at Pasteur's Institute.

**Mots clés :** Ernest Fourneau, biographie, travaux scientifiques, chimie organique, chimie thérapeutique.

**Key-words :** Ernest Fourneau, biography, scientific works, organic chemistry, medicinal chemistry.

**A**ctuellement, au moins 85 % des principes actifs des médicaments sont constitués par des composés de synthèse. C'est à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, grâce aux développements de la chimie organique préparative, que naîtra la chimie thérapeutique.

Paul Ehrlich en Allemagne et Ernest Fourneau en France peuvent, à juste titre, par l'importance de leurs travaux et la portée de leurs résultats, être considérés comme les pionniers de cette discipline à peine éclose au début de ce siècle et, pour Ernest Fourneau, comme son véritable créateur en France. A l'occasion du cinquantième anniversaire de sa mort, c'est pour moi un redoutable honneur que d'avoir à évoquer la vie et l'œuvre de celui qui restera l'une des grandes figures françaises de la chimie et de la pharmacie contemporaines.

### Éléments de biographie

« Je pense vraiment que M. Fourneau était exceptionnel par l'harmonie de ses dons. Un génie comme le sien aurait pu s'accommoder fort bien d'une spécialisation à outrance. Au contraire, sa souplesse d'esprit lui avait ouvert tous les domaines et lui donnait un charme incomparable, comme aussi certains élans de tendresse, que ne pouvait guère faire prévoir son aspect calme et assez sévère. Il était, en réalité, extrêmement accessible et humain ».

Tels sont les éléments de jugement portés sur son maître, voici cinquante ans, lors de son décès, par Jacques Tréfouël, alors directeur de l'Institut Pasteur, un des tous premiers élèves d'Ernest Fourneau.

C'est en 1949, le 5 août, qu'Ernest Fourneau, décédait à Ascain, au Pays Basque, non loin de Biarritz, sa ville natale, où il vint au monde le 4 octobre 1872.

C'était le second fils de Pauline Bordes et de Jean Fourneau, chef cuisinier, puis maître d'hôtel à l'Hôtel de France, et c'est dans celui-ci que naîtront les quatre enfants

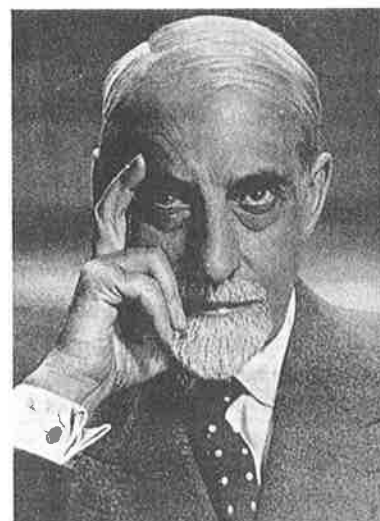
du couple : deux fils et deux filles, dont Marguerite qui devait épouser Marc Tiffeneau, brillant chimiste et pharmacologue, qui deviendra doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

La famille était d'origine modeste : grand-père paternel tisserand, grand-père maternel tailleur, père cuisinier, mère employée d'hôtel.

A la naissance d'Ernest, la famille

Fourneau était biarrotte depuis 50 ans et basquaise depuis la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, venant du Béarn où elle s'était implantée deux siècles auparavant, fuyant son Brabant natal ravagé par les troupes espagnoles, se réfugiant sur les terres d'Henri de Navarre, futur Henri IV, alors chef des Protestants de France.

Toute l'enfance d'Ernest Fourneau se passa à l'Hôtel de France, époque heureuse qu'il a ainsi rappelée : « Notre vieil



Ernest Fourneau (1872-1949).

Conférence présentée à Paris, à la Maison de la Chimie, le 9 novembre 1999, lors de la manifestation « Hommage à deux grands chimistes français : Charles Friedel (1832-1899) et Ernest Fourneau (1872-1949) ».

\* Faculté de pharmacie, 31, avenue Monge, 37200 Tours. Tél. : 02.47.36.71.73. Fax : 02.47.36.71.74. E-mail : viel@univ-tours.fr

*Hôtel de France devait avoir un grand charme. Il était tout rose. Du côté cour, il donnait sur la campagne et des fenêtres on voyait des prairies, des vaches, des petits bois. Une ruelle le séparait d'un grand relais de poste où aboutissaient les diligences venant de Paris et qui essayaient de lutter contre les chemins de fer...*

*Dans ma petite enfance, j'étais élevé avec les enfants des clients et leurs gouvernantes anglaises, sans distinction de classes... On ne voyait jamais les parents. Nous étions tous rassemblés, les jours de pluie, dans la grande salle des noces et banquets où nous jouions à toutes sortes de jeux ».*

Alors qu'il avait treize ans, Ernest Fourneau, quitta l'Hôtel de France pour l'Hôtel Victoria, somptueux palace disposant d'une vue imprenable sur l'océan et la Grande Plage de Biarritz, que son père avait fait construire sur une parcelle du domaine impérial vendue en 1882, par l'impératrice Eugénie, veuve de Napoléon III. Biarritz, « reine des plages » à l'époque, drainait les grands de ce monde : souverains étrangers, chefs d'États, noblesse et aristocratie françaises et étrangères, qui attiraient autour d'eux les meilleurs écrivains, artistes et savants d'Europe. C'est ce monde brillant et raffiné qui marqua l'adolescence de Fourneau, et l'imprégna si fortement qu'il se sentira toujours à l'aise dans les milieux de la haute société parisienne qu'il lui fut donné de fréquenter. « *Je suis un homme d'origine très humble... mais je suis parfaitement à mon aise dans le monde, où je suis traité comme un égal, comme un pair sans que jamais j'eusse à souffrir d'un complexe d'infériorité* », écrivait-il à la fin de sa vie. Il garda toujours la nostalgie de ce monde dans lequel il passa sa jeunesse.

A Biarritz, ses parents étaient très liés avec des amis béarnais, les frères Moureu. L'aîné, Félix, tenait une pharmacie en ville, alors que le cadet, Charles, futur professeur au Collège de France et membre de l'Institut, terminait à Paris ses études de pharmacie. C'est lui qui orienta Ernest Fourneau vers la pharmacie.

Après une brillante scolarité au lycée de Bayonne, et muni du baccalauréat, Ernest Fourneau entra en 1889, année de la « naissance » de la Tour Eiffel, dans la pharmacie de Félix Moureu pour y effectuer les trois années de stage alors obligatoire avant le commencement des études théoriques de pharmacie.

A l'époque, les stages en officine n'étaient pas ceux que connaissent actuellement nos étudiants en pharmacie : d'une part, il est largement plus court, deux mois pour les reçus de première année, plus six mois en 6<sup>e</sup> année pour les officinaux ; d'autre part, les horaires sont de loin allégés, mais semblent encore trop lourds pour bon nombre de nos étudiants. Voici ce que disait Ernest Fourneau se souvenant de son stage : « *L'officine ouvrait à 7 heures du matin, et pendant une grande partie de l'année fermait à 10 heures du soir, parfois même à 11 heures. Occupé depuis le matin jusqu'à une heure avancée de la nuit, dérangé même pendant le repas de midi, j'étais tellement fatigué que, bien souvent, au lieu de rentrer chez moi pour dîner, je préférais passer une heure sur la plage à respirer l'air de la mer, je n'avais pas une minute pour revoir mes cours de mathématiques ou étudier la chimie, la physique, l'histoire naturelle* ».

Fin juin 1892, son stage terminé, Ernest Fourneau effectua à Bordeaux son service militaire comme infirmier dans un régiment d'infanterie, avant de gagner Paris où il s'inscrivit à l'École Supérieure de Pharmacie après avoir subi les épreuves de validation du stage. C'est alors qu'il révisait et complétait les connaissances acquises à l'officine en matière de drogues simples, dans la salle de garde de l'hôpital du Midi qui possédait un droguier important, que Fourneau fit la connaissance de Marc Tiffeneau, étudiant comme lui, qui allait tout à la fois devenir son ami et son beau-frère.

A l'époque, à l'École de Pharmacie de Paris, la chimie organique était enseignée par Emile Jungfleisch, élève de Berthelot, suivant la théorie des équivalents, alors qu'Auguste Béhal, dans un cours libre, l'enseignait en introduisant la théorie atomique. C'est au cours de Béhal, que suivait également Tiffeneau, que Fourneau se lia avec Blaise, Valeur, Delange, Sommelet, jeunes étudiants enthousiastes qui tous laissèrent un nom dans le milieu de la chimie organique. Comme tous les étudiants, Fourneau fut très fortement marqué par ce cours qui rompait avec l'enseignement traditionnel de la chimie organique, figé dans les conceptions dogmatiques défendues âprement par Berthelot, qui ignorait délibérément la théorie atomique et la nouvelle chimie, dont Wurtz était l'ardent défenseur et propagandiste.

En 1895, en deuxième année d'études, Fourneau avait été reçu au concours de l'Internat en Pharmacie et avait obtenu un poste à l'hôpital Beaujon. Vers la fin de ses études, il fit un stage d'une année chez Charles Moureu, alors pharmacien en chef des asiles de la Seine, qui l'initia à la recherche, lui apprenant « *la plupart des méthodes de la chimie organique avec une minutie, une conscience et une propreté admirables* », comme il se plut à le rappeler par la suite.

