HAL
open science

Une approche rationnelle de la chimiothérapie : histoire des antimétabolites (1935-1955)

Thibaut Serviant-Fine

To cite this version:

Thibaut Serviant-Fine. Une approche rationnelle de la chimiothérapie : histoire des antimétabolites (1935-1955). Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1271 . tel-01502916

HAL Id: tel-01502916

https://theses.hal.science/tel-01502916v1

Submitted on 6 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT : **2016 LYSE1271**

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° 485
EPIC (Éducation, Psychologie, Information et Communication)

Spécialité de doctorat :
Épistémologie, histoire des sciences et des techniques

Soutenue publiquement le 13/12/2016, par :
Thibaut Serviant-Fine

Une approche rationnelle de la chimiothérapie : histoire des antimétabolites (1935-1955)

Devant le jury composé de :

QUIRKE, Viviane — Présidente
Senior Lecturer, Oxford Brookes University

SANTESMASES, María Jesús — Rapporteure
Investigadora Científica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas

DUPONT, Jean-Claude — Rapporteur
Professeur, Université de Picardie Jules Verne

LOMBERGET, Thierry — Examinateur
Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

SIMON, Jonathan — Directeur de thèse
Maître de Conférences (HDR), Université de Lorraine

JAUSSAUD, Philippe — Co-directeur de thèse
Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur Frédéric FLEURY**
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ETTECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Table des matières

Résumé 7
Abstract 8
Remerciements 10
Notes préliminaires 12
Liste des abréviations 13

Introduction 15

Chapitre 1 : La formation de la théorie des antimétabolites : biochimie bactérienne et chimiothérapie en Angleterre 27
I. Le développement de la biochimie bactérienne en Angleterre 29
1. L'école de biochimie de Hopkins 29
2. Stephenson, Woods et la biochimie bactérienne 32
3. Entre biochimie et bactériologie médicale : le groupe de Fildes 43
II. Une approche rationnelle de la chimiothérapie 54
1. Les sulfamides antibactériens 54
2. Des sulfamides à l'approche rationnelle de la chimiothérapie 60
3. Note sur l'histoire de l'inhibition compétitive 71
III. Les microbiologistes en guerre 75
Conclusion 87

Chapitre 2 : Vitamines et microbes aux États-Unis 89
I. Des maladies de carence aux vitamines 90
II. Wisconsin Connection 101
III. La construction d'une vitamine : l'acide pantothénique 112
IV. Note sur l'acide folique et les antifolates 124
Conclusion 127

Chapitre 3 : La fabrique des antimétabolites entre université et industrie 131
1. Henry McIlwain 132
2. Premier contact avec Glaxo 133
3. L'attrait du programme de Fildes 136

4. L'approche rationnelle arrive chez Glaxo 141
5. Réaction du Medical Research Council 148
6. Publications et premier bilan théorique 151
7. Faire un médicament ? 156
8. La fin de la collaboration 167
9. Une autre piste chez Glaxo ? 170
10. Ailleurs dans l'industrie 173
11. Les recherches de Woolley aux États-Unis 174
Conclusion 178

Chapitre 4 : Des bactéries au cancer : George Hitchings et Gertrude Elion à Burroughs Wellcome (1942-1954) 181
I. La trajectoire initiale de George Hitchings 185
II. Les débuts à Burroughs Wellcome 189
III. Antimétabolites, acides nucléiques et cancer 199
1. Première piste et financement 199
2. Biochimie des acides nucléiques et quête de médicaments 202
3. La 6-mercaptopurine, consécration de l'approche rationnelle 214
4. La vision historique du programme d'Hitchings et Elion 223
Conclusion 226

Chapitre 5 : Revues et synthèses sur les antimétabolites 229

Conclusion 241

Annexe : structures chimiques 247

Bibliographie 251

Résumé

En 1940, le biochimiste anglais Donald Woods propose une explication du mode d'action des nouveaux sulfamides antibactériens : l'inhibition compétitive. Son collègue Paul Fildes fonde sur cette base une nouvelle approche de la chimiothérapie, revendiquée comme rationnelle, un programme pour la recherche de nouveaux médicaments. Cette thèse explore l'impact de la théorie des antimétabolites, comme elle sera appelée, dans la recherche biochimique et pharmaceutique. La première partie retrace son élaboration dans le contexte de l'école de biochimie anglaise, puis sa reprise aux États-Unis à la suite de travaux menés en parallèle sur les vitamines. La seconde partie est consacrée au développement de deux programmes de recherche distincts dédiés aux antimétabolites, illustrant les modalités et fortunes divergentes d'appropriation de cette approche rationnelle. Le premier est une collaboration modeste entre le biochimiste Henry McIlwain et la firme pharmaceutique Glaxo pendant la guerre au Royaume-Uni. Le second consiste en la mise en place du programme de George Hitchings et Gertrude Elion chez Burroughs Wellcome aux États-Unis, souvent considéré comme l'origine du *rational drug design* actuel. La théorie des antimétabolites correspond aussi bien à l'ambition d'obtenir des chimiothérapies spécifiques qu'à un ensemble de pratiques dans le quotidien du laboratoire.

Mots-clés : Histoire des sciences et de la médecine, Antimétabolites, Biochimie, Microbiologie, Cancer, Industrie pharmaceutique, Médicaments, Drug design.

Abstract

In 1940, the British biochemist Donald Woods put forward an explanation of the mode of action of the new antibacterial sulfa drugs, competitive inhibition. His colleague, Paul Fildes, developed this work into a new approach to chemotherapy, which he qualified as a rational programme for drug discovery. This dissertation explores the impact of the theory of antimetabolites, as it came to be known, in biochemical and pharmaceutical research. The first part traces its development in the context of the British school of biochemistry and its further expansion in the United States following parallel research on vitamins. The second part deals with the construction of two distinct research programmes dedicated to antimetabolites, each one illustrating a different way of following this rational approach and their varying consequences. The first one is a modest collaboration between the biochemist Henry McIlwain and the Glaxo pharmaceutical company during the war in the United Kingdom. The second one corresponds to the establishment of George Hitchings' and Gertrude Elion's programme at Burroughs Wellcome in the United States, often considered as the origin of today's *rational drug design.* The theory of antimetabolites simultaneously embodied both the ambition of attaining specific chemotherapies, and a set of practices in day-to-day laboratory work.

Keywords : History of science and medicine, Antimetabolites, Biochemistry, Microbiology, Cancer, Pharmaceutical industry, Drugs, Drug design.

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail. Je dois ensuite à mon directeur de thèse, Jonathan Simon, une citation spéciale pour avoir fait preuve d'une patience et d'une confiance inébranlables, ainsi que pour m'avoir fortement incité dès le début de ce travail à séjourner dans des équipes de recherche à l'étranger, et donné les moyens de le faire. Je remercie également mon co-directeur, Philippe Jaussaud, qui m'a soutenu sans hésitation tout au long de ce travail.

Le projet DRUGS financé par l'European Science Foundation m'a permis de séjourner en 2012 à l'Institut für Geschichte der Medizin de l'université de la Charité à Berlin, à l'université Oxford Brookes, et au Centre for the History of Science, Technology and Medicine à l'université de Manchester. Je remercie vivement Volker Hess, Viviane Quirke et Carsten Timmermann pour leur accueil. Les discussions avec Emmanuel Delille à Berlin, Rob Kirk, Neil Pemberton et Roberto Cantoni à Manchester, et Claas Kirchhelle à Oxford, ont contribué à rendre ces séjours particulièrement intéressants. J'en profite pour remercier chaleureusement Rob Kirk de me donner la superbe opportunité de passer deux ans avec l'équipe de Manchester après cette thèse.
Les conférences du projet DRUGS à Lyon, Berlin, Manchester et Zürich m'ont permis de rencontrer une communauté vivante et agréable de chercheurs très accessibles. Je salue ici les collègues rencontrés en ces occasions, en particulier Lucie Gerber et Nils Kessel. Les congrès de l'ISHPSSB à Montpellier et Montréal ont également été des forums de discussion très stimulants et agréables. Mention spéciale à la colocation de Montréal, Jesse Olszynko-Gryn (et Vera-May), Kathryn Ticehurst, Petter Hellström et Jean-Félix Gross pour cette belle semaine. Enfin, en France, les colloques de la SHESVIE à Amiens et Lyon, ainsi que le colloque de la SFHST à Lyon, ont aussi suscité de nombreux échanges intéressants.

En 2013, la Chemical Heritage Foundation à Philadelphie et la Francis A. Countway Library à Boston m'ont accordé des bourses de recherche qui m'ont permis de passer trois mois extrêmement profitables aux États-Unis. À Philadelphie, l'ensemble du personnel du Beckman Center fait de la CHF un lieu de recherche exceptionnel. Mes remerciements vont en particulier à Carin Berkowitz, Ashley Augustyniak et Ron Brashear. J'ai énormément apprécié les nombreuses discussions stimulantes et amicales avec les collègues du moment, Nick Harris, Emily Stanback, Nick Shapiro, Iain Watts, Evan Hepler-Smith et Robert Fox. Je

remercie en particulier Donna Bilak pour son enthousiasme contagieux, et Teasel Muir-Harmony pour m'avoir fourni un logement et de nombreuses conversations intéressantes. À Boston, je remercie Scott Podolsky, le directeur du Center for the History of Medicine de la Countway Library, pour son accueil, ainsi que le personnel de la bibliothèque pour leur aide dans les archives, en particulier Jack Eckert. Au cours de ce travail j'ai également profité des compétences du personnel de la Radcliffe Science Library à Oxford, des archives de l'université de Sheffield, et de la National Library of Medicine à Washington.

Je remercie tous les chercheurs qui ont pris de leur temps pour m'accorder un entretien à différents moments de ce travail : Robert Bud, Alberto Cambrosio, Jean-Paul Gaudillière, Robert Kohler, Hannah Landecker, Ilana Löwy, Michel Morange, feu John Pickstone, Scott Podolsky, Viviane Quirke, Carsten Timmermann, Leonard Warren.

Voici venu le moment d'exprimer sous forme de catalogue ma lourde dette envers tous les collègues et amis lyonnais. Aux doctorants de La Pagode : Baptiste Baylac-Paouly, Pascal Bellanca-Penel, Marion Cousin, Séverine Dérolez, Marie-Line Gardes, Alex Léna, Angélique Moreau, Marianne Moulin, Sabine Rabourdin, Adrien Vila-Valls. Dédicace à Virgile Besson pour le temps certain passé à discuter de tout sauf de nos thèses. Aux chercheurs du laboratoire : Hugues Chabot, Pierre Crépel, Philippe Lautesse, Nicolas Lechopier, Olivier Perru, pour d'innombrables conseils et coups de main. Aux secrétaires, Isabelle Dubois-Souchon et Brigitte Lansard, pour la bravoure dans le combat administratif.
Je souhaite au passage remercier Internet, qui permet aux chercheurs travaillant dans des institutions différemment dotées d'être un peu plus égaux vis-à-vis de la documentation.

Parce que préparer une thèse se vit surtout en dehors du monde académique, j'embrasse chaleureusement mes parents Marie-Gabrielle et Michel, ainsi que toute ma famille et ma belle-famille, pour leur soutien infaillible dans les périodes critiques.

J'avais promis à Cécile de terminer cette thèse avant la naissance de notre fille. Finalement, notre petite Cassandre aura eu l'occasion de me soutenir, avec ses sourires, au cours des six derniers mois. Cécile, les remerciements que je te dois pourraient constituer un chapitre supplémentaire de cette thèse. Merci infiniment de m'avoir accompagné dans les montagnes russes et les multiples prolongations de ce travail, que je te dédie.

Notes préliminaires

Les notes de bas de page et la bibliographie ont été formatées selon les recommandations préconisées dans *The Chicago Manual of Style, 16th edition. The Essential Guide for Writers, Editors, and Publishers.* (Chicago: University Of Chicago Press, 2010), et avec l'aide du logiciel de gestion bibliographique Zotero.

Un ajustement sur les prénoms des auteurs a été effectué : pour une meilleure lisibilité et une réduction de la taille des notes de bas de page, les prénoms des auteurs des articles scientifiques utilisés comme sources primaires sont indiqués par leurs initiales seulement. Les prénoms entiers sont conservés pour les citations des sources secondaires.

La bibliographie est organisée à la fin en différentes catégories. Elle est classée par ordre **alphabétique** – voir section correspondante.

Une annexe comportant les structures chimiques des principaux composés cités est disponible à la fin.

Liste des abréviations

Dans le texte :

6-MP : 6-mercaptopurine

ATP : adénosine triphosphate

BW : Burroughs Wellcome

DAP : 2,6-diaminopurine

ICI : Imperial Chemical Industries

IG Farben : Industriegesellschaft Farben

MRC : Medical Research Council

pAB : acide para-aminobenzoïque

SK : Sloan-Kettering Institute

TTC : Therapeutic Trials Committee

WARF : Wisconsin Alumni Research Foundation

WRL : Wellcome Research Laboratories

Dans les notes :

CFP : Cyrus Fiske Papers

DWP : Donald Woods Papers

EFBP : Elvira Falco Bass Papers

HKP : Hans Krebs Papers

HMIP : Henry McIlwain Papers

JAP : Joseph Aub Papers

INTRODUCTION

Au début du XXe siècle, le médecin Paul Ehrlich s'inspire du folklore allemand pour créer une célèbre métaphore qui résonne encore amplement de nos jours. En 1821, dans l'opéra romantique *Der Freischütz,* de Carl Maria von Weber, inspiré d'un conte, le jeune garde-chasse Max utilise des balles magiques atteignant toujours leur cible pour gagner un concours de tir. Une biographie de Faust publiée en 1674 décrit l'utilisation par les Lapons (Samis) de *Zauberkugeln* pour empoisonner leurs cibles. C'est le mot utilisé par Ehrlich pour décrire l'effet des antitoxines, et des chimiothérapies anti-infectieuses qu'il développe dans les années 1900.[1] Avec ces nouveaux médicaments, il devrait être possible d'obtenir à terme de véritables « balles magiques », ciblant et détruisant spécifiquement le parasite tout en laissant intactes les cellules de l'hôte.

Au tournant du XXIe siècle, le magazine *Time* célèbre la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour le traitement du cancer, l'imatinib (Gleevec), en ces termes : « There is new ammunition in the war against cancer. These are the bullets. Revolutionary new pills like Gleevec combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for ? ».[2] La métaphore récurrente de la *magic bullet* a fusionné avec les promesses de la médecine moléculaire, et illustre l'espoir toujours renouvelé d'un ciblage thérapeutique parfait des processus pathologiques.[3,4] Ehrlich imaginait utiliser l'affinité chimique spécifique des colorants pour certaines bactéries afin d'élaborer des composés chimiques doubles, dont la partie colorante véhiculerait un poison jusqu'au parasite. Le rêve de la spécificité ultime a connu une actualisation majeure avec l'avènement des anticorps monoclonaux dans les années 1980,[5] et Ehrlich n'a désormais jamais été aussi moderne.[6] Alors que les célébrations mémorielles du Nobel ou de la mort d'Ehrlich permettent de saluer la postérité désormais séculaire de la *magic bullet*,[7] celle-ci est même utilisée par l'industrie

1 Robert Bud, *Penicillin: Triumph and Tragedy* (Oxford: Oxford University Press, 2007), 14.

2 *Time*, 157 n° 21, 28 mai 2001.

3 M. Cuperlovic-Culf et al., « Targeting the latest hallmark of cancer: another attempt at 'magic bullet' drugs targeting cancers' metabolic phenotype », *Future Oncology* 8, n° 10 (2012): 1315-30.

4 Pour une analyse récente de la métaphore : Bernadette Bensaude-Vincent et Sacha Loeve, « Metaphors in Nanomedicine: The Case of Targeted Drug Delivery », *NanoEthics* 8, n° 1 (2013): 1-17.

5 Lara V. Marks, *The Lock and Key of Medicine. Monoclonal Antibodies and the Transformation of Healthcare* (New Haven: Yale University Press, 2015); Alberto Cambrosio et Peter Keating, *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution* (New York: Oxford University Press, 1995).

6 Liz Burtally, « Are antibody-drug conjugates the fabled magic bullets against cancer? », *Science Talk: The Institute of Cancer Research blog*, 7 avril 2016, http://www.icr.ac.uk/blogs/science-talk-the-icr-blog/page-details/are-antibody-drug-conjugates-the-fabled-magic-bullets-against-cancer.

7 Richard Friebe, « Die Suche nach der magischen Kugel », *Der Tagesspiegel*, 19 août 2015, http://www.tagesspiegel.de/wissen/zum-100-todestag-von-paul-ehrlich-die-suche-nach-der-magischen-kugel/12208380.html; K. Strebhardt et A. Ullrich, « Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of

pharmaceutique comme illustration d'une approche rationnelle de la découverte médicamenteuse, basée sur l'identification préalable des cibles thérapeutiques.[8] La quête de la cible moléculaire parfaite ne va pas sans susciter des critiques, qui considèrent que cela restera un horizon difficilement atteignable.[9]

Le travail qui suit décrit un épisode de cette longue histoire de la recherche des *magic bullets* et de la spécificité en thérapeutique. Cet épisode correspond à l'élaboration et la réception de la théorie des antimétabolites, à partir de 1935 et jusqu'en 1955. Cette théorie a été pensée et revendiquée comme une manière nouvelle et rationnelle de concevoir des médicaments plus spécifiques.

Elle découle d'une hypothèse concernant le mode d'action des sulfamides antibactériens, nouveaux médicaments introduits en clinique dans la seconde partie des années 1930. Ce mode d'action est appelé l'inhibition enzymatique compétitive, et les antimétabolites agissent selon ce processus. Un antimétabolite possède une structure chimique très proche d'un substrat donné pour une enzyme, suffisamment pour interagir avec le site actif de l'enzyme, mais insuffisamment pour que celle-ci puisse fonctionner correctement et opérer la réaction chimique normale. Un antimétabolite entre donc en compétition avec la molécule dont il est la quasi-copie pour l'occupation des sites actifs des enzymes. Ceci entraîne l'inhibition de la réaction chimique gouvernée par l'enzyme, et donc le blocage de la voie métabolique où elle intervient. Pour reprendre l'image classique utilisée pour décrire l'inhibition compétitive : les antimétabolites « trompent » ou « leurrent » les enzymes qui effectuent le métabolisme cellulaire.

L'inhibition enzymatique compétitive fournit, pour les acteurs qui théorisent le mode d'action des sulfamides, le moyen d'une approche rationnelle de la chimiothérapie. Il suffirait tout d'abord d'identifier un substrat, une molécule, nécessaire à la croissance d'une bactérie par exemple. En apportant ensuite des modifications légères à sa structure chimique, il y aurait donc de grandes chances d'aboutir à un inhibiteur spécifique de ce substrat, capable de perturber le métabolisme et donc de stopper la croissance de la bactérie.

Cette méthode reprenait les procédés éprouvés depuis des décennies en chimie organique : partir d'un premier composé présentant des propriétés intéressantes, une « tête de série », et

---

progress », *Nature Reviews Cancer* 8, nº 6 (2008): 473-80.

8 « Target identification in drug discovery », http://www.roche.com/research_and_development/drawn_to_science/target_identification.htm.

9 Pour citer un exemple qui propose une innovation sémantique sur la métaphore initiale : B.L. Roth, D.J. Sheffler, et W.K. Kroeze, « Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia », *Nature Reviews Drug Discovery* 3, nº 4 (2004): 353-59.

en fabriquer des analogues structuraux. La nouveauté de la théorie des antimétabolites est qu'elle pointe directement vers de nouvelles têtes de séries : les molécules impliquées dans le métabolisme cellulaire des entités à cibler.

La théorie des antimétabolites est souvent évoquée comme étant une des origines du *rational drug design* actuel, surtout à travers les travaux de George Hitchings et Gertrude Elion. J'espère avec ce travail pouvoir apporter un éclairage sur ce point. Le récit présenté ici s'arrête autour de 1955, moment où la théorie des antimétabolites est d'une part confrontée à un premier bilan mitigé, et d'autre part débouche sur un succès clinique modeste, mais influent, avec la 6-mercaptopurine en cancérologie. Pendant la période traitée, le suivi de la théorie montre la mise en place d'un principe général que l'on retrouve dans les décennies qui suivent : l'idée de ciblage moléculaire d'un processus biochimique de la cellule visée (bactérie, parasite, cancéreuse). Évidemment, cette notion implique un ensemble de concepts et de pratiques très différents dans les années 1940 et plus d'un demi-siècle plus tard. Le cancérologue utilisant aujourd'hui les anticorps monoclonaux ou les inhibiteurs de tyrosines kinases aurait bien du mal à retrouver les « thérapies ciblées » actuelles dans les antimétabolites utilisés contre le cancer à la fin des années 1940.[10] Néanmoins, les acteurs de mon récit revendiquaient également la possibilité de cibler spécifiquement grâce aux antimétabolites certains processus physiopathologiques. Si les pratiques et les concepts changent, la piste heuristique est similaire.

Une note sur la notion de rationalité, déjà citée plusieurs fois. La théorisation de l'action des remèdes (en un sens très inclusif) est aussi vieille que les remèdes eux-mêmes. Le remède peut même ne consister qu'en l'explication ordonnée de l'action qu'il produit, dans les cures chamanistiques ou les rites religieux : de la théorie de l'action du remède découle son efficacité symbolique.[11] Même en se restreignant quelque peu aux substances actives, la théorisation de leur mode d'action remonte également à la plus haute Antiquité. Aux XVIIe et XVIIIe siècles se développent progressivement les approches expérimentales d'étude de l'action des médicaments et poisons, parfois guidées en amont par certains principes théoriques, et parfois avec l'application de leurs résultats au traitement d'entités pathologiques spécifiques.[12] En 1784, François Lamure utilise le terme de « pharmacologie

10 « Yesterdays's sophisticated tools are today's blunt instruments, » Cambrosio et Keating, *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution*, 120.

11 Claude Lévi-Strauss, « L'efficacité symbolique », in *Anthropologie structurale* (Paris: Pocket, 2003), 213-34.

12 Andreas-Holger Maehle, *Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the*

rationnelle » dans ses *Nouveaux éléments de matière médicale*.[13] Au XIXe siècle sont posées les bases de la pharmacologie expérimentale comme discipline académique.[14]

Les conceptions rationnelles et théoriques de l'usage des médicaments peuvent donc être intégrées dans une histoire de longue durée. Mon travail ne vise pas à théoriser, à partir du cas étudié, ce que serait la rationalité dans la recherche pharmaceutique au XXe siècle, ou, encore moins, le moment où celle-ci serait devenue « rationnelle ». L'approche rationnelle citée dans le titre de la thèse n'est analysée qu'à travers les acteurs qui la revendiquent comme piste heuristique. En conséquence, quand les catégories du rationnel et de l'empirique sont évoquées, c'est seulement en rapport à leur utilisation par les acteurs et aux définitions qu'ils en donnent. Ces catégories sont évidemment liées à des jugements de valeur, et la revendication d'une rationalité est fréquemment mobilisée en relation avec d'autres éléments. Les acteurs définissent leur conception de ce qui rationnel en relation de continuation, de décalage ou d'opposition à d'autres approches contemporaines ou passées. Comme nous le verrons, le rationnel et l'empirique ne sont pas, la plupart du temps, mutuellement exclusifs chez les acteurs.

Ainsi, quand j'évoque l'approche rationnelle de la chimiothérapie, ceci n'implique pas qu'il existe des représentations uniformément partagées de ce qui est rationnel ou non dans la recherche pharmaceutique de l'époque. Il est facile d'identifier des revendications de rationalité, déployées par des acteurs travaillant au même moment et dans le même domaine, qui recouvrent des contenus extrêmement différents. La théorie des antimétabolites rassemble néanmoins un ensemble de scientifiques intéressés autour de préceptes et de pratiques communs.

Alors que l'histoire des médicaments peut parfois être rédigée sous une forme triomphaliste,[15] l'histoire des antimétabolites pourrait être doublement confrontée à cet écueil. Premièrement, une histoire expurgée de ses impasses et échecs (échecs non pas définis *a priori*, mais tels qu'ils ont été perçus par les acteurs de l'époque) donnerait une image faussée de l'épisode historique. Certains antimétabolites développés dans les années 1940 et 1950 ont permis des avancées thérapeutiques, parfois durables, comme en

---

Eighteenth Century (Amsterdam: Rodopi, 1999); Melvin P. Earles, « Studies in the development of experimental pharmacology in the eighteenth and early nineteenth centuries » (PhD Dissertation, University of London, 1961).

13 Jean-Claude Dupont, *L'Invention du médicament : Une histoire des théories du remède* (Paris: Hermann, 2013), 5.

14 Marcel H. Bickel, *Die Entwicklung zur experimentellen Pharmakologie, 1790-1850. Wegbereiter von Rudolf Buchheim* (Basel: Schwabe, 2000).

15 Je ne fais évidemment pas référence aux nombreux travaux spécialisés parus récemment, voir plus bas.

témoignent certains médicaments qui ont toujours leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel. Néanmoins, les déceptions suscitées par la théorie des antimétabolites ont été nombreuses et sont évoquées ici. De plus, dans le cas d'une histoire centrée sur une « approche rationnelle de la chimiothérapie », il faut se prémunir contre l'image d'un chemin linéaire et sans encombres menant directement de la théorie à ses « applications » cliniques. Une histoire des antimétabolites uniquement axée sur leurs conséquences visibles et durables aboutirait à une reconstruction abusivement optimiste de l'effet de cette « approche rationnelle » sur la recherche pharmaceutique.

La théorie des antimétabolites est largement reconnue dès les années 1940 et opère une influence certaine, mais ses résultats pratiques sont dans l'immédiat limités, en comparaison avec d'autres développements pharmaceutiques contemporains. Ainsi, les quelques antimétabolites utilisés en clinique ont un profil mineur par rapport aux antibiotiques, corticoïdes, médicaments psychotropes, ou vaccins qui apparaissent au milieu du XXe siècle. L'importance institutionnelle de la théorie des antimétabolites, en matière de programmes de recherche et de financements, notamment industriels, doit aussi être justement située. Si la nouvelle approche suscite de nombreuses explorations, et quelques programmes qui lui sont intégralement consacrés, elle ne tient pas la comparaison d'ensemble avec, par exemple, les grands manœuvres de *screening* à la recherche d'antibiotiques chez les microorganismes. Les promesses de l'approche rationnelle n'ont pas conduit, loin s'en faut, à des investissements massifs et immédiats. Elle constituait un programme bien défini pour plusieurs groupes de recherche universitaires et industriels, mais elle n'a certainement pas conduit à une transformation de l'industrie pharmaceutique de l'époque. Corrélativement, l'approche rationnelle n'a évidemment pas suscité l'arrêt des recherches habituelles plus empiriques. La plupart des promoteurs des antimétabolites ne tournaient eux-mêmes pas le dos au *screening*.

Les termes « approche rationnelle » ou « théorie des antimétabolites » peuvent suggérer une trame fortement conceptuelle. En réalité, ils correspondent surtout à un ensemble de pratiques concrètes, notamment en microbiologie et chimie organique. Les antimétabolites émergent de travaux sur la culture et la nutrition des bactéries. La synthèse chimique de nouveaux composés ouvre de nouveaux champs de possibilités matérielles. Ces molécules sont ensuite dispersées dans un ensemble de système expérimentaux qui ont leurs histoires propres, que ce soit pour l'exploration de métabolismes cellulaires variés, ou l'étude des effets des antimétabolites sur des modèles pathologiques. Une attention particulière est portée au quotidien du travail des chimistes (autant que faire se peut, avec les documents disponibles), afin de restituer une épaisseur et une temporalité au processus qui aboutit à un

composé chimique. Sa fabrication est souvent mentionnée rapidement, comme un simple problème technique ou une pure routine (« elle synthétisa plusieurs centaines d'analogues »). La synthèse d'un nouveau composé n'a pourtant rien d'un donné non problématique, et suppose de nombreuses conditions initiales suivies d'un travail incertain, parfois très long, au cours duquel l'obtention d'un principe actif intéressant est un horizon indéterminé. L'examen des pratiques dans les recherches sur les antimétabolites permet ainsi de mettre en relation une impulsion théorique et les voies concrètes de sa mise en œuvre dans le quotidien du laboratoire.

Le premier chapitre de la thèse porte sur l'élaboration de la théorie des antimétabolites, qui s'enracine dans la tradition de biochimie et nutrition des bactéries développée en Angleterre par Marjory Stephenson et Paul Fildes. L'introduction des sulfamides antibactériens en médecine soulève l'élucidation de leur mode d'action comme un problème important. Les travaux de Donald Woods avec Fildes et après sa formation chez Stephenson conduisent à l'hypothèse de l'inhibition compétitive pour expliquer ce mode d'action. Fildes se base sur ce mécanisme pour proposer une approche rationnelle de la chimiothérapie. Enfin, ce chapitre traite, en s'écartant des antimétabolites, des travaux du groupe de Fildes pendant la Seconde Guerre Mondiale sur les armes bactériologiques.

Le second chapitre examine un ensemble de recherches aux États-Unis sur l'identification et la synthèse de vitamines dans les années 1930. Après une introduction dédiée à l'histoire des vitamines, je me penche sur le rôle central du département de biochimie de l'université du Wisconsin dans ces recherches. J'examine ensuite les travaux du groupe de Roger J. Williams, de l'identification à la synthèse, en collaboration avec Merck, de l'acide pantothénique.

L'introduction des vitamines de synthèse fournit la base matérielle pour la fabrication de nombreux inhibiteurs en suivant l'approche de Paul Fildes. Ainsi, l'acide pantothénique nouvellement synthétisé est le point de départ du premier programme de recherche dédié à la découverte d'antimétabolites, qui est exploré dans le troisième chapitre. Il s'agit d'une modeste collaboration en Angleterre pendant la Seconde Guerre entre le biochimiste Henry McIlwain, de l'équipe de Fildes, et Frank Robinson, directeur du département de chimie de la firme pharmaceutique Glaxo. Le programme se termine sur un échec thérapeutique, comme de nombreuses tentatives ultérieures de développement d'antimétabolites au cours des années 1940. J'examine aussi brièvement les premiers travaux du chercheur D. Wayne Woolley, formé dans le groupe du Wisconsin, qui devient un des promoteurs les plus efficaces de la

nouvelle théorie des antimétabolites.

En contrepoint, le quatrième chapitre porte sur le succès majeur de la théorie des antimétabolites, en examinant les débuts du programme de recherche initié par George Hitchings à Burroughs Wellcome USA au début des années 1940 (qui aboutit un demi-siècle plus tard au prix Nobel 1988 de physiologie ou médecine pour lui et sa collègue Gertrude Elion). Avec ces travaux, les antimétabolites passent des bactéries au cancer : le groupe de Hitchings collabore avec le Sloan-Kettering Institute dans le cadre d'un programme de *screening* pour la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux. La 6-mercaptopurine, qui en est issue et est utilisée dans le traitement de la leucémie, participe à la légitimation des nouvelles chimiothérapies du cancer, qui constituent alors une modalité de traitement nouvelle et controversée. Ce chapitre illustre également comment les antimétabolites sont conçus en parallèle comme des outils biochimiques pour l'exploration du métabolisme, ici des acides nucléiques.

Enfin, un cinquième chapitre, plus court, examine le développement du champ scientifique des antimétabolites à travers les revues de la littérature qui paraissent progressivement dans les années 1940. Il est possible de s'y référer indépendamment des autres chapitres afin de se situer dans la décennie.

Plusieurs thèmes évoqués dans cette introduction ont déjà été étudiés. John Lesch a abordé l'histoire des antimétabolites à la suite de son travail sur les sulfamides.[16] Viviane Quirke a montré l'impact de la théorie des récepteurs sur le programme de recherche de la firme Imperial Chemical Industries à travers le travail de James Black sur les bêta-bloquants.[17] Matthias Adam a fourni une étude de cas sur le *rational drug design* à travers l'histoire du développement de trois médicaments, ainsi qu'une analyse des rapports entre *screening* et *drug design* depuis les années 1980.[18] Ceux-ci sont également évoqués par Alfonso Gambardella dans son étude sur l'intensification de la recherche dans l'industrie pharmaceutique américaine des années 1980, et par Rein Vos dans son travail sur le

16 John E. Lesch, « Chemotherapy by Design », in *A Master of Science History: Essays in Honor of Charles Coulston Gillispie*, éd. par Jed Z. Buchwald (Dordrecht: Springer, 2012), 275-95; John E. Lesch, « 2008 Kremers Award Lecture: Dreams of Reason: Historical Perspective on Rational Drug Design », *Pharmacy in History* 50, nº 4 (2008): 131-39; John E. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine* (New York: Oxford University Press, 2007), chap. 11.

17 Viviane Quirke, « Putting Theory into Practice: James Black, Receptor Theory and the Development of the Beta-Blockers at ICI, 1958–1978 », *Medical History* 50 (2006): 69-92.

18 Matthias Adam, « Integrating research and development: the emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36 (2005): 513-37; Matthias Adam, « Multi-Level Complexities in Technological Development: Competing Strategies for Drug Discovery », in *Science in the Context of Application*, éd. par M. Carrier et A. Nordmann (Dordrecht: Springer, 2011).

processus de découverte médicamenteuse.[19] Frédéric Wieber a écrit un essai sur l'émergence de la modélisation moléculaire.[20] Enfin, Jean-Paul Gaudillière a proposé un aperçu global du *screening* au XXe siècle.[21]

Un autre thème central de ce travail est la collaboration entre des chercheurs universitaires ou d'instituts privés et des chercheurs travaillant dans l'industrie pharmaceutique. Le thème de la collaboration a déjà été bien étudié. Viviane Quirke a analysé les collaborations université-industrie en Angleterre et en France au milieu du XXe siècle.[22] Le cas américain a été plus étudié, notamment par Nick Rasmussen, John Swann et Jonathan Liebenau.[23] Un des nombreux enseignements de ces travaux réside dans la longue durée de l'histoire des collaborations université-industrie, qui ne sont pas une caractéristique exclusive de l'après-Seconde-Guerre ou des dernières décennies seulement, comme cela a pu être décrit, mais commencent à se mettre en place progressivement au tournant des XIXe et XXe siècles.

Enfin ce travail s'inscrit plus généralement dans l'historiographie des médicaments, qui a connu une forte croissance depuis une vingtaine d'années, comme en atteste le nombre d'ouvrages sur le sujet. Une dizaine de volumes édités parus récemment traitent du sujet dans toute son ampleur.[24] De très nombreuses monographies ont également été publiées qu'il serait

---

19 Alfonso Gambardella, *Science and Innovation: The US pharmaceutical industry during the 1980s* (Cambridge: Cambridge University Press, 1995), chap. 2; Rein Vos, *Drugs Looking for Diseases: lnnovative Drug Research and the Development of the Beta Blockers and the Calcium Antagonists* (Dordrecht: Springer, 1991), chap. 2.

20 Frédéric Wieber, « Racines scientifiques de la conception dite rationnelle de médicaments sur ordinateur : pour une histoire de la modélisation (bio)moléculaire », *Philosophia Scientiæ. Travaux d'histoire et de philosophie des sciences* 12, nº 2 (2008): 93-109.

21 Jean-Paul Gaudillière, « The Singular Fate of Industrial Screening in Twentieth-Century Pharmacy. Some Thoughts about Drug Standardisation and Drug Regulation », in *Harmonizing Drugs: Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, éd. par Christian Bonah et al. (Paris: Éditions Glyphe, 2009).

22 Viviane Quirke, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry: Changing Relationships in Britain and France, 1935-1965* (New York: Routledge, 2008). Je renvoie à l'introduction de cette ouvrage pour une présentation synthétique du thème de la collaboration et la bibliographie qui lui est associée.

23 Nicolas Rasmussen, « The drug industry and clinical research in interwar America: Three types of physician collaborator », *Bulletin of the History of Medicine* 79 (2005): 50-80; Nicolas Rasmussen, « The Moral Economy of the Drug Company–Medical Scientist Collaboration in Interwar America », *Social Studies of Science* 34, nº 2 (2004): 161-85; John P. Swann, *Academic Scientists and the Pharmaceutical Industry: Cooperative Research in Twentieth-Century America* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988); Jonathan Liebenau, *Medical Science and Medical Industry: the Formation of the American Pharmaceutical Industry* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987).

24 Jeremy A. Greene, Flurin Condrau, et Elizabeth Siegel Watkins, éd., *Therapeutic Revolutions: Pharmaceuticals and Social Change in the Twentieth Century* (Chicago: University of Chicago Press, 2016); Jean-Paul Gaudillière et Ulrike Thoms, éd., *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry* (London: Routledge, 2015); Teresa Ortiz-Gómez et María Jesús Santesmases, *Gendered Drugs and Medicine: Historical and Socio-Cultural Perspectives* (London: Routledge, 2014); Alexander von Schwerin, Heiko Stoff, et Bettina Wahrig, éd., *Biologics, A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century* (London: Pickering & Chatto, 2013); Jean-Paul Gaudillière et Volker Hess, éd., *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries* (Basingstoke: Palgrave, 2013); Jeremy A. Greene et Elizabeth Siegel Watkins, éd., *Prescribed: Writing, Filling, Using, and Abusing the Prescription in Modern America* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012); Viviane Quirke et Judy Slinn, éd., *Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals* (Bern: Peter Lang, 2010); Christoph Gradmann et Jonathan Simon, éd., *Evaluating and*

superflu de lister ici, et pour lesquelles je renvoie aux références dans ces collections d'essais.

En plus d'être des médicaments potentiels, les antimétabolites sont parallèlement conçus comme des outils biochimiques.[25] D'une part pour produire des carences spécifiques dans des études expérimentales de nutrition animale : l'interaction avec des composés essentiels pour le métabolisme cellulaire génère souvent une toxicité importante. D'autre part, afin d'étudier le métabolisme : les effets induits par l'interférence avec des processus enzymatiques permettent en retour de rassembler des indices sur les voies métaboliques perturbées.

L'étude des relations structure-activité avait déjà une longue histoire,[26] mais la nouveauté des antimétabolites résidait dans la possibilité d'interagir directement avec un composé chimique de structure connue, et soupçonné de jouer un rôle important dans le métabolisme. Les nouvelles possibilités offertes par les antimétabolites dans la recherche biochimique restent cependant en retrait par rapport aux deux avancées majeures des années 1940 : la génération de mutants de *Neurospora* avec des besoins nutritionnels spécifiques par George Beadle et Edward Tatum,[27] et la démocratisation de l'utilisation des radio-isotopes en sciences de la vie à l'issue du conflit mondial.[28] Les antimétabolites étaient souvent considérés comme un moyen utile d'assembler des indices et de détecter de nouveaux problèmes, dont la résolution se faisait ensuite de manière plus définitive à l'aide des isotopes.

Dans un article récent présentant les conclusions d'une conférence sur les « Histoires du métabolisme »,[29] Mathias Grote et Lara Keuck proposent d'orienter les recherches en histoire

---

Standardizing Therapeutic Agents, 1890-1950 (Basingstoke: Palgrave, 2010); Christian Bonah et al., éd., *Harmonizing Drugs: Standards in 20th-Century Pharmaceutical History* (Paris: Glyphe, 2009); Christian Bonah et Anne Rasmussen, éd., *Histoire et Médicament aux XIXe et XXe siècles* (Paris: Glyphe, 2005).

25 Pour un autre exemple : Jordan Goodman, « Plants, Cells and Bodies: The Molecular Biography of Colchicine, 1930-1975 », in *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s - 1970s*, éd. par Soraya de Chadarevian et Harmke Kamminga (Londres: Routledge, 1998), 17-46. Goodman indique que l'utilisation double de substances thérapeutiques comme outils de recherche est rarement reconnue. Cela me semble un peu exagéré : Claude Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* (Paris: J.B. Baillière, 1857).

26 William F. Bynum, « Chemical Structure and Pharmacological Action: A Chapter in the History of 19th Century Molecular Pharmacology », *Bulletin of the History of Medicine* 44, nº 6 (1970): 518-38.

27 Paul Berg et Maxine Singer, *George Beadle, An Uncommon Farmer: The Emergence of Genetics in the 20th Century* (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003), chap. 9-10; Robert E. Kohler, « Systems of Production: Drosophila, Neurospora, and Biochemical Genetics », *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 22, nº 1 (1991): 87-130; Lily E. Kay, « Selling Pure Science in Wartime: The Biochemical Genetics of G.W. Beadle », *Journal of the History of Biology* 22, nº 1 (1989): 73-101.

28 Angela N.H. Creager, *Life Atomic: A History of Radioisotopes in Science and Medicine* (Chicago: University of Chicago Press, 2013). Je renvoie à la bibliographie de Creager pour les travaux d'autres historiens sur les isotopes.

29 Mathias Grote et Lara Keuck, « Conference Report “Stoffwechsel. Histories of Metabolism”, Workshop Organized by Mathias Grote at Technische Universität Berlin, November 28–29th, 2014 », *History and*

des sciences de la vie vers l'examen du métabolisme, arguant que depuis une vingtaine d'années les études historiques ont déjà largement exploré le terrain de l'hérédité et de la génétique. « Several presentations suggested that framing historiography along the lines of metabolic research allows for a more differentiated picture of the molecular life sciences, as it brings actors, objects, tools and places into view that have often been neglected in established, mostly genetics-focused narratives. »[30,31]

Mon travail s'inscrit également dans cette perspective. Les antimétabolites émergent de recherches sur la biochimie et la nutrition bactériennes des années 1930 (chapitre 1), un domaine qui a une importance capitale dans l'établissement de la génétique bactérienne, à travers les travaux de Beadle et Tatum, puis de Lederberg et Tatum sur *Escherichia coli*.[32] Cependant, la biochimie bactérienne continue aussi à être explorée au cours des années 1940 sans relation avec la génétique, largement stimulée par la recherche de vitamines et facteurs de croissance à l'université et dans l'industrie. L'identification et la synthèse de nouveaux composés suscite l'examen de leur rôle dans le métabolisme, ainsi que la fabrication d'antimétabolites qui servent en retour à son exploration. C'est notamment le cas autour de l'acide folique et des purines et pyrimidines (chapitre 4). Le long de la trame suivie ici, la compréhension du métabolisme va de pair avec une volonté opérationnelle de contrôler celui de la bactérie, du parasite ou de la cellule cancéreuse.

La continuité qui va des recherches sur les vitamines et les facteurs de croissance aux antimétabolites entre dans le cadre des modalités variées de « molécularisation » qui se développent dès la première moitié du XXe siècle.[33] Kamminga a montré en quoi la quête des

---

Philosophy of the Life Sciences 37, nº 2 (2015): 210-18.

30 Ibid., 213.

31 Pour des exemples récents, voir : María Jesús Santesmases, « The Bacterial Cell Wall in the Antibiotic Era: An Ontology in Transit Between Morphology and Metabolism, 1940s–1960s », *Journal of the History of Biology* 49 (2016): 3-36; Karl S. Matlin, « The Heuristic of Form: Mitochondrial Morphology and the Explanation of Oxidative Phosphorylation », *Journal of the History of Biology* 49 (2016): 37-94; Mathias Grote, « Purple Matter, Membranes and 'Molecular Pumps' in Rhodopsin Research (1960s–1980s) », *Journal of the History of Biology* 46 (2013): 331-68; Hannah Landecker, « Postindustrial Metabolism: Fat Knowledge », *Public Culture* 25, nº 3 71 (2013): 495-522; Hannah Landecker, « Metabolism, Reproduction, and the Aftermath of Categories », *S&F Online* 11, nº 3 (2013), http://sfonline.barnard.edu/life-un-ltd-feminism-bioscience-race/metabolism-reproduction-and-the-aftermath-of-categories/; Hannah Landecker, « The Metabolism of Philosophy, in Three Parts », in *Dialectic and Paradox: Configurations of the Third in Modernity*, éd. par B. Malkmus et I. Cooper (Bern: Peter Lang, 2013); Hannah Landecker, « Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism », *BioSocieties* 6, nº 2 (2011): 167-94. Sur le métabolisme et la biologie cellulaire : William Bechtel et Adele Abrahamsen, « In Search of Mitochondrial Mechanisms: Interfield Excursions between Cell Biology and Biochemistry », *Journal of the History of Biology* 40 (2007): 1-33; William Bechtel, *Discovering cell mechanisms. The creation of modern cell biology* (New York: Cambridge University Press, 2006).

32 Angela N.H. Creager, « Mapping genes in microorganisms », in *From Molecular Genetics to Genomics: The mapping cultures of twentieth century genetics*, éd. par Jean-Paul Gaudillière et Hans-Jörg Rheinberger (London: Routledge, 2004), 9-41.

33 Soraya de Chadarevian et Harmke Kamminga, éd., *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices*

vitamines synthétiques dans les années 1930 a développé un ensemble d'interrelations entre l'industrie et la biochimie universitaire.[34] Les antimétabolites émergent dans les années 1940 à partir de ce contexte spécifique, et contribuent à la « molécularisation » inséparable du métabolisme et du mode d'action des substances actives.

---

and Alliances 1910s - 1970s (Londres: Routledge, 1998). Cette collection d'essais a été critiquée (partiellement) par Lily Kay pour faire trop disparaître les grandes influences structurantes de la « molécularisation » au milieu du siècle. Lily E. Kay, « Biomedical Historiography and its Discontents », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 30, nº 4 (1999): 527-35.

34 Harmke Kamminga, « Vitamins and the Dynamics of Molecularization: Biochemistry, Policy and Industry in Britain, 1914-1939 », in *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s - 1970s*, éd. par Soraya de Chadarevian et Harmke Kamminga (Londres: Routledge, 1998).

Voir également sur le même thème : Nicolas Rasmussen, « Steroids in Arms: Science, Government, Industry, and the Hormones of the Adrenal Cortex in the United States, 1930-1950 », *Medical History* 46 (2002): 299-324; Nicolas Rasmussen, « Plant Hormones in War and Peace: Science, Industry and Government in the Development of Herbicides in 1940s America », *Isis* 92 (2001): 291-316; Nicolas Rasmussen, « The Forgotten Promise of Thiamin: Merck, Caltech Biologists, and Plant Hormones in a 1930s Biotechnology Project », *Journal of the History of Biology* 32 (1999): 245-61; Beat Bächi, « Producing Ascorbic Acid: how microbes transformed the pharmaceutical company Hoffmann-la Roche, 1933-1853 », in *Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals*, éd. par Viviane Quirke et Judy Slinn (Bern: Peter Lang, 2010), 367-92.

CHAPITRE 1

La formation de la théorie des antimétabolites : biochimie bactérienne et chimiothérapie en Angleterre.

Le 15 novembre 1948, le biochimiste Hans Krebs, alors à l'Université de Sheffield, écrit à un collègue et ami, le médecin Joe R. Stern, du Collège de Médecine de la New York University, pour une requête particulière. Il a lu dans le numéro du 6 novembre du *British Medical Journal* qu'un nouveau médicament anticancéreux, la téroptérine, a donné des résultats prometteurs dans certains cas.[35] Krebs s'enquiert auprès de Stern de la possibilité d'obtenir ce tout nouveau traitement pour un « cas spécial », la biochimiste anglaise Marjory Stephenson, atteinte de métastases d'un cancer du sein opéré trois ans plus tôt, et actuellement traitée par radiothérapie et stilbestrol.

Krebs souligne tout d'abord la similitude du cas de Stephenson et de l'un de ceux décrits dans l'article, puis il utilise ensuite un argument plus spécifique, et moins médical : « Those in charge of the drug will presumably receive many requests, but one feels that Dr. Stephenson has perhaps a special claim. She is a person of outstanding value to the community and, moreover, she has been associated with fundamental work leading to the development of this chemotherapeutic agent. »[36] Stern répond la semaine suivante, indiquant que les Laboratoires Lederle envoient 50 mL de téroptérine par courrier aérien, une quantité suffisante pour un mois de traitement.[37] Le produit arrive très rapidement, mais il est déjà trop tard. L'état de Stephenson s'est considérablement dégradé entre temps, elle meurt le 12 décembre.

Cette anecdote relie succinctement les points de départ et d'arrivée du présent travail : par quel processus les travaux d'une pionnière reconnue de la biochimie bactérienne se trouvent, à la fin de sa vie, associés par un collègue et ami au développement des premières chimiothérapies anticancéreuse ? Le maillon qui permet ce passage des bactéries au cancer

35 Anonyme, « Chemotherapy of Cancer », *British Medical Journal* 2, nº 4583 (1948): 827-28.

36 Lettre, H.A. Krebs à J.R. Stern, 15 novembre 1948, HKP, J.690.

37 Lettre, Stern à Krebs, 22 novembre 1948, HKP, J.690.

correspond à l'élaboration d'une nouvelle théorie du mode d'action de certaines substances actives, dénommées « antimétabolites ». Cette théorie des antimétabolites, ou théorie Woods-Fildes, du nom des co-découvreurs qui lui sont associés, est perçue dans les années 1940 comme la base d'une approche rationnelle innovante pour la recherche de nouveaux médicaments. L'article du *BMJ* cité par Krebs désigne ainsi le nouvel anticancéreux en question, la téroptérine,[38] comme un accomplissement de cette approche rationnelle.

Ce chapitre débute par une présentation du contexte d'où est issue la théorie des antimétabolites, à savoir le développement de la biochimie bactérienne en Angleterre. Celle-ci émerge principalement des travaux fondateurs de deux groupes de recherche dans les années 1920 et 1930 : d'une part celui de la biochimiste Marjory Stephenson, qui constitue une branche de l'école de biochimie établie par Frederick Gowland Hopkins, d'autre part celui du bactériologiste Paul Fildes, où la théorie est élaborée. Elle émerge d'une hypothèse sur le mode d'action de nouveaux médicaments, les sulfamides antibactériens, formulée par Donald Woods, un jeune biochimiste qui transite entre ces deux groupes. La découverte des sulfamides et la formation de Woods sont décrites, ainsi que le travail menant à son hypothèse novatrice, l'inhibition compétitive. Paul Fildes s'appuie sur ces travaux pour formuler une nouvelle vision, revendiquée comme rationnelle, de la recherche en chimiothérapie.

Le récit est calqué sur les évènements contemporains : la réception de la théorie de Woods et Fildes se fait en grande partie en l'absence de ses découvreurs du champ scientifique, qui ne peuvent exploiter eux-mêmes les pistes qu'ils ont ouvertes. L'irruption de la Seconde Guerre Mondiale entraîne la mobilisation de leur expertise microbiologique sur d'autres voies. Ce nouveau rôle est exploré, bien qu'il s'éloigne du sujet principal du présent travail. En effet, il est important de constater que l'exception guerrière peut conduire à des associations paradoxales dans une carrière scientifique. Ainsi, des chercheurs dont les travaux civils se situent dans le cadre du progrès médical, poursuivent des recherches militaires à visée opérative servant un but radicalement contraire à l'allègement des souffrances humaines.

38 La téroptérine est un des premiers antifolates testés en clinique. Aujourd'hui son proche cousin le méthotrexate est toujours utilisé dans les protocoles de traitements anticancéreux, et aussi contre plusieurs maladies auto-immunes.

I. Le développement de la biochimie bactérienne en Angleterre

1. L'école de biochimie de Hopkins

Un nom est intimement associé au développement de la biochimie comme discipline à part entière au Royaume-Uni : Frederick Gowland Hopkins. Chimiste entré au laboratoire de physiologie de Michael Foster à Cambridge en 1898, Hopkins est à la tête dans les années 1920 et 1930 d'une école de biochimie foisonnante dont les programmes de recherche couvrent l'enzymologie, la biochimie bactérienne, la photosynthèse, la génétique biochimique, l'embryologie chimique, la biochimie musculaire, et la biochimie comparée. Cet accomplissement est issu de la conjonction d'une vision générale et idiosyncrasique de la biochimie, et d'un positionnement institutionnel favorable rendu possible par un important mécénat privé.[39]

La découverte en 1901 avec Sydney Cole d'un nouvel acide aminé, le tryptophane, établit solidement la réputation scientifique d'Hopkins. Il montre ensuite en 1906, en collaboration avec Edith Willcock, que le tryptophane est indispensable à la nutrition animale, et ne peut pas être produit dans l'organisme à partir de précurseurs métaboliques. Ces recherches sur le tryptophane stimulent son intérêt pour le métabolisme intermédiaire. Hopkins entreprend alors une série d'expériences de nutrition animale en utilisant des régimes contrôlés, dans le but de déterminer le rôle métabolique de différents acides aminés. C'est dans ce cadre qu'il observe que sous certains régimes strictement purifiés, contenant protéines variées, glucides, lipides et minéraux, les animaux se développent mal, voire dépérissent. Hopkins élabore l'hypothèse qui lui vaudra plus tard la gloire du Nobel, à savoir que la croissance normale et la survie des animaux seraient impossibles en l'absence de substances spécifiques, encore inconnues, présentes en très faible quantité dans le régime alimentaire. Il appelle ces substances hypothétiques *accessory food factors,* et suggère qu'elles pourraient avoir un lien avec certaines maladies de carence, comme le scorbut ou le rachitisme.[40]

En 1912, Hopkins publie les résultats d'une série d'expérimentations animales démontrant l'importance des *accessory food factors* pour la croissance normale. Dans un autre domaine, il démontre en 1907 avec Walter Fletcher que la contraction musculaire s'accompagne de la

39 Harmke Kamminga, « Hopkins and biochemistry », in *Cambridge Scientific Minds*, éd. par Peter Harman et Simon Mitton (Cambridge: Cambridge University Press, 2002), 172-86; Mark Weatherall et Harmke Kamminga, *Dynamic Science. Biochemistry in Cambridge, 1898-1949* (Cambridge: Wellcome Unit for the History of Medicine, 1992).

40 Il s'agit bien sûr des vitamines, voir chapitre 2.

formation anaérobie d'acide lactique, par la suite progressivement éliminé en aérobie, relativement à la quantité d'oxygène fournie. Les recherches d'Hopkins dans la première décennie du siècle indiquent déjà un intérêt pour les équilibres dynamiques et le métabolisme. En 1913, il prononce sa célèbre conférence, « The Dynamic Side of Biochemistry », qui porte avec force ces préoccupations sur le devant de la scène.[41]

Cette conférence constitue un point de rupture par rapport à ses précédentes présentations publiques. Alors qu'il insistait auparavant de façon générale sur l'importance de la chimie pour la médecine, il présente cette fois-ci une sorte de manifeste programmatique pour la biochimie, désormais perçu comme séminal dans la construction de la discipline en Angleterre. La notion de biochimie dynamique décrite par Hopkins renvoie à l'étude des réactions entre toutes les substances chimiques simples identifiables dans les cellules, et au contrôle et à la coordination de ces réactions. Il lance un appel aux jeunes chimistes pour participer à l'élucidation des substances du métabolisme intermédiaire, et de l'ensemble des chaînes de réactions qui le composent.[42] Dans son envergure, ce programme dépassait cependant la simple application de la chimie aux problèmes biologiques : « Far from advocating a crude chemical reductionism, Hopkins viewed the living cell as an organized, highly differentiated system of interdependent processes in dynamic equilibrium. »[43]

Pour Weatherall et Kamminga, cet investissement soudain dans la promotion publique de la biochimie comme science fondamentale provient d'un changement de circonstances locales et nationales, qui entraînent le déclenchement d'une nouvelle stratégie par Hopkins. Le gouvernement britannique commençait à augmenter sensiblement son soutien à la science, et l'université de Cambridge en profite alors directement en créant deux nouveaux instituts de recherches en agriculture, dont un Institute of Animal Nutrition où Hopkins devient co-directeur en 1912. Pour la première fois, Hopkins dispose de moyens substantiels pour conduire des recherches dans un laboratoire bien équipé, et recruter des collaborateurs. En 1913, il est le président de la Section de Physiologie de la British Association for the Advancement of Science. Pour sa réunion annuelle, le rôle implique de donner un discours assuré d'obtenir une bonne couverture médiatique et d'être entendu dans le monde

41 Harmke Kamminga et Mark W. Weatherall, « The making of a biochemist I: Frederick Gowland Hopkins' Construction of Dynamic Biochemistry », *Medical History* 40, nº 3 (1996): 273-76. Ici Weatherall et Kamminga s'opposent à l'interprétation de Robert Kohler, qui suggérait que le contenu de la conférence était simplement inspiré de ses lectures sur le métabolisme des protéines, voir p. 276. D'autres désaccords avec Kohler surgissent pp. 289-92, ainsi que dans : Mark W. Weatherall et Harmke Kamminga, « The making of a biochemist II: The construction of Frederick Gowland Hopkins' Reputation », *Medical History* 40, nº 4 (1996): 432-35.

42 Kamminga et Weatherall, « Frederick Gowland Hopkins' Construction of Dynamic Biochemistry », 270-73.

43 Ibid., 272.

scientifique. Hopkins aurait donc décidé, du fait de la nouvelle situation à Cambridge et au niveau national, que le moment était opportun pour essayer de faire entendre sa conception de la recherche fondamentale en biochimie.[44]

En effet, depuis son arrivée à Cambridge, Hopkins bataille pour obtenir des conditions de recherche décentes. Les finances l'université sont précaires, il essuie une série d'échecs dans l'obtention de soutiens privés, et il doit également assurer une charge élevée d'enseignement.[45] L'amélioration matérielle des années 1910 est donc particulièrement bienvenue, mais c'est après-guerre que l'obtention d'un financement massif permet à Hopkins de développer pleinement son programme de recherche.

La Première Guerre Mondiale réunit les scientifiques britanniques autour de l'étude de problèmes considérés comme importants pour la nation. Il en résulte la constitution d'une élite scientifique soudée, qui, après-guerre, porte avec force la nécessité d'un soutien accru à la recherche scientifique. A la fin de la guerre, les gestionnaires de l'héritage philanthropique de Sir William Dunn, un banquier et marchand ayant fait fortune au siècle précédent, se décident à attribuer ce qui reste de ce fonds privé existant depuis 1900 au soutien à la recherche scientifique. L'évolution de la gestion du fonds Dunn illustre alors clairement l'apparition récente d'une nouvelle vision philanthropique « préventive », qui se tourne vers le soutien à l'éducation et à la recherche scientifique et médicale dans le but d'éradiquer les causes de la souffrance, plutôt que d'en contenir seulement les effets. Walter Fletcher, alors à la tête du Medical Research Council (établi en 1913), joue un rôle de conseil cardinal dans l'attribution des dotations.[46] Considérant que la biochimie est d'une importance vitale pour la médecine, il propose aux administrateurs, qu'Hopkins soit le principal récipiendaire du fonds Dunn, à travers la création d'un institut de biochimie à Cambridge. Il justifie son soutien à la biochimie, parmi l'ensemble des sciences biologiques et médicales qui pourraient bénéficier d'un don important, en argumentant que le progrès médical est freiné dans de nombreux domaines par une absence de progrès en biochimie. Les assauts répétés du *one-man lobby*[47] Fletcher finissent par convaincre les administrateurs, qui se décident à consacrer 210 000 £ (sur le demi-million restant) à la création de l'institut pour Hopkins. Il est autorisé dès 1922 à

44 Ibid., 276-78.

45 Robert E. Kohler, *From medical chemistry to biochemistry: the making of a biomedical discipline* (Cambridge: Cambridge University Press, 1982), 49-55; Weatherall et Kamminga, *Dynamic Science. Biochemistry in Cambridge, 1898-1949*, 10-14.

46 Fletcher aura une influence colossale sur la recherche biomédicale en Angleterre : Joan Austoker, « Walter Morley Fletcher and the origins of a basic biomedical research policy », in *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, éd. par Joan Austoker et Linda Bryder (Oxford: Oxford University Press, 1989), 23-33.

47 Robert E. Kohler, « Walter Fletcher, F. G. Hopkins, and the Dunn Institute of Biochemistry: A Case Study in the Patronage of Science », *Isis* 69, nº 3 (1978): 349.

utiliser les intérêts de la dotation, et quand le Dunn Institute of Biochemistry finit par ouvrir ses portes en 1925, l'équipe d'Hopkins comporte une soixantaine de membres (contre 10 en 1920).[48] Les bases matérielles du succès futur de son école sont alors établies, ainsi que les conditions d'une prise d'indépendance institutionnelle de la biochimie vis-à-vis de la physiologie et de l'enseignement médical.[49]

Hopkins continue dans les années 1920 et 1930 à promouvoir activement sa vision d'une biochimie dynamique. Ses collaborateurs et successeurs appliquent sa vision et la disséminent dans d'autres institutions.[50] Le succès de son institut n'empêche pas les critiques sur son fonctionnement, que beaucoup trouvent inadéquat, et la vision de la biochimie d'Hopkins n'est pas partagée par de nombreux collègues de l'*establishement* scientifique anglais. Ceci a probablement stimulé son insistance, continuellement renouvelée, à énoncer son programme, malgré son succès institutionnel.[51]

Le programme d'Hopkins débouche sur plusieurs lignes de recherche novatrices. Les recherches de Marjory Stephenson et de ses futurs collaborateurs sur le métabolisme bactérien sont l'une d'entre elles.

2. Stephenson, Woods et la biochimie bactérienne

Ce n'est pas avant les années 1940 qu'émerge une discipline distincte de « microbiologie générale », notamment en Angleterre avec l'établissement de la Society for General Microbiology, et le *Journal of General Microbiology* qui lui correspond. Auparavant, au XIXe et au tournant du XXe siècles, si les chimistes et biochimistes s'intéressaient aux bactéries, c'était surtout pour des raisons pratiques, dans les industries de la fermentation et en agriculture par exemple.[52] Pour beaucoup de chimistes, les bactéries étaient simplement

48 Kohler, *From medical chemistry to biochemistry*, 81-82.

49 Kohler, « Walter Fletcher, F. G. Hopkins, and the Dunn Institute of Biochemistry: A Case Study in the Patronage of Science »; Kohler, *From medical chemistry to biochemistry*, chap. 3-4; Pour Steve Sturdy, l'interprétation disciplinaire de Kohler fait apparaître la séparation de la biochimie d'avec la chimie médicale comme un processus naturel, dans lequel la seconde serait simplement une forme immature de la première. Il argumente que la chimie médicale doit être analysée pour elle-même, avec des praticiens qui suivaient des buts bien ciblés, et non simplement comme une étape vers la formation de la biochimie. Steve Sturdy, « Medical chemistry and clinical medicine. Academics and the scientisation of medical practice in Britain, 1900-1925 », in *Medicine and Change: Historical and Sociological Studies of Medical Innovation*, éd. par Ilana Löwy (Paris: INSERM - John Libbey Eurotext, 1993), 371-93.

50 A la mort d'Hopkins en 1947, quelques 75 anciens membres du laboratoire de Cambridge avaient accédé à des chaires professorales, partout dans le monde. Kamminga, « Hopkins and biochemistry », 172.

51 Kamminga et Weatherall, « Frederick Gowland Hopkins' Construction of Dynamic Biochemistry », 290.

52 Olga Amsterdamska, « Microbiology », in *The Cambridge History of Science: Volume 6, The Modern Biological and Earth Sciences*, éd. par Peter J. Bowler et John V. Pickstone (Cambridge: Cambridge University Press, 2009), 335-37; Robert Bud, *The Uses of Life: A History of Biotechnology* (Cambridge: Cambridge University Press, 1993), chap. 1-3.

d'utiles catalyseurs chimiques permettant d'obtenir des produits d'intérêt, et non des organismes aux physiologies complexes. L'étude de la physiologie bactérienne pour elle-même était limitée à quelques centres pionniers, qui établirent les principes fondamentaux de la future discipline à partir de problèmes de recherche alors plutôt marginaux dans les champs de la bactériologie et de la biochimie (nutrition, variabilité, adaptation et résistance bactérienne, écologie des micro-organismes, etc.). La physiologie bactérienne s'est particulièrement bien développée en Angleterre, notamment grâce au soutien continu du MRC, qui débouche sur de nombreux projets sans suite, mais aussi sur l'établissement de deux centres de recherche permanents : le groupe de Marjory Stephenson au département de biochimie de Cambridge, et le groupe de Paul Fildes aux hôpitaux de Londres et Middlesex.[53]

Pendant la Première Guerre, Hopkins et son collègue et ami Fletcher se persuadent qu'il faut investir plus de moyens dans l'étude de la biochimie bactérienne. Le conflit a révélé un manque criant de spécialistes adéquatement formés à l'étude des pathogènes. La formation de nouveaux contingents de scientifiques correctement outillés passe pour eux par la pénétration de la biochimie dans le domaine de la bactériologie médicale, notamment l'étude du métabolisme et de la nutrition bactériennes. Hopkins était déjà fasciné par le métabolisme intermédiaire des bactéries, qui occupait une place importante dans son ambition de constituer une biochimie générale. L'étude des bactéries s'intensifie après-guerre dans son laboratoire.[54]

En 1915, Fletcher demande à Hopkins de conduire d'urgence des travaux sur le métabolisme des méningocoques et des pathogènes anaérobies. Le second saisit l'opportunité pour développer une voie de recherche sur les bactéries. Il recrute le jeune chimiste Harold Raistrick, qui travaille sur une série de problèmes variés jusqu'en 1920, quittant Cambridge pour diriger un département de biochimie appliquée en fermentation industrielle à la Nobel's Explosive Company. Marjory Stephenson reprend alors le flambeau du métabolisme bactérien.[55]

Stephenson,[56] née en 1885, se forme entre 1903 et 1906 au Newnham College de Cambridge en chimie, physiologie et zoologie. Ne pouvant étudier la médecine comme elle l'aurait

53 Robert E. Kohler, « Innovation in Normal Science: Bacterial Physiology », *Isis* 76, nº 2 (1985): 163-66. Cette section se base fortement sur l'étude de Kohler.

54 Kohler, « Walter Fletcher, F. G. Hopkins, and the Dunn Institute of Biochemistry », 335.

55 Kohler, « Innovation in Normal Science », 167.

56 L'historienne Soňa Štrbáňová vient de faire paraître une biographie qui lui est consacrée : Soňa Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria: The Life and Work of Marjory Stephenson* (Heidelberg: Springer, 2016).

souhaité par manque de ressources financières, elle enseigne dans diverses institutions dédiées aux femmes. En 1911, Robert H.A. Plimmer l'invite à rejoindre son équipe en chimie physiologique au University College de Londres, et à donner des cours de biochimie de la nutrition. Les premières publications de Stephenson, en 1912, portent sur la présence de la lactase chez les animaux, suite à des travaux de Plimmer sur l'adaptation de la production de cette enzyme. Le début de sa carrière est interrompu par la guerre. Stephenson ne profite pas des opportunités qui pouvaient alors s'offrir aux femmes disposant d'une éducation scientifique, notamment en chimie, pour compenser la mobilisation masculine. Elle s'engage dans la Croix Rouge jusqu'à la démobilisation, puis dès 1919 reprend sa bourse Beit obtenue avant-guerre et intègre le laboratoire de biochimie de Hopkins.[57]

Elle arrive à Cambridge dans le but de travailler sur les vitamines, mais le début de ses recherches est décevant. De plus, il coïncide avec une perte d'intérêt rapide d'Hopkins pour les vitamines, au grand dam de Fletcher, qui pensait que l'exploration du métabolisme des vitamines allait être un projet majeur du Dunn Institute. L'abandon de la recherche en nutrition par Hopkins induit logiquement celui de Stephenson, qui reprend alors les travaux de Raistrick sur le métabolisme bactérien, mais en y apportant une orientation plus biologique issue de sa formation initiale. La méthode d'Hopkins consistait à laisser une totale liberté aux chercheurs de son laboratoire dans le choix des problèmes qu'ils souhaitaient étudier. Les premiers travaux de Stephenson, en collaboration avec l'étudiante Margaret Whetham, révèlent un phénomène surprenant chez *Bacillus coli* (plus tard *Escherichia*). Après l'ajout de glucose dans le milieu de culture comme source de carbone, la bactérie, considérée comme aérobie, se comporte durant les 24h suivantes comme un organisme anaérobie, consommant le glucose sans assimiler d'oxygène en parallèle. Cette découverte oriente Stephenson vers l'étude des micro-organismes anaérobies, et *B. coli* devient par la suite un organisme souvent étudié dans son laboratoire (et plus tard dans le domaine de la génétique microbienne).[58]

Au milieu des années 1920, Stephenson collabore avec Juda H. Quastel,[59] un chimiste organicien arrivé à Cambridge en 1921, qui influence sa recherche vers des problèmes plus directement chimiques.[60] Ils collaborent notamment sur l'inhibition de la croissance des bactéries anaérobies par l'oxygène. Cependant, Stephenson revient rapidement vers des

57 Ibid., 3-9.

58 Kohler, « Innovation in Normal Science », 167-68; Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, 22.

59 Sur Quastel, voir également plus bas.

60 Il s'agit de l'interprétation de Kohler, avec laquelle Štrbáňová est en désaccord (ainsi qu'avec Frederic Holmes). Pour elle il ne fait pas de doute que le rôle de *leader* dans la collaboration est à attribuer à Stephenson : Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, n. 4p26.

centres d'intérêts plus proche de la biologie que de la chimie pure. « Stephenson was clearly thinking of bacteria as organisms with a complex physiology able to adapt to changing chemical environments and even to alter them actively. This was a biologist's insight, and in the late 1920s it became a hallmark of Stephenson's research style. »[61] A la fin des années 1920, elle visite des laboratoires extérieurs pour se perfectionner dans les techniques bactériologiques, afin de couper court aux critiques sur la méthode de la cellule au repos (*resting-cell technique*),[62] mais aussi pour s'assurer que les phénomènes métaboliques observés dans son système expérimental correspondent bien à l'activité physiologique de cellules vivantes, et non à des réactions chimiques résiduelles.[63]

En 1930 paraît sa célèbre monographie, *Bacterial Metabolism*, rééditée et augmentée en 1939 et 1949. Stephenson y rassemble et organise un ensemble de recherches éparpillées, des chimistes considérant les bactéries comme de simples catalyseurs, aux physiologistes qui leur appliquent directement les principes de la physiologie animale. Le tout débouche sur une vision et un programme cohérent : « Stephenson's program for bacterial physiology was a mixture of Cambridge-style enzymology, comparative physiology, and evolutionary biology. No one ingredient was novel, but the combination was groundbreaking. […] The application of evolutionary thinking to events at the molecular level was Hopkins's trademark, and it became Stephenson's as well. The crucial point is that Stephenson's vision was not an exclusively personal one. It reflected the unusual variety of intellectual resources available in Hopkins's school, from pure chemistry to cell biology. »[64]

A la même période survient un changement d'importance pour Stephenson : alors qu'elle devait se contenter de bourses annuelles du MRC, elle en devient membre salariée externe à plein temps en 1929. Le soutien du MRC à la physiologie bactérienne s'inscrit dans le but de Fletcher de briser les frontières disciplinaires, et de faire collaborer les cliniciens et les universitaires. Cependant, malgré ses exhortations, les bactériologistes et biochimistes à Cambridge restent assez nettement de leurs côtés respectifs. Il croit pouvoir arriver à son but en 1928, en manœuvrant pour un retour d'Harold Raistrick à Cambridge comme directeur potentiel d'une nouvelle Unité MRC. Le plan ne se concrétise pas et Raistrick prend

61 Kohler, « Innovation in Normal Science », 169.

62 Cette technique, développée par Quastel, Whetham et Stephenson, consiste à centrifuger et laver des bactéries cultivées dans un milieu classique, puis à les transférer sur un milieu pauvre (par exemple sans source d'azote) afin de stopper leur croissance. Les bactéries sont ainsi étudiées dans des conditions simplifiées. Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, 25-26.

