



International Year of
CHEMISTRY
2011

Ergotisme, mal des ardents ou feu de Saint-Antoine du Moyen Âge aux temps modernes

Le « triangle de Saint-Antoine » et le démarrage d'une importante industrie pharmaceutique au coude du Rhin

Jacques Streith

Résumé

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un champignon toxique qui a fait de terribles ravages pendant le Moyen Âge et encore au cours des temps modernes, provoquant la gangrène des membres, des hallucinations, des accès de folie et souvent la mort. Plusieurs artistes, tels que Mathias Grünewald ou Jérôme Bosch, ont fixé sur toile ces drames humains. Les moines hospitaliers de Saint-Antoine ont eu pour mission de soigner dans leurs hospices religieux les malades atteints d'ergotisme dont les causes demeuraient néanmoins incompréhensibles pendant bien des siècles. C'est au cours du XIX^e siècle, mais surtout pendant la première moitié du XX^e, que des savants réussirent à isoler et à purifier la dizaine d'alcaloïdes, tous toxiques, contenus dans l'ergot de seigle et à en étudier les propriétés physiologiques. Pour l'essentiel, nous devons au savant suisse Arthur Stoll et à son équipe de chercheurs d'avoir entrepris ce travail de très longue haleine au sein de la société Sandoz qui, à cette fin, avait créé en 1917 une petite section de recherche pharmaceutique à Bâle. Au fil des décennies, cette section devint le département pharmaceutique de Sandoz qui supplanta graduellement les autres divisions opérationnelles. Après fusion de Sandoz avec la firme bâloise Ciba-Geigy, la mise en commun de leurs départements pharmaceutiques respectifs a conduit à l'émergence de la société pharmaceutique Novartis.

Mots-clés

Ergot de seigle, ergotisme, acide lysergique et dérivés, industrie pharmaceutique, histoire.

Abstract

Ergot and ergotism during the Middle Ages and in modern times. The « Antonius Triangle » and the launching of a major pharmaceutical company on the Rhine knee

Ergot is a disease of cereal plants like rye which is caused by the fungus *Claviceps purpurea*. This fungus produces toxic alkaloids that, if ingested, cause ergotism in humans, *i.e.* symptoms such as hallucinations, severe gastrointestinal upset, a burning sensation in the limbs and extremities (St. Anthony's fire) and a form of gangrene. During the Middle Ages and even during modern times, well known painters like Mathias Grünewald or Hieronymus Bosch captured on canvas the great pain which the ergot-afflicted patients had to endure. In 1917, the directors of the dye-manufacturing company Sandoz decided to diversify their portfolio by asking Swiss professor Arthur Stoll to initiate and direct a new research section in Basel dealing with pharmaceutical products. Stoll decided at once to study the pharmacological properties of ergot alkaloids which he was able to isolate in a pure and crystalline form. Along with his coworkers, he expanded the field of application of ergot derivatives, originally limited to obstetrics and gynecology, to internal medicine, neurology, psychiatry, and still other branches of medicine. Thanks to Arthur Stoll and his research team and after three decades of great efforts, the pharmaceutical section of Sandoz became the most prosperous department of that company. At the end of the 20th century, the pharmaceutical departments of Sandoz and Ciba-Geigy merged to become Novartis, a new drug company which belongs to the world leaders in the field of pharmaceutical products.

Keywords

Ergot, ergotism, lysergic acid derivatives, pharmaceutical industry, history.

L'ONU ayant décrété 2011 Année internationale de la chimie, il nous a paru intéressant d'analyser la vie et l'œuvre du professeur Arthur Stoll (1887-1971), à Bâle, dans le but de souligner ses importantes contributions qui ont fortement marqué le développement de la chimie des produits naturels et de leurs dérivés pharmaceutiques dans l'espace du Rhin supérieur.

Plusieurs chimistes remarquables de la région du Rhin supérieur ont fortement marqué de leur empreinte l'essor des sciences et des industries chimiques et pharmaceutiques au

coude du Rhin. La firme bâloise Sandoz avait été créée en 1886 dans le but de fabriquer des matières colorantes pour l'industrie textile. Désirant induire une diversification, la direction de cette société décidait plus de trente ans plus tard, en 1917, d'élargir ses activités en créant l'amorce d'un département pharmaceutique qu'elle confiait au chimiste organicien Arthur Stoll, un expert en produits naturels. En tout premier lieu, ce dernier eut l'ambition d'étudier les constituants de l'ergot de seigle avec pour objectif d'enrichir la pharmacopée en principes actifs nouveaux issus de ce

champignon toxique, principes qui soient à la fois originaux et efficaces. Cette entreprise de longue haleine, poursuivie par Stoll et son équipe avec opiniâtreté, se révélera payante ; mais c'est seulement vers 1928 que la Section Pharma de Sandoz commencera à rapporter quelques bénéfices.

En se plaçant sur le très long terme, on estime que trois générations de chercheurs auront été nécessaires pour faire de l'activité industrielle de la Section Pharma de Sandoz – deuxième par la chronologie – la branche maîtresse de l'entreprise et l'un des fleurons de l'industrie pharmaceutique mondiale. La création, en 1917, d'une petite unité de recherche pharmaceutique autonome chez Sandoz doit être considérée comme l'événement majeur des quelque 110 années d'histoire de cette firme (jusqu'en 1996, année de sa fusion avec Ciba-Geigy). La création de cette nouvelle branche d'activité – il y a près d'un siècle – devait éclipser toutes les autres diversifications au sein de Sandoz, du moins à très longue échéance. Qui plus est, nul ne contestera que l'ascension prodigieuse de son Département Pharma ait été principalement l'œuvre du pionnier Arthur Stoll et de son équipe de chercheurs.