Un événement qui survint en 1897 sera pour Fourneau d'une importance extrême pour sa vie professionnelle future. Cette année là, les Établissements Poulenc Frères, entreprise de produits minéraux pour la photographie, la céramique et la pharmacie, sous l'impulsion de Camille, le plus jeune des trois frères, ancien élève d'Henri Moissan chez qui il prépara un doctorat, décident de se diversifier vers la recherche et la fabrication de médicaments organiques de synthèse, et dans ce but, rachètent une usine à Ivry-sur-Seine. C'était l'époque où les premiers médicaments de synthèse commençaient à apparaître en thérapeutique et les frères Poulenc étaient les premiers à oser se lancer dans un domaine où l'Allemagne avait une nette avance et un monopole absolu.

Charles Moureu l'ayant vivement recommandé, Fourneau fut pressenti par Camille Poulenc pour créer et prendre la direction du service recherche, la direction de l'usine d'Ivry étant confiée à Maurice Meslans, qui lui aussi avait été doctorant chez Henri Moissan, et quelque temps professeur agrégé à l'École de Pharmacie de Nancy. Fourneau accepta avec enthousiasme et ce fut la naissance, comme il le rappellera plus tard « *d'une collaboration d'un modèle sans doute unique, à la fois si souple et si forte qu'elle a résisté au temps* » ; elle résistera jusqu'au décès d'Ernest Fourneau. Il tomba d'accord avec Charles Moureu et Camille Poulenc sur l'immense profit que pourrait lui procurer un stage en Allemagne auprès des chimistes organiciens les plus prestigieux d'alors, chez qui il perfectionnerait ses connaissances

en chimie organique et se familiariserait avec la chimie thérapeutique, qui n'en était alors qu'à ses premiers balbutiements. Début mars 1899, il partit donc pour l'Allemagne, où il resta trois ans, à Heidelberg tout d'abord, chez Curtius et Gatterman, à Berlin ensuite, chez Emil Fischer, à Munich enfin, chez Richard Willstätter, avec qui il se lia d'amitié profonde et durable.

Fischer avait alors 48 ans et il mettait la dernière main à la chimie des sucres et à celle des purines, domaines qui allaient bientôt lui apporter le prix Nobel, et il démarrait par ailleurs ses recherches sur les peptides.

Quant à Willstätter, jeune professeur agrégé de 28 ans, aîné de deux mois de Fourneau, il venait d'établir la structure des alcaloïdes tropaniques et ce remarquable travail, suivi par beaucoup d'autres, en particulier sur la structure de la chlorophylle, le conduiront au prix Nobel.

C'est donc auprès de tels maîtres que Fourneau fit ses débuts de chimiste et il n'est pas étonnant qu'il leur ait conservé une admiration profonde et qu'il ait été très marqué par la puissance et l'originalité de la chimie allemande.

De retour en France, Fourneau eut comme ambition d'élever la chimie thérapeutique française, alors quasi inexistante, au rang de son homologue allemande. Il y parviendra très vite.

Il orienta, en premier lieu, ses recherches vers les esters benzoïques d'aminoalcools avec l'espoir d'obtenir un composé qui présenterait les propriétés de la cocaïne, alors seul anesthésique local utilisé, sans en présenter les effets toxiques. Ce thème de recherche découlait directement de son passage chez Willstätter, qui avait longuement travaillé sur la cocaïne et avait confié à Fourneau une étude sur un autre aminoalcool naturel, la lupinine, dont l'ester benzoïque possède, comme la cocaïne, des propriétés anesthésiques locales. Chez Willstätter, il avait rencontré Einhorn qui s'y consacrait à la recherche de succédanés de synthèse de l'alcaloïde et en avait déjà breveté trois, et par ailleurs, il savait qu'à Berlin, aux côtés d'Emil Fischer, Merling synthétisait les eucaines, tous ces produits se montrant à l'usage inférieurs à la cocaïne et au moins aussi toxiques, voire même plus toxiques que l'alcaloïde. Fourneau réussit à devancer les Allemands car, dès le 8 octobre 1903, les Établissements Poulenc Frères et Ernest Fourneau déposèrent en Allemagne des brevets sur un nouvel anesthésique local de synthèse, la *Stovaine*, dont la structure résultait d'une simplification poussée de celle de la cocaïne ; la *Novocaine* d'Einhorn ne fut brevetée qu'un an plus tard, le 27 novembre 1904.

Après les essais pharmacologiques et toxicologiques de Billon et Launoy, les essais cliniques de la *Stovaine* furent confiés au docteur Paul Reclus, chirurgien, professeur à la Faculté de Médecine de Paris, qui venait de publier son *Traité de l'anesthésie localisée par la cocaïne*, et qui était le propriétaire du château d'Orion, dans le Béarn, où Ernest Fourneau passa, jeune homme, des moments inoubliables, ignorant jusqu'à sa mort que pendant près de deux siècles, ses ancêtres avaient vécu tout près de là, à l'hôpital d'Orion.

Soulignons qu'en 1903, la *Stovaine* (amyléine) était le premier médicament de synthèse découvert par un chimiste français et que ce dérivé remplaça avantageusement la

cocaïne dans tous ses usages et entre encore aujourd'hui dans de nombreuses préparations pharmaceutiques.

C'est en cette même année 1903 que, grâce à Paul Reclus, Fourneau fit la connaissance d'une des filles du chirurgien Paul Segond, Claudie, qu'il épousera le 8 mai 1906. Trois fils naîtront de cette union.

Mais revenons à la *Stovaine*. Le retentissement de sa découverte fut considérable. La firme Bayer offrit à Fourneau un contrat magnifique qu'il refusa, estimant qu'il devait poursuivre ses recherches en France et non en Allemagne. En 1910, Emile Roux, alors directeur de l'Institut Pasteur, conscient de l'essor que devait prendre la chimie thérapeutique, appela Fourneau pour créer un laboratoire consacré à cette discipline. Il accepta avec enthousiasme et dirigea ce laboratoire jusqu'en 1944.

Parallèlement à son activité chez Poulenc Frères, Fourneau s'était associé à Ferdinand, un de ses condisciples à la Faculté, pour exploiter rue de Lyon une officine, où il exerça de 1900 à 1907.

Prenant ses fonctions en 1911 à l'Institut Pasteur, Fourneau devint administrateur des Établissements Poulenc et une convention tacite allait codifier les relations développées entre les industriels, Fourneau et l'Institut Pasteur : les Établissements Poulenc payaient les dépenses en matériel et en produits, ainsi que le traitement d'une partie du personnel du laboratoire. En échange, Fourneau devait proposer ses découvertes en priorité aux industriels. Si ceux-ci s'y intéressaient, ils versaient une redevance à Fourneau, sinon, celui-ci pouvait en disposer librement à son gré. Cette collaboration s'avéra exemplaire et aussi bien Rhône-Poulenc que l'Institut Pasteur bénéficièrent des recherches de Fourneau.

Jusqu'à fin 1910, date de son départ effectif de chez Poulenc, Fourneau poursuivit activement ses recherches sur les aminoalcools, alors que parallèlement, en 1907, il avait commencé à s'intéresser aux arsénicaux avec l'*Atoxyl*, dont nous reparlerons ultérieurement, nouveau trypanocide commercialisé par la firme allemande Bayer qui en tenait la formule secrète et qu'il identifia à l'arsénanilide de Béchamp.

Le laboratoire de l'Institut Pasteur, célèbre par le nombre et la qualité de ses travaux, et plus encore par le renom et le prestige d'Ernest Fourneau, attira une multitude de chercheurs de toute nationalité, dont les noms ont été recensés et publiés par Marcel Delépine. Parmi ceux-ci, il convient de citer ceux qui furent si longtemps à ses côtés : Jacques et Thérèse Tréfouël, M<sup>lle</sup> Benoit, Mme de Lestrangle, Daniel Bovet, Federico Nitti. C'est dans le laboratoire de l'Institut Pasteur que se créa véritablement la chimie thérapeutique française et que de grands médicaments virent le jour, développés en collaboration avec les Établissements Poulenc Frères, devenus ultérieurement Rhône-Poulenc.

Ernest Fourneau dirigea les recherches dans des voies multiples que nous développerons dans la seconde partie de cet exposé. Nous ne retiendrons ici que les deux axes principaux :

- étude des aminoalcools et de leurs dérivés, inaugurée avec la *Stovaine* et qui se développa grandement, en étroite collaboration avec Bovet, aboutissant entre autres aux premiers adrénolytiques, aux premiers antihistaminiques, aux premiers neuroleptiques majeurs ;

• développement de la chimiothérapie anti-infectieuse, avec l'obtention d'antiparasitaires efficaces contre la syphilis, la maladie du sommeil, la leishmaniose, l'amibiase, la malaria, etc. N'oublions pas ici l'une des plus importantes de ces découvertes, celle des sulfamides, qui bouleversait la thérapeutique des maladies infectieuses microbiennes.