63 Kohler, « Innovation in Normal Science », 168-70.

64 Ibid., 171.

finalement la chaire de biochimie de l'Université de Londres.[65] Comme le note Kohler, un coup d'œil aux travaux subséquents de Raistrick montre à quel point la biochimie bactérienne à Cambridge aurait changé s'il avait été nommé : son équipe à Londres s'occupa essentiellement de l'isolement de métabolites de moisissures et champignons, en continuité avec son style de chimiste industriel.[66] « Bacterial physiology could not have developed as it did in Britain without the MRC's support. But the intellectual style of bacterial physiology was determined by individuals like Stephenson, Raistrick, or Fildes out of a complex mix of traditions, theoretical ideas, and long-term practice at the laboratory bench. »[67]

Malgré le rôle officieux de directeur de laboratoire de Stephenson, et le fait que le MRC lui demandait des comptes comme si elle occupait officiellement le poste, le MRC et l'Université ne régularisèrent jamais clairement sa position académique, du fait de politiques discriminatoires envers les femmes. Le successeur de Stephenson, son élève Ernest F. Gale, fut immédiatement désigné directeur de l'Unit for Chemical Microbiology à sa mort.[68]

Dans les années 1930, Stephenson alterne entre des travaux d'enzymologie et de biochimie relativement classiques, et des études novatrices sur l'adaptation enzymatique chez les bactéries. Au début de la décennie, elle découvre de nouvelles enzymes capables d'utiliser ou de former le dihydrogène, sur lesquelles elle travaille ensuite plusieurs années. En 1931, en revenant d'un séjour au Rockefeller Institute, où René Dubos et Oswald Avery avaient récemment découvert un cas d'adaptation bactérienne, Stephenson réalise qu'elle avait observé des phénomènes similaires et se penche sur ce nouveau sujet. En travaillant en collaboration avec John Yudkin, un étudiant en médecine, elle résout quelques années plus tard une vieille controverse et prouve que l'adaptation ne correspond pas à une sélection de mutants, mais à une adaptation physiologique.[69] Stephenson abandonne les études sur l'adaptation après avoir rencontré plusieurs impasses (elle seront reprises plus tard notamment par Jacques Monod), et pour mener à bien de nouvelles recherches prometteuses sur les désaminases, dans une perspective d'enzymologie plus traditionnelle.[70]

---

65 J.H. Birkinshaw, « Harold Raistrick. 1890-1971 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 18 (1972): 489-509.

66 Kohler, « Innovation in Normal Science », 171-75.

67 Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, 175.

68 Ibid., 55-58.

69 Le débat sur la nature de l'adaptation est en réalité assez complexe. Pour des éclaircissements, voir : Angela N. H. Creager, « Adaptation or selection? Old issues and new stakes in the postwar debates over bacterial drug resistance », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 38 (2007): 159-90; Laurent Loison, « Monod before Monod: Enzymatic Adaptation, Lwoff, and the Legacy of General Biology », *History and Philosophy of the Life Sciences* 35, no 2 (2013): 167-92; Jean-Paul Gaudillière, « J. Monod, S. Spiegelman et l'adaptation enzymatique. Programmes de recherche, cultures locales et traditions disciplinaires », *History and Philosophy of the Life Sciences* 14, no 1 (1992): 23–71.

70 Kohler, « Innovation in Normal Science », 175-77; Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, 31-40.

En 1945, Marjory Stephenson est, en compagnie de la cristallographe Katherine Lonsdale, une des deux premières femmes élues à la Royal Society (avec le soutien de Paul Fildes, entre autres).[71] Elle participe activement à la fondation de la Society for General Microbiology en 1944, et en devient la seconde Présidente en 1948, l'année de son décès.[72]

C'est un élève de Stephenson, Donald Devereux Woods, qui propose à la fin des années 1930 une hypothèse novatrice sur le mode d'action des sulfamides antibactériens, à la base de la théorie des antimétabolites. Né en 1912, Woods étudie à Trinity Hall, Cambridge, où il obtient sa licence en 1933, après avoir validé avec les *first class honours* les Natural Science Tripos Part I (chimie, botanique, zoologie) et Part II (biochimie).[73] En octobre 1933,[74] il rejoint le département de Stephenson pour préparer son doctorat sous sa direction, ses bons résultats lui ayant permis d'obtenir une bourse du Department of Scientific and Industrial Research, jusqu'en 1935.[75] Pour le jeune homme, une boucle est bouclée : Woods affirme avoir été attiré par la biochimie bactérienne le 9 mai 1930, à 20:30 précises, à l'occasion d'une émission de la BBC où Stephenson intervenait dans une série intitulée « Biochemistry : what it is and what it does ». Son intervention était intitulée « How microbes live, or some aspects of bacterial physiology. » Woods a été particulièrement séduit par l'idée, évoquée par Stephenson, que les progrès dans la compréhension de la biochimie des microbes devraient permettre d'éclairer en même temps celle des plantes ou des animaux. Il s'apprêtait alors à entrer à Cambridge, et décide donc de modifier son cursus de licence en vue d'étudier la biochimie.[76]

Stephenson y défendait l'étude de la physiologie microbienne pour elle-même, sans lien avec la bactériologie médicale : « I want to persuade you that microbes lead important and very interesting lives quite worthwhile studying for their own sakes, and I am going to talk tonight a little about how they lead their lives, how they feed and grow and digest and breathe and increase and multiply ; but I shall say nothing about their connection with

71 Pour les coulisses de cette élection, documents d'archives à l'appui, voir : Joan Mason, « Marjory Stephenson, 1885-1948 », in *Cambridge Women. Twelve Portraits*, éd. par Edward Shils et Carmen Blacker (Cambridge: Cambridge University Press, 1996), 113-35; Joan Mason, « The Admission of the First Women to the Royal Society of London », *Notes and Records of the Royal Society of London* 46, nº 2 (1992): 279-300.

72 Je passe rapidement sur la fin de sa carrière, qui ne nous concerne plus directement ici.

73 Les « tripos » sont les examens de Cambridge qui mènent à la licence.

74 DWP, A.2.

75 Lettre, D.D. Woods à R. Strom-Olsen, 27 juin 1937, DWP, A.5 ; D.D. Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », *Journal of General Microbiology* 29 (1962): 688.

76 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 687. Cet article où Woods présente ses souvenirs correspond à une conférence donnée à Oxford en 1961, dans le cadre d'une série intitulées « Case histories in biological discovery », organisée par l'historien des sciences Alistair C. Crombie. J'utilise plus loin largement ce texte pour revenir sur la découverte de Woods. Les archives conservées de Woods sont insuffisantes pour établir si ses souvenirs sont corrects, où s'il a modifié le déroulé des événement, une vingtaine d'années après.

human disease. »[77] Woods a recopié dans sa conférence la mention par Stephenson d'une unité des processus biochimiques dans le monde vivant : « The problem of growth lies at the very heart of biochemistry. The biochemist follows the scriptural advice 'consider the lilies how they grow', but all forms of life are lilies to us ; when we know how the microbe grows we shall be a long way towards knowing how lilies and lambs grow. »[78]

Voici donc Woods engagé dans l'étude de la biochimie bactérienne avec une des pionnières du domaine. Il reste près de 6 ans au laboratoire de Stephenson, avec qui il noue une solide relation scientifique et amicale. Dans son hommage, il note que la plus grande influence de Stephenson s'est faite sentir dans la direction des jeunes chercheurs de son laboratoire. Elle encourageait la persistance et la même minutie dont elle faisait preuve.[79] Stephenson refusait de co-signer un article si elle n'avait pas concrètement travaillé aux expérimentations, ainsi les articles publiés par ses collaborateurs portent largement sa marque, à défaut de son nom.[80] Les mêmes qualités seront largement reconnues à Woods.[81]

Les deux premiers articles publiés par Woods, envoyés ensemble début 1935 au *Biochemical Journal*, portent sur le métabolisme du tryptophane. Dans le premier, Woods montre que des suspensions lavées de *B. coli* dégradent quantitativement le tryptophane en indole.[82] Dans le second, il étudie la dégradation de certains dérivés de l'indole, dans le but d'identifier les produits intermédiaires de la décomposition du tryptophane.[83] Les travaux de Woods sont ainsi doublement ancrés dans le département de biochimie de Cambridge : le tryptophane a été découvert par Hopkins et Cole, et ils avaient ensuite entamé l'étude de son rôle métabolique ; et Woods utilise la technique des suspensions lavées (plutôt que des expériences de croissance en milieu de culture) qui est la marque de fabrique du laboratoire de Stephenson. Sa troisième publication s'inscrit dans la continuité des recherche de

77 Marjory Stephenson, « Biochemistry : What it is and what it does II : How microbes live or some aspects of bacterial physiology », (émission de la BBC, 9 mai 1930), DWP, C.17, p. 1.

78 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 687.

79 D.D. Woods, « Obituary Notice (Marjory Stephenson, 1885–1948) », *Biochemical Journal* 46, nº 4 (1950): 378.

80 Lettre, D.D. Woods à M. Robertson, 12 mars 1949, cité dans : Štrbáňová, *Holding Hands with Bacteria*, 59n18.

81 Woods lui rend également hommage à l'occasion de la première conférence à sa mémoire, établie par la Society of General Microbiology : D.D. Woods, « The Integration of Research on the Nutrition and Metabolism of Micro-organisms. The Inaugural Marjory Stephenson Memorial Lecture », Journal of General Microbiology 9 (1953): 151-73. « I could value no honour more highly, coupled as it is with the name of M.S. who introduced me to research and to whom I owe so much » : Lettre, Woods à H.J. Bunker, 12 juillet 1952, DWP, D.2.

82 D.D. Woods, « Indole formation by Bacterium coli. I. The breakdown of typtophan by washed suspensions of Bacterium coli », *Biochemical Journal* 29 (1935): 640-48.

83 D.D. Woods, « Indole formation by Bacterium coli. II. The action of washed suspensions of Bacterium coli on indole derivatives », *Biochemical Journal* 29 (1935): 649-55.

Stephenson et Leonard H. Stickland sur les enzymes impliquées dans les transferts d'hydrogène.[84] Woods remercie en fin d'article Hans Krebs de lui avoir appris la méthode manométrique.[85]

Krebs avait quitté l'Allemagne hiltlérienne suite à la perte de son emploi, et avait pu trouver refuge dans le laboratoire d'Hopkins à partir de l'été 1933. Ayant heureusement pu emporter son équipement, il amène une trentaine de manomètres de Warburg au laboratoire de Cambridge, et enseigne leur utilisation à ceux de ses nouveaux collègues qui veulent les tester à la place des manomètres différentiels de Barcroft, alors majoritairement utilisés sur place.[86] Krebs permet notamment à Stephenson de se former, et collabore avec elle sur l'étude des hydrogènlyases (et il apprend de son côté à travailler avec des bactéries).[87] Les expériences sont ensuite continuées par Woods, que Stephenson envoie utiliser les manomètres.[88] Krebs et Woods sont plus tard collègues à Oxford, et se tiennent mutuellement en haute estime. « Krebs formed a 'very high opinion' of Woods's ability as an investigator. As he wrote a little later in a recommendation, 'Mr. Woods has original ideas, is an absolutely reliable and painstaking worker and is very industrious. He used to spend all day and a good deal of the evening in the laboratory.' Originality, reliability, and industriousness were qualities on which Krebs placed great value, and Woods clearly measured up to his demanding standards. »[89]

Cet avis élogieux était partagé par Stephenson et Hopkins. En juin 1935, Woods répond à une annonce pour un poste aux Wellcome Physiological Research Laboratories. A la fin de l'été, il est recontacté car le poste n'a toujours pas été pourvu, et le directeur souhaite savoir s'il est toujours candidat.[90] En recommandation, Stephenson écrit alors : « His experimental

84 Pour les articles de Stephenson, je renvoie à sa bibliographie : Muriel Robertson, « Marjory Stephenson. 1885-1948 », *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society* 6, nº 18 (1949): 576.

85 D.D. Woods, « Hydrogenlyases. IV. The synthesis of formic acid by bacteria », *Biochemical Journal* 30 (1936): 527.

86 Frederic L. Holmes, *Hans Krebs. Volume II. Architect of Intermediary Metabolism, 1933-1937* (Oxford: Oxford University Press, 1993), 44. Pour une présentation plus succincte des méthodes manométriques que dans sa titanesque biographie de Krebs, voir : Frederic L. Holmes, « Manomètres, coupes minces de tissus et métabolisme intermédiaire », in *La matérialité des sciences: Savoir-faire et instruments dans les sciences de la vie*, éd. par Adele E. Clarke et Joan H. Fujimura (Le Plessis-Robinson: Synthélabo, 1996), 201-26. La traduction de l'article de Holmes est assez discutable. Pour une vision très complète du domaine du métabolisme intermédiaire, dans lequel la manométrie fut appliquée avec grand succès, voir : Frederic L. Holmes, « Intermediary Metabolism in the Early Twentieth Century », in *Integrating Scientific Disciplines*, éd. par William Bechtel (Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1986), 59-76; Frederic L. Holmes, *Hans Krebs. Volume I. The Formation of a Scientific Life, 1900-1933* (Oxford: Oxford University Press, 1991), chap. 1; Frederic L. Holmes, B*etween biology and medicine: The formation of intermediary metabolism* (Berkeley: Office for history of science and technology, University of California, 1992).

87 Holmes, *Hans Krebs. Volume II. Architect of Intermediary Metabolism, 1933-1937*, 190-92.

88 Il en fera ensuite activement la promotion : Ernest F. Gale et Paul Fildes, « Donald Devereux Woods. 1912-1964 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 11 (1965): 204.

89 Holmes, *Hans Krebs. Volume II. Architect of Intermediary Metabolism, 1933-1937*, 193.

90 Lettre, R.A. O'Brien à D.D. Woods, 23 août 1935, DWP, A.3.

work as a biochemist is good and accurate and he has published a valuable contribution in a subject which badly needed elucidation.[…] Mr Woods is an excellent research worker, resourceful, accurate and industrious, and is certain to contribute valuable results in the field of bacterial chemistry. »[91] Hopkins, quant à lui, écrit : « I have a high opinion of Mr D.D. Woods' qualifications as an investigator. […] He possesses real originality in outlook and has shown skill and resource as an experimentalist. The work he has in hand shows much promise and he has clear ideas for its development in the future. »[92]

La suite de la carrière de Woods laisse clairement penser qu'il ne souhaitait pas quitter le laboratoire de Cambridge. Il est probable que sa recherche d'emploi ait répondu à une incertitude quant à l'obtention de nouveaux financements. Woods obtient finalement une bourse d'un an du MRC, « to investigate the metabolism of the anaerobic bacteria associated with gas gangrene. »[93] Il a donc probablement refusé à la fin de l'été le poste aux Wellcome Laboratories pour lequel on le relançait. Au même moment, une autre opportunité s'ouvre pour un poste plus solide au laboratoire : avec le départ de Krebs pour Sheffield, un poste de Demonstrator devient vacant. Woods ne l'obtient pas, malgré le soutien de Krebs et Stephenson : « Marjory Stephenson expressed the view, which I strongly supported, that among the candidates to succeed me Donald Woods was by far the strongest. Both Marjory and I discussed this fully with Hopkins. He decided eventually to offer the post to Ernest Baldwin whose candidature was sponsored by Joseph Needham. Hopkins, I think, appreciated Donald Woods' ability but taking all circumstances into consideration (so he said) he preferred Baldwin. »[94,95]

Tout en terminant ses expérimentations avec Krebs et Stephenson sur les hydrogènelyases, Woods commence donc à travailler sur le sujet pour lequel le MRC le finance, et publie un an plus tard, à l'été 1936, un premier article d'une série de quatre sur le métabolisme des pathogènes anaérobies du genre *Clostridium*.[96] Là encore, Woods ne s'aventure pas en terrain

91 Lettre de recommandation, M. Stephenson (brouillon), avril 1935, DWP, A.3.

92 Lettre de recommandation, F.G. Hopkins, 15 avril 1935, DWP, A.3.

93 Lettre, D.D. Woods à R. Strom-Olsen, 27 juin 1937, DWP, A.5.

94 Il s'agit d'un souvenir donné 30 ans après l'évènement par Krebs à Paul Fildes, pour l'écriture de la notice biographique de Woods suite à sa mort précoce. Lettre, Krebs à Fildes, 9 juin 1965, HKP, J.207.

95 Ernest Baldwin (1909-1969) était un pionnier de la biochimie comparée, et un enseignant reconnu qui s'est efforcé de perpétuer la vision d'Hopkins en biochimie. Il publie en 1937 *An Introduction to Comparative Biochemistry*, un manuel basé sur ses cours à Cambridge qui sera réédité plusieurs fois, et en 1947 un manuel général, *Dynamic Aspects of Biochemistry*, lui aussi réédité, qui suscite chez de nombreux étudiants une vocation pour la biochimie.

96 D.D. Woods, « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium). V. Further experiments on the coupled reactions between pairs of amino acids induced by Cl. sporogenes », *Biochemical Journal* 30 (1936): 1934-46.

inconnu : il continue une série de recherches entamées au laboratoire par Stickland, sur les réactions couplées entre paires d'acides aminés chez *Clostridium sporogenes*.[97] Woods cherche à comprendre les relations entre la structure des acides aminés et leur métabolisme chez cette bactérie. Il cite pour la première fois un article du groupe de Paul Fildes, mais ses travaux portent sur les échanges chimiques, non sur une étude de la croissance bactérienne plus caractéristique du groupe de Fildes (voir plus bas). Les groupes de Fildes et Stephenson n'ont jamais formellement collaboré, mais il est évident que les contacts entre eux étaient fréquents et réguliers, par courrier,[98] mais aussi aux conférences et réunions, notamment de la Biochemical Society, et du fait de la proximité de Londres et Cambridge.

Alors que sa bourse du MRC atteint son terme, Woods obtient une Beit Memorial Fellowship for Medical Research (tout comme Stephenson en son temps) de 300 £ par an, à partir d'octobre 1936.[99] Elle lui permet de continuer à travailler au laboratoire de Cambridge jusqu'en 1939. Le 21 novembre 1936, Woods soutient sa thèse de doctorat, intitulée « Studies in the metabolism of bacteria », qui reprend ses quatre premières publications. Dirigée par Stephenson, la thèse est évaluée par Hopkins et Krebs.[100]

Woods poursuit ses études sur *Clostridium,* en collaboration avec Charles E. Clifton, professeur de bactériologie à Stanford, en visite au département de biochimie pour 6 mois avec une bourse Rockefeller.[101] Un premier article, soumis à l'été 1937, montre que *Clostridium tetanomorphum* décompose les acides aminés en produisant de l'hydrogène gazeux, un mode de dégradation encore inédit selon les auteurs.[102] Les mesures sont effectuées avec des manomètres de Warburg sur des suspensions lavées de bactéries, mais les auteurs incluent également quelques expériences de croissance sur bouillon de culture, probablement grâce à l'expertise bactériologique de Clifton.

La seconde publication commune, six mois plus tard, vise à étudier plus en détail ce mode de décomposition, en étudiant celle du glutamate et du pyruvate. Les résultats sont plutôt

97 En réalité, Woods remplace Stickland sur le sujet, puisque ce dernier a quitté le laboratoire de Cambridge en 1935 pour un poste au Department of Experimental Pathology and Cancer Research à l'école de médecine de l'Université de Leeds : lettre, Stickland à Woods, 27 février 1935.

98 Stephenson consultait par exemple Fildes sur les méthodes de culture des anaérobies dont il était un spécialiste. Lettre, Fildes à Stephenson, 10 janvier 1935, DWP, B.7.

99 Lettre, Beit Memorial Fellowships for Medical Research, University College Hospital Medical School, 10 juillet 1936, DWP, A.4.

100 D.D. Woods, « Studies in the metabolism of bacteria », PhD Thesis, University of Cambridge, 1936, DWP, B.11 ; lettre, Krebs à Hopkins, 2 novembre 1936, HKP, J.289 ; lettre, Krebs à Hopkins, 6 novembre 1936, HKP, J.289.

101 Rapport, D.D. Woods, « Beit Memorial Fellowships for Medical Research, Report for period October 1936 – June 1937 », 25 mai 1937, p. 1, DWP, A.4.

102 D.D. Woods et C.E. Clifton, « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium) VI. Hydrogen production and amino-acid utilization by Clostridium tetanomorphum », *Biochemical Journal* 31 (1937): 1787.

décevants, les auteurs n'ont pu détecter la formation de produits intermédiaires spécifiques qui auraient fourni des indices sur les mécanismes réactionnels à l'œuvre chez cette bactérie.[103] En 1938, Woods démontre que la réduction de nitrate en ammoniac, qui n'avait été identifiée que chez quelques organismes, est en réalité opérée par des espèces communes comme *Clostridium welchii*, un germe anaérobie très présent dans le sol. La présence de cette réaction dans la nature serait donc plus générale que supposé auparavant.[104] Il termine cette série sur les anaérobies avec des expériences en 1939 (publiées en 1942) montrant que *C. welchii* et *C. tetanomorphum* dégradent les acides aminés de la même manière.

Woods avait continué à chercher un emploi au cours de sa Beit Fellowship. Il est difficile de savoir s'il était motivé par l'obtention d'un poste fixe en dehors de Cambridge, ou s'il s'agissait de mesures préventives au cas où ses bourses de recherche ne seraient pas renouvelées. En 1937, il candidate pour la direction du département de biochimie d'un nouvel hôpital psychiatrique à proximité de Londres, le Runwell Hospital, et est sélectionné pour un entretien.[105]

À cette occasion, on peut voir à travers de nouvelles lettres de recommandation que les éloges de Hopkins et Stephenson se sont accentués : pour le premier, « his qualities as an investigator are much above the average, involving an original and critical outlook, much enterprise and industry, together with exceptional skill as an experimentalist. »[106] Quant à Stephenson, décrivant son association avec Woods, elle écrit : « His capacity as an original investigator is very high ; he attacks a problem in an able and methodical manner, and shows great ingenuity in planning and carrying out the work. He is remarkably accurate and careful, and extremely critical : I know of no one less likely to fall into experimental snags. […] He is of great assistance in advising and training less advanced workers, and his critical advice is sought by all members of the Department. I myself profit by it very frequently. »[107] Les louanges montrent aussi en creux la nécessité d'obtenir des postes pour les nombreux jeunes travailleurs du laboratoire de Cambridge, qui ne peuvent y rester éternellement.

En avril 1939, Woods abandonne formellement sa Beit Fellowship, pour aller intégrer l'Unité

103 D.D. Woods et C.E. Clifton, « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium) VII. The decomposition of pyruvate and l-(+)glutamate by Clostridium tetanomorphum », *Biochemical Journal* 32 (1938): 355.

104 D.D. Woods, « The reduction of nitrate to ammonia by Clostridium welchii », *Biochemical Journal* 32 (1938): 2011-12.

105 Lettre, D.D. Woods à R. Strom-Olsen, 5 juillet 1937, DWP, A.5.

106 Lettre de recommandation, F.G. Hopkins, 22 juin 1937, DWP, A.5.

107 Lettre de recommandation, M. Stephenson, 25 juin 1937, DWP, A.5.

MRC de Paul Fildes à Londres, après que ce dernier lui ait offert un poste.[108] Moins d'un an plus tard, il publie le travail majeur de sa carrière. Afin de comprendre le contexte spécifique dans lequel arrive Woods, je décris tout d'abord l'origine et les recherches du groupe de Fildes dans les années 1930.

3. Entre biochimie et bactériologie médicale : le groupe de Fildes

Le laboratoire de diagnostic se généralise au début du XXe siècle dans les hôpitaux et les écoles de médecine. Les diagnostics de routine sont une source majeure de financement pour les bactériologistes, et les orientent vers certains problèmes spécifiques, notamment l'élaboration de milieux de cultures *in vitro* pour les pathogènes. Les besoins nutritionnels des bactéries deviennent également un outil de diagnostic différentiel, parallèlement aux tests sérologiques, après la Première Guerre. Selon l'interprétation de Kohler,[109] le rôle de service des bactériologistes limite l'étendue des problèmes de physiologie bactérienne auxquels ils peuvent s'intéresser : la variabilité et l'adaptation par exemple sont en général plutôt des obstacles pour élaborer des routines de diagnostic efficaces que des problèmes à explorer. Dans les années 1910, le poids croissant de ces routines dans les laboratoires hospitaliers laisse moins de temps pour la recherche, qui est majoritairement orientée vers la découverte de nouveaux pathogènes, méthodes de diagnostics ou milieux de culture. Les recherches sur les méthodes de groupage sérologique suscitent un intérêt croissant dans les années 1920 et 1930. « In contrast, bacterial physiology and nutrition were marginal and occasional activities in these decades. Interest rose and fell with scientific fashion. There was a burst of interest in bacterial nutrition in the early 1920s, for example, which reflected the postwar enthusiasm about vitamins, and the hope that bacterial systems might yield discoveries more cheaply and quickly than animal experiments. »[110]

Paul Gordon Fildes, né à Londres en 1882, fait ses études au Winchester College, puis à Cambridge, notamment avec Walter Fletcher et Joseph Barcroft, mais n'obtient pas de bons résultats. Quittant Cambridge en 1904, il décide d'étudier la médecine au London Hospital

108 Rapport, D.D. Woods, « Beit Memorial Fellowships for Medical Research, Report for period June 1938 – April 1939 », 28 mai 1939, p. 1, DWP, A.4.

109 Robert E. Kohler, « Bacterial Physiology: The Medical Context », *Bulletin of the History of Medicine* 59, n° 1 (1985): 54-74. Là encore, les pages qui suivent sont largement inspirées de cette étude de Kohler. Je développe ensuite plus en détail les méthodes, travaux et résultats du groupe de Fildes.

110 Ibid., 56.

Medical College, un hôpital dominé par les cliniciens, mais où trois spécialistes en anatomie, physiologie et bactériologie viennent d'être nommés. Attiré par la recherche médicale, Fildes débute en physiologie avec Leonard Hill, puis à partir de 1907 étudie la bactériologie avec William Bulloch, un personnage plutôt excentrique, peu apprécié des cliniciens et isolé au sein de l'hôpital. Il devient assistant de Bulloch, puis entame en 1909 une collaboration fructueuse avec James McIntosh, qui avait suivi le cours de bactériologie de l'Institut Pasteur et travaillé sur la syphilis dans le laboratoire d'Élie Metchnikoff. Leur premier article commun, en 1910, porte sur l'utilisation du Salvarsan, tout juste découvert par Paul Ehrlich et ses collaborateurs. Bulloch faisait partie du réseau de personnes à qui Ehrlich envoyait du Salvarsan, et le transmettait à McIntosh et Fildes pour les essais – non sans certaines difficultés institutionnelles et de fortes controverses autour de la nouvelle chimiothérapie. La plupart des 22 publications de Fildes entre 1909 et 1914 concernent la syphilis, toutes en collaboration avec McIntosh, dont une monographie sur le sujet en 1911. Les articles portent sur la réaction de Wassermann, le stade avancé de la syphilis, le traitement au Salvarsan et ses effets toxiques, et le Neosalvarsan.[111]

Fildes débute ainsi sa carrière « among a group of self-conscious medical reformers, insulated from the usual attractions of medical bacteriology, and exposed to novel ideas about bacterial physiology peculiar to the London Hospital group. »[112] Ses premiers travaux « reveal an active, ambitious clinical scientist, working on the fringes of the new Continental experimental pathology. It was not exactly 'classical' medical bacteriology, but there is no hint as yet of Fildes's later biochemical interests. His mentors may have seemed radical in their milieu, but they were by no means a biological or biochemical avant garde. »[113]

La survenue de la Première Guerre Mondiale induit logiquement une inflexion de sa carrière. La guerre fait surgir un ensemble de problèmes nouveaux et urgents pour les bactériologistes. Les tranchées génèrent syphilis, tuberculose, diarrhée, méningite, gangrène gazeuse et tétanos dans des proportions terrifiantes. Les bactéries anaérobies qui infectent les blessures profondes constituent un problème particulièrement important. Les connaissances à leur sujet sont très limitées, et elles sont extrêmement difficiles à cultiver, à cause de leur sensibilité à l'oxygène et de leurs besoins nutritionnels complexes. McIntosh et Fildes réussissent à développer un outil adapté à la culture des anaérobies qui sera très utilisé, le

111 G.P. Gladstone, B.C.J.G. Knight, et G. Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 19 (1973): 318-23, 343-44.

112 Kohler, « Bacterial Physiology », 57.

113 Ibid., 58.

« pot anaérobique (*anaerobic jar*) de McIntosh et Fildes ».[114] Fildes prend un poste début 1915 au Haslar Naval Hospital, où il ouvre un laboratoire avec le soutien du MRC créé récemment, un contact qui lui sera particulièrement utile par la suite. Fildes publie 27 articles entre 1915 et 1919, essentiellement en collaboration, avec McIntosh et d'autres. La syphilis reste le sujet principal, accompagnée de la méningite cérébro-spinale, la fièvre typhoïde, le traitement des blessures, et la culture et classification des bactéries anaérobies.[115]

Il réintègre l'hôpital de Londres en 1919 sous William Bulloch, salarié à mi-temps par le MRC en tant que chercheur externe. La grippe espagnole fait des ravages, et l'incapacité des bactériologistes à désigner clairement un facteur causal bactérien induit un changement d'opinion général vers la théorie virale. Fildes et McIntosh, trouvant le retournement trop soudain, défendent encore *Bacillus influenzae* comme agent causal. La bactérie est en effet fréquemment isolée dans les poumons des patients mourants.[116] « Fildes quixotic defense of the true bacteriological faith effectively cut him off from the rapidly developing field of virology, which was then attracting many of the best 'classical' bacteriologists. Rejecting the new mainstream, Fildes was free to develop older, less fashionable byways of bacterial physiology. »[117] Entre 1920 et 1924, il publie (seul) cinq articles sur *B. influenzae*, cherchant à identifier ses besoins nutritionnels et leurs liens avec la classification de ce groupe de bactéries. Il entre en désaccord à ce sujet avec le bactériologiste américain Oswald Avery, et le débat tournera en sa défaveur.[118] Il publie dans cette période d'autres articles sur la syphilis, la grippe, et une amélioration de son « pot anaérobique » avec McIntosh. En 1920, Fildes crée avec ce dernier et deux autres collègues le *British Journal of Experimental Pathology*, afin d'accueillir les nombreuses recherches expérimentales en bactériologie que la guerre a suscitées, et qui sont difficilement publiées dans les journaux médicaux. Le journal aura du succès et Fildes y maintiendra une forte influence jusqu'à la fin de sa carrière.[119]

Fildes entame alors un travail sur le bacille du tétanos qui fait sa réputation parmi les

114 G.P. Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », *Journal of General Microbiology* 70, nº 1 (1972): 3.

115 Kohler, « Bacterial Physiology », 58; Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 325-27, 343-44.

116 Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », 4.

117 Kohler, « Bacterial Physiology », 59.

118 Sur la trajectoire d'Avery, voir : Olga Amsterdamska, « From Pneumonia to DNA: The Research Career of Oswald T. Avery », *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 24, nº 1 (1993): 1-40.

119 Kohler, « Bacterial Physiology », 58-59; Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 327-29, 344.

bactériologistes médicaux. Suite à ses recherches sur les anaérobies, il élabore une méthode pour isoler des souches de bactéries de la flore contenue dans les blessures profondes, un problème technique qui n'avait pas encore été surmonté. Cela lui permet d'identifier rapidement 75 souches de *Bacillus tetani*, et de les classifier selon leur groupe sérologique, leur morphologie et leurs besoins nutritionnels. Il publie une douzaine d'articles sur cette bactérie entre 1925 et 1931, et se penche notamment à partir de 1927 sur le mécanisme controversé de la germination des spores. Fildes se positionne selon une orientation très biochimique : il démontre qu'au-delà d'un certain potentiel de réduction du milieu, la germination de *B. tetani* ne s'effectue pas. Il s'investit dans l'apprentissage de méthodes physico-chimiques, mais a besoin d'un collaborateur spécialisé, et se voit recommander un jeune chimiste de l'University College de Londres, Bert Cyril James Gabriel Knight, pour qui il obtient une bourse de recherche du MRC. La collaboration fonctionne très bien, et Knight développe de nouvelles techniques de mesure avec l'électrode de verre, mais ils arrêtent pourtant abruptement ce type de recherches sur la germination dès 1930.[120]

Fildes édite entre 1930 et 1931 un monumental *System of Bacteriology in Relation to Medicine*, en neuf volumes, qui regroupe des contributions de spécialistes dans chaque branche de la bactériologie médicale. Il y écrit quelques chapitres en collaboration (*B. tetani*, microscopie, milieux de culture, culture anaérobie, pH, etc.). Il ne publie rien en 1932.[121] Cette période correspond à une réorientation des recherches de Fildes. Les techniques chimiques utilisées dans le travail sur *B. tetani* sont très efficaces *in vitro*, mais inutiles *in vivo*, et la culture de pathogènes *in vitro* est difficile. Déterminer précisément la croissance bactérienne nécessite de cultiver les bactéries dans des milieux bien définis, mais les besoins nutritionnels des pathogènes sont particulièrement complexes et peu connus. Fildes et Knight se retrouvent dans l'obligation de réaliser ce travail préliminaire sur les milieux de culture, avant de pouvoir passer aux méthodes chimiques. « This proved to be a bigger task than they had expected, and also a much more interesting one. By 1933 they were working full time on bacterial nutrition. What had begun as routine preliminary to a study of germination had become a complete program of research in bacterial physiology. […] Investment in new laboratory technologies, an expert biochemist as partner, appreciation by a constituency of biochemists, recognition of opportunities in a fashionable discipline – all these drew Fildes on to become, in part, a biochemist. […] At each step, Fildes's choices were guided by his

120 Kohler, « Bacterial Physiology », 60-61; Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 329-30, 44-45.

121 Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 345 ; Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », 11. Voir le second article pour quelques commentaires bibliographiques.

belief that chemistry was vital for progress and reform in pathology and medicine. »[122]

Le champ de la nutrition bactérienne connaît une renaissance rapide au début des années 1930, après une décennie de stagnation. Fildes et Knight se positionnent à l'avant-garde de ce renouveau, dans une perspective programmatique. Mais la réalisation de ces ambitions, dans un domaine devenant rapidement compétitif, implique une équipe de recherche et un soutien financier substantiel. Fildes avait monté une équipe (un chimiste, G. Maxwell Richardson, un bactériologiste, Gareth P. Gladstone) à partir de ressources dispersées et peu pérennes. En avril 1933, il propose au MRC un projet d'Unité permanente, aidé en cela par son siège au Bacteriological Committee de l'institution. Le soutien de Fletcher lui est acquis, ce dernier essayant sans succès depuis une décennie de rapprocher biochimistes et bactériologistes. La place manque au London Hospital ou au National Institute for Medical Research. Le Middlesex Hospital, où McIntosh est à la tête du Bland Sutton Institute of Pathology depuis 1920, semble plus prometteur. Ce dernier donne son soutien, ainsi que le chimiste clinicien Edward C. Dodds qui y dirige une équipe. Le MRC ne souhaite pas financer l'unité par ses seuls moyens, et veut que Fildes obtienne des fonds privés. Edward Mellanby, le successeur de Fletcher (décédé soudainement dans l'année), obtient une bourse de cinq ans du Halley Stewart Trust pour B.C.J.G. Knight. Des divergences surgissent entre Mellanby et Fildes, le premier souhaitant une équipe permanente réduite et un flot de recrues temporaires à former, dans le but de créer une communauté de chercheurs, le second voulant prioritairement produire vite des travaux de qualité. L'obtention d'un second financement privé pour cinq ans, par le fonds Leverhulme, pour Gladstone et Richardson,[123] apaise la discorde. L'unité MRC de Chimie Bactérienne est créée en 1934 au Middlesex Hospital.[124]

Début 1933, Fildes et Knight font une entrée publique résolue dans le champ de la nutrition bactérienne, après plusieurs années de travail. Je développe ici les méthodes, résultats et discussions de leur article fondateur, qui pose le schéma de la suite du travail de l'Unité. Ils présentent le 18 février à la Physiological Society une communication sur un facteur de croissance essentiel (*essential growth factor*) pour la bactérie anaérobie *B. sporogenes*.[125] Un mois plus tard, ils envoient pour publication une présentation plus détaillée de leurs travaux,

122 Kohler, « Bacterial Physiology », 62.

123 « Research in Bacterial Chemistry », *The Lancet* 223, nº 5783 (1934): 1405.

124 Kohler, « Bacterial Physiology », 63-65.

125 B.C.J.G. Knight et P. Fildes, « An essential growth factor for the anaerobe B. sporogenes », *Journal of Physiology* 78, nº Suppl. (1933): 6P-8P.

cette fois en mentionnant directement le mot de « vitamine » (qui n'était pas utilisé dans leur communication). Ils utilisent alternativement les termes de *sporogenes factor* ou *sporogenes vitamin :* « This sporogenes factor we look upon as a vitamin, using this expression in the sense in which it is used in animal physiology. »[126]

La méthode à laquelle ils sont arrivés est la suivante : il s'agit d'élaborer un milieu de culture minimal, sur lequel la bactérie étudiée ne peut croître, à moins d'y ajouter une source nutritive externe. Si la source externe déclenche effectivement la croissance, alors elle contient nécessairement un ou des facteurs indispensables qui manquent dans le milieu purifié. Elle est soumise à des fractionnements chimiques successifs, et chaque fraction est testée pour son activité sur la croissance. On sépare ainsi pas à pas les fractions inactives des fractions actives. Quand une fraction active est suffisamment concentrée, il devient possible d'utiliser des tests chimiques pour déduire certaines caractéristiques (acide, base, etc.) attribuables au composé responsable de l'activité. L'objectif final est évidemment la caractérisation du facteur de croissance purifié.

Knight et Fildes soulignent avec insistance que, la vitamine étant active à de très faibles concentrations, de solides précautions doivent être prises pour éviter toute contamination de la culture bactérienne qui pourrait fausser les résultats : « Owing to the presence of this substance in organic matter generally (for instance, cotton-wool) in sufficient amount to interfere with the tests, it is essential to avoid inadvertent contamination with it. […] We emphasize that the sporogenes vitamin is a substance which makes the difference between no growth and growth ; it is not a mere stimulant of a feebler growth which can take place without it. The growth is proportional to the amount of vitamin added up to the point of 'full growth'. »[127] Ainsi, les produits chimiques introduits dans le milieu doivent être de la meilleure qualité, les instruments soigneusement nettoyés, etc. L'incubation se fait dans le pot anaérobie de McIntosh et Fildes (version électrique améliorée), et la croissance est observée simplement de manière qualitative, en jugeant visuellement de l'opacité de la suspension.[128]

Les précautions que les auteurs déclinent, entremêlées à leurs conclusions sur les propriétés de la vitamine bactérienne, reflètent bien sûr la version consolidée d'un processus de recherche bien moins clair. La lente maturation de ce processus est inaccessible en l'absence

126 B.C.J.G. Knight et P. Fildes, « A vitamin necessary for the growth of B. sporogenes: its relation to auxin and other growth factors », *British Journal of Experimental Pathology* 78, nº 2 (1933): 112.

127 Ibid., 114.

128 Dans le chapitre 2 sont présentés les travaux de chercheurs en nutrition bactérienne aux États-Unis, qui développaient de leur côté des méthodes quantitatives de mesure de la croissance bactérienne (le principe de base étant similaire).

d'archives détaillées, mais pour une idée concrète du temps qu'il a fallu y consacrer, il suffit de prendre en compte le fait que Knight n'a pas publié d'article de recherche depuis 1930,[129] et Fildes n'a rien publié en 1932. L'élaboration progressive de leurs milieux de culture purifiés et des méthodes attenantes a pris plus de deux ans.[130]

Knight et Fildes indiquent que de nombreuses sources nutritives externes peuvent induire la croissance de *B. sporogenes*. Ils choisissent par simplicité d'utiliser la levure boulangère. À la fin du processus de fractionnements successifs, ils constatent une similitude entre les propriétés chimiques de leur fraction active la plus concentrée, contenant le *sporogenes factor*, et celles de l'auxine, une phytohormone identifiée au début des années 1920.[131] Observant ensuite que certaines bactéries croissent sur des milieux de culture très pauvres, ils se demandent si cela provient de la capacité à se développer en l'absence de la vitamine, ou bien de la synthétiser. Ils arrivent à la seconde conclusion, après avoir cultivé certaines bactéries et moisissures sur des milieux très pauvres et testé leur activité (positive) pour la *sporogenes vitamin*.[132]

Knight et Fildes terminent par une discussion commençant par une section intitulée « The Vitamin Conception in Microbiology » : « The idea that bacteria, especially those of medical interest, require for their growth vitamins or 'accessory growth factors' has been advanced for some years, and some authors have claimed to have proved the necessity for this requirement. »[133] Ils critiquent fermement le travail de certains auteurs, et il est implicite que Knight et Fildes mettent le leur au-dessus de ce qui a déjà été produit sur le sujet. Dans la suite de la discussion, ils indiquent que les effets physiologiques du *sporogenes factor* et de l'auxine semblent différents, qu'il est très improbable que leur facteur soit spécifique de la bactérie utilisée, et que le *sporogenes factor* est également proche d'un composé identifié par Roger J. Williams chez la levure (chapitre suivant). La conclusion appelle à des études comparatives : « we think it not unlikely that auxin and the sporogenes vitamin, if not identical, are members of a related group of substances, essential for the growth of bacteria, yeasts, moulds and plants. »[134]

Une fois les principes et méthodes de base établis, la suite allait relativement d'elle-même.

129 Il contribue avec Fildes à une série d'articles de synthèse du *System of Bacteriology*.

130 Knight et Fildes, « A vitamin necessary for the growth of B. sporogenes », 113.

131 Sur l'auxine, voir : Nicolas Rasmussen, « Plant Hormones in War and Peace: Science, Industry and Government in the Development of Herbicides in 1940s America », Isis 92 (2001): 291-305.

132 Knight et Fildes, « A vitamin necessary for the growth of B. sporogenes », 114-20.

133 Ibid., 120-21.

134 Ibid., 123.

Comme l'écrit Kohler : « Such routines were ideal for a permanent research team : once established, they could be applied to one group of bacteria after another, and interesting and novel results were bound to turn up. They did. […] There was not the variety of problems studied that was characteristic of Stephenson's group. […] [Fildes] pursued one problem relentlessly, and the steady output of results enabled him to make his mark in a highly competitive field. »[135]

Dans les mois qui suivent, Fildes et ses collaborateurs se penchent sur les besoins nutritionnels de *Bacillus typhosus*, montrant la nécessité d'un apport en tryptophane et *sporogenes factor*,[136] puis sur les besoins d'une série de pathogènes (*B. botulinus*, *B. tetani*, *B. anthracis*, etc.), notant que les preuves s'accumulent sur le caractère essentiel du tryptophane aussi bien chez les bactéries que les animaux.[137] Le groupe ne publie rien en 1934, l'année où l'Unité MRC est établie, à l'exception d'une rare conférence théorique de Fildes.[138] Les publications reprennent avec un ensemble de résultats accumulés présentés dans le numéro de juin 1935 du *British Journal of Experimental Pathology*, qui accueille la plupart des travaux de l'équipe. Fildes continue sur le tryptophane et le *sporogenes factor*, tous deux essentiels à la croissance de *B. botulinus*.[139] Knight inaugure les recherches sur un autre pathogène, *Staphylococcus aureus*. Il démontre que cette bactérie a besoin d'un facteur de croissance (*essential staphylococcus factor*), présent dans la levure, et différent du *sporogenes factor.*[140] Il souligne que les facteurs de croissance, malgré l'attribution d'un nom selon la bactérie étudiée, ne sont pas spécifiques : « these and other essential growth factors are not to be looked upon as factors necessary for the growth of special organisms in particular nutritional states, but are factors which play a part, either as an addition to the nutrient or as self-synthesized products, in the metabolism of many bacteria, if not of other forms of life. »[141]

Fildes et Richardson étudient les besoins en acides aminés de *C. sporogenes.*[142] Ils en tirent

135 Kohler, « Bacterial Physiology », 66.

136 P. Fildes, G.P. Gladstone, et B.C.J.G. Knight, « The nitrogen and vitamin requirements of B. typhosus », *British Journal of Experimental Pathology* 14, nº 3 (1933): 189-96.

137 P. Fildes et B.C.J.G. Knight, « Tryptophane and the growth of bacteria », *British Journal of Experimental Pathology* 14, nº 5 (1933): 343.

138 P. Fildes, « Some Medical and other Aspects of Bacterial Chemistry », *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 28, nº 1 (1934): 79-90.

139 P. Fildes, « The tryptophan and "sporogenes vitamin" requirements of B. botulinus », *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 309-14.

140 B.C.J.G. Knight, « An essential growth factor for Staphylococcus aureus », *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 315-26.

141 Ibid., 325.

142 P. Fildes et G.M. Richardson, « The amino-acids necessary for the growth of Cl. sporogenes », *British*

plusieurs conclusions d'ordre méthodologique, en insistant sur les nouveautés expérimentales nécessaires pour ce type d'études : « It cannot be stressed too much that unprecedented purity of organic nutrients and real cleanliness are of primary importance to these studies, in which no nutrient is considered to be indispensable until growth has consistently failed without it. »[143] Afin de tester les acides aminés pour une activité de facteur de croissance, donc à des concentrations extrêmement faibles, il est nécessaire d'utiliser des acides aminés synthétiques très purs, et les auteurs souhaiteraient qu'il soit plus facile de s'en procurer.[144] Ils concluent enfin au caractère indispensable de plusieurs acides aminés pour *C. sporogenes* : « We use the term 'indispensable' to mean that no growth of the particular strain we have used will take place in the absence of any one of them. We argue that the necessity for these amino-acids is due to the fact that they contain special chemical groupings which are required for the synthesis of the microbic protoplasm, but which cannot be synthesized by the bacteria themselves. »[145] Ils indiquent également que les comparaisons entre les besoins nutritifs des bactéries et des animaux deviendront peut-être fréquentes, et soulignent quelques différences méthodologiques entre les deux domaines d'étude.[146] Le dernier article de la série examine le rôle du dioxyde de carbone comme prérequis de croissance pour plusieurs bactéries, dont des bactéries non pathogènes (*B. coli, B. subtilis*).[147]

En 1936, Bert Knight produit une monographie publiée par le MRC, *Bacterial Nutrition: Material for a Comparative Physiology of Bacteria*.[148] Il synthétise les connaissances en nutrition bactérienne sous la forme d'une nouvelle classification évolutionniste des bactéries en fonction de leurs besoins nutritifs. Le travail de systématisation est présenté comme le fruit d'une discussion continue menée avec Fildes.[149,150]

Journal of Experimental Pathology 16, nº 3 (1935): 326-35.

143 Ibid., 327.

144 Ibid., 330.

145 Ibid., 333.

146 Ibid., 334.

147 G.P. Gladstone, P. Fildes, et G.M. Richardson, « Carbon dioxide as an essential factor in the growth of bacteria », *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 335-48.

148 B.C.J.G. Knight, *Bacterial Nutrition. Material for a Comparative Physiology of Bacteria*, Special Report Series 210 (London: His Majesty's Stationery Office, 1936).

149 Ibid., 175.

150 J'ai fait le choix de traiter plus en détail les aspects pratiques et expérimentaux de l'école de Fildes que les aspects théoriques sur l'évolution et la phylogénie des bactéries, qui sont moins importants ici pour la compréhension de la trajectoire qui mène à la théorie des antimétabolites. Ces aspects théoriques ont intérêt à être examinés en relation avec les autres conceptions des années 1920 et 1930 sur la variation, la pathogénicité (etc.), ce qui sera fait dans une étude ultérieure plus globale sur la biochimie et la nutrition bactériennes à l'époque. En attendant, je renvoie le lecteur aux pages que Kohler a consacrées à la théorie sous-jacente dans la recherche de Fildes : Kohler, « Bacterial Physiology », 67-70.

L'identification par Knight d'un facteur de croissance du staphylocoque doré entraîne une série de recherches sur cette bactérie (huit autres publications jusqu'en 1938). L'équipe décrit un milieu de culture pour la croissance aérobie de la bactérie où tous les composants sont connus, sauf le *staphylococcus factor*. Pour la croissance anaérobie, un second facteur reste inconnu, qu'ils nomment « facteur III ». Les auteurs renvoient encore à leur méthode de culture « rigide » décrite dès 1933.[151] Une petite amélioration technique avait été proposée quelques mois avant.[152] L'année 1936 voit apparaître des publications dans le *Biochemical Journal*. En effet, « vitamines, coenzymes and metabolic pathways were big scientific news in the late 1930s, and Fildes found himself producing for an audience of biochemists. »[153] G.M. Richardson identifie dans le mois qui suit le « facteur III » comme étant l'uracile. Il suggère qu'un nucléotide dérivé de l'uracile joue peut-être un rôle important dans le métabolisme bactérien, et que l'uracile est probablement plus largement distribué dans la nature que précédemment supposé.[154] Début 1937, Knight effectue une percée importante en parvenant à cultiver le staphylocoque doré sur un milieu synthétique où tous les composants sont connus : le *staphylococcus factor* correspondait en réalité à deux facteurs, l'aneurine (ou thiamine, vitamine B1) et l'acide nicotinique.[155] Fildes, Richardson et Gladstone précisent quant à eux les besoins en soufre et azote de la bactérie.[156]

Richardson quitte l'Unité MRC en 1937, remplacé par le chimiste Henry McIlwain (chapitre 3), et le biochimiste George Mason Hills rejoint également l'équipe. Ce dernier étudie les effets métaboliques de l'aneurine sur *S. aureus*, avec des méthodes manométriques.[157] En effet, maintenant que des composés chimiques de structures connues sont identifiés comme étant des facteurs de croissance, la porte est ouverte à l'étude précise de leur fonction dans le métabolisme bactérien.[158] Knight collabore avec l'autre recrue, McIlwain, sur une étude des dérivés de l'aneurine et du nicotinamide chez *S. aureus*. Knight a montré que les cultures

151 P. Fildes, G.M. Richardson, et B.C.J.G. Knight, « A nutrient mixture suitable for the growth of Staphylococcus aureus », *British Journal of Experimental Pathology* 17, nº 6 (1936): 481-84.

152 B.C.J.G. Knight et P. Fildes, « A Filter of Pyrex Glass and Stainless Steel for Use with Seitz Filter-Pads », *Biochemical Journal* 30, nº 7 (1936): 1138-39.

153 Kohler, « Bacterial Physiology », 66.

154 G.M. Richardson, « The Nutrition of Staphylococcus Aureus. Necessity for Uracil in Anaerobic Growth », *Biochemical Journal* 30, nº 12 (1936): 2184-90.

155 B.C.J.G. Knight, « The Nutrition of Staphylococcus Aureus: Nicotinic Acid and Vitamin B1 », *Biochemical Journal* 31, nº 5 (1937): 731-37. Voir chapitre suivant sur l'acide nicotinique et la vitamine B1.

156 P. Fildes et G.M. Richardson, « The nutrition of Staphylococcus aureus: sulphur Requirements », *British Journal of Experimental Pathology* 18, nº 4 (1937): 292-304; G.P. Gladstone, « The nutrition of Staphylococcus aureus: nitrogen requirements », *British Journal of Experimental Pathology* 18, nº 4 (1937): 322-33.

157 G.M. Hills, « Aneurin (Vitamin B1) and Pyruvate Metabolism by Staphylococcus Aureus », *Biochemical Journal* 32, nº 2 (1938): 383-91.

158 P. Fildes, « The growth of proteus on ammonium lactate plus nicotinic acid », *British Journal of Experimental Pathology* 19, nº 4 (1938): 239-44.

croissent même si on leur fournit la molécule d'aneurine scindée en ses deux parties.[159] Il a également testé une petite série de dérivés, montrant que certains composés substitués pourtant très similaires perdent leur activité vitaminique. L'étude de dérivés est approfondie avec McIlwain, à la recherche des modifications structurales induisant une perte ou une conservation de l'activité de la vitamine.[160] Ils doivent donc éviter précautionneusement que des résidus du facteur de croissance contaminent les solutions de dérivés. À cause de ce risque, l'absence de croissance constitue bien une preuve directe de l'absence d'activité du composé testé, mais avant d'interpréter une croissance seulement diminuée, il faut vérifier qu'elle n'est pas causée par une impureté résiduelle.[161]

L'utilisation de produits chimiques de synthèse passe par un réseau d'échange pour se procurer les produits voulus quand ils ne sont pas synthétisés au laboratoire : d'abord les collègues chimistes Bergel, Todd et Clemo au Royaume-Uni ; André Lwoff en France, qui fait transiter du continent des produits de l'I.G. Farbenindustrie ou de Hoffmann-La Roche ; aux États-Unis, E.R. Buchman du CalTech, ou Merck qui fournit l'aneurine synthétique (chapitre 2). Étudiant le rapport structure-activité des dérivés, Knight et McIlwain veulent identifier les *essential substituents*, les groupes chimiques essentiels nécessaires pour qu'un composé présente l'activité physiologique de la vitamine. Ils concluent que l'aneurine et le nicotinamide sont très spécifiques pour la croissance du staphylocoque : « Only very limited departures from these structures are permissible if growth activity is to be maintained. A comparison with similar observations made upon other types of organisms, in particular certain fungi and unicellular protista, suggests an underlying biochemical unity. »[162]

C'était la dernière étude de Knight sur le staphylocoque. En 1938, il obtient son doctorat de sciences à l'Université de Londres en reconnaissance de ses travaux sur la nutrition bactérienne, et prend un poste de biochimiste au département des sérums du Lister Institute, où il travaille sur leur production ainsi que sur celle de toxines bactériennes.[163] Son remplaçant dans l'Unité sera Donald Woods, qui transite ainsi du groupe pionnier de Stephenson dans l'étude de la biochimie bactérienne, vers le programme de Fildes centré sur la nutrition développé avec constance depuis près de 10 ans. Fildes connaissait Stephenson et

159 B.C.J.G. Knight, « The Nutrition of Staphylococcus Aureus. The Activities of Nicotinamide, Aneurin (Vitamin B1) and Related Compounds », *Biochemical Journal* 31, nº 6 (1937): 966-73.

160 B.C.J.G. Knight et H. McIlwain, « The Specificity of Aneurin and Nicotinamide in the Growth of Staph. Aureus », *Biochemical Journal* 32, nº 7 (1938): 1241-51.

161 Ibid., 1242.

162 Ibid., 1250. Sur la notion d'unité biochimique, voir chapitre 2.

163 L.J. Zatman, « Obituary: B.C.J.G. Knight, 1904-1981 », *Journal of General Microbiology* 129 (1983): 1264.

ses travaux depuis la fin des années 1920,[164] et Woods avait échangé avec Fildes au sujet du tryptophane que tous deux ont étudié à la même période. Woods arrive en avril 1939, et se voit bientôt confier le problème de l'élucidation du mode d'action des sulfamides antibactériens. La biochimie et la nutrition bactérienne croisent ainsi la chimiothérapie. Avant d'en venir au traitement de ce problème par Woods et à ses conséquences, je présente brièvement la découverte et l'introduction en médecine des sulfamides.

II. Une approche rationnelle de la chimiothérapie

1. Les sulfamides antibactériens

L'histoire des sulfamides antibactériens est désormais bien connue, le livre de l'historien John Lesch étant la référence en la matière.[165] L'ouvrage de Daniel Bovet, acteur de cette histoire, est également très informatif.[166] Cette section se base sur ces travaux, afin de rappeler les principales étapes de la découverte et de l'introduction en clinique des sulfamides.

Pour John Lesch, les sulfamides (*sulfa drugs*) sont un point de pivot de l'histoire de la médecine au XXe siècle. « They are at once the culminating event of the first major phase of the industrialization of pharmaceutical innovation, and the initial event of the second great phase of that process, the therapeutic revolution that continues in our time. »[167] La première phase correspond à la montée en puissance de l'industrie chimique de synthèse, et en particulier à l'industrialisation de l'invention qui s'y déroule entre 1880 et 1914.[168] Dès les années 1870, les colorants de synthèse, produits chimiques dérivés des goudrons, sont utilisés en biologie pour la coloration des tissus et cellules. Dans les années 1880, on réalise que certains de ces composés possèdent des propriétés médicinales, notamment fébrifuges et antalgiques. C'est le point de départ de la diversification des industries chimiques des

164 Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », 5.

165 Lesch, *The First Miracle Drugs*.

166 Daniel Bovet, *Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides* (Paris: Payot, 1988).

167 Lesch, *The First Miracle Drugs*, 5.

168 Sur le développement de l'industrie chimique au XIXe siècle : Anthony S. Travis, *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe* (Bethlehem, PA: Lehigh University Press, 1993); Ernst Homburg, Anthony S. Travis, et Harm G. Schröter, *The Chemical Industry in Europe, 1850-1914. Industrial Growth, Pollution and Professionalization* (Dordrecht: Kluwer, 1998). Pour le XXe siècle : Anthony S. Travis et al., *Determinants in the Evolution of the European Chemical Industry, 1900-1939: New Technologies, Political Frameworks, Markets and Companies* (Dordrecht: Kluwer, 1998); John E. Lesch, éd., *The German Chemical Industry in the Twentieth Century* (Dordrecht: Kluwer, 2000).

colorants vers le domaine pharmaceutique, notamment à la suite de l'introduction en médecine de la phénacétine par Bayer en 1887. En parallèle, l'émergence de la bactériologie bouleverse radicalement l'étiologie de nombreuses maladies, désormais associées à des micro-organismes spécifiques infectant leur hôte.

La chimiothérapie est la résultante de ces deux mouvements. Le terme est utilisé pour la première fois en 1906 par Paul Ehrlich, pour signifier la destruction de micro-organismes pathogènes chez l'hôte humain ou animal par le moyen de composés chimiques introduits dans l'organisme. Il en devient le promoteur le plus reconnu après la découverte du Salvarsan.[169] Le programme d'Ehrlich est incorporé au cours des années 1910 dans la recherche pharmaceutique allemande, débouchant sur de nouveaux agents thérapeutiques comme les barbituriques, les anesthésiques locaux (Novocaïne), ou la Germanine (Bayer 205) contre la maladie du sommeil. La chimiothérapie génère alors un optimisme majeur, qui s'évanouit dans les décennies suivantes face au manque de retombées concrètes. Lesch souligne que la vision classique de l'histoire médicale, décrivant souvent les années 1920 et 1930 comme une période d'abattement croissant envers la chimiothérapie par rapport aux attentes initiales, est à nuancer : si cela correspond en effet à la vision d'une partie des acteurs de l'époque, d'autres gardaient espoir bien que de manière plus mesurée et retenue qu'au départ.

L'introduction et le succès des sulfamides en médecine génère un optimisme renouvelé, et constitue le point de départ d'une période souvent décrite comme une « révolution thérapeutique, »[170] incarnée par un flot de nouveaux médicaments importants dans les années 1940 et 1950. Le développement de la recherche dans l'industrie pharmaceutique était déjà entamé, mais les sulfamides stimulent une forte expansion dans ce domaine, et une compétition internationale pour la découverte de nouveaux médicaments majeurs issus de la chimie. L'industrie chimique allemande devançait auparavant de loin celle des autres pays occidentaux. La Première Guerre Mondiale avait fait réaliser à l'Angleterre, la France et les États-Unis leur extrême dépendance aux importations allemandes de produits chimiques, notamment de médicaments.[171] Ces pays déployèrent des efforts soutenus pour rattraper leur

169 Axel C. Hüntelmann, « Making Salvarsan: Experimental Therapy and the Development and Marketing of Salvarsan at the Crossroads of Science, Clinical Medicine, Industry, and Public Health », in *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, éd. par Jean-Paul Gaudillière et Volker Hess (Basingstoke: Palgrave, 2013), 43-66; Axel C. Hüntelmann, *Paul Ehrlich: Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerke* (Göttingen: Wallstein Verlag, 2011).

170 Pour une discussion récente autour de cette notion : Jeremy A. Greene, Flurin Condrau, et Elizabeth Siegel Watkins, éd., Therapeutic Revolutions: Pharmaceuticals and Social Change in the Twentieth Century (Chicago: University of Chicago Press, 2016).

171 Voir pour le cas américain : Kathryn Steen, *The American Synthetic Organic Chemicals Industry: War and Politics, 1910-1930* (Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2014).

retard. Au moment de l'apparition des sulfamides, les débuts de la recherche pharmaceutique industrielle, et ses liens avec le monde universitaire, sont en place en France, en Angleterre, et aux États-Unis, même si l'Allemagne occupe encore le devant de la scène. A l'issue de la guerre, l'industrie pharmaceutique mondiale a changé d'échelle et est désormais dominée par les États-Unis.

La découverte des sulfamides n'est pas le travail de quelques hommes, mais la résultante d'un système d'invention organisé mis en place chez Bayer (composante du conglomérat de l'I.G. Farben à partir de 1925).[172] Ainsi quand Heinrich Hörlein, directeur de la recherche pharmaceutique chez Bayer, décide en 1927 de mettre en place un programme de recherche dans la chimiothérapie antibactérienne, et embauche à cet effet Gerhard Domagk pour diriger un laboratoire de pathologie expérimentale, la firme dispose déjà de décennies d'expérience dans la recherche pharmaceutique issue de la chimie. Le directeur du laboratoire de chimiothérapie, Wilhelm Roehl, un élève d'Ehrlich, avait démarré des investigations sur les colorants azoïques, composés prometteurs qui avaient montré une activité antibactérienne *in vitro* dans les années 1910 et 1920, et qui constituaient de plus une piste chimique attirante, car de nombreux dérivés pouvaient être synthétisés. Roehl décède en 1929, et le travail est ensuite divisé entre son successeur, Walther Kikuth, qui se consacre aux maladies tropicales, et Domagk, qui se concentre sur la recherche de chimiothérapies contre les streptocoques. Les chimistes Fritz Mietzsch et Joseph Klarer, arrivés à Bayer en 1924 et 1927, démarrent en 1927 la préparation de dérivés azoïques. Fin 1931, ils en ont plus de 300, et déposent leur premier brevet. En septembre 1932, ils synthétisent le premier dérivé comportant un radical sulfamide. Il n'a aucune activité *in vitro*, mais son effet est impressionnant sur des souris infectées par des streptocoques. Les chimistes approfondissent la recherche sur les colorants azoïques sulfamidés. Rapidement, un composé montre une action très puissante sur les modèles animaux (mais reste inefficace *in vitro*),[173] et un brevet est déposé fin 1932. Le composé qui deviendra le Prontosil est envoyé à quelques cliniciens pour des essais, mais la découverte est gardée secrète. Le brevet allemand est publié seulement le 2 janvier 1935, et le premier article de Domagk sur le Prontosil paraît en février dans le *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, accompagné de trois autres articles rapportant les résultats d'essais cliniques.

L'année de sa mise sur le marché, l'avenir du Prontosil est transformé par les travaux de chercheurs de l'Institut Pasteur. Un an après le dépôt du brevet allemand, l'I.G. Farben avait

172 Lesch, *The First Miracle Drugs*, chap. 2.

173 Domagk était convaincu de la nécessité des expérimentations animales, afin de prendre en compte la complexité de l'interaction hôte-microbe, et de ne pas se contenter des tests *in vitro*. On voit ici que cette conviction a joué un rôle majeur.

déposé un brevet français, en décembre 1933. Il et délivré en avril 1934, et rendu public en juin la même année, avant la parution du brevet allemand original. Ernest Fourneau, directeur du laboratoire de chimie thérapeutique de l'institut Pasteur, en prend note, puis après la publication de l'article de Domagk, démarre rapidement un programme de recherche sur les dérivés du Prontosil avec l'aide de Rhône-Poulenc.[174] Daniel Bovet, en collaboration avec le bactériologiste Frédérico Nitti, parvient en juin 1935, après trois mois d'efforts, à reproduire le modèle animal de Domagk. Ils testent les dérivés synthétisés par Jacques et Thérèse Tréfouël (les intermédiaires étaient préparés à Vitry dans les laboratoires de Rhône-Poulenc). Bovet et Nitti testent des dizaines de composés entre juillet et novembre. A l'été 1935, les premiers résultats cliniques obtenus avec le Prontosil et son équivalent français le Rubiazol commencent à se diffuser.[175]

Lors d'une série de tests, le 6 novembre 1935, Bovet dispose d'un groupe de souris supplémentaire et décide de tester le produit intermédiaire commun à tous les dérivés testés, le sulfanilamide. Le lendemain, les chercheurs découvrent avec étonnement que ce groupe de souris est en bonne santé, alors que les souris témoins sont mortes. Ils réalisent vite l'importance de la découverte de l'activité de ce produit incolore. D'abord, l'aspect colorant n'est pas nécessaire à l'efficacité de la chimiothérapie, contrairement à l'opinion alors dominante. Surtout, le sulfanilamide ayant été synthétisé et breveté dès 1908 par Paul Gelmo (un chimiste de Bayer), sans que son potentiel thérapeutique ait été soupçonné, la molécule est maintenant dans le domaine public. Si son efficacité est confirmée, les brevets allemands autour du Prontosil seront inutiles.[176] Bovet et Nitti réalisent des tests confirmant son activité dans les jours qui suivent, et une explication apparaît. Jacques Tréfouël émet l'hypothèse que les colorants sont dégradés dans l'organisme, libérant ainsi le sulfanilamide qui serait la molécule à l'origine de l'action thérapeutique. Les chercheurs de l'Institut Pasteur publient très vite, fin novembre 1935, un note présentant cette déduction. L'ordre logique y est inversé, et l'hypothèse de Tréfouël présentée comme précédant le test de l'activité du sulfanilamide. Bovet remet (avec honnêteté) le récit dans l'ordre 50 ans plus tard : « Le texte de notre communication suivait un raisonnement rigoureux et logique qui ne révélait pas

174 Outre le livre de Bovet duquel cette partie sur la France est tirée, voir sur le laboratoire de Fourneau : Viviane Quirke, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry: Changing Relationships in Britain and France,* 1935-1965 (New York: Routledge, 2006), 53-70.

175 Comme la loi française ne protégeait pas les brevets allemands sur les médicaments, la firme Roussel a directement copié le Prontosil à partir du brevet déposé.

176 Le délai entre la découverte de l'efficacité des colorants azoïques sulfamidés et la publication des premiers essais cliniques en 1935 a été parfois interprété comme une dissimulation volontaire de la part de l'I.G. Farben. Les chercheurs allemands auraient réalisé que l'efficacité du Prontosil était due au sulfamide, et cherché d'autres composés brevetables. John Lesch déconstruit cette thèse de manière convaincante. Lesch, *The First Miracle Drugs*, 82-91.

vraiment les aléas de notre recherche. »[177] Paradoxalement, le sulfanilamide s'impose plus vite en Angleterre, aux États-Unis et même en Allemagne. En France, la découverte du service de Fourneau se heurte à un accueil froid d'autres chefs de l'Institut Pasteur, notamment du fait de la compétition entre les chimiothérapies et les sérums que commercialise alors l'Institut.

Au milieu de l'année 1935, Bayer rend le Prontosil disponible aux chercheurs anglais, dont Leonard Colebrook, sous l'égide du Therapeutic Trials Committee (TTC) du MRC. Pour Colebrook, les résultats de Domagk ne justifient pas encore de larges essais cliniques, il faut conduire d'autres expériences sur les animaux. Une conférence donnée par Hörlein en octobre à la Royal Society of Medicine amplifie l'intérêt pour le Prontosil en Angleterre, mais les résultats des chercheurs britanniques restent relativement décevants. Les premiers essais sur des patients sont organisés début 1936, avec lenteur. L'intérêt croît dans la communauté médicale avec les résultats positifs rapportés dans la littérature allemande, que Colebrook considérait sévèrement.

Le rapport de Colebrook pour le TTC paraît en juin 1936. Malgré des résultats peu uniformes et le faible nombre de patients traités, les effets spectaculaires du Prontosil observés dans certains cas justifient pour Colebrook et son co-auteur Kenny d'étendre les essais cliniques. L'espoir d'arriver à contrôler les infections streptococciques est présent. Un article d'autres chercheurs étend les investigations de l'équipe de Fourneau sur le sulfanilamide, et teste une trentaine de ses dérivés, sans succès. Un éditorial du *Lancet* repris dans le *Times* est partagé entre prudence et enthousiasme : les résultats ne sont pas encore définitifs, mais toute avancée dans le champ jusqu'ici très décevant de la chimiothérapie est intéressante. Le Prontosil est mis sur le marché anglais dans l'été, suite au rapport du TTC, et en septembre Bayer commercialise le Prontosil Album, c'est à dire le sulfanilamide. Un second rapport de Colebrook à la fin de l'année confirme les résultats prometteurs du Prontosil, et un autre article apporte du soutien à la thèse des chercheurs français selon laquelle le sulfanilamide est la partie active du Prontosil. Un éditorial du *Lancet* de décembre 1936 indique désormais qu'il est impensable de ne pas employer le nouveau médicament dans les infections streptococciques sévères.

C'est seulement à cette période que le médicament devient largement connu aux États-Unis,

177 Bovet, *Une chimie qui guérit*, 47. On sait depuis les travaux de Mirko Grmek sur les carnets de laboratoire de Claude Bernard que le rapport entre théorie et pratique décrit dans les reconstructions *a posteriori* des découvertes ne reflète pas toujours l'ordre réel des faits.

suite à l'impact médiatique du traitement du fils du président Roosevelt. Perrin Long et Eleanor Bliss, de Johns Hopkins, avaient néanmoins déjà assisté à la présentation de Colebrook au deuxième Congrès International de Microbiologie à Londres en juillet 1936. Long demande alors à la firme Dupont de préparer du sulfanilamide.[178] En décembre, il traite une petite fille souffrant d'une méningite streptococcique, une maladie jusque ici mortelle dans presque tous les cas. Dans les mois qui suivent, de nombreux articles paraissent dans la presse médicale américaine sur différentes infections, avec des résultats allant du légèrement favorable au spectaculaire. L'image du médicament miracle apparaît dans la presse généraliste.

En avril 1937, le sulfanilamide est sur le marché aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni, et commence à remplacer le Prontosil en clinique. Le scepticisme vis-à-vis de la chimiothérapie bactérienne est en train de se dissiper. Les chimistes de la firme anglaise May & Baker commencent à préparer des dérivés du sulfanilamide en mai 1936, et les envoient pour essais au pathologiste Lionel Whitby, du Middlesex Hospital. Le dérivé n° 693, la sulfapyridine, est synthétisé en octobre 1937. Les premiers résultats sont prometteurs, et Whitby publie en mai 1938 les résultats d'une série d'expérimentations animales montrant un efficacité importante sur les pneumocoques. Le premier essai clinique suit un mois plus tard, et montre une chute de la mortalité sur une centaine de patients souffrant de pneumonie lobaire. La sulfapyridine est mise sur le marché britannique en octobre 1938, transforme le traitement de la pneumonie,[179,180] et est aussi utilisée pour d'autre infections, notamment la gonorrhée. Elle prend rapidement le relais du sulfanilamide. Les innombrables modifications structurales possibles à partir de la molécule de sulfanilamide non brevetée génèrent une compétition intense entre les firmes pharmaceutiques, afin de trouver des molécules à

178 Je parle de sulfanilamide dès le début pour plus de simplicité. Le Council on Pharmacy de l'American Medical Association a adopté ce nom générique pour désigner le para-amino-benzène-sulfonamide en avril 1937.

179 Michael Worboys, « Treatments for pneumonia in Britain, 1910-1940 », in *Medicine and Change: Historical and Sociological Studies of Medical Innovation*, éd. par Ilana Löwy (Paris: INSERM - John Libbey Eurotext, 1993), 317-31.

180 Scott H. Podolsky, *Pneumonia Before Antibiotics: Therapeutic Evolution and Evaluation in Twentieth-Century America* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2006). Scott Podolsky a décrit la transition dans le traitement de la pneumonie entre l'antisérum antipneumococcique et les sulfamides, puis les antibiotiques. Développé au début du XXe siècle par Rufus Cole, l'antisérum représentait le front avancé de la médecine scientifique, un traitement spécifique devenu peu à peu central dans les nouvelles politiques fédérales de santé publique qui, à la fin des années 1930, avaient fait de la pneumonie un problème presque aussi pressant que la tuberculose ou les maladies vénériennes. En 1939, la sulfapyridine est commercialisée aux États-Unis, et une décennie plus tard l'antisérum était devenu une relique du passé. Podolsky utilise ce cas pour interroger la notion de « révolution thérapeutique » et son historiographie, d'abord en soulignant le caractère hétérogène d'une transition plus ou moins rapide selon les lieux et les contextes, mais plus généralement en examinant la construction rhétorique du caractère révolutionnaire du nouveau traitement, et les conséquences de ce discours.

spectre d'action plus large, et mieux tolérées. Des milliers de dérivés sont synthétisés au cours des années 1940, certains deviennent des médicaments dans d'autres catégories thérapeutiques. Plus généralement, l'optimisme généré par le succès des sulfamides entraîne un investissement important dans la recherche pharmaceutique, débouchant sur la découverte de nombreux médicaments nouveaux issus de la chimie dans les deux décennies qui suivent.