Notons enfin que vers la fin du siècle dernier, les patrons de Sandoz et de Ciba-Geigy – une autre grande entreprise chimique bâloise, active à la fois dans le domaine de la chimie de spécialités et dans celui des produits pharmaceutiques et des produits phytosanitaires – ont décidé de faire un pas de plus et de procéder à la fusion de l'ensemble de leurs divisions. Par la suite, les divisions « industrielles » étaient scindées en deux parties et devenaient deux entreprises indépendantes sous le nom Ciba Specialty Chemicals et Clariant. La réorganisation de l'ensemble des activités relatives aux sciences de la vie de ce tout nouveau conglomérat conduisit *in fine* – mais seulement après externalisation des importantes activités agrochimiques regroupées en 2000 au sein de la nouvelle firme Syngenta – à l'émergence de Novartis, une entreprise à dominante pharmaceutique. Avec Aventis et Hoffmann-La Roche, qui sont également implantées en Europe continentale, Novartis fait partie en 2011 des dix plus grandes entreprises pharmaceutiques du monde.

L'ergotisme

L'ergotisme est le résultat d'un empoisonnement, habituellement suite à l'ingestion de substances naturelles toxiques contenues dans l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*), un champignon qui infecte le seigle ainsi que d'autres céréales (figure 1). En 1596, la Faculté de médecine de Marburg désignait officiellement l'ergot de seigle comme unique cause de la maladie. Contractée par intoxications alimentaires (seigle ergoté), cette maladie n'est pas contagieuse, mais outre la gangrène qui attaque leurs membres, les malades pouvaient avoir des manifestations hallucinogènes et être considérés de leur temps comme « possédés du démon » (voir encadré). L'ergot, ainsi nommé d'après l'éperon qu'il forme sur la plante, a été identifié et désigné ainsi par le Français Denis Dodart, qui avait signalé le rapport entre l'ergot de seigle et l'empoisonnement du pain par une lettre adressée à l'Académie royale des sciences en 1676 [1].

De tous les fléaux qui ont décimé les habitants au Moyen Âge, l'ergotisme était l'un des plus meurtriers. En raison des sensations de brûlures ressenties par les malades dans leurs membres, cet empoisonnement gangréneux était aussi connu sous le nom de « feu sacré » (*ignis sacer*), de « mal des



Figure 1 - a) Épi de seigle porteur d'un ergot du champignon *Claviceps purpurea* ; b) Graines de seigle saines après battage et mélange de graines de seigle et d'ergots de seigle après battage d'un seigle ergoté. a) Photo D. Jacquin, Wikimedia commons ; b) Photos R. Altenkamp, Wikimedia commons.

ardents » ou encore de « feu de Saint-Antoine ». L'intoxication par l'ergot de seigle est l'une des explications médicales et psychologiques de la sorcellerie ou de la possession démoniaque telles qu'elles sévissaient au Moyen Âge et encore au cours des temps modernes.

C'est ainsi que pendant l'été 1951, une série d'intoxications alimentaires ont frappé la France, dont la plus sérieuse à partir du 17 août à Pont-Saint-Esprit, où elles ont fait sept morts, cinquante « internés » dans les hôpitaux psychiatriques et 250 personnes affligées de symptômes plus ou moins graves ou durables. Le pain acheté dans une boulangerie locale provoquait des nausées, des douleurs gastriques, des brûlures d'estomac, des vomissements, des maux de tête, voire des accès de folie avec des convulsions, des hallucinations « démoniaques » et, plus grave encore, des tentatives de suicide. Soixante ans après les événements de Pont-Saint-Esprit, on ne sait toujours pas à quoi les attribuer. Cliniquement, les symptômes étaient ceux d'une forme mixte d'ergotisme ou « mal des ardents ». D'où l'hypothèse du « feu de Saint-Antoine » comme cause première de ce fléau : en 1951, le corps médical avait estimé que le « pain maudit » aurait pu être contaminé par de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Mais ce diagnostic n'a jamais été prouvé de façon indubitable [2].

Lorsqu'il est écrasé par les meules, l'ergot apparaît comme une poudre rouge, bien visible sur la plante en herbe,

L'ergotisme

Symptômes : les symptômes peuvent être divisés en deux groupes : les signes convulsifs et les signes gangréneux.

Forme convulsive : les symptômes convulsifs comprennent des crises de convulsions et des spasmes douloureux, des diarrhées, des maux de tête, des nausées et des vomissements. En plus des convulsions, il peut exister des hallucinations qui ressemblent à celles déclenchées par le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique).

Forme gangréneuse : la gangrène sèche est le résultat d'une vasoconstriction induite par les substances toxiques contenues dans l'ergot de seigle. Elle affecte les structures distales les plus vascularisées, telles que les doigts et les orteils. Les symptômes comprennent une desquamation, un affaiblissement des pouls périphériques, une perte de sensibilité des extrémités et, finalement, la nécrose et la chute des membres touchés.

mais cette poudre passe facilement inaperçue dans la farine de seigle qui est naturellement de teinte foncée. Dans les pays peu développés, l'ergotisme survient encore : une épidémie a été rapportée en Éthiopie en 2001 suite à l'ingestion d'orge contaminée. Et de fait, chaque fois qu'on trouve la combinaison d'un temps humide, de températures fraîches, d'un retard dans les moissons et une consommation de seigle, la survenue d'un foyer est toujours possible.