Nous avons rappelé que Fourneau commença, en 1907, ses recherches sur les arsénicaux et, alors qu'il allait quitter les Laboratoires Poulenc en 1911, il avait mis au point la fabrication du *Néosalvarsan*, antiparasitaire puissant, que Francis Billon allait développer à grande échelle pendant la guerre de 1914-1918, permettant aux Établissements Poulenc d'approvisionner les armées alliées et la population civile pendant toute la guerre, sauvant ainsi des millions de vies humaines.

Le conflit mondial décupla encore la volonté de Fourneau de hisser la chimie française au rang de la chimie allemande et en 1915, dans une conférence à la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale, il affirmait : « *Il nous faut non seulement lutter contre l'industrie allemande existante et, par conséquent, nous en affranchir autant que possible en ce qui a trait aux matières premières et à l'outillage, mais encore il nous faut créer à notre tour* ». Ce patriotisme de Fourneau, Willstätter, son ami intime, qui dut fuir l'Allemagne nazie en 1939, l'a parfaitement exprimé : « *J'étais profondément impressionné chez mon élève français par son étonnante attitude passionnément nationaliste dans la poursuite de la Science. Il était très perturbé, et avec lui tout un groupe de ses confrères et amis, par le retard qu'avait pris la chimie, surtout la chimie organique, en France - retard dont Berthelot n'était pas peu responsable. Ces jeunes français unissaient leur ardeur scientifique à leur patriotisme : ils concertaient leurs préparatifs et leurs projets en vue de réédifier les Sciences à Paris* ». C'est à cette époque et dans ce but que date la création par Fourneau et Tiffeneau d'une association, la « *Molécule* », qui regroupait quelques jeunes chimistes qui devaient illustrer l'université ou l'industrie et qui apportèrent à Fourneau l'aide financière qui, pendant les treize années où il fut secrétaire général, l'aida à transformer la Société Chimique de France, qui ne comportait que 500 membres en 1919, en une société dont le nombre d'adhérents avait plus que triplé à la fin de son mandat, en 1932.

En 1917, en pleine guerre, Fourneau fut invité à enseigner la pharmacie chimique à la Faculté de Pharmacie de Madrid et, dans le laboratoire de Casares Gil, avec l'assistance d'Antonio Madinaveitia, lui aussi ancien élève de Willstätter, il mit au point des travaux pratiques de synthèse des médicaments qui couvraient en une centaine de réactions une grande partie de la chimie organique de l'époque. Cours et travaux pratiques furent réunis dans un ouvrage : *Préparation des médicaments organiques*, paru en espagnol et en français en 1921, puis traduit en allemand, anglais et russe. Comme Casares Gil le rappela en 1950 : « *On peut dire que Fourneau a formé une École en Espagne, et plusieurs de ses élèves figurent parmi les chimistes les plus distingués que nous ayons aujourd'hui* ». Ces cours, en pleine guerre, dans un pays neutre qui ne connaissait que la chimie allemande, ne faisaient que rehausser le prestige de la chi-

mie française. A la fin de la guerre, plusieurs de ses élèves espagnols vinrent travailler dans le laboratoire de l'Institut Pasteur. Fourneau retourna à Madrid en 1934 pour y être nommé *docteur honoris causa*, puis, en 1942, pour sauver son collègue Molès qui avait combattu dans les rangs républicains, avait été condamné par les tribunaux franquistes et qui, suite à son intervention, avait été gracié et avait pu reprendre toutes ses activités scientifiques, alors que toutes les démarches effectuées auparavant avaient échoué.

Dès 1919, en tant que secrétaire général de la Société Chimique, Fourneau s'employa à rétablir les relations avec les savants des pays de l'Europe de l'Est, et après avoir surmonté de multiples difficultés (surtout pour les Russes, dont le consentement de la Société Chimique fut difficile à obtenir), il leur fit parvenir gratuitement la collection complète des *Bulletins* de 1915 à 1923.

Pour Fourneau, seul le rapprochement des peuples importait et non les régimes politiques, et alors que la plupart des Français étaient hostiles aux Bolchéviques, il envoyait des périodiques scientifiques aux chimistes russes et en 1920, accueillait l'un des leurs dans son laboratoire.

C'est avec cet esprit qu'il milita activement dans le Comité France-Allemagne qui fut créé dans les années 30 à l'initiative des associations d'anciens combattants des deux pays, qui fut soutenu par les membres du gouvernement français, et dont le but était d'œuvrer pour un rapprochement étroit des deux peuples en développant les relations économiques, intellectuelles, sportives, etc. Fourneau se dévoua entièrement à cette œuvre qui répondait à son aspiration d'une entente étroite entre la France et l'Allemagne, pays qui l'avait si fortement marqué, entente qui, à ses yeux, ne pouvait qu'entraîner l'Europe vers la paix et la prospérité.

En 1940, après l'armistice, il crut comme beaucoup d'autres, que son rêve d'une entente franco-allemande pourrait se réaliser. Sa fidélité envers ses amis allemands et le fait qu'il était vice-président du Comité France-Allemagne l'avaient fait suspecter dès 1939, mais la perquisition effectuée à son domicile ne donna rien et le ministère de la Guerre non seulement ne l'élimina pas des commissions scientifiques de l'Armée, mais rattacha son laboratoire à l'État-major. Comme l'a souligné Tréfouël, pendant toute la durée de la guerre, Fourneau connut les mêmes restrictions que tous les Français : il eut faim et froid et sa maison d'Ascain fut réquisitionnée. Jamais, écrit encore Tréfouël, il demanda quoi que ce soit à ses anciens amis allemands présents à Paris. Sa seule démarche, faite à la demande de ses collègues français dit encore Tréfouël, ce fut auprès des autorités allemandes de la Propagande, afin d'obtenir la parution des publications scientifiques françaises suspendues. Il obtint satisfaction à la condition qu'il exerce une certaine censure, à ses risques et périls, sur ce qui pouvait porter atteinte aux armées allemandes, et par ailleurs, qu'il ne publie pas d'articles provenant de Juifs. Fourneau n'eut jamais à refuser son visa, simple formalité, car les auteurs savaient éviter ce qui pouvait créer des difficultés, et les articles prohibés du fait de l'origine de leurs auteurs étaient mis de côté pour les faire paraître lorsqu'il n'y aurait plus d'Allemands.

A la Libération, Fourneau fut inquiété et fut détenu quatre mois à la prison des Tourelles. Que lui reprochait-on au

juste ? Son admiration pour la science allemande ? Sa fidèle amitié, jamais démentie pour les maîtres allemands qui l'avaient formé ? Peut-être plus encore l'article *La France et l'Allemagne, nations scientifiques et culturelles*, qu'il avait publié en 1941 dans un numéro spécial de *Notre combat pour la Nouvelle France Socialiste*, consacré à la réconciliation franco-allemande. Fourneau avait été pour le moins imprudent en publiant cet article en cette fin d'année 41 où le joug allemand se faisait de plus en plus sentir sur la France et où l'Allemagne hitlérienne montrait son véritable visage à la face du monde. Quoi qu'il en soit, rien de suspect ne peut, semble-t-il, être relevé dans ce plaidoyer dans lequel Fourneau insiste sur la nécessité d'une collaboration entre savants, et tout spécialement les chimistes, Français et Allemands. Rien sur la nation allemande, pas plus que sur le régime en place, ou l'occupation. Cette communication fut malheureusement reprise, peut-être à son insu, dans le numéro de juillet-août 1943 de *Collaboration*, journal du Groupement des Énergies françaises pour l'Unité continentale. Après sa libération, Fourneau resta encore huit mois en résidence surveillée et pendant plus de trois ans sous la menace d'un procès pour « intelligence avec l'ennemi », bien qu'aucune charge lourde n'ait été retenue contre lui.

Bien qu'ayant dépassé l'âge de la retraite, il fut maintenu en activité par deux fois à partir de 1942 pour services exceptionnels rendus à l'Institut Pasteur. Pendant sa détention, il demanda sa mise à la retraite effective et cette démission entraîna aussitôt celle de son assistant, son fils Jean-Pierre, et une année plus tard, celle du physiologiste Daniel Bovet et de son épouse. Après sa libération, Ernest Fourneau retourna tous les jours à l'Institut Pasteur où, jusqu'en août 1946, il se remit à travailler à la paillasse comme n'importe quel chimiste du laboratoire. A cette époque, l'aide de Rhône-Poulenc se manifesta à nouveau et il lui fut proposé de créer un nouveau laboratoire de recherche dans l'ancien hôtel du duc de Chartres, rue Jean Goujon. Fourneau, jusqu'à sa mort en 1949, put ainsi poursuivre ses recherches, former encore quelques thésards, publier de nouveaux résultats. Il présenta le 7 juillet 1948 à l'Académie de Pharmacie, sa dernière communication, une étude sur les curares, qu'il signa avec Maurice-Marie Janot. C'est en janvier de cette même année qu'Ernest Fourneau ressentit les premières atteintes du mal inexorable qui allait l'emporter le 5 août 1949. Le 13 juillet, avant de regagner Ascain et s'y éteindre trois semaines plus tard, il reçut la visite de Robert Damiens qui terminait sa thèse et qui lui annonça la parution prochaine du premier travail issu du laboratoire de la rue Jean Goujon. Début août, quelques jours avant sa mort, il recevait le numéro des *Annales pharmaceutiques françaises* où figurait l'article annoncé signé par Georges Tsatsas et Robert Damiens.