Je me tourne désormais vers la conséquence des sulfamides qui nous concerne directement ici : l'élaboration de la théorie des antimétabolites suite à la compréhension de leur mode d'action.

2. Des sulfamides à l'approche rationnelle de la chimiothérapie

John Lesch a décrit dans son ouvrage la découverte du mécanisme d'action des sulfamides, et la formulation subséquente de la théorie des antimétabolites.[181] Je reprends d'abord ici son travail concernant les théories concurrentes du mode d'action des sulfamides, puis je développe les travaux de Woods plus en détail.

Dans l'entre-deux-guerres, un des aspects principaux des questionnements sur le mode d'action des chimiothérapies était de savoir si le médicament agissait directement, par contact avec le pathogène, ou indirectement, par stimulation du système immunitaire, la seconde idée étant alors dominante. Suite à la mise sur le marché du Prontosil et du sulfanilamide, de nombreuses théories du mode d'action précis des sulfamides apparaissent. « Competing views included suggestions that the medicines acted through the host's nervous system, that they neutralized microbial toxins, that they inhibited the formation of bacterial capsules, or that they contributed to the formation of compounds highly toxic to the microbes. Still other researchers looked for the basis of the sulfa drugs' effect in their interference with enzymes necessary to bacterial survival, growth, or reproduction. »[182] Entre 1936 et 1938, une partie des chercheurs s'accordent sur le fait que les sulfamides sont bactériostatiques et non bactéricides, mais les incertitudes restent entières quant à leur mécanisme d'action précis.

Dans une monographie de 1939 sur les nouveaux médicaments, les américains Perrin Long et Eleanor Bliss estiment que sur cette question, « we enter the realm of pure fancy. »[183] Ils concluent que l'explication la plus probable réside dans une interférence quelconque du

181 Lesch, *The First Miracle Drugs*, chap. 11. Ce chapitre de Lesch est un très bon résumé du sujet.
182 Ibid., 252.
183 Ibid., 253.

médicament avec le métabolisme des bactéries, et citent comme principaux défenseurs de ce point de vue Constantin Levaditi à Paris et John S. Lockwood, chirurgien et bactériologiste à New York et Philadelphie. « Lockwood had found that peptone, a product of the partial breakdown of protein, had an antisulfanilamide effect when streptococci were observed in blood serum. He had concluded that the invasiveness of streptococci depended on their ability to split proteins by enzymatic activity and that noninvasive strains were those that had somehow lost this ability. According to this view, sulfanilamide and other sulfa drugs acted by interfering with specialized metabolic activity of invasive bacteria, preventing the microbes from utilizing protein as a nutrient. »[184] Bien que l'explication de Lockwood reste spéculative (elle postule une activité enzymatique spécifique aux streptocoques virulents), ses travaux ont de l'influence sur d'autres chercheurs.

En février 1939, James McIntosh et Lionel Whitby publient un article prenant la suite de la théorie de Lockwood.[185] Nous avons vu précédemment que McIntosh est l'ami et collaborateur de longue date de Fildes, et directeur du Bland Sutton Institute of Pathology au Middlesex Hospital, où l'unité de recherche de Fildes est hébergée. Lionel Whitby est le pathologiste qui collabore avec May & Baker (ci-dessus). Démarrant par l'hypothèse que les sulfamides stimulent les défenses de l'organisme, les auteurs réalisent une série d'expériences sur les effets de la sulfapyridine et du sulfanilamide dans la réponse immunitaire à l'infection pneumococcique, et concluent que les médicaments n'ont aucun effet de stimulation de l'immunité. Ils sont explicitement en accord avec Lockwood : « The action appears therefore to be much more subtle than that of a simple germicide. The failure of the drugs to check the initial local multiplication and invasion is obviously due to the 'lag' in action, and the lag suggests a slow combination or neutralization by the drug operating on some essential food substance or enzyme. […] The most rational explanation of these experimental facts is that the sulphonamide drugs in some way block the vital food-supply of bacteria. […] The mode of action of the sulphonamide drugs is most probably bound up with the inactivation of bacterial enzymes, but for the complete solution of the problem we must depend on activities of the bacterial chemist. »[186]

Le clin d'œil au « bacterial chemist » est évidemment destiné à Fildes, que McIntosh

184 Ibid., 254.

185 J. Mcintosh et L.E.H. Whitby, « The Mode of Action of Drugs of the Sulphonamide Group », *The Lancet* 233 [1], nº 6026 (1939): 431-35.

186 Ibid., 434-35.

considérait le plus à même de résoudre le problème. Fildes se penche sur la question début 1939. Hébergés dans le même institut, Fildes et ses collaborateurs étaient aux premières loges pour assister aux expérimentations animales et cliniques sur les sulfamides, et très intéressés par ces recherches. Donald Woods a écrit plus tard que cette proximité « provided a sense of reality »,[187] et que la perspective d'une guerre imminente stimulait le travail sur les médicaments. Pour Woods, l'hypothèse de Whitby et McIntosh « was certainly inspired by informal tea-time discussions with Fildes and his colleagues whose work on growth factor requirements had by then led them to think in terms of essential metabolites. »[188] Dans le souvenir d'un autre membre de l'équipe, Gareth Gladstone, « in discussion with [Whitby] and Woods on how these drugs might act, Fildes was impressed with the possibility that they interfered with the incorporation or action of some essential metabolite required by the bacterium, a suggestion first put forward by Knight. »[189] L'aspect collectif est également souligné dans une autre biographie de Fildes, et par lui-même.[190]

Pour John Lesch, bien que les discussions autour du thé décrites par Woods aient pu jouer un rôle, il semble plus probable que les théories précédentes sur les sulfamides, en particulier celles de Lockwood, soient à l'origine de l'interprétation de McIntosh et Whitby.[191] Robert Kohler au contraire se range du côté de Woods : « McIntosh's interpretation of the evidence is indeed thoroughly infused by Fildes's theory of 'essential metabolites'. »[192] Je partage plutôt l'opinion de Lesch quant à l'influence de Lockwood, car McIntosh et Whitby ne font mention de Fildes ni dans le texte ni dans les notes, et la phrase qui conclut l'article mentionne l'inactivation d'enzymes bactériennes. Cependant l'influence de Fildes est bien présente, et si on ne retrouve pas dans l'article de ses collègues le genre de formules utilisées par Fildes (par exemple, *essential growth factor*),[193] on retrouve certains thèmes soulignés par Kohler. Plutôt qu'une influence ponctuelle où Fildes aurait émis une idée prête à l'emploi à l'heure du thé, il faut donc plutôt imaginer un climat d'échanges réguliers depuis 1934 permis par la proximité.

Le 1er juillet 1939 paraît un article du bactériologiste T.C. Stamp, de l'Université de Londres,

187 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 692.

188 Ibid., 691.

189 Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », 6.

190 Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 335; Gale et Fildes, « Donald Devereux Woods. 1912-1964 », 206.

191 Lesch, *The First Miracle Drugs*, 257.

192 Kohler, « Bacterial Physiology », 71.

193 Le terme de « métabolite essentiel » est publié en 1940 (voir plus bas). Fildes l'utilisait peut-être avant à l'oral, mais on peut en douter vu comme il en fait la « promotion » une fois paru.

qui part de la théorie de Lockwood et envisage une action sur le métabolisme bactérien.[194] Il découvre que l'addition au milieu de culture d'extraits de streptocoques tués inhibe l'action du sulfanilamide, et fait l'hypothèse d'une substance anti-bactériostatique présente dans les cellules bactériennes. Par séparations chimiques successives (avec l'aide de D. Beall), il isole une fraction active, et s'assure qu'il ne s'agit pas d'une enzyme en chauffant la fraction à plus de 100°C (dénaturation des enzymes). Il existe donc dans les cultures de streptocoques elles-mêmes une substance, probablement de bas poids moléculaire, contrecarrant l'effet du sulfanilamide. « The active fraction may contain a necessary nutritive factor, […] it may be one of the rarer amino-acids which the organisms have to synthesize or even consist of a more complex molecule necessary for the synthesis of bacterial protein. There is the further possibility that the active substance is an essential part of the enzyme system affected by the drugs […] of the nature of a coenzyme. »[195]

Donald Woods est arrivé dans l'équipe de Fildes début avril 1939, en tant que Halley Stewart Fellow et en remplacement de Bert Knight, parti au Lister Institute. Il passe ses premiers mois à se former aux techniques de l'équipe et commence des investigations sur les facteurs de croissance du pneumocoque et du gonocoque.[196] Mi-juillet 1939, Fildes applique à la levure la méthode d'extraction utilisée par Stamp pour les streptocoques, et obtient des extraits anti-sulfanilamide plus actifs que ceux de son collègue. Il met Woods sur le sujet début août 1939 : « from then on I took over the work since it was likely to be predominantly biochemical in character. »[197] Quatre mois plus tard, mi-décembre, Woods parvient à une hypothèse solide quant au mode d'action des sulfamides

Woods et Fildes présentent leurs résultats à la réunion de la Biochemical Society du 17 février 1940 à Sheffield.[198] L'article complet de Woods est envoyé pour publication dans la semaine qui suit. Comme le rapporte Woods ultérieurement, « two lines of experimental approach were carried out concurrently. The more biological and kinetic aspects of the anti-sulphonamide action of yeast extracts were examined with relatively crude extracts, and the apparently more important observations repeated with more purified material as it became available. »[199] L'effet des extraits est testé sur une souche de streptocoque hémolytique,

194 T.C. Stamp, « Bacteriostatic Action of Sulphanilamide In Vitro » 234 [2], nº 6044 (1939): 10-17.

195 Ibid., 16-17.

196 Carnets de laboratoire, avril à juillet, DWP, B.21. Voir plus bas à propos des carnets de Woods.

197 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 692.

198 D.D. Woods et P. Fildes, « The Anti-Sulphanilamide Activity (In Vitro) of p-Aminobenzoic Acid and Related Compounds », *Chemistry and Industry* 18 (24 février 1940): 134-35.

199 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 693.

cultivée sur un milieu minimal élaboré par les collègues de l'équipe. Une standardisation préalable a été requise pour effectuer de bonnes mesures, car l'âge des cultures, du milieu, et la taille de l'inoculum faisaient varier l'inhibition par le sulfanilamide.[200] L'activité antagoniste est suivie en déterminant la quantité minimale d'extrait nécessaire pour promouvoir la croissance bactérienne, en présence d'une concentration standard de sulfanilamide.[201] Pour chaque essai, Woods prépare un tube témoin (croissance normale), un tube avec sulfanilamide seul, un tube avec l'extrait ou le produit chimique testé seul (pour voir s'il a un effet sur la croissance bactérienne), et enfin une série de dilutions du produit sont testées sur le milieu de culture avec sulfanilamide ajouté. Les tubes sont incubés, et l'évolution de la croissance notée sur 5 jours.[202]

Parallèlement, Woods effectue des tests chimiques standards sur les extraits concentrés. Un maintien ou une perte de l'activité de l'extrait suite à un traitement chimique spécifique donne des informations indirectes sur les propriétés, voire les groupements chimiques, du ou des facteurs conférant l'activité. Par exemple, une réaction d'estérification avec l'éthanol cause la perte d'activité, récupérée après hydrolyse de l'ester, ce qui confirme le caractère acide de la substance ; un traitement à l'acide nitreux annule aussi l'activité, ce qui suggère que le facteur contient probablement un groupe aminé, etc.[203] Les résultats clairs de l'enquête chimique suggèrent à Woods qu'il a affaire à un composé actif unique, et non un mélange de substances. Les indices obtenus pointent vers un dérivé aminé d'un acide carboxylique aromatique.[204] Les expériences de croissance bactérienne confirment de leur côté le caractère bactériostatique des sulfamides : en ajoutant de faibles doses d'extraits contenant le facteur anti-sulfanilamide, les cultures croissent au bout de 2 à 3 jours, alors qu'à des doses plus élevées l'effet du médicament est levé dès le premier jour. Woods montre que l'inhibition est strictement quantitative : il faut augmenter la dose d'extrait proportionnellement au sulfanilamide pour que son activité soit maintenue au même niveau.[205]

Il introduit alors l'hypothèse qui lui permet un pas supplémentaire par rapport aux autres chercheurs, en faisant converger ses investigations chimiques et bactériologiques : « As there was no possibility of a direct molecular reaction between sulphanilamide and the factor, this constant quantitative relationship between inhibitor and active substance was reminiscent of the competitive inhibition of enzyme reactions by substances chemically related to the

200 D.D. Woods, « The Relation of p-aminobenzoic Acid to the Mechanism of the Action of Sulphanilamide », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (avril 1940): 75.

201 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 692.

202 Woods, « The Relation of p-aminobenzoic Acid to the Mechanism of the Action of Sulphanilamide », 76.

203 Ibid., 79.

204 Ibid., 80-81.

205 Ibid., 81-82.

substrate or product. From this point of view the factor would be considered to be the substrate (or product) of the enzyme reaction in question and sulphanilamide the substance of related chemical structure inhibiting the reaction. It will be recalled that consideration of the chemical properties of the factor also indicated the possibility that the factor might be chemically related to sulphanilamide. […] As it was possible to interpret these two distinct lines of evidence (chemical properties and behaviour in growth tests) in the same way, it seemed worthwhile at this stage to test for anti-sulphanilamide activity some compounds which are structurally related to sulphanilamide, and whose properties are reasonably in accord with those of the yeast factor. »[206]

Le premier composé testé par Woods est l'acide para-amino-benzoïque (ci-après « pAB »), car sa structure est très proche de celle du sulfanilamide, et les groupements chimiques présents s'accordent avec les tests chimiques réalisés sur les extraits : un groupement carboxyle remplace le groupement sulfonamide, et le groupement amine en position para est inchangé par rapport au sulfanilamide (voir annexe). Les tests avec le pAB montrent la même relation d'inhibition quantitative du sulfanilamide qu'avec les extraits de levure.[207] Woods teste ensuite une quinzaine de dérivés, pour évaluer s'ils présentent la même activité que le pAB, ce qui permet de comparer les propriétés physiques des dérivés à celles du facteur contenu dans la levure, et en retour de confirmer que le pAB est bien le composé qui s'en rapproche le plus. L'activité du pAB semble très spécifique.[208] Il ne parvient cependant pas à l'isoler, ce qui l'incite à la prudence : « Although this similarity in many different properties provides strong circumstantial evidence for identity, it must be emphasized that p-aminobenzoic acid has not yet been obtained from yeast and that final proof lies in an actual isolation. This is being attempted. The yeast factor may be a different substance, though probably similar in structure and properties. »[209]

Woods termine son article sur une discussion sur le mécanisme de l'inhibition du sulfanilamide. Tout d'abord, il se place dans la lignée des suggestions de Lockwood, McIntosh et Whitby. Ensuite, il pose l'hypothèse que le pAB est essentiel pour la croissance des bactéries, mais synthétisé en quantité suffisante par la souche de streptocoque étudiée, car il n'est pas nécessaire pour sa croissance de l'ajouter au milieu de culture de composition connue préparé dans l'Unité. Il poursuit : « On the basis of the experimental work it is next suggested that the enzyme reaction involved in the further utilization of p-aminobenzoic acid is subject to competitive inhibition by sulphanilamide, and that this inhibition is due to a

206 Ibid., 82-83.
207 Ibid., 83-84.
208 Ibid., 85-87.
209 Ibid., 87.

structural relationship between sulphanilamide and p-aminobenzoic acid (which is the substrate of the enzyme reaction in question). »[210]

Des carnets de laboratoire de Donald Woods allant d'avril 1939 à septembre 1940 ont été conservés.[211] Une analyse au jour le jour des problèmes examinés et des expériences réalisées ne révèle pas de différence majeure avec la construction de son article princeps, ni avec ses souvenirs énoncés lors de la conférence de 1961, celle-ci ayant visiblement été préparée avec les carnets originaux sous les yeux.[212] On peut simplement noter que Woods testait régulièrement différents produits chimiques connus dans son système expérimental, afin de déterminer s'ils avaient une activité de facteur de croissance, ce qu'il ne rapporte ni dans son article, ni dans son retour sur la période.[213] La réponse des cultures bactériennes à des produits déjà connus pouvait en effet fournir d'autres indices. Après le test décisif du 14 décembre avec le pAB, Woods en teste les dérivés pendant le reste du mois et tout le mois de janvier. Après l'envoi de son article pour publication, il cherche à démontrer que l'inhibition est réversible, un point essentiel pour confirmer l'action par inhibition compétitive. Dans les mois qui suivent, il réalise un grand nombre d'expériences exploratoires avec différents dérivés de sulfamides et autres médicaments, sur différentes espèces bactériennes, visiblement dans le but de mieux cerner le rôle du pAB comme facteur de croissance.

Quand l'équipe de Fildes se penche début 1939 sur le mode d'action des sulfamides, l'hypothèse que ces médicaments interagissent avec une enzyme ou un composé essentiel du métabolisme bactérien est déjà bien développée. Outre les résultats de Stamp en juillet 1939, un bactériologiste de Sheffield, H.N. Green, publie juste avant Woods les résultats de deux ans d'expérimentations sur *Brucella abortus*. En utilisant la méthode d'extraction de Stamp, il est parvenu à obtenir des extraits bactériens contenant un « facteur P », qui inhibe l'action du sulfanilamide de manière quantitative, et est présent chez différentes espèces bactériennes.[214] De plus, comme Lesch l'a montré, les théories de Lockwood ont influencé les recherches de Stamp, McIntosh et Whitby, et sont citées par Woods.

210 Ibid., 88.

211 DWP, B.21.

212 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs ».

213 Par exemple, essai le 25/10/1939 de l'acide adénylique et de l'adénosine (probablement en lien avec l'hypothèse du co-enzyme de Stamp), mais aussi taurine (10/11), inositol (13/11), *albumin factor* (14/11), catalase, acide sulfanilique, glucosamine, (17/11), bétaine, asparagine, thréonine (20/11), cystéine (21/11), hydroquinone, thiohistidine (22/11).

214 H.N. Green, « The Mode of Action of Sulphanilamide: With Special Reference to a Bacterial Growth-Stimulating Factor (“P” Factor) Obtained from Br. Abortus and other Bacteria », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 1 (1940): 38-64.

Quels sont donc les aspects spécifiques du travail mené par Fildes puis Woods ? Kohler écrit : « The idea that sulfonamides inhibited bacterial growth by displacing para-amino benzoic acid (PAB) in an essential enzymic reaction has generally been seen as a triumph of biochemical reasoning. In part it was : Woods, a scion of Marjory Stephenson's school, was the one who recognized the structural resemblance between sulfonamides and PAB, and made the analogy with substrate inhibition of enzymes. But these insights can also be seen as a vindication of Fildes's biological vision, as Fildes himself repeatedly insisted. »[215]

Comme l'a souligné Lesch, un détail expérimental avait aussi son importance : l'utilisation de la levure par Fildes pour la préparation d'extraits.[216] Woods écrit en effet : « the Fildes' group took the view that a substance of importance to key metabolic processes in one organism was likely also to be essential to other organisms, and to be of wide distribution. Furthermore, it was by then known that sulphonamides under appropriate conditions inhibited the growth of a fairly wide variety of bacteria. We therefore decided to look for anti-sulphonamide factors in yeast – an organism which had proved in the past a good source of vitamins both for man and bacteria. Since the resources of the Unit were slender for the large scale cultivation of bacteria there was the added advantage that yeast could be bought by the pound in the baker's shop or begged from the nearest brewery. »[217]

La levure lui permet d'obtenir des extraits nettement plus actifs qu'à partir d'autres matières biologiques. On peut ajouter à cela que la levure n'a pas été utilisée seulement de façon ponctuelle pour le travail sur les sulfamides, elle avait une longue histoire dans l'Unité MRC. Dès leur premier article de nutrition bactérienne en 1933, Fildes et Knight étaient parvenus à l'identification de leur *sporogenes factor* après avoir fait le choix d'utiliser la levure pour des raisons pratiques (voir plus haut). Ainsi, l'expérience acquise collectivement par l'Unité sur l'utilisation de la levure pour la préparation d'extraits nutritifs, et les méthodes chimiques de fractionnement à y appliquer, ont permis à Woods de mieux caractériser les propriétés chimiques du facteur anti-sulfanilamide que les autres chercheurs engagés dans la même voie. Ces aspects expérimentaux concrets forment le socle sur lequel Woods a pu par la suite effectuer ses déductions sur l'analogie structurale et l'inhibition compétitive.

Le numéro d'avril 1940 du *British Journal of Experimental Pathology* a été soigneusement organisé par Fildes pour présenter la découverte de Woods. L'article de Woods est en seconde position, et est suivi par un article de F.R. Selbie, un autre collègue du Bland Sutton

215 Kohler, « Bacterial Physiology », 70-71.

216 Lesch, *The First Miracle Drugs*, 261.

217 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 691.

Institue of Pathology.[218] Selbie présente une courte série d'expérimentations *in vivo* qui apparaissent clairement comme une confirmation de la découverte de Woods. Il compare des groupes de six souris infectées par le streptocoque hémolytique : deux groupes témoins (toutes les souris meurent), deux groupes traités avec 25 mg de sulfanilamide (deux et zéros morts), et trois groupes avec des doses croissantes de pAB.[219] Avec 2,5 mg, deux souris meurent le premier jour, trois le second, une seule survit. Avec 25 mg, les six souris meurent le premier jour, comme si le sulfanilamide était complètement absent. La conclusion semble aller d'elle-même : « The experiments just described show that the therapeutic action of sulphanilamide in mice infected with streptococci can be inhibited by p-amino-benzoic acid in the same way as its antistreptococcal action is inhibited in bacterial cultures. The mechanism of its action *in vivo* would therefore appear to be similar, if not identical to its action *in vitro*. »[220]

Le premier article du numéro, cependant, est un article de Fildes lui-même,[221] qu'il utilise pour cadrer la découverte de Woods, en la plaçant dans le contexte institutionnel et théorique des recherches menées à l'Unité MRC dans les années précédentes. C'est ici que Fildes utilise pour la première fois le terme de « métabolite essentiel » (*essential metabolite*) : « This term is used in preference to 'essential growth factor' as the latter has been associated with essential nutrients. The 'essential metabolite' is an organic substance without which metabolism cannot proceed to the extent required by growth. It is not necessarily a 'growth factor' which must be provided in the nutrients. The term does not cover sources of energy, which are not specifically essential. »[222] Dans un article suivant (voir plus bas), Fildes reformule la définition, pour plus de précision : « An 'essential metabolite' is a substance or chemical group which takes an essential part in a chain of syntheses necessary for bacterial growth. A 'growth factor' which must be supplied in the nutrients is an essential metabolite which the cell cannot synthesize. »[223] Le terme permet à Fildes de mettre de l'ordre dans les différentes appellations (*essential growth factor*, vitamine, *accessory growth factor*, *essential nutrient*, etc.). Si le terme est nouveau et apporte une certaine clarification, la notion générale qu'il existe des composés essentiels au métabolisme devant être soit synthétisés, soit apportés

218 F.R. Selbie, « The Inhibition of the Action of Sulphanilamide in Mice by p-aminobenzoic Acid », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (1940): 90-93.

219 Le pAB était acheté à British Drug Houses : Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 695.

220 Selbie, « The Inhibition of the Action of Sulphanilamide in Mice by p-aminobenzoic Acid », 92.

221 P. Fildes, « The Mechanism of the Anti-bacterial Action of Mercury », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (1940): 67-73.

222 Ibid., 5n2.

223 P. Fildes, « A Rational Approach to Research in Chemotherapy », *The Lancet* 235 [1], nº 6091 (1940): 957.

de l'extérieur, est présente depuis longtemps chez Fildes. Par exemple, dès 1923 : « Since *B. influenzæ* demands the addition of V factor, it is not to be expected that it would synthesize it. On the other hand, *B. hæmoglobinophilus canis* does not require V factor to be added, probably because it supplies it itself. »[224]

Dans l'article précédant celui de Woods, Fildes fait remonter la généalogie de l'idée d'interférence des antibactériens avec les métabolites essentiels à des travaux menés quelques années plus tôt, où il a montré que l'action bactériostatique d'un colorant était due à l'oxydation d'un composé essentiel devant être réduit pour que la croissance ait lieu.[225] Désormais, l'inhibition compétitive démontrée par Woods fournit un cas supplémentaire d'interférence avec un métabolite essentiel, mais dans les deux cas une relation quantitative entre l'inhibiteur et le métabolite doit pouvoir être établie. Il s'attache dans l'article à démontrer que les composés soufrés (groupement SH) peuvent inhiber l'action antibactérienne des sels de mercure selon une telle relation quantitative.[226]

Dans un autre article, publié un mois plus tard dans le *Lancet*, Fildes théorise de manière ambitieuse les conséquences de la découverte de Woods, en en faisant la base programmatique d'une nouvelle approche rationnelle de la recherche en chimiothérapie.[227] Il souhaite ici délibérément s'adresser à un public plus large que les biochimistes et bactériologistes. Revenant sur les découvertes récentes de Lockwood, McIntosh et Whitby, Stamp, Green et enfin Woods sur le mode d'action des sulfamides, il présente ensuite pour un public médical le métabolisme bactérien et les facteurs de croissance, et définit la notion de métabolite essentiel. Il note au passage qu'il devient de plus en plus certain que les métabolites essentiels connus ne sont pas spécifiques à telle ou telle espèce, mais au contraire communs à l'ensemble ou à la plupart des cellules, bactériennes ou non. Il présente ensuite les études qui permettent désormais d'associer le mécanisme d'inhibition de la croissance bactérienne à différentes sortes d'interférence avec les métabolites essentiels, puis explique la recherche de Woods sur le sulfanilamide. Après cette exposé, Fildes conclut son court article avec une section pragmatiquement intitulée « Line for future research ». Elle constitue, en lien avec les résultats expérimentaux obtenus par Woods, l'acte de naissance de la théorie des antimétabolites :

---

224 P. Fildes, « The Classification of Hæmoglobinophilic Bacteria, Based upon their Relation to Blood-Pigment and to the "Vitamine" Factor », *British Journal of Experimental Pathology* 4, nº 5 (1923): 269-70.

225 P. Fildes, « The bacteriostatic action of O/R dyes », in *Proceedings of the Second International Congress of Microbiology* (London: Harrison & Sons, 1937), 37.

226 Fildes, « The Mechanism of the Anti-bacterial Action of Mercury ».

227 Fildes, « A Rational Approach to Research in Chemotherapy ».

« If further work confirms the conclusions drawn from experiments with the three different antibacterial agents, dyes, mercury and sulphanilamide – that the antibacterial actions are due to specific interferences with essential metabolites – it should follow that an antibacterial substance should be capable either of combining with an essential metabolite to form a product devoid of the essential metabolic function, or of blocking an enzyme specifically associated with the metabolite. In this latter case it is to be expected that the antibacterial substance should have a chemical similarity to the essential metabolite. Chemotherapeutic research might then reasonably be directed to modification of the structure of known essential metabolites to form products which can block the enzyme without exhibiting the specific action of the metabolite. »[228] Fildes semble clairement plus attiré par les possibilités ouvertes par la notion d'inhibition compétitive, et ajoute en conclusion qu'un tel mode d'action exige « an inhibitor so closely related in formula to the essential metabolite that it can fit the same enzyme, and sufficiently unrelated to be devoid of essential metabolic activity. »[229]

La force de la proposition de Fildes réside dans son aspect concret. Sa proposition peut être immédiatement testée par tout (bio)chimiste intéressé. Depuis le développement de la chimie de synthèse industrielle au XIXe siècle, il était courant de partir d'une tête de série connue et d'explorer toutes les possibilités chimiques disponibles pour en tirer des dérivés de façon systématique. Dans les départements de recherche pharmaceutique en développement, il en allait de même, la tête de série étant généralement un composé chimique ayant présenté des propriétés intéressantes (ou curieuses) lors de tests physiologiques. L'approche de Fildes n'annonçait pas un renversement radical de cette manière de procéder, mais offrait aux chercheurs une règle simple pour savoir par où commencer. En prenant comme tête de série un métabolite essentiel, et avec l'hypothèse de l'inhibition compétitive en arrière-plan, la synthèse systématique de dérivés du métabolite promettait d'aboutir à des composés intéressants beaucoup plus sûrement qu'auparavant.

Intéressé par la chimiothérapie depuis ses premiers travaux sur la syphilis et le Salvarsan, Paul Fildes a évidemment l'ambition de prendre une place importante dans le programme de recherche novateur qu'il vient de délimiter. L'ouverture du conflit mondial met un terme à ce projet : il s'engage dans l'effort de guerre avec une partie de l'équipe, dont Woods (voir plus bas). Fildes publie seulement un article peu significatif,[230] où il suggère que l'acide indole-

228 Ibid., 956-57.

229 Ibid., 957.

230 Fildes a aussi écrit cet article pendant la guerre pour suggérer à l'ennemi, si ce dernier s'était posé la question, qu'il s'occupait toujours tranquillement de nutrition bactérienne à Londres, et non du nouveau programme de recherche qu'il dirigeait en réalité à Porton Down.

acrylique entre en compétition avec un métabolite encore inconnu impliqué dans la synthèse du tryptophane.[231] Le titre à rallonge de l'article illustre bien, plus qu'une certaine insistance pédagogique, la volonté de Fildes de conserver la main (au moins théoriquement) sur la nouvelle piste de recherche qu'il a initiée avec ses collaborateurs. Après-guerre, il ne parviendra pourtant pas à établir un programme de recherche dédié à la chimiothérapie à la manière dont il avait réussi à concentrer les efforts de son équipe sur la nutrition bactérienne dans les années 1930. Pendant la guerre, la théorie des antimétabolites est reprise et explorée concrètement par un membre de l'Unité resté à la vie civile, Henry McIlwain (chapitre 3), mais aussi par d'autres chercheurs attirés par la découverte de Woods et le programme de Fildes, notamment aux États-Unis (chapitre 2). Avant de consacrer une section au travail de Fildes et ses collaborateurs pendant la guerre, je me penche brièvement sur l'histoire floue de la notion d'inhibition compétitive, afin d'éclairer les autres utilisations de cette notion au moment où Woods et Fildes publient les travaux

3. Note sur l'histoire de l'inhibition compétitive

Après l'élaboration de la théorie Woods-Fildes, un élément de discussion qui revient souvent autour des antimétabolites, est que la notion de compétition précédait son application par Woods. Un exemple parmi d'autres : « As far as chemotherapy is concerned, there was no recognition of the important part which metabolite analogues could play in the cure of infectious diseases […]. In other branches of biological science, however, the phenomenon of competitive inhibition by metabolite analogues had been recognized for many years. For example, it has long been known that enzymes are inhibited by substances that are structurally related to the normal substrates of these enzymes. »[232] McIlwain, collègue de Woods et Fildes, écrit dans une correspondance : « The suggestion of enzyme inhibition as the mode of action of sulphanilamide was Woods', and was published first by him ; it was not deduced from, but formed evidence for, the general views. Inhibition by analogues of essential metabolites was well known before this [Department] work (cf. eserine/acetylcholine ; ephedrine/adrenaline) and some people have objected to the term 'Fildes' theory' ; we usually call it enzyme inhibition, or enzyme interference, or metabolic interference in general. »[233]

231 P. Fildes, « Inhibition of Bacterial Growth by Indoleacrylic Acid and its Relation to Tryptophan ; an Illustration of the Inhibitory Action of Substances Chemically Related to an Essential Metabolite », *British Journal of Experimental Pathology* 22, nº 6 (1941): 293-98.

232 Adrien Albert, *Selective toxicity, with special reference to chemotherapy* (London: Methulen, 1951), 45.

233 Brouillon, McIlwain à Barnett, 17 mars 1942, HMIP, G.18.

Pour certaines personnes, apparemment, Woods et Fildes ont monopolisé l'idée de l'inhibition compétitive, qui existait avant leurs travaux. Ce point de vue est exagéré, car Woods fait clairement référence dans son article à des phénomènes déjà connus d'inhibition compétitive en enzymologie, en donne trois exemples, et renvoie au manuel influent de John Burdon Sanderson Haldane pour plus de détails.[234,235] Dans sa conférence de 1961, Woods écrit : « The idea that drugs might act by competing with substrates of enzyme systems was clearly not a new one and did not emerge as a result of the present work. However, the successful explanation of the action of a major group of chemotherapeutic agents along these lines certainly appeared to stimulate a lot of thought and experiment. »[236] Un peu plus haut, il note : « To me, with the background of my training in Cambridge, this situation was clearly reminiscent of the phenomenon of competitive inhibition of enzyme reactions by substances analogous to the substrate. This phenomenon had first been discovered by Quastel & Wooldridge (1928) in Hopkins's laboratory for the succinic dehydrogenase of *Escherichia coli*. »[237]

Woods ne cite pas directement Quastel dans son article, mais le premier exemple qu'il donne (inhibition de la déshydrogénase succinique par l'acide malonique) correspond à ses travaux.[238] Juda H. Quastel (voir section sur Stephenson) y examinait le rôle de la structure des composés dans la réaction avec la déshydrogénase, dans le cadre d'une théorie qu'il avait développée sur la présence de sites actifs spécifiques à la surface des enzymes.[239] Dans la suite de sa (prolifique) carrière, Quastel estimera qu'il n'avait pas obtenu suffisamment de crédit pour ce rôle de « précurseur ». Des décennies plus tard, en mai 1980, un éditeur demande l'avis de Hans Krebs concernant une proposition de livre autobiographique par Quastel.[240] Krebs répond en soulignant les qualités de son collègue et l'intérêt qu'un tel livre aurait pour les étudiants et historiens des sciences.[241] Cependant, il réagit à une affirmation

234 J.B.S. Haldane, *Enzymes* (Londres: Longmans, Green & Co., 1930). Pour une analyse des travaux de Haldane, notamment en enzymologie, en dehors de ses contributions fondamentales en génétique des populations, voir : Sahotra Sarkar, « Haldane as Biochemist: The Cambridge Decade, 1923–1932 », in *The Founders of Evolutionary Genetics: A Centenary Reappraisal,* éd. par Sahotra Sarkar (Dordrecht: Springer, 1992), 53-81. Pour une analyse récente de l'œuvre de Haldane en lien avec ses conceptions politiques, voir : Simon Gouz, *J.B.S. Haldane, la science et le marxisme. La vision du monde d'un biologiste* (Paris: Éditions Matériologiques, 2012).

235 Woods, « The Relation of p-aminobenzoic Acid to the Mechanism of the Action of Sulphanilamide », 83.

236 Woods, « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs », 701.

237 Ibid., 695.

238 J.H. Quastel et W.R. Wooldridge, « Some Properties of the Dehydrogenating Enzymes of Bacteria », *Biochemical Journal* 22, nº 3 (1928): 689-702.

239 J.H. Quastel, « Dehydrogenations Produced by Resting Bacteria. IV », *Biochemical Journal* 20, nº 1 (1926): 166-94; J.H. Quastel et W.R. Wooldridge, « Experiments on Bacteria in Relation to the Mechanism of Enzyme Action », *Biochemical Journal* 21, nº 5 (1927): 1224-51.

240 Lettre, Kyle Wallace à Sir Hans Krebs, 22 mai 1980, HKP, J.585.

241 Lettre, Krebs à Wallace, 16 juin 1980, HKP, J.585.

que fait Quastel dans le résumé de ses travaux : « discovery of enzyme inhibition by substrate analogs, leading eventually to development of many important drugs for chemotherapy, e.g. sulpha drugs, anticancer drugs, etc. ».[242] Pour Krebs, Quastel « overstates his case […] : his statement may give the impression that he was personally responsible for the application of his earlier work to drug development. In fact, this work was done by other people who, however, used Quastel's discovery of 'competitive' inhibition by substances structurally related to cell constituents. […] He should not over-emphasize the importance of his own discoveries, important though they are, because he has occasionally expressed to me resentment that he had not received the recognition due to him. »[243]

Il est toujours possible de remonter encore plus loin. Les biographes de Quastel pour la Royal Society indiquent que tout le monde n'attribuait pas à Quastel la priorité de la découverte de l'inhibition compétitive par ressemblance structurale, et que le phénomène était, là encore, déjà connu : « Inhibitions of this type were known to biochemists, and why the malonate effect became the paradigm for competitive inhibition is a matter for conjecture. It was admittedly more difficult to demonstrate than the CO inhibition. On the other hand there were factors in its favour. It fitted in at once with current studies on metabolism and the role of enzymes […]. Perhaps the most significant factor was that in his classic text on enzymes, J.B.S. Haldane referred to Quastel's work, but not to the CO/O2 antagonism. »[244]

En réalité, l'histoire de la notion d'inhibition compétitive est assez floue, et de nombreux auteurs venant après Woods et Fildes font la généalogie de la notion en mettant ensemble des exemples divers. Ainsi, en vrac, sont cités (parmi d'autres) : en enzymologie, les travaux de Quastel, mais aussi de Wohl et Glimm en 1910 sur la compétition entre glucose et maltose pour l'amylase, et les équations de Michaelis et Menten[245] en 1913 ; en physiologie, ceux de Douglas et des Haldane (père et fils) en 1912 sur le monoxyde de carbone et le dioxygène dans la combinaison avec l'hémoglobine ; en pharmacologie, l'antagonisme de la pilocarpine et de l'atropine dans les recherches de Langley dès 1870,[246] entre l'acétylcholine et la

242 « Brief Summary : Recollections of a Biochemist, An Autobiography by J.H. Quastel, F.R.S. » (une page), HKP, J.585.

243 Krebs à Wallace, 16 juin 1980.

244 F.C. MacIntosh et T.L. Sourkes, « Juda Hirsch Quastel. 2 October 1899-15 October 1987 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 36 (1990): 387-88.

245 Pour un bref aperçu historique sur la cinétique enzymatique de Michaelis et Menten, voir : Athel Cornish-Bowden, « The origins of enzyme kinetics », *FEBS Letters* 587, nº 17 (2013): 2725-30.

246 Sur John Newport Langley, voir : Cay-Rudiger Prüll, Andreas-Holger Maehle, et Robert Francis Halliwell, *A Short History of the Drug Receptor Concept* (Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2009), chap. 2.

physostigmine par Loewi et Navratil en 1926,[247] etc.

Les généalogies ainsi réalisées débordent du concept d'inhibition compétitive par ressemblance structurale, et incluent différentes observations qui vont de l'antagonisme fonctionnel physiologique observé dès le XIXe siècle à l'inhibition non compétitive. McIlwain, intéressé par l'histoire de sa discipline dès le début de sa carrière, a écrit à la fin de celle-ci un article sur l'utilisation de la terminologie de la compétition.[248] Selon lui, la première utilisation du terme « inhibition compétitive » est à attribuer à Haldane en 1927, et le déploiement de son utilisation est à attribuer directement à Woods et Fildes.[249] McIlwain indique que les pharmacologues A.J. Clark et J.H. Gaddum ont fait un usage limité de la notion de compétition et parlaient plutôt d'antagonisme, bien que leurs études quantitatives aient permis de définir plus précisément cette notion.[250] On notera tout de même que Gaddum écrit assez clairement dans son article de 1937 que « the antagonistic drugs act by competing with the active drugs for the receptors and inertly blocking them up. »[251,252]

Ainsi, les travaux de Woods et Fildes ont servi à diffuser largement la notion d'inhibition compétitive, même si elle était développée en parallèle en pharmacologie par Clark et Gaddum dans les années 1930. La théorie Woods-Fildes permet aux personnes qui la reprennent d'unifier rétrospectivement un ensemble d'observations réalisées depuis plusieurs décennies dans des disciplines différentes. Il est quelque part frappant de constater que la découverte du mode d'action des sulfamides par inhibition compétitive a été élaborée strictement sans aucun lien avec la pharmacologie. Il semblerait qu'il y avait peu de communications entre l'enzymologie (et plus généralement la biochimie) et la pharmacologie, et la théorie des antimétabolites a certainement joué un rôle dans le

247 Sur Otto Loewi, voir : Jean-Claude Dupont, *Histoire de la neurotransmission* (Paris: Presses Universitaires de France, 1999); Elliot S. Valenstein, *The War of the Soups and the Sparks: The Discovery of Neurotransmitters and the Dispute Over How Nerves Communicate* (New York: Columbia University Press, 2005); Prüll, Maehle, et Halliwell, *A Short History of the Drug Receptor Concept*, 96-106.

248 Henry McIlwain, « The Origin and Use of the Terms Competitive and Non-competitive in Interactions among Chemical Substances in Biological Systems », *Essays in Biochemistry* 22 (1986): 158-86. A la fin de l'article, il fait un lien entre les terminologies spécialisées de la notion de compétition et ses usages plus généraux, comme la compétition dans la sélection naturelle ou la compétition en économie. Bien que McIlwain aille un peu vite en besogne, la piste d'une influence mutuelle resterait à étudier.

249 Prüll et al. indiquent aussi que le concept d'inhibition compétitive « gained new support » suite aux travaux sur les sulfamides. Prüll, Maehle, et Halliwell, *A Short History of the Drug Receptor Concept*, 120.

250 McIlwain, « The Origin and Use of the Terms Competitive and Non-competitive in Interactions among Chemical Substances in Biological Systems », 174-77.

251 J.H. Gaddum, « The quantitative effects of antagonistic drugs », *The Journal of Physiology* 89, n° Suppl. (1937): 8P.

252 Sur Alfred Joseph Clark et John Henry Gaddum, voir : Prüll, Maehle, et Halliwell, A Short History of the Drug Receptor Concept, chap. 5; Jean-Claude Dupont, L'Invention du médicament : Une histoire des théories du remède (Paris: Hermann, 2013), 186-88.

rapprochement entre des domaines distincts. Dans leur livre retraçant la généalogie du concept de récepteur, Prüll, Maehle et Halliwell ne parlent ainsi quasiment pas d'enzymologie. Les notions d'activité du substrat à la surface des enzymes, ou de centre actif de l'enzyme, développées progressivement depuis le début du XXe siècle, n'ont peut-être pas joué de rôle effectif dans la formulation du concept de récepteur. Il semble néanmoins que leur ouvrage pourrait utilement être complété par une généalogie de ces notions en enzymologie, et plus globalement par une histoire des rapports institutionnels entre enzymologie, ou plus généralement biochimie, et pharmacologie.

III. Les microbiologistes en guerre

La découverte et la réception de la théorie des antimétabolites, et son utilisation pour la recherche de nouveaux médicaments, ouvrent directement sur le rapport entre théorie et pratique en science. La réalité et l'utilité d'une distinction nette entre les deux sont depuis longtemps largement remises en question. Une dichotomie proche, tout aussi critiquée, réside dans la division entre science pure (ou fondamentale) et science appliquée.[253] La question se pose de manière particulièrement aigüe pour l'analyse des sciences en guerre, où la distinction entre science (normale) et applications militaires a longtemps séparé artificiellement les deux domaines. Dans un chapitre consacré à la mobilisation des scientifiques britanniques pendant la Seconde Guerre, Soraya de Chadarevian écrit : « general historians tend to overlook the work of scientists, and historians of science still often see the mobilisation of scientists into wartime projects as a necessary but more or less deplorable aberration from the proper aim of science. »[254]

Pendant la Seconde Guerre Mondiale, Paul Fildes et une partie de son équipe, dont les travaux viennent de conduire à la formulation d'une théorie espérée utile pour la médecine, ont conduit des recherches sur les armes bactériologiques, y compris sur les aspects les plus concrets, comme la production de masse ou le mode d'utilisation opératoire. Leurs travaux ont formé la base du programme à l'époque le plus développé dans le domaine. Comme souvent pour les scientifiques ayant subi la guerre au cours de leur vie, celle-ci est présentée comme une parenthèse malencontreuse dans la carrière de Woods et Fildes, qui les a

253 Pour des discussions récentes, voir la section « Focus » d'*Isis*, « Applied Science », 103, n° 3 (2012): 515-63. Voir aussi pour une étude sur le cas anglais dans la période qui nous concerne : Sabine Clarke, « Pure Science with a Practical Aim: The Meanings of Fundamental Research in Britain, circa 1916–1950 », *Isis* 101, n° 2 (2010): 285-311.

254 Soraya de Chadarevian, *Designs for Life: Molecular Biology after World War II* (Cambridge: Cambridge University Press, 2002), 21.

empêché de développer leurs recherches.[255] Si l'on veut suivre la trajectoire des antimétabolites et de la théorie qu'ils incarnent, les occupations de l'équipe de Fildes pendant la guerre ne sont d'aucune utilité. Mais l'ouverture de la parenthèse change radicalement l'histoire des acteurs à l'origine des antimétabolites. Pour ne pas reproduire, en suivant uniquement la trajectoire des antimétabolites, un récit qui réduit la recherche scientifique pendant la guerre à une simple interruption dans un programme de science « normale », j'ai pris le parti de suivre Woods et Fildes pendant ces années, bien que cela nous éloigne des antimétabolites.

Le récit qui suit est majoritairement basé sur les travaux de l'historien Brian Balmer.[256] J'y ajoute ensuite quelques points de détail sur la recherche microbiologique, issus des archives de certains scientifiques concernés.

Les recherche sur les armes biologiques au Royaume-Uni ont sérieusement commencé au début des années 1930, d'abord dans le cadre d'une politique défensive, « linked with an extremely broad definition of biological warfare as *any* threat to public health caused by conventional war. During and after the Second World War the specific characteristics of an offensive regime were bound up with the goal to obtain a working biological bomb before the enemy deployed a similar weapon. »[257]

Suite à l'utilisation du gaz moutarde dans les tranchées de la Première Guerre, le « Protocole concernant la prohibition d'emploi à la guerre de gaz asphyxiants, toxiques ou similaires et de moyens bactériologiques » est signé à Genève en 1925. Le protocole bannit la prise d'initiative d'une attaque usant de tels moyens, mais autorise cependant une riposte en cas d'agression. Les aspects biologiques avaient été ajoutés au dernier moment dans un protocole essentiellement dédié aux armes chimiques. Les rumeurs sur la menace d'une guerre bactériologique ressurgissent en 1934 au Royaume-Uni, avec la publication d'un livre du journaliste Henry Wickham Steed, prétendant que des espions allemands testent des agents biologiques dans les métros de Paris et Londres. Le gouvernement britannique demande au MRC un rapport sur la guerre bactériologique. Les scientifiques John Ledingham, William

255 Je parle ici de la manière dont leurs collègues scientifiques en parlent. Les historiens comme de Chadarevian se sont au contraire efforcés d'ouvrir cette parenthèse.

256 Brian Balmer, *Britain and Biological Warfare: Expert Advice and Science Policy, 1930-65* (Basingstoke: Palgrave, 2001); Brian Balmer, *Secrecy and Science: A Historical Sociology of Biological and Chemical Warfare* (Farnham: Ashgate, 2012). Ont également été consultés : Peter M. Hammond et Gradon Carter, *From Biological Warfare to Healthcare: Porton Down, 1940-2000* (Basingstoke: Palgrave, 2002); Jeanne Guillemin, *Biological Weapons: From the Invention of State-Sponsored Programs to Contemporary Bioterrorism* (New York: Columbia University Press, 2005); Ulf Schmidt, *Secret Science: A Century of Poison Warfare and Human Experiments* (Oxford: Oxford University Press, 2015).

257 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 9.

Topley et Stewart Douglas produisent un mémorandum qui devient la base de la politique menée dans les années suivantes. Ils y expriment de forts doutes sur la possibilité concrète d'une guerre bactériologique directe, supposant que pour avoir un impact important il faudrait qu'elle agisse sur une population préalablement affaiblie par l'effondrement de la santé publique, suite à des bombardements. Les mêmes auteurs rédigent néanmoins peu après un second mémorandum sur les moyens de défense contre des armes biologiques. En 1936, le Subcommittee on Bacteriological Warfare est créé, présidé par Sir Maurice Hankey, au sein du Committee of Imperial Defence dont il était le secrétaire. La mission du comité est d'établir une ligne de défense, au vu de signaux rapportant un intérêt pour les armes bactériologiques du côté allemand. L'adoption d'une ligne offensive est alors explicitement exclue par Hankey. La conception défensive, orientée sur la protection de la santé publique, aboutit à la création en 1938 du Emergency Public Health Laboratory Service, et le sous-comité adopte le même nom. Les rapports de renseignements extérieurs sur les recherches bactériologiques à visée guerrière à l'étranger restent incertains.[258]

La position défensive va rapidement s'effondrer avec l'irruption de la guerre. Le War Cabinet, où siège Maurice Hankey, se tourne vers les possibilités de représailles en cas d'attaque. Immédiatement après l'entrée en guerre, un scientifique de Newcastle, H.A. Sisson, sollicite la permission et les ressources nécessaires pour entreprendre l'étude des spores d'anthrax à des fins d'armement. Hankey montre la demande à Edward Mellanby, secrétaire du MRC siégeant au sous-comité depuis sa création. La requête de Sisson est refusée sur la base du protocole de Genève. Néanmoins, Mellanby et Hankey décident, avec l'accord du Premier Ministre Neville Chamberlain, de lancer des expériences sur les possibilités d'infection par voie aérienne, considérant que la recherche de connaissances dans le domaine n'enfreignait pas le protocole. « Seeking knowledge for protection meant taking a proactive stance towards biological warfare. While this was a step away from the purely reactive policy adopted before the war, it was still intended as a defensive course of action. »[259]

Mellanby produit peu après un rapport au War Cabinet, réitérant le point de vue d'avant-guerre : la guerre biologique serait probablement moins efficace que les moyens conventionnels, une attaque aérienne en particulier semblerait particulièrement inefficace, le plus grand danger résiderait en réalité dans l'établissement de conditions propices à une épidémie par résultat de la guerre. Le danger n'était pas entièrement évacué, en cas d'atteinte

258 Ibid., chap. 2.
259 Ibid., 30.

au bétail ou de sabotage bactériologique (notamment de l'eau). Le sous-comité passe en novembre 1939 directement sous la direction du War Cabinet, en tant que Committee on Biological Warfare, toujours sur un positionnement défensif. Pour sa première réunion, en février 1940, le comité doit réagir à l'appel de Sir Frederick Banting, prestigieux co-découvreur de l'insuline, qui prône auprès du National Research Council du Canada puis des autorités britanniques le déploiement d'un stratégie offensive. Banting attaque les scientifiques anglais, qui à ses yeux prennent le problème trop à la légère. Les membres du comité critiquent en retour l'opinion jugée alarmiste de Banting, mais un nouveau glissement s'opère, sous la forme de préconisations pour de plus amples expérimentations. Dans une démonstration de contorsion sémantique, un rapport de Ledingham suggère que, bien que l'initiative d'une attaque soit exclue, un programme de recherche ne peut être écarté sous prétexte qu'il aurait une apparence offensive, si ses résultats permettent d'aboutir à des améliorations défensives. Trois options principales sont alors étudiées : la fabrication de balles et obus contaminés, la dissémination aérienne, le sabotage. La première semble risquée, de la fabrication à l'usage par les troupes, la seconde semble toujours improbable, la troisième est considérée comme la plus immédiatement dangereuse, en particulier en référence à l'utilisation de la toxine botulique. Toujours dubitatifs quant à la possibilité du déclenchement délibéré d'une épidémie massive, les membres du comité se méfient cependant de la panique qui pourrait surgir si quelques cas étaient avérés.[260]

Hankey est le pivot du passage à une orientation résolument offensive. En juillet 1940, il dit être parvenu à la conclusion qu'une étape supplémentaire doit être franchie, afin de pouvoir exercer des représailles identiques si l'Angleterre devait subir des actes de guerre bactériologique. Il obtient l'accord de Mellanby en privé. Hankey suggère d'avancer sur le sujet en secret, le War Cabinet semblant trop occupé ailleurs pour considérer ce genre d'études, et de n'en référer au Cabinet qu'au moment de passer à une étape de production. Hankey et Mellanby entrent en contact avec Herbert Morrison, ministre du Ravitaillement (Minister of Supply), afin de mettre en place la recherche à Porton Down, une base militaire dans le Wiltshire (sud de l'Angleterre) qui hébergeait depuis 1916 la Chemical Defence Experimental Station. En septembre 1940, le plan est dressé : Paul Fildes doit prendre la tête du nouveau Biology Department à Porton Down, accompagné de ses deux assistants, Donald Woods et Gareth P. Gladstone, ainsi que de David Henderson et deux techniciens du Lister Institute. Le programme est approuvé par Churchill en octobre. Le groupe de Fildes se rend à Porton Down. Hankey se positionne auprès du Premier Ministre contre la prise d'initiative,

260 Ibid., 29-36.

mais pour la recherche de moyens de se défendre et d'effectuer des représailles. Fin septembre, ce dernier invoquait le Blitz sur l'Angleterre (depuis début septembre) pour justifier la nouvelle approche auprès du comité, bien qu'il avait en réalité changé d'avis plus tôt. Selon Fildes, c'est la reddition française de mai 1940 qui aurait initié le changement d'approche de Hankey[261].

Le projet est lancé. L'anthrax apparaît rapidement comme un bon candidat. Bien que *Bacillus anthracis* soit peu propice à la production d'une épidémie humaine, Fildes considère qu'il peut être utilisé sur le bétail. Les représailles prendraient donc la forme d'une guerre économique, plutôt qu'une attaque directe sur les hommes. En avril 1941, Fildes écrit à Hankey que la dispersion directe de l'anthrax par avion semble impossible, mais qu'on pourrait peut-être infecter les animaux par le biais de gâteaux de lin contaminés. À l'automne, il considère toujours ce bombardement d'un nouveau type comme la piste la plus prometteuse, malgré des recherches parallèles sur la toxine botulique (dénommé projet « X », les gâteaux à l'anthrax ayant le nom de code « N »). En septembre, la phase de production est envisagée. Hankey soumet la proposition au Bacteriological Warfare Committee, Churchill est contacté en décembre, et le plan de la nourriture animale infectée est présenté comme le seul viable à l'heure actuelle. Début 1942, le Cabinet Defence Committee approuve le développement des recherches, tout en mentionnant que l'objectif principal des expérimentations reste d'aboutir à des méthodes de protection efficaces. Il est rappelé que le projet devait être protégé par un secret absolu. La production des gâteaux à l'anthrax pour le bétail débute fin 1942, jusqu'en avril 1943 (Opération Aladdin). Cinq millions de gâteaux sont fabriqués à Londres, puis infectés et stockées à Porton Down. L'opération fournissait le moyen de répondre à un attaque immédiatement, bien que faiblement, selon les mots de Fildes.[262]

En parallèle, en 1942, la recherche d'une solution plus pérenne et plus directe est mise en route. S'inspirant des armes chimiques, les scientifiques de Porton étudient les possibilités de fabriquer une bombe à l'anthrax pour disperser les bactéries sous la forme d'un nuage toxique. Le danger de tests en plein air étant dur à évaluer, Fildes suggère qu'ils soient menés sur une île isolée. De juillet à septembre 1942, une partie de l'équipe de Porton (dont Woods et Henderson, qui gèrent le travail quotidien)[263] s'installe sur l'île de Gruinard, à l'ouest des Highlands écossais, et réalise des essais de dispersion d'aérosols, par des explosions au sol ou des bombes aériennes. Une épidémie d'anthrax surgit sur la côte avoisinante, causant la

261 Ibid., 29-38.

262 Ibid., 39-41.

263 Hammond et Carter, *From Biological Warfare to Healthcare*, 11.

mort de dizaines de moutons et de quelques animaux domestiques, et menaçant le secret défense. Les charges explosives utilisées avaient rejeté des carcasses contaminées en mer. Les opérations sont couvertes par la diffusion d'une rumeur attribuant l'origine des carcasses au passage d'un bateau grec qui s'en serait débarrassé. Le Ministère de l'Agriculture compense les plaignants au nom du gouvernement grec. Fildes, échaudé par l'affaire, s'inquiète dès lors de la sécurité des opérations à Gruinard et suggère de mener des tests en plein air au Canada ou aux États-Unis, dans des zones moins densément peuplées que le Royaume-Uni.[264,265]

Le Special Operations Executive, une agence clandestine montée en 1940 pour les opérations de sabotage, s'intéresse à partir de 1942 aux recherches menées à Porton Down. Les relations entre les deux entités ne sont pas bonnes, Fildes ne voulant pas que le programme soit annexé. Le SOE demande notamment un kilogramme de toxine botulique, mais la requête est repoussée, le projet sur l'anthrax occupant presque l'intégralité des ressources du département.[266] Les recherches vont alors produire leur propre justification. Les premiers rapports sur les dangers des armes bactériologiques avaient évacué la menace aéroportée. Désormais, les essais sur Gruinard montrent que la possibilité est bien réelle : l'existence même de la bombe à l'anthrax britannique implique que l'Allemagne aie pu suivre la même voie, malgré l'absence de renseignements extérieurs concluants sur le sujet. La menace était devenue le miroir des recherches anglaises.[267]

Début 1942, un officier du US Army Chemical Warfare Services a été dépêché pour observer le travail mené à Porton Down. Fildes et Henderson ont à leur tour été invités aux États-Unis en novembre, où rien n'a été entrepris. L'influence britannique, couplée aux recommandations de biologistes américains, débouche sur la mise en place rapide d'un

264 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 41-42.

265 À cause de la capacité de l'anthrax à former des spores restant confinées dans le sol, l'île de Gruinard est restée inaccessible pendant des décennies. Dès les années 1960, des tours en bateau pour touristes faisaient le tour de « l'île interdite » : G.P. Gladstone, B.C.J.G. Knight, et Graham Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 19 (1973): 337. Une opération de décontamination est menée à le fin des années 1980, et la quarantaine est levée en 1990.

266 Certaines sources considèrent que l'assassinat en mai 1942 du dirigeant nazi Reinhard Heydrich a été effectué à l'aide de grenades à la toxine botulique, que le SOE aurait fournies aux partisans tchèques qui se sont chargés de l'opération : Harris et Paxman, *A Higher Form of Killing: The Secret Story of Chemical and Biological Warfare,* 88-94. Après la guerre, Fildes se serait ainsi plusieurs fois vanté auprès de collègues d'avoir joué un rôle dans la mort de Heydrich. Les interprétations plus récentes mettent plutôt la toxine botulique du côté de la légende : Hammond et Carter, *From Biological Warfare to Healthcare,* 15-6. Fildes était connu pour s'amuser avec des déclarations extravagantes : G.P. Gladstone, « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 », J*ournal of General Microbiology* 70, no 1 (1972), 9.

267 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 43-46.

programme, en 1943. Les Américains émettent bientôt la possibilité de produire en masse la bombe à l'anthrax. L'enthousiasme de Fildes pour cette option est violemment contesté par certains membres du Bacteriological Warfare Committee, notamment Lord Rothschild, qui trouve l'attitude de Fildes macabre, et très irresponsable (le stockage de bombes à l'anthrax faisant une cible idéale de raid aérien). Pour Rothschild, toutes les conséquences de la transition de l'expérimentation en laboratoire à la production massive n'ont pas été bien envisagées. D'autres membres du comité soutiennent Rothschild : Fildes et d'autres scientifiques se seraient éloignés de manière irresponsable des lignes d'action qui avaient été fixées, et mesuraient mal les conséquences de leurs inventions. Cependant, à la même période, des rapports de renseignements, toujours incertains, évoquent la possibilité du développement par les Nazis d'une capacité d'usage de la toxine botulique couplée à des missiles, possiblement les fusées V-1. Le passage à la phase de production est soumis à Churchill, qui est convaincu après avis de son conseiller pour la science, Lord Cherwell, et consultations de ses conseillers militaires : si l'ennemi attaquait avec de telles armes, les possibilités de défense seraient incertaines, la seule option restante serait donc la réplique. En mars 1944, un demi-million de bombes sont commandées aux États-Unis, mais la production se déroule très lentement. A l'été 1944, alors que le bombardement de l'Allemagne par les Alliés bat son plein, une utilisation éventuelle de la bombe N est envisagée, dans le cadre d'un plan de secours si les choses tournaient mal. Fildes évalue la mortalité à plus de 50 %, et le bombardement massif des plus grandes villes allemandes est envisagé.[268] Mais les Américains ont pris beaucoup de retard dans la production des bombes, la situation est de plus en plus favorable aux Alliés, et il devient de plus en plus évident que l'Allemagne nazie ne possède pas de programme de guerre bactériologique comparable à la collaboration anglo-américaine.[269]

L'armement bactériologique ne fait pas l'unanimité. De nombreux militaires considèrent cette option avec dédain, voire dégoût, tandis que Fildes et d'autres scientifiques du comité voient plutôt des avantages aux armes bactériologiques face aux armes conventionnelles.[270] Après-guerre, la continuité du programme bactériologique n'a rien d'évident. Le stock de gâteaux à l'anthrax est détruit, et la bombe N n'a jamais réellement atteint le stade de production massive. Mais l'idée d'une bombe bactériologique comme menace principale persiste, et

268 Harris et Paxman, *A Higher Form of Killing: The Secret Story of Chemical and Biological Warfare*, 104; Guillemin, *Biological Weapons*, 69.

269 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 46-50.

270 Sur les justifications et la légitimation de l'utilisation des armes biologiques, voir : Brian Balmer, « Killing "Without the Distressing Preliminaries": Scientists' Defence of the British Biological Warfare Programme », *Minerva* 40 (2002): 57-75.

devient le soubassement d'un programme de recherche florissant après-guerre. Au bout de quelques années, les armes biologiques sont traitées comme des armes de destruction massive, au même titre que les armes atomiques.[271] Le projet de bombe biologique continue de manière ininterrompue, et cinq essais en mer secrets ont lieu aux Bahamas et au large de l'Écosse. Au cours des années 1950, la politique reflue très progressivement vers une position plus défensive, notamment en vue de la priorité conférée au développement d'une force de dissuasion nucléaire.[272]

Les recherches microbiologiques sur la toxine botulique débordaient de Porton Down. Le 6 août 1941, Paul Fildes écrit à un de ses collaborateurs de l'Unité MRC, Henry McIlwain, qui n'est pas engagé dans les recherches de guerre et dirige en intérim ce qui reste de l'Unité, désormais hébergée à Sheffield (chapitre 3) : « I have been in touch with Wilson Smith about the testing of botulinum toxin. I want you and Hills to go into the chemistry of this toxin, as far as possible and with priority over any academic stuff you may be doing, and for that purpose it will be necessary for Wilson Smith to arrange biological tests on mice and for us to supply you with as much as we can of the material. Will you start looking up what there is known about it, which I think is not very much. The ultimate idea, of course, would be to get the pure substance out. »[273] Le sujet devait être traité de manière confidentielle, ce qui impliquait de ne pas publier,[274] et de nier toute connexion avec l'équipe de Fildes, ce dernier écrivant ironiquement : « It is, after all, a normal activity of the department to investigate the chemistry of toxins. »[275]

Des lettres de Woods à McIlwain donnent quelques indices sur le travail entrepris sur la toxine botulique.[276] L'équipe de Porton Down est confrontée à des difficultés pour améliorer les procédés de fabrication, en vue d'une production de toxine à moyenne ou grande échelle. McIlwain doit entreprendre des recherches pour trouver un moyen de concentrer la toxine sans la détruire, à partir d'une « boue » déjà extrêmement active. L'activité d'un gramme de ce produit non purifié correspond à 25 millions de fois la dose létale médiane chez la souris (soit 25 fois pour 1 µg), et le but poursuivi est d'arriver à un produit 10 à 100 fois plus actif.

271 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 54-55.

272 Ibid., chap. 4-8.

273 Lettre, Fildes à McIlwain, 6 août 1941, HMIP, G.11.

274 Lettre, Fildes à McIlwain, 11 août 1941, HMIP, G.11.

275 Lettre, Fildes à McIlwain, 19 août 1941, HMIP, G.11.

276 Lettre, Woods à McIlwain, 20 novembre 1941, HMIP, C.31 ; brouillon, McIlwain à Knight, non daté [vers mars 1942], HMIP, C.28 ; lettre, Woods à McIlwain, 3 septembre 1941, HMIP, C.31 ; lettre, Woods à McIlwain, 20 novembre 1941, HMIP, C.31.

Woods écrit qu'il s'agit d'un problème urgent.[277] La conversation continue en février 1942. « I have been meaning for the past few weeks to write to you on the present position re 'X', but pressure of some other work has been extreme. »[278] L'autre travail correspond à la montée en puissance du projet N, sur l'anthrax. L'équipe de Porton a résolu une partie de ses difficultés, la toxicité du produit monte à 300 millions de fois la dose létale médiane sur la souris par gramme.[279] « Great care should be taken in handling the dry powder ! – we do know that animals can be killed by inhalation. »[280] L'incertitude sur la stabilité du produit sur de longues périodes était un autre problème.[281]

La correspondance avec Woods s'arrête ici, et correspond peut-être à un arrêt relatif des recherches sur la toxine botulique, alors que le projet sur l'anthrax prend de l'ampleur et que les tests sur l'île de Gruinard allaient être menés dans l'été. Un autre interlocuteur de McIlwain, George Hills, écrit en juin que le projet X n'intéresse pas grand monde à ce moment à Porton Down.[282] Durant l'été, l'équipe continue le travail de Woods et Henderson alors que ceux-ci sont en Écosse, et a peu de temps à consacrer à X.[283] « Fildes in particular now shows no interest or enthusiasm except for one problem at a time which at the moment is neither chemotherapy nor 'X'. »[284]

En septembre, personne ne sait vraiment si Fildes veut continuer le projet, ou le mettre de côté pour régler des problèmes plus urgents.[285] Le 1er octobre, il écrit à McIlwain : « I have been away for some time and find that our work on one particular line has gone so well that the production of your substance has had to come to an end, and I am afraid this will remain to be the case until we get some major increases. »[286] McIlwain lui répond que son équipe pourrait produire la toxine de leur côté, pour ne plus être dépendant de Porton dans son étude.[287] Fildes trouve l'idée très bonne et envoie à cet effet un rapport de Woods et Henderson sur la production, rédigé en avril 1942.[288] Le rapport de 10 pages, classé « Most Secret », donne la méthode pour produire la toxine à une échelle intermédiaire, soit des

277 Lettre, Woods à McIlwain, 20 novembre 1941, HMIP, C.31.
278 Lettre, Woods à McIlwain, 26 février 1942, HMIP, C.31.
279 Lettre, Woods à McIlwain, 9 mars 1942, HMIP, C.31.
280 Lettre, Woods à McIlwain, 26 février 1942, HMIP, C.31.
281 Lettre, Woods à McIlwain, 23 mars 1942, HMIP, C.31.
282 Lettre, Hills à McIlwain, 29 juin 1942, HMIP, C.25.
283 Lettre, Hills à McIlwain, 20 juillet 1942, HMIP, C.25.
284 Lettre, Hills à McIlwain, 24 juillet 1942, HMIP, C.25.
285 Lettre, Hills à McIlwain, 19 septembre 1942, HMIP, C.25.
286 Lettre, Fildes à McIlwain, 1er octobre 1942, HMIP, G.12.
287 Brouillon, McIlwain à Fildes, 5 octobre 1942, HMIP, G.12.
288 Lettre, Fildes à McIlwain, 15 octobre 1942, HMIP, G.12.

cultures de *Clostridium botulinum* jusqu'à 50 litres.[289] Le rendement du concentré obtenu s'élève à 0,6-0,8 g/L. La souris est l'animal standard utilisé pour les tests de toxicité, mais des essais sont aussi pratiqués sur d'autres espèces (souris, cochon d'Inde, lapin, rat, bœuf, singe), en fonction des voies d'administration (injection sous-cutanée ou intramusculaire, inhalation d'un nuage toxique, ou *per os*).

Début 1943, le travail sur la toxine botulique n'a toujours pas avancé à Porton, mais ne semble pas définitivement abandonné pour autant : « Henderson is supposed to be getting a super X strain from Canada. […] Before the American trip there was some talk of your visiting Porton to see our technique (such as it is) particularly with reference to the production of X. The subject has not been mentioned since. »[290] Il ne semble pas que McIlwain se soit finalement rendu à Porton Down. Quelques mois plus tard, en juillet 1943, Fildes met un point final au travail de McIlwain sur la toxine : « I am afraid the work has not been productive and possibly it is unlikely to show anything of value to us. I think it would be the best thing for you to drop it until at our end we get some indication that you might be able to get some further advance. »[291]

Ces échanges montrent que le secret qui entourait les recherches bactériologiques a été rompu pour obtenir l'expertise d'un collaborateur de confiance comme McIlwain, qui n'était pourtant pas engagé dans l'effort de guerre et ne travaillait pas à Porton Down.

Dès l'automne 1944, avec la victoire en vue, Fildes souhaite revenir à la recherche civile, et quitter l'isolement de Porton Down. Il n'est libéré qu'en août 1945, pour un poste au Lister Institute, et son adjoint pendant la guerre David Henderson prend la tête du département de Porton Down. Fildes reste cependant impliqué comme conseiller dans le développement du programme d'armement bactériologique après-guerre. Il soutient la perpétuation de la recherche bactériologique militaire, et prône un lien accru avec la recherche médicale fondamentale.[292]

Les collègues de Fildes ont écrit dans leur biographie deux pages plutôt peu informatives sur ses occupations pendant la guerre. Ils concluent : « it seems to the present authors that such work, necessary in wartime, is best remembered only by what emerged of lasting value, e.g.

289 D.W. Henderson, D.D. Woods, « A Method for the Production of the Toxin of Clostridium Botulinum (Type A) », Biology Section, Porton, 2 avril 1942, HMIP, G.12. Le « Most Secret » britannique était l'équivalent du « Top Secret » américain.

290 Lettre, Hills à McIlwain, 7 février 1943, HMIP, C.25 ; lettre, Hills à McIlwain, 14 février 1943, HMIP, C.25.

291 Lettre, Fildes à McIlwain, 8 juillet 1943, HMIP, G.13.

292 Balmer, *Britain and Biological Warfare*, 55-59.

the investigations into airborne infection. »[293] Certains étaient moins indulgents. Selon Daniel Bovet, « sans le nommer, parfois sans le connaître, ses collègues condamnèrent Fildes. »[294] De son côté, Fildes, dans sa biographie de Woods (avec Ernest Gale), couvre la guerre de manière plus succincte. Le passage mérite d'être cité en entier : « Woods's work had hardly been published before Fildes was requested by the Medical Research Council to undertake 'war work' with his Unit.[295] This involved the abandonment of the work which Woods had described as the most interesting he had ever done. For six years in seclusion he read of the confirmation of his predictions by others. Woods was not the sort of man to be discouraged by a change in fortune. He threw himself into the work of providing new laboratories and learning to handle the eccentricities of his new surroundings. But his chief merit was that by his wisdom and skill in adaptation he was largely responsible for extracting out of an interesting, if unpalatable, subject a measure of achievement which had permanent value in medical science.[296] So much so, indeed, was this the case that the Government itself assisted in the establishment of Woods in a new research home with Sir Rudolph Peters in Oxford, and Woods to the end of his life acted as the main microbiological adviser to the Establishment which was created after the war, and, indeed, to other centres concerned with this type of work. »[297]

Comme Fildes, Woods retourne à la recherche civile en août 1945, prenant un poste à Oxford dans l'équipe de R.A. Peters. Il y devient ensuite *Reader* en 1946.[298] Woods est loin d'être un cas isolé dans le fait d'avoir du abandonner des travaux scientifiques intéressants pour contribuer à l'effort de guerre. Cependant, « with few exceptions British scientists were keen to enroll in the war effort. If it was a survival strategy, it was underpinned by a strong conviction, shared by some politicians, administrators and military leaders, that scientists had an important contribution to make in the defence of Britain. »[299]

La notion de coupure marquée entre le « vrai » travail scientifique et celui effectué durant la guerre doit être correctement soupesée. Il est évidemment indéniable que l'irruption de la guerre a perturbé les carrières scientifiques et conduit à l'abandon de projets en cours. Néanmoins, il serait trompeur d'imaginer les scientifiques comme participant à reculons à

293 Gladstone, Knight, et Wilson, « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 », 337.

294 Bovet, *Une chimie qui guérit*, 256.

295 Comme vu plus haut, Fildes a en réalité joué un rôle beaucoup plus proactif que cela.

296 La science médicale fournit toujours un alibi pratique quand il faut légitimer l'utilité d'un travail, aussi « déplaisant » (*unpalatable*) soit-il

297 Gale et Fildes, « Donald Devereux Woods. 1912-1964 », 207.

298 Voir la correspondance entre Woods et Peters conservée dans les papiers de Krebs, HKP, J.854.

299 de Chadarevian, *Designs for Life*, 22.

l'effort de guerre. Une majorité, dont Woods et Fildes, a jeté toutes ses forces et plusieurs années dans la bataille. Pour beaucoup, les recherches conduites entre 1940 et 1945 n'ont pas été socialement problématiques une fois la guerre terminée, au contraire (cryptographie, radar, pénicilline, etc.). D'autres, dont Woods et Fildes, ont utilisé leurs talents dans des domaines plus contestés. Si l'engagement des physiciens dans les programmes de recherche nucléaire est bien connu, avec ses conséquences dramatiques et les controverses majeures qui l'ont accompagné, le développement du programme de guerre bactériologique en Angleterre à Porton Down jette la lumière sur le rôle que pouvaient avoir les biologistes dans des recherches de guerre controversées. Tous les microbiologistes du pays ne travaillaient pas à améliorer les rendements de production de la pénicilline.