Si nous nous tournons à présent vers le domaine de la pharmacopée des siècles passés, nous notons qu'une première mention de l'ergot de seigle a été faite en 1582 à l'Université de Marburg – par le médecin allemand Adam Lonitzer (1528-1586) dans son recueil de plantes médicinales – comme remède utilisé depuis des lustres par les sages-femmes pour accélérer la délivrance.

Les moines hospitaliers de Saint-Antoine et l'ergotisme dans l'art médiéval au sein de l'espace du Rhin supérieur

À la fin du XI^e siècle, le gentilhomme dauphinois Gaston de Valloire aurait obtenu – au cours d'un pèlerinage auprès des reliques de Saint-Antoine – la guérison de son fils atteint du mal des ardens. Le Saint-Antoine en question n'est pas Saint-Antoine de Padoue (1195-1231), mais l'ermite Antoine-le-Grand – dit encore Antoine d'Égypte – qui serait né vers 251 au Fayoum et mort vers 356. Il fut le premier grand moine du désert, exposé aux « assauts des démons » et aux hallucinations induites par l'ascèse, hallucinations qui seraient très proches de celles provoquées par l'ingestion de seigle ergoté... La légende veut que les reliques de ce Saint-Antoine aient été ramenées de Terre Sainte par un seigneur du Dauphiné au XI^e siècle.

Gaston de Valloire crée vers 1070 à Saint-Antoine-en-Viennois, petit village du Dauphiné situé entre Valence et Grenoble, une communauté séculière des Frères de l'Aumône dont la mission était d'aider les pèlerins venant prier les reliques du saint. La marque définitive des membres de la communauté était un T, qu'ils portaient sur leur habit, signe de l'hospitalité qu'ils exerçaient. Ce T est figuratif de la béquille sur laquelle les malades atteints du mal des ardens s'appuyaient. Ce mal faisant d'énormes ravages au Moyen Âge, la communauté développa son activité en créant des hospices à Gap, Chambéry, Besançon, puis en Flandre, Espagne, Italie et Allemagne. En 1247, le pape Innocent IV décida d'ériger la communauté en ordre religieux, et à la fin du XIII^e siècle, le pape Boniface VIII confère à ces « Antonins » le titre de « Chanoines réguliers de l'Abbaye de Saint-Antoine-en-Viennois ». À son apogée, au XV^e siècle, l'ordre compte en Europe plus de 300 abbayes ou commanderies – dont celle d'Issenheim en Alsace – avec près de 10 000 moines [2].

Le monastère-hospice des Antonins d'Issenheim était situé non loin de Mulhouse et à proximité de la ville de Guebwiller, sur une voie importante menant des pays germaniques, par Bâle, vers les lieux de pèlerinage traditionnels du Moyen Âge : Rome et Saint-Jacques de Compostelle. Nombreux étaient les pèlerins et voyageurs qui y passaient.

C'est à la demande de son père-abbé Guido Guersi que fut réalisé par Mathias Grünewald (ca. 1475-1528) un grand retable au profit du monastère-hospice des Antonins d'Issenheim. Sur l'un des panneaux consacré à la « tentation de Saint-Antoine », on trouve la représentation d'un malade



Figure 2 - Extrait de la tentation de Saint-Antoine du retable d'Issenheim de Mathias Grünewald ; à droite : détail, homme atteint d'ergotisme. Musée Unterlinden, Colmar (d'après [3]).

atteint du « feu de Saint-Antoine » (figure 2). Selon les historiens de l'art, le polyptique d'Issenheim – ensemble de trois retables déployés en fonction du calendrier liturgique – est considéré comme l'une des œuvres majeures de l'art occidental. Depuis la Révolution, ce retable est exposé au Musée Unterlinden de Colmar [3]. D'autres peintres du Moyen Âge, tels le Hollandais Jérôme Bosch (ca. 1450-1516), le Flamand Pieter Bruegel (1564-1637) ou le Lorrain Jacques Callot (1592-1635), ont également représenté les ravages du feu de Saint-Antoine (figure 3).

Les malades atteints du mal des ardens étaient amenés devant le retable au début de leur prise en charge. On espérait que Saint-Antoine pourrait intercéder pour obtenir un miracle en leur faveur, ou au moins qu'ils trouveraient réconfort et consolation par la contemplation des scènes qui y étaient représentées. Au cours du Moyen Âge, on estimait en effet que les images de méditation faisaient office de « quasi-médecine ». Ces pèlerinages étaient souvent couronnés de succès, le pèlerin s'éloignant de la source de pain fabriqué à partir du seigle ergoté ; le temps que les stocks soient écoulés... on attribuait la guérison à Saint-Antoine, le saint patron des malades atteints d'ergotisme. Par ailleurs, les moines soignaient aussi leurs malades au moyen de simples.