A côté du grand scientifique, quel était l'Homme ? Mince, d'aspect sévère, fort élégant, Ernest Fourneau ressemblait à l'un de ces personnages des toiles du Greco. C'était un esprit brillant, extrêmement érudit, connaisseur en littérature, aimant la musique et la peinture qu'il pratiquait lui-même, doué pour les langues étrangères. C'était aussi un habile manipulateur comme l'a souligné J. Tréfoüël : « *Les dons de chimiste de M. Fourneau étaient uniques. Je le*

*revois, arrivant devant un élève anxieux ; il prenait de ses mains le tube à essais désespérant, le humait, y versait quelques gouttes provenant de flacons, semblait-il, pris au hasard, grattait les parois du verre avec un agitateur et partait en disant : cela va cristalliser. Et cela cristallisait, en effet, ramenant l'espoir au cœur du chercheur ».*

Le trait dominant de son caractère était la fidélité, à ses amis, à ses premiers Maîtres, à ses disciples. Son aspect était sévère, même un peu froid, mais c'était là les signes d'une grande retenue. Autoritaire, l'était-il ? Voici ce qu'il confiait dans son journal intime : « *A tort ou à raison, je passais pour autoritaire, mais je crois que, dans le fond, je cache une main de papier mâché dans un gant de crin ».*

Ses élèves ont conservé un souvenir inoubliable de ce Maître affectueux et simple. « *Nous avions tous l'occasion d'apprécier et de goûter son inépuisable bonté et l'indulgence qu'il mettait à juger les autres. C'était un grand cœur, un grand savant et un homme du monde »* a écrit Robert Damiens, son dernier élève. Tous par ailleurs ont gardé un souvenir profond de leur formation scientifique au laboratoire. C'est ce que Daniel Bovet a exprimé en ces termes : « *Ses élèves les plus fidèles, auxquels il a généreusement prodigué les trésors de son génie en leur laissant le fabuleux héritage d'un prix Nobel qui lui revenait de droit, ont reçu de lui bien autre chose encore, une conception originale et moderne de la recherche et, à côté de la rigueur d'une pensée scientifique qui trouve peu d'équivalents, une sorte d'amour du laboratoire qui aboutit presque à l'esthétique d'un métier retenu, bien à tort, parmi les plus austères ».*

Ernest Fourneau a toujours été fier d'être pharmacien. Ne répétait-il pas qu'il ne possédait que ce titre, qu'il était pharmacien et rien d'autre ? Jamais il ne rechercha les honneurs, soucieux de ne pas s'écarter de son laboratoire et de préserver sa vie intime, de la consacrer à son épouse, à l'éducation de ses trois fils dans cette demeure de l'Abbaye, à Gif-sur-Yvette, que fréquentait un petit cercle d'amis.

S'il accepta, au début de sa carrière, de rejoindre l'Académie de Médecine pour y retrouver certains de ses maîtres, il laissa par contre sans suite les démarches qu'il lui aurait fallu faire pour entrer à l'Académie des Sciences qui l'avait pourtant inscrit par trois fois sur la liste des candidats et qui lui accorda plusieurs prix, dont le prix Jecker qui consacre une réputation dans le domaine de la chimie organique. En outre, ses travaux furent couronnés par de nombreuses autres distinctions et récompenses françaises et étrangères, parmi lesquelles la Légion d'Honneur, dont il était officier.

## Travaux scientifiques

Les recherches d'Ernest Fourneau se répartissent en plusieurs chapitres et nous présenterons ici les principales d'entre elles en distinguant deux périodes : celle des travaux effectués en Allemagne, alors que Fourneau s'initiait à la recherche en chimie organique et en chimie thérapeutique, et celle de son importante production scientifique réalisée alors qu'il était chez Poulenc Frères, puis à l'Institut Pasteur.

## Premières recherches

Pour Ernest Fourneau, les trois années passées en Allemagne se concrétisèrent par plusieurs publications. Chez Emil Fischer, il prépara la 9-phényladénine, dernier représentant de cette série de bases alcaloïdiques, dont la caféine est la plus connue, auxquelles Fischer donna le nom générique de purines, et sur lesquelles il effectua des recherches systématiques, mettant au point de nouvelles méthodes de synthèse et procédant à l'étude de leurs propriétés et de leur réactivité chimique. Fourneau synthétisa également des analogues hydroxylés et/ou chlorés de cette purine. Ce premier travail fut publié en 1901.

A l'époque, Emil Fischer commençait ses travaux sur la chimie des peptides, troisième volet de ses recherches, dont les deux premiers, les purines et les sucres, allaient lui apporter le prix Nobel en 1902. C'est à Fourneau qu'il confia la première synthèse d'un peptide, le plus petit de tous, la glycylglycine, qui fit l'objet d'une publication commune en 1901.

Comme l'a rappelé très justement Jean-Pierre Fourneau, son père « n'a plus jamais touché à ce domaine qu'il avait été le premier à défricher à l'ombre d'Emil Fischer, et il ne semble pas avoir prévu le développement exponentiel de la chimie et de la biologie des peptides ».

Chez Willstätter, prix Nobel en 1915 et qui, à l'époque de la venue de Fourneau dans son laboratoire, venait d'établir la structure, alors fort discutée, des alcaloïdes tropaniques des Solanacées mydriatiques et de la feuille de Coca, Fourneau entreprit l'étude d'un autre aminoalcool naturel, la lupinine, alcaloïde mineur des Lupins.

Fourneau publiera ce travail en 1901 et 1902 avec Willstätter. Cette étude sera pour Fourneau une ouverture vers les alcaloïdes et, comme nous le verrons, le point de départ de recherches ultérieures sur les aminoalcools et les anesthésiques locaux. C'est chez Willstätter qu'il perdit en partie l'usage de l'œil droit à la suite d'un accident de laboratoire.

## Recherches réalisées aux Établissements Poulenc Frères et à l'Institut Pasteur

### Chimiothérapie des maladies non infectieuses

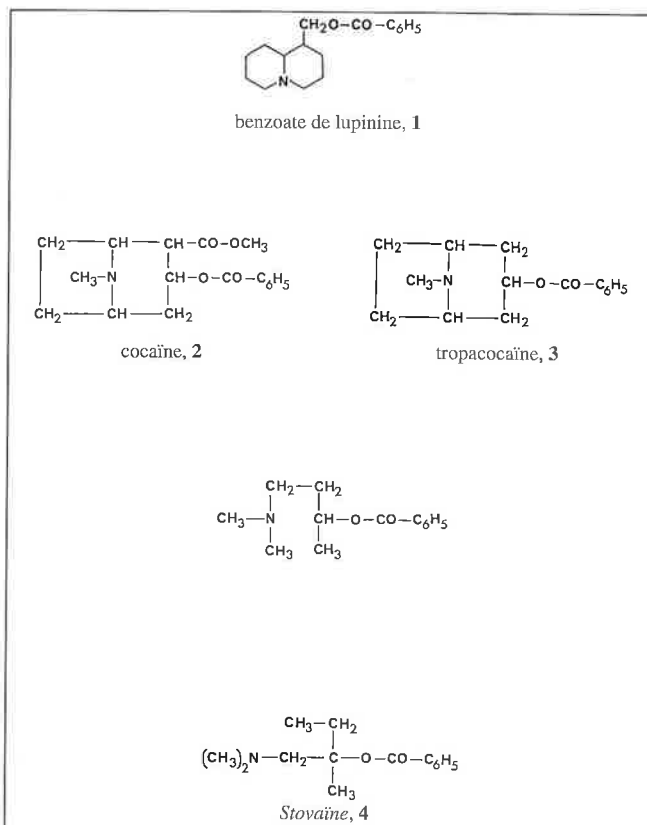
Dans ce texte à visée historique, nous avons conservé les formules des alcaloïdes telles qu'elles étaient en usage avant les représentations stéréochimiques conformationnelles.

### Aminoalcools et dérivés

Chez Willstätter, Fourneau, comme nous l'avons souligné, avait étudié la lupinine et son ester benzoïque, **1**, qui s'était avéré anesthésique local. Tout naturellement, de retour en France, il porta son attention sur les aminoalcools et leurs esters benzoïques, dans l'espoir d'obtenir des anesthésiques locaux au moins aussi puissants que la cocaïne.

Voici ce qu'il rappelait concernant ses motivations : « J'étais engagé dans l'étude des aminoalcools simples, convaincu que les anesthésiques locaux naturels : cocaïne,

**2**, tropacocaïne, **3**, et autres doivent leurs propriétés non pas à leur noyau hétérocyclique, mais au fait qu'ils sont des esters benzoïques d' aminoalcools. Je voulais les corps les plus simples possibles et surtout je voulais des séries homologues de façon à étudier les propriétés anesthésiques en fonction du poids moléculaire ». C'était là toute la démarche de Fourneau : modifier systématiquement les structures actives, les simplifier pour les molécules complexes en ne gardant que les éléments structuraux nécessaires à l'activité, et synthétiser des séries homogènes afin de préciser les relations entre structure et activité.