La coupure entre travail scientifique normal et travail de guerre est également trompeuse, dans le sens ou elle masque la forte continuité qui peut exister entre les deux, quand les scientifiques utilisent dans le cadre de la guerre leur expertise précédemment acquise. C'est particulièrement vrai dans le cas présent. La manière dont Daniel Bovet en a parlé est intéressante : « Plus tard, quand le secret qui entourait ces recherches fut en partie levé, le périodique que Fildes avait fondé, le *British Journal of Experimental Pathology*, ouvrit ses colonnes à de nombreux travaux dont la lecture fait frémir. Une continuité presque hallucinante, une sorte de fil rouge dans la trame des recherches poursuivies par l'équipe de Fildes semble rattacher les monstrueuses applications militaires étudiées entre 1940 et 1950 à Porton à ce qu'avaient été les patientes constructions des savants du Conseil de la Recherche Médicale entre 1931 et 1939. L'étude de milieux de culture enrichis par l'addition des « métabolites essentiels » les plus aptes à la multiplication des germes virulents représente un des facteurs importants de la production en masse de germes destinés à être répandus dans le camp ennemi. »[300]

Bovet voit et dénonce cette continuité entre travail scientifique normal et travail de guerre. Elle lui semble aberrante, en partant d'un positionnement implicite selon lequel l'expertise scientifique ne devrait pas être utilisée à des fins guerrières. Bovet maintient donc paradoxalement l'idéal d'une distinction entre la recherche normale et ce que l'on pourrait appeler les « applications anormales », alors même que la continuité qu'il décèle fait voler en éclats la réalité d'une telle distinction (au moins pour le cas étudié).

On pense souvent à l'utilisation de la science déjà produite pour la guerre qui surgit, mais la continuité peut également durer après-guerre. Pour Woods et Fildes, la « parenthèse »[301] ne

300 Bovet, *Une chimie qui guérit*, 252.

301 La critique, du point de vue de l'analyse historique, de cette idée de parenthèse ou coupure de la mobilisation guerrière ne doit pas cacher le fait que, du point de vue du vécu des scientifiques, il s'agissait effectivement d'une rupture douloureuse (le contraire serait surprenant). D'autant plus quand elle

se referme pas définitivement en 1945. Certes, Fildes reconstitue son Unité de Chimie Bactérienne et essaie (sans succès) de poursuivre la piste de la chimiothérapie rationnelle, et Woods explore en détail le métabolisme du pAB et de l'acide folique à Oxford. Mais tous deux restent pour la suite de leur carrière conseillers du département permanent de biologie établi à Porton Down. Au moment de la démobilisation, Woods écrit :« Dr Fildes has recommended that I should be released as he considers that at the present time it is a matter of the highest priority for the *future (including postwar) development of our present activities*[302] that more microbiologists of all types should be trained. »[303] Malgré le retour à la vie civile, la formation de nouveaux contingents de microbiologistes doit donc pouvoir anticiper, pour Fildes, les besoins futurs de recherche dans le domaine militaire.

Selon Fildes, les accomplissements scientifiques de Woods pendant la guerre ont joué un rôle important dans son obtention d'un poste académique à Oxford. Outre le travail scientifique, on peut raisonnablement imaginer que le caractère de ce travail et « l'exil » à Porton Down ont joué un rôle non négligeable dans la mise en œuvre de cette rétribution, ainsi que, peut-être, la perception de Woods comme ayant été particulièrement spolié de sa découverte majeure, et des nombreuses pistes de recherche qu'elle ouvrait. L'examen de certaines de ces pistes de recherche est l'objet des chapitres suivants.

Conclusion

Le contexte institutionnel dans lequel s'enracine la théorie des antimétabolites est double. D'abord, celui du développement de la biochimie comme discipline indépendante en Angleterre, du début du siècle aux années 1930, sous l'impulsion majoritaire de Frederick Gowland Hopkins à Cambridge. Un des courants de son école de biochimie générale est celui de Marjory Stephenson, qui fonde la biochimie bactérienne comme domaine d'étude consacré à partir des années 1920. Deuxièmement, les travaux du groupe de recherche de Paul Fildes sur la nutrition bactérienne, complémentaire à celui de Stephenson. Kohler a montré dans les études qu'il a consacrées à ces deux facettes institutionnelles qu'elles n'ont pu se développer que dans des niches spécifiques, et avec le soutien résolu du MRC.

C'est la formation dans le laboratoire de Stephenson qui permet au jeune biochimiste Donald Woods d'acquérir à la fois la maîtrise technique et l'arrière-plan théorique qui lui permettent

impliquait un isolement important, comme à Porton Down. Sans archives plus détaillées, la reconstitution précise de ce vécu reste inaccessible.

302 Je souligne.

303 Lettre, Woods à Peters, 8 mars 1945, HKP, J.854.

de proposer une interprétation novatrice du mode d'action des sulfamides. Mais c'est son insertion dans le programme de recherche développé dans les années 1930 par Fildes et ses collaborateurs sur les facteurs de croissance bactériens qui rend concrètement possible ses travaux sur les sulfamides ; non pas simplement dans un sens trivial (Woods a été là « au bon moment »), mais surtout dans le sens ou les routines expérimentales développées par le groupe de Fildes pour isoler les facteurs de croissance, ainsi que la reconnaissance de leur rôle essentiel dans le métabolisme bactérien, vont lui permettre de se saisir vite et efficacement du problème du mode d'action des sulfamides.

C'est enfin la conjonction de ce programme de recherche sur les métabolites essentiels des bactéries avec un intérêt ancien pour la chimiothérapie qui permet à Paul Fildes de tirer des travaux de Woods une généralisation théorique fournissant un nouveau socle pragmatique à partir duquel de nouveaux médicaments prometteurs peuvent être recherchés. Cette recherche sera encouragée par l'optimisme renouvelé envers la chimiothérapie, depuis la fin des années 1930 et le succès médical des sulfamides antibactériens contre plusieurs maladies infectieuses. Ainsi la formulation d'une approche rationnelle de la recherche chimiothérapeutique, au moment même où celle-ci se voit couronnée de succès dans la pratique clinique, suscite logiquement un grand intérêt chez de nombreux scientifiques.

Dans le chapitre suivant, je reviens à nouveau aux années 1930 et aux recherches sur les facteurs de croissance bactériens, mais aussi sur les vitamines humaines et animales, cette fois aux États-Unis. Comme nous l'avons vu avec les travaux de Fildes, ces substances sont de plus en plus perçues au cours de cette période comme étant partagées dans tout le monde vivant. Les premiers chercheurs à reprendre la théorie des antimétabolites aux États-Unis sont issus du même domaine de recherche que ceux qui l'ont formulée. Ces recherches américaines sur les vitamines et facteurs de croissance bactériens sont intimement liées au programme sur les antimétabolites de George Hitchings et Gertrude Elion (chapitre 4). Je reviens également au contexte anglais dans le troisième chapitre, en examinant une collaboration pendant la guerre entre un membre de l'Unité de Fildes resté à la vie civile, Henry McIlwain, et la firme pharmaceutique Glaxo, dans ce qui est l'application la plus immédiate du programme de Fildes.

CHAPITRE 2

Vitamines et microbes aux États-Unis

Ce chapitre présente un ensemble de recherches sur les vitamines menées aux États-Unis dans les années 1930, qui débouchent sur deux éléments d'importance pour la suite de l'étude. D'une part, la synthèse chimique totale de vitamines, qui deviendront la base matérielle à partir de laquelle fabriquer des antimétabolites (chapitre 3). D'autre part, l'étude de la nutrition de certaines bactéries, en particulier du genre *Lactobacillus*, qui prennent toute leur importance dans le programme de recherche pharmaceutique sur les antimétabolites initié au sein de la firme Burroughs Wellcome (chapitre 4). Le premier chapitre a montré que le développement de la théorie des antimétabolites prend son origine dans les travaux de deux centres pionniers d'étude des bactéries en Angleterre. J'examine maintenant deux groupes similaires aux États-Unis, mais également le croisement de leurs travaux avec les recherches menées en nutrition animale. La théorie des antimétabolites émerge ainsi au moment où se répand le constat que de nombreux composants essentiels au métabolisme cellulaire sont identiques des bactéries aux animaux, humains inclus.

Ce chapitre s'ouvre sur une mise en contexte de l'histoire des vitamines, en prenant l'exemple d'une maladie de carence pour aboutir selon un récit assez standard à la synthèse de la vitamine qui en était responsable. J'équilibre cette trame en replaçant cette histoire ainsi que les vitamines dans leur ensemble dans un contexte plus large.

Dans la seconde section, je me penche sur les recherches effectuées dans les années 1930 au Département de Chimie Agricole de l'Université du Wisconsin, où sont formés de nombreux acteurs de l'histoire des vitamines et/ou des antimétabolites. C'est notamment le cas des biochimistes Esmond E. Snell et D. Wayne Woolley. Le premier se spécialise dans la nutrition des *Lactobacillus*, et se sert de ces bactéries pour la mise au point de tests microbiologiques d'estimation des vitamines. Le second étudie les vitamines aussi bien chez les micro-organismes que les animaux, et participe à plusieurs identifications importantes. Snell fera un bref passage dans le domaine des antimétabolites, tandis que Woolley en deviendra un promoteur actif et versatile (voir aussi chapitres 3 et 5 sur Woolley).

Dans la troisième section, les recherches menées par plusieurs équipes universitaires et industrielles sont évoquées, dans le cadre de la compétition intense qui avait lieu pour démêler l'imbroglio du complexe de vitamines du groupe B. J'examine en particulier la

construction progressive de l'acide pantothénique comme vitamine universelle par Roger J. Williams, puis la course à sa synthèse. J'utilise le terme de construction pour signifier qu'il a fallu élaborer progressivement l'identité de cette molécule, qui n'était pas la cause d'une grande maladie de carence. Une fois synthétisée, la disponibilité de cette vitamine ouvre de nouvelles possibilités dans le cadre de la théorie des antimétabolites : nous traverserons à nouveau l'Atlantique pour retrouver un membre de l'équipe de Fildes, Henry McIlwain, qui se lance à partir de cette structure chimique dans le premier programme de recherche spécifiquement dédié à la fabrique d'antimétabolites (chapitre 3).

Enfin la dernière courte section est consacrée aux antifolates, des antimétabolites de l'acide folique qui ont un fort impact en cancérologie. J'explique pourquoi j'ai choisi de ne pas les traiter et de privilégier d'autres cas.

I. Des maladies de carence aux vitamines

Une partie des recherches sur les antimétabolites dans les années 1940 découle directement de la découverte, l'isolement puis la synthèse de plusieurs vitamines dans la décennie qui précède. Les vitamines de synthèse vont fournir les têtes de séries chimiques à partir desquelles les chercheurs intéressés par l'approche rationnelle de Fildes vont essayer de générer des inhibiteurs, des antimétabolites.

L'histoire de la découverte des vitamines se prête très bien à la version « catalogue » de l'histoire des sciences : un enchaînement rapide de dates et de découvertes, où les chercheurs, de révélation en révélation, déchirent le voile d'ignorance derrière lequel la nature des choses était soigneusement cachée.[304] Cette section n'y échappe malheureusement

304 Elmer V. McCollum, *A History of Nutrition: The Sequence of Ideas in Nutrition Investigations* (Boston: Houghton Mifflin, 1957), 201-419. Rédigée par un participant de premier plan, cette histoire fortement jugée a longtemps été la source de référence sur l'histoire de la nutrition, et reste potentiellement utile pour un premier aperçu sommaire des travaux scientifiques. Les vitamines font toujours l'objet d'histoires dans le style classique : Frances R. Frankenburg, *Vitamin Discoveries and Disasters: History, Science, and Controversies* (Santa Barbara, CA: ABC-CLIO, 2009).

Naomi Aronson a montré comment la mobilisation de la notion de résistance aux découvertes, ici des vitamines, a été mobilisées dans les années 1920 par les principaux protagonistes impliqués (dont McCollum) pour établir des revendications de priorité, mais aussi des revendications disciplinaires dans les rapports entre médecine et biochimie : Naomi Aronson, « The Discovery of Resistance Historical Accounts and Scientific Careers », *Isis* 77, nº 4 (1986): 630-46.

Harmke Kamminga a argumenté que les premières histoires de la nutrition, écrites par les scientifiques, ont joué un rôle dans la formation de la science de la nutrition, en la dotant d'une ascendance prestigieuse et respectable, mais aussi en « défaisant » l'histoire par omissions ciblées : Harmke Kamminga, « Nutrition for the People, or the Fate of Jacob Moleschott's Contest for a Humanist Science », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 15-47.

pas entièrement, en décrivant rapidement certaines grandes étapes de l'histoire. Je tire un fil, forcément rétrospectif, qui va des recherches sur les causes du béribéri jusqu'à l'identification du facteur causal de cette maladie de carence, la thiamine, et sa synthèse. Le cas de la pellagre et de l'acide nicotinique sont évoqués plus rapidement dans la section suivante. L'histoire de la nutrition et des vitamines n'étant pas circonscrite au laboratoire, les travaux historiques disponibles sont mobilisés pour donner un aperçu des dimensions sociales, économiques et politiques qui composent l'histoire des maladies de carence et des vitamines qui leur seront ultérieurement associées.

Au début des années 1880, le médecin de la marine japonaise Takaki Kanehiro enquête sur l'incidence élevée du béribéri (*kakke*) sur les navires. En croisant statistiques et cas cliniques, Takaki situe la cause de la maladie dans une carence en protéines, due au régime alimentaire essentiellement basé sur le riz blanc. Les explications alors privilégiées considéraient plutôt le béribéri, de part son caractère saisonnier, comme une maladie environnementale, miasmatique. Formé au Royaume-Uni, Takaki cherche à « occidentaliser » les rations en y ajoutant de la viande et du pain. Devant le manque d'enthousiasme des marins, il se rabat sur l'orge, déjà mentionnée dans la médecine traditionnelle japonaise (*kanpō*) pour traiter la maladie. Les cas de béribéri diminuent drastiquement, confortant ainsi sa théorie de la carence en protéines. En 1886, quatre semaines après la publication du rapport de Takaki, Ogata Masanori, médecin à l'Université Impériale de Tokyo, annonce sa découverte du bacille du béribéri (il ne sera pas le seul). Les scientifiques de cette institution, également formés à l'étranger, considèrent dans le cadre de la nouvelle théorie des germes que la cause du béribéri est infectieuse,[305] et récusent la scientificité des statistiques médicales face aux expériences en laboratoire. Certains s'opposent également au *kanpō,* considérant que la médecine traditionnelle doit disparaître d'un Japon en voie de modernisation accélérée depuis la restauration Meiji en 1868. Le Bureau Médical de l'Armée se range à la position de l'Université Impériale, la théorie de Takaki est rejetée, et ses résultats reliés à une amélioration de l'hygiène dans les navires. Les nouvelles visées impérialistes du Japon, avec les guerres sino-japonaise (1894 - 1895) et russo-japonaise (1904 – 1905), confèrent au

305 Harmke Kamminga, « Credit and Resistance: Eijkman and the Transformation of Beri-Beri into a Vitamin Deficiency Disease », in *From Physico-Theology to Bio-Technology. A Festschrift for Mikuláš Teich*, éd. par Kurt Bayertz et Roy Porter (Amsterdam: Rodopi, 1998), 232-54; Naomi Aronson, « Why weren't vitamins discovered earlier? », *Knowledge and Society* 8 (1989): 87-105; Aaron J. Ihde et Stanley L. Becker, « Conflict of Concepts in Early Vitamin Studies », *Journal of the History of Biology* 4, nº 1 (1971): 1-33; Christiane Sinding, « The History of Resistant Rickets: A Model for Understanding the Growth of Biomedical Knowledge », *Journal of the History of Biology* 22, nº 3 (1989): 464; K. Codell Carter, « The germ theory, beriberi, and the deficiency theory of disease », *Medical History* 21, nº 2 (1977): 119–36.

béribéri une ampleur sans précédent (250 000 cas et 27 000 morts pendant la seconde) et la maladie devient une sorte d'ennemi public au sein d'une rhétorique nationaliste et guerrière.[306]

Parallèlement, l'augmentation de l'incidence du béribéri, dont on apprendra par la suite qu'elle fut causée par l'introduction de nouvelles méthodes de préparation alimentaire, devenait un problème pour les gouvernements coloniaux en Asie du Sud-Est. Kenneth Carpenter a retracé les recherches des médecins coloniaux en Indonésie, aux Philippines et en Malaisie, mettant l'accent sur l'enquête collective contre les « simplified, semimyhtical accounts of one 'scientist-hero,' in this case Christiaan Eijkman, who discovered the cause in a flash of inspiration followed by a single clinical trial. »[307]

En 1886, aux Indes néerlandaises, une expédition militaire fait voile vers la pointe nord-ouest de Sumatra, pour soumettre une poche de résistance à Aceh. Les navires doivent faire demi-tour à cause d'un nombre alarmant de cas de béribéri chez les soldats et marins. Le gouvernement néerlandais décide d'envoyer une commission sur place afin d'étudier les causes de la maladie. Elle est dirigée par Cornelis Pekelharing, professeur de pathologie à Utrecht. Présumant lui aussi une origine infectieuse, Pekelharing recommande la désinfection des baraquements militaires à Aceh. A son départ, un de ses assistants, Christiaan Eijkman, reste sur place, continue à étudier le problème et tente de transmettre l'infection aux animaux. En 1889, Eijkman observe que des volailles gardées en cage développent une affection ressemblant au béribéri, qu'il nomme polyneurite. Un changement impromptu dans leur alimentation lui donne l'idée de tester le rôle de la nourriture dans l'apparition de la maladie. Il observe que les oiseaux développent ou non une polyneurite en fonction du type de riz qui leur est donné. Il suggère d'abord que le riz favorise la croissance de micro-organismes produisant un poison à l'origine de la dégénérescence des fibres nerveuses. En 1895, après plusieurs années d'expérimentations, Eijkman attribue un rôle essentiel à l'enveloppe protectrice du grain de riz, le péricarpe, pour prévenir la polyneurite. Un collègue médecin, Adolphe Vorderman, en collaboration avec Eijkman, montre une forte corrélation entre le béribéri et l'alimentation dans les prisons de Java, où le béribéri affecte très majoritairement les détenus nourris avec des rations de riz blanc, et non de riz brun (où

306 Alexander R. Bay, *Beriberi in Modern Japan: The Making of a National Disease* (Rochester, NY: University of Rochester Press, 2012); Alexander R. Bay, « Beriberi, Military Medicine, and Medical Authority in Prewar Japan », *Japan Review*, nº 20 (2008): 111-56.

307 Kenneth J. Carpenter, *Beriberi, White Rice, and Vitamin B: A Disease, a Cause, and a Cure* (Berkeley: University of California Press, 2000), xii.

le péricarpe est conservé).[308]

Les travaux d'Eijkman dans les années 1890 lui valent le prix Nobel 1929, décerné pour la découverte de la vitamine antineuritique, conjointement avec F.G. Hopkins.[309,310] Carpenter montre en quoi ce lien direct, de Java au Nobel en passant par les vitamines, induit un récit simplifié. En 1895, l'hypothèse d'un élément nutritif essentiel contenu dans le péricarpe du riz, n'est qu'une des causes envisagées par le néerlandais pour expliquer ses observations. Dans la décennie suivante, Eijkman privilégie l'explication infectieuse. De plus, quand il fait ses découvertes, il n'est lui-même pas assuré que la polyneurite aviaire corresponde bien au béribéri humain, et reste prudent dans ses extrapolations.[311]

Eijkman n'est pas le seul acteur de cette histoire. Au tournant du siècle, l'étiologie du béribéri suscite de très nombreuses recherches. Gerrit Grijns, qui lui a succédé à Java, propose en 1901 que la cause de la maladie provient de l'absence d'un composant inconnu du péricarpe. Les Britanniques en Malaisie étudient attentivement le problème à la même période. En

308 Ibid., chap. 3; Kamminga, « Credit and Resistance ».

309 Dans un article récent, Robyn Braun analyse les différences conceptuelles entre Eijkman et Hopkins, et argumente que Eijkman n'a pu développer le concept d'*accessory food factor* avancé par Hopkins parce qu'il raisonnait encore selon le schéma de la physiologie bernardienne, centrée sur les processus de régulation du milieu intérieur. Robyn Braun, « Accessory Food Factors: Understanding the Catalytic Function », *Journal of the History of Biology* 44, nº 3 (2011): 483-504. En plaquant ses propres catégories analytiques sur l'histoire des vitamines, déjà suffisamment complexe sans cela, Braun construit une opposition binaire artificielle, qui éclipse la diversité des protagonistes et des positions tenues, et reproduit directement le récit du passé figé par le Nobel, alors qu'il serait préférable d'en interroger la mise en place (voir note suivante). Dans deux autres articles, l'auteur confère également par avance une certaine signification aux vitamines, pour se pencher sur leur histoire dans un second temps seulement. Il reste cependant quelques considérations intéressantes sur le rôle politique des vitamines dans l'histoire, et le rôle de la biologie pour la théorie sociale. Robyn Braun, « Accounting for the Contribution of Vitamin B to Canada's WWII Effort », *Journal of Historical Sociology* 23, nº 4 (2010): 517-41; Robyn Smith, « The emergence of vitamins as bio-political objects during World War I », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40, nº 3 (2009): 179-89.

310 Weatherall et Kamminga ont retracé avec minutie la construction de la réputation d'Hopkins comme découvreur des vitamines, par lui-même et ses pairs, alors même que ses travaux sur le sujet étaient peu nombreux, qu'il les a totalement abandonnés à partir des années 1920, et qu'il considérait, contrairement à son ami Walter Fletcher, qu'il y avait d'autres problèmes encore plus importants à régler en biochimie. Presque aucune recherche sur les vitamines n'a été entreprise au Dunn Institute of Biochemistry à Cambridge, au grand désespoir de Fletcher qui poussa alors à la création d'un Nutritional Laboratory distinct. Néanmoins, Hopkins défendit avec ardeur sa priorité dans la découverte du concept de vitamine dans son discours d'obtention du Nobel. Bien conscient de la réputation dont il jouissait avec l'importance prise par les vitamines, il s'en servait fréquemment ainsi que ses collègues comme un outil rhétorique puissant afin de promouvoir l'importance pratique des recherches fondamentales en biochimie, moyen utile pour attirer des financements. Le fait que Hopkins présidait pendant la Première Guerre l'Accessory Food Factors Committee mis en place par le MRC n'est pas pour rien dans la construction de sa réputation : le comité publia en 1919 la première monographie sur le sujet, avec une rétrospective historique sur le développement de ce domaine de la nutrition écrite par Hopkins lui-même. Mark W. Weatherall et Harmke Kamminga, « The making of a biochemist II: The construction of Frederick Gowland Hopkins' Reputation », *Medical History* 40, no 4 (1996): 416-22. Sur le Nutritional Laboratory, voir : Alison A. Paul, éd., Dunn Nutrition Unit, *The First 60 years, History and Publications 1927-1987* (Cambridge: MRC Dunn Nutrition Unit, 1987).

311 Carpenter, *Beriberi, White Rice, and Vitamin B*, chap. 3, 12; Kamminga, « Credit and Resistance ».

1907, Axel Holst et Theodor Frølich en Norvège rapprochent le scorbut et le béribéri comme étant deux maladies de carence.[312] En 1910 a lieu la première réunion de la nouvelle Association de Médecine Tropicale d'Extrême-Orient. Les représentants médicaux de plusieurs pays discutent en premier lieu des causes du béribéri. L'attribution de la causalité au régime alimentaire et au riz blanc en particulier est majoritaire, mais reste vivement débattue. Elle se renforce lors de la seconde conférence en 1912. Nombre de médecins coloniaux pensent désormais que le béribéri et la polyneurite correspondent à la même maladie, et qu'elle est due à l'absence dans le régime d'une hypothétique substance contenue dans le péricarpe du riz. Pour ceux qui sont convaincus par cette explication, l'identification et l'isolement de la substance active est la prochaine étape des recherches.[313]

Entretemps, au tournant du siècle, le consensus selon lequel la santé de l'individu dépend seulement d'un apport calorique suffisant, indépendamment du type de nourriture consommé, commence à s'effriter. Plusieurs équipes de chercheurs affinent les expérimentations animales en nutrition, utilisant des régimes purifiés de composition chimique entièrement connue, pour étudier par exemple le métabolisme des protéines. Peu à peu va s'installer l'idée que certains ingrédients encore inconnus de l'alimentation jouent un rôle qualitatif essentiel à la croissance et au développement de l'organisme. Au Royaume-Uni, Frederick Gowland Hopkins montre que le tryptophane ne peut être synthétisé, et doit être apporté dans l'alimentation. Il insiste peu à peu sur les aspects qualitatifs de la nutrition dans ses cours et conférences, et développe le concept d'*accessory food factors*, exposé dans un article de 1912 (chapitre 1). Il s'agit de substances encore inconnues mais essentielles et présentes à l'état de traces dans certains aliments. Hopkins montre sur des rats aux rations strictement contrôlées que l'absence ou l'ajout de petites quantités de lait détermine la croissance. En 1911, un jeune chimiste Polonais, Casimir Funk, alors au Lister Institute à Londres, rapporte avoir isolé sous une forme cristalline (ce qui ne sera pas confirmé) la substance active dont la carence cause le béribéri. L'année suivante, il introduit le terme de « vitamine » pour décrire cette substance, et suppose par extension qu'il existe une vitamine spécifique associée également au scorbut, à la pellagre, au rachitisme. L'idée de Funk est d'abord fortement critiquée, mais peu à peu amplement reprise et diffusée au cours des années 1910.[314]

312 Kristin Asdal, « Contesting the Animal Model: Axel Holst and the Controversy over Scurvy and Beriberi », *Social History of Medicine* 27, nº 3 (2014): 577-93.

313 Carpenter, *Beriberi, White Rice, and Vitamin B*, chap. 3-6; David Arnold, « British India and the "Beriberi Problem", 1798–1942 », *Medical History* 54 (2010): 295-314.

314 Harmke Kamminga, « "Axes to Grind": Popularising the Science of Vitamins, 1920s - 1930s », in *Food, Science, Policy and Regulation in the Twentieth Century: International and Comparative Perspectives*, éd. par Jim Phillips et David F. Smith (London: Routledge, 2000), 83-100; Kamminga, « Vitamins and the

Parallèlement, aux États-Unis, Elver V. McCollum, Thomas B. Osborne et Lafayette B. Mendel pratiquent le même genre d'expérimentations que Hopkins. En 1913, McCollum et Davis montrent qu'un facteur inconnu présent dans le beurre est nécessaire à la croissance des rats. En 1915, ils montrent que deux substances sont absolument nécessaires, l'une liposoluble (*fat-soluble* A), l'autre soluble dans l'eau ou l'alcool (*water-soluble* B). Ces découvertes génèrent un grand intérêt scientifique et public.[315]

A la fin des années 1910, la connexion entre la carence en vitamine A et la xérophtalmie est établie. Edward Mellanby, étudiant de Hopkins et futur secrétaire du MRC, établit en 1918 un modèle expérimental du rachitisme sur des chiots et montre qu'il s'agit aussi d'une maladie de carence, guérie par l'huile de foie de morue. Mellanby pense que la maladie est liée à la vitamine A, avant de changer d'avis et de pointer une substance toxique qui empêcherait la bonne utilisation du calcium. En 1922, McCollum et ses collègues, en détruisant la vitamine A dans l'huile de foie de morue, montrent que le foie ainsi traité soigne toujours le rachitisme, mais non les atteintes oculaires chez les animaux. La vitamine A se dédouble : il existe également une vitamine spécifique liée au rachitisme, que McCollum nomme la vitamine D. Le débat sur les causes du rachitisme continue néanmoins à faire rage au cours des années 1920.[316]

Qu'en est-il maintenant du béribéri ? Après les résultats de 1915, McCollum pense que le facteur *water-soluble* B est la substance dont l'absence dans l'alimentation cause le béribéri et la polyneurite. Progressivement, au cours des années 1920, il devient évident que le facteur B doit être lui aussi subdivisé. Il devient B1 et B2, ou G. La seconde vitamine s'avère à nouveau être un complexe de plusieurs substances actives. La fin des années 1920 et les années 1930 connaissent une explosion confuse de lettres et acronymes, et concomitamment une intense compétition pour clarifier le « complexe B » et identifier des vitamines encore

---

Dynamics of Molecularization », 89-90; Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, « Introduction », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 9-10; Mark Weatherall, « Bread and Newspapers: The Making of "A Revolution in the Science of Food" », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 191; Stanley L. Becker, « Will Milk Make Them Grow? An Episode in the Discovery of the Vitamins », in *Chemistry and Modern Society: Historical Essays in Honor of Aaron J. Ihde*, éd. par John Parascandola et James C. Whorton (Washington, DC: American Chemical Society, 1983).

315 Becker, « Will Milk Make Them Grow? »

316 Christiane Sinding, *Le clinicien et le chercheur. Des grandes maladies de carence à la médecine moléculaire (1880 - 1980)* (Paris: Presses Universitaires de France, 1991); Sinding, « The History of Resistant Rickets »; John Parascandola et Aaron J. Ihde, « Edward Mellanby and the Antirachitic Factor », *Bulletin of the History of Medicine* 51, nº 4 (1977): 507-15; Aaron J. Ihde, « Studies on the History of Rickets. I: Recognition of Rickets as a Deficiency Disease », *Pharmacy in History* 16, nº 3 (1974): 83-88; Aaron J. Ihde, « Studies on the History of Rickets. II: The Roles of Cod Liver Oil and Light », *Pharmacy in History* 17, nº 1 (1975): 13-20.

inconnues. Quand Funk annonce prématurément l'isolement d'un facteur antineuritique (antibéribéri), de nombreux groupes exploraient également le problème, qui se révèle bien plus compliqué qu'envisagé initialement. Plus de dix ans après, vers 1925, plusieurs groupes ont obtenu des produits concentrés (après des extractions sur des dizaines voire centaines de kilos de matières premières), qui guérissent les pigeons à des doses de 2 à 6 mg. En 1926, à Java, B.C.P. Jansen et W.B. Donath rapportent l'obtention de cristaux actifs sur la polyneurite aviaire en une simple dose de 10 µg. Le scepticisme étant de mise, ils envoient des échantillons à plusieurs laboratoires pour des essais. La procédure d'extraction est particulièrement complexe et difficile. Dans les années qui suivent, d'autres chercheurs parviennent peu à peu à la reproduire puis la simplifier, et aboutissent systématiquement à des cristaux de propriétés similaires. L'étape suivante est la synthèse.[317]

Les tentatives de synthèse à partir de la formule empirique envisagée échouent pendant plusieurs années. En 1931, Adolf Windaus de Göttingen, en collaboration avec une équipe de la I.G. Farben, notamment pour l'obtention des matières premières, découvre que la molécule contient un atome de soufre, en plus du carbone, de l'hydrogène et de l'azote, et qu'elle comporte deux cycles, une pyrimidine et un thiazole.[318] Il faut encore quatre ans pour qu'un des compétiteurs, Robert R. Williams, emporte finalement la mise, presque 25 ans après la déclaration de Funk, et le début de ses propres recherches sur le sujet. Williams, une maîtrise de chimie de l'Université de Chicago en poche, était parti aux Philippines en 1908. L'année suivante, il y rencontre Edward B. Vedder, pathologiste de l'armée américaine et spécialiste du béribéri, convaincu de la présence d'un facteur antibéribérique dans le péricarpe des grains de riz. Vedder lui demande de l'isoler. Williams rentre aux États-Unis en 1915, sans y être parvenu, puis doit arrêter ses recherches pendant la guerre. Il reprend sa quête les soirs et week-ends des années 1920, étant désormais directeur du département de chimie des Laboratoires Bell. Ses travaux sont financés par des bourses de la Fleischmann Yeast Company, puis de la Carnegie Institution à partir de 1927, pour payer le matériel et des assistants. Son collègue Robert Waterman l'assiste bénévolement. En 1933, ils parviennent à obtenir suffisamment de vitamine sous forme cristalline (avec un rendement de 0,5 g pour 100 kg de matière première) pour se lancer dans l'étude de sa structure. Trois autres groupes sont alors engagés sur cette voie. Williams trouve un moyen de scinder la molécule en deux, ce qui simplifie la recherche : il faut désormais trouver la structure de chacune des moitiés.

317 Carpenter, *Beriberi, White Rice, and Vitamin B*, chap. 7.

318 « Adolf Windaus - Biographical », *Nobelprize.org, Nobel Media AB 2014*, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1928/windaus-bio.html.

À partir de 1934, il collabore avec Merck, dont l'usine dans le New Jersey est proche de son travail. Merck lui donne accès aux standards d'équipement industriels pour la chimie et les essais sur les animaux, et fournit également de la main d'œuvre. Joseph Cline, un chimiste de la firme, identifie et synthétise la partie pyrimidine de la molécule. Pour Merck, la coopération permet d'acquérir de l'avance sur les concurrents dans l'optique d'une exploitation commerciale. En 1936, la collaboration américaine réussit la synthèse d'un composé biologiquement actif sur les animaux carencés, et possédant les mêmes propriétés chimiques que la substance isolée dans les sources naturelles. Les autres groupes en Allemagne et au Royaume-Uni réussissent également la synthèse de la vitamine B1 dans les mois qui suivent (elle est appelée aneurine en Europe, thiamine aux États-Unis). Les premiers rapports sur l'utilisation de la vitamine de synthèse en clinique arrivent de Singapour en 1937, où des cas graves de béribéri sont spectaculairement guéris par des injections.[319]

Williams avait envisagé le dépôt de brevets depuis le début des années 1930. Il souhaite empêcher une utilisation incontrôlée de la découverte potentielle, qui irait à l'encontre du but humanitaire qu'il s'est fixé. L'argument du contrôle de la découverte était souvent avancé à l'époque et conçu comme largement prioritaire face aux motivations financières (voir section suivante). Williams n'échappe toutefois pas à la critique, le brevetage restant très controversé dans le milieu académique (et en dehors), malgré une flexibilité croissante des universitaires sur le sujet depuis les années 1920.[320] Il propose ses brevets à plusieurs fondations, avant de se tourner finalement vers la Research Corporation, une organisation à but non lucratif qui permet aux scientifiques de déposer leurs brevets, puis les gère dans le but de financer la recherche en retour par des bourses. La Research Corporation négocie avec Merck une licence exclusive sur le procédé de synthèse de la thiamine, et les premiers produits commerciaux sortent dès 1936.[321] Les six personnes à avoir participé aux brevets se partagent 25 % des royalties (conséquentes) – Williams donnera une grande partie de ses gains pour réfuter les critiques d'enrichissement personnel –, les 75 % restant vont à la Research Corporation, dont 25 % aux programmes de bourses, et 50 % au nouveau fonds Williams-Waterman, spécifiquement établi pour financer la lutte contre les maladies de

319 Carpenter, *Beriberi, White Rice, and Vitamin B*, chap. 7; Richard S. Baldwin, « Robert R. Williams (1886–1965): A Biographical Sketch », *The Journal of Nutrition* 105, nº 1 (1975): 1-14.

320 Charles Weiner, « Patenting and Academic Research: Historical Case Studies », *Science, Technology, & Human Values* 12, nº 1 (1987): 50-62.

321 Rasmussen, « The Forgotten Promise of Thiamin ».

carence.[322]

Après la Seconde Guerre Mondiale, Williams se donne pour objectif d'éradiquer le béribéri, la solution idéale selon lui résidant dans l'utilisation à grande échelle de riz enrichi en thiamine. Selon les mots d'Anne Hardy, « Williams's recipe for the eradication of beriberi appeared irredeemably old-fashioned when set against the new perception that deficiency disease was only the tip of a malnutrition iceberg. »[323] Dans l'entre-deux-guerres, les recherches sur le béribéri elles-mêmes avaient largement convaincu les acteurs du domaine de l'action internationale naissante sur la nutrition du fait que les maladies de carence n'étaient que les manifestations extrêmes d'une malnutrition généralisée. L'action contre le béribéri est ainsi un lieu important des débats entre solutions techniques immédiates et améliorations structurelles de long terme.[324]

L'histoire des vitamines ne se limite bien sûr ni à celle du béribéri, ni à la course aux molécules synthétiques. Leur apparition scientifique est immédiatement suivie d'un devenir politique, particulièrement en Angleterre au cours de la Première Guerre Mondiale. Les hommes d'état et de science s'interrogent sur la santé des populations et des armées. La qualité de l'alimentation prend une importance nouvelle. L'implication du MRC entraîne dans l'après-guerre un fort développement des sciences de la nutrition, notamment centrées sur les vitamines.[325]

Le rôle politique des vitamines au Royaume-Uni dans l'entre-deux-guerres est renforcé par l'attention croissante portée à l'alimentation en santé publique. Le MRC promeut vigoureusement la traduction dans les politiques publiques des nouvelles connaissances scientifiques en nutrition. La place des vitamines en santé publique fait débat : solution miracle, ou cache-misère des problèmes médicaux générés par la pauvreté ? Le questionnement s'intensifie avec la dépression économique et le chômage de masse des *hungry thirties*.[326]

---

322 Baldwin, « Robert R. Williams (1886–1965): A Biographical Sketch ».

323 Anne Hardy, « Beriberi, Vitamin B1 and World Food Policy, 1925–1970 », *Medical History* 39, nº 1 (1995): 73.

324 Ibid., 77.

325 David F. Smith, « Nutrition Science and the Two World Wars », in *Nutrition in Britain: Science, Scientists and Politics in the Twentieth Century*, éd. par David F. Smith (London: Routledge, 1997), 142-65; Kamminga, « Vitamins and the Dynamics of Molecularization »; Mikuláš Teich, « Science and Food during the Great War: Britain and Germany », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 213-34; Smith, « The emergence of vitamins as bio-political objects during World War I ».

326 Celia Petty, « Primary research and public health: the prioritization of nutrition research in inter-war Britain », in *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, éd. par Joan Austoker et Linda Bryder (Oxford: Oxford University Press, 1989); Kamminga, « Axes to Grind ».

Science, médecine, politique, industrie, consommation, culture : l'existence des vitamines s'affermit à la croisée des chemins, selon un processus simultané d'interrelations plutôt que de diffusions successives d'un domaine à l'autre. Le niveau d'information concret du public sur les vitamines est difficile à estimer rétrospectivement, mais la nouvelle science de la nutrition est largement diffusée, et les consommateurs s'y adaptent rapidement.[327] Les vitamines prennent vite une place importante dans la culture populaire.[328] Les écrits de popularisation de la nutrition assoient leur statut scientifique, et contribuent à la création d'un marché économique pour de nouveaux produits basés sur les résultats scientifiques de la nutrition réformée.[329]

La commercialisation des vitamines n'est pas un processus automatique. Elle est permise par des évolutions structurelles qui coïncident avec leur apparition, et que ces nouveaux produits renforcent ensuite en retour. Depuis le début du XXe siècle, en Angleterre, dans les industries alimentaire et pharmaceutique (naissante), la nutrition suscite un intérêt grandissant, et en parallèle l'emploi de personnel scientifique devient de plus en plus une norme. La croissance de ces industries est stimulée par les nécessités de la Première Guerre Mondiale, puis dans l'entre-deux-guerres elles deviennent les premiers employeurs de scientifiques. Le travail des chimistes reste majoritairement consacré à la routine (amélioration des procédés de production, analyse de la qualité, valorisation des déchets, etc.), mais dans les départements de recherche qui se mettent en place, ils se consacrent au développement de nouveaux produits, surtout du côté de l'industrie pharmaceutique.[330]

Le rapport des vitamines à l'industrie pharmaceutique est fait d'aller-retours. L'industrie, en se saisissant des vitamines, induit directement leur consommation par le biais d'innovations publicitaires et de campagnes de promotion massives, et consolide ainsi leur existence sociale. En retour, la réussite commerciale des vitamines participe fortement à la croissance et à l'établissement de l'industrie pharmaceutique.[331] « The vitamin business provided the infrastructure of the post-war pharmaceutical industry, which combined science with

327 Sally M. Horrocks, « Nutrition Science and the Food and Pharmaceutical Industries in Inter-War Britain », in *Nutrition in Britain: Science, Scientists and Politics in the Twentieth Century*, éd. par David F. Smith (London: Routledge, 1997), 57; Rima D. Apple, « "They Need It Now": Science, Advertising and Vitamins, 1925-1940 », *The Journal of Popular Culture* 22, nº 3 (1988): 65.

328 Rima D. Apple, « Kremers Award Address: "If I don't get my vitamins . . . anything can happen": Nutrition in Twentieth-Century Popular Culture », *Pharmacy in History* 40, nº 4 (1998): 123-31.

329 Kamminga, « Axes to Grind »; Horrocks, « Nutrition Science and the Food and Pharmaceutical Industries in Inter-War Britain ».

330 Sally M. Horrocks, « The Business of Vitamins: Nutrition Science and the Food Industry in Inter-war Britain », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 235-58; Horrocks, « Nutrition Science and the Food and Pharmaceutical Industries in Inter-War Britain ».

331 Knut Sogner, « The double meaning of vitamins », *Scandinavian Journal of History* 22, nº 3 (1997): 187-98.

marketing. »[332] Depuis le milieu du XIXe siècle, la promotion commerciale dans le domaine de la nutrition passait par l'utilisation du discours de la science.[333] Avec les vitamines, la publicité devient omniprésente, et de nouvelles stratégies de promotions apparaissent pour exploiter au mieux l'aura de la nouvelle science de la nutrition. Les vitamines vont littéralement incarner le triomphe de la science, le savoir au service de l'humanité. « Vitamins represented the hope of better things to come. […] Advertisement after advertisement told of the value of vitamins, a value proven scientifically. [Manufacturers] insisted that true health could be achieved only with the aid of vitamin pills. »[334] Aux États-Unis, dans les années 1920 et 1930, la publicité s'adresse essentiellement aux mères de familles de la classe moyenne, par le biais de messages négatifs jouant sur le risque et la peur des carences, ou plus rarement par les promesses positives d'une vie meilleure.[335]

L'explosion du nombre de produits utilisant les vitamines, et de la publicité allant avec, attire la foudre sur les industriels, accusés de faire passer les profits avant la santé des consommateurs. La publicité va donc également devenir un vecteur de responsabilité scientifique.[336] Les grandes firmes épousent les discours des professionnels de la santé, attirent l'attention sur leurs programmes de recherche scientifique, et utilisent l'image de la science pour promouvoir une approche responsable. L'argument de la scientificité est utilisé pour acquérir une respectabilité et critiquer les concurrents qui n'adoptent pas les mêmes positionnements.[337] La mobilisation de l'autorité scientifique est particulièrement exacerbée pour la préparation d'extraits biologiques concentrés de vitamines non encore isolées et synthétisées : la standardisation des produits, les méthodes de production et de contrôle qualité, tiennent une place importante dans le marketing.[338]

L'implication de l'industrie dans la recherche et la production de vitamines a fortement influencé le champ de la biochimie universitaire. La recherche de la structure des vitamines a

332 Robert Bud, Penicillin: Triumph and Tragedy (Oxford: Oxford University Press, 2007), 13. Pour un ensemble de travaux récents sur le marketing dans l'industrie pharmaceutique : Jean-Paul Gaudillière et Ulrike Thoms, éd., The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry (Londres: Routledge, 2015).

333 Mark R. Finlay, « Early Marketing of the Theory of Nutrition: The Science and Culture of Liebig's Extract of Meat », in *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, éd. par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham (Amsterdam: Rodopi, 1995), 48-74.

334 Rima D. Apple, *Vitamania: Vitamins in American Culture* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1996), 2.

335 Ibid., chap. 1-2; Apple, « They Need It Now ».

336 Horrocks, « Nutrition Science and the Food and Pharmaceutical Industries in Inter-War Britain », 69.

337 Ibid., 60-61; Apple, *Vitamania*, chap. 4.

338 Pim Huijnen, « The Science of Measuring Vitamins: Quality Control and Competition in the Dutch Vitamin Industry Before the Second World War », in *Biologics, A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*, éd. par Alexander von Schwerin, Heiko Stoff, et Bettina Wahrig (Londres: Pickering & Chatto, 2013), 139-50. Voir cet article pour des références allemandes et néerlandaises récentes.

en particulier suscité une union forte entre scientifiques industriels et académiques.[339] C'est le cas pour Roger J. Williams, le frère de Robert R., dans sa collaboration avec Merck examinée dans la troisième section. Je me tourne avant cela vers un groupe de l'Université du Wisconsin qui aura beaucoup d'influence dans la recherche sur les vitamines et les facteurs de croissance des microorganismes. Plusieurs des chercheurs à y avoir travaillé se penchent après 1940 sur les antimétabolites, et leur travaux constituent également une des bases de futurs développements décrits dans le chapitre 4.

II. Wisconsin Connection

La Station Agricole Expérimentale de l'Université du Wisconsin, à Madison, est créée en 1883. Le Department of Agricultural Chemistry qui en est issu sera un lieu essentiel des recherches en nutrition aux États-Unis, porté notamment par Stephen Babcock, puis Edwin B. Hart et Elver V. McCollum. L'année 1924 est certainement la plus significative pour l'histoire du département, et probablement de l'université. Harry Steenbock découvre (avec d'autres) que l'exposition de rations de nourriture à la lumière ultra-violette leur confère la propriété de prévenir ou soigner le rachitisme chez les animaux. Certaines sources de graisses ordinaires deviennent ainsi des sources intéressantes de vitamine D.[340]

Dans cet épisode, le fait le plus important n'est pas la découverte en elle-même, mais la décision de Steenbock de la faire breveter. Elle résulte de plusieurs considérations, dont la motivation commerciale n'est qu'un aspect. Steenbock envisage d'abord le brevet comme un moyen de protéger efficacement le public des exploitations peu rigoureuses de sa trouvaille par des charlatans. Il souhaite également défendre l'industrie des produits laitiers, en empêchant son utilisation par les fabricants de margarine, dans laquelle la vitamine D est manquante. Cette décision suscite de nombreux désaccords, dans et en dehors de l'université. Nombreux sont ceux qui s'opposent vigoureusement au brevetage de recherches menées dans une université financée par l'état.[341] Steenbock ne cède pas aux critiques, mais un autre problème réside dans la gestion administrative très lourde que cela implique, du brevetage à la gestion des futures licences. Il imagine donc déposer le brevet au nom de l'université,

339 Kamminga, « Vitamins and the Dynamics of Molecularization ».

340 Les informations sur Steenbock sont tirées de : Apple, *Vitamania*, chap. 2; Rima D. Apple, « Patenting University Research: Harry Steenbock and the Wisconsin Alumni Research Foundation », *Isis* 80, no 3 (1989): 374-94; Howard A. Schneider, « Harry Steenbock (1886–1967): A Biographical Sketch », *Journal of Nutrition* 103, nº 9 (1973): 1233-47.

341 Sur l'histoire du système universitaire américain, voir : Roger L. Geiger, *The History of American Higher Education* (Princeton: Princeton University Press, 2015); Roger L. Geiger, *To Advance Knowledge: The Growth of American Resarch Universities* (New York: Oxford University Press, 1986).

malgré une tentative similaire ratée quelques années plus tôt.[342] Les royalties potentielles permettraient alors de financer la recherche en retour.

Les dirigeants de l'Université du Wisconsin accueillent une nouvelle fois la perspective des brevets avec circonspection, échaudés à l'idée de devoir les gérer. Steenbock envisage donc, avec l'aide de plusieurs conseillers, la création d'une nouvelle entité administrative, à but non-lucratif, qui serait gérée par des amis de l'Université et en resterait strictement séparée, contrairement à d'autres systèmes élaborés récemment ailleurs (Californie, Minnesota, Columbia). Une structure indépendante serait plus efficace que l'université pour gérer les aspects légaux et commerciaux, et les affaires n'influeraient pas sur l'orientation de la recherche, contrairement à l'argent en provenance d'intérêts privés à but lucratif. Les doyens de l'université sont enthousiasmés, et contactent d'anciens élèves voulant s'investir dans l'évolution de leur *alma mater*. Ainsi naît en novembre 1925 une « invention sociale, »[343] la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). « The foundation was independent of the university, the connection between the two being the transfer of funds from WARF to the university's already-established Research Committee. The committee then selected the projects to be funded. WARF acted as an interface between research, a function of the university, and commerce, a function of industry. »[344] La nouvelle vitamine D irradiée suscite un intérêt énorme pour les brevets de Steenbock. Les licences accordées en conséquence permettent à la WARF d'offrir un soutien capital à l'Université du Wisconsin pendant la dépression économique des années 1930. Il s'agit d'une des rares occasions où le capital de la fondation est entamé, les financements provenant habituellement des seuls intérêts issus des placements. Le modèle de la WARF sera reproduit par de nombreuses universités. Grâce aux bourses de recherche délivrées par la fondation, le programme de biochimie du Wisconsin devient le plus développé du pays, avec pas moins de 30 % des doctorats décernés en 1950. Cependant, le financement de la recherche ne protège pas la fondation d'une image assez négative, les critiques portant notamment sur des situations de quasi monopole, ou des prix trop élevés.[345]

C'est dans ce contexte, pendant les années 1930 à l'Université du Wisconsin, au Department of Agricultural Chemistry que sont formés deux acteurs de l'histoire des antimétabolites, Wayne Woolley et Esmond Snell. La présentation du premier nécessite à nouveau un court détour par l'histoire des vitamines.

342 L'université avait laissé péricliter des brevets sur un procédé de concentration de la vitamine A.

343 Schneider, « Harry Steenbock (1886–1967): A Biographical Sketch », 1245-46.

344 Apple, « Patenting University Research », 383.

345 Weiner, « Patenting and Academic Research: Historical Case Studies », 56.

Au début du XXe siècle, le sud des États-Unis fait face à une épidémie grandissante de pellagre, maladie encore peu connue dans le pays. Le syndrome était parfois décrit comme celui des « trois D », ou quatre en cas de malchance : dermatite, diarrhée, démence – *death*. Certaine sources portent les estimations à 3 millions de personnes atteintes et 100 000 décès dans la première moitié du XXe siècle.[346] En 1914, le médecin Joseph Goldberger du Public Health Service est assigné à l'étude des causes de la maladie. Il s'érige contre l'opinion majoritaire attribuant à la pellagre une cause infectieuse, et considère que la maladie est due à un régime alimentaire inapproprié, spécifique du sud américain et particulièrement des classes les plus pauvres. Les opinions de Goldberger sont impopulaires, et une expérimentation controversée de 1915 sur des détenus n'arrange rien. Il démontre qu'il est possible de produire la pellagre chez des hommes auparavant en bonne santé simplement en contrôlant leur alimentation. De nombreux médecins restent dubitatifs ou franchement hostiles et pensent que l'induction de la pellagre chez les détenus n'est pas spécifique, mais une conséquence secondaire de la malnutrition. En 1917, Russell H. Chittenden and Frank P. Underhill publient leurs résultats sur la production chez le chien d'une maladie, la langue noire (*black tongue*),[347] présentant des symptômes similaires à la pellagre. Goldberger de son côté met au point un régime permettant de soigner les patients atteints, puis argumente dans les années 1920 que la pellagre pouvait être prévenue ou guérie par la présence dans les régimes appropriés d'un facteur spécifique, appelé PPF (*Pellagra Preventive Factor*), notamment présent en grande quantité dans la levure. Dix ans plus tard, le facteur est identifié à l'Université du Wisconsin par le groupe de Conrad Elvehjem.[348]

Conrad A. Elvehjem (1901-1962) est formé à l'université du Wisconsin sous la direction d'Edwin B. Hart, et obtient en 1927 un doctorat de chimie. Il passe un an à Cambridge en 1929 avec David Keilin, puis retourne à Madison comme professeur assistant, devient professeur titulaire en 1936, remplace Hart à la tête du département de biochimie en 1944, et termine président de l'université en 1958.[349] Contrairement à d'autres chercheurs dans le

346 Alfred Jay Bollet, « Politics and Pellagra: The Epidemic of Pellagra in the U.S. in the Early Twentieth Century », *Yale Journal of Biology and Medicine* 65 (1992): 211-21.

347 Les écrits anglo-saxons utilisent surtout le terme de *black (hairy) tongue,* ou la version latine *lingua villosa negra*. En français, le choix riche et incertain (langue noire villeuse/pilleuse, glossophytie, mélanoglossie, mélanotrichie linguale) pousse à se contenter de « langue noire ».

348 Elizabeth W. Etheridge, *The Butterfly Caste: A Social History of Pellagra in the South* (Westport, CT: Greenwood, 1972); Alan M. Kraut, *Goldberger's War: The Life and Work of a Public Health Crusader* (New York: Hill & Wang, 2003); Daphne A. Roe, *Plague of Corn: Social History of Pellagra* (Ithaca, NY: Cornell University Press, 1973); Monica Ginnalo, *La Pellagre : Histoire du Mal de la Misère en Italie. XIXe siècle, début XXe* (Paris: L'Harmattan, 2013).

349 R.H. Burris, C.A. Baumann, et Van R. Potter, « Conrad Arnold Elvehjem, 1901 - 1962 », *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* 59 (1990): 134-67.

domaine de la nutrition, Elvehjem travaille sur plusieurs systèmes expérimentaux, aussi bien sur les tissus isolés ou les microorganismes que les animaux. Il publie majoritairement en collaboration. « Elvehjem's approach was similar to that of others working on the B vitamins except that his graduate students worked simultaneously on different growth factors or with different species, so that when one achieved a preparation active against his particular deficiency, others could test a similar preparation for those deficiencies that were their own primary concern. This insured quick determination of the effects of a given concentrate on the various deficiencies under study. »[350]

En 1937, suite à plusieurs découvertes récentes sur l'acide nicotinique (dont celles de B.C.J.G. Knight sur les streptocoques, chapitre 1), Robert Madden teste l'efficacité d'une préparation commerciale de l'acide synthétique sur des chiens affectés par la langue noire, et observe une guérison très rapide.[351] Les biographes d'Elvehjem ont donné une description condensée des nombreux acteurs impliqués dans l'identification et l'isolement de l'acide nicotinique et du nicotinamide dans les extraits de foie, et de la synthèse du second composé : « The isolation of nicotinic acid came about primarily through the fractionation of liver extracts. By means of successive solvent extractions, Carl Koehn had converted 400 grams of liver extract to 2.5 grams of a powder active against canine black tongue. Robert Madden achieved further concentrations by means of adsorption on an appropriate charcoal. Elvehjem had for some time been receiving liver extracts for these studies from the Wilson and Abbott Laboratories. Then Dr. Rhodehamel of the Eli Lilly Company, working according to the Koehn and Elvehjem procedure, furnished a concentrate from seventeen kilograms of liver. The next big step was Frank Strong's sublimation of this concentrate in a molecular still. Almost immediately Wayne Woolley obtained crystals from the distillate and, on Karl Link's microapparatus, H. Campbell determined the percentages of C, H, and N. The response to these crystals in deficient dogs was dramatic, and the correlation between the analytical values and the theory for nicotinamide was close enough to lead Woolley to take a mixed melting point and perform the appropriate characterization reactions – all in a matter of a few days. Synthetic nicotinic acid and amide were then fed to other dogs and found to be highly active. »[352]

Les auteurs restent prudents en publiant. Ils ont montré qu'une carence en acide nicotinique cause la langue noire chez le chien, mais indiquent que la confirmation qu'il s'agit bien du

350 Ibid., 141.

351 E.E. Snell, « Nutrition Research with Lactic Acid Bacteria: A Retrospective View », *Annual Review of Nutrition* 9, nº 1 (1989): 8.

352 Burris, Baumann, et Potter, « Conrad Arnold Elvehjem, 1901 - 1962 », 142.

pellagra-preventive factor ne peut être apportée que par des essais cliniques.[353] Il faisait cependant consensus que la langue noire chez le chien et la pellagre chez l'homme étaient probablement une seule et même maladie. Dans une publication envoyée fin 1937, les auteurs maintiennent leurs précautions, mais indiquent que Tom Spies (du Collège de Médecine de l'université de Cincinnati) a obtenu une réponse clinique favorable à l'aide de l'acide nicotinique de synthèse.[354] Spies réalise par la suite les premiers essais cliniques avec groupes témoins, confirmant ses premiers résultats.

Quand Dilworth Wayne Woolley (1914 – 1966) participe à cette découverte, il a 23 ans et est à Madison depuis deux ans, après avoir obtenu son diplôme de l'Université de l'Alberta à Edmonton. Arrivé dans le Wisconsin en 1935, Woolley travaille avec William H. Peterson sur la biochimie des champignons du genre *Aspergillus*, et en même temps sur les expérimentations de nutrition animale avec Elvehjem. Comme ce dernier, Woolley travaillera par la suite sans distinction sur les microorganismes et les animaux. Selon un biographe, Woolley gardait visiblement de très bons souvenirs de Peterson, nettement moins d'Elvehjem, estimant qu'il avait tiré trop de crédit (et Woolley pas assez) de la découverte décrite ci-dessus.[355] Un aspect de la vie de Woolley rend son profil très inhabituel. Diabétique depuis l'enfance, il est sauvé par la mise sur le marché de l'insuline en 1923, mais n'échappe pas à la rétinopathie et devient aveugle au début des années 1940. Sa carrière est pourtant extrêmement prolifique : la cécité ne l'empêche pas de publier 230 articles et deux livres en trente ans, aidé en cela par son épouse bactériologiste, les étudiants et assistants avec qui il travaille au Rockefeller Institute à partir de 1939 jusqu'à la fin de sa carrière, ainsi qu'une mémoire que tous ses collègues ont décrite comme phénoménale. Il est élu en 1952 à l'Académie Nationale des Sciences.[356]

Wayne Woolley a été cité au moins quatre fois pour l'obtention du Nobel :[357] dès 1939 par Osvaldo Polimanti pour son travail sur l'acide nicotinique ; puis trois années consécutives, d'abord en 1948 et 1949 par le pharmacologue belge Corneille Heymans pour son travail sur les vitamines et la nutrition, mais également, en début de citation, pour « [the] study of the

353 C.A. Elvehjem et al., « Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue », *Journal of the American Chemical Society* 59 (1937): 1767-68.

354 C.A. Elvehjem et al., « The isolation and identification of the anti- black tongue factor », *Journal of Biological Chemistry* 123, nº 1 (1938): 137-49.

355 G.C. Wild et J.G. Hildebrand, « Dilworth Wayne Woolley, 1914-1966, A Biographical Memoir », *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, 2014, 3, http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/woolley-dilworth.pdf.

356 T.H. Jukes, « Dilworth Wayne Woolley (1914-1966): A Biographical Sketch. », *Journal of Nutrition* 104, nº 5 (1974): 507-11.

357 La base de données en ligne pour les nominations au Nobel de Physiologie ou Médecine s'arrête en 1953.

biological antagonism between metabolically important compounds and their structural analogs » ; et en 1950 par Douglas MacFayden, collègue biochimiste du Rockefeller Institute, qui motive la citation uniquement par « the biological antagonism of chemical analogues ».[358] Ainsi, bien avant l'obtention du Nobel 1988 par George Hitchings et Gertrude Elion (chapitre 4), certains chercheurs pensaient déjà que des travaux sur les antimétabolites méritaient le prix. Après une autre série de recherche sur les vitamines à laquelle il participe (section suivante), je reviens plus tard sur le rôle de Woolley comme un des promoteur les plus motivés des recherches sur les antimétabolites (chapitre 3).

Tout comme Woolley, Esmond Emerson Snell (1914 – 2003) débute à l'Université du Wisconsin sous la supervision de William Peterson. Ce dernier s'était penché depuis le début des années 1930 sur la nutrition des bactéries d'un point de vue biochimique, après des recherches précédentes plutôt centrées sur leur produits d'intérêt. Edward L. Tatum, un célèbre ancien de l'université, reconnaît dans son discours d'acceptation du prix Nobel 1958,[359] sa bonne fortune d'avoir débuté avec Peterson (et E.B. Fred), et décrit le contexte de l'époque en ces termes : « in the early 30's, one of the exciting areas being opened concerned the so-called 'growth-factors' for micro-organisms, for the most part as yet mysterious and unidentified. »[360]

Quelques années après Tatum, Esmond Snell s'engage sur cette voie avec Peterson, et, contrairement à Woolley, restera centré au cours de sa longue carrière sur les microorganismes ou les systèmes expérimentaux *in vitro*. Après une licence de chimie organique obtenue à la Brigham Young University dans l'Utah, il part à Madison grâce à l'obtention d'une bourse de la WARF (voir plus haut). Peterson, qui était aussi le président du comité de sélection des bourses, lui propose une place dans son laboratoire, ce qui détermine le passage de Snell à la biochimie. Il y obtient une maîtrise en 1936, puis un doctorat de biochimie en 1938. En 1939, Snell est chercheur postdoctoral à l'Université du Texas à Austin, sous la direction de Roger J. Williams (voir section suivante). Il y devient professeur assistant en 1941, puis retourne dans le Wisconsin en 1943 comme professeur associé, puis titulaire de 1947 à 1951. De retour quelques années au Texas (1951-1956), il prend ensuite

358 « Nomination Database: Dilworth W Woolley », *Nobelprize.org, Nobel Media AB 2014*, http://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=10306.

359 Tatum allait au début des années 1940 radicalement transformer la génétique avec son travail sur *Neurospora* en compagnie de George Beadle. Paul Berg et Maxine Singer, *George Beadle, An Uncommon Farmer: The Emergence of Genetics in the 20th Century* (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003).

360 Edward L. Tatum, « Nobel Lecture, December 11, 1958: A Case History in Biological Research », *Nobelprize.org, Nobel Media AB 2014*, 2014, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1958/tatum-lecture.html.

en 1956 la direction du département de biochimie de l'Université de Berkeley en Californie.[361]

Dans la lignée des intérêts de Peterson sur les fermentations bactériennes, les premiers travaux de Snell portent sur les lactobacilles, dont la culture nécessite des milieux nutritifs complexes. La détermination de leurs besoins nutritifs devient son sujet de thèse. « It was a propitious time for such studies. Orla-Jensen & Snog-Kjaer had just reported that a newly isolated vitamin for animals, riboflavin, also was required for growth of some lactic acid bacteria, and Tatum et al. had shown that some propionic acid bacteria required thiamine for growth. Thus the only pure B-vitamins then known also were required by bacteria. Might yet undetected bacterial growth factors also be important in animal nutrition? The possibility, hardly acknowledged at the time, fitted well with the intense interest in animal nutrition then current at Wisconsin. […] Since almost all of the substances later identified as essential nutrients were either unknown, unavailable, or both, we could either depend on luck to find a crude medium in which a single nutrient was growth limiting, or, alternatively, attempt to remove or destroy one or more of the essential unknown growth factors of an adequate medium without lowering others below the concentrations required for growth. »[362]

Snell s'engage ainsi sur la voie de l'identification des facteurs nécessaires à la croissance des lactobacilles.[363] Son premier article, en collaboration avec Tatum et Peterson (Snell décrit une forte émulation intellectuelle avec les autres chercheurs, notamment Tatum, Woolley et Strong), est envoyé pour publication à l'été 1936, et correspond au travail effectué pour sa maîtrise.[364] Les problèmes explorés dans cet article fixent le point de départ et le cadre pratique des recherches menées dans les années suivantes. Snell et ses collègues étudient les effets d'un extrait de pomme de terre sur la croissance de *Lactobacillus delbrückii*, bactérie décrite comme représentative du genre et cultivée sur un milieu composé de peptone. Le but final est l'identification du facteur de croissance contenu dans l'extrait.

Une différence expérimentale majeur par rapport aux travaux du groupe de Fildes décrits

361 M.L. Hackert, E.W. Miles, et L.J. Reed, « Esmond Emerson Snell, 1914 - 2003 », *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, 2009, http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/snell-esmond.pdf; E.E. Snell, « From Bacterial Nutrition to Enzyme Structure: A Personal Odyssey », *Annual Review of Biochemistry* 62, nº 1 (1993): 1-26; H. Hayashi, S. Tanase, et T. Yagi, « Esmond E. Snell—the Pathfinder of B Vitamins and Cofactors », *Journal of Biochemistry* 147, nº 4 (2010): 451-57.

362 Snell, « From Bacterial Nutrition to Enzyme Structure », 3-4.

363 E.E. Snell, « Some nutritive factors essential for the growth of Lactobacillus delbrückii » (Master's Thesis, University of Wisconsin, 1936); E.E. Snell, « Studies on accessory growth requirements of certain lactic acid bacteria » (PhD Thesis, University of Wisconsin, 1938).

364 E.E. Snell, E.L. Tatum, et W.H. Peterson, « Growth Factors for Bacteria III. Some Nutritive Requirements of Lactobacillus delbrückii », *Journal of Bacteriology* 33, nº 2 (1937): 207-25.

dans le premier chapitre réside dans le fait que la croissance bactérienne est évaluée non pas simplement de manière visuelle, mais quantitativement. Les chercheurs du Wisconsin évaluent la croissance par le biais de la quantité d'acide lactique produit suite à l'ajout de l'extrait au milieu. La croissance pouvait également être mesurée directement et quantitativement à l'aide de colorimètres photoélectriques ou de néphélomètres (pour mesurer la turbidité), mais ces appareils étaient encore relativement rares et coûteux.[365] Un comptage représentatif est réalisé pour vérifier que l'augmentation du nombre de bactéries et la production d'acide lactique sont bien corrélées. La recherche des propriétés du principe actif contenu dans l'extrait se fait en le soumettant à divers traitements chimiques ou physiques, puis en évaluant la capacité de l'extrait modifié à stimuler la croissance dans les mêmes proportions (voir également chapitre 1). Si une diminution est observée, on peut en déduire que le traitement appliqué a un effet sur le principe actif, et donc établir peu à peu ses caractéristiques (solubilité, stabilité, acidité/basicité, etc.). Les auteurs observent que la modification du milieu de culture (hydrolyse de la peptone) entrave également la croissance. Ils en déduisent que le milieu utilisé contenait lui-même un facteur inconnu. Des tests sur des extraits de foie, connus pour être riches en facteurs de croissance de toutes sortes, montrent qu'ils contiennent les deux facteurs inconnus.

Une année de travaux plus tard, le second article est écrit avec Strong et Peterson, Tatum ayant quitté l'université du Wisconsin.[366] Le *peptone factor* semble plus indispensable à la croissance des lactobacilles que le *potato factor*. Les chercheurs se concentrent sur le premier. Par fractionnements successifs d'extraits de foie, ils isolent une « Fraction L », qui stimule à de faibles concentrations la croissance d'une quinzaine d'espèces de lactobacilles. Les auteurs concluent à la présence d'un facteur spécifique dans cette fraction, un acide pouvant être extrait à l'éther, différent des autres facteurs de croissance déjà connus, puisque aucun de ces derniers ne montre la même activité que la Fraction L. La situation reste assez floue, les auteurs rapportant des erreurs commises dans le premier article. À nouveau un an plus tard, en 1938, ils établissent que les propriétés chimiques de leur facteur inconnu sont très proches de l'acide pantothénique alors étudié par Roger J. Williams (section suivante), qui leur a donné des échantillons.[367] Dans une publication plus développée, les différentes espèces de lactobacilles identifiées comme requérant les facteurs contenus dans la Fraction L

365 Snell, « Nutrition Research with Lactic Acid Bacteria », 7.

366 E.E. Snell, F.M. Strong, et W.H. Peterson, « Growth Factors for Bacteria VI. Fractionation and Properties of an Accessory Factor for Lactic Acid Bacteria », *Biochemical Journal* 31 (1937): 1789.

367 E.E. Snell, F.M. Strong, et W.H. Peterson, « Pantothenic and Nicotinic Acids as Growth Factors for Lactic Acid Bacteria », *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938): 2825.

sont cultivées sur un milieu basal, auquel de l'acide pantothénique est ajouté. La croissance observée confirme l'hypothèse, mais la faible réaction de certaines espèces suggère qu'elles sont dépendantes d'un autre facteur inconnu, en plus de l'acide pantothénique.[368]

Les chercheurs du Wisconsin vont se servir concrètement de leur résultats d'une manière qui n'a pas été abordée, ni même peut-être envisagée par le groupe de Fildes. En effet, une fois tous les facteurs de croissance connus pour une espèce bactérienne, il devient possible de l'utiliser pour concevoir un test microbiologique afin de détecter tel ou tel facteur de croissance dans un extrait quelconque. Le principe est simple : la bactérie est cultivée dans un milieu basal de composition entièrement connue, auquel manque le facteur qu'on souhaite détecter. Par conséquent, si le produit testé contient ce facteur indispensable, les bactéries croissent, sinon il ne se passe rien.

Les tests de ce type ont deux utilités immédiates. Premièrement, détecter la présence du facteur de croissance dans des extraits, et si possible sa quantité. Cet aspect est particulièrement utile pour l'analyse et la standardisation des préparations de vitamines, notamment pour l'industrie. Il est évident que le contexte à l'Université du Wisconsin, dans un département qui porte encore le nom de chimie agricole, explique le développement de tels outils pratiques. Paul Fildes cherchait à accumuler les résultats nouveaux sur les facteurs de croissance des bactéries, mais ne s'occupait pas d'une quelconque application dans la routine médicale, dont il s'était résolument éloigné, et encore moins industrielle. Au contraire, les chercheurs du Wisconsin perçoivent immédiatement l'utilité pratique de ce type de tests dans leur situation.

Deuxième utilité des tests microbiologiques : évaluer l'activité d'analogues chimiques du facteur de croissance en question. L'effet des analogues structuraux sur la croissance permet de mieux cerner les propriétés chimiques du facteur, en corrélant les modifications de sa structure à la diminution ou la perte totale de son activité. L'utilisation d'un test microbiologique simple et efficace pour tester de nouveaux antimétabolites sera un aspect fondamental du programme de recherche de George Hitchings et Gertrude Elion (chapitre 4).

Les auteurs étudient quelques analogues acétylés ou estérifiés de l'acide pantothénique, sans aller jusqu'à une étude de structure-activité, après avoir fait de même avec la riboflavine plus tôt.[369] Ils évaluent ensuite l'effet d'autres facteurs sur la croissance des lactobacilles, en

368 E.E. Snell, F.M. Strong, et W.H. Peterson, « Growth Factors for Bacteria VIII. Pantothenic and Nicotinic Acids as Essential Growth Factors for Lactic and Propionic Acid Bacteria », *Journal of Bacteriology* 38, nº 3 (1939): 293-308.

