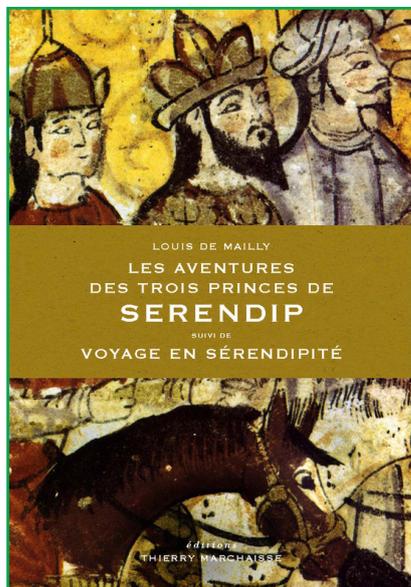


La sérendipité, un chemin de traverse à suivre...

Claude Monneret



En 2012, après bien des années de vie clandestine, le mot sérendipité est entré dans le dictionnaire Larousse, sous la définition : « *capacité, art de faire une découverte, scientifique notamment, par hasard.* » Ce mot est la traduction du terme anglais « serendipity », lui-même forgé par Horace Walpole en 1754, en référence à un conte ancien, récemment réédité [1], intitulé « Voyage et aventures des trois princes de Serendip », Serendip étant l'ancien nom de l'île de Ceylan, le Sri Lanka d'aujourd'hui.

C'est au sein d'une lettre de remerciements qu'Horace Walpole écrit à son ami Thomas Mann, résident britannique à Florence, que ce mot va apparaître, à propos de la découverte de blasons, dans les termes suivants : « *Vraiment cette découverte est presque de l'espèce que j'appelle serendipity, un mot très expressif que je vais m'efforcer, faute d'avoir mieux à vous narrer, de vous expliquer.* » Un peu plus loin, faisant référence au conte ancien, il ajoutait : « *tandis que leurs altesses voyageaient, elles faisaient toute sorte de découvertes, par accident et sagacité, de choses qu'elles ne cherchaient pas du tout.* »

Ce mot restera peu usité et sera d'abord l'apanage de la philosophie des sciences, puisqu'il s'agit en somme d'une méthode de recherche, même si peu orthodoxe. Notre regretté collègue Jean Jacques la décrira en 1990 comme une alternative à « la science en majuscule », une sorte de pied de nez « *taquin, poétique, libertaire* » aux lourds programmes rationnels [2]. Que dirait-il s'il était toujours des nôtres aujourd'hui ?

En 1949, ce mot fera son entrée officielle en sociologie des sciences sous la plume de Robert K. Merton [3] et ce concept sera alors considérablement travaillé et théorisé. Plus près de nous, Danièle Bourcier et Pek van Andel [4] vont décliner cette notion en sérendipité positive, négative et pseudo-sérendipité, tout comme Jean-Louis Swinners [5] qui parle de vraie et de fausse sérendipité. La « vraie » est celle qui permet de trouver quelque chose que l'on ne cherchait pas, la « fausse », ou pseudo-sérendipité, permet de trouver, mais de manière imprévue, ce que l'on cherchait. Quant à la sérendipité négative, elle concerne une observation surprenante qui ne sera pas correctement expliquée, comme la découverte, dès 1854 par Rayer et Davaine, de bâtonnets cylindriques très ténus dans le sang d'animaux morts du

charbon, sans soupçonner qu'il s'agit là de la bactérie responsable de la maladie.

La sérendipité, art de rencontrer quelque chose que l'on ne cherchait pas, est une source pour la créativité et l'innovation et les exemples sont nombreux, notamment en chimie thérapeutique.

Nombreux sont en effet les médicaments qui lui doivent leur existence, dans des domaines aussi variés que la cancérologie, la psychiatrie ou les maladies cardiovasculaires. Selon une revue récente, 35 % des médicaments relevant du traitement des cancers lui seraient liés [6]. Dans ce domaine justement, l'un des meilleurs exemples de sérendipité est celui du cis-platine. Barnett Rosenberg, un biophysicien d'esprit curieux, voulait observer le comportement des bactéries *Escherichia coli* dans un champ électrique alimenté grâce à des électrodes en platine. Ne se contentant pas de la seule observation, à savoir l'arrêt de la multiplication des bactéries et leur déformation, il voulut comprendre le phénomène, d'abord en analysant le mélange d'électrolyte, puis en s'associant à des pharmacologues. De là naîtra le cis-platine qui révolutionna le traitement des cancers testiculaires [7].