Son premier succès dans ce domaine fut obtenu en 1903 avec l'ester benzoïque du 2-(diméthylaminométhyl) 2-butanol, **4**, qu'il baptisa *Stovaine*, dont le nom, par le suffixe *aine*, rappelle la cocaïne, alors que *stove*, en anglais, signifie fourneau, clin d'œil à son propre patronyme. L'aminobutanol précurseur avait été obtenu par action de la diméthylamine sur la chlorhydrine de l'alcool tertiaire correspondant, dont la préparation avait été effectuée selon la méthode générale mise au point par Tiffeneau, et qui consistait à faire réagir, selon Grignard, un organomagnésien sur la monochloracétone (la réaction de Grignard est née avec le siècle). Signalons que cette réaction n'était pas sans danger si on voulait la transposer à l'échelle industrielle. Malgré les conseils de Grignard lui-même, Fourneau eut l'audace de mettre en œuvre 15 kilos de magnésium à la fois. Une décomposition brusque du magnésien fit un jour sauter l'atelier de production.

Cette méthode très générale d'accès aux aminoalcools fut mise à profit par Fourneau pour la synthèse d'homologues de la *Stovaine*, qui en différaient soit par la longueur de la chaîne fixée à l'azote, soit par d'autres radicaux et d'autres acides estérifiants que l'acide benzoïque, soit encore par

d'autres amines que la diméthylamine, tous les dérivés ainsi obtenus ayant des propriétés plus ou moins voisines de la *Stovaine* ou amyliène, anesthésique local longtemps utilisé, aussi puissant mais beaucoup moins toxique que la cocaïne. Cette étude a de plus permis de montrer que ni le noyau pyrrolidinique, ni le noyau pipéridinique qui « figurent » dans la cocaïne ou dans la tropacocaïne ne sont nécessaires à la manifestation de l'activité anesthésique locale. Par suite, de nombreux esters d'aminoalcools de structures diverses furent étudiés par Fourneau et ses collaborateurs, ainsi que par d'autres chercheurs, et les travaux réalisés débouchèrent sur une large gamme d'anesthésiques locaux de surface et de conduction, représentés en particulier par les esters de l'acide *para*-aminobenzoïque, dont la procaine a été le chef de file.

Ultérieurement, en 1928, Fourneau et Ribas dédoublèrent la *Stovaine* en ses antipodes optiques, et il fut montré par Tiffeneau et Régnier que la *Stovaine* dextrogyre était 4 fois plus active que la lévogyre.

Les époxydes, excellents synthons pour la préparation des aminoalcools, ont été au départ d'une longue collaboration entre Tiffeneau et Fourneau, qui ont étudié ces composés et tout particulièrement les oxydes dissymétriques, afin de déterminer leur réactivité lors de l'isomérisation thermique, et le sens de leur ouverture en fonction de la nature du réactif mis en œuvre.

A côté de l'obtention d'anesthésiques locaux, la pharmacochimie des aminoalcools et de leurs dérivés, largement développée par Fourneau en étroite collaboration avec Bovet pour la pharmacologie, ouvrit d'autres voies, multiples et fécondes, dans le domaine des médicaments du système nerveux central et du système nerveux autonome, ainsi que dans celui des antihistaminiques.

Ainsi, il convient de citer :

- les premiers sympatholytiques de synthèse avec le *Prosympal* et le *Pipéroxane*, **5**, aryloxyaminoalcools, ancêtres des  $\beta$ -adréno-lytiques ( $\beta$ -bloquants) de type propranolol, très utilisés dans le traitement de l'hypertension ;

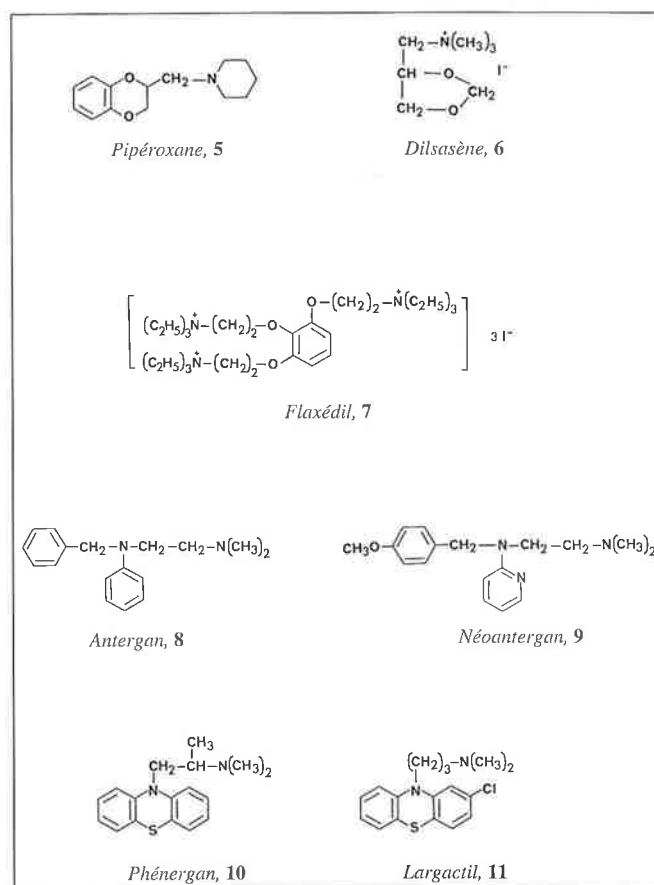
- un parasymphomimétique, le *Dilvasène*, **6** ;

- un antiarhythmisant, le *Dacorène*, aminoéther phénolique ;

- le premier curarisant de synthèse, la gallamine (*Flaxédil*), **7**, ammonium quaternaire, dont la marge thérapeutique plus élevée que celle de la d-tubocurarine l'a fait utiliser en anesthésie jusqu'à une période très récente ;

- les premiers antihistaminiques de synthèse, issus d'observations selon lesquelles certains aminométhylbenzodioxannes protégeaient l'animal des chocs provoqués par l'histamine, et qui ont conduit des éthers basiques de phénol à des aryléthylènediamines, dont de nombreux représentants furent synthétisés par Jean-Pierre Fourneau et Mme de Lestrangé, et publiés en 1947. Les modifications structurales effectuées par les chimistes de Rhône-Poulenc ont conduit aux premiers médicaments utilisables en clinique : *Antergan*, **8**, *Néoantergan*, **9**, *Phénergan*, **10**. A partir de ce dernier, les recherches pour atténuer ou au contraire accentuer son effet secondaire soporifique ont conduit en 1952 les chimistes de Rhône-Poulenc, avec Decourt et Laborit, à la découverte du premier neuroleptique majeur : la chlorpro-

mazine (*Largactil*), **11**, phénothiazine à chaîne alkylaminée qui, avec ses successeurs, allait révolutionner la psychiatrie en ouvrant les voies au traitement des maladies nerveuses et mentales.

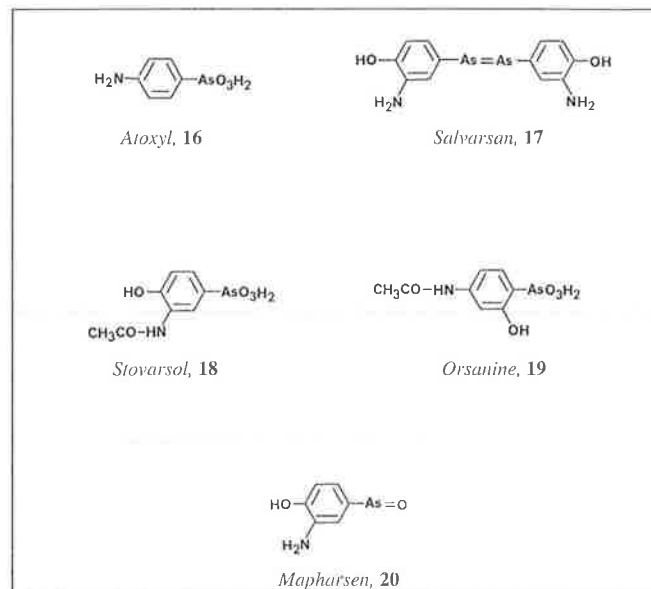
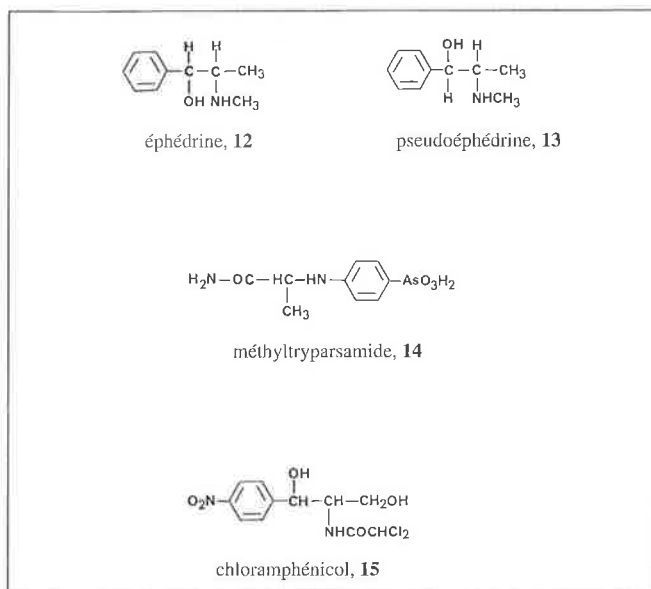


### Éphédrines

Dès 1904, les éphédrines, alcaloïdes sympathomimétiques du groupe des aminoalcools, furent l'objet de recherches que Fourneau poursuivit à diverses reprises, publiant un dernier mémoire à ce sujet en 1945.