369 E.E. Snell et F.M. Strong, « The Influence of Riboflavin and Certain Synthetic Flavins on the Growth of Lactic Acid Bacteria. In : Proceedings of the American Society of Biological Chemists: Thirty-Second Annual Meeting. », *Journal of Biological Chemistry* 123 (1938): cxii.

présence d'acide pantothénique. L'acide nicotinique a un effet direct et marqué sur quelques espèces mais insuffisant sur d'autres, ce qui suggère l'existence d'autres facteurs inconnus. Les auteurs concluent : « The assay which has been developed for the present work appears to be a specific and quantitative method for determining pantothenic acid, and may prove useful in view of the growing biological importance of this substance. […] The number of known accessory factors for the lactic acid organisms is now raised to four (riboflavin, pantothenic acid, nicotinic acid, and vitamin B_6). It is also evident that others remain to be discovered. »[370]

En l'espace de quelques années, Snell élabore des tests microbiologiques pour plusieurs vitamines, qui seront très utilisés par la suite.[371] Certains sont toujours utilisés aujourd'hui, notamment pour établir la validité de nouvelles méthodes.[372] « Because of the very small amounts present, chemical methods were notably inaccurate; biological assay with animals was satisfactory, but required purchase and upkeep of expensive animals over a period of weeks. »[373] Le premier test, élaboré avec Frank Strong, permet de détecter et estimer la riboflavine sur *Lactobacillus casei*, et sera très largement repris. Ironiquement, l'article de Snell et Strong est refusé par le *Journal of Biological Chemistry*, sous prétexte qu'il n'était pas assez « biochimique » et correspondrait mieux à une revue de bactériologie. Ils décident à l'opposé de le publier dans la section analytique de *Industrial and Engineering Chemistry*.[374]

Les auteurs comparent favorablement les résultats obtenus sur le test microbiologique avec d'autres types de tests déjà élaborés (rat, poule, colorimétrie, photométrie). La fermentation de *L. casei* se fait dans des tubes à essais classiques. Pour chaque série de tests utilisant le même inoculum bactérien, des tubes témoins contenant des quantités définies de riboflavine sont préparés. Cela permet de construire une courbe standard pour comparaison avec le produit à tester. « The assay is applicable to crude extracts or in some cases to the whole ground sample, so that extensive preliminary purification with attendant losses of riboflavin

370 Snell, Strong, et Peterson, « Growth Factors for Bacteria VIII. », 306-7.

371 E.E. Snell, R.E. Eakin, et R.J. Williams, « A Quantitative Test for Biotin and Observations Regarding its Occurrence and Properties », *Journal of the American Chemical Society* 62 (1940): 175-78; S.R. Stanbery, E.E. Snell, et T.D. Spies, « A Note on an Assay Method for Pantothenic Acid in Human Blood », *Journal of Biological Chemistry* 135, nº 1 (1940): 353-54; D. Pennington, E.E. Snell, et R.J. Williams, « An Assay Method for Pantothenic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 135, nº 1 (1940): 213-22; E.E. Snell et L.D. Wright, « A Microbiological Method for the Determination of Nicotinic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 2 (1941): 675-86; J.R. McMahan et E.E. Snell, « The Microbiological Determination of Amino Acids: I. Valine and Arginine », *Journal of Biological Chemistry* 152, nº 1 (1944): 83-95.

372 Hayashi, Tanase, et Yagi, « Esmond E. Snell—the Pathfinder of B Vitamins and Cofactors », 452.

373 Snell, « From Bacterial Nutrition to Enzyme Structure », 6.

374 Ibid.

is unnecessary. It requires very small amounts of sample, no elaborate or unusual equipment, and is relatively rapid. Routine analyzes now under way in this laboratory have shown that one operator can conveniently carry out 15 to 20 assays per working day. The accuracy of the method is of the order of 10 per cent. »[375]

Le test de la riboflavine sert de prototype pour l'élaboration de tests microbiologiques similaires pour la biotine, les acides pantothénique et nicotinique, certains acides aminés. Les méthodes de détermination microbiologiques des vitamines remplacent rapidement les tests sur les animaux, plus coûteux et difficiles à mettre en œuvre. Ces tests développés pour des raisons purement pratiques contribueront à confirmer au fur et à mesure de leur utilisation que les facteurs de croissance et vitamines sont universellement distribués, des bactéries aux mammifères. L'exploration de la nutrition des lactobacilles par Snell, Peterson et Strong, puis leur utilisation subséquente comme « organismes tests »,[376] en particulier *Lactobacillus casei,* conduisent à la diffusion rapide de ces bactéries et des méthodes microbiologiques standardisées qui les accompagnent.

Une dizaine d'année plus tard, à une réunion de la Society of American Bacteriologists, l'organisateur d'un symposium sur les bactéries lactiques, Ralph P. Tittsler, du Bureau of Dairy Industry du département d'état de l'agriculture, pouvait ainsi déclarer avec emphase : « During the past decade, special attention and investigation have been directed to the role of vitamins and amino acids in the nutrition and physiology of the lactic acid bacteria. The results of studies during this brief period have provided fundamental information of incalculable value toward improving the nutrition of higher forms of life, particularly of man. Furthermore, they show that certain selected species and strains of lactic acid bacteria are not only 'indispensable analytical tools for biochemical and nutritional research,' but are

375 E.E. Snell et F.M. Strong, « A Microbiological Assay for Riboflavin », *Industrial and Engineering Chemistry - Analytical Edition* 11, nº 6 (1939): 350.

376 Les chercheurs impliqués de l'époque utilisent le plus souvent l'expression *test organism*, moins souvent mais indifféremment *test object*. Le rapport entre l'utilisation des animaux comme modèles ou comme tests biologiques, ainsi que la place des microbes à mi-chemin entre les animaux et les tests chimiques, demande à être explorée plus attentivement mais sort du cadre de cette étude. Pour des références récentes dans la littérature croissante sur les organismes modèles, voir : Rachel A. Ankeny et al., « Making Organisms Model Human Behavior: Situated Models in North-American Alcohol Research, since 1950 », *Science in Context* 27, nº 3 (2014): 485-509; Robert Meunier, « Stages in the development of a model organism as a platform for mechanistic models in developmental biology: Zebrafish, 1970–2000 », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43, nº 2 (2012): 522-31.

Sur l'utilisation des animaux comme tests de diagnostic : Jesse Olszynko-Gryn, « Pregnancy testing in Britain, c.1900-67: laboratories, animals and demand from doctors, patients and consumers » (PhD Thesis, University of Cambridge, 2014).

Sur les animaux de laboratoire dans une perspective plus générale : Robert G.W. Kirk, « “Standardization through Mechanization”: Germ-Free Life and the Engineering of the Ideal Laboratory Animal », *Technology and Culture* 53, nº 1 (2012): 61-93; Robert G. W. Kirk, « A Brave New Animal for a Brave New World: The British Laboratory Animals Bureau and the Constitution of International Standards of Laboratory Animal Production and Use, circa 1947–1968 », *Isis* 101, nº 1 (2010): 62-94.

also extremely useful for assaying foods and other materials for their contents of vitamins and amino acids. Thus, an entirely new field of bacteriological research has developed. »[377]

Courant 1939, Snell part du Wisconsin à l'invitation de Roger J. Williams, qui quittait lui-même l'Oregon pour former un nouveau groupe de recherche à l'Université du Texas. C'est le début d'une période très productive, avec une vingtaine d'articles publiés entre 1940 et 1941. Snell continue le travail sur les lactobacilles, et apporte son expertise aux recherches sur l'acide pantothénique dirigées par Williams. Le rythme de publication diminue pendant la guerre (il officie comme garde-côte), avant de remonter rapidement en 1944 et 1945. Snell produit quelques travaux sur les antimétabolites à cette période (chapitre 3). Il découvre en 1944 deux nouvelles formes de la vitamine B6 (pyridoxine), le pyridoxal et la pyridoxamine. Au cours de sa longue carrière, il se penche en particulier sur le rôle métabolique de la vitamine B6 et le fonctionnement des enzymes qui en dépendent.

Je me tourne désormais vers les travaux de Roger J. Williams sur l'acide pantothénique, auxquels Snell participe. La synthèse de cette nouvelle vitamine fournit le point de départ à Henry McIlwain et les chimistes de Glaxo pour fabriquer des inhibiteurs (chapitre 3).

III. La construction d'une vitamine : l'acide pantothénique

Roger John Williams (1893 - 1988), à ne pas confondre avec son frère Robert R. Williams (section 1), obtient un doctorat de chimie à l'université de Chicago en 1919, avec une thèse sur « The Vitamine Requirement of Yeast » sous la direction de F.C. Koch. Il travaille pendant un an chez Fleischmann Co., un producteur de levures, puis devient professeur assistant à l'Université de l'Oregon, titulaire en 1928, et de 1932 à 1939 professeur au Oregon State College. Il publie en 1927 un manuel de chimie organique très utilisé. Il rejoint l'Université du Texas à Austin en 1939, soutenu par une bourse de la Fondation Rockefeller, avant de fonder l'année suivante le Biochemical Institute au sein du département de chimie de l'université, avec l'aide philanthropique de Benjamin Clayton. La création de cet institut était motivée par l'idée que seule la recherche fondamentale en biochimie permettrait à long terme de réelles avancées dans le traitement des maladies, en particulier le cancer.[378]

377 R.P. Tittsler et al., « Symposium on the Lactic Acid Bacteria », *Bacteriological Reviews* 16, nº 4 (1952): 227.

378 D.R. Davis, M.L. Hackert, et L.J. Reed, « Roger J. Williams, 1893 - 1988 », *Biographical Memoirs of the*

En juillet 1933, Roger J. Williams et ses collaborateurs publient leur découverte de « l'acide pantothénique, » un « déterminant de croissance d'occurrence biologique universelle. »[379] C'est la date habituellement retenue de manière simplifiée pour marquer la découverte de cette nouvelle vitamine du groupe B. Cependant, bien que l'identité de l'acide pantothénique comme vitamine hydrosoluble soit suggérée dès cet article, elle ne sera fermement établie que plus tard. Il faut plusieurs années d'un travail complexe, en collaboration avec le groupe industriel Merck vers la fin, pour parvenir à sa purification puis sa synthèse totale. Avant cet accomplissement, peu d'autres chercheurs se penchent sur les caractéristiques de l'acide pantothénique. Du point de vue médical, les symptômes associés à sa carence chez l'homme sont encore mal compris au milieu des années 40.[380]

Roger Williams travaille alors sur la nutrition et le métabolisme des levures depuis déjà une quinzaine d'années. Il enquête sur les différents *nutrilites* qui stimulent la croissance des levures. Considérant de manière critique le mot « vitamine », et constatant son usage de plus en plus restreint à la nutrition animale, Williams avait proposé en 1928 le terme de *nutrilite* pour désigner de manière générale une substance nécessaire en faible quantité pour la nutrition d'un organisme.[381] La recherche de Williams était alors financée en partie par Standard Brands,[382] une corporation née de la fusion de plusieurs entreprises alimentaires, notamment la compagnie Fleischmann.

Williams et ses collègues McAlister et Roehm ont développé un appareil permettant d'estimer facilement la croissance des levures, en mesurant avec un galvanomètre lié à une cellule réceptrice la diminution de lumière incidente passant par la culture en suspension.[383] En 1932, Williams et ses collègues publient des résultats préliminaires obtenus sur une souche particulière de *Saccharomyces cerevisiae*, dite « Gebrüde Mayer », dont la croissance est fortement stimulée par ce qui ne semble être qu'un unique *nutrilite*.[384] L'application d'une technique de fractionnement par électrolyse sur différents extraits organiques, du foie de

---

National Academy of Sciences, 2008, http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/williams-roger.pdf. Williams était également un écrivain prolifique et atypique. Voir cette biographie pour plus d'informations. Le texte reprend de nombreux éléments d'un écrit autobiographique de Williams : http://bioinst.cm.utexas.edu/williams/Autobiogr.htm. Pour une bibliographie, voir : http://bioinst.cm.utexas.edu/williams/index.html.

379 R.J. Williams et al., « “Pantothenic Acid,” A Growth Determinant of Universal Biological Occurrence », *Journal of the American Chemical Society* 55, nº 7 (1933): 2912-27.

380 V. Schmidt, « The Excretion of Pantothenic Acid in Urine after Administration of Pantothenic Acid and of Panthenol », *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1, nº 1 (1945): 120.

381 R.J. Williams, « Nutrilites », *Science* 67, nº 1746 (1928): 607-8.

382 Williams et al., « “Pantothenic Acid,” A Growth Determinant of Universal Biological Occurrence », 2926.

383 R.J. Williams, E.D. McAlister, et R.R. Roehm, « A Rapid and Accurate Method for Determining the Quantity of Yeast or Other Microorganisms in a Suspension », *Journal of Biological Chemistry* 83, nº 2 (1929): 315-20.

384 R.J. Williams et al., « Is the Nutrilite for “Gebrüde Mayer” Yeast of Universal Biological Importance », *Journal of the American Chemical Society* 54, nº 8 (1932): 3462-63.

bœuf aux œufs d'oursins, suggère la présence d'une seule substance, acide, qui serait plus largement distribuée dans la nature qu'aucune des vitamines alors connues. L'article de 1933 détaille ces résultats, et les voies explorées pour caractériser chimiquement ce principe actif (hydrogénation, oxydation, estérification, etc.). Les auteurs concluent cette fois avec plus de force à l'existence d'une substance largement répandue dans la nature, nommée pour cela *acide pantothénique*, de la racine grecque pour « tout » (« from everywhere » pour Williams). Ils n'ont cependant pas réussi à le concentrer de manière satisfaisante. Dans les années qui suivent, le groupe de Williams poursuit la caractérisation chimique de l'acide pantothénique,[385] et son étude aussi bien sur les animaux[386] et les végétaux,[387] que sur les levures, soulignant son rôle dans le processus de fermentation.[388] Presque aucun autre groupe ne publie sur le sujet avant la fin des années 1930.

En 1938, Williams et ses collaborateurs rapportent leurs progrès vers la concentration et la purification de l'acide pantothénique, « an unusually difficult task. »[389] Un aperçu des problèmes rencontrés montre qu'il s'en faut de beaucoup pour faire de 1933 la date unique d'apparition au monde de la nouvelle vitamine : « The concentration of a substance offering the particular difficulties encountered in connection with pantothenic acid had never been accomplished previously and much exploration was required before effective methods could be devised. »[390] Les techniques de précipitation efficaces des bases azotées n'étaient pas envisageables pour un acide ; la source la plus riche, le foie, en contient l'équivalent de 3 g pour 250 kg ; aucun dérivé ou sel moins hydrophile n'a été identifié ; il n'a pas été possible de le cristalliser (un échantillon prometteur examiné aux rayons X par Linus Pauling n'a rien révélé) ; il est très instable ; il n'a pas de couleur, n'est pas réducteur, ou tout autre propriété spécifique pouvant servir de guide au cours de son isolement, et doit donc à chaque fois être identifié à l'aide de tests biologiques ; etc.

---

385 R.J. Williams et R. Moser, « The Approximate Ionization Constant of Pantothenic Acid as Determined by Fractional Electrolysis », *Journal of the American Chemical Society* 56, nº 1 (1934): 169-70.

386 E. Rohrman, G.E. Burget, et R.J. Williams, « Pantothenic Acid Content of Animal Tissues », *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 32, nº 3 (1934): 473-74.

387 C.H. McBurney, W.B. Bollen, et R.J. Williams, « Pantothenic Acid and the Nodule Bacteria-Legume Symbiosis », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 21, nº 6 (1935): 301-4; R.J. Williams et E. Rohrman, « Pantothenic Acid as a Nutrilite for Green Plants », *Plant Physiology* 10, nº 3 (1935): 559-63.

388 R.J. Williams et D.H. Saunders, « The Effects of Inositol, Crystalline Vitamin B1 and "Pantothenic Acid" on the Growth of Different Strains of Yeast », *Biochemical Journal* 28, nº 5 (1934): 1887-93; R.J. Williams, W.A. Mosher, et E. Rohrman, « The Importance of "Pantothenic Acid" in Fermentation, Respiration and Glycogen Storage », *Biochemical Journal* 30, nº 11 (1936): 2036-39.

389 R.J. Williams et al., « Pantothenic Acid. II. Its Concentration and Purification from Liver », *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 11 (1938): 2723.

390 Ibid., 2719.

Connaissant rétrospectivement le résultat, ce genre de liste s'interprète souvent comme une course d'obstacles franchis avec succès par les scientifiques. Il faut surtout l'envisager comme une fenêtre sur le temps long (cinq ans) de la chimie et les incertitudes qui rythment le quotidien. En un jour quelconque de 1935 ou 1936, le succès devait sembler bien lointain aux chercheurs, comme le laisse à penser le sobre rappel de leur étonnement face aux difficultés rencontrées. Williams exprime sa reconnaissance pour le soutien financier de son université, mais également du National Research Council, de Standard Brands « who have supported the investigation generously for many years » et de la Fondation Rockefeller « who have made possible the large scale work by a substantial grant ».[391]

Début 1939 paraissent les résultats obtenus par le groupe de Williams sur la structure chimique de l'acide pantothénique.[392] La structure finale n'est pas encore connue, mais celle de certaines parties de la molécule semble établie. Insistant à nouveau sur les difficultés rencontrées dans sa purification, les auteurs indiquent avoir été contraints d'utiliser des méthodes « non-conventionnelles » : « It can be safely assumed that an alteration in the chemical structure of a physiologically potent substance will destroy or at least materially modify its physiological effects. […] On the above assumption it is possible to judge the presence of specific active groups in pantothenic acid by treating it even in relatively crude form with various reagents which will bring about modification in structure and in physiological activity, in case the suspected groups are present. »[393] De nouvelles méthodes d'analyse chimique ont également du être mises au point, en particulier une méthode pour la détermination quantitative du nombre de groupes hydroxyles d'un composé présent en faible quantité,[394] et une méthode appelée *oxidation equivalent analysis* permettant d'émettre des hypothèses sur la formule chimique d'un composé à partir de sa masse moléculaire et de la quantité d'oxygène requise pour sa combustion intégrale.[395] A l'arrivée, l'acide pantothénique

391 Williams et al., « Pantothenic Acid. II. Its Concentration and Purification from Liver », 2723. La biochimie des vitamines et la chimie organique faisaient partie des domaines soutenus par Warren Weaver, ce qui explique certainement l'obtention d'une bourse importante par Williams, voir : Robert E. Kohler, « The Management of Science: The Experience of Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Programme in Molecular Biology », *Minerva* 14, nº 3 (1976): 302-4.

392 R.J. Williams et al., « Pantothenic Acid. III. Analysis and Determination of Constituent Groups », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 2 (1939): 454-57.

393 Ibid., 454.

394 H.K. Mitchell et R.J. Williams, « A Study of Reduction with Hydriodic Acid: Use in Micro Determinations of Hydroxyl Groups », *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 11 (1938): 2723-26.

395 R.J. Williams, « Organic Oxidation Equivalent Analysis. I. Theory and Applications », *Journal of the American Chemical Society* 59, nº 2 (1937): 288-90; R.J. Williams, E. Rohrman, et B.E. Christensen, « Organic Oxidation Equivalent Analysis. II. By the Use of Iodate. (Micro and "Sub-micro" Methods) », *Journal of the American Chemical Society* 59, nº 2 (1937): 291-93; B.E. Christensen, R.J. Williams, et A.E. King, « Organic Oxidation Equivalent Analysis. III. General Method Using Dichromate », *Journal of*

est désormais doté de la formule provisoire $C_8H_{14}O_5N$, et comprend un groupe carboxyle, deux groupes hydroxyle, et probablement un groupe amide substitué.

L'enquête sur la structure continue, appuyée par les méthodes issues de la biochimie des microorganismes. Après avoir montré que de faibles quantités de β-alanine stimulent la croissance des levures,[396] Williams et ses collègues formulent l'hypothèse d'une relation structurelle entre cet acide aminé et l'acide pantothénique.[397] La mise en culture de levures dans un milieu contenant de la β-alanine sans l'acide conduit à la formation du second, suggérant que la première agit comme un de ses constituants. L'hypothèse a été testée par d'autres chercheurs sur des bactéries.[398] Dans leurs travaux (section 2), les chercheurs du Wisconsin ont montré que certains lactobacilles nécessitent l'acide pantothénique, mais ne peuvent croître seulement en présence de β-alanine, suggérant contrairement aux levures une incapacité de le synthétiser.[399] Le groupe de Williams indique aussi un fait qui leur avait précédemment échappé, à savoir que l'hydrolyse de l'acide pantothénique conduit à une croissance résiduelle comparable à celle produite par la β-alanine seule, suggérant encore que la β-alanine entre dans la structure de l'acide.[400]

Alors que le groupe de Williams faisait feu de tout bois pour purifier l'acide pantothénique et découvrir sa structure, une autre ligne de recherches plus concernée par la croissance des rats et des poules que des levures et bactéries se développait dans les années 1930 en Californie et dans le Wisconsin. L'acide pantothénique allait acquérir le statut auparavant incertain de nouvelle vitamine par la rencontre des animaux et des microorganismes.

Un nouvel acteur de cette histoire est Thomas Hughes Jukes (1906 – 1999), né en Angleterre puis parti seul au Canada à l'âge de 17 ans. Après avoir obtenu son doctorat en 1933 au département de biochimie de l'Université de Toronto, il reçoit une bourse de trois ans du National Research Council pour un postdoctorat au département de biochimie de l'Université de Berkeley en Californie. La Dépression coupe court au financement au bout d'un an, mais Jukes est alors embauché au département d'élevage de la volaille (*poultry husbandry division*) de l'Université Davis, dans le même État. Dans la section qui suit, je présente une partie des travaux de Jukes sur les vitamines et les animaux dans les années 1930, en lien

---

the American Chemical Society 59, nº 2 (1937): 293-96.

396 R.J. Williams et E. Rohrman, « β-Alanine and "Bios" », *Journal of the American Chemical Society* 58, nº 4 (1936): 695.

397 H.H. Weinstock et al., « Pantothenic Acid. IV. Formation of β-Alanine by Cleavage », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939): 1421-25.

398 J.H. Mueller et A.W. Klotz, « Pantothenic Acid as a Growth Factor for the Diphteria Bacillus », *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 12 (1938): 3086-87.

399 Snell, Strong, et Peterson, « Pantothenic and Nicotinic Acids as Growth Factors for Lactic Acid Bacteria ».

400 Weinstock et al., « Pantothenic Acid. IV. Formation of β-Alanine by Cleavage », 1422-23.

avec les travaux menés parallèlement à l'Université du Wisconsin. Thomas Jukes travaille par la suite aux laboratoires Lederle, où il dirige un programme sur la nutrition et la physiologie. Au tournant des années 1960, il entame une nouvelle carrière en biologie moléculaire, et est un des promoteurs de la théorie neutraliste de l'évolution.[401] Jukes a également montré à la fin des années 1940, avec son collègue E.L.R. Stokstad de Lederle, que les antibiotiques peuvent favoriser la croissance du bétail. Les multiples conséquences de cette observation ont été analysées récemment par Claas Kirchhelle.[402]

En 1935, Thomas Jukes s'occupait de problèmes très concrets, en particulier la mise au point d'un régime simplifié pour les poulets, un projet supporté par une bourse du ministère de l'agriculture. Jukes entame une collaboration avec Samuel Lepkovsky (1899 – 1984), pour comparer le rôle des vitamines B dans la nutrition des rats et des poules.[403] Dans la biographie de son collègue rédigée un demi-siècle plus tard, il donne un récit du contexte effervescent de la recherche sur les vitamines du groupe B :

« This led us to participate in The Race. In 1934, the B complex was divided into vitamin B1, the antineuritic vitamin that later became known as thiamin, and vitamin B2, the growth-promoting factor that remained in yeast after autoclaving had destroyed vitamin B1. These two vitamins were also known as B and G. There was a list of claims for components in the growth-promoting factor, some known by subscripts, such as B3, B4 and B5, and others by reference to their biological effects such as pellagra-preventive (P-P). Difficulties in sorting out these components were great, because of the lack of reliable testing procedures. Biological testing for an unknown growth factor depends on using a diet, or culture medium, that supplies all needed essentials except for test substance, and several of the essentials were unknown. […] The race for the vitamin B complex had picked up several front runners, including among others, the Merck laboratories, Elvehjem's group at the University of Wisconsin, also György and Kuhn in Germany. The big prize was the P-P (pellagra-preventive), under investigation by Henry Sebrell's lab at NIH, by Jack Dann at Duke and by Paul Fouts and Oscar Helmer at Lilly Research Labs in Indianapolis, collaborators with Sam and me. »[404]

---

401 Selon laquelle la plupart des mutations génétiques sont neutres pour la sélection naturelle.

402 Claas Kirchhelle, « Pyrrhic Progress - Antibiotics and Western Food Production (1949 - 2013) » (PhD Thesis, University of Oxford, 2015). Au tournant des années 1960, Jukes devient également un polémiste acharné, s'opposant entre autres aux mouvements écologistes qui prennent de l'ampleur à la suite du *Silent Spring* de Rachel Carson. Kirchhelle montre comment Jukes a milité contre les politiques de régulation de l'usage des antibiotiques en agriculture, à la manière d'un « marchant de doute » scientifique. Naomi Oreskes et Erik M. Conway, *Merchants of Doubt: How a Handful of Scientists Obscured the Truth on Issues from Tobacco Smoke to Global Warming* (New York: Bloomsbury Press, 2010).

403 T.H. Jukes, « Samuel Lepkovsky (1899–1984): Biographical Sketch », *Journal of Nutrition* 116, nº 3 (1986): 332.

404 Ibid., 331-33.

J'évoque ici le souvenir de Jukes pour restituer l'intensité d'un contexte de compétition acharnée entre différentes équipes de recherche, tel qu'il a été vécu par les acteurs universitaires et industriels à l'époque (restitué ici, certes, après plusieurs décennies). Dans les pages qui suivent, je présente uniquement les travaux de Jukes en lien avec ceux de Williams. Il faut cependant garder à l'esprit que, comme le récit de Jukes le laisse entendre, le domaine de recherche sur les vitamines du groupe B était foisonnant, agité de nombreuses controverses et corrélativement d'autant de tentatives de bilans et clarifications. Ce genre de propos hermétique pour le non-initié était monnaie courante : « It is important for the prevention of confusion […] that the name vitamin G be reserved for the P-P factor ».[405]

Une de ces controverses se rapportait à la production de dermatites sur les volailles, une affection dont l'identité avec la pellagre humaine était questionnée. Le groupe B comprenait alors la vitamine B, la vitamine G (flavine), et un « troisième facteur », dont l'identité et le rôle dans la pellagre humaine, la *black tongue* chez le chien et les dermatites du rat et de la poule, étaient très débattus. Lepkovsky et Jukes montrent en 1936 que ce « troisième facteur » se divise lui aussi en un premier facteur prévenant l'apparition de la dermatite chez le rat, et un second facteur, le *filtrate factor*, prévenant spécifiquement la dermatite de la poule.[406] Leurs expérimentations sur les propriétés chimiques et la distribution du *filtrate factor* les conduisent à suggérer qu'il ne s'agit pas du facteur P-P (*pellagra preventive*),[407] mais la question reste particulièrement floue.[408] On peut noter une nouvelle fois au passage, avec les remerciements pour la fourniture d'outils et de réactifs à Vitab Products, Armour & Co., California Milk Products Co., Gustine, F.E. Booth Co.,[409] en quoi les recherches sur les vitamines se faisaient entre universités et industries, pharmaceutiques mais aussi alimentaires.

En 1937, les chercheurs du Wisconsin démontrent le rôle de l'acide nicotinique dans la langue noire chez le chien (section 2). « The prize had been won. [Nicotinic acid] was not the chick anti-dermatitis factor ("filtrate factor"). »[410] Dans le numéro d'avril 1939 du

405 S. Lepkovsky et T.H. Jukes, « The Vitamin G Requirements of the Chick », *Journal of Biological Chemistry* 111, nº 1 (1935): 128.

406 S. Lepkovsky, T.H. Jukes, et M.E. Krause, « The Multiple Nature of the Third Factor of the Vitamin B Complex », *Journal of Biological Chemistry* 115, nº 2 (1936): 557-66.

407 S. Lepkovsky et T.H. Jukes, « The Effect of Some Reagents on the "Filtrate Factor" (a Water-Soluble Vitamin Belonging to the Vitamin B Complex and Preventing a Dietary Dermatitis in Chicks) », *Journal of Biological Chemistry* 114, nº 1 (1936): 109-16; T.H. Jukes et S. Lepkovsky, « The Distribution of the "Filtrate Factor" (a Water-Soluble Vitamin Belonging to the Vitamin B Complex and Preventing a Dietary Dermatitis in Chicks) in Certain Feedingstuffs », *Journal of Biological Chemistry* 114, nº 1 (1936): 117-21.

408 T.H. Jukes, « Further Observations on the Assay, Distribution, and Properties of the Filtrate Factor », *Journal of Biological Chemistry* 117, nº 1 (1937): 19.

409 Lepkovsky et Jukes, « The Effect of Some Reagents on the "Filtrate Factor" », 115.

410 Jukes, « Samuel Lepkovsky (1899–1984): Biographical Sketch », 333.

Journal of Biological Chemistry, Jukes publie les résultats (envoyés en début d'année) d'expérimentations menées en vue de l'isolement du *filtrate factor*.[411] La compétition faisait rage, toujours avec le groupe du Wisconsin, pour l'identification de cet autre facteur de croissance. L'équipe de Madison avait récemment établi que le facteur était un acide.

Le 3 mars 1939, le *Journal of the American Chemical Society* reçoit une contribution de Woolley, Waisman et Elvehjem, qui fait le lien entre le facteur concentré et l'acide pantothénique : les deux sont des acides, comportent des groupes hydroxyles, sont labiles sous l'action de la chaleur ou d'une base ; les dérivés acétylés sont stables à la chaleur et sont distillés aux mêmes température et pression, les solubilités de l'acide et de ses sels métalliques dans divers solvants sont similaires. Les auteurs décrivent une synthèse partielle permettant, après hydrolyse de l'acide en deux parties, de reconstituer son activité avec de la β-alanine. Ils ne disposent pas de la structure, et indiquent que la preuve finale de l'identité des deux facteurs devra attendre la cristallisation de la substance pure.[412]

Le 20 mars, le même journal reçoit une contribution similaire de Jukes, indiquant aussi une identité entre l'acide pantothénique et le *chick anti-dermatitis factor*.[413] Jukes indique brièvement que les propriétés du facteur qu'il a décrites dans ses précédents articles sont similaires à celles de l'acide pantothénique telles que décrites par Williams et ses collègues dans le numéro de février du même journal.[414] Jukes montre ensuite qu'une préparation de pantothénate de calcium (fournie par Williams) rétablit la croissance d'un groupe de poules de la même manière qu'une préparation concentrée de *filtrate factor*. Il publie peu après une version plus développée de ces travaux, confirmant ses observations précédentes.[415] Le groupe du Wisconsin fait de même, en affirmant leur priorité sur Jukes et la supériorité de leur travail sur la chimie du composé.[416]

L'acide pantothénique s'est étendu des levures et bactéries aux animaux. Le 26 mai 1939, Roger Williams annonce dans *Science* son ascension au statut de vitamine, tout en revendiquant fermement mais poliment sa propre priorité dans la série de travaux publiés de manière très rapprochée par les trois groupes :

---

411 T.H. Jukes, « Experiments with the Filtrate Factor », *Journal of Biological Chemistry* 128, nº 1 (1939): 35-43.

412 D.W. Woolley, H.A. Waisman, et C.A. Elvehjem, « Nature and Partial Synthesis of the Chick Antidermatitis Factor », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 4 (1939): 977-78.

413 T.H. Jukes, « Pantothenic Acid and the Filtrate (Chick Anti-Dermatitis) Factor », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 4 (1939): 975-76.

414 Williams et al., « Pantothenic Acid. III. Analysis and Determination of Constituent Groups ».

415 T.H. Jukes, « The Pantothenic Acid Requirement of the Chick », *Journal of Biological Chemistry* 129, nº 1 (1939): 225-31.

416 D.W. Woolley, H.A. Waisman, et C.A. Elvehjem, « Studies on the Structure of the Chick Antidermatitis Factor », *Journal of Biological Chemistry* 129, nº 2 (1939): 673-79.

« The discovery of Jukes and of Woolley, Waisman and Elvehjem indicating plainly that the 'chick anti-dermatitis factor' is identical to pantothenic acid, […] comes as a welcome confirmation of a suspicion which has long been entertained – namely, that pantothenic acid is a vitamin of importance in animal nutrition. […] A partial synthesis of pantothenic acid somewhat similar to that reported by Woolley, Waisman and Elvehjem was carried out in the author's laboratory in June, 1938, but publication was deferred pending further investigation. This partial synthesis […] was mentioned orally to a few individuals, but we have no reason to doubt but that it was accomplished by Woolley, Waisman and Elvehjem independent of any knowledge of the procedure which we employed. The Wisconsin workers and Dr. Jukes, of the University of California, are to be congratulated on the clear-cut character of their results. »[417]

Un an plus tard, dans le numéro du 8 mars 1940 de *Science*, deux articles disposés côte à côte mettent un terme à plusieurs années d'expérimentations. Woolley rapporte l'isolement des deux fragments de la molécule d'acide pantothénique sous forme cristalline.[418] Mais à sa suite, Williams et Randolph T. Major, directeur de la recherche de Merck, annoncent finalement l'élucidation de la structure de la vitamine ainsi que sa synthèse : « Work on the chick anti-dermatitis factor was in progress in the Merck Research Laboratories when the announcement was made by Jukes and Woolley, Waisman and Elvehjem on the probable identity of the chick anti-dermatitis factor with pantothenic acid, and a cooperative arrangement was proposed to one of us [Williams]. By this arrangement all the techniques and experiences gained in the pantothenic acid studies were made available to the Merck Research Laboratories, where the crystalline lactone (cleavage product) was isolated and degraded, the exact structure of pantothenic acid determined, and its synthesis accomplished. »[419] L'acide pantothénique a acquis une existence plus solide, une formule chimique définitive ($C_6H_{10}O_3$), et une structure en deux parties, la α-hydroxy-β,β-diméthyl-γ-butyrolactone condensée avec la β-alanine.

L'arrangement coopératif dont parle Williams montre bien que la priorité en science n'est pas qu'une affaire de reconnaissance ou de controverses. Dans la course aux vitamines, la science était tout sauf recluse dans la tour d'ivoire universitaire. En 1939, l'annonce quasi-simultanée des chercheurs du Wisconsin et de Californie déplace l'acide pantothénique du

417 R.J. Williams, « Pantothenic Acid - a Vitamin », *Science* 89, nº 2317 (1939): 486.

418 D.W. Woolley, « Isolation of a Crystalline Derivative of Pantothenic Acid », *Science* 91, nº 2358 (1940): 245.

419 R.J. Williams et R.T. Major, « The Structure of Pantothenic Acid », *Science* 91 (1940): 246.

statut de rouage intriguant de la mécanique microbienne à celui de nouvelle vitamine du groupe B, dont on supposait bien que l'action curative exercée sur les animaux puisse se traduire médicalement chez l'homme, et donc commercialement. Le tableau moderne du béribéri est en évidence à la vue de tous, assemblant les patients carencés et les oiseaux au cou distordu, tous miraculeusement remis d'aplomb par la nouvelle thiamine synthétique. Ainsi, quand Merck propose un arrangement à Roger Williams, forts de leur précédente collaboration avec son frère et de la synthèse subséquente de la thiamine (section 1), les bénéfices mutuels sont évidents pour les deux parties. Williams met donc à la disposition des chercheurs de Merck ses résultats non publiés, et collabore activement avec eux.[420] Le programme de grande ampleur de Williams avait également été rendu possible par une bourse de la Fondation Rockefeller.[421]

L'ensemble des investigations des équipes de Williams et de Merck en vue de la synthèse de la vitamine sont définitivement détaillées dans une série d'articles publiés en juillet 1940.[422] Entretemps, la course à l'acide pantothénique s'est traduite dans un autre domaine de la littérature scientifique, avec la publication rapprochée de toute une série de brevets par les investigateurs impliqués. Le 3 avril 1939, Roger Williams dépose un brevet au nom de la Research Corporation de New York, sur la « production of substances useful for the growth of plants and micro-organisms and believed to be necessary for the proper nutrition of animals, » décrivant plusieurs procédés de préparation de l'acide pantothénique,[423] et un brevet parallèle sur l'obtention de lactones par hydrolyse de l'acide.[424] Le 25 mars 1940, Herschel K. Mitchell, collaborateur de Williams, dépose un brevet pour la même fondation, et avec le même intitulé d'ouverture.[425] Le 8 avril 1940, Williams revendique « the production of pantothenic acid and other growth promoting substances by synthetic means. »[426] Il était suivi de près. Le 19 juillet 1940, Sidney H. Babcock, chimiste qui avait

420 E.T. Stiller, J.C. Keresztesy, et J. Finkelstein, « Pantothenic Acid. VI. The Isolation and Structure of the Lactone Moiety », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1780, 1784.

421 Williams et al., « Pantothenic Acid. III. Analysis and Determination of Constituent Groups », 457.

422 H.K. Mitchell et al., « Pantothenic Acid. V. Evidence for Structure of Non-β-Alanine Portion », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1776-79; Stiller, Keresztesy, et Finkelstein, « Pantothenic Acid. VI. The Isolation and Structure of the Lactone Moiety »; R.J. Williams et al., « Pantothenic Acid. VII. Partial and Total Synthesis Studies », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1784-85; E.T. Stiller et al., « Pantothenic Acid. VIII. The Total Synthesis of Pure Pantothenic Acid », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1785-90; H.K. Mitchell, E.E. Snell, et R.J. Williams, « Pantothenic Acid. IX. The Biological Activity of Hydroxypantothenic Acid », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1791-92.

423 R.J. Williams, Preparation of Growth Promoting Substances, US Patent 2,462,449, déposé le 3 avril 1939, délivré le 22 février 1949.

424 R.J. Williams, Lactones, US Patent 2,465,303, déposé le 3 avril 1939, délivré le 22 mars 1949.

425 Herschel K. Mitchell, Production of Growth Promoting Substances, US Patent 2,271,872, déposé le 25 mars 1940, délivré le 3 février 1942.

426 R.J. Williams, Production of Pantothenic Acid and Other Related Growth Promoting Substances, US Patent 2,414,682, déposé le 8 avril 1940, délivré le 21 janvier 1947.

collaboré avec Jukes pour synthétiser la vitamine,[427] dépose un brevet similaire au nom des « Regents of the University of California, Berkeley ». Il y revendique également la synthèse de l'acide pantothénique, malgré l'article récent de Williams.[428] Le 22 juillet, Marjorie B. Moore dépose un brevet pour Abbott ;[429] le 30 juillet, Woolley pour la National Oil Products Company ;[430] et le 10 août 1940 (en Allemagne), Richard Kuhn et Theodor Wieland pour Winthrop.[431]

Maintenant que le produit purifié est disponible, le nombre de chercheurs qui s'y intéressent augmente rapidement. Esmond Snell a alors rejoint l'équipe de Williams et s'est joint au travail sur l'acide pantothénique, qu'il poursuit par la suite (chapitre 3). La dernière des publications rapporte la synthèse de dérivés de l'acide pantothénique issus des essais pour déterminer la structure. À cette date (manuscrit reçu le 10 mai 1940, mais certainement écrit plus tôt du fait de l'envoi groupé), la question de l'activité physiologique des dérivés est abordée uniquement en rapport avec la perte ou le maintien de l'activité vitaminique. Il n'est pas encore question d'inhibiteurs. Woods ne publie son article qu'en avril, et celui de Fildes ne paraît qu'une dizaine de jours plus tard. La nouvelle théorie Woods-Fildes est reprise aux États-Unis par deux acteurs rencontrés dans ces pages, Esmond E. Snell et D. Wayne Woolley. Alors que le premier abandonne cette voie de recherche au bout de quelques années pour se consacrer entièrement à l'étude détaillée du rôle de la vitamine B6 dans le métabolisme, le second devient un ardent promoteur de la nouvelle approche des antimétabolites aux États-Unis. Ces travaux sont couverts dans le chapitre suivant. Avant de se pencher sur les recherches américaines sur les antimétabolites, il faut cependant retourner en Angleterre et suivre pour quelques années les travaux d'Henry McIlwain, qui est le premier à tenter d'appliquer de manière systématique le programme de Fildes.

Un an après le succès de l'acide pantothénique, Roger Williams vante dans un article généraliste les mérites des micro-organismes dans les recherches sur les vitamines, qui ont permis les découvertes récentes de plusieurs d'entre elles, et auraient selon lui donné le

427 S.H. Babcock et T.H. Jukes, « The Biological Activity of Synthetic Pantothenic Acid », *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 6 (1940): 1628.

428 Sidney H. Babcock, Method of Synthesizing Pantothenic Acid, US Patent 2,441,949, déposé le 19 juillet 1940, délivré le 25 mai1948.

429 Marjorie B. Moore, Process of Preparing Pantothenic Acid, US Patent 2,234,680, déposé le 22 juillet 1940, délivré le 11 mars 1941.

430 D.W. Woolley, Synthesis of Pantothenic Acid, US Patent 2,372,041, déposé le 30 juillet 1940, délivré le 20 mars 1945.

431 Richard Kuhn et Theodor Wieland, Manufacture of the Optically Active Forms of Pantothenic Acid, US Patent 2,407,560, déposé le 26 août 1941, délivré le 10 septembre 1946.

même résultat plus tôt si cette ligne de recherche avait reçu plus de soutien. Il insiste également sur le rôle des bactéries et levures pour avoir rendu apparente l'universalité des vitamines du groupe B, « more fundamental and of more far-reaching importance than the other vitamins. This is true in the sense that they function in the mechanisms of diverse forms of life. »[432] Il fait le pari que les nouvelles méthodes microbiologiques de détermination quantitative des vitamines, plus rapides, moins coûteuses et permettant de travailler sur des échantillons de produits beaucoup plus faibles, joueront un rôle important par la suite (section 2).

Dans une revue de la littérature, il reprend les mêmes arguments sur les tests microbiologiques, en soulignant quelques limites méthodologiques, et développe l'implication pour la biologie de l'universalité apparente des vitamines du groupe B. « Presumably they are constituents of fundamental catalytic systems which are essential to living processes. Also it may be presumed that these catalytic systems have a considerable degree of uniformity in their functioning, regardless of where they are found. »[433] La conséquence pour la suite des recherches suit donc directement : « It seems clear that research on the B vitamins is not restricted to a few animals and that findings of a fundamental nature, which may be of universal application, may be made using any one of the many thousands of organisms in which the B vitamins play an indispensable role. »[434]

D. Wayne Woolley, en 1940, à l'occasion d'une conférence donnée pour sa réception du prestigieux Eli Lilly Award, insistait lui aussi sur l'utilité de la microbiologie dans les recherches sur les vitamines. Il rappelle le rôle majeur joué par les streptocoques et les lactobacilles pour l'isolement de l'acide pantothénique (le test avec *Lactobacillus casei*, utilisé du côté du Texas et de Merck, s'avère supérieur), plus simples à utiliser que les essais sur les volailles. Il utilise un argument similaire à Williams : la découverte de la structure de l'acide pantothénique aurait été « accélérée » par l'utilisation plus répandue de méthodes microbiologiques. Enfin, Woolley souligne lui aussi l'universalité de certains composés au sein du vivant, dont l'étude devrait permettre de dévoiler des processus biochimiques fondamentaux.[435]

Paul György, un autre chercheur de premier plan dans ce domaine, écrit dans une revue de la littérature en 1942 : « During the past few years much attention has been paid to

432 R.J. Williams, « The Importance of Microorganisms in Vitamin Research », *Science* 93, nº 2418 (1941): 414.

433 R.J. Williams, « Water-Soluble Vitamins », *Annual Review of Biochemistry* 12 (1943): 308.

434 Ibid., 309.

435 D.W. Woolley, « Studies on the Nutritive Requirements of Bacteria », *Journal of Bacteriology* 42, nº 2 (1941): 160-63.

microorganisms, not only as possible synthesizers of vitamins but also as easily available test objects whose vitamin requirements can be observed with important saving in time, cost, and labor. Through experiments of this kind it has become evident that, generally speaking, the same growth substances, foremost among which are members of the vitamin B complex, needed by animals, are concerned also in the growth of all living cells and, in particular, of bacteria and yeast cells. »[436]

Deux thèmes sont présents dans ces discussions. D'une part, la reconnaissance de l'unité des processus biochimiques dans le monde vivant, illustrée par la distribution ubiquitaire des vitamines chez les microbes aussi bien que les animaux. La notion d'unité en biochimie avait été énoncée d'une manière influente dans les années 1920 par le microbiologiste néerlandais Albert Kluyver, puis reprise par son élève Cornelius Van Niel aux États-Unis.[437],[438]

Le second thème est la nouveauté et la praticité de l'utilisation des microorganismes dans les recherches sur les vitamines. Les études sur la nutrition des lactobacilles, dont Snell a été un des promoteurs les plus efficaces, continuent de manière intensive après 1940. Ces bactéries prennent une place centrale dans l'élucidation toujours plus poussée du complexe des vitamines du groupe B esquissée dans ce chapitre. Une étape de clarification importante survient avec la synthèse de l'acide folique par une équipe industrielle des Laboratoires Lederle, que j'évoque très brièvement dans la prochaine section. Les lactobacilles seront également un des vecteurs du passage de l'étude des vitamines à l'étude des antimétabolites : *Lactobacillus casei* est l'organisme test central du programme de recherche de George Hitchings et Gertrude Elion (chapitre 4).

IV. Note sur l'acide folique et les antifolates

Comme il a déjà été évoqué dans les sections précédentes, l'apparition des vitamines dans le champ de la nutrition à partir des années 1910 génère une compétition intense entre les firmes industrielles, d'abord pour la commercialisation d'extraits biologiques concentrés en

436 Paul György, « The Water-Soluble Vitamins », *Annual Review of Biochemistry* 11 (1942): 310.

437 Herbert Claus Friedmann, « From Butyribacterium to E. coli : An Essay on Unity in Biochemistry », *Perspectives in Biology and Medicine* 47, nº 1 (2004): 47-66; Rivers Singleton et David R. Singleton, « Remembering Our Forebears: Albert Jan Kluyver and the Unity of Life », *Journal of the History of Biology*, 2016, doi:10.1007/s10739-016-9438-7; Rivers Singleton, « From Bacteriology to Biochemistry: Albert Jan Kluyver and Chester Werkman at Iowa State », *Journal of the History of Biology* 33 (2000): 141-80; Susan B. Spath, « C. B. van Niel and the Culture of Microbiology, 1920–1965 » (Ph.D. Dissertation, University of California, Berkeley, 1999).

438 Sur la notion d'unité en biologie de l'évolution et en science en général, : Vassiliki Betty Smocovitis, *Unifying Biology: The Evolutionary Synthesis and Evolutionary Biology* (Princeton University Press, 1996).

vitamines,[439] puis dans les années 1930 pour l'isolement et la synthèse totale de vitamines. À la fin des années 1930, les Laboratoires Lederle décident d'entrer dans la danse des vitamines, et de concourir face au géant Merck et d'autres comme Parke & Davis ou Upjohn. Lederle est alors une firme spécialisée dans la production de sérum,[440] dont l'activité intrinsèque est menacée par l'arrivée des sulfamides en médecine. Le problème est compensé par le fait que Lederle avait été racheté en 1930 par le conglomérat American Cyanamid, qui détenait également depuis 1929 la Calco Chemical Company.[441] Calco se lance résolument sur le marché des sulfamides, mais Lederle doit néanmoins compenser sa perte d'activité dans le domaine des sérums, et choisit de s'orienter vers le marché compétitif mais lucratif des vitamines.

En 1940, la direction de Lederle embauche Yellapragada SubbaRow pour prendre la direction d'une nouvelle division de recherche pharmaceutique. SubbaRow est un talentueux biochimiste d'Harvard, dont l'avancement académique est freiné par sa nationalité indienne.[442] Il collaborait depuis plusieurs années avec Lederle, en particulier sur la production d'extraits de foie concentrés pour le traitement des anémies. Depuis les travaux dans les années 1920 de George Minot et William Murphy à Harvard sur le traitement de l'anémie pernicieuse avec des extraits de foie,[443] ce produit biologique faisait partie des indispensables pour les firmes pharmaceutiques, et Lederle était bien positionnée sur le créneau. Une fois installé, SubbaRow lance des lignes de productions pour les vitamines déjà identifiées, du moins quand les brevets des concurrents peuvent être contournés légalement,

---

439 Huijnen, « The Science of Measuring Vitamins ».

440 George Potanovic, *Honoring Our Heritage: Celebrating the People, Science and Innovation at Pearl River* (Pfizer, 2012).

441 Anthony S. Travis, *Dyes Made in America, 1915-1980. The Calco Chemical Company, American Cyanamid, and the Raritan River* (Jerusalem: Hexagon Press, 2004).

442 Sikharam P.K Gupta et Edgar L. Milford, *In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow* (New Dehli: Evelyn Publishers, 1987). Cette biographie de SubbaRow par S.P.K. Gupta constitue une source d'informations précieuses. En effet, le livre est basé sur un travail réalisé par l'auteur dans les années 1960 dans les archives de Lerderle, et co-écrit avec l'archiviste de l'époque. Je ne suis pas parvenu à retrouver la trace des archives de Lederle de nos jours. Il est possible qu'elles aient été détruites au fil des fusions-acquisitions (Lederle a été racheté par Wyeth qui a été racheté par Pfizer), où qu'elles dorment quelque part. Mes efforts auprès de Pfizer n'ont pas encore été couronnés de succès. M. Gupta a versé les archives de Lederle relatives à SubbaRow, qui lui ont été cédées à l'époque, aux Archives Nationales de l'Inde à New Dehli. La collection comprend près de 2000 items : http://nationalarchives.nic.in/writereaddata/html_en_files/html/NAIH_Private.html (nº 95)

Une faible portion de ces archives ont été numérisées sur un site dédié à la mémoire de SubbaRow : http://ysubbarow.info/Archive/home.php

Un problème majeur du livre de Gupta est qu'il ne contient presque aucune référence aux documents d'archives ou publiés utilisés dans le récit.

443 Keith Wailoo, *Drawing Blood: Technology and Disease Identity in Twentieth-Century America* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997), chap. 4. Wailoo retrace les transformations de l'identité de l'anémie pernicieuse suite à la commercialisation des extraits de foie : « Rather than curing all of the patients ordinarily diagnosed with pernicious anemia, the disease became, by definition, that entity which was cured by a new consumable and *de facto* diagnostic technology – liver extract. », p. 101.

ou si possible scientifiquement par l'identification d'une nouvelle méthode. En parallèle, il supervise des travaux d'identification de vitamines encore inconnues. Les extraits de foie sont évidemment une cible de choix dans le domaine tout au long des années 1930. Le développement de la nutrition bactérienne permet de nouvelles avancées sur ce front, et c'est finalement à la suite des travaux sur les lactobacilles décrits précédemment que les équipes de SubbaRow (comprenant notamment deux biochimistes issus de l'école de William Peterson dans le Wisconsin, Nestor Bohonos et Brian Hutchings), parviennent à isoler puis synthétiser le *Lactobacillus casei factor*, l'acide folique.[444] Le travail est effectué en collaboration avec les chimistes de Calco, et les 16 signataires de l'article (nombre tout à fait inhabituel à l'époque) donnent une idée des moyens investis dans le projet.[445]

La découverte de la structure de l'acide folique ouvre la voie à la synthèse de dérivés, et donc potentiellement d'inhibiteurs. Les chimistes de Calco et Lederle s'y attellent très rapidement, et SubbaRow entame une collaboration avec Sidney Farber, pédiatre de Boston spécialiste de la leucémie infantile, qui pense avoir dans les analogues de l'acide folique une piste intéressante à explorer pour des traitements expérimentaux de la leucémie.[446] Il est bien connu que les travaux de Farber débouchent rapidement sur des rémissions, très temporaires, mais encore inédites dans le traitement de la leucémie.[447] Ces médicaments, les antifolates, constituent le premier succès thérapeutique modeste des antimétabolites (si l'on ne compte pas les sulfamides), et contribuent à donner une visibilité à la chimiothérapie du cancer encore balbutiante.[448] Après le succès spectaculaire des anti-infectieux, l'espoir s'instille dans les années 1950 qu'un succès similaire est atteignable contre le cancer.[449]

---

444 Snell, « From Bacterial Nutrition to Enzyme Structure », 7-8; Snell, « Nutrition Research with Lactic Acid Bacteria », 9-10.

445 R.B. Angier et al., « The Structure and Synthesis of the Liver L. casei Factor », *Science* 103, nº 2683 (1946): 667-69. Pour une vision interne du travail sur l'acide folique à Lederle : Gupta et Milford, *In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow*, 161-88 ; pour le programme sur les vitamines mis en place par SubbaRow, pp. 119-39.

446 Une première expérimentation avec l'acide folique s'était soldée de manière catastrophique, avec une aggravation de la leucémie chez plusieurs enfants.

447 Sidney Farber et al., « Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin) », *New England Journal of Medicine* 238, nº 23 (1948): 787-93.

448 Pour un aperçu historique sur les antifolates, voir : Christelle Rigal, « Contribution à l'histoire de la recherche médicale: autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970 » (Université Paris 7 - Denis Diderot, 2003), 60-68; Christelle Rigal, « Neo-clinicians, Clinical Trials, and the Reorganization of Medical Research in Paris Hospitals after the Second World War: The Trajectory of Jean Bernard », *Medical History* 52 (2008): 518-19; Viviane Quirke, « Targeting the American Market for Medicines, ca. 1950s–1970s: ICI and Rhône-Poulenc Compared », *Bulletin of the History of Medicine* 88, nº 4 (2014): 665-66. Farber et SubbaRow occupent une place de choix dans l'histoire à succès et au style héroïque : Siddhartha Mukherjee, *The Emperor of all Maladies: A Biography of Cancer* (London: Fourth Estate, 2011), 30-35.

449 Ilana Löwy, *Cancer de chercheur, cancer de cliniciens. Trajectoire d'une innovation thérapeutique* (Paris: Editions des Archives Contemporaines, 2002), chap. 1; Peter Keating et Alberto Cambrosio, *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice* (Chicago: University of Chicago Press, 2012), 33-52; John V. Pickstone, « Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth

J'ai décidé dans ce travail sur l'histoire des antimétabolites de ne pas traiter en priorité des antifolates et de la collaboration entre Lederle et Farber, pour deux raisons principales. Premièrement, la transition qui se fait dans le cas des antifolates, de l'isolement d'une vitamine à l'aide de travaux où les bactéries occupent une place centrale, à la conception d'une chimiothérapie (au sens large), a déjà eu lieu auparavant. Cela correspond au cas d'étude du chapitre 3, où Henry McIlwain part de l'acide pantothénique pour rechercher de potentiels antibactériens. J'ai donc préféré exposer cette première démarche explicite en direction des antimétabolites. Je dispose pour ce cas de documents d'archives qui permettent de relativement bien le documenter.

Deuxièmement, Farber ne développe pas de programme de recherche spécifiquement dédié à la découverte d'antimétabolites. Cela correspond au cas d'étude du chapitre 4, ou l'équipe de George Hitchings à Burroughs Wellcome élabore un tel programme, qui est rétrospectivement considéré comme le point d'origine du *rational drug design* moderne.

La démarche qui anime ce travail réside en effet dans le suivi historique de la nouvelle approche revendiquée comme rationnelle de la chimiothérapie, dont nous avons vu la naissance au premier chapitre. Il s'agit donc d'aller observer les lieux où ont été mis en place des programmes se revendiquant explicitement de cette approche. Le cas des antifolates reste intéressant dans cette perspective, dans le sens où les succès thérapeutiques de l'aminoptérine puis du méthotrexate (bien modestes en comparaison des sulfamides ou des antibiotiques) constituent une preuve concrète et un encouragement évident pour les chercheurs intéressés par l'approche rationnelle.

Conclusion

Dans un article sur le futur de la recherche sur les vitamines, avant une conclusion hardie sur leur rôle pour améliorer, à travers l'alimentation, l'intelligence, et donc, la moralité des individus, Roger Williams les relie à la chimiothérapie, par l'hypothèse des antimétabolites : « Another field where vitamin study will doubtless find fundamental applications is in chemotherapy. Not many years ago chemotherapy was considered almost a dead issue, with Salvarsan and its relatives as the outstanding achievement. In recent years with the advent of sulfanilamide and its relatives chemotherapy is riding the crest of the wave and is more

Century », in *Cancer in the Twentieth Century*, éd. par David Cantor (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008).

important than ever before. »[450] Discutant l'hypothèse de Fildes, il poursuit : « These facts appear to be the basis for an entirely new approach to chemotherapy. It seems a reasonable working hypothesis to assume that chemical substances which have striking physiological effects have these effects because of their resemblance to naturally occurring tissue constituents, and that many substances of potential therapeutic value will be found which bear chemical resemblances to the various vitamins, of which we now have a considerable variety. If these remarks are valid, chemotherapy can now develop, not in a hit-and-miss and entirely empirical fashion, but by making use of at least one definite guiding principle. »[451]

Ainsi, au début des années 1940, même un chercheur qui ne s'est jamais penché sur la chimiothérapie peut reprendre la théorie des antimétabolites, soulignant les promesses à attendre de la conjugaison des avancées récentes autour des vitamines avec cette nouvelle approche rationnelle. A la fin des années 1930, les sulfamides inaugurent une transformation majeure du rapport médical et social aux maladies infectieuses. Dans les mêmes années, l'isolement et la synthèse de plusieurs vitamines marquent un point culminant de l'histoire déjà longue de ces objets si particuliers. La *Vitamania* n'a pas eu besoin de la chimie de synthèse pour impulser des changements majeurs dans les rapports entre sciences biologiques, industrie, université, commerce et consommation. Les vitamines sont des objets à l'intersection de plusieurs domaines, et chaque étape de leur transformation reconfigure les rapports entre ces domaines. Le processus qui aboutit à la synthèse des vitamines renforce les liens entre industrie et université d'une part, entre biochimie et médecine d'autre part. La synthèse des vitamines fournit des médicaments améliorés, purifiés, mais aussi un levier matériel, un outil permettant d'ouvrir de nouvelles voies dans l'étude du métabolisme, participant ainsi à la « molécularisation » de la biochimie.[452] Leur rencontre avec la théorie des antimétabolites accentue ce rapport entre biochimie et médecine. Fabriquer des analogues d'une vitamine de synthèse fournit l'espoir de découvrir des médicaments, mais aussi de percer plus avant les rouages du métabolisme en interférant avec les fonctions de la vitamine inhibée. L'interprétation du mode d'action des sulfamides par Woods crée un lien fort entre biochimie et chimiothérapie, la synthèse des vitamines le renforce en fournissant une matière première aux chimistes pour la fabrication d'antimétabolites, aussi bien outils biochimiques pour le chercheur que médicaments potentiels pour le clinicien. Rien de nouveau dans la notion que les substances actives sont à la fois des médicaments potentiels et des outils d'étude des fonctions physiologiques. Cependant, les antimétabolites effectuent la « molécularisation » de ce rôle double : l'inhibition compétitive offre la perspective de

450 R.J. Williams, « Vitamins in the Future », *Science* 95, nº 2466 (1942): 343.

451 Ibid.

452 Kamminga, « Vitamins and the Dynamics of Molecularization ».

cibler les fonctions métaboliques au niveau moléculaire, que ce soit pour produire de la connaissance ou des thérapies.

Le développement des recherches en nutrition bactérienne aux États-Unis dans les années 1930 fournit de ce côté de l'Atlantique des moyens simplifiés d'étude des vitamines, des tests microbiologiques. Tout comme du côté de chez Fildes et Stephenson, la conception d'une unité biochimique du vivant gagne du terrain. Là encore, la biochimie et la médecine vont marcher de concert, car l'unité des processus métaboliques a une implication clinique majeure pour de potentiels antimétabolites : la toxicité. Si les vitamines sont universellement distribuées, comment l'antimétabolite de l'une d'entre elles fera-t-il la différence entre les processus biochimiques de l'hôte et de la cible ? Il reste donc à l'antimétabolite à acquérir une spécificité d'action pour devenir la *magic bullet* attendue. Celle-ci nécessite une biochimie comparée des voies métaboliques, à la recherche d'une cible à inhiber.

CHAPITRE 3

La fabrique des antimétabolites entre université et industrie

Ce chapitre est dans sa plus grande partie consacré à l'étude détaillée du premier programme dirigé de fabrication d'antimétabolites. Il s'agit d'une collaboration d'ampleur modeste entre Henry McIlwain, membre de l'Unité MRC de Paul Fildes, et un laboratoire de recherche de la firme pharmaceutique Glaxo, dirigé par Frank Robinson. Ce projet se solde sur un échec relatif : aucun nouveau médicament de valeur n'est découvert, malgré une piste prometteuse qui maintiendra les associés impliqués pendant deux ans. Grâce à une correspondance disponible entre McIlwain et Robinson, la collaboration peut être suivie pas à pas, sans présager de ce futur échec. Le but de cette démarche est d'examiner l'incorporation de la théorie des antimétabolites dans un programme de recherche pharmaceutique en restituant le travail concret que cela implique. Il ne s'agit en effet pas simplement de dire que la théorie des antimétabolites est appliquée, de nouvelles molécules synthétisées et testées, et d'en venir rapidement aux conséquences. Tout ceci prend beaucoup de temps, en particulier dans le contexte extrêmement défavorable du début des années 1940 en Angleterre.

Ce chapitre est également conçu comme un contrepoint au chapitre suivant, sur le programme de recherche de George Hitchings et Gertrude Elion à Burroughs Wellcome. Alors que le second programme incarne le succès majeur de l'approche des antimétabolites en médecine, avec une cohorte de médicaments découverts au fil des décennies, j'examine ici un épisode qui n'a probablement jamais suscité la moindre ligne d'écriture historique jusqu'à ce jour. Il n'en reste pas moins que le point de départ des deux initiatives est exactement le même : les possibilités théoriques ouvertes pour la recherche médicamenteuse par la découverte de Woods et le manifeste de Fildes.

Au milieu des recherches menées en Angleterre, j'insère les travaux simultanés d'Esmond E. Snell aux États-Unis, qui suit les mêmes pistes, et je termine par les premiers travaux de Wayne Woolley sur les antimétabolites. McIlwain est le chercheur qui s'est lancé le plus tôt et le plus intensément dans la théorie des antimétabolites, mais il change de direction de carrière en 1948 ; Snell fait une incursion précoce dans le domaine, qui reste cependant à la marge de sa recherche ; Woolley deviendra un des promoteurs les plus déterminés des antimétabolites dans les années 1940 et 1950.

1. Henry McIlwain

La carrière d'Henry McIlwain (1912 – 1992) est divisée en deux parties de durées inégales. Il fait des études de chimie et biochimie à l'Université de Durham (licence en 1934, maîtrise en 1936), et entame des recherches comme assistant au département de chimie, jusqu'à l'obtention en 1937 d'un doctorat sous la direction de George R. Clemo.[453] Il passe un an à Oxford avec le professeur de chimie Robert Robinson, puis rejoint le groupe de Paul Fildes (chapitre 1). En 1940, l'Unité de Chimie Bactérienne de Fildes est déplacée de Londres à Sheffield, sous la direction intérimaire de McIlwain, où il rejoint Hans Krebs. Il assure le fonctionnement du reste du groupe, une partie des membres de l'Unité étant partis avec Fildes à Porton Down. McIlwain reste à Sheffield jusqu'en 1948, date à laquelle il accepte un poste de biochimiste à l'hôpital Maudsley de Londres, dans le service de santé mentale. C'est le point de départ de sa seconde et prolifique carrière en neurochimie, discipline dont il est aujourd'hui considéré comme un des pionniers, notamment pour ses nombreuses innovations techniques et méthodologiques. Pour la présente étude, je me limite à l'analyse de la première partie de la carrière d'Henry McIlwain, consacrée à l'étude du métabolisme bactérien et la recherche en chimiothérapie.[454]

Ses premiers articles portent sur la chimie de la phénazine et de ses dérivés, souvent en collaboration avec son directeur G.R. Clemo, et paraissent entre 1934 et 1938. En juin 1937, McIlwain candidate avec le soutien de Robinson pour un poste qui s'ouvre avec Paul Fildes.[455] Il intègre l'Unité MRC en septembre, financé par une bourse Leverhulme, et s'insère ainsi dans la tradition locale de recherche sur la nutrition bactérienne. Ce contexte, et les premiers travaux de McIlwain sur le staphylocoque, notamment en collaboration avec B.C.J.G. Knight, ont déjà été décrits dans le chapitre 1.

Nous reprenons la trajectoire de McIlwain avec des travaux sur une autre bactérie, le streptocoque hémolytique, qui le mèneront sur une nouvelle piste de recherche. Mi-1939,

453 B. Lythgoe et G. A. Swan, « George Roger Clemo. 2 August 1889 - 2 March 1983 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 31 (1985): 67-86.

454 Les archives personnelles d'Henry McIlwain sont disponibles à la Wellcome Library (24 boîtes). Le fonds est certainement intéressant pour l'histoire de la neurochimie et de la neurophysiologie. Sur cette partie de sa carrière, voir les hommages disponibles : Donald B. Tower, « Henry McIlwain: An Appreciation », *Neurochemical Research* 9, no 6 (1984): 725-30; Richard Rodnight, « Henry McIlwain: Personal Note », *Neurochemical Research* 9, no 6 (1984): 731-32; Herman S. Bachelard, « A tribute to Henry McIlwain », *Neurochemistry International* 14, no 3 (1989): 233-34; Herman S. Bachelard, « In Memoriam: Henry McIlwain 1912–1992 », *Journal of Neurochemistry* 60, no 1 (1993): 388-90; Richard Rodnight, « Henry McIlwain, 1912-1992 », *Neurochemical Research* 18, no 9 (1993): 947-49; H.F. Bradford, « Obituary: Professor Henry McIlwain », *The Independent*, 4 janvier 1993; Graham L. Collingridge, « The Brain Slice Preparation: A Tribute to the Pioneer Henry McIlwain », *Journal of Neuroscience Methods* 59, no 1 (1995): 5-9; Peter Lipton, « Professor Henry McIlwain, 1912-1992 - In Memoriam », *Journal of Neuroscience Methods* 61, no 1-2 (1995): v - vi.

455 Brouillon, McIlwain à Paul Fildes, 8 juin 1937, HMIP, A.24.

après un article strictement chimique sur la préparation des acides aminés,[456] McIlwain participe à l'élaboration d'un milieu de culture purifié pour cette bactérie, qui sera utile à Woods pour réaliser ses tests de croissance dans l'année qui suit.[457] Dans un travail suivant, il identifie une substance nécessaire à la croissance d'une souche de streptocoque hémolytique comme étant l'acide pantothénique, s'appuyant sur les récentes publications américaines (chapitre 2).[458] Il rejoint le réseau encore restreint des chercheurs travaillant sur cette vitamine, nouvellement désignée comme telle. *Streptococcus hæmolyticus* rejoint les levures, les lactobacilles, les rats et les poules dans le groupe des organismes qui en dépendent pour croître. McIlwain continue dans l'année à explorer la nutrition du streptocoque, avec une publication en janvier 1940.[459] En mars, il revient à l'acide pantothénique, afin, suite à la très récente découverte de Woods, d'en étudier les analogues. Il cherche de l'aide pour leur synthèse, et la compagnie pharmaceutique Glaxo va alors devenir un interlocuteur privilégié pour plusieurs années.[460]

2. Premier contact avec Glaxo

Nous disposons dans les archives d'Henry McIlwain d'une correspondance (malheureusement non exhaustive) avec Frank A. Robinson (1908 – 1988), qui avait rejoint Glaxo comme chimiste en 1933, et devient par la suite le directeur de la recherche.[461] La correspondance, qui s'étend sur cinq ans, est composée majoritairement de lettres de Robinson à McIlwain, les copies des lettres de McIlwain étant le plus souvent manquantes, sauf sous forme de brouillons.[462] Les échanges ouvrent une fenêtre sur une collaboration

456 H. McIlwain et G.M. Richardson, « Preparation of α-Amino-Acids through α-Oximino-Esters », *Biochemical Journal* 33, nº 1 (1939): 44-46.

457 H. McIlwain et al., « Glutamine and the Growth of Streptococcus Haemolyticus », *Biochemical Journal* 33, nº 2 (1939): 229.

458 H. McIlwain, « Pantothenic Acid and the Growth of Streptococcus Haemolyticus », *British Journal of Experimental Pathology* 20, nº 4 (1939): 330-33.

459 H. McIlwain, « The Nutrition of Streptococcus Haemolyticus. Growth in a Chemically Defined Mixture; Need for Vitamin B6 », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 1 (1940): 25-38.

460 Une histoire de Glaxo est disponible : Richard P.T. Davenport-Hines et Judy Slinn, *Glaxo: A History to 1962* (Cambridge: Cambridge University Press, 1992). Sur l'industrie pharmaceutique au Royaume-Uni, voir : Viviane Quirke, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry: Changing Relationships in Britain and France, 1935-1965* (New York: Routledge, 2008); Judy Slinn, « Research and development in the UK pharmaceutical industry from the nineteenth century to the 1960s », in *Drugs and Narcotics in history*, éd. par Roy Porter et Mikuláš Teich (Cambridge: Cambridge University Press, 1995), 168-86 ; Roy Church et E.M. Tansey, *Burroughs Wellcome and Co.: Knowledge, Trust, Profit and the Transformation of the British Pharmaceutical Industry, 1880-1940* (Lancaster: Crucible Books, 2007).

461 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, 136.

462 Les brouillons sont ici utilisés comme sources de la même manière que les lettres. Rien n'assure avec certitude que l'interlocuteur ait reçu exactement ce qui est écrit, mais on peut raisonnablement penser que certains brouillons sans ratures ni corrections ont été recopiés directement tels quels.

dédiée à la synthèse et l'étude d'analogues de facteurs de croissance, dans le but de découvrir de nouveaux antibactériens. Il n'est pas fait référence à un accord formel, contractuel, mais cela n'en exclut pas l'existence. Outre le travail sur les antimétabolites, cette collaboration offre un autre point de vue sur les recherches menées entre académie et industrie pendant la Seconde Guerre Mondiale. Alors que plusieurs travaux historiques ont décrit les grands projets collectifs menés à l'intersection des États, industries, armées et universités,[463] la présente collaboration est l'affaire de quelques personnes, disposant de moyens très limités dans un contexte difficile, et se termine sur un échec relatif (selon les espoirs initialement dressés par les acteurs). Elle n'est qu'un projet annexe au sein de Glaxo, la firme vivant pendant la guerre un tournant important, en participant d'un côté à la production urgente de produits pharmaceutiques auparavant importés d'Allemagne, et se lançant de l'autre dans la production de pénicilline qui assure après-guerre sa transformation en industrie pharmaceutique à part entière.[464]

Glaxo est à l'origine une marque de lait en poudre, déposée en 1906 par la compagnie d'import-export Joseph Nathan & Co. Poussé par un marketing novateur, le lait Glaxo connaît un succès important dans les années 1910.[465] La firme se penche logiquement vers les avancées des recherches en nutrition, et en premier lieu les vitamines. La découverte de la vitamine D en 1922 fait naître un grand intérêt, dans la perspective d'un lait Glaxo supplémenté en vitamine D. Nathan acquiert une licence sur un brevet de Theodore Zucker, pour un procédé d'extraction de la vitamine de l'huile de foie de morue. En 1924, l'Ostelin est mis sur le marché, le premier concentré de vitamine D commercialisé en Angleterre. Préparé à partir d'huile de foie de morue, le produit présenté en fioles munies de compte-gouttes remplace l'huile peu appétissante, bien qu'un goût de poisson prononcé reste présent. L'Ostelin est très bien reçu par la communauté médicale, et l'entrée dans le domaine des vitamines assure une forte croissance à Glaxo. En 1929, une licence pour le brevet de Steenbock (chapitre 2) est négociée, conférant un énorme avantage à l'Ostelin, désormais définitivement débarrassé de la saveur gênante. En 1935, le département de Glaxo est devenu suffisamment important pour se séparer de la compagnie mère, Nathan & Co. Les Laboratoires Glaxo sont ainsi créés, sous la présidence d'Alec Nathan et la direction d'Harry Jephcott. Ce dernier, à l'origine de l'entrée précoce sur le marché de la vitamine D, pousse

463 En restant dans le domaine médical, voir : Robert Bud, Penicillin: Triumph and Tragedy (Oxford: Oxford University Press, 2007); Leo B. Slater, War and Disease: Biomedical Research on Malaria in the Twentieth Century (New Brunswick: Rutgers University Press, 2009).

464 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, 1-2.