On aura compris que le but principal de l'ordre hospitalier des Antonins était de prendre en charge les nombreux malades atteints d'ergotisme pour leur apporter la guérison par la protection du « Grand Saint-Antoine » et l'administration de décoctions de plantes médicinales. Notons qu'à partir du XVIII^e siècle, les épidémies du mal des ardens régressaient et l'ordre des Antonins déclinait. Par décision de la papauté en 1777, cet ordre était alors réuni à celui de Malte.

Le triangle de Saint-Antoine

Nous proposons d'appeler « triangle de Saint-Antoine » l'aire géographique du Rhin supérieur qui est définie pour ses trois sommets par :

- le village d'Issenheim, où le retable du même nom a été peint ;
- la ville de Colmar, où le retable est exposé au Musée Unterlinden ;
- la ville de Bâle, où l'étude systématique des constituants de l'ergot de seigle est à l'origine de la création du département pharmaceutique de la firme Sandoz et – sur le long terme et

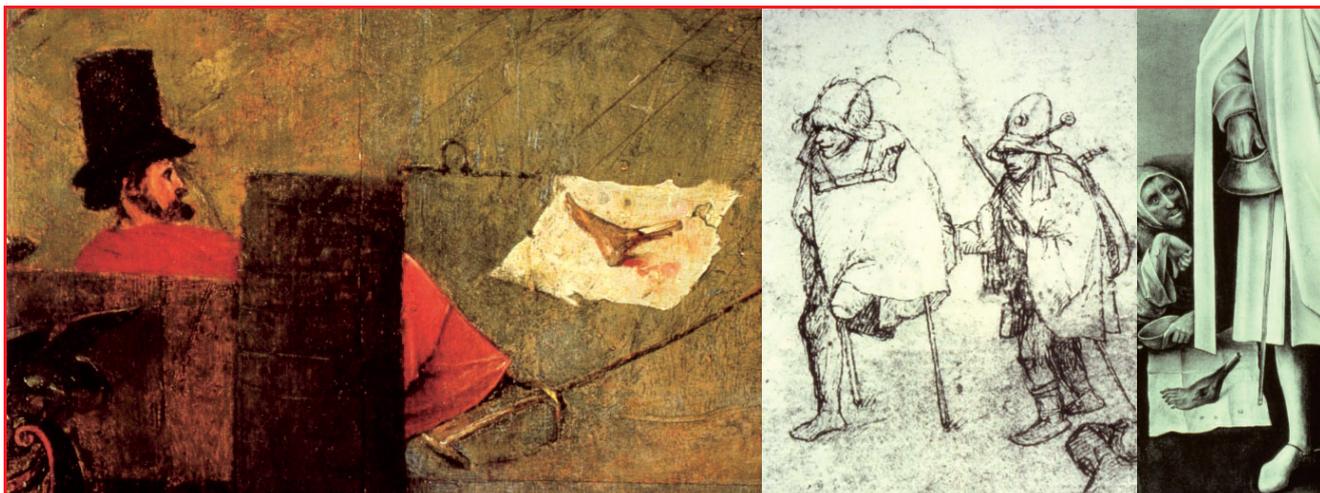


Figure 3 - Jérôme Bosch, de gauche à droite : homme au chapeau atteint d'ergotisme et exhibant son pied, extrait du triptyque *La tentation de St-Antoine* (Museo Nacional de Arte Antiga, Lisbonne) ; clochard soutenant un invalide atteint d'ergotisme gangréneux et exhibant sa jambe en bandoulière (Bibliothèque royale, Bruxelles) ; Saint-Bavo et le clochard victime d'ergotisme gangréneux et exhibant son pied, extrait du triptyque du *Jugement dernier* (Akademie der bildenden Künste, Vienne).

après fusion en 1996 de Sandoz et Ciba-Geigy – de la société pharmaceutique Novartis.

Arthur Stoll (1887-1971), pionnier du département pharmaceutique de Sandoz à Bâle



Arthur Stoll en 1942 (Novartis Archives, Bâle).

Une volonté de diversification

En 1917, la Direction de Sandoz décidait d'engager le professeur Arthur Stoll dans le but de lancer une diversification manufacturière que l'on peut considérer – du moins *a posteriori* – comme un aiguillage stratégique. En effet, une entreprise qui ne travaille que sur un marché (selon le principe d'une « monoculture », dans le cas présent la synthèse de colorants) est confrontée tôt ou tard aux

problèmes que pose le cycle de vie de ses produits : « *Un marché en pleine croissance, très porteur, est soumis petit à petit à un phénomène de saturation qui aboutit à une stagnation, puis à une régression. De plus, un marché saturé est inévitablement générateur de surcapacité, d'érosion de la marge et d'élimination des concurrents les plus faibles. Par voie de conséquence, un marché qui vient à maturité constitue un écueil dangereux pour des entreprises « monovalentes », et rares sont celles qui le passent sans dommage grave* » [4].

Une première diversification avait déjà été tentée en 1895 par les responsables de Sandoz en direction de la fabrication de produits pharmaceutiques, mais avec l'enthousiasme un peu mitigé des seuls chimistes « coloristes » de la firme qui étaient peu au fait de la chimie médicinale. À la différence de Hoffmann-La Roche, créé en 1896, qui avait choisi le chemin le plus risqué et quasiment vierge de la production de certains produits bioactifs naturels, Sandoz avait pris le chemin apparemment sans embûches de la copie de deux produits déjà confirmés – qui plus est non protégés par des brevets – : l'antipyrine, un fébrifuge, et la codéine, un analgésique et antitussif, en adhérant à la « convention de l'antipyrine » et à la « convention de la codéine ». Ces opérations de copiage ne furent pas très fructueuses... et on peut estimer que vingt précieuses années ont été gaspillées. Dans le même temps, Hoffmann-La Roche avait acquis une importance mondiale grâce à son approche scientifique à haut risque : déjà avant la Première Guerre mondiale, son chiffre d'affaires en produits pharmaceutiques était le triple de celui que faisait Sandoz avec ses colorants !