Il prépara tout d'abord les isomères de position de l'éphédrine, **12**, ainsi que des homologues de la *N*-méthyléphédrine à l'état racémique, par action des amines correspondantes sur les halohydrines appropriées. Par hydrogénation catalytique de la 2-méthylaminopropiophénone résultant de l'amination de la 2-bromopropiophénone, Fourneau et Kanao ont obtenu la pseudoéphédrine racémique, **13**, isomérisable par l'acide chlorhydrique en éphédrine racémique, **12**, dont le dédoublement fut réalisé avec Nicolitch en utilisant le méthyltryparsamide, **14**. En vue d'en comparer les propriétés physiologiques à celles de l'éphédrine naturelle, de nouveaux homologues de l'éphédrine furent synthétisés et dédoublés également par le méthyltryparsamide. Puis des isoéphédriènes, résultant de l'inversion des groupes alcool secondaire et méthylamino de l'éphédrine, ont été préparées par Fourneau et M<sup>lle</sup> Benoit à partir des oxydes de phénylpropylène diastéréoisomères racémiques.

Ce qu'il faut surtout retenir des travaux de Fourneau et de Kanao, c'est que leur synthèse de l'éphédrine, publiée en 1924, préfigure la première synthèse du chloramphénicol, **15**, vingt cinq ans plus tard.



## Chimiothérapie des maladies infectieuses

### Composés arsénicaux

Dans le domaine de la chimiothérapie des maladies infectieuses, les premiers travaux de Fourneau sont relatifs aux dérivés de l'arsenic, introduits peu de temps auparavant par Ehrlich, qui avait ouvert la voie par ses travaux fondamentaux sur les dérivés de l'*Atoxyl*, **16**, et la découverte du *Salvarsan* (ou 606 Bayer), **17**, en 1910.

L'*Atoxyl* avait été lancé comme fortifiant « atoxique » en 1904, et il fut montré par Fourneau en 1907 que ce composé n'était autre que le sel obtenu par Béchamp en 1863 lors de ses essais de synthèse de la fuschine, et auquel cet auteur avait attribué la constitution de l'arsénilide.

En 1904, Ehrlich et Bertheim rejettent la structure précédente et montrent qu'il s'agit en fait du sel de sodium de l'acide *para*-aminophénylarsonique.

Dans les mêmes années, différents chercheurs avaient montré l'efficacité de l'*Atoxyl* dans la trypanosomiase du rat et du cheval, la spirillose des poules, la syphilis du singe, la maladie du sommeil de l'homme. Toutefois, Ehrlich, en raison d'une certaine toxicité de l'*Atoxyl* avait renoncé à l'étude des acides arylarsoniques, composés où l'arsenic est pentavalent, au profit des composés organoarséniés trivalents, émettant l'hypothèse que les dérivés de l'arsenic pentavalent subissent *in vivo* une réduction en dérivés trivalents, responsables de l'activité observée. Avec ses élèves, il opéra la synthèse d'un grand nombre de dérivés et, remarquant que les oxydes d'arsine (arsénonés) étaient actifs mais trop toxiques, il s'intéressa aux dérivés arsénoïques, moins toxiques. Ils obtinrent des composés intéressants, actifs contre les trypanosomes, les spirilloses et la syphilis. Parmi ceux-ci, le *Salvarsan*, **17**, se montrait être remarquablement actif comme antisiphilitique, mais son emploi s'avérait délicat en raison des accidents relativement nombreux, certains mortels, d'autres provoquant la cécité, et c'est ainsi que des dérivés solubles et neutres ont été synthétisés, dont le *Néosalvarsan*.

Fourneau reprend les travaux d'Ehrlich et constate que l'on doit étudier plus systématiquement les composés de l'arsenic pentavalent et trivalent car pour lui, la structure à arsenic trivalent du *Salvarsan* ne conditionne pas l'activité, et qu'un composé organoarsénié à arsenic pentavalent, à la fois plus facile à synthétiser et de meilleure stabilité, peut le remplacer. En collaboration avec J. et Th. Tréfouël, il synthétise et détermine l'activité de 75 acides phénylarsoniques diversement substitués. L'étude des relations entre la structure et l'activité a montré que des 10 isomères possibles pour l'acide amino hydroxy phénylarsonique, le plus actif est l'acide 4-amino 2-hydroxy (coefficient thérapeutique >8), puis le 3-amino 4-hydroxy (coefficient thérapeutique = 5), enfin tous les autres (coefficient thérapeutique = 2 au maximum). L'acétylation de la fonction amine provoque une perte d'activité, sauf pour le dérivé de l'acide 4-amino 2-hydroxyphénylarsonique (le coefficient thérapeutique passe de 8 à 20). Ce « vaste coup de filet » a permis à Fourneau en 1921 d'obtenir deux composés de choix, à action très spécifique : le *Stovarsol*, **18**, excellent médicament de la syphilis, des leishmanioses, de l'amibiase, etc., encore utilisé comme anti-infectieux buccal et gynécologique, et l'*Orsanine*, **19**, actif contre la maladie du sommeil.

Comme l'a montré Fourneau, la position et la nature des substituants est donc très importante pour l'obtention d'une activité spécifique.

Si les acides sont réduits *in vivo*, les composés arsénoïques sont oxydés *in vivo* en arsénonés, très toxiques quoique très actifs. Parmi ces dérivés, citons l'arsénoxyde (*Mapharsen*), **20**, oxyde d'arsine du *Salvarsan*, antisiphilitique, et le *Butarsen*, actif sur le trypanosome.

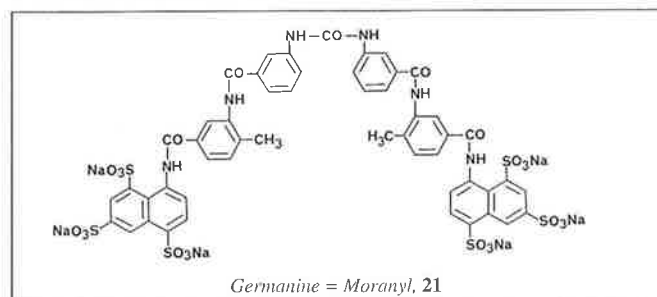
### Urées complexes

C'est dans cette série que l'on trouve le remarquable travail que Fourneau, en collaboration avec J. et Th. Tréfouël et J. Vallée, consacra à l'étude d'un nouveau médicament trypanocide très efficace connu sous le nom de « 205 Bayer » ou *Germanine*, et dont la structure complexe avait été tenue rigoureusement secrète par la firme Bayer qui, de plus, ne délivrait cette molécule qu'aux médecins qui



s'étaient engagés à ne la céder à aucune personne susceptible d'en trouver la nature. Bayer avait annoncé la découverte de la *Germanine* en 1921 et c'est en 1924 que Fourneau et ses collaborateurs en élucidèrent la structure. Pour cela, examinant les brevets déposés par Bayer avant ou peu après l'annonce du 205, Fourneau au vu de la formule brute et des propriétés du composé émit l'hypothèse que celui-ci pouvait être une amide-urée complexe provenant de la structure du violet d'Afridol.

Tenant compte du motif acide naphthalènesulfonique alors en usage dans l'industrie des colorants, Fourneau établit et synthétisa 25 structures isomères possibles, dont l'une, le 309 F, était la bonne, ayant le même coefficient chimiothérapeutique que le 205 Bayer, dont Fourneau avait pu se procurer une très petite quantité pour la réalisation d'essais comparatifs. Le *Moranyl* était né du génie et de la persévérance du chimiste français, et l'identité du 309 F avec le 205 Bayer (*Germanine*), **21**, était confirmée peu après par les chercheurs de la firme allemande eux-mêmes. Inutile de préciser que bien des tâtonnements furent quand même nécessaires avant l'obtention du 309 F et au cours de leur travail, Fourneau et ses collaborateurs préparèrent de nombreuses urées analogues qui toutes se sont avérées peu ou pas trypanocides et plus toxiques.