465 Ibid., 27-28, 38.

dans les années 1930 à la diversification dans les produits pharmaceutiques, qui génèrent des profits plus élevés, en plus d'un défi scientifique intéressant. Les laboratoires de recherche de la nouvelle compagnie sont déplacés dans un nouveau centre, à Greenford dans le Middlesex, qui devient entièrement opérationnel en janvier 1936, et compte plus de 600 employés en 1939. La recherche sur le long terme était alors principalement menée en collaboration avec des institutions externes comme le Lister Institute ou le National Institute for Medical Research.[466]

La correspondance entre McIlwain et Robinson débute le 20 mars 1940. Ils ne s'étaient apparemment jamais contactés auparavant, le premier ayant dans un premier temps demandé à Alfred Bacharach si Glaxo avait réussi à synthétiser l'acide pantothénique et des dérivés.[467] Travaillant à Glaxo depuis 1920, se désignant comme *food chemist*, Bacharach en est le *chief executive scientific officer* quand il prend sa retraite en 1956.[468] « Bacharach tried to reduce the barriers which existed between scientists working in industrial, governmental and academic milieux. Always emphasizing the unity of scientific endeavour, he sat on many committees which bounded scientific disciplines. »[469]

Les premiers contacts entre Robinson et McIlwain sont sur la même ligne : « It has been found so frequently in the past that academic work becomes very practical indeed, and it would be short-sighted for us to ignore the apparently merely academic ! »[470] Les historiens qui se sont penchés sur l'importance des rapports université-industrie ont souligné que les collaborations étaient répandues dès la première moitié du XXe siècle, contrairement à un certain discours qui fait de ce type de rapports une nouveauté et une caractéristique essentielle de la science des dernières décennies.[471]

Robinson répond qu'il avait déjà tenté auparavant de synthétiser l'acide pantothénique (il parle de *filtrate factor*), et que la mention des recherche de Woolley par McIlwain renouvelle

466 Ibid., chap. 4.

467 Lettre, Frank A. Robinson à Henry McIlwain, 20 mars 1940, HMIP, C.26 ; lettre, Bacharach à McIlwain, 11 mars 1940, HMIP, G.46. Bacharach et McIlwain se connaissaient peut-être par le biais du parti communiste dont ils étaient tous deux membres à l'époque.

468 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, 71.

469 Ibid., 72.

470 Lettre, Robinson à McIlwain, 20 mars 1940, HMIP, C.26.

471 Quirke, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry*; Rasmussen, « The drug industry and clinical research in interwar America: Three types of physician collaborator »; Rasmussen, « The Moral Economy of the Drug Company–Medical Scientist Collaboration in Interwar America »; Nicolas Rasmussen, « Biotechnology Before the “Biotech Revolution”: Life Scientists, Chemists, and Product Development in 1930s-1940s America », in *Chemical Sciences in the 20th Century: Bridging Boundaries*, éd. par Carsten Reinhardt (Weinheim: Wiley, 2001), 201-27; John P. Swann, *Academic Scientists and the Pharmaceutical Industry: Cooperative Research in Twentieth-Century America* (Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1988).

son intérêt pour ce problème. La guerre a chamboulé les priorités de Glaxo, mais il tentera si possible une synthèse le mois suivant, afin de fournir des composés à tester.[472] Cependant, dans les jours qui suivent, la nouvelle de la synthèse réussie par Roger Williams et ses collaborateurs (chapitre 2) finit par circuler. McIlwain remarque que l'annonce « may alter things from your point of view. »[473] Robinson a aussi eu vent de la nouvelle : « I have little doubt that a patent has been filed to protect this synthesis, so that we shall be precluded from making the substance commercially, unless the Directors are sufficiently interested to obtain a licence. We are, however, interested scientifically, and if the synthesis is not too difficult, it is quite possible that we shall make a small amount for our own interest. »[474]

3. L'attrait du programme de Fildes

Peu après le début de ces échanges, McIlwain publie le premier article explicitement inspiré de la découverte de Woods et de l'approche rationnelle de Fildes.[475] « The generalization that many compounds inhibitory to growth of living organisms act by interfering specifically with essential metabolites was expressed by Fildes, and a particular type exemplified by Woods in the action of sulphanilamide. »[476] L'article de Fildes dans le *Lancet* sur l'approche rationnelle » ne sort en réalité que deux semaines après, mais il était de toute évidence en préparation et probablement discuté au sein de l'équipe. Ainsi McIlwain fait ici référence à l'article de Fildes publié en avril, à côté de celui de Woods, sur l'interaction entre composés soufrés et antibactériens mercuriels. McIlwain indique que « the rational approach to chemotherapy suggested in this department has led to compounds related to nicotinic acid being investigated as bacterial inhibitors. »[477] Il avait en effet étudié certains des dérivés de l'acide nicotinique[478] avec Knight deux ans plus tôt, explorant le rôle des modifications chimiques dans le maintien ou la perte de l'activité vitaminique. Les analogues étudiés dans ce contexte peuvent désormais être réinterprétés au filtre de la théorie des antimétabolites : non seulement ils ne présentent pas l'activité physiologique de la vitamine, mais ils ont peut-être un effet inhibiteur.

En pratique, pour étudier la spécificité de l'action inhibitrice, il faut réaliser plusieurs

472 Lettre, Robinson à McIlwain, 20 mars 1940, HMIP, C.26.

473 Brouillon manuscrit, McIlwain à Robinson, 1er avril 1940, HMIP, C.26.

474 Lettre, Robinson à McIlwain, 3 avril 1940, HMIP, C.26.

475 H. McIlwain, « Pyridine-3-Sulphonic Acid and Its Amide as Inhibitors of Bacterial Growth », *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 3 (1940): 136-47.

476 Ibid., 136.

477 Ibid., 147.

478 Vitamine B3, niacine ou PP (*pellagra-preventive*).

expérimentations avec une large fourchette de concentrations. La croissance des bactéries en solution est estimée visuellement, en regardant l'opacité des solutions (contrairement aux estimations quantitatives des chercheurs américains au chapitre précédent). McIlwain teste des dérivés du nicotinamide et de l'acide nicotinique sur *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, et *Bacterium coli* (*E. coli*). La différence de comportement des inhibiteurs le conduit à postuler plusieurs types d'inhibition, tirés de la cinétique enzymatique : de type I (compétitive), de type III (non-compétitive), et de type II, qui ne se range pas clairement dans les deux autres cas. Dans le type I, l'inhibiteur et la vitamine seraient en compétition pour un centre actif à la surface de l'enzyme, dans le type III l'inhibiteur serait adsorbé à un autre endroit de l'enzyme. Dans un brouillon préparatoire, McIlwain justifie : « Some reserve must be maintained on transferring conceptions and methods from the study of enzyme kinetics to that of bacterial growth, but the above work presents so many analogies to enzyme studies that the following interpretation is considered justified. »[479]

À côté de la théorisation de l'inhibition compétitive, l'utilisation d'analogues permet aussi à McIlwain de suggérer de nouvelles hypothèses sur le métabolisme des facteurs de croissance étudiés : « pyridine sulphonic acid inhibits growth of Proteus considerably when nicotinic acid is used as growth-promoting agent, but not at all when corresponding concentrations of nicotinamide are used. This suggests the action of pyridine sulphonic acid to be localized at the reaction converting nicotinic acid to its amide, or at a similar stage of amide formation from a higher derivative. »[480]

Dans une note à *Nature*, publiée quelques mois plus tard – et préparée en plein Blitz sur Londres[481] – McIlwain présente le raisonnement suivi pour construire de nouveaux inhibiteurs avec la théorie des antimétabolites.[482] L'acide nicotinique et le pAB ont des structures très proches. En se basant directement sur l'étude de Woods, l'acide pyridine-3-sulfonique a été synthétisé, car il est à l'acide nicotinique ce que le sulfanilamide est au pAB. Le même pouvoir inhibiteur est donc espéré. Par la suite, « following a rule of thumb method common in chemotherapeutic research, the M.&B. 693 [sulfapyridine] analogue of pyridine-3-sulphonic acid was prepared ».[483] La sulfapyridine étant plus active que le sulfanilamide, McIlwain envisage qu'une modification similaire appliquée à l'acide pyridine-

479 Journal, 9 mars 1940, HMIP, A.79.

480 McIlwain, « Pyridine-3-Sulphonic Acid and Its Amide as Inhibitors of Bacterial Growth », 145.

481 Journal, 19 septembre 1940, HMIP, A.79.

482 H. McIlwain, « Pyridine-3-Sulphon-(2-Pyridyl)-Amide ; a Note on the Modelling of Chemotherapeutic Agents », *Nature* 146 (1940): 653-54.

483 Ibid., 653. Voir la structure des molécules en annexe.

3-sulfonique en fasse un inhibiteur plus puissant de l'acide nicotinique. Cela n'a pas été le cas. Pour l'auteur, cet échec s'interprète facilement dans le cadre de la nouvelle théorie. Le pAB et l'acide nicotinique ayant des actions distinctes, spécifiques, il est logique que des modifications comparables de leurs structures n'aboutissent pas nécessairement à des inhibiteurs de pouvoir similaire. McIlwain conclut que cette explication peut être généralisée à toute la chimiothérapie, où les échecs avec le même genre « d'hybrides » sont monnaie courante. Transférer à un cas différent une modification structurale qui a fonctionné précédemment n'a aucune raison *a priori* d'aboutir à un succès. Il est difficile de savoir si McIlwain a théorisé ceci avant ou après avoir synthétisé son dérivé inactif. Quoi qu'il en soit, l'article cherche à tirer des enseignements pratiques de la théorie des antimétabolites pour la chimiothérapie générale. « The point of publishing was to get the idea across. I know chemotherapy literature is full of such failures, and probably still more are never published. […] I think we are beginning to see the reason. »[484]

La stimulation générée par l'approche de Fildes, ainsi que le développement spécifique de la pensée de McIlwain, peuvent être saisis à travers certaines lettres et entrées de son journal à la même période. « Ehrlich's original ideas, though they were not emphasised in his later work ; Quastel, von Jancso, etc. Fildes theory has however the superiority over these in offering more scope for experimental work, though it […] may not explain all inhibitions. The practical point is that of structural [*mot illisible*] between promoter and inhibitor. […] Similar 'model' pairs[485] are needed in order to find modifications other than the replacement of COOH by SO_3H or SO_2NH_2 which produce inhibition. […] [It] will be of value not only in the planning of chemotherapeutic agents, but also in knowledge of essential metabolites which are likely to be of importance in current nutritional investigations. »[486]

On voit ainsi se mettre en place rapidement deux piliers des discussions futures sur les bénéfices concrets pouvant être tirés de la théorie des antimétabolites. La recherche d'inhibiteurs permet de faire d'une pierre deux coups : d'une part découvrir de nouveaux médicaments, d'autre part en apprendre plus sur la biochimie des systèmes étudiés. McIlwain met la théorie de Fildes en perspective historique, d'un côté à la suite des recherche de Juda Quastel sur l'inhibition enzymatique compétitive, de l'autre dans la lignée de la théorie des récepteurs de Paul Ehrlich (chapitre 1) : « Quastel's 'combining with enzyme', with respect to dyestuff affecting enzyme, [is] given a wider meaning in that inhibition consists to displace a

484 Brouillon, McIlwain à Robinson, 5 décembre 1940, HMIP, C.26.

485 C'est-à-dire du type sulfanilamide – PAB.

486 Journal, 24 octobre 1940, HMIP, A.79.

natural compound of similar structure : one can see why[487] the dyestuff combines ; only [*mot incertain*] when dyestuff combined the activity of enzyme is affected. Ehrlich's 'receptors' made more understandable : they are seen to be, as he suspected, natural groupings. »[488]

Il soumet à Fildes l'idée d'un nouvel article de synthèse : « a general review on biochemical aspects of inhibitor action ? – generalizing from the Departmental work to enzyme, flagellate, and trypanosome inhibition and discussing the development of ideas in chemotherapy. […] I think one of the reasons some chemotherapeutic workers not being very interested in the Dept's work has been its apparent lack of contact with current chemotherapy. The development of chemotherapeutic agents has happened so much around flagellate and trypanosome work, and flavin-like compounds. But it is interesting to find many early workers with rudimentary nutritional and enzyme ideas, though of course none with the particular approach you developed. A general review could show the background to the present ideas, and assess the many other theories of chemotherapeutic action. »[489]

La voie à suivre est claire. Il faut insérer la recherche du laboratoire dans le récit du développement de la chimiothérapie, afin de montrer en quoi la nouvelle approche permet de renouveler l'analyse des théories et problèmes du domaine, et d'intéresser les chercheurs concernés. Paul Fildes répond à la proposition de manière désarmante, pour quelqu'un qui vient de suggérer une nouvelle approche rationnelle de la chimiothérapie : « I should think a new interesting account could be written but I know so little about chemotherapeutic theory […] that I am really unable to judge. »[490]

Un an et demi plus tard, McIlwain écrit à Knight dans la même veine stratégique : « If we want to interest chemotherapists we have to try to interpret their own problems ; I think this was why Fildes got so little encouragement […] There have been several flamboyant theories and correlations in the past which have come and gone and left the ordinary chemotherapy to her same empirical routine. These will have to be assessed. »[491] L'avis de McIlwain suggère une réception divisée de l'approche de Fildes selon des frontières disciplinaires. D'une part, une indifférence polie de la part de beaucoup de spécialistes de la chimiothérapie du côté médical, blasés par la successions de théories sans lendemains. D'autre part, un intérêt marqué du côté du laboratoire des chimistes et biochimistes, les

487 C'est lui qui souligne.
488 Journal, 16 janvier 1941, HMIP, A.79.
489 Brouillon, McIlwain à Fildes, 7 octobre 1940, HMIP, G.11.
490 Lettre, Fildes à McIlwain, 27 octobre 1940, HMIP, G.11.
491 Brouillon, McIlwain à Knight, non daté [vers mars 1942], HMIP, C.28.

premiers disposant par là d'une piste pragmatique pour la synthèse de composés, les seconds d'une approche innovante pour l'étude du métabolisme. Si cette réception divisée est plausible dans les grandes lignes, nous verrons cependant qu'elle ne doit pas se concevoir de façon stricte et imperméable.

Pendant que McIlwain et Fildes discutent théorie, la guerre s'accélère de manière dramatique. Le 9 août 1940, McIlwain reçoit une demande pour participer à l'effort de guerre sur un poste de chimiste à Sutton Oak,[492] mais il répond en déclarant que son employeur (le MRC) ne souhaite pas le libérer de son poste.[493] A la mi-octobre, Fildes est parti à Porton Down avec Woods et Gladstone. McIlwain, qui doit assurer l'intérim de la direction de l'Unité, lui décrit la situation à Londres, indiquant que le travail pourrait devenir impossible avec les coupures de gaz, d'électricité et d'eau. Il demande s'il faudrait envisager de déménager l'Unité pour fuir les bombardements.[494] McIlwain envoie un rapport au MRC à cet effet, et Hans Krebs se propose de les accueillir à l'Université de Sheffield. Le MRC et l'Université approuvent à la fin du mois de novembre.[495]

Il faut s'occuper de transférer le matériel de laboratoire, dans un contexte particulièrement difficile : « the area round the hospital got hit rather badly last night, and an incendiary bomb fell in the room next to us. »[496] Mais quelques jours plus tard, les 12 et 15 décembre, la Luftwaffe se dirige vers le Nord et inflige les plus lourds bombardements subis par Sheffield pendant la guerre (le Sheffield Blitz). Le gaz est coupé, et la main d'œuvre allouée en priorité aux réparations urgentes.[497] L'épisode ne semble pas remettre en cause le déménagement, les bombardements restant moins intenses qu'à Londres. Les travaux de réorganisation du laboratoire attribué à l'Unité commencent seulement en mars, et le matériel est emporté de Londres à la fin du mois.[498]

McIlwain, tout en étant extrêmement satisfait d'aller travailler avec Krebs, se plaint fortement des contretemps occasionnés par le déménagement plusieurs fois repoussé.[499] Sur le plan personnel, il alterne entre un pessimisme exacerbé par les difficultés du moment, et une extrême motivation scientifique. Il est passionné par les ouvertures que la nouvelle

492 Central Register, Ministry of Labour and National Service à McIlwain, 9 août 1940, HMIP, A.26.

493 Assistant Director of Scientific Research, Ministry of Supply, à McIlwain, 20 septembre 1940, HMIP, A.26. Je ne suis pas parvenu à déterminer si McIlwain voulait s'engager et si le MRC a refusé son départ comme cela semble être le cas, où s'il a lui-même demandé au MRC de continuer son travail en cours.

494 Brouillon, McIlwain à Fildes, 17 octobre 1940, HMIP, G.11.

495 Lettre, McIlwain à Krebs, 14 novembre 1940, HKP, J.426 ; lettre, A. Landsborough Thomson à McIlwain, 26 novembre 1940, HMIP, A.27 ; lettre, McIlwain à Krebs, 27 novembre 1940, HKP, J.426.

496 Lettre, McIlwain à Krebs, 9 décembre 1940, HKP, J.426.

497 Lettre, Krebs à McIlwain, 23 décembre 1940, HKP, J.426.

498 Lettre, Krebs à McIlwain, 6 mars 1941, HKP, J.426 ; lettre, McIlwain à Krebs, 14 mars 1941, HKP, J.426.

499 Journal, 14 novembre 1940, HMIP, A.79 ; journal, 30 mars 1941, HMIP, A.79.

approche de Woods et Fildes semble permettre, comme en témoigne cette entrée de journal nerveuse et quelque peu grandiloquente : « The idea pervades and thrusts itself into all my life ; it keeps me awake, makes me curse all lab time interruptions – especially the Sheffield arrangements. The idea of planned, reasoned methods for [*mot illisible*] of metabolites is a great one, and its present possibility with inhibitors to start a general method […]. I have never felt the urge to do anything so much before. This will give me a new criterion altogether of work, of what I will consider worth doing. […] It must be done and everything else is subservient as far as I am concerned. »[500]

Fin janvier, l'épuisement le guette : « I barely recovered from the preceding month, since the displacement idea got me, and the war had worn me. It is still very much there. But the factor which makes me tired now is the excitement over the displacement idea – it seems so good, I want urgently to begin writing it up. […] The excitement now is that I have so much to ask, that the ideas are so fruitful of suggestions and interpretations, not only of my own work but of other people. […] The urge to finish it is greater because of impending interruptions – war damage, war conscription, of myself and others, our move to Sheffield. »[501]

4. L'approche rationnelle arrive chez Glaxo

La correspondance avec Frank Robinson reprend dans ce contexte mouvementé : la publication reprenant la méthode de Fildes, l'excitation scientifique, le Blitz et le déménagement de l'Unité. McIlwain reçoit en novembre 1940 des échantillons d'acide pantothénique envoyés par Bacharach,[502] puis une lettre importante de Robinson, qui réagit à l'article paru dans *Nature* :

« This prompts me to put before you for your comments a development of the thesis that sulphonamides and related compounds inhibit bacterial growth by competing with essential metabolites such as nicotinic acid and p.aminobenzoic acid. In addition to these two essential metabolites there is a third, possibly more important still, pantothenic acid. […] Had you considered studying the effect of compounds closely related to pantothenic acid as inhibitors of bacterial growth? The sort of compounds that I have in mind are analogues of pantothenic acid containing amino acid residues other than β-alanine, such as glycine, α-alanine, etc.

500 Journal, 5 décembre 1940, HMIP, A.79.

501 Journal, 23 janvier 1941, HMIP, A.79.

502 Lettre, Alfred Bacharach à McIlwain, 5 novembre 1940, HMIP, C.26 ; lettre, Bacharach à McIlwain, 14 novembre 1940, HMIP, C.26.

Compounds of this type were, in fact, made by Weinstock et al. […]. They apparently failed to stimulate the growth of the organisms, but whether they inhibit the growth or not is not stated. It seems to me just possible that substances of this type may inhibit bacterial growth by competing with the pantothenic acid required for metabolism. If you think there is anything of value in this idea, it would be the easiest thing in the world for us to make several compounds of this type for you to test. »[503]

McIlwain est évidemment très intéressé par la proposition. Il indique avoir fait quelques tentatives pour obtenir des inhibiteurs de l'acide pantothénique, sans succès jusque ici, puis suggère un ensemble de pistes à explorer. Il pourrait par exemple être novateur de fabriquer les amides de certains acides aminés, ceux qui ont déjà montré un effet inhibiteur de la croissance bactérienne. « There is certainly plenty to be attempted, and pantothenic acid is of sufficient nutritional importance to make the work worthwhile. If you think we could profitably talk things over I would be very pleased indeed to do so. »[504]

Robinson tempère l'enthousiasme de McIlwain et estime ce qui pourrait concrètement être mis en route sans trop de difficulté du côté de la chimie : « I think the ideas are worth trying out in practice, but whether we should be able to help you with all of them is another matter. I mentioned the pantothenic acid analogues because we can prepare the lactone half of pantothenic acid fairly readily, and it should be fairly easy to condense this with other amino acids. Some of the suggestions that you make, however, would involve much more than this, though I admit that is no good reason for not trying them. »[505] Il conclut en proposant une rencontre, non sans évoquer les contraintes imposées par la guerre du côté de Glaxo : « We might find some way of helping you if you so desire, though we have a very full programme of urgent work with essential drugs, but I am sure we could reach an understanding. »[506]

L'idée de préparer des analogues de l'acide pantothénique n'avait pas émergé lors de la première prise de contact en mars 1940. Robinson n'était *a priori* pas au courant de la découverte de Woods, qui n'avait pas encore été publiée, et McIlwain étudiait les dérivés de l'acide nicotinique. En novembre, les nouvelles idées ont circulé, et l'espoir d'être sur la piste de nouveaux antibactériens apparaît : « Are there any other pathogenic organisms that require pantothenic acid? »[507]

503 Lettre, Robinson à McIlwain, 26 novembre 1940, HMIP, C.26.

504 Brouillon, McIlwain à Robinson, [c. 5 décembre 1940], HMIP, C.26. [Ce brouillon est probablement mal daté (visiblement lors du catalogage). McIlwain répond point par point à la lettre de Robinson du 26 novembre, puis le 4 décembre Robinson remercie son correspondant pour sa lettre du 28 novembre].

505 Lettre, Robinson à McIlwain, 4 décembre 1940, HMIP, C.26.

506 Ibid.

507 Lettre, Robinson à McIlwain, 26 novembre 1940, HMIP, C.26.

Le choix des pistes à explorer est aussi guidé par les aspects pratiques. Il n'est pas envisageable de se lancer dans des synthèses difficiles alors que les moyens matériels et humains sont fortement contraints. Malgré la précaution initiale de l'abord des pistes les plus simples en priorité, de nombreux problèmes surgissent néanmoins tout au long du projet, comme le montre la suite de la correspondance. La théorie des antimétabolites fournit donc l'impulsion, mais il s'en faut de beaucoup pour pouvoir parler d'une implémentation sans embûches de la théorie à la pratique chimique.

Une des premières pistes explorées par le duo, fin novembre 1940, est un amide de la taurine, un composé suggéré par McIlwain.[508] Un premier délai surgit immédiatement car les réserves de lactone sont épuisées et doivent être reconstituées. En parallèle, une méthode améliorée pour condenser la lactone avec la β-alanine est découverte, et s'annonce utile pour la synthèse des analogues.[509] D'autres pistes de McIlwain sont explorées : la leucine est facilement condensée avec la lactone, mais la lysine pose problème.[510] La collaboration est mutuellement bénéfique, et plusieurs fois évoquée comme telle. Mais des deux côtés, les avantages imposent des obligations en retour. Par exemple, grâce à ce nouveau lien avec un département industriel de chimie, McIlwain peut se procurer directement certains composés encore peu répandus, voire inédits. En échange, il doit faire profiter Glaxo de son expertise de biochimiste, si possible sans trop laisser les demandes en souffrance : « We are rather anxious, however, that the specimen of pantothenate […] should be tested if possible before you move »[511] ; « I should be glad if you could test its activity for us, and let us know whether this is satisfactory or not, at the earliest opportunity. »[512]

McIlwain continue à publier de son côté, notamment sur la synthèse d'analogues d'acides aminés, en synergie avec les recherches menées avec Glaxo sur les modifications de la moitié acide aminé de l'acide pantothénique. McIlwain décrit l'action des inhibiteurs au niveau enzymatique, utilisant parfois la notion courante de « surface » de l'enzyme : « similarity in structure between the essential substance and the inhibitor causes the latter to block enzymes whose normal substrate is the essential metabolite in question ; »[513] « It is

508 Brouillon, McIlwain à Robinson, [c. 5 décembre 1940], HMIP, C.26 ; brouillon manuscrit, McIlwain à Robinson, vers le 10 décembre 1940, HMIP, C.26 ; lettre de McIlwain à Robinson, 6 janvier 1941, HMIP, C.26.

509 Lettre, Robinson à McIlwain, 10 janvier 1941, HMIP, C.26.

510 Lettre, Robinson à McIlwain, 18 janvier 1941, HMIP, C.26.

511 Ibid.

512 Lettre, Robinson à McIlwain, 2 avril 1941, HMIP, C.26.

513 H. McIlwain, « Amino-Sulphonic Acid Analogues of Natural Amino-Carboxylic Acids », *Journal of the Chemical Society*, 1941, 75.

considered that the carboxylic compounds take part in reactions, essential to growth, which are retarded or prevented by blocking at enzyme surfaces by the similarly constituted sulphonic derivatives. »[514] Comme nous le verrons, d'autres chercheurs impliqués dans le domaine hésitent de leur côté à théoriser le mode d'action des inhibiteurs.

En février 1941, les analogues préparés avec la leucine, la lysine, la valine et la taurine sont prêts à être testés, mais les chimistes de Glaxo ne sont pas parvenus à condenser l'amide de la taurine avec la lactone.[515] Début avril, Robinson n'a toujours pas eu le temps de faire d'autres analogues.[516] Un mois plus tard, alors qu'il semble assez déçu des résultats obtenus jusqu'ici avec les analogues,[517] McIlwain annonce des résultats préliminaires encourageants sur *B. coli* : les analogues avec la valine, la leucine, et la lysine sont peu actifs, mais celui préparé à partir de la taurine a inhibé la croissance de la bactérie jusqu'à quatre jours.[518]

Robinson est très heureux du résultat et prévoit de synthétiser de nouveaux lots de l'analogue dès que possible. Malheureusement, plusieurs difficultés surgissent : la taurine est difficile à obtenir, la chimiste qui s'occupe de ce travail a eu un problème cardiaque et sera absente pour plusieurs semaines, et un autre chimiste a été légèrement blessé dans un raid aérien. Du fait de sa petite envergure, le projet est très exposé aux problèmes individuels (qui seront récurrents). « This imposes a great strain on the rest of the work, and special jobs such as the pantothenic acid analogues will have to be postponed until things are more normal. […] As you say, we ought not to attempt to interpret this result until the experiment has been repeated, but it does not seem that there can be much doubt about its validity, and I do not think we are wasting our time in developing this work further. It is very tantalising to have to postpone it, as I should like to push ahead and make a range of compounds. »[519]

Les chimistes de Glaxo se résolvent à préparer leur propre taurine à partir de bile de bœuf, procédé s'avérant moins compliqué que prévu. Un nouveau chimiste remplace sa collègue. La production de l'analogue reprend en juin. La synthèse d'un nouveau composé implique deux difficultés immédiates : d'une part, s'assurer que le produit obtenu est bien le produit désiré, d'autre part, s'assurer que le produit est relativement standardisé d'un lot à l'autre. « I thought you would probably like to carry out a biological test, and this will, I hope, provide

514 H. McIlwain, « Bacterial Inhibition by Aminosulphonic Analogues of Some Natural Aminocarboxylic Acids », *British Journal of Experimental Pathology* 22, nº 3 (1941): 148.

515 Lettre, Robinson à McIlwain, 21 février 1941, HMIP, C.26 ; lettre, Robinson à McIlwain, 27 février 1941, HMIP, C.26.

516 Lettre, Robinson à McIlwain, 2 avril 1941, HMIP, C.26.

517 Lettre, Robinson à McIlwain, 5 mai 1941, HMIP, C.26.

518 Brouillon, McIlwain à Robinson, non daté, HMIP, C.26. [Le brouillon correspond très certainement à une lettre envoyée le 7 mai, à laquelle Robinson fait référence dans sa lettre du 19.]

519 Lettre, Robinson à McIlwain, 19 mai 1941, HMIP, C.26.

independent evidence that it is the same substance as we previously obtained. »[520] Une erreur dans ces étapes peut rendre les expérimentations totalement obsolètes. Robinson est motivé par la production des analogues, et assure à McIlwain qu'il ne laissera pas tomber le projet.[521] En juillet, Glaxo prévoit d'attaquer la préparation de dérivés sous un nouvel angle, par modification de la partie lactone, l'autre moitié de la molécule d'acide pantothénique.[522]

Le milieu de l'été 1941 réserve une mauvaise surprise aux collaborateurs britanniques : « The paper by Snell gave us all rather a shock, although it was obvious that someone would work along the same lines as we were doing sooner or later. Miss Barnett is now repeating the preparation under Snell's conditions, which are more drastic than ours. »[523] Esmond E. Snell travaille depuis plusieurs années déjà avec l'acide pantothénique (chapitre 2). A l'Université du Wisconsin, il a découvert son caractère essentiel pour certaines bactéries, puis participe au Texas à la grande entreprise de Roger J. Williams en vue de sa synthèse. Une fois celle-ci accomplie, comme ses collègues britanniques il s'intéresse aux analogues de l'acide pantothénique. Le 8 mai 1941, les éditeurs du *Journal of Biological Chemistry* reçoivent une lettre s'ouvrant sur : « The recent findings of Woods of the antisulfanilamide effect of *p*-aminobenzoic acid, together with those of McIlwain who showed that pyridine-3-sulfonic acid produced a specific growth inhibition in certain organisms reversed by additional nicotinic acid, suggested that the sulfonic acid analogue of pantothenic acid might prove inhibitory. »[524]

Inspiré par le raisonnement de McIlwain, Snell suit le même développement logique que les Britanniques et se penche sur le même composé, l'analogue de l'acide pantothénique où la β-alanine est remplacée par la taurine. Un groupe sulfonyl y remplace un groupe carboxylique, changement identique à celui qui sépare le pAB du sulfanilamide. Il détaille ses recherches dans un autre article publié en octobre : « This inhibition did not appear when sufficient pantothenic acid was added to the medium. […] The results suggested a competition between pantothenic acid and its sulfonic acid analogue for certain surfaces on or in the bacterial cell. The 'toxic' action of the sulfonic acid thus appeared due only to its action in screening the essential pantothenic acid away from its site of action. »[525]

520 Lettre, Robinson à McIlwain, 26 juin 1941, HMIP, C.26.

521 Ibid.

522 Lettre, Robinson à McIlwain, 24 juillet 1941, HMIP, C.26.

523 Lettre, Robinson à McIlwain, 1er août 1941, HMIP, C.33.

524 E.E. Snell, « A Specific Growth Inhibition Reversed by Pantothenic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 2 (1941): 975.

525 E.E. Snell, « Growth Inhibition by N-(A,γ-Dihydroxy-B,β-Dimethylbutyryl)taurine and Its Reversal by Pantothenic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 141, nº 1 (1941): 121, 124.

Snell ne s'avance pas sur une théorisation détaillée du mode d'action. Il montre toutefois que l'action inhibitrice est exercée par l'isomère lévogyre de l'analogue, soit la même configuration que l'acide pantothénique pour son activité physiologique. Il ne suggère pas la possibilité d'utiliser des inhibiteurs de ce type comme antibactériens, mais celle-ci est évidente puisqu'il teste l'action de l'inhibiteur sur les pathogènes *Staphylococcus aureus*, *Shigella paradysenteriae*, et *Brucella abortus* (alors que ses organismes expérimentaux habituels sont les inoffensifs lactobacilles). Contrairement à McIlwain, il n'observe pas d'inhibition de la croissance d'*Escherichia coli*. Au début de l'article, Snell note qu'il n'a pas prévu de continuer à explorer le problème. Il le fera néanmoins, mais cette ligne de recherche n'était certainement pas prioritaire à Austin. De plus, Snell a déposé une demande de brevet pour sa découverte, ce que les chercheurs anglais n'ont peut-être pas su (du moins dans la suite des conversations ils n'évoquent pas la possibilité).[526] Je n'ai pas retrouvé trace des brevets de Glaxo, mais il semble improbable qu'ils n'aient pas voulu protéger leurs recherches.

En Angleterre, le groupe discute des suites de l'article de Snell. Publier devient un impératif. McIlwain contacte Fildes pour obtenir son accord.[527] Restant le directeur officiel de l'Unité, les écrits de ses collaborateurs lui étaient soumis avant publication.[528] Les divergences entre les résultats de Snell et McIlwain soulignent l'élaboration locale et contextuelle des objets scientifiques. Travailler sur un composé en principe similaire ne garantit pas d'emblée des résultats équivalents : « It will be particularly interesting to have a material prepared by Snell's precise method, as my preliminary results on reversal by panto acid did not tally his. I did not get reversal of the inhibitor. »[529] Les difficultés inhérentes à la standardisation n'émergent pas seulement de la comparaison de laboratoires distants, elles surgissent aussi très localement.[530] Il s'agit d'un processus lent et incertain : « One of the things that we must do before long is to find out why our first condensation gives active material whilst our later condensations by *supposedly* [je souligne] the same methods, gave something negative. Probably the use of a solvent with a higher boiling point than methyl alcohol will overcome

526 E.E. Snell, Antivitamin, US Patent 2,348,425, déposé le 23 avril 1943, et délivré le 9 mai 1944. Il ne s'agit pas de ce brevet là. Dans ce brevet, qui concerne d'autres analogues de l'acide pantothénique (voir plus bas), Snell fait référence au dépôt d'un brevet qui le précède en juin 1941. Il ne peut s'agir au vu de la date et du sujet que de la pantoyltaurine.

527 Brouillon, McIlwain à Robinson, 30 juillet 1941, HMIP, C.26.

528 Lettre, Fildes à McIlwain, 4 mars 1941, HMIP, G.11.

529 Ibid.

530 La littérature sur la standardisation est bien développée en histoire des sciences. Pour des références récentes concernant les médicaments, voir : Christoph Gradmann et Jonathan Simon, éd., Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890-1950 (Basingstoke: Palgrave, 2010); Christian Bonah et al., éd., Harmonizing 20th-Century Drugs: Standards in Pharmaceutical History (Paris: Glyphe, 2009).

the difficulties. »[531] Ils entreprennent de tester systématiquement les composés supposément identiques qui ont été préparés avec des matériaux et méthodes variables.[532]

Le second coup dur, juste après l'article de Snell, émerge justement d'une faille dans la standardisation : « It was a dreadful shock to read your letter of the 8th, and to learn that our so-called taurine analogues were in fact nothing of the kind. I simply could not believe the analytical figures at first. »[533] Même la détermination d'une propriété chimique de base n'a rien d'un donné, puisque McIlwain et Jean Barnett (la chimiste évoquée plus haut, désormais rétablie) n'arrivent pas à s'accorder sur le caractère hygroscopique ou non du produit. Le but final s'éloigne. Il faut stopper les tests biologiques du principe actif, et en revenir au contrôle des lots de matières premières et des protocoles de préparation. Est-ce la lactone utilisée pour la condensation qui, de fabrication un peu ancienne, aurait polymérisé ? Est-ce la méthode de préparation des sels de calcium ? La taurine issue de différents lots a-t-elle des propriétés constantes ? Robinson est consterné : « I am terribly sorry about all this, and it must have been an extremely lucky shot in the first instance to have prepared something with biological activity ; that is why I still feel confident that we shall find a way of preparing the right material. […] As you say, publication seems a long way off, but I can assure you that we shall work very hard at this end to retrieve our lost reputation. »[534]

Au-delà des considérations habituelles sur le hasard en science que l'on pourrait tirer de cette remarque, elle montre surtout qu'il est précaire d'utiliser la notion d'*application* d'une théorie (des antimétabolites) à la pratique (chimique). Ici, sans le coup de chance évoqué par Robinson, l'obtention au départ d'un produit inactif aurait déstabilisé la théorie et questionné sa signification (fût-ce à la marge et pour un temps seulement), plutôt qu'en offrir une confirmation apparente. Ce qui, en cas de succès, peut apparaître rétrospectivement comme un transfert direct et linéaire de la théorie à la pratique, se révèle en réalité contingent et dépendant de conditions concrètes qui, hors du contrôle initial des chercheurs, déterminent l'usage de la théorie.

Le réglage des méthodes de production ne se fait pas immédiatement. Quelques jours après, tout semble résolu chez Glaxo,[535] mais du côté de McIlwain les problèmes persistent.[536] Le défaut de standardisation viendrait-il des tests microbiologiques plutôt que de la chimie ? « The problem of the pantothenic acid analogue seems to become less satisfactory at each

531 Lettre, Robinson à McIlwain, 1er août 1941, HMIP, C.33.
532 Lettre, Robinson à McIlwain, 5 août 1941, HMIP, C.26.
533 Lettre, Robinson à McIlwain, 12 août 1941, HMIP, C.26.
534 Ibid.
535 Lettre, Robinson à McIlwain, 14 août 1941, HMIP, C.26.
536 Brouillon, McIlwain à Robinson, 18 août 1941, HMIP, C.26.

stage. I feel quit confident that the material that we sent you last is the taurine analogue all right. […] Can anything have varied in the biological test? Is it possible that any of your materials were different from those used in the initial experiment? »[537] Il faut trois semaines de travail pour obtenir une réponse. La différence entre les premiers lots actifs et les suivants viendrait d'un changement dans la préparation de la taurine, qui était au début restituée à partir d'un amide, alors qu'ensuite Glaxo a préparé sa propre taurine.[538]

5. Réaction du Medical Research Council

Dans les mois qui suivent, la correspondance disponible est parsemée. Robinson transmet à son interlocuteur des analogues pour lesquels la partie lactone a été modifiée et condensée avec la β-alanine. Il ne pense pas qu'ils feront de bons inhibiteurs, mais veut ensuite tenter de condenser les lactones modifiées avec la taurine et le tauramide. C'est donc plutôt sur les analogues avec modification de la moitié acide aminé de l'acide pantothénique que les chercheurs britanniques fondent leurs espoirs.[539] McIlwain n'était plus le seul expert de la partie biologique du travail. Robinson met également à contribution Joseph Ungar, un réfugié tchécoslovaque qui avait rejoint Glaxo en 1939, après avoir pendant trois ans dirigé un laboratoire de bactériologie et sérologie à Prague.[540]

Après les déconvenues de l'été, les recherches sont à nouveau sur de bons rails début 1942. Les analogues préparés avec la taurine inhibent la croissance de *Streptococcus haemolyticus*, même fortement dilués.[541] McIlwain et Robinson sont impatients de publier enfin ces recherches, commencées voici plus d'un an.[542] Il reste à régler certains détails, comme par exemple la nomenclature des nouveaux produits fabriqués : faut-il préférer acide pantosulfonique à pantotaurate, et pantosulphonamide à pantotauramide ?[543] L'ambiance dans la collaboration est moins à l'excitation qu'au soulagement d'avoir enfin produit un ensemble de résultats corrects. La déception d'avoir été devancés est bien présente : « It is a pity that Snell robbed us of the credit of the original discovery, but I think we shall have something that will make a useful publication, and when we get some more material, I shall try to follow up the work with tests on infected animals, which I can get done here. It would be

537 Lettre, Robinson à McIlwain, 20 août 1941, HMIP, C.26.

538 Lettre, Robinson à McIlwain, 29 août 1941, HMIP, C.26.

539 Lettre, Robinson à McIlwain, 17 novembre 1941, HMIP, C.33.

540 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, 136.

541 Brouillon, McIlwain à Robinson, 11 janvier 1942, HMIP, C.34.

542 Lettre, Robinson à McIlwain, 13 janvier 1942, HMIP, C.34 ; Brouillon, McIlwain à Robinson, 15 janvier 1942 [sur le même document].

543 Lettre, Robinson à McIlwain, 15 janvier 1942, HMIP, G.18.

interesting to see if the *in vitro* results could be confirmed *in vivo*. The pantotaurate certainly seems to be a very potent substance, and I am glad that the amide is active also. »[544]

McIlwain confirme, et demande ce que Robinson peut faire en terme d'expérimentations animales. Il veut également demander à d'autres collègues d'effectuer des tests *in vivo*. Pour passer cette nouvelle étape, Glaxo doit d'abord produire de plus grandes quantités d'analogues. McIlwain se méfie également d'une éventuelle concurrence du côté industriel : « Of course some ICI johnnies may announce they are doing it already – they move in strange silent ways these days. »[545] Les deux collaborateurs s'accordent pour que Robinson et Barnett annoncent leurs résultats à la réunion de la Biochemical Society. Ils restent prudents quant à la possibilité d'obtenir des résultats similaires chez les animaux, mais Robinson souhaite commencer les expérimentations au plus vite.[546]

L'annonce publique des résultats révèle cependant que la collaboration n'est pas une évidence pour tous les acteurs qu'elle engage potentiellement. Le MRC demande à McIlwain de publier ses résultats séparément des chimistes de Glaxo : « It would be well in future if you told us in advance of any plan of collaboration with a commercial laboratory. There are special difficulties which sometimes arise in such cases, and which make safeguards desirable. One of these is the tendency to patent anything likely to have practical value, and there would be embarrassment for the Council if the collaboration of their workers helped to create a monopoly in an important discovery. I am not suggesting there is necessarily anything objectionable in the present instance. »[547] McIlwain informe Robinson de cet avis, et lui demande de ne pas mentionner le MRC à la réunion de la Biochemical Society, tout en concluant sur une note rassurante : « this will not of course interfere with joint work […] specially for you. »[548]

Quelques jours plus tard, Robinson décrit à McIlwain, qui était absent, la réception positive de la communication à la Biochemical Society :« Professor Fleming, who very rarely attends Biochemical Society meetings, came specially to hear this paper read. […] He is very thrilled with the idea that someone at last followed a rational approach to chemotherapy, and I have promised to keep him in touch with future developments. […] Several people wanted further details. »[549]

Il réagit avec véhémence aux injonctions du MRC : « I am so sorry that people are still

544 Lettre, Robinson à McIlwain, 19 janvier 1942, HMIP, C.34.
545 Brouillon, McIlwain à Robinson, 19 janvier 1942, HMIP, G.18.
546 Lettre, Robinson à McIlwain, 27 janvier 1942, HMIP, C.34.
547 Lettre, Landsborough Thomson à McIlwain, 23 février 1942, HMIP, G.47.
548 Ibid. [Brouillon non daté rédigé par McIlwain sur la même lettre.]
549 Lettre, Robinson à McIlwain, 16 février 1942, HMIP, G.18.

dragging up this canard about academic workers collaborating with industrial workers. I cannot imagine that people say such things about Professor Dodds and other people who shall be nameless. I avoided mentioning MRC as you requested, and no one else mentioned it, and I sincerely hope your position will not be prejudiced by our association. I hope you will let me know if there is any hint of this, as our connection with Sir Henry Dale may be of assistance. It seems the height of absurdity that such a fruitful collaboration should be frowned upon, when I feel it should be encouraged. »[550] Selon Robinson, les collaborations université-industrie ne sont pas regardées de la même manière selon le prestige des scientifiques qui les entreprennent. Il lui paraît donc légitime d'envisager de requérir le soutien d'un chercheur au sommet de la gloire académique et extrêmement influent[551] si la collaboration devait être menacée.[552]

La pression du MRC conduit à des ajustements en vue de la publication des résultats : « I am sorry that things have turned out like this, but I suppose it would be politic to accept the advice of the MRC. and publish our papers separately. […] How do we make reference to your work as we inevitably must ? I suppose we ought to avoid the word collaboration, and use instead the word acknowledgment or some such. I think it would be a good thing if we sent you a copy of our paper prior to publication, as I do not want to upset the MRC. in any way. »[553] Le contrôle de l'image du MRC conduit à camoufler les détails de la collaboration dans la presse spécialisée.[554] Début mars, l'éditeur du *Biochemical Journal* ne voit pas d'inconvénient à la publication de deux articles sur le même sujet, l'un avec un angle chimique et l'autre biologique. McIlwain souhaite mentionner les résultats toxicologiques préliminaires, et Robinson approuve en indiquant qu'il espère obtenir une valeur de DL50 d'ici une à deux semaines.[555] McIlwain suggère aussi de ne pas laisser penser que leur publication découle des recherches de Snell. Il ajoute : « I have had a friendly letter from Snell […] in which he says he will be getting animal experiments done in collaboration with University of California. So look out. »[556] Dans cette lettre, Snell reconnaît aimablement l'impulsion initiale donnée par McIlwain : « Our work on the sulfonic acid analogue of

550 Ibid.

551 En 1941, Henry H. Dale, prix Nobel de physiologie ou médecine 1936, était Président de la Royal Society et encore directeur du National Instiute for Medical Research.

552 Sur le rapport du MRC à l'industrie pharmaceutique, voir : Quirke, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry*, 208-27; Jonathan Liebenau, « The MRC and the pharmaceutical industry: the model of insulin », in *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, éd. par Joan Austoker et Linda Bryder (Oxford: Oxford University Press, 1989), 163-80.

553 Lettre, Robinson à McIlwain, 28 février 1942, HMIP, C.34.

554 Brouillon, McIlwain à Jean Barnett, non daté [certainement le 23 mars 1942], HMIP G.18.

555 Lettre, Robinson à McIlwain, 9 mars 1942, HMIP, C.34. En toxicologie, la dose létale médiane (DL50) correspond à la quantité de produit causant la mort de la moitié d'une population animale.

556 Brouillon, McIlwain à Barnett, non daté [certainement le 23 mars 1942], HMIP G.18.

pantothenic acid was stimulated by your pioneering report on the effects of pyridine-3-sulfonate and its amide on bacterial growth. »[557]

6. Publications et premier bilan théorique

En avril paraissent les premiers articles issus de la collaboration débutée un an et demi plus tôt. Barnett et Robinson ouvrent le ban : « In view of the importance of pantothenic acid as a growth factor for certain microorganisms, it was decided to investigate the specificity of this compound by preparing analogues in which one or more groups were omitted from or introduced into the molecule and testing the effect of such constitutional variations on the biological activity. »[558] Ils créditent McIlwain pour la suggestion que les analogues de l'acide pantothénique pourraient avoir un intérêt biologique. Un tableau résume les onze analogues de la vitamine précédemment décrits, suivis des neuf nouveaux qu'ils présentent. Cinq analogues correspondent à une modification de la partie lactone condensée avec la β-alanine, les quatre autres correspondent à la condensation de la lactone originale avec différents acides aminés. Aucun des analogues synthétisés ne remplace efficacement l'acide pantothénique comme promoteur de croissance.

Dans le second article, Barnett et Robinson se penchent sur les analogues qui ont un effet inhibiteur : « Of the various theories advanced to explain the bacteriostatic effect of sulphanilamide and related compounds, that which has received most widespread acceptance is the 'enzyme-interference' or the 'anti-metabolite' theory. […] Since pantothenic acid is known to be an essential metabolite for a number of organisms, it should be possible to prepare analogues of similar structure which would antagonize the effect of pantothenic acid. »[559] L'article de Snell paru pendant leur travail est évoqué, ainsi qu'un article d'une équipe de Heidelberg.[560] Ils accordent explicitement à Snell la priorité pour la synthèse de la pantoyltaurine, mais soulignent que leurs recherches bactériologiques sont plus complètes, en particulier avec l'étude de *Streptococcus haemolyticus* et *Corynebacterium diphteriae*. Ils comparent l'inhibition compétitive produite par la pantoyltaurine et le pantoyltauramide à

557 Lettre, Snell à McIlwain, 23 janvier 1942, HMIP, C.45.

558 J.W. Barnett et F.A. Robinson, « Analogues of Pantothenic Acid. 1. Attempted Preparation of Growth Promoters », *Biochemical Journal* 36, nº 3-4 (1942): 357.

559 J.W. Barnett et F.A. Robinson, « Analogues of Pantothenic Acid. 2. Preparation of Growth Inhibitors », *Biochemical Journal* 36, nº 3-4 (1942): 364.

560 R. Kuhn, T. Wieland, et E.F. Möller, « Synthese Des [A,γ-Dioxy-B.β-Dimethyl-Butyryl]-Taurins, Eines Spezifischen Hemmstoffes Für Milchsäurebakterien », *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 74, nº 9 (1941): 1605-12. La littérature allemande n'a pas été prise en considération dans mon travail. Il serait nécessaire de le faire pour compléter cette étude, car les recherches sur la biochimie bactérienne, les facteurs de croissance et les vitamines étaient également développées en Allemagne dans les années 1930.

l'inhibition non-compétitive produite par d'autres analogues.

Dans son article publié séparément, McIlwain insiste à nouveau sur le caractère planifié, préconçu, de la synthèse de l'inhibiteur : « Several inhibitors of bacterial growth have already been designed by altering in a defined manner the structures of substances which are necessary for growth. […] These investigations have now been extended to pantothenic acid, which is essential to many pathogens whose growth it is frequently desirable to limit; »[561] « pantoyltaurine was designed to inhibit organisms by limiting their use of pantothenate. »[562] McIlwain propose dans cet article l'utilisation d'un *index antibactérien*, qui donne une indication chiffrée de la puissance d'un inhibiteur contre une bactérie donnée. « It is proposed to term the ratio C_I/C_M, where C_I is the concentration of an inhibitor just bacteriostatic in the presence of a concentration C_M of the corresponding metabolite, the *antibacterial index* of the inhibitor with respect to the organism tested. »[563]

L'estimation de la croissance bactérienne par McIlwain se fait toujours selon une méthode visuelle, différente de la méthode quantitative de Snell. Il établit les rapports de concentrations entre acide pantothénique et pantoyltaurine pour lesquels la croissance est normale, suboptimale ou nulle. L'index antibactérien est conçu comme une continuation de la tentative de Paul Ehrlich de constituer un index chimiothérapeutique : « This index forms part of the chemotherapeutic index of Ehrlich : if a similar ratio C_H/C_M (C_H = concentration of drug just not damaging the most susceptible vital tissue of the host) is called the *host index* of the same drug, then assuming a common environment to the two types of cell, the chemotherapeutic index is given by *host index*/*antibacterial index*. »[564]

McIlwain suggère que l'index antibactérien, évalué *in vitro*, puisse être prédictif de l'action antibactérienne *in vivo* d'un inhibiteur. Enfin, il propose également une explication du mode d'action de la pantoyltaurine, et des inhibiteurs en général. L'acide pantothénique est un facteur de croissance nécessaire à tous les organismes susceptibles à la pantoyltaurine. La vitamine prend donc certainement part à des processus, probablement enzymatiques, essentiels pour la croissance. « Pantoyltaurine is pictured as occupying the majority of the active centres of the enzymes, having displaced the pantothenate normally reacting there. As it cannot functionally replace pantothenate, the essential process ceases and the organism cannot grow further. »[565] Les différences de susceptibilité des bactéries à la pantoyltaurine

561 H. McIlwain, « Bacterial Inhibition by Metabolite Analogues. 3. Pantoyltaurine. The Antibacterial Index of Inhibitors », *British Journal of Experimental Pathology* 23, nº 2 (1942): 95.

562 Ibid., 97.

563 Ibid., 101.

564 Ibid.

565 Ibid., 100.

pourraient s'expliquer « in terms of their different needs for the products of the hypothetical inhibited enzymes, or different susceptibilities of the enzymes themselves. »[566] Le site d'action enzymatique est conceptualisé comme un port d'attache : « Pantoyltaurine apparently acts by virtue of this structural relation, becoming attached to the organisms at enzymes where pantothenate must react for normal activity and growth. »[567] Comme nous l'avons vu plus haut, McIlwain cherchait délibérément à intéresser les spécialistes de chimiothérapie. Plus enclin à théoriser dans le domaine que Fildes, et visiblement plus intéressé par l'adoption d'une perspective historique, il propose un nouvel outil quantitatif pour chiffrer l'activité d'un inhibiteur, et d'un même mouvement le place habilement dans la lignée d'un concept similaire développé par Ehrlich.

Dans le dernier article de la série, McIlwain aborde un autre aspect des recherches sur les antimétabolites : « This work was undertaken in order to find therapeutically useful inhibiting agents, but opportunity was also taken to investigate the structural specificity of pantothenate for bacterial growth, and the manner in which it and the analogues act. »[568] Au-delà de l'utilité thérapeutique potentielle, les antimétabolites sont utilisables comme de nouveaux outils permettant d'enquêter sur la fonction métabolique des substances avec lesquelles ils entrent en compétition. Les chercheurs enthousiasmés par la « révolution » (le mot est utilisé ultérieurement) des antimétabolites, seront d'autant plus enclins par la suite à souligner leur rôle de sondes métaboliques qu'apparaîtra progressivement une déception par rapport aux espoirs initialement suscités du côté thérapeutique.

McIlwain rappelle que la fonction de l'acide pantothénique dans la croissance des microorganismes n'est pas encore connue. Les effets des inhibiteurs sont similaires (mais pas toujours exactement identiques) sur plusieurs organismes, suggérant l'existence de systèmes biochimiques partagés. Cependant, ces effets ne recoupent pas les classifications des bactéries : « Sensitivity in different organisms is not completely correlated with any morphological, biochemical or staining characteristic normally used in bacteriological classification. »[569] Pour analyser l'inhibition compétitive produite par certains analogues, McIlwain se penche sur les modèles quantitatifs de l'enzymologie. Il postule que les affinités des inhibiteurs pour les enzymes pourraient être estimées en supposant que, à une concentration entraînant une inhibition partielle, le ratio C_I/C_M (l'index antibactérien)

566 Ibid.

567 Ibid., 101.

568 H. McIlwain, « Bacterial Inhibition by Metabolite Analogues. 4. Analogues of Pantothenic Acid », *Biochemical Journal* 36, nº 5-6 (1942): 418.

569 Ibid., 424.

correspondrait à leur constante de Michaelis K_M.[570] Mais il est difficile de faire correspondre les mesures et les modèles théoriques : « the antibacterial indices of the inhibitors are practical values straightforwardly determined but difficult to assess theoretically. »[571] En conclusion, il écrit que l'étude de ces analogues confirme l'hypothèse d'un mode d'action par inhibition enzymatique, mais qu'il faudrait employer d'autres techniques pour explorer le phénomène plus en détail.

Toujours à la même période, le printemps 1942, McIlwain publie dans le *Lancet* une courte synthèse des connaissances actuelles sur les antimétabolites. Il en écrit plusieurs autres de ce type dans les années qui suivent (chapitre 5), montrant par là un penchant plus marqué pour l'abstraction qu'un chercheur comme Esmond Snell, prudent avec les hypothèses théoriques. Il s'agit donc d'un premier bilan sur les antimétabolites, deux ans après la suggestion programmatique de Fildes. Les thèmes abordés par McIlwain fournissent une base pour analyser l'évolution du traitement des antimétabolites dans les années qui suivent.

Il commence par ancrer leur généalogie dans le développement de la biochimie bactérienne, puis souligne que cette nouvelle approche de la chimiothérapie fournit un cadre d'interprétation pour renouveler l'interprétation de problèmes classiques du domaine : « this method of approach makes understandable many general characteristics of chemotherapeutic action which otherwise are difficult to interpret. […] The high specificity of particular structures for chemotherapeutic activity, which has been the subject of many remarks, is readily understandable if the drug is to act on particular enzyme systems. »[572]

Elle permettrait également de comprendre pourquoi la méthode habituelle de préparation de composés souhaités actifs échoue souvent : « In the absence of other guides to the preparation of therapeutic agents, it has become a practice, in organic chemistry associated with chemotherapy, to incorporate in one molecule groupings of two or more active agents with the intention of producing a still further active compound. Few of the 'hybrids' so formed are more active. In terms of the present ideas such relative lack of success is readily understandable. There is probably a high degree of structural specificity between each inhibitor and a corresponding enzyme system or substrate. Unless the 'hybrid' also

570 La constante de Michaelis traduit l'affinité d'une enzyme pour son substrat. Un K_M élevé signifie qu'une concentration élevée de substrat est nécessaire à l'activité de l'enzyme, donc que l'affinité de l'enzyme pour son substrat est faible.

571 McIlwain, « Bacterial Inhibition by Metabolite Analogues. 4. », 425.

572 H. McIlwain, « Interpretation of Chemotherapy Through Nutritional Studies », *The Lancet* 239, n° 6188 (1942): 413.

corresponds to an essential natural substance it is unlikely to be more active. »[573] Pour McIlwain, se focaliser uniquement sur le rôle de certains groupements chimiques a conduit à faire fausse route, car la théorie des antimétabolites montre l'importance de la spécificité structurale d'une molécule. La variation des groupes chimiques vient seulement en second.

Le potentiel thérapeutique d'un inhibiteur dépend directement de sa toxicité, et donc de la distribution du métabolite avec lequel il interfère : « Host and parasite constitute a special case in which differential action of an inhibitor is desirable. A successful chemotherapeutic agent may be such that the host cells either make less use of the particular enzymes or metabolites being affected, or produce a greater excess of the materials whose metabolism is being disturbed, than does the parasite. »[574]

Théoriser la spécificité dans le cadre de la relation hôte-parasite conduit logiquement à une comparaison avec les théories de Paul Ehrlich.[575] McIlwain commence par noter les « important differences between enzyme and receptor theory. Thus the process of inhibition is subject primarily to biochemical analysis. The molecular structure characteristic of inhibitors is not referred to haptophore and toxophore groupings but is rather assessed in terms of essential metabolites and enzyme systems. […] it is unnecessary to suggest adsorption, orientation and killing as distinct processes in the action of chemotherapeutic agents. Adsorption at enzyme surfaces implies orientation and itself results in fatal blocking of essential processes. »[576] Ainsi, il n'est plus nécessaire, selon McIlwain, de différencier le processus de ciblage du processus toxique comme le faisait Ehrlich. La théorie de l'inhibition compétitive fournit une explication intégrée de l'action. « Enzymes can in many cases be regarded as corresponding to the 'receptors' of Ehrlich; the structural specificity demanded of a drug is comparable to that required in a growth essential and some grouping in a drug may be 'toxophoric' by virtue of its similarity to a group in a growth essential. »[577]

Les remarques de McIlwain illustrent la relation complexe entre enzymologie et pharmacologie qui a été évoquée rapidement dans le premier chapitre. Dans un brouillon de janvier 1943, McIlwain parle même de « cleavage between receptor and enzyme ideas ».[578] On peut faire l'hypothèse ici que la théorie des antimétabolites a permis par la suite un certain rapprochement entre enzymologie et pharmacologie, mais suivre cette piste demanderait d'explorer les liens entre enzymologie et pharmacologie dans une perspective

573 Ibid.
574 Ibid., 414.
575 Prüll, Maehle, et Halliwell, *A Short History of the Drug Receptor Concept*, chap. 1.
576 McIlwain, « Interpretation of Chemotherapy Through Nutritional Studies », 414-15.
577 Ibid., 415.
578 Journal, 18 janvier 1943, HMIP, A.79.

disciplinaire, plutôt que de seulement suivre la trajectoire de la théorie des antimétabolites. Il n'est pas certain qu'un tel rapprochement se soit réellement effectué avant la stabilisation du concept de récepteur, qui se fait définitivement dans les années 1960 et 1970.[579]

7. Faire un médicament ?

Nous sommes au printemps 1942. La collaboration Glaxo-McIlwain publie la série d'articles ci-dessus, bilan expérimental et théorique de cette recherche d'antibactériens stimulée par la théorie des antimétabolites naissante. La pantoyltaurine, inhibiteur le plus prometteur, est active *in vitro* sur plusieurs bactéries pathogènes. Il faut maintenant montrer que le médicament potentiel est actif *in vivo*.

Cette nouvelle phase de recherche a débuté au moment de la présentation publique des résultats préliminaires à la Biochemical Society. « The properties of the pantoyl taurate in particular, are very much more promising than your preliminary data led us to believe, and I am pushing on with the animal tests as quickly as possible. […] My feeling is that Snell will kick himself for having abandoned his investigations without carrying out further tests on other organisms. I think it would be a nice gesture to send him an advance copy of the paper. »[580] Les expérimentations sont lancées chez Glaxo, non sans avoir pris dès le début du retard suite à une pénurie de souris. Ungar, le bactériologiste, demande les souches bactériennes utilisées *in vitro* par McIlwain pour infecter les animaux. La pantoyltaurine semble peu toxique suite aux premiers tests sur la souris.[581]

Fin mars, les expérimentations animales sont bien en route. Là encore, l'idée que le passage des bactéries aux animaux est simplement question d'application rend mal compte de la réalité de la pratique scientifique. Les chercheurs effectuent de nombreux ajustements avant de considérer que les résultats des expériences sont satisfaisants : « Our own *in vivo* tests have so far been negative. Your strain of haemolytic streptococcus must have been extremely virulent, for all the animals died within 24 to 48 hours when treated with pantoyltaurine, sulphanilamide, sulphapyridine and penicillin. We are continuing our experiments with a smaller inoculum, and I have no doubt that pantoyltaurine will give some effect comparable to that of sulphanilamide. »[582] Les espoirs mis dans la nouvelle molécule sont au plus haut. Malgré des tests *in vivo* jusque ici négatifs, Robinson ne doute pas qu'il ne s'agit que d'une

579 Prüll, Maehle, et Halliwell, *A Short History of the Drug Receptor Concept*, chap. 6-7.
580 Lettre, Robinson à McIlwain, 11 février 1942, HMIP, C.34.
581 Lettre, Robinson à McIlwain, 20 février 1942, HMIP, C.34.
582 Lettre, Robinson à McIlwain, 30 mars 1942, HMIP, C.34.

question de temps avant que la pantoyltaurine ne se révèle être aussi efficace que les sulfamides.

Robinson rencontre B.C.J.G. Knight, alors au Lister Institute, qui lui dit avoir découvert que l'acide pantothénique est essentiel à la croissance de *Clostridium welchii*, et demande à pouvoir tester l'effet de la pantoyltaurine sur cette bactérie. « This sounds a very hopeful development, » commente Robinson.[583] McIlwain répond qu'il a déjà fourni un échantillon de l'inhibiteur à Knight, et s'excuse de ne pas en avoir parlé plus tôt à Robinson, en lui assurant qu'il n'en a pas donné à d'autres personnes.[584] Dans la collaboration, le contrôle du réseau d'échange des produits synthétisés était visiblement dévolu à Glaxo. McIlwain s'attribue clairement le lancement du travail sur les analogues, mais il considère que les spécimens de produits sont la propriété de Glaxo, et que Robinson n'apprécierait pas une distribution libérale sans être mis au courant.[585]

Pas fâché, Robinson complimente peu après chaleureusement McIlwain pour son article dans le *Lancet*, « the most important summary on the mechanism of antibacterial activity that has yet appeared. »[586] Emporté par l'élan, il soumet alors à son collaborateur une réflexion pour étendre le principe des antimétabolites aux virus :

« May I also try out on you a theory of viricidal activity which seems to suggest a line of attack against viruses ? It seems to be certain that viruses have the property of constructing, as it were, new units of themselves by selecting certain amino acids from the medium in which they live, and combining them in a certain way. Suppose one could introduce into that medium a foreign amino acid which the virus would nevertheless seize upon, but which prevent additional amino acids from being taken up. Would this not prevent the virus from multiplying ? […] It might be worth studying the amino acid composition of viruses and trying the addition of similar analogues of each component amino acid one by one. I must confess this is the first time that I have had a clear picture of the way in which a chemical might be expected to possess viricidal activity. Do you think it is completely idiotic ? »[587]

Le principe des antimétabolites était suffisamment attirant pour suggérer son extension à d'autres agents infectieux, d'autant plus pour un industriel puisque il n'existe à l'époque aucun antiviral. McIlwain approuve la suggestion de tenter d'inhiber la multiplication virale :

583 Ibid. *Clostridium welchii*, aujourd'hui appelée *Clostridium perfringens*, est la bactérie responsable de la plupart des cas de gangrène gazeuse. La perspective (même lointaine) d'un médicament qui pourrait agir sur cette infection redoutable explique la remarque de Robinson.

584 Ibid. [Brouillon, McIlwain à Robinson, 3 avril 1942, rédigé sur la même lettre.]

585 Brouillon, McIlwain à B.C.J.G. Knight, 30 mars 1942, HMIP, C.28.

586 Lettre, Robinson à McIlwain, 9 avril 1942, HMIP, C.34.

587 Ibid.

une raison de plus pour chercher des analogues d'acides aminés.[588] Robinson suggère ensuite qu'il serait intéressant de tester la pantoyltaurine sur des souches de streptocoques résistants aux sulfamides. « It would be a fine thing to discover a remedy for this condition, before sulphonamide-resistant cases become really common, as they are bound to do in due course. »[589,590] McIlwain a déjà de son côté une bonne collection de streptocoques résistants aux sulfamides, sur lesquels la pantoyltaurine est efficace.[591]

Les tests *in vivo* avaient pris du retard car Joseph Ungar, le bactériologiste de Glaxo, devait repasser des examens.[592] Fin avril, ils commencent à livrer des premiers résultats négatifs : « The substance has been tried out on animals infected with several different strains of streptococcus and pneumococcus. In every instance, the animals receiving pantoyltaurine survived scarcely longer than untreated controls. […] It seems to me that the most likely explanation of the failure of pantoyltaurine so far, is that being very soluble and a sulphonic acid, it may be very rapidly excreted, and hence it is almost impossible to maintain a high concentration in the organism for more than a brief period. »[593] Les principes actifs avaient été donnés douze heures après inoculation. Ungar prévoit de répéter les expériences, cette fois en donnant les produits en même temps, ou avant, en prophylaxie. McIlwain suggère de son côté la possibilité de préparer des sels moins solubles.[594]

Un mois plus tard, Robinson s'excuse à nouveau du retard. Ungar, décidément malchanceux, « collected a haemolytic streptococcus from somewhere, and was virtually away for a fortnight. Sulphapyridine has now brought him round, though not without a certain display of toxic properties. »[595] Dans un contexte tendu, avec un personnel limité, la rencontre un peu trop directe d'un microbiologiste avec ses objets d'étude arrête la mécanique fragile du projet non prioritaire. Des expérimentations réalisées auparavant ont montré que la pantoyltaurine apporte une légère protection prophylactique. Après les composés chimiques, puis les cultures de bactéries, il fallait maintenant régler les conditions d'expérimentation sur

588 Brouillon, McIlwain à Robinson, [daté du 13 mars 1942 : c'est une erreur et en fait le 13 avril], HMIP, C.34.

589 Lettre, Robinson à McIlwain, 9 avril 1942, HMIP, C.34.

590 Sur l'histoire des résistances aux médicaments, voir : Scott H. Podolsky, The Antibiotic Era: Reform, Resistance, and the Pursuit of a Rational Therapeutics (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2015); Claas Kirchhelle, « Pyrrhic Progress - Antibiotics and Western Food Production (1949 - 2013) » (PhD Thesis, University of Oxford, 2015); Christoph Gradmann, « Magic bullets and moving targets: antibiotic resistance and experimental chemotherapy, 1900-1940 », Dynamis 31, no 2 (2011): 305-21; Christoph Gradmann, « Sensitive Matters: The World Health Organisation and Antibiotic Resistance Testing, 1945–1975 », Social History of Medicine 26, no 3 (2013): 555-74.

591 Brouillon, McIlwain à Robinson, non daté [probablement début mai 1942], HMIP C.34.

592 Lettre, Robinson à McIlwain, 28 avril 1942, HMIP, C.34.

593 Lettre, Robinson à McIlwain, 30 avril 1942, HMIP, C.34.

594 Ibid. [Brouillon de McIlwain écrit sur la même lettre.]

595 Lettre, Robinson à McIlwain, 26 mai 1942, HMIP, C.34.

les animaux : « I am hoping that we shall find conditions under which all the animals, or at any rate a majority of them, are protected, so that it will be possible to compare pantoyltaurine with sulphapyridine. I think by that time Ungar shoud have mastered the technique sufficiently to examine the compounds on other organisms, and later test other compounds. As you can imagine, I am very depressed with the slow progress we are making, as we are simply allowing other people to get in ahead of us. I agree with you that we must attempt to prepare less soluble derivatives of pantoyltaurine with a view of eliminating the necessity of giving frequent doses. »[596]

Début juin, les résultats sont toujours instables : « His [Ungar] latest results, I regret to say, have been rather conflicting. In some experiments pantoyltaurine appears to be as effective as sulphapyridine, whilst in others, seems to have no effect at all. He is now investigating the effect of oral administration. »[597] Les résultats diffèrent aussi largement entre Greenford et Sheffield, où un collègue de McIlwain, Green, effectuait aussi des expérimentations animales.[598] Les deux correspondants se rassurent mutuellement : « I am glad that you feel you are learning a lot from these experiments. I personally found the whole business a very salutary lesson. »[599] Mais même les promoteurs de la nouvelle approche rationnelle devaient à un moment ou l'autre se résoudre au fatalisme : « one can only carry out experiments in the pious hope that they will lead to useful results. »[600] L'espoir mis dans la pantoyltaurine commençait à vaciller.

A la même période, McIlwain démarre une nouvelle correspondance sur la pantoyltaurine avec Frank Hawking (1905 – 1986), spécialiste de médecine tropicale installé depuis 1940 au département de chimiothérapie du National Institute for Medical Research de Londres. Hawking participait à l'effort de guerre en étudiant le traitement des blessures et de la gangrène gazeuse avec les sulfamides.[601] Il publie quelques années après, avec J. Stewart Lawrence, une monographie sur les sulfamides qui sera rééditée.[602] Ils attirent notamment l'attention sur le problème clinique de la résistance bactérienne aux sulfamides, et la nécessité de leur bon usage.

596 Ibid.

597 Lettre, Robinson à McIlwain, 4 juin 1942, HMIP, C.34.

598 Lettre, Robinson à McIlwain, 11 juin 1942, HMIP, C.34.

599 Ibid.

600 Lettre, Robinson à McIlwain, 24 juin 1942, HMIP, C.34.

601 PJ W, « Obituary. F Hawking », *British Medical Journal* 293 (1986): 455; Frank Norman, « Hawking history », *Trading Knowledge*, 9 janvier 2012, http://occamstypewriter.org/trading-knowledge/2012/01/09/hawking-history/. Frank Hawking était le père du célèbre physicien.

602 Frank Hawking et J. Stewart Lawrence, *The Sulphonamides in Theory and Practice* (Londres: Lewis, 1946); Frank Hawking et J. Stewart Lawrence, *The Sulphonamides* (New York: Grune & Stratton, 1951).

Suite, vraisemblablement, à la demande de McIlwain, Hawking répond qu'il serait très intéressé d'observer les effets de la pantoyltaurine *in vivo*, et se propose de l'aider en cas de difficultés. « It would be interesting to learn its action on T.B. (most of all) [tuberculose], pertussis, Brucella, and typhoid. These are the most important infections at present which still defy chemotherapy.[603] But apart from its practical applications, your work is of great theoretical importance. »[604]

La réponse de McIlwain présente l'état des recherches sur la pantoyltaurine, et par là le lent processus de transition du composé chimique au médicament potentiel : « Professor Green here is trying the compound in mice against streptococci, and has so far given a doubtful negative. Robinson, of Glaxo Laboratories, who made the compound for me, is arranging similar tests there which have so far given a doubtful positive. I don't think it will be very profitable to try other organisms while the *Strep.* result is uncertain, as it is the most susceptible organism *in vitro*. »[605] Il conclut en acceptant la proposition de Hawking.