Pour mener à bien la seconde tentative de diversification chez Sandoz, Arthur Stoll se révéla être la personne idoine et un savant de tout premier plan pour le développement de l'industrie pharmaceutique au coude du Rhin. Il était sorti diplômé ingénieur chimiste de l'ETH de Zurich en 1910. Le professeur allemand Richard Willstätter (1872-1942) – qui enseigna à l'ETH de 1905 à 1912 – lui avait offert un poste d'assistant dans son laboratoire privé avant même la fin de ses études. C'est auprès de ce futur prix Nobel qu'Arthur Stoll obtint son doctorat en 1911 en effectuant d'importants travaux sur la chlorophylle. Puis il suivit son maître au Kaiser-Wilhelm-Institut de Berlin (1912-1916) et à l'Université de

Munich en 1916. Il obtint dans cette ville le titre de « professeur du Royaume de Bavière » et revint en Suisse en 1917 suite à une offre de Sandoz. En effet, vers la fin de la Première Guerre mondiale, les membres de la Direction et du Conseil d'administration de Sandoz reconnurent la nécessité d'un nouvel essai de diversification vers les produits pharmaceutiques pour permettre à leur firme d'affronter la concurrence qui ne manquerait pas de se durcir après la guerre, en particulier dans le domaine des colorants. On eut la chance de pouvoir compter sur le Pr Arthur Stoll, alors âgé de 30 ans, à qui on confia cette charge à partir du 1^{er} octobre 1917, date de son engagement chez Sandoz [5].

Une décennie difficile

Les premières années chez Sandoz furent extrêmement difficiles pour cet universitaire. Il lui fallut en effet pratiquement commencer à zéro, tandis qu'apparaissait à l'horizon la grave crise économique du début des années 1920. On peut d'ailleurs lire dans un rapport adressé en 1922 par la Direction au Conseil d'administration : « *En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, il n'y a pas encore grand-chose de positif à signaler.* » De fait, plus de dix ans s'écouleront avant que le secteur dirigé par Stoll réussisse à quitter les chiffres rouges. Dans cet intervalle, le Dr H. Leumann, directeur des colorants, passait auprès des employés de l'entreprise pour être le « directeur des recettes », alors que le professeur Stoll n'était que le « directeur des dépenses » (sic). Pendant cette longue décennie de vaches maigres, Stoll eut à défendre ses choix et ses points de vue. Dans un exposé devant la Direction en 1919, il disait à peu près ceci : « *Nous visons à obtenir des substances particulièrement précieuses au moyen d'un travail de haute qualité : il s'agit de produits élaborés, comparables à ceux issus des ateliers de mécanique de précision de notre pays... Par comparaison avec d'autres produits chimiques, les quantités produites sont minimales ; néanmoins, ce que l'on paye en eux, ce n'est pas leur poids mais leur efficacité.* » En parlant ainsi, il essayait de convaincre la Direction qui, à cette époque, était composée uniquement de chimistes et de commerciaux du secteur des colorants...

Nous savons aujourd'hui que le mauvais ratio des résultats financiers des premières années s'inversera radicalement... mais bien plus tard. Si la Direction avait pu appréhender à ce moment-là quelles sommes il fallait investir dans la recherche pharmaceutique, également dans un laboratoire de pharmacologie, dans la production et, « last but not least », dans une organisation de promotion et de distribution, et si par ailleurs elle avait pu évaluer que les bénéfices se feraient attendre pendant dix ans, elle en serait peut-être restée au domaine des seuls colorants... En effet, c'est probablement en 1928 seulement que la Section Pharma a commencé à rapporter quelques bénéfices : pour un chiffre d'affaires de 3,8 millions de francs, le bénéfice brut avant amortissement se situait aux alentours de 600 000 francs.

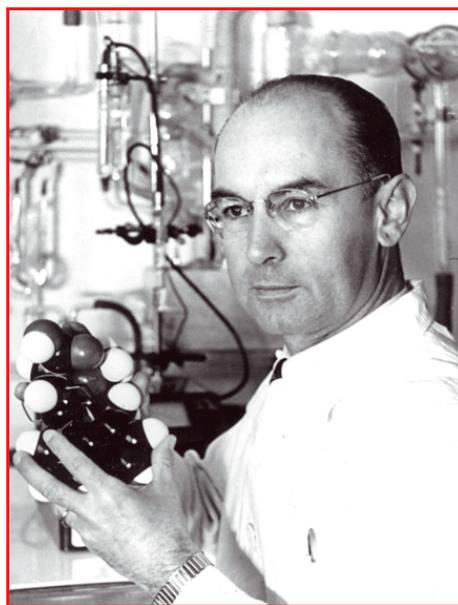
Avant même d'entreprendre ses travaux pharmacologiques, Arthur Stoll disposait d'informations utiles sur l'ergot de seigle, qu'il glanait dans des ouvrages anciens et les périodiques médicaux. Au milieu du XIX^e siècle, l'usage ancestral de l'ergot de seigle avait attiré l'attention des savants et les recherches visant à isoler les principes actifs commençaient. En 1907, les Britanniques G. Berger et F.H. Carr isolèrent une préparation active d'alcaloïdes qu'ils nommèrent ergotoxine, et c'est le pharmacologue H.H. Dale qui démontra