Toujours dans le domaine du cancer, un autre exemple est celui des alcaloïdes de la petite pervenche. De substances censées traiter le diabète de type 2, grâce à l'observation de chercheurs, on en arrivera à des médicaments ciblant la tubuline, un élément essentiel à la multiplication cellulaire. C'est toute l'histoire des poisons du fuseau comme la vincristine et la vinblastine, lesquelles conduiront, par une réaction chimique inattendue, à la vinorelbine ou Navelbine®, et plus récemment, suite à une initiative un peu folle, à la vinflunine ou Javlor®, destinée au traitement du cancer de la vessie [7].

Sait-on que la découverte des sulfamides hypoglycémisants destinés à traiter les diabètes de type 2, par les professeurs Marcel Janbon et Auguste-Louis Loubatières, est liée au rationnement imposé aux habitants de Montpellier dans la France occupée en 1942 ? La mauvaise nutrition était source de nombreux cas d'infections, voire de typhoïdes. Le traitement consistait à administrer des sulfamides antibactériens, jusqu'à ce que l'on observe plusieurs cas d'hypoglycémies sévères. Ceci amènera Loubatières à démontrer l'action pro-insulinique de certains de ces sulfamides. De là est né un nouveau traitement pour les diabétiques de type 2, non insulino-dépendant [7].

Et que dire des médicaments psychiatriques qui, pour la plupart, sont redevables à la sérendipité. Il en est ainsi pour le chef de file, la chlorpromazine ou Largactil® découvert en 1951 par le médecin de marine Henri Laborit, un spécialiste de l'hibernation, et développé à l'époque par Rhône-Poulenc. Les benzodiazépines, dont on sait les Français grands consommateurs, sont le fruit du hasard et de la persévérance de Léo Sternbach. Ce grand chimiste désireux de faire place nette dans son laboratoire pour aborder un nouveau thème de recherche découvre un échantillon abandonné sur une

étagère. Plutôt que de l'éliminer, il le purifie et l'envoie au pharmacologue Lowell Randall. Coup de théâtre : le produit se révèle peu toxique et très actif, capable de calmer les animaux les plus irascibles. Il s'agit du chlórdiazépoxide ou Librium® qui, synthétisé « accidentellement » à partir d'une quinazoline, est le chef de file des benzodiazépines comme les Valium®, Lexomil®, Témesta®, pour ne citer que les plus connus. Qui plus est, la formule initialement proposée pour ce composé chimique est fautive et sera rectifiée par Sternbach lui-même lorsqu'il reprendra les études sur le composé et sa synthèse à plus grande échelle. La sérendipité jouera également un rôle dans la découverte d'autres médicaments psychiatriques comme l'imipramine ou Tofranil®, et le méprobamate ou Équanil®. Comme l'écrivait voici quelques années dans *la Recherche*, le neurologue et psychiatre Boris Cyrulnik, la psychiatrie devrait élever un monument à la gloire de la sérendipité [8].

La découverte du carbonate de lithium comme antidépresseur majeur est née de la persévérance d'un médecin australien isolé au fond de la brousse, John Cade, qui était persuadé que les épisodes maniaques des schizophrènes étaient dus à une substance endogène X, et qu'une carence en cette même substance X expliquait leur état dépressif. En réalité, en ajoutant un sel de lithium à des extraits urinaires pour les solubiliser, il découvrira le potentiel antidépresseur du lithium, sans pouvoir toutefois en maîtriser la toxicité. Ce traitement par le lithium bénéficiera d'un coup de pouce supplémentaire – toujours la sérendipité – par la mise au point à peu près simultanée du spectromètre de flamme par Mogens Schou, un médecin danois, permettant d'ajuster les doses [9].

Les essais précliniques et cliniques en sont d'autres exemples, les effets produits n'étant pas ceux escomptés. Le plus connu est probablement celui du Viagra®, destiné à l'origine à soigner l'angine de poitrine, et qui va révolutionner le traitement de l'impuissance, alors du ressort des psychologues. Au passage, l'impuissance est rebaptisée dysfonctionnement érectile et devient du ressort des urologues. Une nouvelle maladie est née.