Hawking se désole de l'incertitude entourant les résultats. « It just shows what a long way we still have to go in chemotherapy before we can bring our theoretical predictions and our empirical successes into one harmonious system. »[606] Il ne voit pas l'intérêt de répéter les tests de Green et Robinson, et ne peut pas entreprendre d'étude sur la tuberculose, pour laquelle il suggère d'autres pistes. « It is certainly a big problem, but it is the chief infection of this country which is still unattacked by chemotherapy. »[607]

En septembre, Hawking écrit qu'il aidera McIlwain avec plaisir pour tester la pantoyltaurine contre le streptocoque sur les rats. Il demande le plus d'informations possibles sur le dosage, la solubilité, la vitesse d'excrétion.[608] La piste des rats avait été évoquée dans l'été : devant des résultats peu conclusifs, McIlwain avait suggéré à Robinson qu'ils devraient essayer d'autres animaux, et que le rat était le plus approprié pour les infections à streptocoques. Malheureusement, Green à Sheffield était déjà très occupé et disposait d'un personnel limité. McIlwain estimait que le temps était compté, à cause du risque que les chercheurs américains et allemands suivent les mêmes raisonnements.[609] Et en effet, D. Wayne Woolley lui écrit en novembre, indiquant qu'il travaille également sur la pantoyltaurine (qu'il appelle

603 Sur les traitements, dont la chimiothérapie, de la tuberculose, voir : Clare Leeming-Latham, « Unravelling the 'Tangled Web': Chemotherapy for Tuberculosis in Britain, 1940–70 », *Medical History* 59, nº 2 (2015): 156-76.

604 Lettre, Frank Hawking à McIlwain, 3 juin 1942, HMIP, C.34.

605 Brouillon, McIlwain à Hawking, 9 juin 1942, HMIP, C.34.

606 Lettre, Hawking à McIlwain, 13 juin 1942, HMIP, C.34.

607 Ibid.

608 Lettre, Hawking à McIlwain, 1er septembre 1942, HMIP, C.35.

609 Brouillon, McIlwain à Robinson, 2 août 1942, HMIP, G.18.

acide thiopanique). Après avoir observé l'inhibition de *Lactobacillus casei*, Woolley avait tenté, en mars, de déterminer si le produit diminuait la concentration d'acide pantothénique chez le lapin, sans succès. Des tests de toxicité avaient également été menés sur la souris, avec des résultats encore plus faibles que ceux des Anglais.[610]

Les premières expériences de Hawking confirment aussi que la pantoyltaurine est presque dépourvue de toxicité. Seule la quantité de produit disponible limitera donc le dosage pour tester l'activité thérapeutique chez les rats. Hawking estime qu'une dose élevée correspondrait à 1,8 g par rat pour trois jours, soit 9 g pour une expérience sur 5 rats, « which would be a small scale affair yielding only limited information ».[611] McIlwain, déterminé à enfin obtenir des résultats solides, demande à Barnett de quoi faire une petite expérience sur 10 animaux, soit 18 g, Robinson ayant au préalable accepté que Hawking teste la pantoyltaurine. « This is a tall order, but it is definitely worth going all out for conclusive information. »[612] Barnett notifie l'envoi de 30 g de produit à Hawking : « We could just about manage this amount, and I agree with you that it is worth going all out for this result, only please don't get the idea from this that we have large quantities to play about with ! »[613] Hawking, après réception, suggère d'en envoyer également au parasitologue David Keilin au Molteno Institute de Cambridge, pour la tester sur le paludisme aviaire, car il a appris qu'aux États-Unis les inhibiteurs de l'acide pantothénique étaient testés contre la malaria.[614]

Début octobre, Barnett envoie à McIlwain le premier dérivé acylé de la pantoyltaurine, dont la synthèse avait été évoquée au printemps pour diminuer la solubilité trop élevée. « I am in hopes that if this shows similar *in vitro* activity to pantoyltaurine, it may act more favourably *in vivo*, since it is less water-soluble. If it is promising I will prepare a larger amount for animal testing. Would you be interested to test other analogues or acyl derivatives if I am able to prepare any ? »[615] McIlwain répond qu'un manque d'activité *in vitro* des dérivés n'élimine pas l'hypothèse qu'ils puissent être transformés *in vivo* en pantoyltaurine dans les tissus de l'hôte, et donc être tout de même utiles.[616] Il s'intéressait particulièrement à la

610 Lettre, Woolley à McIlwain, 13 novembre 1942, HMIP, G.47.

611 Lettre, Hawking à McIlwain, non daté [entre le 2 et le 12 septembre], HMIP, C.35.

612 Brouillon, McIlwain à Barnett, 12 septembre 1942, HMIP, C.35.

613 Lettre, Barnett à McIlwain, 14 septembre 1942, HMIP, C.35.

614 Lettre, Hawking à McIlwain, 23 septembre 1942, HMIP, C.35. Un des grands projets scientifiques mis en place pendant la guerre aux États-Unis a concerné la recherche de médicaments contre le paludisme, afin de protéger les armées de la zone Asie-Pacifique dans les combats contre le Japon. Ainsi le test d'inhibiteurs de l'acide pantothénique faisait certainement partie du *screening* de milliers d'autres composés. Sur le projet, voir : Slater, *War and Disease*.

615 Lettre, Barnett à McIlwain, 5 octobre 1942, HMIP, C.35.

616 Brouillon, McIlwain à Barnett, 16 octobre 1942, HMIP, C.35.

corrélation de l'action *in vitro* et *in vivo*, et à la possibilité de prévoir la seconde par la première, dans le prolongement de l'élaboration de son index antibactérien. Il avait récemment publié un article à ce sujet, où il insistait sur la nécessité de prendre en compte la présence d'antagonistes naturels dans les tissus de l'hôte.[617]

Le 14 octobre, Hawking donne les premiers résultats des essais chez le rat. À une certaine dilution de l'inoculum, trois rats sur cinq du groupe contrôle sont morts, alors que les cinq animaux du groupe traité ont survécu. « The infection was less virulent than had been anticipated but the probability of this being a chance result is theoretically only 1/20. So far as it goes, this result is encouraging, but it is not very conclusive. I will passage the strain through rats and then repeat the experiment in about 10 days time. »[618]

Un mois plus tard, Hawking livre les résultats de cette seconde série d'expériences. C'est un succès modéré. L'effet thérapeutique de la pantoyltaurine « in rats is quite definite although not as great of that sulphanilamide. Part of the difference might be due to rapidity of excretion. […] There does not seem any point in repeating these experiments further. »[619] McIlwain le remercie vivement, et donne son avis sur la suite des opérations : « Many thanks for your account of the PT experiment. It should do something to popularize rational chemotherapy even if the compound does not find practical application. […] I would prefer – and I expect you would too – to leave the testing of many organisms and PT derivatives to others. […] For this reason – and also because PT has been made and is being tested in America and Germany – I think it will be best to publish the results immediately. »[620]

McIlwain est satisfait d'avoir ouvert une nouvelle voie dans le domaine de la chimiothérapie, mais il considère que son rôle s'arrête ici. Pour lui, son travail, et plus généralement celui de son département, résidait dans la découverte de nouveaux modèles d'inhibition. L'exploration systématique de l'ensemble des analogues pouvant être synthétisés à partir d'un modèle, et les nombreux tests nécessaires avant de parvenir à un médicament, pouvaient être faits par d'autres, en particulier dans l'industrie.[621] La diffusion de la nouvelle approche rationnelle de la chimiothérapie est plus importante pour lui que la découverte d'un médicament donné. Hawking approuve cette conception du rôle de l'universitaire : « I am glad to be able to assist

617 H. McIlwain, « Correlation of in vitro and in vivo Drug Action through Specific Antagonists: Sulphanilamide and p-aminobenzoate », *British Journal of Experimental Pathology* 23, nº 5 (1942): 265-71.

618 Lettre, Hawking à McIlwain, 14 octobre 1942, HMIP, C.35.

619 Lettre, Hawking à McIlwain, 17 novembre 1942, HMIP, G.21.

620 Brouillon, McIlwain à Hawking, 19 novembre 1942, HMIP, C.35.

621 Journal, 4 janvier 1942, HMIP, A.79.

the progress of chemotherapy in any way. […] Please pass the results on to Glaxo. It is a good idea to leave the routine testing of compounds to industrial labs as much as possible. It soon becomes a technician job. »[622]

Robinson prend la nouvelle de ce succès mesuré avec humour : « Life is full of surprises and I must congratulate you on making your rats function in a different way from ours ! ».[623] A Glaxo, la pantoyltaurine n'a protégé qu'un faible nombre de rats, et encore, pas dans toutes les expériences, et n'a jamais été efficace sur les souris. Il l'autorise à utiliser ces résultats pour la publication, et lui demande des informations sur les expériences de Hawking afin d'expliquer les différences entre les deux laboratoires. Puis en conclusion, logiquement : « Do your results make any more hopeful the possibility of using pantoyltaurine in therapy ? »[624]

McIlwain envoie sa version de l'article à Hawking, mais ce dernier suggère qu'il serait préférable, avant de publier, de répéter les expériences pour confirmer l'effet thérapeutique obtenu sur les rats et combler les manques. Il demande à nouveau 20 à 30 g de pantoyltaurine « All present animal experiments with PT are greatly handicapped by the large quantities needed and the small supply available. This seriously cramps the experiments and makes the results less accurate and less reliable. »[625] McIlwain le remercie vivement de proposer de refaire une série d'expériences, et transfère sa demande de produit à Glaxo. « If they are testing it at all seriously they should be able to supply it in 100 g lots. »[626]

Il lui demande aussi d'observer le développement éventuel de résistances à la pantoyltaurine, car il a réussi à rendre des streptocoques résistants *in vitro*. Du côté de Glaxo, Barnett accepte volontiers, et commente : « I am very glad that p.t. has been found to have some activity, even though it isn't what we had hoped. I am very busy modifying the p.t. molecule, and hope to get some interesting analogues. […] It might be a good idea to test an oily suspension of sodium pantoyltaurine, from which it might be more slowly absorbed. »[627] Hawking prévoit de répéter l'expérience sur deux fois plus de rats, à des doses plus fortes et répétées.[628] Quelque jours plus tard, plutôt content que la suspension huileuse, pénible à utiliser, ne fonctionne pas, Hawking annonce reporter l'expérience au début d'année. Il lui

622 Lettre, Hawking à McIlwain, 20 novembre 1942, HMIP, C.36.
623 Lettre, Robinson à McIlwain, 25 novembre 1942, HMIP, C.36.
624 Ibid.
625 Lettre, Hawking à McIlwain, 2 décembre 1942, HMIP, C.36.
626 Brouillon, McIlwain à Hawking, non daté, HMIP, C.36.
627 Lettre, Barnett à McIlwain, 4 décembre 1942, HMIP, C.36.
628 Lettre, Hawking à McIlwain, 8 décembre 1942, HMIP, C.36.

manque encore de la pantoyltaurine et des rats, 125 g et 75 animaux lui paraissant nécessaires. « It is more satisfactory to have one large experiment, in which a number of cross-comparisons can be made, than a series of small ones. »[629] Glaxo augmente l'effort, et prévoit de fabriquer un lot de 1 kg.

En parallèle, la recherche d'autres analogues moins solubles stagne : « I have now managed, after much difficulty and very poor yields, to make about 2 g of diacetyl pantoic acid […] to give the diacetyl p.t. sodium salt. […] If this isn't promising, I don't think I will attempt to make more. Have you any other ideas as to how we can reduce its solubility, as I'm nearly at the end of mine ! »[630]

Début 1943, la publication des résultats est enfin en vue. « Do you anticipate that publication will increase the demand for pantoyltaurine, and that any further *in vivo* experiments on larger animals, which you suggest, will be necessary ? (Our present stocks are c. 250 g, but a larger batch is under way.) […] I am afraid that the diacetyl p.t. is too difficult to prepare to allow of *in vivo* tests on a large scale, or to be of any use clinically. But I am trying some other lines, as it seems too important to be given up. »[631]

L'ambiance est néanmoins au doute, entre l'espoir d'un débouché final pour la pantoyltaurine, et la résignation face aux difficultés pratiques qui paraissent trop importantes pour consacrer suffisamment de ressources à les surmonter. Robinson n'est pas tout à fait prêt à abandonner l'espoir résiduel de la découverte d'un dérivé miraculeux, mais reste pessimiste quant à la possibilité d'aboutir à un médicament : « [Barnett] is hard at work preparing a number of derivatives, which I am quite hopeful will be an improvement on pantoyltaurine itself. Do you really think it will be practicable to administer pantoyltaurine to humans ? I worked out that it would take about 1 lb [une livre, 453 g] a day to provide protection, unless man behaves very differently from the rat. I do not think, however cheaply we could make pantoyltaurine, that the price of a therapeutic dose would ever be regarded as reasonable. However, if you would like to carry out experiments on dogs, or even on human beings, and have an opportunity of doing it, we will do our best to provide the necessary pantoyltaurine, but I do not really regard the work as of practical importance. »[632] McIlwain est d'accord que l'espoir de faire de la pantoyltaurine un médicament est désormais bien réduit, même s'il estime des doses plus faibles que Robinson, autour de 50 à 100 g au total pour un homme,

629 Lettre, Hawking à McIlwain, 15 décembre 1942, HMIP, C.36.
630 Lettre, Barnett à McIlwain, 21 décembre 1942, HMIP, G.18.
631 Lettre, Barnett à McIlwain, 25 janvier 1943, HMIP, G.18.
632 Lettre, Robinson à McIlwain, 8 février 1943, HMIP, G.18.

administrés en 10 doses sur deux ou trois jours. Il indique qu'ils n'ont pas vraiment tenté de trouver la dose minimale chez le rat.[633]

Alors que leur article est en préparation, l'accumulation des petits retards durant l'année écoulée a la conséquence redoutée : les Anglais se font encore coiffer au poteau par Snell et ses collaborateurs, qui publient en premier des résultats d'expérimentations animales avec la pantoyltaurine. Ils n'ont, heureusement pour la collaboration anglaise, pas étudié l'action thérapeutique de la pantoyltaurine, mais son effet sur la nutrition de la souris. Les expériences sont rapportées dans une courte lettre à *Science* en février 1943, qui cite toujours largement McIlwain. « Much evidence is accumulating to show that compounds with highly similar chemical configurations may interfere with each other with respect to their effects on living cells. »[634] Après 3 à 4 semaines d'administration continue de l'inhibiteur, les symptômes d'une carence en acide pantothénique apparaissent. « It thus appears probable that pantoyltaurine interferes specifically with the metabolism of pantothenic acid in animals, as it does with microorganisms. »[635] Snell écrit à McIlwain qu'à cause du départ de Chauncey D. Leake, qui avait réalisé l'essentiel du travail, ils n'avaient pu faire « the crucial part of the experiment, namely, attempting to cure the condition produced by feeding additional pantothenate. »[636] Snell dépose un brevet correspondant à ces recherches (cité plus haut), où il indique que les dérivés de l'acide pantothénique pourraient faire des agents bactériostatiques utiles contre les organismes requérant cette vitamine pour leur croissance.[637]

Woolley écrit de son côté à son collègue anglais qu'il n'est pas arrivé à induire une maladie de carence chez les animaux à l'aide de pantoyltaurine. Il a testé son potentiel thérapeutique, avec un succès expérimental obtenu un an auparavant, qu'il n'est pas parvenu à reproduire depuis. Woolley aussi, comme McIlwain et contrairement à Snell, émet des hypothèses théoriques au sujet de la nouvelle approche, mais il se garde visiblement de les décrire trop en détail par courrier : « We have been pursuing a working hypothesis which, I believe, will relate the disease one wishes to treat with the proper inhibitor and thus enable one to predict

633 Brouillon, McIlwain à Robinson, non daté, HMIP, G.18.

634 E.E. Snell et al., « Production of Pantothenic Acid Deficiency in Mice with Pantoyltaurine », *Science* 97, nº 2511 (1943): 168.

635 Ibid.

636 Lettre, Snell à McIlwain, 29 mars 1943, HMIP, G.48.

637 Snell, Antivitamin.

what inhibitor should be tried in a given disease. »[638]

McIlwain et Hawking publient finalement leurs résultats dans le *Lancet* du 10 avril 1943.[639] En préparation de l'article, Hawking avait écrit que l'index antibactérien de McIlwain était une nouvelle idée utile pour la chimiothérapie. Sur un plan plus concret, il lui avait toutefois suggéré de ne pas utiliser un vocabulaire trop spécialisé, afin que les lecteurs du *Lancet*, surtout des cliniciens, puissent s'y retrouver.[640] McIlwain poursuit donc la recherche d'une manière de corréler l'effet *in vitro* et *in vivo* des principes actifs. Différents ratios de concentrations entre acide pantothénique et pantoyltaurine sont établis *in vitro* sur des cultures de streptocoque hémolytique, en observant à partir de quel ratio la croissance est inhibée, partiellement puis totalement. *In vivo*, il a été montré que l'antagonisme de la pantoyltaurine dans le sang est essentiellement causé par l'acide pantothénique. La concentration d'acide pantothénique dans le sang des animaux doit donc permettre de prédire la concentration à partir de laquelle la pantoyltaurine pourra produire un effet antibactérien, en se basant sur les ratios obtenus *in vitro*. McIlwain note que ces expériences rendent aussi compréhensible la plus faible activité de la pantoyltaurine chez la souris, qui présente des concentrations sanguines d'acide pantothénique bien plus élevées que le rat (et, incidemment, que l'homme).

Il vante la nouveauté de ce travail en amont, à l'aide de méthodes microbiologiques *in vitro*, sur les antagonistes pouvant empêcher l'action des médicaments *in vivo* : « This is a novel proceeding ; usually the concentration of drug antagonists in animals is not investigated. As the antagonists to different classes of drug are different, parallelism in the antistreptococcal action of such drugs in different hosts is not to be expected, and the advantages of *in vitro* investigation in terms of natural antagonists are evident. »[641] Il précise que les corrélations décrites ici ne sont évidemment valables que si l'inhibition est compétitive.

A l'arrivée, leur exposé du traitement de rats avec la pantoyltaurine est plus concerné par l'établissement de principes méthodologiques pour la chimiothérapie en général, que par la découverte d'un médicament donné. C'est affirmé clairement, en accord avec la conception vue plus haut que se fait McIlwain de son rôle scientifique : « The manufacture of pantoyltaurine is relatively easy though large quantities are required in therapy. It may

638 Lettre, Woolley à McIlwain, 15 avril 1943, HMIP, C.46.

639 H. McIlwain et F. Hawking, « Chemotherapy by Blocking Bacterial Nutrients: Antistreptococcal Activity of Pantoyltaurine », *The Lancet* 241, nº 6241 (1943): 449-51.

640 Lettre, Hawking à McIlwain, 26 janvier 1943, HMIP, G.21.

641 McIlwain et Hawking, « Chemotherapy by Blocking Bacterial Nutrients », 450.

possibly have practical applications against sulphonamide-resistant streptococci or other organisms. However the present results are described primarily to illustrate a new method for the development of chemotherapeutic agents, and to demonstrate the value of nutritional studies for the understanding and control of their action. »[642]

Les auteurs réitèrent ce point en conclusion : « Practical applications to human therapy may be possible along these lines, but the main value of this work lies in its description of new methods for the discovery of chemotherapeutic compounds. »[643] Enfin, du côté de la pharmacologie, McIlwain a entendu le conseil de Hawking et reste à un niveau très général, sans référence aux enzymes, récepteurs et autres toxophores de ses précédents articles. Ici la pantoyltaurine agit sur la vitamine « by displacing it from the points at which it interact[s] with micro-organisms and so in effect starving them of a substance essential for growth. »[644]

8. La fin de la collaboration

A partir du printemps 1943, la piste de la pantoyltaurine va progressivement être écartée à Glaxo, face aux résultats peu prometteurs. Le travail avance lentement, Jean Barnett est seule sur le projet. Robinson a écrit à Leonard Colebrook pour lui faire tester la pantoyltaurine sur ses patients.[645] Ce dernier fait quelques essais en application cutanée.[646] McIlwain et Barnett discutent d'une éventuelle synergie de la pantoyltaurine avec l'acide salicylique, une étude ayant montré que ce composé diminuait la concentration d'acide pantothénique dans le sang.[647] McIlwain a lui aussi trouvé que certaines bactéries pouvaient devenir sensibles à la pantoyltaurine avec l'ajout de salicylate, mais il n'est pas convaincu que ces résultats puissent être reproduits *in vivo*.[648] En juillet, Barnett est toujours occupée à la préparation d'analogues, sans succès en vue : « None seems in any way better than p.t. though in all cases there is considerable growth-inhibition, always reversed by p.a. »[649] Fin août, McIlwain rapporte que Colebrook fait quelques tests sur des souris avec la pantoyltaurine, et que les nouveaux dérivés ne sont effectivement pas très prometteurs. Il mentionne également le travail de Woolley sur les inhibiteurs de la vitamine B1 (voir plus loin).[650]

642 Ibid., 451.
643 Ibid.
644 Ibid.
645 Lettre, Robinson à McIlwain, 7 mai 1943, HMIP, C.41.
646 Lettre, Leonard Colebrook à McIlwain, 25 août 1943, HMIP, G.48.
647 Lettre, Barnett à McIlwain, 29 mai 1943, HMIP, C.37.
648 Brouillon, McIlwain à Barnett, 31 mai 1943, HMIP, C.37.
649 Lettre, Barnett à McIlwain, 8 juillet 1943, HMIP, C.37.
650 Brouillon, McIlwain à Barnett, 27 août 1943, HMIP, C.37.

La correspondance n'est plus assez fournie dans les deux années qui suivent pour documenter précisément le processus d'abandon de la pantoyltaurine et ses dérivés à Glaxo. Après deux publications sur les analogues de l'acide pantothénique,[651] Jean Barnett quitte la firme courant 1944, pour entreprendre des recherches sur les stéroïdes à l'hôpital de Londres.[652] Robinson écrit laconiquement : « We have not permanently abandoned work on pantoyltaurine, and have just started work on another group of derivatives which may or may not be of interest. »[653] Début 1945, McIlwain et lui discutent toujours d'hypothèses pouvant conduire à des analogues actifs,[654] mais dans l'année Robinson part à son tour de Glaxo, pour prendre un poste similaire de directeur de la recherche chez Distillers (1945 – 1948) puis Allen & Hanburys (1948 – 1960).[655] Le projet n'y a probablement pas survécu. A l'automne 1946, M.S. Dunn de l'Université de Californie demande à McIlwain une série de souches de streptocoques hémolytiques dans le cadre d'expérimentations sur les analogues de l'acide pantothénique.[656] McIlwain lui répond que les souches ont été jetées un an auparavant, après le travail accompli trois ans plus tôt.[657]

A Glaxo comme ailleurs, la recherche de nouvelles chimiothérapies par synthèse organique subit la compétition de la recherche d'antibiotiques chez les microorganismes. Début 1942, dans le cadre de la Therapeutic Research Corporation formée pour organiser la recherche pharmaceutique au Royaume-Uni pendant la guerre, Glaxo se lance dans la production de pénicilline, fournissant trois ans plus tard 70 % de l'approvisionnement britannique.[658] Ils s'intéressent également à la streptomycine à partir de 1945.[659]

En 1943, alors que le devenir-médicament de la pantoyltaurine est de plus en plus incertain, McIlwain s'en sert également comme outil dans des recherches de nutrition sur le phénomène de variation bactérienne. Il génère expérimentalement des souches de bactéries résistantes à la pantoyltaurine par « entraînement » (*training*).[660] Il constate qu'il n'existe pas de résistance croisée entre sulfanilamide et pantoyltaurine, et que les organismes qui

651 J. Barnett, « Analogues of Pantothenic Acid. Part III. Preparation of Growth-Inhibiting Analogues Related to N-Pantoyltaurine », *Journal of the Chemical Society*, 1944, 5-8; J. Barnett et al., « Analogues of Pantothenic Acid. Part IV. Aryl Derivatives of Pantoyltaurine », *Journal of the Chemical Society*, 1944, 94-96.

652 Lettre, Robinson à McIlwain, 2 novembre 1944, HMIP, C.41.

653 Ibid.

654 Lettre, Robinson à McIlwain, 8 janvier 1945, HMIP, C.41.

655 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, 175.

656 Lettre, M.S. Dunn à McIlwain, 20 septembre 1946, HMIP, G.50.

657 Lettre, McIlwain à Dunn, 9 octobre 1946, HMIP, G.50.

658 Davenport-Hines et Slinn, *Glaxo: A History to 1962*, chap. 6.

659 Ibid., 179-81.

660 Pour une aperçu historique sur le training à la même période : Angela N. H. Creager, « Adaptation or selection? Old issues and new stakes in the postwar debates over bacterial drug resistance », Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences 38 (2007): 159-90.

deviennent résistants à la pantoyltaurine le font bien par une capacité accrue de synthèse d'acide pantothénique.[661] Entre 1944 et 1945, McIlwain publie ensuite une série d'article sur la « caractérisation biochimique des actions des agents chimiothérapeutiques », où il explore en détail le métabolisme de l'acide pantothénique et l'effet métabolique de ses inhibiteurs.[662] Il publie également plusieurs articles de synthèse et de revue, abordés au chapitre 5.

Aux États-Unis, Snell a continué ses recherches sur les analogues de l'acide pantothénique, en collaboration avec William Shive. Ce dernier signe là ses premières publications, et il deviendra par la suite un fervent partisan de l'utilisation des antimétabolites comme outils biochimiques dans l'élucidation des voies métaboliques, à l'Université du Texas où il passe sa carrière en compagnie de Roger J. Williams. Dans trois articles parus en 1945, Snell et Shive examinent d'autres dérivés de l'acide pantothénique comme inhibiteurs de croissance bactérienne.[663] Ils synthétisent en particulier une nouvelle série d'inhibiteurs efficaces, les pantoylalkylamines, pour lesquelles ils déposent un nouveau brevet, le troisième de Snell sur les analogues de cette vitamine.[664] Ces recherches ne changent pas le sort des analogues de l'acide pantothénique : aucun ne deviendra un médicament.

9. Une autre piste chez Glaxo ?

Les analogues de l'acide pantothénique ne sont pas les seuls antimétabolites qui suscitent de l'intérêt, à l'université et dans l'industrie. Courant 1942, Robinson écrivait à McIlwain :

---

661 H. McIlwain, « Nutritional Studies of Bacterial Variation. I. Resistance to Pantoyltaurine in Naturally-occurring and Experimentally Prepared Strains », *British Journal of Experimental Pathology* 24, nº 5 (1943): 203-12.

662 H. McIlwain, « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 1. Measurement of Growth of Streptococcal Cultures through the Gaseous Metabolism, and the Effects of Pantothenate and Pantoyltaurine upon the Metabolism and Growth », *Biochemical Journal* 38, nº 1 (1944): 97-105; H. McIlwain et D.E. Hughes, « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 2. A Reaction of Haemolytic Streptococci, Involving Pantothenate-Usage, Inhibited by Pantoyltaurine, and Associated with Carbohydrate Metabolism », *Biochemical Journal* 38, nº 2 (1944): 187-95; H. McIlwain et D.E. Hughes, « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 3. Relationships Between Metabolic and Growth Inhibitions by Pantothenate Analogues - Their Structural and Species Specificity », *Biochemical Journal* 39, nº 2 (1945): 133-39; H. McIlwain, « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 4. Time-Relationships Between Metabolic and Growth Inhibitions by Pantoyltaurine », *Biochemical Journal* 39, nº 3 (1945): 279-84; H. McIlwain, « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 5. Lack of Gross Displacement of Pantothenate and Para-Aminobenzoate from Micro-Organisms, by Pantoyltaurine and Sulphanilamide », *Biochemical Journal* 39, nº 4 (1945): 329-34.

663 E.E. Snell et W. Shive, « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid. Pantothenyl Alcohol and Related Compounds », *Journal of Biological Chemistry* 158, nº 3 (1945): 551-59; W. Shive et E.E. Snell, « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid: II. α- and β-substituted Pantothenic Acids and Related Compounds », *Science* 102, nº 2651 (1945): 401-3; W. Shive et E.E. Snell, « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid: III. N-Pantoylalkylamines and Related Compounds », *Journal of Biological Chemistry* 160, nº 1 (1945): 287-92.

664 W. Shive et E.E. Snell, N-Substituted Pantoyl Amides, US Patent 2,446,615, déposé le 25 mai 1946, et délivré le 10 août 1948.

« My colleague, Dr E.L. Smith, has started to prepare a number of analogues of vitamin B1, which we hope to test on organisms that cannot grow in the absence of the vitamin. I am not convinced that any of the compounds he suggests will have much effect, as I cannot see any analogy between their relationship to aneurine on the one hand and that subsisting between p.aminobenzoic acid and sulphanilamide, pantothenic acid and pantoyltaurine, etc. on the other. I should welcome any advice you feel able to give, and if you are interested, I will send you a list of the proposed compounds. I might add that the Wellcome Foundation is on the same idea, and we may join forces with them. »[665]

Le raisonnement de Robinson montre qu'à cette période, il ne considérait pas les antimétabolites d'une manière aussi générale que McIlwain, d'où son scepticisme. Il restait focalisé sur la duplication, dans la recherche de nouveaux inhibiteurs, de modifications de structure chimique qui avaient déjà, pour ainsi dire, fait leurs preuves avec d'autres composés. McIlwain au contraire était justement en recherche de nouveaux modèles d'inhibition. Ainsi, quand Robinson lui fait parvenir le mémorandum en vue d'un programme de recherche sur des analogues de l'aneurine (thiamine, vitamine B1),[666] McIlwain est plutôt emballé par la proposition de Lester Smith : « I think Smith's arguments re B1 are about the best that can be made at the present stage of knowledge on inhibitory analogues. They should, if nothing else, give information to guide future arguments. That is certainly needed. »[667]

Ernest Lester Smith (1904 – 1992) entre comme chimiste à Glaxo en 1926, où il est d'abord chargé d'améliorer les méthodes d'extraction des vitamines A et D. En 1936, Glaxo acquiert une licence pour fabriquer l'extrait de foie purifié de la firme norvégienne Nyegaard, pour le traitement de l'anémie pernicieuse, et le commercialise sous le nom d'Examen. Smith s'attaque à l'amélioration du procédé de fabrication, ainsi qu'à l'isolement du principe actif, but partagé par de nombreux chercheurs au cours des années 1930. La Seconde Guerre Mondiale change les priorités, et il doit désormais fabriquer des produits médicaux, comme des agents de contraste radiologiques, le stilbœstrol et la thiamine. Il prend part à la production de pénicilline mise en place par Glaxo, ainsi qu'à l'étude de l'antibiotique. En 1946, il retourne en quête du principe anti-anémique des extraits de foie, et cristallise en 1948 un composé pur et extrêmement actif, la nouvelle vitamine B12, mais est devancé de quelques mois par les chimistes de Merck aux États-Unis.[668]

665 Lettre, Robinson à McIlwain, 24 juin 1942, HMIP, C.34.

666 Lettre, Robinson à McIlwain, 10 juillet 1942, HMIP, G.18.

667 Brouillon, McIlwain à Robinson, 12 juillet 1942, HMIP, G.18.

668 W. F. J. Cuthbertson et J.E. Page, « Ernest Lester Smith. 7 August 1904-6 November 1992 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 40 (1994): 348-65.

Lester Smith rédige son mémorandum au mois de mai 1942, qui fait converger son travail de guerre sur la thiamine avec la théorie des antimétabolites.[669] Smith indique qu'il y a de bonnes raisons de synthétiser des analogues de la vitamine B1, en espérant qu'ils aient une activité antibactérienne *in vitro*, et soient peut-être utiles *in vivo*. Ce travail préparatoire pose logiquement des questions directement pratiques : a quelle partie de la molécule faut-il s'attaquer en premier ? Quels groupes chimiques faut-il enlever, ajouter ou remplacer ? La méthode renvoie au procédé pratiqué depuis des décennies, la synthèse d'analogues à partir d'une tête de série, à laquelle viennent s'ajouter les hypothèses émises sur la base de la théorie des antimétabolites afin d'accorder la priorité à telle ou telle opération chimique.

« Aneurine has such a complex molecular structure that it offers an embarrassing choice for the preparation of 'chemical caricatures'. »[670] En effet, l'aneurine/thiamine est composée de deux hétérocycles, une pyrimidine et un thiazole, reliés par un pont méthyle (voir chapitre 2 et annexes). Pour réduire les possibilités, Smith se base donc sur une des idées énoncées par Fildes en 1940 : commencer par identifier des analogues totalement dépourvus d'activité vitaminique résiduelle (en effet, certains analogues pouvaient toujours stimuler la croissance à la marge). « A number of aneurine analogues show anti-neuritic activity.[671] In selecting compounds to test for possible anti-bacterial activity, it has seemed wise to exclude any compounds that show, or might be expected to show, even slight anti-neuritic activity. This principle permits a very considerable narrowing of the field. »[672] Il commence donc par passer en revue dans la littérature les modifications structurales observées qui conduisent à une perte ou une conservation de l'activité vitaminique, les secondes devant logiquement être évitées.

Les modifications suggérées par Smith se fondent sur les hypothèses en cours sur le rôle biologique de la vitamine. Par exemple :

« <u>Substitution at Position 5 in Thiazole Ring :</u> Aneurine has a β-hydroxyethylgroup at this position. […] This position appears to be another key point in the aneurine molecule, since it is the hydroxyl group in this side chain that is phosphorylated to produce cocarboxylase, which is believed to be a step in the biological functioning of the vitamin. […] We propose to examine the effect of eliminating this side chain, but we tend to the view that it will probably be necessary to leave it more or less intact, as a kind of anchoring group ; it seems probable that in its absence the micro-organisms will not be cheated into accepting[673] the

669 E.L. Smith, « Aneurine Analogues – Research Programme », 5 pages, 28 mai 1942, HMIP, G.18.

670 Ibid., 1.

671 C'est-à-dire l'activité physiologique de la vitamine B1, voir chapitre 2.

672 E.L. Smith, « Aneurine Analogues – Research Programme », 1.

673 Les métaphores autour de la notion de « duper », « tromper », « piéger » (*deceive, cheat, trick*) la

analogue in place of aneurine. On the other hand, it seems worth attempting to 'parody' the molecule by substituting SH for OH in the side chain. »[674]

Les pistes soulevées par Lester Smith illustrent bien comment la théorie des antimétabolites permet de lier biochimie et chimiothérapie, avec un raisonnement au niveau moléculaire sur l'impact de telle ou telle modification structurale dans le but de perturber le plus efficacement possible une fonction métabolique envisagée comme cible. Il faut cependant noter que la théorie des antimétabolites ne s'accompagnait pas toujours d'un raisonnement biochimique aussi développé. Souvent la théorie permettait de fournir une tête de série chimique intéressante par où commencer, et la suite se faisait selon la méthode empirique traditionnelle de synthèse de séries d'analogues, car les connaissances sur la place du composé cible dans le métabolisme étaient limitées ou hypothétiques.

Smith résume dans un tableau les modifications à effectuer en priorité si le programme était mis en œuvre. La conclusion ouvre sur des considérations d'ordre économique, généralement absentes des articles scientifiques mais qui guident la synthèse des composés tout autant que les hypothèses théoriques. Il propose par exemple de remplacer les hétérocycles de la molécule de thiamine par d'autres cycles plus simples et moins chers à préparer, comme le benzène ou la pyridine. Les aspects les plus théoriques et les plus matériels allaient de pair : « if we are correct in assuming that the β-hydroxyethyl side chain represents an anchoring group, then a thiazole, with appropriate substituents, may suffice without the pyrimidine ring to deceive the organism. »[675]

Le programme de Lester Smith, dont je n'ai pas retrouvé trace ailleurs, ne s'est visiblement pas matérialisé. On peut faire l'hypothèse qu'en pleine guerre et au moment de développer massivement les procédés de fermentation pour la production de pénicilline à Glaxo, un projet de recherche focalisé sur la synthèse systématique de dérivés organiques ne correspondait pas suffisamment aux priorités du moment pour la firme.

10. Ailleurs dans l'industrie

Glaxo n'était pas la seule firme pharmaceutique à s'intéresser aux antimétabolites. B.C.J.G. Knight écrit que « the Wellcome Chemical[676] Research Labs are interested in chemotherapy

machinerie enzymatique de la cellule visée, qui « accepte » à son insu le faux substrat, apparaissent très rapidement pour expliquer la théorie des antimétabolites.

674 E.L. Smith, « Aneurine Analogues – Research Programme », 3.

675 Ibid., 4.

676 Il souligne.

and in utilising the essential metabolite theory. »[677] Franz Schmelkes rapporte à McIlwain en 1942 la synthèse d'inhibiteurs de la thiamine dans les laboratoires de la firme Wallace & Tiernan Products dans le New Jersey.[678] Hawking envoie l'article co-écrit avec McIlwain à des collègues de May & Baker et Burroughs Wellcome.[679] Mais tous ne sont pas unanimes sur « l'approche rationnelle », même après plusieurs années, comme ce chercheur de Bayer Products à Londres : « It looks to me as if the [pAB] hypothesis is certainly a little further ahead than any other but I cannot […] swallow the additional hypothesis that sulphanilamide is active against bacteria and is antagonistic to [pAB] simply on account of the related chemical formulae ; this is much too simple and too good to be true, to my mind. »[680]

Le travail de McIlwain était suivi du côté d'ICI. Un chimiste de la Medicinal Chemicals Section, dirigée par Frank L. Rose, le contacte pour obtenir une souche bactérienne pour tester chez le rat des analogues de l'acide pantothénique qu'ils ont préparés.[681] Rose, un chimiste spécialiste des sulfamides, était intéressé par l'hypothèse de Woods et Fildes.[682] L'équipe rapporte un an plus tard la synthèse de onze dérivés, dont la pant-hydrazide, particulièrement active *in vitro*, mais sans effet sur les rats infectés.[683] En 1947, McIlwain envisage de prendre un poste chez ICI, aux Butterwick Research Laboratories.[684] A cet effet, il reçoit un document de la Medicinal Chemicals Section intitulé « Orientation of the biochemical effort to provide leads for the synthesis of new chemotherapeutic agents ». Les sujets sont divers : paludisme, trypanosomiase, leucémie, plantes, insectes. Le tableau présente une colonne, « Design of substances which act on biological systems », montrant un intérêt pour plusieurs types d'antimétabolites : analogues de la riboflavine contre le paludisme, de la biotine et de l'acide pantothénique contre les bactéries.[685] L'antagonisme avec la riboflavine est utilisé comme hypothèse de travail, parallèlement à des séries de synthèses plus empiriques.[686] Les analogues de la riboflavine sont étudiés dans le cadre du programme de recherche qui aboutira à la découverte de la Paludrine. Dans les années 1950,

677 Lettre, Knight à McIlwain, 27 mai 1943, HMIP, G.26.

678 Lettre, Franz C. Schmelkes à McIlwain, 25 août 1942, C.45.

679 Hawking à McIlwain, 7 mai 1943, HMIP, C.27.

680 Lettre, Phillips à McIlwain, 11 mai 1944, HMIP, G.48.

681 Lettre, A. Ronald Martin à McIlwain, 29 avril 1943, HMIP, G.48.

682 C. W. Suckling et B. W. Langley, « Francis Leslie Rose. 27 June 1909-3 March 1988 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 36 (1990): 502.

683 J. Madinaveitia et al., « Antibacterial Substances Related to Pantothenic Acid », *Biochemical Journal* 39, nº 1 (1945): 85-91.

684 Voir les échanges dans le dossier HMIP, A.31.

685 « Orientation of the biochemical effort to provide leads for the synthesis of new chemotherapeutic agents », Imperial Chemical Industries Ltd., Dyestuffs Division, Medicinal Chemicals Section, non daté [probablement 1947], HMIP, A.31.

686 F. L. Rose, « A Chemotherapeutic Search in Retrospect », *Journal of the Chemical Society*, 1951, 2772-73.

ICI développe le travail sur les antimétabolites dans leur programme de chimiothérapie du cancer.[687]

McIlwain obtient le diplôme de Doctor of Science en 1944, unifiant l'ensemble de ses travaux dans un résumé intitulé « Bacterial Chemistry and Chemotherapy, »[688] où il mentionne entre autres le *design* d'agents chimiothérapeutiques. Il ne réintègre pas l'Unité MRC de chimie bactérienne à la fin de la guerre, suite à une dispute avec Fildes (chapitre 5). Le MRC le transfère comme membre à part entière de la nouvelle Unit for Research in Cell Metabolism créée à Sheffield sous la direction de Krebs.[689] Malgré sa grande appréciation du travail avec Krebs, McIlwain cherche d'autres pistes d'emploi et souhaite explorer d'autres domaines de la biochimie.[690] En 1947, il envisage l'industrie, mais candidate en parallèle pour un poste au Maudsley Hospital, dans un institut de psychiatrie.[691] Il y est nommé début 1948, et y développera une carrière en neurochimie. Hans Krebs proposera sa candidature à la Royal Society à plusieurs reprises, en 1954, 1960, 1964 et encore 1979, sans succès.[692]

11. Les recherches de Woolley aux États-Unis

Les anti-thiamines évoqués dans le mémorandum de Lester Smith vu ci-dessus sont une classe d'antimétabolites régulièrement étudiés par la suite, quoique avec un intérêt fluctuant.[693] Au début des années 1940, cependant, ces nouvelles substances attirent l'attention de plusieurs chercheurs, notamment D. Wayne Woolley (présenté au chapitre précédent). Parti du Wisconsin pour le Rockefeller Institute en 1939, Woolley publie des résultats sur l'occurrence d'antivitamines dans les matières animales, mais il s'agit d'un phénomène de destruction directe des vitamines, non d'inhibition compétitive.[694] Woolley se penche ensuite rapidement, et avec enthousiasme, sur les possibilités offertes par la nouvelle

687 Viviane Quirke, « Targeting the American Market for Medicines, ca. 1950s–1970s: ICI and Rhône-Poulenc Compared », *Bulletin of the History of Medicine* 88, no 4 (2014): 676. Voir aussi sur les programmes de recherche d'ICI; Viviane Quirke, « From evidence to market: Alfred Spinks's 1953 survey of new fields for pharmacological research, and the origins of ICI's cardiovascular programme », in *Medicine, the Market and the Mass Media: Producing health in the twentieth century*, éd. par Virginia Berridge et Loughlin (London: Routledge, 2005), 136-60.

688 « Examination for the Degree of Doctor of Science, » University of Durham, 28 juin 1944, HMIP, A.30.

689 Lettre, A. Landsborough Thomson à McIlwain, 30 mars 1945, A.29.

690 Journal, 18 février 1945, HMIP, A.79.

691 Voir les échanges dans les dossiers HMIP, A.31 et A.32.

692 Sur ce dernier point, voir les dossiers d'archives suivants : HMIP G.27, HKP J.427, HKP J.428.

693 E.F. Rogers, « Thiamine Antagonists », *Annals of the New York Academy of Sciences* 98, nº 2 (1962): 427.

694 D.W. Woolley, « Destruction of Thiamine by a Substance in Certain Fish », *Journal of Biological Chemistry* 141, nº 3 (1941): 997-98; D.W. Woolley et L. G. Longsworth, « Isolation of an Antibiotin Factor from Egg White », *Journal of Biological Chemistry* 142, nº 1 (1942): 285-90; D.W. Woolley et L.O. Krampitz, « Reversal by Phosphatides of the Antimicrobial Action of a Crystalline Protein from Wheat », *Journal of Biological Chemistry* 146, nº 1 (1942): 273-74.

théorie Woods-Fildes, et la relie à son expertise dans l'étude des vitamines, aussi bien sur les animaux que les microorganismes. Il est un des premiers à tenter de produire des maladies de carence expérimentales en introduisant des analogues structuraux dans le régime alimentaire des animaux, et le premier à y parvenir de manière nette, avec un analogue de la thiamine.

Après la découverte de la structure de la thiamine (chapitre 2), des analogues sont synthétisés, dans le but d'analyser les modifications qui entraînent la perte ou la conservation de l'activité de la vitamine.[695] Ils ne sont pas encore conçus comme des inhibiteurs. A l'été 1943, Woolley se tourne vers les recherches sur les antimétabolites menées par Snell et McIlwain. Il montre que l'ajout dans la ration des souris d'un analogue de la thiamine précédemment synthétisé,[696] qu'il nomme pyrithiamine, cause des symptômes très similaires à la carence en thiamine.[697] Les symptômes disparaissent avec l'ajout de plus grandes quantités de la vitamine dans la nourriture des rongeurs. L'effet sur des champignons de la pyrithiamine et d'un autre dérivé pyrimidinique avaient auparavant été décrits, en terme de perte d'activité vitaminique voire de toxicité, mais là encore sans référence à l'inhibition compétitive.[698] Woolley poursuit l'enquête sur la pyrithiamine, montrant que l'inhibiteur bloque la croissance de bactéries, levures ou champignons nécessitant la thiamine. Il corrèle l'effet inhibiteur aux besoins en vitamine d'un organisme donné.[699]

En 1949, Andrew Wilson et Stanton Harris découvrent que les propriétés chimiques attendues de la pyrithiamine ne correspondent pas à sa structure. Ils synthétisent une nouvelle substance, la néopyrithiamine, pour laquelle structure et propriétés s'accordent.[700] Woolley montre ensuite que la néopyrithiamine, plus active, correspond en réalité à de la pyrithiamine purifiée. La méthode de synthèse initiale de Tracy et Elderfield laissait de nombreuses impuretés inertes.[701] Il étudie ensuite le mécanisme d'action de la pyrithiamine,

695 F. Bergel et A.R. Todd, « Aneurin. Part VIII. Some Analogues of Aneurin », *Journal of the Chemical Society*, 1937, 1504-9.

696 A.H. Tracy et R.C. Elderfield, « Studies in the Pyridine Series. II. Synthesis of 2-methyl-3-(β-hydroxyethyl)pyridine and of the pyridine analog of thiamine (vitamin B1) », *Journal of Organic Chemistry* 6, nº 1 (1941): 54-62.

697 D.W. Woolley et A.G.C. White, « Production of Thiamine Deficiency Disease by the Feeding of a Pyridine Analogue of Thiamine », *Journal of Biological Chemistry* 149, nº 1 (1943): 285-89.

698 W.J. Robbins, « The Pyridine Analog of Thiamin and the Growth of Fungi », *Proceedings of the National Academy of Sciences* 27, nº 9 (1941): 419-22; W.J. Robbins, « A Pyrimidine Analog of Thiamine and the Growth of Fungi », *Proceedings of the National Academy of Sciences* 28, nº 9 (1942): 352-55.

699 D.W. Woolley et A.G.C. White, « Selective Reversible Inhibition of Microbial Growth with Pyrithiamine », *Journal of Experimental Medicine* 78, nº 6 (1943): 489-97.

700 A.N. Wilson et S.A. Harris, « Synthesis and Properties of Neopyrithiamine Salts », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 6 (1949): 2231-33.

701 D.W. Woolley, « Pyrithiamine and Neopyrithiamine », *Journal of the American Chemical Society* 72, nº 12 (1950): 5763-65.

et met en évidence, en utilisant l'inhibiteur, une nouvelle propriété biochimique de la thiamine.[702]

Woolley répète l'opération de production de carences avec plusieurs autres vitamines hydrosolubles, à commencer par l'acide ascorbique (vitamine C), notant au passage, en 1943 : « The inhibition of growth by sulfanilamide and its reversal by the structurally related *p*-amino benzoic acid is now so well known as not to require comment. »[703] Il se penche ensuite sur les propriétés du benzimidazole, un analogue entraînant chez les animaux les symptômes d'une carence en biotine, et teste l'hypothèse de l'inhibition compétitive sur des microorganismes. L'inhibition n'est pas annulée par l'ajout de biotine, mais par l'adénine ou la guanine, suggérant donc plutôt une compétition avec les aminopurines.[704]

Avec la riboflavine, Woolley trouve un autre analogue compétitif qui produit une carence, aussi bien sur les micro-organismes que les animaux. Il évoque pour la première fois (de son côté) la possibilité de parvenir à un médicament : « if benzene rings are substituted for pyrimidine rings in other biologically active compounds it may be possible to produce drugs whose effects are in part traceable to the functional elimination of these biologically active compounds from certain processes. »[705] Woolley s'intéresse aussi à l'acide pantothénique, obtenant un nouvel inhibiteur compétitif, la phénylpantothénone, utilisé là encore pour enquêter sur la fonction biologique de l'acide pantothénique.[706] Il teste également des analogues hormonaux pour le traitement de l'hyperthyroïdie.[707]

Enfin, un autre ensemble de ses travaux illustre bien le changement conceptuel opéré par l'hypothèse Woods-Fildes. En 1937, Elvehjem, Madden, Strong et Woolley suggèrent que l'acide nicotinique, qui permet de guérir la langue noire chez le chien, correspond au *pellagra-preventive factor* chez l'homme (chapitre 2). Ils publient l'année suivante une série d'expériences de nutrition chez le chien avec une vingtaine de dérivés de la vitamine : « The

---

702 D.W. Woolley, « An Enzymatic Study of the Mode of Action of Pyrithiamine (Neopyrithiamine) », *Journal of Biological Chemistry* 191, nº 1 (1951): 43-54; D.W. Woolley et R.B. Merrifield, « Mise en évidence d'une nouvelle action de la thiamine par l'emploi de la pyrithiamine », *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 36, nº 9 (1954): 1207-12.

703 D.W. Woolley et L. O. Krampitz, « Production of a scurvy-like condition by feeding of a compound structurally related to ascorbic acid », *Journal of Experimental Medicine* 78, nº 5 (1943): 333.

704 D.W. Woolley, « Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines », *Journal of Biological Chemistry* 152, nº 2 (1944): 225-32.

705 D.W. Woolley, « Production of Riboflavin Deficiency with Phenazine Analogues of Riboflavin », *Journal of Biological Chemistry* 154, nº 1 (1944): 32.

706 D. W. Woolley et M. L. Collyer, « Phenyl Pantothenone, an Antagonist of Pantothenic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 159, nº 2 (1945): 263-71; D.W. Woolley, « Reversal of the Action of Phenyl Pantothenone by Certain Amino Acids », *Journal of Biological Chemistry* 163, nº 2 (1946): 481-86.

707 D.W. Woolley, « Structural Analogues Antagonistic to Thyroxine », *Journal of Biological Chemistry* 164, nº 1 (1946): 11-17.

relatively simple chemical nature of nicotinic acid offers an unusually favorable opportunity for such a survey, and makes it possible to examine the effect of rather extensive variations in the molecular structure of the vitamin. […] The results indicate that a highly specific structure is required for anti-black tongue potency. Considerable information was also obtained regarding the ability of the animal organism to carry out certain chemical transformations. »[708]

Encore une fois, la préoccupation principale des auteurs avant Woods est d'identifier dans quels cas l'activité de la vitamine est conservée. L'effet de deux dérivés, particulièrement toxiques sur le chien déjà carencé en vitamine, laisse les auteurs perplexes : « The conclusions concerning the inactivity of pyridine-*p*-sulfonic acid and of β-acetylpyridine are open to some question, for every time these compounds were administered to dogs suffering from black tongue the animals showed toxic symptoms and three animals died, one in spite of subsequent administration of nicotinic acid. Neither compound proved toxic to normal dogs when fed at similar levels. Although it is difficult to make definite conclusions about these compounds, the evidence appears to indicate that they are inactive. »[709]

Il s'agit typiquement du genre de faits qui sont réinterprétés au prisme de la théorie des antimétabolites, ce que fait Woolley six ans plus tard. Il utilise la 3-acétylpyridine pour produire une carence en acide nicotinique, dans le but d'évaluer l'utilité du remplacement d'un groupe carboxyle par un groupe cétone pour l'obtention d'inhibiteurs.[710] L'analogue produit la carence efficacement sur les animaux, mais cette fois, à sa surprise, Woolley ne parvient pas à la reproduire sur des levures et bactéries. « Either the microorganisms have effective means of preventing the entry of this harmful compound, or they lack those metabolic reactions involving nicotinic acid with which 3-acetylpyridine interferes in the animal organism. If either of these possibilities is correct an elucidation of the process involved would be illuminating. »[711] Woolley utilise des expérimentations avec cet antimétabolite pour contribuer à un ensemble de travaux revisitant le rôle du maïs dans l'induction de la pellagre. Il suggère qu'il existe dans le maïs une substance « pellagragène » qui agit comme un inhibiteur compétitif de l'acide nicotinique.[712]

---

708 D.W. Woolley et al., « Anti-Black Tongue Activity of Various Pyridine Derivatives », *Journal of Biological Chemistry* 124, nº 3 (1938): 715.

709 Ibid., 722.

710 D. W. Woolley, « Production of Nicotinic Acid Deficiency with 3-Acetylpyridine, the Ketone Analogue of Nicotinic Acid », *Journal of Biological Chemistry* 157, nº 2 (1945): 455-59.

711 Ibid., 458.

712 D.W. Woolley, « Reversal by Tryptophane of the Biological Effects of 3-Acetylpyridine », *Journal of Biological Chemistry* 162, nº 1 (1946): 179-80; D.W. Woolley, « The Occurrence of a “Pellagragenic” Agent in Corn », *Journal of Biological Chemistry* 163, nº 3 (1946): 773-74.

Avec cette série de travaux, Woolley se fait comme McIlwain le promoteur au cours des années 1940 de la théorie des antimétabolites et de l'approche rationnelle de la chimiothérapie. Tous deux publient les premiers bilans et revues de la littérature, et Woolley le livre de référence sur le sujet (chapitre 5). Ce dernier maintient son intérêt pour les antimétabolites tout au long de sa carrière, écourtée par son décès précoce à cause du diabète. Il applique la théorie des antimétabolites à de nombreux domaines, qui ne pouvaient tous être retracés ici.

Conclusion

Ce chapitre portait sur le développement puis l'abandon d'un projet de recherche en collaboration entre université et industrie visant à incorporer la théorie des antimétabolites à la recherche pharmaceutique. Le projet émerge d'une situation précise. Structurellement, les collaborations au Royaume-Uni sont en 1940 désormais bien installées, et l'industrie pharmaceutique anglaise développe rapidement sa recherche interne. Glaxo fait partie des firmes centrales dans ce mouvement. L'entrée précoce dans le domaine des vitamines a été une réussite commerciale, et a nourri la diversification vers les produits pharmaceutiques. Les découvertes et synthèses récentes de vitamines sont un champ d'intérêt partagé entre l'industrie et l'université (chapitre 2). Les sulfamides stimulent intensément l'intérêt pour la chimiothérapie, et, au niveau local, Henry McIlwain se trouve dans l'équipe de Woods et Fildes, qui établissent un pont entre vitamines et chimiothérapie avec la théorie des antimétabolites (chapitre 1).

La collaboration se noue autour de l'intérêt partagé de McIlwain et Robinson pour la nouvelle théorie. Avec un Robinson moins enthousiasmé par son potentiel pour la recherche pharmaceutique, le projet, non prioritaire en temps de guerre où le travail urgent ne manquait pas, n'aurait vraisemblablement jamais vu le jour.

Le projet évolue bon gré mal gré. Les contraintes du moment transforment le moindre dysfonctionnement en un arrêt temporaire. Ce qui paraît simple sur le papier, synthétiser une petite série d'analogues, prend en réalité des mois de travail. Une fois un composé intéressant identifié, la pantoyltaurine, l'espoir est à son plus haut. Nos acteurs ne sont cependant pas naïfs, et savent qu'il n'existe pas de chemin direct de la théorie pharmacologique à la réussite clinique, même avec une nouvelle méthode « rationnelle ». Les premiers résultats sur les animaux sont moyens et incertains. La pantoyltaurine de Glaxo circule entre les mains de plusieurs chercheurs, on ne veut pas rater une nouvelle chimiothérapie potentielle, on la teste

sur bactéries, virus, parasites. C'est finalement une déception. La molécule est trop vite éliminée de l'organisme, il n'est pas possible de maintenir une concentration bactériostatique suffisante avec des doses utilisables en clinique.

Mais l'échec est à nuancer, car la pantoyltaurine est aussi perçue comme une demi-réussite, qui montre la validité de la théorie des antimétabolites. Un modeste programme de synthèse d'inhibiteurs basé sur ses principes aboutit en peu de temps à un quasi-médicament. En parallèle, le développement de la pénicilline fait transiter l'attention générale des composés issus de la chimie organique vers les produits de la fermentation. L'existence attestée d'un intérêt pour les antimétabolites dans différentes firmes pharmaceutique ne semble pas déboucher sur des programmes d'envergure dans les années 1940.

Aux États-Unis, à la même période, George Hitchings développe à Burroughs Wellcome un programme sur les antimétabolites, également d'une ampleur limitée à son commencement. C'est l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE 4

Des bactéries au cancer : George Hitchings et Gertrude Elion à Burroughs Wellcome (1942-1954)

Le chapitre précédent a traité du premier programme de recherche de médicaments basé sur l'idée des antimétabolites, de faible ampleur et sans résultat tangible en clinique. A l'opposé, ce chapitre est consacré à l'initiation du débouché le plus visible et le plus percutant de la théorie des antimétabolites : l'œuvre scientifique du duo formé par George H. Hitchings et Gertrude B. Elion, du milieu des années 1940 aux années 1980. Celle-ci est largement reconnue publiquement, grâce à leur obtention en 1988 du prix Nobel de physiologie ou médecine, conjointement avec Sir James W. Black, « for their discoveries of important principles for drug treatment ».[713]

Le travail d'Hitchings et Elion a déjà suscité quelques écrits historiques, mais pas encore d'étude détaillée de leur programme de recherche. Les travaux de John Lesch constituent une bonne présentation synthétique.[714] Viviane Quirke a étudié le programme de recherche d'anticancéreux de Burroughs Wellcome.[715] Roy Church a récemment écrit un ouvrage sur Burroughs Wellcome USA, comportant de nombreuses informations inédites sur Hitchings, essentiellement du point de vue de la stratégie industrielle.[716] Christelle Rigal a décrit l'apparition de la 6-mercaptopurine dans le traitement des leucémies, dans le cadre d'une thèse approfondie sur l'hématologie en France autour du clinicien Jean Bernard.[717] Le livre du médecin John Laszlo comporte deux chapitres sur Hitchings et Elion qui apportent

713 « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988 », *Nobelprize.org*, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/.

714 Lesch, « Chemotherapy by Design »; Lesch, « 2008 Kremers Award Lecture: Dreams of Reason: Historical Perspective on Rational Drug Design »; Lesch, *The First Miracle Drugs*, 265-68.

715 Viviane Quirke, « Inside the Drug Industry: the Cancer Research Programmes of Three Companies » (Workshop « How Cancer Changed: Expanding the Boundaries of Medical Interventions », Institut Gustave Roussy, 2 avril 2009). Je remercie vivement Viviane Quirke de m'avoir fourni le texte de sa présentation. Voir aussi : Viviane Quirke, « Targeting the American Market for Medicines, ca. 1950s–1970s: ICI and Rhône-Poulenc Compared », Bulletin of the History of Medicine 88, no 4 (2014): 666-68.

716 Roy Church, *Burroughs Wellcome in the USA and the Wellcome Trust: Pharmaceutical Innovation, Contested Organisational Cultures, and the Triumph of Philanthropy* (Lancaster: Crucible Books, 2015), chap. 8-10. Les aspects scientifiques sont à quelques reprises traités avec légèreté (par exemple, p.103, « Elion was also a leader in the development of the herpes virus »…).

717 Rigal, « Contribution à l'histoire de la recherche médicale », 82-86.

quelques informations de première main, mais sont surtout composés avec les articles autobiographiques du duo, et comportent malheureusement de nombreuses inexactitudes.[718] Enfin, Yonina R. Murciano-Goroff a travaillé sur Gertrude Elion dans un chapitre d'un mémoire de licence.[719]

Hitchings et Elion sont très souvent présentés comme les pionniers du *rational drug design*, expression qui sous-entend l'utilisation de connaissances préalablement acquises sur le processus pathologique que l'on souhaite traiter, afin d'élaborer des médicaments spécifiques plus efficacement qu'en recourant au *screening* de masse. Dans les résumés sommaires de leur carrière, leur programme de recherche est la plupart du temps décrit comme contenant dès l'origine tous les principes et méthodes qui feront son succès par la suite. Un des objectifs de ce chapitre est de restituer une certaine temporalité aux dix premières années de ce programme, contre de telles approches « préformationnistes ».

Pour prendre un exemple concret, au milieu des années 1940, presque aucune des enzymes impliquées dans les voies métaboliques des acides nucléiques étudiées par Hitchings et Elion n'est connue. Au cours des années 1950, les progrès dans ce domaine sont très rapides. Ceci leur donne alors en effet la possibilité de synthétiser des composés chimiques en prenant progressivement en compte ces nouvelles connaissances. L'idée que Hitchings et son groupe se sont dès l'origine attelés à cibler certains processus biochimiques au niveau moléculaire est donc simplificatrice. Ma démarche ne vise pas une quelconque révision historique discutant le caractère plus ou moins novateur de l'approche de Hitchings et Elion. Mon but est d'examiner pas à pas le déploiement de leurs recherches, menées dans le sillage de la théorie des antimétabolites et des pratiques, notamment de nutrition bactérienne, examinées dans les précédents chapitres. Il s'agit donc simplement de respecter la temporalité des pratiques scientifiques, de mesurer ce que le programme du groupe de Burroughs Wellcome contient concrètement à chaque moment de son évolution, et donc d'analyser la mise en place de certains aspects d'une notion évolutive, le *rational drug design*, qui prendra par la suite et jusqu'à nos jours une importance concrète et symbolique dans la recherche

718 John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick: Rutgers University Press, 1995). Le chapitre sur le clinicien Joseph Burchenal, proche collaborateur d'Hitchings et Elion et impliqué dans les commencements des chimiothérapies anticancéreuses, est plus intéressant car peu d'informations sont disponibles sur lui à ma connaissance.

719 Yonina R. Murciano-Goroff, « The Making of a Chronic Disease: How Power Struggles Between Physicians, Scientists, Lay Activists, and Philanthropists Led to the Reconceptualization of the "Immortal" Cancer Cell, 1930-55 » (Honors Degree Thesis, Harvard University, 2006). Murciano-Goroff traite du travail de Gertrude Elion en le recouvrant malheureusement d'une série d'interprétations erronées. La perspective d'ensemble du travail, très bien écrit et documenté pour une licence, reste intéressante, mais à considérer avec précaution pour quiconque chercherait plus d'informations sur Elion.

pharmaceutique.

Je me penche sur la mise en place du programme de recherche en lien avec la théorie des antimétabolites, pas sur la trajectoire des médicaments développés. Au début des années 1950, leur travaux aboutissent à la commercialisation d'un médicament anticancéreux et d'un antipaludéen. Le suivi de la trajectoire de ces médicaments fait sens dans leurs domaines respectifs – la lutte contre le paludisme, la naissance de la chimiothérapie anticancéreuse – et déborde de la théorie des antimétabolites en elle-même.

Les années 1940 voient un regain d'intérêt important pour la biochimie des acides nucléiques, et l'imposition progressive de l'idée d'un rôle fonctionnel majeur pour ces constituants cellulaires, en lien avec la génétique et le problème de l'hérédité. Les travaux du groupe de Hitchings s'insèrent pleinement dans cette transition et y participent à leur niveau, mais sans aucun lien avec la génétique. Leur préoccupation réside dans le métabolisme, en particulier les voies de biosynthèse des précurseurs des acides nucléiques, ce qui permet d'examiner une partie de l'histoire de la biochimie peu concernée par la génétique et la structure des macromolécules, et donc du point de vue de l'historiographie par les origines de la biologie moléculaire. L'attention portée au métabolisme offre donc un point de vue historique complémentaire sur la biologie de cette période.

Les recherches d'Hitchings et Elion lient ainsi le front avancé des travaux sur les voies métaboliques gouvernant la production et la dégradation des acides nucléiques, et les expérimentations cliniques des premières chimiothérapies anticancéreuses. Tout comme McIlwain et Robinson dans le précédent chapitre, Hitchings et Elion ne conçoivent pas de séparation entre recherche fondamentale et appliquée, et donc ici entre l'étude de la biochimie des acides nucléiques et la découverte de nouveaux médicaments.

A ce jour, il n'y a pas d'archives disponibles de Hitchings et Elion. Ainsi, le suivi du début de leur carrière à Burroughs Wellcome est nécessairement limité. L'examen détaillé de leurs publications permet néanmoins de percevoir l'évolution de leurs recherches et la mise en place de collaborations avec d'autres groupes. Je me penche sur leurs publications en utilisant peu les articles rétrospectifs publiés par Hitchings et Elion eux-mêmes, notamment à l'occasion de leur Nobel et après.

Une note sur les biographies du « couple » scientifique Hitchings-Elion. Il n'existe pas de biographie détaillée de l'une ou de l'autre. Les notices biographiques répètent souvent les mêmes éléments issus des récits rétrospectifs par les deux scientifiques (récits eux-mêmes relativement « standardisés » d'une fois sur l'autre), à l'occasion de conférences pour

Hitchings, de conférences et d'entretiens pour Elion.[720] Le profil extraordinaire d'Elion (neuvième prix Nobel scientifique féminin de l'histoire,[721] sans doctorat et après une carrière entière dans l'industrie, première femme à être élue au Inventors Hall of Fame[722]) lui a conféré une visibilité certaine. Elle a fait l'objet de nombreuses courtes notices dédiées à ce genre de carrières hors du commun et d'inventeurs de génies.[723] Elle est également une figure importante pour l'histoire des femmes scientifiques.[724,725] Le profil d'Elion a ainsi généré un « mythe public » : dans sa biographie de la généticienne Barbara McClintock, l'historien Nathaniel Comfort a développé avec précision l'entrelacement entre mythe privé et mythe public, auquel s'ajoutent différents courants de l'historiographie féministe.[726] Le même cadre

720 G.H. Hitchings, « A biochemical approach to chemotherapy », *Drug Intelligence and Clinical Parmacy* 16 (1982): 843-48; G.B. Elion, « Selectivity—Key to Chemotherapy: Presidential Address », *Cancer Research* 45, nº 7 (1985): 2943-50; G.H. Hitchings et G.B. Elion, « Layer on Layer: The Bruce F. Cain Memorial Award Lecture », *Cancer Research* 45, nº 6 (1985): 2415-20;

« George H. Hitchings - Biographical », *Nobelprize.org*, 1988, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/hitchings-bio.html;

« Gertrude B. Elion - Biographical », *Nobelprize.org*, 1988, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html;

G.H. Hitchings, « Selective Inhibitors of Dihydrofolate Reductase », 1988, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/hitchings-lecture.pdf;

G.B. Elion, « The Purine Path to Chemotherapy », 1988, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-lecture.pdf;

G.H. Hitchings, « Biochemical Approach to New Medications », in *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. Part A: Chemotherapy, ATP Depletion and Gout*, éd. par R.A. Harkness, G.B. Elion, et N. Zöllner (New York: Springer, 1991); G.H. Hitchings, « Properties of purine and pyrimidine analogs », *Advances in Enzyme Regulation* 31 (1991): 433-43; G.H. Hitchings, « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications », *Medicinal Research Reviews* 11, nº 1 (1991): 1-15; « Gertrude Elion Interview -- Academy of Achievement », 1991, http://www.achievement.org/autodoc/page/eli0int-1;

George H. Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32 (1992): 1-9; Gertrude B. Elion, « The Pharmacology of Azathioprine », *Annals of the New York Academy of Sciences* 685, nº 1 (1993): 401-7; Gertrude B. Elion, « The Quest for a Cure », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 33 (1993): 1-25.

721 Après Marie Sklodowska-Curie (physique, 1903 ; chimie, 1911), Irène Joliot-Curie (chimie, 1935), Gerty Theresa Cori (physiologie ou médecine, 1947), Maria Goeppert Mayer (physique, 1963), Dorothy Crowfoot Hodgkin (chimie, 1964), Rosalyn Yalow (physiologie ou médecine, 1977), Barbara McClintock (physiologie ou médecine, 1983), et Rita Levi-Montalcini (physiologie ou médecine, 1986). « Nobel Prize Awarded Women », *Nobelprize.org,* http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/women.html.

722 Edmund L. Andrews, « Patents; First Woman In Inventors Hall of Fame », *The New York Times*, 2 mars 1991, http://www.nytimes.com/1991/03/02/business/patents-first-woman-in-inventors-hall-of-fame.html.

723 Deux exemples sous forme d'ouvrages (il y a également de nombreux petits chapitres de livres que je ne liste pas ici) : Stephanie St. Pierre, *Gertrude Elion, Master Chemist* (Vero Beach: Rourke Enterprises, 1993); Jennifer MacBain, *Gertrude Elion, Nobel Prize Winner in Physiology and Medicine* (New York: Rosen, 2004).

724 Gertrude Elion est ainsi en couverture de : Margaret Rossiter, *Women Scientists in America. Volume 3. Forging a New World Since 1972* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012).

725 Magdolna Hargittai, « Gertrude B. Elion: Chemist, Pharmacologist », in *Women Scientists: Reflections, Challenges and Breaking Boundaries* (Oxford: Oxford University Press, 2015), 85-89; Rachel Swaby, « Gertrude Belle Elion (1918-1999) », in *Headstrong: 52 women who changed science—and the world* (New York: Broadway Books, 2015), 36-40; S.B. McGrayne, « Gertrude Belle Elion », in *Nobel Prize Women in Science: Their Lives, Struggles and Momentous Discoveries*, 2e éd. (Washington, D.C.: Joseph Henry Press, 1998), 279-302; S.B. McGrayne, « Damn the Torpedoes. Full Speed Ahead! », *Science* 296 (3 mai 2002): 851-52.

726 Nathaniel C. Comfort, *The Tangled Field: Barbara McClintock's Search for the Patterns of Genetic*

d'analyse pourrait être utilisé avec Gertrude Elion. Malheureusement, la constitution fine du mythe public, et encore plus celle du mythe privé, restent inatteignables en l'absence d'archives.

Si le profil d'Elion permet d'illustrer l'histoire des discriminations de genre en science, on notera en parallèle que les notices biographiques qui lui sont consacrées évitent rarement l'écueil d'une histoire à dimension héroïque et individuelle fondée sur la gloire du Nobel.[727] Ceci débouche donc sur une éclipse du groupe de Hitchings au complet dans les années 1940 et 1950.

Je donne ici quelques éléments nouveaux concernant Elvira Falco, la première assistante d'Hitchings, qui quitte Burroughs Wellcome au milieu des années 1950 et dont le travail a débouché également sur la commercialisation de plusieurs médicaments.[728] Je donne aussi quelques éléments supplémentaires sur la trajectoire de Hitchings, dont la biographie est comparativement moins connue que celle de sa partenaire scientifique. L'élaboration d'un travail biographique plus conséquent n'était pas l'objet de cette thèse, qui suit le fil directeur des antimétabolites, et est de plus difficilement abordable en l'absence d'archives.

I. La trajectoire initiale de George Hitchings

George H. Hitchings grandit et fait ses études dans l'état de Washington, reçoit une licence de chimie de l'Université de Washington en 1927, un master en 1928, et traverse ensuite le pays pour passer un an dans le département de chimie de Harvard, avant de rejoindre le département de chimie biologique de la Harvard Medical School, dirigé par Otto Folin.[729] Il y entreprend un doctorat en tant que *teaching fellow*. Folin était connu, entre autres travaux, pour l'élaboration de nombreuses méthodes analytiques, en particulier colorimétriques, pour la détection des composés du sang et de l'urine.[730] Hitchings envisage de travailler avec lui, mais Folin le place pour sa première année sous la direction de Cyrus H. Fiske, avec qui

Control (Cambridge, MA: Harvard University Press, 2001), chap. 1.

727 Le paradoxe a notamment été abordé par : Judith A. McGaw, « Inventors and Other Great Women: Toward a Feminist History of Technological Luminaries », *Technology and Culture* 38, nº 1 (1997): 214-31.

728 Elvira Falco est décédée en 2015 à l'âge de 96 ans. Je remercie vivement son fils Bill Leuszler qui m'a gracieusement transmis plusieurs documents d'archives.

729 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents »; « George H. Hitchings - Biographical ».

730 Phillip Anderson Shaffer, « Otto Folin (1867-1934) », *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* 27 (1952): 46-82; Samuel Meites, *Otto Folin: America's First Clinical Biochemist* (Washington, D.C: American Association for Clinical Chemistry, 1989); Robert D. Simoni, Robert L. Hill, et Martha Vaughan, « Analytical Biochemistry: the Work of Otto Knuf Olof Folin on Blood Analysis », *Journal of Biological Chemistry* 277, nº 20 (2002): e9.