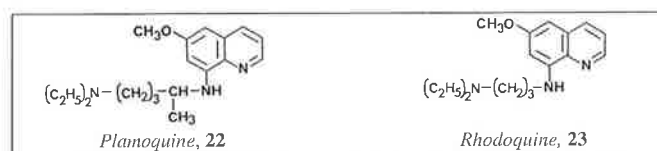


### Antipaludiques

De 1930 à 1933, Fourneau a apporté une contribution à la chimiothérapie du paludisme.

Après avoir montré que les résultats des tests d'activité antimalarique obtenus sur le canari infesté par *Plasmodium relictum* étaient transposables à l'échelle humaine, il fut essayé plus d'une centaine de composés de structures chimiques diverses, dont quelques uns seulement manifestèrent une activité.

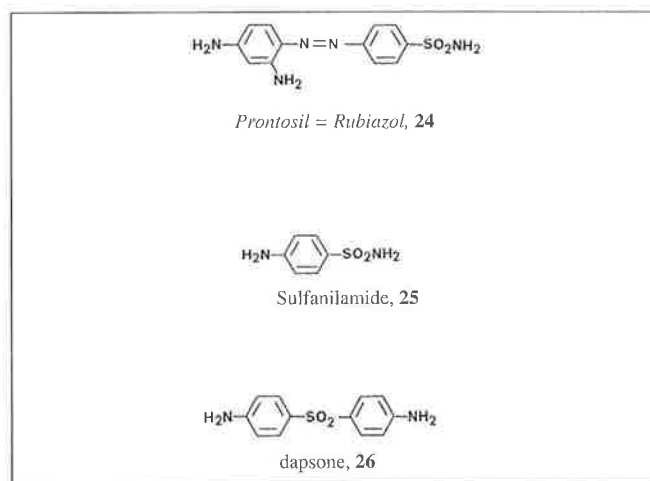
Fourneau et ses collaborateurs utilisèrent ensuite des calcats, moineaux de Java, naturellement infestés par *Hoemoproteus orizivoroe*, pour apprécier la valeur curative des antipaludiques, et ainsi déterminèrent l'activité de nombreux dérivés de la quinoléine, comparant leur activité à celle de la *Plasmoquine*, 8-aminoalkylaminoquinoléine, **22**, prise comme référence. Un analogue de la *Plasmoquine*, le 710 F ou *Rhodoquine*, **23**, était trouvé, très efficace à faible concentration chez l'animal et chez l'homme et il fut utilisé avec autant d'efficacité que la *Plasmoquine*, associé à la quinacrine (*Atébrine*).



### Sulfamides et sulfones

Depuis les travaux de Paul Ehrlich, on savait que certains colorants se fixaient électivement sur les différents organites cellulaires, et d'autre part, que la plupart des colorants tuent les microorganismes en même temps qu'ils les colorent. Jusqu'en 1935, on était impuissant contre les bactéries. Les chimistes de la firme Bayer ayant remarqué qu'un colorant sulfamidé se fixait plus solidement que d'autres sur les protéines de la laine, Domagk, pathologiste du Service de recherches de Bayer, l'expérimenta chez l'animal parasité. En février 1935, il publiait les résultats de l'activité anti-streptococcique de ce colorant azoïque rouge, la sulfamido-chrysoïdine, *Prontosil* ou *Rubiazol*, **24**, obtenu par diazotation du *para*-aminophénylesulfonamide et copulation avec la *mé*ta-phénylènediamine.

Aussitôt après que Fourneau eut connaissance du mémoire de Domagk, il demanda à Jacques et Thérèse Tréfoüel de synthétiser toute une série d'analogues du *Prontosil*, et au pharmacologue Bovet et au bactériologiste Nitti de tester sur la souris infestée leur activité antistreptococcique. Ils montrèrent que les seuls dérivés actifs étaient les azoïques sulfamidés préparés à partir du *para*-aminobenzènesulfamide et, par ailleurs, que l'action sur les streptocoques ne variait pas sensiblement alors que des modifications structurales étaient opérées sur le noyau benzénique de la partie non sulfonamidée de la molécule.



Ils eurent alors, comme l'a rappelé Fourneau « l'idée, qui paraît maintenant tout à fait simple mais qui, en fait, par ses conséquences, fut géniale, d'essayer le *para*-aminophénylsulfamide, **25**, lui-même. Les résultats sur l'animal furent concluants : non seulement l'aminophénylsulfamide (1162 F ou sulfanilamide) agit aussi bien, sinon mieux, que le *Prontosil* sur les infections à streptocoques, mais son champ d'action s'étend à un plus grand nombre d'infections ». Daniel Bovet, dans son ouvrage *Une chimie qui guérit*, a laissé un témoignage vivant de cette matinée du 6 novembre 1935 à l'Institut Pasteur, où les chimistes du laboratoire n'ayant pas de produit nouveau à lui donner à tester, il prit l'aminophénylsulfamide, matière première des synthèses entreprises, et l'administra aux animaux infectés. Le lendemain, les animaux non traités étaient tous morts, et toutes les souris traitées à l'aminophénylsulfamide se portaient à merveille.

Le 23 novembre 1935, Jacques et Thérèse Tréfouël, Daniel Bovet et Federico Nitti communiquèrent à la Société de Biologie ces résultats d'une exceptionnelle importance qui ouvraient la voie royale à la sulfamidothérapie, qui sauva des millions de vies humaines avant et pendant la guerre, et à ses prolongements : sulfones antilépreux et sulfamides diurétiques et antidiabétiques.

Ernest Fourneau n'apposa pas sa signature sur la publication de ce travail d'une portée considérable, dont il était pourtant l'instigateur, estimant qu'ayant 63 ans il avait acquis une gloire suffisante et que c'était au tour de ses collaborateurs de se faire un nom. Cette générosité porta ses fruits puisque Tréfouël devint directeur de l'Institut Pasteur et que Bovet obtint le prix Nobel, mais elle fut mal comprise par certains qui y virent un renoncement causé à la suite des douloureuses épreuves familiales qui l'avaient atteint avec la disparition de son fils cadet, âgé de 24 ans, survenue moins de deux ans auparavant, et dans l'état de santé de Mme Fourneau qui s'enfonçait dans une longue et douloureuse maladie qui devait l'emporter sept ans plus tard, en 1942. Quelles qu'en aient été les motivations, l'effacement de Fourneau eut des conséquences regrettables car, comme l'a écrit Marcel Delépine dans l'éloge du chimiste pastorien : « *On est véritablement stupéfait que tous les bénéfices moraux et matériels d'une telle découverte aient été concentrés sur Domagk seul, par l'attribution du prix Nobel, alors que les applications et les bienfaits innombrables de la thérapeutique sulfamidée dérivent uniquement de la découverte faite à l'Institut Pasteur* ».

Suite à la découverte des pastoriens, il y eut véritablement une explosion de travaux en chimie antibactérienne et c'est ainsi qu'en 1938, au congrès des Microbiologistes de langue française, Fourneau terminait son exposé en disant : « *plus de 1 500 publications ont été consacrées en ces deux dernières années, aux seuls médicaments antibactériens* ».

Plus de 120 composés dérivés du *para*-aminobenzènesulfamide (1162 F), **25**, ont été synthétisés par le groupe de l'Institut Pasteur en vue de préciser les relations structure-activité. Le point le plus important fut de montrer que seuls étaient actifs les dérivés dont la fonction amine, libre de toute substitution, était située sur le noyau aromatique en *para* de la fonction sulfonamide. Ce n'est qu'ultérieurement que l'on comprit que les sulfamides jouaient chez la bactérie le rôle d'inhibiteurs compétitifs vis-à-vis de l'acide *para*-aminobenzoïque lors de la synthèse de l'acide folique. Ils relevèrent par ailleurs un parallélisme entre l'activité antibactérienne et une action antifongique.

Après les sulfamides, Fourneau et ses collaborateurs s'intéressèrent logiquement aux dérivés soufrés, aux sulfones en particulier, dont certaines s'avèrent très fortement actives contre les streptocoques, les pneumocoques et dans les septicémies expérimentales de la souris.

Ainsi naquit la *para*-diaminodiphénylsulfone (dapsoné), **26**, utilisée dans le traitement de la lèpre, de la tuberculose, de la dermatite herpétiforme.

A la suite de ces travaux, de nombreuses sulfones aromatiques diversement substituées seront synthétisées qui s'avèreront efficaces contre la tuberculose et la lèpre.

Par ces travaux, Fourneau établissait une véritable chimiothérapie du soufre, comparable à celle de l'arsenic.

## Travaux divers

Nous venons d'analyser les travaux les plus importants d'Ernest Fourneau. A côté de ceux-ci, certains autres ont été effectués, qu'il convient de mentionner brièvement.

### Produits naturels

Il convient de citer ici ses travaux sur la corynanthine, alcaloïde du Yohimbe, pour lequel il précisa la structure et la parenté avec la Yohimbine.