C'est aussi l'histoire du minoxidil, initialement destiné à traiter l'hypertension artérielle. Quelle ne fut pas la surprise des médecins de voir la chevelure des hypertendus ainsi traités devenir plus drue, et la chute de leurs cheveux ralentie. Le minoxidil deviendra un traitement de référence contre la calvitie. Il est certain que les profits du laboratoire Upjohn s'en sont trouvés améliorés.

L'histoire de la découverte du propranolol pour soigner les hémangiomes infantiles graves relève purement de l'observation clinique. Elle débute en été 2006 lorsqu'un nouveau-né souffrant d'un angiome grave, et risquant de ce fait de perdre un œil, est traité par la cortisone. Trop forte dose ou susceptibilité individuelle, quoiqu'il en soit, le nouveau-né présente des troubles cardiaques sérieux qui nécessitent un traitement par un β -bloquant, le propranolol. Force est de constater la régression de l'hémangiome en quelques jours [10]. Plusieurs essais cliniques conforteront ce résultat, de sorte que le propranolol est devenu le traitement de référence de ces hémangiomes.

À l'heure où l'on s'interroge tous azimuts sur l'innovation thérapeutique, comment la stimuler, comment la favoriser, il est curieux de constater que l'on fait tout pour la freiner. La volonté de tout planifier, que ce soit dans le monde industriel ou dans le monde universitaire, met en péril cet aspect

pourtant riche en exemples fructueux. Selon le Dr Pierre Allain [11], « la sérendipité semble fuir les grands ensembles [...] la recherche bien organisée avec une armée de chercheurs à qui il ne manque pas un bouton de guêtres s'est révélée moins efficace que la recherche « désordonnée » de petites équipes plus aptes à saisir les opportunités et les chemins de traverse qui se présentent ». De leur côté, Pek van Andel et Danièle Bourcier considèrent que « la sérendipité, loin de favoriser l'individualisme ou de provoquer le désordre, devient une voie efficace pour faire de la science autrement, et mettre les esprits audacieux et créatifs au pouvoir » [4].

Enfin, c'est la philosophe Avital Ronell qui, dans un de ses livres [12], dénonçait la folie de l'évaluation permanente, susceptible selon elle de « brider l'action, étouffer la créativité au profit d'un formatage et de ne susciter, in fine, plus rien que routine et désengagement. »

Références

- [1] de Mailly L., *Les aventures des trois princes de Serendip, suivi de Voyage en sérendipité*, Éditions Thierry Marchaisse, 2012.
- [2] Jacques J., *L'imprévu ou la science des objets trouvés*, Édition Odile Jacob, 1990.
- [3] Merton R.K., *Social Theory and Social Structure*, Free Press, New York, 1949.
- [4] van Andel P., Bourcier D., *De la sérendipité dans la science, la technique, l'art et le droit – Leçons de l'inattendu (2^e éd.)*, Éditions Hermann, 2013.
- [5] Swiners J.-L., La sérendipité ou l'exploitation créative de l'imprévu, *Automates Intelligents*, 2005 (www.automatesintelligents.com/echanges/2005/avr/serendipite.html).
- [6] Hargrave-Thomas E., Yu B., Reynisson J., Serendipity in anticancer drug discovery, *World J. Clin. Oncol.*, 2012, 3, p. 1.
- [7] Bohuon C., Monneret C., *Fabuleux hasards : Histoire de la découverte des médicaments*, EDP Sciences, 2009, et réf. citées.
- [8] Cyrulnik B., Les eaux de Serendip ont-elles une mémoire ?, *La Recherche*, 1997, 301, p. 109.
- [9] Schou M., Juel-Nielsen N., Strömgen E., Voldby H., The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1954, 17, p. 250.
- [10] Léauté-Labrèze C et al., Propranolol for severe hemangiomas of infancy, *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 2649.
- [11] Allain P., Renier J.-C., La sérendipité dans la découverte des médicaments, *Pharmacorama* (www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/serendipite.php, consulté le 06/04/14).
- [12] Ronell A., *Test drive : la passion de l'épreuve* (traduit par C. Jaquet), Stock, 2009.



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et membre de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr



Dans le langage américain, « serendipity » désigne une rencontre ou une découverte heureuse, mais aussi le lieu où celle-ci a lieu, comme ce célèbre salon de thé new-yorkais. © Wikimedia.com/Ben W.