les caractéristiques utéro-constrictives et inhibitrices sur l'adrénaline de cette préparation. L'année suivante, le médecin américain John Stearn consacra un article à l'ergot de seigle, soulignant ses applications en médecine traditionnelle [6]. Les erreurs involontaires de dosage étant encore fréquentes au début du XX^e siècle, son usage était jugé trop dangereux pour le bébé. L'usage des extraits, dont la composition n'était pas bien connue – il s'agissait toujours de mélanges d'alcaloïdes en quantités variables – était limité à la réduction des hémorragies postnatales.

La chose la plus précieuse que Stoll apportait de son ancienne collaboration avec Richard Willstätter, était une technique nouvelle et perfectionnée d'isolation de substances naturelles à l'état pur, technique qu'il qualifiait d'« extraction douce ». Une fois en poste à Bâle, il se tourna de suite vers les substances thérapeutiques naturelles, en particulier celles contenues dans l'ergot de seigle. Stoll et les chercheurs de son équipe s'intéressaient également aux principes actifs contenus dans la belladone, la scille et la digitale. Les grandes vertus curatives de ces plantes étaient, en partie du moins, connues depuis l'Antiquité. Il restait donc aux chimistes à mettre au point la séparation et la purification de leurs principes actifs, ce que Stoll maîtrisait bien. Cette approche très pragmatique allait aboutir, sur le long terme, à un succès scientifique et commercial incontestable : Sandoz lancera sur le marché une impressionnante série de préparations très efficaces et très pures, sous des formes galéniques permettant de les conserver longtemps [7].

Premières percées

C'est en 1918 qu'Arthur Stoll réussit à isoler un alcaloïde pur sous forme cristalline, l'ergotamine (figure 4), ce qui ouvrit la voie à un usage thérapeutique raisonné car appuyé sur des dosages précis [8-9]. En 1921, cette substance fit son apparition sur le marché sous le nom de Gynergène® ; il s'agissait alors du médicament le plus efficace pour maîtriser les hémorragies de la délivrance. En raison de son efficacité éprouvée et durable, le Gynergène® fut utilisé pendant trois décennies. Dans la foulée, Arthur Stoll et son collaborateur



Albert Hofmann (1906-2008) et le modèle moléculaire du LSD (1943, Novartis Archives, Bâle).

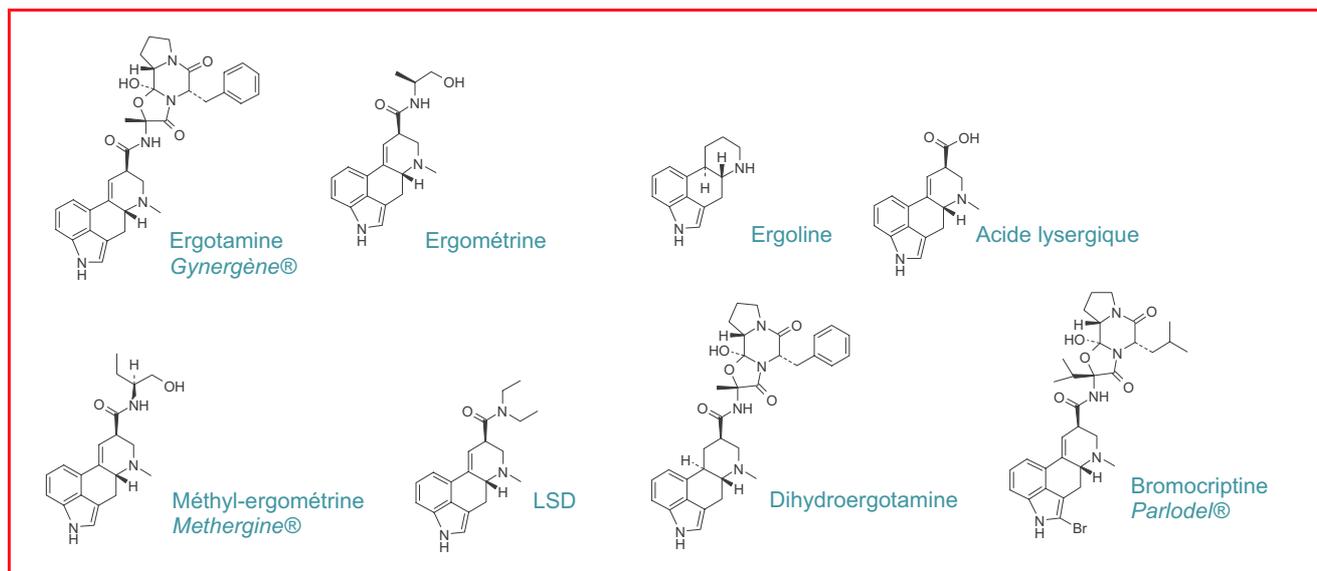


Figure 4.