Fourneau s'intéressa aussi aux lysophosphatides, agents tensioactifs très puissants, capables de provoquer une hémolyse importante, ce qui explique, tout au moins en partie, l'action toxique de certains venins de serpents. Après avoir appliqué à divers phosphatides, dont la lécithine, la méthode d'alcoololyse des esters d'Albin Haller, Fourneau et Delézenne s'intéressèrent au phosphatide hémolysant provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule et montrèrent qu'il y a hydrolyse de la lécithine du jaune d'œuf en lysolécithine, ester monopalmitoglycérophosphorique de choline, avec perte du radical acide insaturé. La lysolécithine possède un pouvoir hémolytique extraordinaire puisque 5 mg hémolysent quasi instantanément 1 litre de globules de sang de cheval. Partant du fait que la lysolécithine est un ester particulier du glycérol de masse moléculaire élevée, Fourneau et ses collaborateurs préparèrent des esters de la choline dont l'acide constituant va de l'acide acétique à l'acide stéarique et ils mirent en évidence que les dérivés dont le radical acyle est supérieur à C<sub>12</sub> ont une activité hémolytique considérable, bien qu'inférieure à celle de la lysolécithine.

La dualité des propriétés hydrophiles et hydrophobes de la lécithine a conduit par ailleurs Fourneau et Vulquin à s'intéresser aux membranes lipidiques artificielles et au passage des médicaments en solution aqueuse à travers celles-ci, faisant ainsi œuvre de pionniers dans ce domaine important, actuellement très étudié.

### Stéréochimie

Les travaux de Fourneau dans ce domaine avaient surtout comme but la synthèse de substances actives, faciles à obtenir, stables, n'ayant pas dans leur structure de fonctions réactives gênantes, afin de les employer dans le dédoublement de composés racémiques utilisés en physiologie pure ou en thérapeutique, sachant que les stéréoisomères ont chacun le plus souvent une activité spécifique intrinsèque.

Outre les alcaloïdes et les acides carboxyliques optiquement actifs classiquement employés pour les dédoublements, Fourneau utilisa les *l* et *d* méthyltryparsamides, **14**.

### Divers

Signalons ici les recherches sur les uréides hypnotiques avec la synthèse d'une douzaine de bromo-uréides divers et la mise en évidence d'un étroit parallèle entre le coefficient de partage et l'activité hypnotique, l'étude de l'action du chloral sur certains aminoalcools, l'obtention d'un nouveau barbiturique à chaîne notablement ramifiée.

Le rôle important joué alors par les dérivés du mercure en thérapeutique conduisit Fourneau à s'intéresser aux composés mercuriels, plus particulièrement aux dithiocarbamates mercuriels d'aminoacides N-monosubstitués. Aucun dérivé n'a présenté d'intérêt et, en règle générale, les composés mercuriels sont beaucoup plus toxiques que les dérivés arsénicaux.

Mentionnons encore la mise au point d'une méthode de synthèse de monoesters de diacides, l'obtention d'esters d'acides aminoalcools, en vue d'obtenir des anesthésiques locaux du type cocaïne, d'importantes recherches sur les époxydes et les chlorhydrines, dont nous avons parlé, enfin des recherches sur le monochlorure d'iode et la mise au point, avec Girard, d'un procédé extrêmement sensible pour la recherche, la séparation et le dosage du bismuth faisant appel au tétracétylammonium.

L'œuvre de Fourneau est considérable et nous avons dénombré plus de 180 mémoires, un ouvrage sur la synthèse des médicaments organiques, une très importante mise au point sur les aminoalcools, parue dans le *Traité de Chimie organique* de Victor Grignard et rassemblant plus de 1 700 références, des brevets et de multiples conférences. La liste de ses travaux et publications figure dans la *Notice* de Marcel Delépine citée dans cet article en référence. Nous y renvoyons le lecteur intéressé.

## Conclusion

Lors de cet exposé, nous avons pu mesurer l'importance et la diversité des travaux d'Ernest Fourneau, mettre en évidence ses qualités d'organicien hors pair, montrer son rôle de pionnier en chimie thérapeutique, insister sur ses découvertes les plus importantes et leurs applications comme médicaments.

Ces découvertes n'ont pu être réalisées par Fourneau que grâce à ses connaissances étendues, son intuition, son raisonnement, sa sagacité.

Grâce aux qualités intrinsèques de son directeur et aux compétences et à l'enthousiasme de ses collaborateurs, réunis autour de Tréfouël, le laboratoire de Fourneau a été capable de lutter avec les grands laboratoires mondiaux riches en hommes et en moyens, comme l'étaient les laboratoires allemands et américains, où l'empirisme était de règle et où on essayait systématiquement des molécules pour leur activité. La renommée du laboratoire attira de nombreux chimistes étrangers venus y préparer des thèses, et qui occupèrent par la suite dans leur pays des postes universitaires ou industriels importants.

Par ailleurs, une des grandes forces de Fourneau avait été de comprendre que la recherche dans le domaine du médicament était nécessairement pluridisciplinaire, et c'est ainsi qu'il noua des relations fructueuses avec les autres chefs de services de l'Institut Pasteur, dont certains étaient des hommes éminents (Mesnil, Laveran, Delézenne, Levaditi...). Plus tard, Bovet et Nitti apportèrent leur concours précieux de physiologiste et de bactériologiste.

Non seulement des molécules furent synthétisées, mais encore des tests pharmacologiques furent créés pour en définir l'activité. De même, Fourneau aborda systématiquement

le problème des relations structure-activité dans chacune des séries actives qu'il mit au point, procédant à des modifications moléculaires systématiques en vue d'en mesurer l'impact sur l'activité ; c'était un précurseur en matière de méthodes de Recherches Quantitatives Structure-Activité (QSAR). Comme l'a écrit B. Drevon, « invention et découverte sont si étroitement liées dans l'œuvre de Fourneau qu'on en reste confondu ».

Par le nombre et la portée de ses découvertes, par les applications thérapeutiques nombreuses auxquelles elles ont donné naissance, par la révolution qu'il opéra dans le domaine du médicament, par la création avec Ehrlich de la chimie thérapeutique, discipline fondamentale de la pharmacie, Fourneau eut largement mérité d'obtenir le prix Nobel, qui récompensa Ehrlich en 1908, Domagk en 1939, son élève Daniel Bovet en 1957.

## Remerciements

Nos vifs remerciements s'adressent à Monsieur Jean-Pierre Fourneau pour sa grande disponibilité, et pour les documents qu'il nous a communiqués et qui nous ont aidé lors de l'élaboration de ce texte.

Ils vont également au professeur Georges Bram qui a porté certains documents à notre connaissance, à Mademoiselle Sandra Legout, de l'Institut Pasteur, pour certains renseignements bibliographiques, ainsi qu'à Mademoiselle Nicole Galand pour la dactylographie de ce texte et le soin apporté à sa présentation.

## Sources bibliographiques

- Bovet D., Fourneau, in : *Encyclopaedia Universalis*, Thesaurus-Index, Encyclopaedia Universalis Editeur, Paris, 1985, vol. 1 (A-Friedländer), p. 1123.
- Bovet D., *Une chimie qui guérit*, Payot, Paris, 1988.
- Delépine M., Ernest Fourneau (1872-1949), sa vie et son œuvre, *Bull. Soc. Chim. France*, 1950, p. 953-982, portrait.
- Drevon B., De la firme Poulenc à l'Institut Pasteur - Ernest Fourneau fondateur de la chimie thérapeutique française, *Mémoires de l'Académie de Lyon*, 1988, [3], 43, p. 41-49.
- Fourneau E., Titres et Travaux Scientifiques, Imprimerie de la Cour d'Appel, Paris, 1919.
- Fourneau E., *Préparation des médicaments organiques*, Baillière et fils, Paris, 1921.
- Fourneau E., Amino-alcools, in : V. Grignard, *Traité de Chimie Organique*, Masson et Cie, Paris, 1950, tome XII, p. 393-635.
- Fourneau E., Allocution du Président, Séance publique annuelle de la Société de Pharmacie de Paris, 6 janvier 1931, *J. Pharm. Chim.*, 1931, [8], 13, p. 295-304.
- Fourneau J.-P., Ernest Fourneau (1872-1949), *C. R. Séance publique annuelle Acad. Nat. Pharm.*, 8 janvier 1986, Imprimerie Chazelle, Dôle, 1986, p. 51-70.
- Fourneau J.-P., Ernest Fourneau, fondateur de la chimie thérapeutique française : feuillets d'album, *Rev. Hist. Pharm.*, 1987, 34, p. 335-355.
- Fourneau J.-P., La chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur - Ernest Fourneau, *Lettre du Centenaire de l'Institut Pasteur*, 1987, n° 10, 15 p., portrait
- Fourneau M.-E., Ernest Fourneau, in : *De l'Elixir au Génie Génétique - Deux siècles de Sciences pharmaceutiques hospitalières* (Catalogue exposition Musée Assistance Publique - Hôpitaux de Paris), 1995, p. 45-48, portrait.
- Julia M., Chimie thérapeutique, in : *Centenaire de la Société Chimique de France (1857-1957)*, Masson et Cie, Paris, 1957, p. 150-157.
- Kaufmann H.P., *Médicaments de Synthèse*, Masson et Cie, Paris, 1957.
- Tréfouël J., Ernest Fourneau (1872-1949), *Bull. Acad. Nat. Méd.*,