E. Burckhardt isolèrent un second principe antihémorragique de l'ergot de seigle, l'ergométrine (appelée aussi ergobasine ou ergonovine). Albert Hofmann, un autre de ses collaborateurs, a été le premier à réaliser l'hémisynthèse de cette ergométrine et à en améliorer les propriétés utéro-constrictives en élaborant un dérivé, la méthylergométrine, qui sera commercialisée sous le nom de Methergine®. À partir de 1946, cette dernière viendra remplacer le Gynergène® dans la pharmacopée moderne (figure 4).

En appliquant la même méthode d'hémisynthèse à la recherche de nouveaux médicaments – méthode que les chimistes appellent aussi « dérivatisation » –, Albert Hofmann synthétisa en 1938 le LSD (de l'allemand « **L**ysergsäure-**d**iethylamid ») : acide lysergique + POCl_3 /pyridine, puis Et_2NH . Le brevet a été déposé au nom d'Arthur Stoll et Albert Hofmann en 1943 en Suisse et en 1948 aux États-Unis. Sandoz développa ensuite l'utilisation du LSD en thérapeutique psychiatrique sous le nom de Delysid. La société expérimenta ce produit psychotique sur un grand nombre de cas allant de l'alcoolisme à la criminalité. Elle alla même jusqu'à suggérer aux psychiatres de prendre cet hallucinogène pour mieux comprendre les phénomènes liés à la schizophrénie, conseil d'ailleurs souvent suivi par les spécialistes. Au début des années 1950, la recherche sur le LSD s'intensifia et Sandoz obtint des contrats avec l'armée américaine qui voulait transformer le LSD en une arme incapacitante ! Toutefois, dix ans plus tard, la firme ralentit son développement selon cet objectif de recherche et retira le produit du marché au milieu des années 1960 [10-11].

L'éclatant succès de Sandoz-Pharma

Au début des années 30, les tâches de plus en plus complexes qui absorbèrent Stoll à la direction du secteur pharmaceutique le contraignirent à abandonner progressivement les travaux de laboratoire. L'œuvre entamée fut néanmoins poursuivie par une pléiade de collaborateurs de grande classe qu'il avait su réunir au fil des ans. C'est à cette époque que naquirent, dans les grands domaines de recherche Sandoz – alcaloïdes de l'ergot de seigle, glucosides tonocardiaques, calcithérapie –, les médicaments qui valurent à l'entreprise de

prendre place parmi les premières firmes pharmaceutiques et qui, aujourd'hui encore, après plus de 65 ans, ont conservé leur réputation.

La réussite économique des principes actifs issus des alcaloïdes de l'ergot de seigle se manifesta donc bien plus tard que le succès scientifique. Ce qu'avait mis au point Stoll le chercheur, il fallait encore que Stoll le chef d'entreprise en fasse un succès commercial ! « *Il déploya pour cela le même esprit pragmatique : avec une grande opiniâtreté, il mit sur pied les systèmes de propagande et de distribution, sans lésiner sur leurs coûts... qui étaient étrangement disproportionnés par rapport au chiffre d'affaires du début* » [4].

La découverte de l'ergotamine par Stoll fut le début d'une activité opiniâtre consacrée durant des décennies aux alcaloïdes de l'ergot de seigle. Cette activité a marqué d'une empreinte indélébile l'évolution qui a conduit du Département des spécialités pharmaceutiques à la Division Pharmaceutique qui était devenue la plus importante des divisions du groupe Sandoz, avant même la fusion en 1996 de ce dernier avec le groupe Ciba-Geigy.

Vers la fin des années 30, les chercheurs de Sandoz réussirent non seulement à réaliser la synthèse partielle des alcaloïdes naturels de l'ergot de seigle utilisés en médecine, mais aussi à les modifier chimiquement. Ce dernier pas franchi, il devenait possible d'agir sur le spectre d'activité des substances en question. Cette possibilité aboutit à la mise au point de médicaments présentant des effets pharmacologiques et des indications variées... C'est ainsi que le Parlodel® (figure 4), un alcaloïde de l'ergot de seigle modifié par synthèse partielle (précurseur + $\text{Me}_2\text{BrS}^+\text{Br}^-$, DMSO), inhibe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. Il est utilisé pour bloquer la sécrétion de lait après l'accouchement, pour corriger certaines formes de stérilité et dans le traitement de l'acromégalie, une affection endocrinienne grave, et de certains cas de maladie de Parkinson.

Bien que remplacés pour partie au cours du temps par des principes actifs plus sélectifs, nous constatons que plus de 70 ans après leur lancement, quelques dérivés de l'ergot de seigle sont des principes actifs encore utilisés de nos jours en médecine, en particulier dans le traitement des crises de migraine et également contre la sclérose des artères.

L'héritage d'Arthur Stoll

Les mérites du Pr Stoll étaient considérables pour la firme Sandoz. Ce pionnier a su insuffler à l'industrie pharmaceutique débutante une recherche universitaire à la fois exigeante et de haut niveau. Par ailleurs, ses réussites en tant que chef d'entreprise et de responsable d'un groupe industriel en voie de formation doivent également être soulignées. Nommé directeur dès 1923, il présida la Direction de 1949 à 1956. En 1964, à l'âge de 77 ans, il assumait même, pour peu de temps il est vrai, les fonctions de président. Stoll a toujours été un cas particulier. Avant son arrivée chez Sandoz en 1917, tous les chimistes de la maison avaient été des chimistes d'industrie, sans ambitions scientifiques. À l'opposé, Stoll avait été un proche collaborateur du prix Nobel R. Willstätter ; il était co-auteur de plusieurs ouvrages scientifiques importants et possédait le titre de professeur d'université, ce qui lui conférait une autorité indiscutable. Et pourtant, aussi grandes qu'aient été ses réalisations scientifiques, elles devaient être surpassées encore par ses performances de bâtisseur : sans elles, Sandoz-Pharma n'aurait jamais vu le jour.

Reste à savoir à qui revient l'initiative d'avoir décidé d'engager Arthur Stoll, ce visionnaire opiniâtre et passionné. Tout porte à croire que c'est au Dr Melchior Böniger, alors directeur, que revient ce mérite. Böniger a toujours couvert Stoll devant le Conseil d'administration et faisait barrage aussi bien aux critiques suscitées par le coût élevé de la section pharmaceutique qu'aux pressions visant à la liquider. Il est remarquable de pouvoir constater que c'est un chimiste étroitement spécialisé dans les colorants qui aura donné le coup de barre décisif dans cette deuxième offensive de Sandoz à la conquête du marché pharmaceutique.

Le collectionneur d'art

Arthur Stoll est également reconnu pour sa collection d'art qui comptait plusieurs centaines de pièces dont des tableaux et des sculptures majeures de Ferdinand Hodler (dont il possédait une centaine de tableaux), Albert Anker, Auguste Rodin, Niklaus Stoecklin, François Bocion, Boecklin ou encore Augusto Giacometti, Van Gogh, Paul Signac, Camille Pissarro, Alfred Sisley, Claude Monet ou Paul Cézanne. L'inventaire de la collection, daté de 1970, comportait 700 pièces et plus de 600 estampes. Entre 1947 et 1954, Stoll siégea à la très officielle Commission fédérale des beaux-arts. Au milieu des années 50, l'Institut suisse pour l'étude de l'art (ISEA) édita le catalogue de sa collection auquel les milieux artistiques et les médias réservaient un

large accueil. Constatons pour conclure que la notoriété de collectionneur d'Arthur Stoll ne le cédait en rien, ni à celle du chercheur, ni à celle de l'industriel.

Ainsi donc, le « triangle de Saint-Antoine » se referme en permettant à la collection d'art d'Arthur Stoll de faire un clin d'œil au retable de Grünewald... grâce à l'ergot de seigle et à ses alcaloïdes.

L'auteur remercie les personnes dont les noms suivent qui ont bien voulu évaluer, corriger et valider le texte du manuscrit ou fournir les reproductions d'œuvres d'art et les photographies : Frank Petersen (Executive Director, Natural Products Unit, Novartis Pharma), Romeo Paioni (Head of Scientific and External Affairs, Pharma Development, Novartis Pharma), Carole Billod (Novartis Archives, Novartis International), Günter Engel (retraité, Novartis Pharma), Klaus Roth et Sabine Streller (Abteilung Didaktik der Chemie, Freie Universität Berlin).

Références

- [1] Ergot de seigle, *Wikipedia*.
- [2] Ergotisme, *Wikipedia*.
- [3] Streller S., Roth K., Ein chemischer Blick auf den Issenheimer Altar. Der gehörnte Roggen, *Chem. unserer Zeit*, **2009**, 43, p. 272.
- [4] Studer T., L'histoire de Sandoz à travers ses diversifications, *Bulletin Sandoz « 100 ans à la vie, à l'avenir »*, **1986**.
- [5] Seiler K., Les Présidents de Sandoz, *Bulletin Sandoz « 100 ans à la vie, à l'avenir »*, **1986**.
- [6] Stearn J., Account of the pulvis parturiens, a remedy for quickening childbirth, *Medecine Repository of New York*, **1908**, 11, p. 308.
- [7] Riedl-Ehrenberg R., Du département des spécialités pharmaceutiques à Sandoz Pharma SA, *Bulletin Sandoz « Sandoz Pharma 1917-1992 : 75 ans »*, **1992**.
- [8] Fritz F., Industrielle Arzneimittelherstellung. Die pharmazeutische Industrie in Basel am Beispiel der Sandoz AG, *Heidelberger Schriften zur Pharmazie- und Naturwissenschaftsgeschichte*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH, **1992**.
- [9] Stoll A., Über Ergotamin, *Helv. Chim. Acta*, **1945**, 28, p. 1283.
- [10] Grenzgänge - Albert Hofmann zum 100. Geburtstag. Exploring the frontiers, *Celebration of Albert Hofmann's 100th Birthday*, G. Engel, P. Herrling (eds), Schwabe Verlag Basel, **2006**.
- [11] Hofmann A., *LSD - mein Sorgenkind*, Klett-Cotta, Stuttgart, **1979** ; 2nd ed. 2001 (trad. de l'anglais par J. Ott : *LSD - My Problem Child*, McGraw-Hill, New York, 1980).



Jacques Streith

a été professeur à l'École de Chimie de Mulhouse et à l'Université de Haute-Alsace (UHA)*.

* Maison de l'Université, Université de Haute-Alsace, 2 rue des Frères Lumière, F-68093 Mulhouse Cedex.
Courriel : jacques.streith@uha.fr



Société Chimique de France

facebook

La SCF sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

• www.facebook.com/pages/Soci%C3%A9t%C3%A9-Chimique-de-France/114534205270205