Hitchings reste finalement jusqu'à la fin de sa thèse. Fiske, en collaboration avec Yellapragada SubbaRow (chapitre 2),[731] venait d'enchaîner plusieurs travaux importants, avec la mise au point en 1925 d'une méthode colorimétrique d'estimation du phosphore en solution,[732] et la découverte en 1927 et 1929 respectivement de la phosphocréatine et de l'adénosine triphosphate (ATP, découverte concomitamment par Karl Lohmann).[733] Ces deux dernières découvertes ont été décrites comme la première étape d'une « révolution » de la physiologie musculaire.[734]

Dans la lignée des travaux analytiques effectués dans le département de Folin, Hitchings s'attelle au développement de méthodes de détermination de deux purines, l'adénine et l'hypoxanthine.[735] Son étude s'inscrit dans le cadre des recherches visant à élucider les transformations métaboliques entre les différentes bases puriques, leurs nucléosides et nucléotides mono-, di-, ou triphosphates, à la lumière des découvertes récentes de Fiske, SubbaRow et Lohmann. Un des problèmes principaux est de déterminer l'ordre des réactions régissant la dégradation de l'ATP. Subit-elle en premier lieu une désamination, donnant de l'inosine triphosphate, suivie de l'hydrolyse des groupements phosphates pour aboutir à l'acide inosinique (inosine monophosphate, IMP) ? Ou bien, dans l'ordre inverse, l'hydrolyse vient-elle en premier, donnant de l'adénosine monophosphate, suivie de la désamination donnant de l'IMP ? Pour répondre à cette question, il faut déterminer et comparer les vitesses de désamination et de libération des groupements phosphates. Hitchings note cependant que la question de la formation de l'ammoniac issu de la désamination est encore très débattue, avec de nombreuses incertitudes sur la nature des réactions en jeu.[736]

---

731 Sur les recherches de SubbaRow au laboratoire de biochimie de Harvard, voir : Sikharam P.K Gupta et Edgar L. Milford, In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow (New Dehli: Evelyn Publishers, 1987), 39-108.

732 Cyrus H. Fiske et Yellapragada Subbarow, « The Colorimetric Determination of Phosphorus », *Journal of Biological Chemistry* 66, no 2 (1925): 375-400. Selon une étude de *Nature* effectuée à partir de la base de donnée *Web of Science*, il s'agit du 37e article le plus cité de tous les temps, et le plus ancien du top 100. R. Van Noorden, B. Maher, et R. Nuzzo, « The top 100 papers », *Nature News* 514, no 7524 (2014): 550-53. Robert D. Simoni, Robert L. Hill, et Martha Vaughan, « The Determination of Phosphorus and the Discovery of Phosphocreatine and ATP: the Work of Fiske and SubbaRow », *Journal of Biological Chemistry* 277, nº 32 (2002): e21.

733 Selon les sources, la découverte de l'ATP est attribuée soit à Fiske et SubbaRow, soit à Lohmann (voir : Peter Langen et Ferdinand Hucho, « Karl Lohmann and the Discovery of ATP », *Angewandte Chemie International Edition* 47 (2008): 1824-27), soit aux deux groupes indépendamment. Pour plus de détails sur cette découverte, et sur la querelle de priorité qui a eu lieu, voir : Koscak Maruyama, « The Discovery of Adenosine Triphosphate and the Establishment of Its Structure », *Journal of the History of Biology* 24, no 1 (1991): 145-54. Hitchings, pourtant sous la direction de Fiske, ne fait pas mention de la controverse et cite les recherches américaine et allemande à parts égales.

734 Joseph S. Fruton, *Proteins, Enzymes, Genes: The Interplay of Chemistry and Biology* (New Haven: Yale University Press, 1999), 300-301.

735 George H. Hitchings, « The Separation and Estimation of Adenine and Hypoxanthine » (PhD Thesis, Harvard University, 1933).

736 Ibid., 1-3.

Il est donc préférable de suivre le processus de désamination empiriquement, sans poser d'hypothèse préliminaire sur les réactions chimiques à l'œuvre. Cela implique d'établir quantitativement les concentrations d'adénine et d'hypoxanthine, et donc de disposer de méthodes de détermination et d'estimation fiables et précises pour ces deux composés. Il existait déjà des méthodes de séparation et d'estimation des purines, trop laborieuses et complexes pour pouvoir être intégrées en série dans des expérimentations sur le métabolisme. De plus, l'utilisation de réactions chimiques génériques, envisageable sur des échantillons fortement purifiés, n'est pas adaptée à l'analyse d'un filtrat musculaire. Il faut donc utiliser des réactions plus spécifiques. Le point de départ du travail de Hitchings est une méthode mise au point en 1929 par Jakub Karol Parnas, directeur du département de chimie médicale à l'université Jan Kazimierz de Lviv, et auteur de travaux sur le métabolisme des purines, la formation de l'ammoniac et la glycolyse.[737]

Hitchings se fixe pour objectif d'améliorer et simplifier la méthode de Parnas, dont les marges d'erreur lui paraissent trop élevées. L'établissement de mesures quantitatives correctes requiert qu'à chaque étape du procédé les réactions chimiques soient complètes pour détecter l'intégralité des purines. Cela passe par la comparaison, le choix et la quantité des réactifs ainsi que la calibration des conditions de réaction. Les deux étapes essentielles sont d'abord la précipitation des purines de l'extrait par du sulfate de cuivre et du bisulfite de sodium, puis en second lieu la dissolution du précipité à l'aide d'acide chlorhydrique et de sulfure d'hydrogène. Pour l'étape suivante, l'estimation de l'adénine se faisait depuis plusieurs décennies à l'aide de picrate de sodium, qui précipite avec l'adénine et permet de la séparer de l'hypoxanthine. Le précipité est lavé, séché, puis pesé. La masse du picrate d'adénine obtenue permet de calculer la quantité d'adénine en présence. Hitchings entreprend là aussi d'améliorer la précision de cette étape en expérimentant sur ses conditions. Enfin, dans le dernier chapitre, il propose une nouvelle méthode d'estimation de l'hypoxanthine à l'aide de picrate d'argent et d'acide nitrique concentré.

Hitchings ne publie pas les résultats de sa thèse avant le début des années 1940, à cause du manque de coopération de Fiske, sans l'accord duquel il ne peut rien publier.[738] Fiske avait également empêché SubbaRow de publier certaines recherches à la même période. Il ne s'était apparemment jamais remis de la perte de la priorité de la découverte de l'ATP, et s'était

737 Jolanta Barańska, Andrzej Dzugaj, et Janina Kwiatkowska-Korczak, « Embden–Meyerhof–Parnas, the First Metabolic Pathway: The Fate of Prominent Polish Biochemist Jakub Karol Parnas », in *Comprehensive Biochemistry. Stories of Success: Personal Recollections. X*, éd. par Giorgio Semenza, vol. 45 (Amsterdam: Elsevier, 2007), 157-207.

738 Hitchings, « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications », 4.

isolé du travail actif du laboratoire.[739] Fiske ne manque pas d'éloges sur Hitchings : « George Hitchings is one of the comparatively few men among our former graduate students who are really scholars ; »[740] « Hitchings was a good student, with definitely more than the average amount of originality. »[741] Malgré cela, l'absence de publications handicape fortement Hitchings dans sa recherche d'emploi pendant la Dépression. Hitchings décrit une longue période d'instabilité financière et d'insatisfaction intellectuelle : il va de poste en poste pendant neuf ans, aux Collis P. Huntington Memorial Hospital de Harvard (recherches sur le cancer), à la Harvard School of Public Health (nutrition), et au département de médecine de la Western Reserve University à Cleveland.[742]

En 1938, la première publication de Hitchings, alors au Huntington Memorial Hospital, porte sur les différences dans les voies métaboliques de la glycolyse entre les cellules musculaires et les cellules cancéreuses.[743] Quelques mois plus tard, il participe à un article sur le métabolisme des naphtalènes polychlorées, cette fois au département de physiologie de la Harvard School of Public Health.[744] Il communique ensuite en avril 1939 au congrès annuel de l'American Society of Biological Chemists, sur une réaction enzymatique d'hydrolyse de l'ATP.[745]

Parmi ces recherches disparates, Hitchings collabore un peu plus longuement avec SubbaRow sur les recherches de ce dernier visant à isoler les facteurs de croissance contenus dans les extraits de foie. En fractionnant le foie, Hitchings et SubbaRow obtiennent un extrait concentré (0,5 g pour 160 kg au départ),[746] qui présente les mêmes propriétés chimiques que l'acide pantothénique identifié par Roger Williams et ses collaborateurs (chapitre 2).[747] L'identité de leur fraction avec la vitamine est confirmée par l'activité

739 Gupta et Milford, *In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow*, 93-95.

740 Lettre, C.H. Fiske à Cecil Drinker, 7 juillet 1936, CFP, boîte 4, dossier 18.

741 Lettre, Fiske à A.K. Balls, 12 mars 1942, 12 mars 1942, CFP, boîte 1, dossier 10.

742 « George H. Hitchings - Biographical ».

743 G.H. Hitchings, R.H. Oster, et W.T. Salter, « Glycolysis of Triose Derivatives by Extracts of Tumour and of Muscle », *Biochemical Journal* 32, nº 8 (1938): 1389-95.

744 R.V. Cleary, J. Maier, et G.H. Hitchings, « The Metabolism of Chlorinated Naphtalenes », *Journal of Biological Chemistry* 127, nº 2 (1939): 403-9.

745 G.H. Hitchings et H.S. Fuller, « The Hydrolysis of Adenosinetriphosphate by Bone and Venom Phosphatases », *Journal of Biological Chemistry* 128, nº 3 (1939): xlv.

746 L'utilisation et la préparation chimique de quantités considérables de matières premières étaient rendues possibles par la collaboration de SubbaRow avec Lederle. Sur le travail de SubbaRow à Harvard sur les vitamines du foie, voir : Gupta et Milford, *In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow*, 69-108.

747 Y. SubbaRow et G.H. Hitchings, « Pantothenic Acid as a Factor in Rat Nutrition », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939): 1615-16; G.H. Hitchings et Y. SubbaRow, « The Rat Growth Factors of the Filtrate Fraction of Liver Extracts », *Journal of Nutrition* 18, nº 3 (1939): 265-76.

identique sur une souche de streptocoque de leur extrait et d'un échantillon d'acide pantothénique pur envoyé par Williams.[748]

Hitchings ne publie rien en 1940, et continue son va-et-vient institutionnel : de retour un temps au Huntington Memorial Hospital, il change à nouveau courant 1941 pour atterrir au département de Chimie Biologique de l'école médicale d'Harvard, et publie enfin les résultats de sa thèse dans une série de quatre articles rédigés dans l'année (dont deux co-écrits avec Fiske).[749] Il reprend et étend ses résultats, dans le but d'améliorer les procédés d'extraction, de séparation et de détermination des bases puriques dans les extraits biologiques, qui n'étaient toujours pas entièrement satisfaisants malgré des décennies d'expérimentations.[750] Nouveau changement dans l'année : Hitchings part à la Western Reserve University à Cleveland et participe à des travaux plus physiologiques, sans lien avec son parcours depuis quelques années.[751]

II. Les débuts à Burroughs Wellcome

En 1942, Hitchings obtient enfin un poste qui lui assure une certaine stabilité. Il est embauché aux Wellcome Research Laboratories (ci-après WRL), de la branche américaine de la firme Burroughs Wellcome (ci-après BW). L'origine de BW remonte au partenariat noué entre Silas Burroughs et Henry Wellcome à Londres en 1880. Elle se développe jusqu'à aboutir à une des compagnie pharmaceutiques anglaises les plus importantes avant la Seconde Guerre Mondiale. BW innove à la fois sur le front des méthodes de marketing et de production et avec l'établissement précoce dans l'industrie pharmaceutique de laboratoires de recherche. Les Wellcome Physiological Research Laboratories sont fondés en 1894 dans le but initial de développer les anti-toxines. Le physiologiste Henry Dale les intègre en 1904 et les dirige de 1906 à 1914. Les Wellcome Chemical Research Laboratories ouvrent en 1896, ainsi que les Wellcome Tropical Research Laboratories en 1902, au Soudan. BW se restructure en 1924 avec l'établissement de la Wellcome Foundation, qui comprend la firme

748 Y. Subbarow et L. Rane, « Pantothenic Acid as a Growth Factor for the Dochez NY5 Strain of Hemolytic Streptococcus », *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939): 1616.

749 G.H. Hitchings, « The Estimation of Guanine and Xanthine », *Journal of Biological Chemistry* 139 (1941): 843-54; G.H. Hitchings et C.H. Fiske, « The Determination of the Purines », *Journal of Biological Chemistry* 140 (1941): 491-99; G.H. Hitchings et C.H. Fiske, « The Estimation of Adenine », *Journal of Biological Chemistry* 141 (1941): 827-35; G.H. Hitchings, « The Estimation of Hypoxanthine », *Journal of Biological Chemistry* 143 (1942): 43-48.

750 Hitchings et Fiske, « The Determination of the Purines », 491.

751 G.H. Hitchings, M.A. Daus, et J.T. Wearn, « Chemical changes in the rabbit heart during hypertrophy », *American Journal of Physiology* 138, nº 3 (1943): 527-35.

anglaise originale ainsi que les branches internationales reconstituées en compagnies indépendantes. Parmi celles-ci, la branche américaine de BW, fondée à New York en 1906, devient Burroughs Wellcome (USA) Inc., acquiert une usine à Tuckahoe dans l'état de New York en 1925, et en 1928 ouvre un petit laboratoire de recherche, qu'Hitchings intègre à l'été 1942.[752]

Pour sa première publication à BW, Hitchings co-signe en 1943 une étude de pharmacologie avec Lowell Randall, sur l'oxydation de dérivés de la phényléthylamine par la tyrosinase.[753] Hitchings entame courant 1943 une collaboration avec Elvira A. Falco, du département de bactériologie de BW, qu'il convainc de faire venir dans le département de biochimie, dont il est alors l'unique membre (selon l'anecdote connue). Falco avait été embauchée en février 1943 par le directeur de la recherche Edwin J. de Beer,[754] et avait rapidement participé à un premier article sur une méthode de détermination de la pénicilline.[755] A l'été 1944, Falco et Hitchings envoient leur premier article en commun, revenant aux centres d'intérêt premiers de Hitchings, les bases azotées et leur détermination quantitative. Ils étudient le contenu en guanine de la peau d'une espèce de poisson, et évaluent la spécificité d'une méthode de détermination enzymatique (avec la guanase) pour distinguer la guanine de dérivés chimiques proches, en la comparant avec les méthodes développées par Hitchings.[756]

C'est avec l'article qui suit qu'on peut situer le point de départ (public) de ce qui deviendra le programme de recherche du groupe de Hitchings. Cet article, publié en septembre 1945 (le seul de l'année) dans *Science*, est un rapport de l'effet d'une centaine de pyrimidines sur la croissance de la bactérie *Lactobacillus casei.*[757] Les deux éléments clés du système de Hitchings sont alors en place : la synthèse systématique de dérivés de bases azotées, et l'évaluation de leur activité et de leur rôle métabolique sur le système microbiologique modèle *L. casei*.

Avant d'examiner l'article plus avant, un retour sur certains points évoqués dans le chapitre 2 est nécessaire. En début d'article, les auteurs indiquent que l'origine du travail est une étude

752 Church et Tansey, *Burroughs Wellcome and Company*; Church, *Burroughs Wellcome in the USA and the Wellcome Trust*.

753 L.O. Randall et G.H. Hitchings, « Effect of tyrosinase on phenethylamine derivatives », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 81, nº 1 (1944): 77-83.

754 Lettre, Edwin J. de Beer à Elvira A. Falco, 18 février 1943, EFBP.

755 M.B. Sherwood, E.A. Falco, et E.J. De Beer, « A rapid, quantitative method for the determination of penicillin », *Science* 99, nº 2569 (1944): 247-48.

756 G.H. Hitchings et E.A. Falco, « The identification of guanine in extracts of Girella nigricans. The specificity of guanase », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 30 (1944): 294-97.

757 G.H. Hitchings, E.A. Falco, et M.B. Sherwood, « The Effects of Pyrimidines on the Growth of Lactobacillus casei », *Science* 102, nº 2645 (1945): 251-52.

de la spécificité de la réponse de *L. casei* à l'acide folique, qui les a conduit à tester sur cet organisme les effets de diverses pyrimidines. Entre 1940 et 1945, de nombreux groupes de recherche gravitent autour de l'acide folique, qui constitue le front avancé dans la bataille pour l'identification (et pour certains la commercialisation) des vitamines hydrosolubles du groupe B. « L'acide folique » est dans cette période tout sauf une entité bien définie, et la confusion est à peu près totale dans l'entrecroisement des voies de recherche sur différents organismes expérimentaux, les volailles, les singes et différentes espèces de lactobacilles.[758] Comme nous l'avons vu, le groupe de Lederle parvient finalement à proposer une structure pour l'acide folique, publiée en 1946, et commercialise la vitamine.[759]

Il semble peu probable que BW USA ait souhaité se lancer tardivement dans la course à l'acide folique, face à l'avance prise par Merck, Lederle et d'autres. Un catalogue des articles issus des WRL permet de constater que très peu de travaux sur les vitamines et les bactéries ont été menés dans les années qui précèdent.[760] En 1940 et 1944 sont étudiés des tests biologiques (sur les rats) de détermination de la riboflavine et de la pyridoxine.[761] Fin 1941, un facteur de croissance supplémentaire pour *L. casei* est annoncé,[762] puis une amélioration du test de détection de l'acide pantothénique de Snell et Strong avec la même bactérie.[763] Enfin, Marion Sherwood co-signe en 1944 une petite étude sur la présence d'acide folique dans les cotons servant à boucher les tubes à essai. Cette étude est entreprise dans le cadre d'essais de l'acide folique sur *L. casei*, probablement le début du travail correspondant à la publication de l'année suivante.[764] Il n'y a donc pas de programme de recherche extensif sur les vitamines mené aux WRL. La bactérie *L. casei* a déjà été utilisée pour des essais standardisés, et Sherwood publie sur l'acide folique dans le cadre des recherches entamées avec Hitchings et Falco. Sherwood co-signera plusieurs articles avec le groupe de Hitchings

758 « Acide folique », mais aussi facteurs U, R, S, M, vitamine Bc, B10, B11, *norite eluate factor*, *L. casei factor,* SLR factor, *guinea pig factor* 1. Pour un aperçu historique, voir : W. H. Peterson, « History of the Folic Acid Factors », *Annals of the New York Academy of Sciences* 48, nº 5 (1946): 257-60; W. H. Peterson, « The Folic Acid Story—Reminiscences », *Nutrition Reviews* 12, nº 8 (1954): 225-27.

759 Sur l'histoire de la supplémentation en acide folique au cours des grossesses, voir : Salim Al-Gailani, « Making birth defects 'preventable': Pre-conceptional vitamin supplements and the politics of risk reduction », *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 47 (2014): 278-89.

760 Wellcome Research Laboratories. *Scientific papers published from 1930 to 1968*. Tuckahoe, NY, Burroughs Wellcome & Co., 1969. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, ZQV 4 W447s 1930-68].

761 M.F. Clarke, M. Lechycka, et C.A. Cook, « The Biological Assay of Riboflavin: Two Figures », *Journal of Nutrition* 20, nº 2 (1940): 133-44; M.F. Clarke et M. Lechycka, « The Biological Assay of Pyridoxine (Vitamin B6): Two Figures », *Journal of Nutrition* 25, nº 6 (1943): 571-84.

762 M.F. Clarke, M. Lechycka, et A.E. Light, « A Supplementary Growth Factor for Lactobacillus casei », *Journal of Biological Chemistry* 142, nº 2 (1942): 957-58.

763 A.E. Light et M.F. Clarke, « Studies Relating to the Use of Lactobacillus casei in Microbiological Assays », *Journal of Biological Chemistry* 147, nº 3 (1943): 739-47.

764 M.B. Sherwood et E.D. Singer, « Folic Acid in Cotton », *Journal of Biological Chemistry* 155, nº 1 (1944): 361-62.

jusqu'en 1951.

Hitchings avait un temps travaillé avec SubbaRow sur la recherche des vitamines. Il est donc possible qu'il ait souhaité revenir sur le sujet. Mais comme il l'a explicité lui-même plus tard, la grande liberté de recherche dont il disposait à son arrivée à BW lui a surtout permis de poursuivre son intérêt pour les bases puriques et pyrimidiques, maintes fois repoussé pendant une décennie de séjours temporaires dans diverses institutions. Plusieurs études récentes ont alors montré un lien entre les besoins en acide folique et en certaines bases azotées chez les lactobacilles (voir plus bas). En prenant en compte ses travaux sur les vitamines avec SubbaRow, et surtout son expertise des bases azotées, il est probable qu'Hitchings ait vu dans ces recherches sur l'acide folique un problème intéressant et auquel il pourrait contribuer.

Il indique dans tous ses articles rétrospectifs qu'il entreprend dès son arrivée à BW un programme de recherche sur les antimétabolites des précurseurs des acides nucléiques. Il est difficile d'établir exactement les détails de la mise en place de ce programme. Les premières publications de Hitchings suggèrent une sorte de flottement en 1942 et 1943. Un premier brevet, déposé fin 1943, indique qu'il travaillait sur les pyrimidines.[765] L'hypothèse la plus probable est qu'il ait entretenu dès son arrivée l'idée de travailler sur les bases azotées, mais que la mise en place concrète d'un programme de recherche et d'un système expérimental s'est faite progressivement de mi-1942 à 1944.

Hitchings n'a pas de formation en biochimie bactérienne ou bactériologie. C'est son association avec Elvira Falco qui lui donne la possibilité concrète de travailler avec un système microbien. Falco, née en 1918, étudie la chimie et la bactériologie à Cornell, où elle reçoit une licence en 1939 et une maîtrise en 1941. Elle trouve difficilement un emploi de gestionnaire d'un laboratoire de clinique à l'Université du Maryland. Elle travaille ensuite brièvement comme chimiste à la Davison Chemical Company avant d'intégrer BW comme assistante de Marion Sherwood. Falco quitte BW en 1956, devient consultante pour fournir un service aux chimistes dans la recherche de réactifs durs à se procurer, et en 1959 rejoint le Sloan-Kettering Institute. Elle y gère de 1959 à 1967 la base de données des produits chimiques, acquis de sources variées pour être testés comme agents anticancéreux, puis reprend la recherche, en particulier sur la synthèse de nucléosides anticancéreux.[766]

À Cornell, Falco réalise en Master un mémoire de recherche sous la direction de James Morgan Sherman (1890 – 1956). Sherman était une autorité de la bactériologie américaine,

765 G.H. Hitchings, Preparation of dihydroxanthopterin and xanthopterin, US Patent 2,437,853, déposé le 1er décembre 1943, et délivré le 16 mars 1948.

766 « Biography : Elvira Falco Bass », date inconnue (années 1980 ou 1990), EFBP ; « Curriculum Vitae, » 1er septembre 1973, EFBP.

formé à l'Université du Wisconsin, à la tête du Department of Dairy Industry de Cornell depuis 1923, et qui y avait monté dans les années 1930 un Laboratoire de Bactériologie pour mener des recherches plus fondamentales.[767] Le mémoire de Falco est dédié à l'étude du pouvoir rotatoire de l'acide lactique formé par deux espèces proches, *Lactobacillus bulgaricus* et *L. acidophilus*.[768] Elle acquiert donc une expertise significative sur ces bactéries au moment où elles prennent de l'importance dans les recherches sur les vitamines et la nutrition (chapitre 2).

Revenons maintenant à l'article de 1945.[769] Les auteurs écrivent en ouverture que des recherches sur la réponse de *Lactobacillus casei* à l'acide folique les ont conduit à étudier les effets sur cet organisme de diverses pyrimidines. Il citent Jacob L. Stokes, de l'équipe de Merck qui travaillait sur l'acide folique. Stokes a montré l'année précédente que *L. casei*, en étant cultivé dans un milieu déficient en acide folique, peut utiliser pour croître la thymine à la place de l'acide folique.[770] La production d'acide lactique (donc la croissance) ne dépasse alors pas la moitié environ du niveau avec l'acide folique.[771] Le travail de Stokes prenait racine dans les recherches de Snell et ses collègues sur les lactobacilles (chapitre 2), et la première démonstration de la nécessité d'une base azotée comme facteur limitant de la croissance d'une bactérie était le fait de Richardson, de l'équipe de Fildes (chapitre 1).[772]

Hitchings, Falco et Sherwood sont les premiers à étudier des dérivés de bases azotées, ici de pyrimidines (partant de l'observation de Stokes sur la thymine) à cette échelle, et de loin, avec l'essai systématique d'une centaine de dérivés. Ils cherchent à évaluer « the effect of each substance, not only as a possible stimulator of growth, but also as a possible inhibitor of

767 C.F. Niven, C.S. Pederson, et H.W. Seeley, « James Morgan Sherman 1890–1956 », *Journal of Bacteriology* 73, nº 2 (1957): 145-47; « History of the Department | Department of Microbiology », https://micro.cornell.edu/about/history.

768 Elvira Falco, « The Optical Rotation of Lactic Acid Produced by Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus bulgaricus » (M.Sc. thesis, Cornell University, 1940).

769 Hitchings, Falco, et Sherwood, « The Effects of Pyrimidines on the Growth of Lactobacillus casei ».

770 Le phénomène d'un organisme qui requiert une vitamine mais peut croître en son absence dans d'autres conditions, et ce sans la synthétiser, était intrigant : E.E. Snell, « Growth Factors for Microorganisms », *Annual Review of Biochemistry* 15 (1946): 391.

771 J.L. Stokes, « Substitution of thymine for "folic acid" in the nutrition of lactic acid bacteria », *Journal of Bacteriology* 48, nº 2 (1944): 201-9.

772 E.E. Snell et H.K. Mitchell, « Purine and Pyrimidine Bases as Growth Substances for Lactic Acid Bacteria », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 27, nº 1 (1941): 1; Hubert S. Loring, « The Biochemistry of the Nucleic Acids, Purines, and Pyrimidines », *Annual Review of Biochemistry* 13 (1944): 309; Richardson, « The Nutrition of Staphylococcus Aureus. Necessity for Uracil in Anaerobic Growth ».

the growth elicited with thymine or folic acid as nutrilite. »[773] Sur tous les composés testés, une vingtaine entraînent une stimulation ou une inhibition. Les auteurs suggèrent les mécanismes par lesquels les modifications structurales modifient l'activité. Par exemple, l'introduction d'un groupement en position 6 de la molécule de thymine abolit son activité, mais l'introduction d'un groupe hydroxy ou aminé à la place du méthyle en position 5 aboutit à des composés franchement inhibiteurs de croissance. Ils notent alors : « Growth can be restored by increasing the concentration of either thymine or folic acid. It is reasonable to suppose, therefore, that these substances exert their action by the displacement of thymine from active centers or structural elements and suggest the possibility of a metabolic function of the methyl group which can not be performed by the hydroxy or amino group. »[774]

On retrouve ainsi le cœur de la théorie des antimétabolites, l'inhibition compétitive par proximité structurale, mais aucune mention de Woods ou Fildes n'est faite directement. En conclusion, Hitchings et ses collègues s'opposent à l'interprétation de Stokes selon laquelle l'acide folique est une coenzyme impliquée à très faible dose dans la synthèse de la thymine. Certains des composés présentent un effet inhibiteur en présence de thymine, mais aucun effet en présence d'acide folique, ce qui suggère que la croissance de *L. casei* ne dépend pas d'une synthèse intermédiaire de thymine liée à l'acide folique.

Bien que cette publication apparaisse rétrospectivement comme le point d'origine du programme de Hitchings sur les antimétabolites, il communique et publie en parallèle avec Falco sur des études de nutrition traditionnelles, éloignées du *screening* systématique et standardisé de composés de synthèse. Ils sont à la recherche d'un facteur nutritionnel inconnu qui rendrait les souris plus susceptibles à une infection pneumococcique, et suggère qu'un régime pour les souris à base de pain blanc est plus favorable que le pain complet.[775] Ceci montre que le programme sur les antimétabolites n'était pas la seule voie de recherche poursuivie par Hitchings.

A cette période, Hitchings dispose déjà d'une seconde assistante, en la personne de Gertrude Elion. Des changements dans la direction de la recherche sur place et à la Wellcome

773 Hitchings, Falco, et Sherwood, « The Effects of Pyrimidines on the Growth of Lactobacillus casei », 251.

774 Ibid., 252.

775 G.H. Hitchings et E.A. Falco, « Effect of Nutrition on Susceptibility of Mice to Pneumococcal Infection », *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 61, nº 1 (1946): 54-57; G.H. Hitchings et E.A. Falco, « Effects of Whole-Wheat and White Bread Diets on Susceptibility of Mice to Pneumococcal Infection », *Science* 104, nº 2711 (1946): 568-69; G.H. Hitchings et E.A. Falco, « The Occurrence and Isolation of the Pneumonia-Susceptibility Factor », *Federation Proceedings* 6, nº 1 (1947): 261-62.

Foundation lui ont été favorables et ont permis cette embauche.[776] Née en 1918 à New York, Gertrude Elion étudie la chimie au Hunter College à partir de 1933. La Dépression l'empêche d'obtenir une bourse universitaire. Les emplois sont rares, et largement inaccessibles aux femmes (comme le rapporte Falco à la même période). Elle rencontre un chimiste à la recherche d'un assistant de laboratoire, et commence à travailler avec lui, sans salaire au début, pendant un an et demi. Avec ses économies, Elion entre à la New York University en 1939 pour étudier la chimie, obtient son Master en 1941 tout en travaillant comme enseignante en parallèle. L'entrée en guerre des États-Unis crée un appel d'air pour les femmes qui obtiennent des opportunités pour des postes en temps normal inaccessibles. Elion travaille un an et demi en contrôle qualité pour une grande firme alimentaire, dans des conditions personnelles très dures après le décès de son fiancé, puis change pour Johnson & Johnson, et 6 mois plus tard est embauchée par Hitchings à BW, en juin 1944. Elle suit un cursus de doctorat au Brooklyn Polytechnic Institute en cours du soir, mais au bout de plusieurs année est informée qu'elle ne peut plus continuer à temps partiel. Elle abandonne finalement le doctorat et reste à BW.[777]

Le premier article de Gertrude Elion à BW est une étude technique sur le spectre d'absorption des mono- et dithiouraciles.[778,779] Le groupe acquiert dans l'année un nouveau spectromètre qui facilite grandement la détermination des composés synthétisés.[780,781] En 1947, Elion continue sur les composés soufrés, avec la mise au point d'une réaction de thionation (remplacement d'un oxygène par un soufre) directe de pyrimidines.[782] Elle

776 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », 2.

777 M.E. Avery, « Gertrude Belle Elion. 23 January 1918 -- 21 February 1999 », *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 54 (2008): 161-68; Marguerite Holloway, « The Satisfaction of Delayed Gratification », *Scientific American*, octobre 1991, 40-44; « Gertrude B. Elion - Biographical »; Elion, « The Quest for a Cure »; « Gertrude Elion Interview -- Academy of Achievement ».

778 G.B. Elion, W.S. Ide, et G.H. Hitchings, « The Ultraviolet Absorption Spectra of Thiouracils », *Journal of the American Chemical Society* 68, nº 11 (1946): 2137-40.

779 J'utilise indifféremment les préfixes « thio » ou « mercapto », les deux étant présents dans les articles étudiés.

780 « Our first Beckman DU Spectrophotometer, obtained in 1946, was cause for great celebration. » Elion, « The Quest for a Cure », 6. Ainsi, quelques années après la publication des résultats de la thèse d'Hitchings, les méthodes qu'il a élaborées pour la détermination des purines sont supplantées par la spectrométrie.

781 Sur l'instrumentation dans l'industrie pharmaceutique après la Seconde Guerre, voir : Viviane Quirke, « The Material Culture of British Pharmaceutical Laboratories in the Golden Age of Drug Discovery », *International Journal for the History of Engineering & Technology* 79, nº 1 (2009): 135-54;. Sur l'instrumentation de manière générale en chimie organique : Peter J.T. Morris et Anthony S. Travis, « The role of physical instrumentation in structural organic chemistry », in *Companion to Science in the Twentieth Century*, éd. par John Krige et Dominique Pestre (London: Routledge, 2003), 715-39. Sur la spectroscopie : Doris T. Zallen, « The Rockefeller Foundation and Spectroscopy Research: The Programs at Chicago and Utrecht », *Journal of the History of Biology* 25, nº 1 (1992): 67-89.

782 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « The Direct Thiation of Uracils », *Journal of the American Chemical Society* 69, nº 9 (1947): 2138-39.

s'occupe également de la synthèse de ptéridines, dont la xanthoptérine, un composé pour la préparation duquel elle avait déposé un brevet dès 1945 faisant suite à celui de Hitchings.[783]

En 1948, Hitchings, Elion, Falco et Henry VanderWerff (un nouveau membre du groupe qui s'occupe des test microbiologiques de routine), publient à nouveau sur *L. casei* et les inhibiteurs.[784] Ils étudient la croissance de la bactérie en présence d'acide folique et/ou d'adénine, en ajoutant des concentrations croissantes de deux inhibiteurs (séparément). Le but de leur étude est de montrer que l'action d'un inhibiteur varie beaucoup en fonction des conditions, et qu'il est impossible d'en tirer une conclusion simple sur leurs effets sur tel ou tel composé du métabolisme normal. Ils concluent ainsi par un appel à la prudence : « In view of the multiplicity of effects which these studies reveal, we feel that a certain amount of restraint in interpretation is called for. To regard any of these compounds as exhibiting a simple metabolite-antimetabolite relationship for a single enzyme system is a simplification which becomes acceptable only when other effects have been ruled out. »[785]

Un mois plus tard, ils poursuivent sur la même voie en critiquant fermement William Shive (chapitre 2), qui développe alors une méthode appelée *inhibition analysis*, dont le but est d'utiliser les antimétabolites pour élucider les réactions métaboliques. Hitchings, Elion et VanderWerff écrivent alors : « They have assumed that any substance which restores growth to a bacterial culture which is inhibited by an antimetabolite can thus be identified as a normal metabolic product. »[786] Expliquant que les études systématiques réalisées à BW sur *Lactobacillus casei* ont fait ressortir de nombreux cas qui n'entrent pas en accord avec cette théorie, ils concluent sèchement : « This illustrates the type of fallacy which may result from a too facile interpretation of metabolite-antimetabolite studies. [...] Every substance which relieves an inhibition of a microorganism […] [cannot] be assumed to be a product, or substrate, of normal metabolism. »[787]

Entre mi-1948 et mi-1949, des avancées dans les synthèses chimiques posent les bases de développements futurs. Hitchings et Elion reviennent à leurs investigations sur la chimie des ptéridines, en proposant une nouvelle méthode de synthèse de la xanthoptérine pour éliminer

783 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « The Synthesis of Some New Pteridines », *Journal of the American Chemical Society* 69, nº 10 (1947): 2553-55; Hitchings, Preparation of dihydroxanthopterin and xanthopterin; G.H. Hitchings et G.B. Elion, Preparation of xanthopterin, US Patent 2,440,221, déposé le 9 mai 1945, et délivré le 20 avril 1948.

784 G.H. Hitchings et al., « Pyrimidine derivatives as antagonists of pteroylglutamic acid », *Journal of Biological Chemistry* 174, nº 2 (1948): 765-66.

785 Ibid., 766.

786 G.H. Hitchings, G.B. Elion, et H. VanderWerff, « The Limitations of Inhibition Analysis », *Journal of Biological Chemistry* 174 (1948): 1037.

787 Ibid., 1038.

les impuretés faussant l'estimation de son activité biologique,[788] et en identifiant un isomère de cette molécule.[789] En cherchant de nouvelles méthodes pour opérer la fermeture du cycle pyrazine des ptéridines, ils identifient un nouveau type de pyrimidines condensées.[790] Le groupe s'est enrichi en 1947 d'un chercheur supplémentaire, Peter B. Russell, qui vient du laboratoire d'Alexander Todd à Cambridge et apporte « not only competence in organic chemistry but a sense of the workings of medicinal chemistry as well. »[791] Avec E. Falco, le quatuor identifie ensuite une nouvelle voie de synthèse permettant, en partant de la 2,4-thiolpyrimidine, facile à obtenir à partir d'uracile, d'aboutir à un certain nombre de composés bien plus facilement qu'auparavant, dont les diaminopyrimidines qui auront une grande importance dans les années qui suivent.[792] Des intermédiaires utiles pour leur obtention sont également identifiés.[793] Enfin, Hitchings, Elion et Russell terminent cette série d'articles en revenant à nouveau sur les ptéridines.[794]

L'année 1949 marque un premier aboutissement public du groupe de Hitchings, où apparaît l'objectif de fond présent derrière ces études sur les analogues de bases azotées : la découverte de nouveaux médicaments. L'équipe publie trois articles rapportant l'évaluation de certains composés dans des tests sur les virus,[795] le paludisme[796] et le cancer.[797] Les résultats sont dans chaque cas obtenus avec la collaboration de chercheurs extérieurs. Les études sur le virus de la vaccine, réalisées avec Randall L. Thompson, se poursuivent quelques années avant d'être abandonnées. Gertrude Elion reviendra plus tard en fanfare sur

788 G.B. Elion, A.E. Light, et G.H. Hitchings, « The Preparation of Xanthopterin », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 741.

789 G.H. Hitchings et G.B. Elion, « Isomeric Dihydroxanthopterins », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 467-73.

790 P.B. Russell, G.B. Elion, et G.H. Hitchings, « A New Condensed Pyrimidine System - some p-Oxazino[2,3-d]pyrimidines », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 474-78.

791 « George H. Hitchings - Biographical ».

792 P.B. Russell et al., « A Synthesis of 4-Amino-2-thiolpyrimidines », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 7 (1949): 2279-82; G.H. Hitchings et al., « A New Synthesis of Cytosine and 5-Methylcytosine », *Journal of Biological Chemistry* 177, nº 1 (1949): 357-60; E.A. Falco, G.H. Hitchings, et P.B. Russell, « The Reaction of Diazonium Salts with some 2-thiouracils », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 1 (1949): 362-63.

793 G.H. Hitchings et P.B. Russell, « The Preparation and Reactions of 4-Amino-2-(carboxy-methylthio)pyrimidines », *Journal of the Chemical Society*, 1949, 2454-56.

794 P.B. Russell et al., « The Synthesis of Pterorhodin (Rhodopterin) », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 10 (1949): 3412-16; G.B. Elion, G.H. Hitchings, et P.B. Russell, « The Formation of 6-Hydroxy- and 7-Hydroxypteridines from 4,5-Diaminopyrimidines and alpha-Ketoacids And Esters », *Journal of the American Chemical Society* 72, nº 1 (1950): 78-81.

795 Thompson, R.L. et al., « The Effects of Antagonists on the Multiplication of Vaccinia Virus in Vitro », *Science* 110, nº 2861 (1949): 454.

796 E.A. Falco et al., « Antimalarials as Antagonists of Purines and Pteroylglutamic Acid », *Nature* 164, nº 4159 (1949): 107-8.

797 J.H. Burchenal et al., « Preliminary Studies on the Effect of 2,6-Diaminopurine on Transplanted Mouse Leukemia », *Cancer* 2, nº 1 (1949): 119-20.

les virus avec la mise sur le marché en 1981 de l'aciclovir (Zovirax), une avancée médicale importante et un médicament *blockbuster* pour BW.[798] Sur le paludisme, Hitchings entame une collaboration avec les chercheurs de BW en Angleterre, qui réalisent le *screening* de centaines de pyrimidines synthétisées par Falco (Elion s'occupait de son côté des purines). Cette piste aboutit à la commercialisation en 1952 du premier médicament issu du groupe de Hitchings, l'antipaludéen Daraprim.[799]

Dans les pages qui suivent, j'aborde seulement le troisième point, la collaboration avec le Sloan-Kettering Institute (ci-après SK) dans le cadre de la recherche de chimiothérapies contre le cancer. C'est en effet dans ce domaine que la théorie des antimétabolites a généré l'attrait et l'écho les plus immédiats, en amont dans l'exploitation des composés synthétisés par le groupe de Hitchings dans le programme de *screening* du SK, et en aval avec la mise sur le marché en 1953 de la 6-mercaptopurine (ci-après 6-MP) dans le traitement des leucémies aiguës, qui représente le succès public le plus en vue des antimétabolites dans les années 1950. Le destin clinique de la 6-MP dans les années qui suivent n'est pas abordé, car il nécessiterait une inclusion dans une histoire plus générale des chimiothérapies. La 6-MP permet d'augmenter la survie dans les leucémies infantiles aiguës de quelques mois supplémentaires, parfois de quelques années. Elle est un pilier du développement des chimiothérapies combinées, avec des avancées considérables dans la leucémie à partir du milieu des années 1960. La 6-MP n'a donc pas la même aura sociale que les *wonder drugs* des années précédentes, sulfamides, pénicilline et streptomycine en tête. Elle incarne cependant l'espoir d'une approche rationnelle de la chimiothérapie du cancer.

798 Sur ce point, voir les contributions dans : Nicolas Postel-Vinay, éd., *Virus herpès et pensée médicale: de l'empirisme au prix Nobel* (Paris: Imothep / Maloine, 1997). Cette ouvrage contient également une traduction française de la conférence donnée par Elion à la réception de son prix Nobel ainsi qu'un entretien avec la chercheuse.

799 Pour un court aperçu historique sur le Daraprim, voir : Leonard Goodwin, « Malaria - The Daraprim Story », in *Design and Achievements in Chemotherapy: A symposium in honor of George H. Hitchings* (Research Triangle Park, NC: Science & Medicine Publishing, 1976), 7-11. Sur le programme de recherche d'antipaludéens pendant la Seconde Guerre, voir : Slater, *War and Disease*.

III. Antimétabolites, acides nucléiques et cancer

1. Première piste et financement

Au tournant de la Seconde Guerre Mondiale, la recherche contre le cancer aux États-Unis se développe rapidement, avec une augmentation exponentielle des fonds publics et philanthropiques qui y sont dédiés. Avec la création du National Cancer Institute en 1937, le Sloan-Kettering Institute de New York est un des centres essentiels de cette transformation. Il est fondé en 1945, au sein du Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases de Manhattan, dont Cornelius P. Rhoads était le directeur depuis 1939. Rhoads obtient un soutien financier massif des industriels Alfred Sloan et Charles Kettering, qui partagent sa vision d'une approche massive, directe et rationalisée de la recherche sur le cancer. Le SK met en place le plus important programme de *screening* de l'époque à la recherche de substances actives contre le cancer, grâce à la mise en place de collaborations avec industries, hôpitaux et universités. Le groupe de Hitchings vient occuper une place particulière dans ce programme.[800]

En janvier 1949 paraît dans la récente revue *Cancer*, de l'American Cancer Society, une évaluation du potentiel antitumoral d'un des produits synthétisés à BW sur un modèle murin de leucémie.[801] L'étude est signée d'Hitchings et Elion et de chercheurs du SK. Ce produit, la

800 Robert F. Bud, « Strategy in American Cancer Research after World War II: A Case Study », *Social Studies of Science* 8, no 4 (1978): 425-59. Plusieurs historiens se sont penchés sur l'histoire du cancer dans le cadre des transformations de la biomédecine. Pour la période 1940-1960 en particulier, en plus de l'article de Bud, voir : Peter Keating et Alberto Cambrosio, *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice* (Chicago: University of Chicago Press, 2012), chap. 1-2; Peter Keating et Alberto Cambrosio, « From Screening to Clinical Research: The Cure of Leukemia and the Early Development of the Cooperative Oncology Groups, 1955-1966 », *Bulletin of the History of Medicine* 76, no 2 (2002): 299-334; Ilana Löwy, *Cancer de chercheur, cancer de cliniciens. Trajectoire d'une innovation thérapeutique* (Paris: Editions des Archives Contemporaines, 2002), chap. 1; Ilana Löwy, « "Nothing More to Be Done": Palliative Care Versus Experimental Therapy in Advanced Cancer », Science in Context 8, no 1 (1995): 209-29; Jean-Paul Gaudillière, *Inventer la biomédecine: la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, 1945-1965* (Paris: La Découverte, 2002), 89-93. Pour une analyse stimulante des transformations transnationales des traitements du cancer, voir : John V. Pickstone, « Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth Century », in *Cancer in the Twentieth Century*, éd. par David Cantor (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008). Pour des aperçus utiles de la découverte des médicaments anticancéreux, voir : François Chast, *Histoire contemporaine des médicaments* (Paris: La Découverte, 2002), 268-96; Miles Weatherall, *In Search of a Cure: A History of Pharmaceutical Discovery* (Oxford: Oxford University Press, 1990), 209-32.

801 Jean-Paul Gaudillière, « Produire et utiliser les souris inbred : complexe biomédical, cancer et obésité aux États-Unis d'Amérique après 1945 », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, éd. par Gabriel Gachelin (Paris: Presses Universitaires de France, 2006), 163-80; Jean-Paul Gaudillière, « Making Mice and other Devices: The Dynamics of Instrumentation in American Biomedical Research (1930–1960) », in *Instrumentation Between Science, State and Industry*, éd. par B. Joerges et T. Shinn (Springer, 2000), 175–196; Gaudillière, Jean-Paul, « Circulating mice and viruses: The Jackson Memorial Laboratory, the National Cancer Institute, and the genetics of breast cancer », in *The Practices of Human Genetics*, éd. par Michael Fortun et Everett Mendelsohn (Dordrecht: Kluwer, 1998), 89-124; Ilana Löwy

2,6-diaminopurine (ci-après DAP), avait passé une première phase de test, « during the screening against mouse leukemia of a large number of compounds somewhat related in structure to pteroylglutamic acid. »[802] L'étude de son activité est réalisée sur 300 souris porteuses de la souche AK 4 de leucémie lymphoïde aiguë : 100 souris témoins, 40 traitées avec la moutarde azotée standard, 60 avec l'antifolate le plus actif à ce jour, et 100 pour la molécule évaluée. La DAP prolonge la survie des souris de deux tiers par rapport aux contrôles, est nettement plus efficace que la moutarde et équivalente à l'antifolate, ceci à la dose maximale tolérée. À la moitié de cette dose, elle est sans effet. Comme il s'agit d'une molécule d'un type dont l'activité antitumorale n'avait jamais été observée, les auteurs appellent évidemment à de plus amples recherches sur les dérivés de purines. L'analyse clinique de la DAP sur quelques cas n'est pas très concluante : quand elle a été utilisée seule, au prix d'effets indésirables considérables, il n'a pas été possible de déterminer avec certitude si les améliorations chez les patients étaient vraiment dues au médicament. Néanmoins, certains signes positifs, en particulier une rémission spectaculaire, stimulent l'espoir des chercheurs d'être sur la piste de composés novateurs et efficaces.[803]

La DAP fait partie des premiers composés synthétiques envoyés par le groupe de Hitchings au programme de *screening* du SK. Dans l'année 1948, Hitchings et Rhoads se rapprochent, probablement à l'initiative du second, pour discuter d'un partenariat. Rhoads est particulièrement enthousiasmé par l'approche de Hitchings, et propose un arrangement comportant un soutien financier à BW, directement par le SK ou par le biais de la Fondation Kettering.[804] « This rather unusual circumstance resulted from Rhoads' realization that our compounds were of special interest, both intrinsically and because they were accompanied by a package of biological information. »[805] Le financement se fait finalement par le biais de

---

et Jean-Paul Gaudillière, éd., « Disciplining cancer: Mice and the practice of genetic purity », in *The Invisible Industrialist: Manufactures and the Production of Scientific Knowledge* (London: Macmillan, 1998), 209-49; Jean-Paul Gaudillière, « Le cancer entre infection et hérédité: gènes, virus et souris au National Cancer Institute (1937-1977) », *Revue d'histoire des sciences* 47, nº 1 (1994): 57–90; Karen Rader, *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955* (Princeton: Princeton University Press, 2004).

802 Burchenal et al., « Preliminary Studies on the Effect of 2,6-Diaminopurine on Transplanted Mouse Leukemia », 119.

803 J.H. Burchenal et al., « The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease. With special reference to acute leukemia », *Cancer* 4, nº 3 (1951): 549-69.

804 Cet arrangement est contenu dans une correspondance entre Rhoads et Joseph C. Aub, médecin au Massachussets General Hospital. Le premier l'a communiqué au second dans le cadre d'une mésentente à propos d'expérimentations sur une molécule non identifiée (probablement la 8-azaguanine, car Aub parle de répéter une expérience de Kidder [voir plus bas]). Lettre, Cornelius P. Rhoads a Joseph C. Aub, 16 mai 1949 ; lettre, Aub à Rhoads, 18 mai 1949 ; lettre, President and General Manager, Burroughs Wellcome, à C.P. Rhoads, 4 octobre 1948, JAP, boîte 2, dossier 2. Toutes les informations et citations du paragraphe qui suit sont tirées de l'arrangement écrit entre BW et SK contenu dans la dernière lettre citée ici.

805 « George H. Hitchings - Biographical ».

la Fondation, Rhoads persuadant Charles Kettering de l'intérêt de ce soutien. Le montant discuté est de 50 000 $ sur deux ans, payables en deux fois en octobre 1948 et octobre 1949.[806] L'essentiel du montant est destiné à couvrir les salaires d'assistants pour Hitchings. BW s'engage à fournir les analogues « as they become available ». Bien que le conseil légal du SK ait indiqué qu'il n'était pas désirable que les chercheurs de l'institut déposent des brevets, BW demande tout de même qu'ils soient incités à en déposer sur toute invention qui aurait trait aux produits synthétisés par BW, à confier la gestion de ces brevets à une fondation sous contrat avec le SK, et à ce que BW puisse en obtenir des licences sans payer de royalties. Un échange mutuel d'informations est conclu – BW sur les composés synthétisés, le SK sur leur évaluation – et BW ajoute : « We expect that you will cooperate with us in securing from Governmental authorities the necessary releases for the commercial distribution of such of the chemotherapeutic agents produced by us ». Des arrangements de confidentialité pour les deux parties sont établis. Le SK ne doit notamment pas effectuer d'arrangement avec une tierce partie sur les mêmes composés que ceux synthétisés par BW. En échange, la firme pharmaceutique s'engage à fournir tous leurs produits disponibles à la vente (même ceux qui ne sont pas concernés par l'accord) à prix de gros au Memorial Hospital.

L'accord avec le SK stimule fortement la croissance du groupe, qui monte progressivement à une quinzaine de personnes.[807] L'arrangement est aussi particulièrement bienvenu, puisqu'il survient pendant une période de restructuration de BW USA Inc., entre 1947 et 1950, pendant laquelle la firme licencie un nombre substantiel d'employés.[808] La durée de l'accord, qui se prolonge jusqu'en 1957 et s'élève alors à 75 000 $,[809] permet au groupe de supporter une autre période de turbulences dans les années 1950.[810] Il serait tout à fait erroné d'imaginer, à l'aune des succès futurs de l'approche novatrice promue par Hitchings, que son groupe était à l'abri du danger des réorganisations industrielles.[811] Pour Roy Church, le

806 A comparer aux 1,553 millions de dollars de budget de recherche du SK pour l'année 1949-1950 et aux 1,605 millions reçus simultanément par l'institut en dons et bourses (1,805 et 2,133 millions respectivement l'année suivante). Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, *Biennial Report, July 1, 1949 – June 30, 1951*, p.36. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, W1 SL577]. Le budget de recherche du Memorial Hospital était de 200 000 dollars juste avant l'établissement du SK, le budget de la première année d'opération du SK était de 500 000, multiplié par 5 à 2,5 millions en 1953. Sloan-Kettering Institute for Cancer Research. *Progress report N°6*, mai 1953, p.4. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, W1 SL581]

807 « George H. Hitchings - Biographical ».

808 Church et Tansey, *Burroughs Wellcome and Company*, 46.

809 Church, *Burroughs Wellcome in the USA and the Wellcome Trust*, 107.

810 Hitchings, « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications », 6.

811 Le premier médicament issu du programme de Hitchings à générer un certain profit pour BW est l'allopurinol (Zyloprim / Zyloric) pour le traitement de la goutte dans les années 1960. Quelques années plus tard la combinaison antibactérienne à spectre large entre le triméthoprime et le sulfaméthoxazole (aussi appelée co-trimoxazole), commercialisée sous le nom de Septra ou Bactrim génère un revenu bien

financement de Kettering « was crucial in bridging the gap between the financially difficult postwar years and the revenue and profit generating Empirin years between 1957 and 1970 »[812] Le financement d'un laboratoire pharmaceutique industriel par une fondation philanthropique était d'après Hitchings un fait unique.[813]

2. Biochimie des acides nucléiques et quête de médicaments

Il existe une certaine confusion autour de la synthèse de la DAP. Dans un article du numéro de décembre 1948 du *Journal of Biological Chemistry,* Gene M. Brown et Aaron Bendich annoncent avoir synthétisé la DAP.[814] Brown et Bendich sont chercheurs au SK depuis son ouverture, le premier étant à la tête de la Division of Protein Chemistry et le second un de ses assistants.[815] Ils incorporent à la molécule un isotope de l'azote et montrent en l'intégrant dans l'alimentation des rats qu'elle agit comme un précurseur de la guanine des acides nucléiques.[816] Ils constatent avec intérêt que le composé « evinces *apparent* 'antipurine-metabolite' behavior under certain conditions ».[817,818]

A la manière dont ils présentent une purine qui n'a « pas été détectée dans la nature », il semble que les auteurs revendiquent la priorité de sa synthèse. L'article a été reçu le 15 octobre 1948, mais l'équipe de BW avait déjà présenté la molécule dans l'étude reçue par le *JBC* le 17 avril 1948.[819] En réalité, Bendich et Brown avaient rapporté sa synthèse dans un article reçu le 9 avril par le *Journal of the American Chemical Society*.[820] Il est probable que le composé avait été synthétisé avant à BW, et selon Elion la synthèse avait été décrite dans la littérature allemande au début du siècle.[821] Quoi qu'il en soit, les travaux de Brown et

---

plus important, suivi par l'aciclovir.

812 Church, *Burroughs Wellcome in the USA and the Wellcome Trust*, 111.

813 Hitchings, « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications », 6.

814 A. Bendich et G.B. Brown, « 2,6-diaminopurine, a precursor of nucleic acid guanine », *Journal of Biological Chemistry* 176, nº 3 (1948): 1471-72.

815 *The weeds and the grass, an analogy. Research for the conquest of cancer. Report of the Sloan-Kettering Institute for cancer research.* Memorial Hospital Center for Cancer and Allied Diseases, New York, NY, 1948. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, QZ 200 S634w 1948]

816 Dans l'après-guerre, suite au projet Manhattan, les radioisotopes deviennent largement disponibles et révolutionnent l'étude du métabolisme. Pour l'ouvrage de référence sur le sujet : Angela N.H. Creager, *Life Atomic: A History of Radioisotopes in Science and Medicine* (Chicago: University of Chicago Press, 2013).

817 Bendich et Brown, « 2,6-diaminopurine, a precursor of nucleic acid guanine », 1472.

818 Les auteurs soulignent « apparent », suivant ainsi les recommandations de prudence de Hitchings et ses collègues (ils citent l'article où ces derniers appellent à la retenue sur l'interprétation des antimétabolites).

819 Hitchings et al., « Pyrimidine derivatives as antagonists of pteroylglutamic acid ».

820 A. Bendich, J.F. Tinker, et G.B. Brown, « A Synthesis of Isoguanine Labeled with Isotopic Nitrogen », *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 9 (1948): 3109-13.

821 Elion, « The Quest for a Cure », 6.

Bendich permettent d'aborder un point essentiel dans la reconstruction historique des recherches à BW, à savoir l'état de la recherche sur la biochimie des acides nucléiques, en particulier concernant les voies métaboliques de leur synthèse dans l'organisme.

Brown et Bendich ont commencé à travailler sur les constituants des acides nucléiques à l'aide de traceurs isotopiques au moment de leur arrivée au SK. Brown était professeur assistant de biochimie à Cornell, où il avait déjà largement travaillé sur le métabolisme, en particulier de la biotine, avec Vincent Du Vigneaud. Bendich de son côté avait travaillé avec Erwin Chargaff à Columbia, bien que sur des sujets différents des acides nucléiques. Brown et ses associés deviennent des pionniers de l'étude de la biogenèse des acides nucléiques à l'aide de traceurs isotopiques, avec le groupe de Einar Hammarsten en Suède.[822]

Leurs travaux sur le sujet commencent donc en 1947, avec le chimiste Liebe F. Cavalieri, lui aussi membre du SK. Brown et Cavalieri proposent une amélioration de la synthèse de l'acide urique (un produit de dégradation des purines), avec un rendement augmenté et la possibilité d'y incorporer de l'azote 15.[823] Il en étudient ensuite le mécanisme d'oxydation grâce au marquage.[824] Brown et ses collaborateurs attaquent en même temps l'exploration du rôle de l'adénine dans la synthèse des acides nucléiques, encore à l'aide d'azote lourd.[825] Comme ils le notent au début de leur article, on savait depuis longtemps que les organismes peuvent synthétiser les purines nécessaires à la formation des acides nucléiques. Cependant, le destin dans l'organisme des purines alimentaires était encore assez flou : il semblait probable que les purines exogènes soient utilisées dans la synthèse des acides nucléiques, mais une étude d'Albert Plentl (qui collabore également ici avec Brown) et Rudolf Schoenheimer tendait à prouver le contraire.[826]

L'étude du groupe de Brown indique clairement que l'adénine alimentaire est incorporée dans les acides nucléiques, montrant ainsi que les purines et pyrimidines ingérées peuvent bien servir de précurseurs dans cette biosynthèse. Ils montrent également que l'adénine est convertie en guanine. Ce dernier point entrera en contradiction avec le résultat obtenu un an plus tard, indiquant que la DAP est également un précurseur de la guanine. Comment un

822 J. Baddiley, « Nucleic Acids, Purines, and Pyrimidines », *Annual Review of Biochemistry* 20 (1951): 170.

823 L.F. Cavalieri, V.E. Blair, et G.B. Brown, « The Synthesis of Uric Acid Containing Isotopic Nitrogen », *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 3 (1948): 1240-42.

824 L.F. Cavalieri et G.B. Brown, « The Mechanism of the Oxidation of Uric Acid Studied with Isotopic Nitrogen as a Tracer », *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 3 (1948): 1242-43.

825 G.B. Brown et al., « The Utilization of Adenine for Nucleic Acid Synthesis and as a Precursor of Guanine », *Journal of Biological Chemistry* 172, nº 2 (1948): 469-84.

826 A.A. Plentl et R. Schoenheimer, « Studies in the Metabolism of Purines and Pyrimidines by Means of Isotopic Nitrogen », *Journal of Biological Chemistry* 153, nº 1 (1944): 203-17.

composé qui agit comme un inhibiteur des purines peut-il être un précurseur de la guanine au même titre que l'adénine ? Les paradoxes de ce type sont nombreux dans cette période d'exploration du métabolisme des acides nucléiques avec les techniques combinées des antimétabolites et des isotopes.

Brown, Mary Petermann et Sidney Furst montrent avec les même méthodes l'année suivante que l'adénine alimentaire est incorporée sous forme inchangée et après une conversion en guanine dans les acides ribonucléiques (ARN) cytoplasmiques. La conclusion est incertaine pour l'incorporation dans les acides désoxyribonucléiques (ADN) nucléaires.[827] Courant 1948, Cavalieri et Bendich améliorent la synthèse de l'adénine comportant des isotopes du carbone et de l'azote.[828] La cytosine marquée est ensuite synthétisée, elle restait à être étudiée avec les méthodes isotopiques. Contrairement à l'adénine, les résultats sont négatifs, la cytosine alimentaire ne semble pas participer à la synthèse des acides nucléiques.[829]

Au printemps 1949, Brown, Furst et Paul Roll envoient les résultats d'un travail extensif basé sur les méthodes développées les années précédentes.[830] Ils étudient plus avant l'incorporation de l'adénine dans l'ARN et l'ADN, mais également la vitesse à laquelle se fait cette incorporation et le taux de renouvellement des constituants des acides nucléiques. Ils étudient pour ce faire le métabolisme de l'adénine alimentaire dans le foie de rats au repos ou en phase de régénération active. Leur résultats montrent qu'au repos l'adénine est incorporée rapidement dans les purines de l'ARN et très peu dans l'ADN. Dans le foie en régénération, l'incorporation dans l'ADN est beaucoup plus marquée. Chez des animaux subissant le même régime initial, suivi d'un arrêt de la supplémentation en adénine isotopique, les purines marquées de la fraction d'ARN sont en très grande parties remplacées au bout de trois semaines, alors que les purines intégrées dans l'ADN le sont très peu. Les auteurs en concluent que l'ADN semble être une exception au concept général d'équilibre dynamique rapide des constituants des tissus,[831] et que cette stabilité apporte du soutien à l'idée que l'ADN est un composant fondamental des gènes.[832]

---

827 G.B. Brown, M.L. Petermann, et S.S. Furst, « The Incorporation of Adenine into Pentose and Desoxypentose Nucleic Acids », *Journal of Biological Chemistry* 174, nº 3 (1948): 1043-44.

828 L.F. Cavalieri, J.F. Tinker, et A. Bendich, « A Synthesis of Adenine. The Incorporation of Isotopes of Nitrogen and Carbon », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 533-36.

829 A. Bendich, H. Getler, et G.B. Brown, « A Synthesis of Isotopic Cytosine and a Study of its Metabolism in the Rat », *Journal of Biological Chemistry* 177, nº 2 (1949): 565-70.

830 S.S. Furst, P.M. Roll, et G.B. Brown, « On the Renewal of the Purines of the Desoxypentose and Pentose Nucleic Acids », *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 251-66.

831 Ils citent sur ce point le pionnier des recherches isotopiques Rudolf Schoenheimer. Pour plus d'informations sur sa pensée et le contexte de son travail : Robert E. Kohler, « Rudolf Schoenheimer, Isotopic Tracers, and Biochemistry in the 1930's », *Historical Studies in the Physical Sciences* 8 (1977): 257-98.

832 La nature des gènes était extrêmement débattue, et à la fin des années 1940 la théorie de la nature protéique des gènes était toujours en tête, mais l'intérêt pour les acides nucléiques se développait en

Les articles envoyés en 1949 comprennent enfin une étude de l'hydrolyse des purines pour déterminer où atterrissent les atomes marqués dans les produits de dégradation,[833] une nouvelle utilisation de la méthode isotopique pour l'étude du métabolisme de l'acide urique, confirmant qu'il représente la dernière étape de l'oxydation des purines chez l'homme,[834] et l'identification de la nature d'un dépôt proche de l'adénine dans les reins des rats.[835]

Brown et ses collègues sont particulièrement intéressés par l'idée que la compréhension de la biosynthèse des acides nucléiques puisse fournir des pistes pour le développement de médicaments anticancéreux. Dans les années 1950, ils travaillent avec Hitchings et Elion à l'exploration du métabolisme des acides nucléiques à l'aide des nouveaux analogues de bases azotées.

Après l'année 1949 qui voit la publication des trois articles montrant le potentiel pharmaceutique des composés synthétisés à BW, l'année 1950 marque également un moment important dans la transformation publique du groupe de Hitchings.[836] Ils publient en effet des articles plus longs que les quelques rapports courts et denses parus depuis 1945 (hors articles de chimie pure). Ils y synthétisent l'ensemble des recherches menées jusque là, et décrivent leur démarche de manière plus explicite et programmatique. Ces articles illustrent très probablement la nouvelle sécurité acquise grâce au soutien financier de la fondation Kettering, alors que le futur du groupe était incertain.

Un numéro spécial des *Annals of the New York Academy of Sciences* est publié en juillet 1950, sobrement intitulé « Antimétabolites », et regroupe 13 articles revenant sur la théorie des antimétabolites dans différentes situations. L'ouverture de la monographie est confiée au parrain symbolique du sujet, Donald Woods. Il revient en quelques lignes sur sa découverte et précise en passant que le concept plus général « that substances of related structure may compete with others having physiological action, was certainly not new and had been used

parallèle très rapidement. Robert C. Olby, *The Path to the Double Helix. The Discovery of DNA.*, 2e éd. (Mineola, NY: Dover Publications, 1994), 71-221.

833 L.F. Cavalieri, J.F. Tinker, et G.B. Brown, « Degradations in the Purine Series Studied with Isotopes of Nitrogen and Carbon », *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 12 (1949): 3973-76.

834 W. Geren et al., « The Fate of Uric Acid in Man », *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 21-31.

835 A. Bendich et al., « The Direct Oxidation of Adenine in Vivo », *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 267-77.

836 J'utilise à plusieurs reprises l'adjectif « public » pour signifier l'entrée de l'équipe de BW sur le marché global des idées à travers leurs articles. Il est évident que leurs articles montrent à chaque fois l'accumulation d'une quantité importante de données. On peut supposer que la publication des résultats était quelque peu différée afin d'accumuler suffisamment de données en vue des brevets (dont Hitchings commence le dépôt dès 1943).

with profit, for instance, in the field of pharmacology »[837] (voir chapitre 1). Woods revient aussi sur le bilan pratique de la recherche des antimétabolites, dix ans après sa découverte : un agent chimiothérapeutique « must be selectively toxic to the microbe. It is perhaps not surprising therefore that of the very large number of analogues of other well-established essential metabolites that have now been tried very few show signs of promise in this respect, although very many suppress the growth in vitro of microorganisms requiring the parent factor. »[838]

Pour Woolley, promoteur actif des études sur les antimétabolites (chapitres 2 et 3), « these days it is common to synthesize a substance closely related in chemical structure to the next new vitamin, or to some other essential metabolite, and to show that it will inhibit the growth of micro-organisms or that it will call forth a specific deficiency disease in animals. »[839] Il discute ensuite des différents cas permettant aux antimétabolites d'être sélectifs : besoins nutritionnels différents entre hôte et cible, machinerie métabolique différente, etc.

Hitchings, Elion, Falco, Russell et VanderWerff présentent ce qu'ils décrivent comme un rapport du travail effectué depuis 1942, dont seules de petites portions ont été publiées jusqu'alors.[840] Le programme est décrit comme l'étude de la relation « between chemical structure and the ability of certain pyrimidine derivatives[841] to serve as precursors for or to modify nucleic acid synthesis. »[842] Les buts sont énoncés non sans une touche poétique : « It was felt that such studies might lead to fundamental knowledge of the roles of pyrimidine and purine bases in growth, and of the part played by folic acid in the synthesis of these bases. It was felt also that new chemotherapeutic agents might be discovered by this means since, it was argued, parasitic tissues in general depend for survival on a more rapid growth, hence a more rapid synthesis of nucleic acid, than that of the host tissues. This argument applies equally well to bacterial, viral, rickettsial, and neoplastic diseases, so that, in a sense, one might say we have been searching for the philosopher's stone, the universal panacea, of the ancients. »[843]

---

837 D.D. Woods, « Biochemical Significance of the Competition Between p-Aminobenzoic Acid and the Sulphonamides », *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1999.

838 Ibid.

839 D.W. Woolley, « Studies on the Basis of Selectivity of Action of Antimetabolites », *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1235.

840 G.H. Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1318-35.

841 Pyrimidine au sens large, incluant les pyrimidines dont les groupements se condensent en un second hétérocycle, comme dans le cas des purines ou des ptéridines.

842 Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », 1318.

843 Ibid.

Le premier but décrit concerne l'acquisition de connaissances biochimiques sur le rôle des purines et pyrimidines. Le second concerne l'obtention de médicaments, basé sur l'idée générale d'une croissance plus rapide des cellules à cibler. L'idée que l'ensemble des cellules cancéreuses se multipliaient plus rapidement que les cellules normales était répandue dès les années 1930.[844]

« A distinct advantage of antipurines and antipyrimidines as chemotherapeutic agents seemed to lie in the fact that the requirements of bacteria, at least, appeared to be qualitatively different from those of mammalian tissues. A considerable number of microorganisms were known to require preformed pyrimidines and/or purines for growth, whereas the evidence available at that time indicated that purine and pyrimidine bases played no role in mammalian nucleic acid synthesis. »[845]

Au-delà du phénomène général de la vitesse de croissance différentielle, des variations qualitatives dans les besoins nutritifs peuvent également fournir la base théorique pour la sélectivité de futurs agents thérapeutiques. Hitchings et ses collaborateurs citent ici des articles parus en 1944 à l'appui de la démarche que le premier aurait mis en place dès 1942. Ce genre de petites incohérences laisse à penser que la mise en place du programme de Hitchings s'est faite de manière un peu plus progressive que ce qu'il sous-entend en indiquant systématiquement l'année 1942 comme point de départ. On peut en particulier douter du fait qu'Hitchings ait exploité concrètement si tôt l'idée d'appliquer au cancer son exploration du rôle des bases azotées dans la nutrition bactérienne. Lockwood (chapitre 1) avait néanmoins suggéré dès 1941 la possibilité d'appliquer la théorie des antimétabolites au cancer.[846] Courant 1947, Greenberg et Schulman ont tenté de synthétiser des analogues inhibiteurs d'acides aminés, sans succès.[847] A l'appui de l'hypothèse d'une constitution progressive du programme d'Hitchings, on notera ses premières publications à BW qui ne portaient pas sur les analogues des bases azotées, les expériences de nutrition plus traditionnelles avec Falco, ou encore le fait qu'à son arrivée Elion est chargée de synthétiser des pyrimidines soufrées envisagées dans le cadre d'un traitement de l'hyperthyroïdie.[848]

---

844 Il sera plus tard constaté que cette idée n'est valide que dans certaines types de cancers.

845 Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », 1318.

846 John S. Lockwood, "Progress toward an understanding of the mode of chemotherapeutic action of sulfonamide compounds," in Chemotherapy, University of Pennsylvania Bicentennial Conference (Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1941), 9-28. Cité dans : John E. Lesch, « 2008 Kremers Award Lecture: Dreams of Reason: Historical Perspective on Rational Drug Design », *Pharmacy in History* 50, nº 4 (2008): 134.

847 D.M. Greenberg et M.P. Schulman, « Application of Metabolite Antagonism'' to Cancer Research », *Science* 106, nº 2751 (1947): 271-72.

848 « My first assignment was to make 2-thioparaxanthine […] which someone wanted to test for its antithyroid activity, » Elion, « The Quest for a Cure », 4 ; G.H. Hitchings et G.B. Elion, Dithiopyrimidines and process of preparing same, US Patent 2,415,793, déposé le 12 septembre 1945, et délivré le 11 février

« The choice of *Lactobacillus casei* as a model biological system[849] for the study of pyrimidine analogs was based on the known requirement of this microorganism for folic acid and the role of thymine and guanine in the satisfaction of this growth requirement. »[850] Ces besoins nutritifs avaient été étudiés par Snell et Mitchell, puis Stokstad (au CalTech, avant d'aller à Lederle).[851,852] Hitchings et son groupe, essentiellement Falco au début, ont défini six milieux de culture différents pour *L. casei* : milieu de base ; base et thymine ; base et acide folique ; base et adénine ; base, adénine et thymine ; base, adénine et acide folique. Chaque nouvelle substance synthétisée est testée sur tous ces milieux de culture. La production d'acide lactique est le critère principal d'évaluation de la croissance (cf. Snell, chapitre 2), accompagné de l'observation de la densité visuelle des cultures et de comptages directs.

Il s'agit peut-être là de l'élément le plus déterminant dans l'identité spécifique du groupe de Hitchings dans les années 1940 et le début des années 1950 : partis d'un organisme aux besoins nutritifs élaborés, mais déjà bien étudié et standardisé (chapitre 2), ils ont systématisé son utilisation comme outil de détection à une échelle inédite. La suite de l'article détaille le comportement de divers analogues dans ces milieux, montrant la variété des effets en fonction des conditions nutritives de *L. casei*, et les interrelations complexes que cette diversité laisse soupçonner.

Faisant suite à de précédentes mises en garde, ils insistent sur le fait que tous les produits ainsi testés ne sont pas nécessairement des antimétabolites, et enfoncent le clou sur les précautions à prendre pour en caractériser un avec certitude : « To be thoroughly convinced of the competitive nature of an inhibition, one would like to be able to show not only (1) constant effects at a constant ratio of inhibitor to metabolite, but also (2) complete restoration of growth with an excess of metabolite, and (3) complete suppression of growth with an excess of antimetabolite. The number of inhibitors capable of satisfying these criteria is very limited. In a search for antagonists, one finds a considerable number of substances which act somewhat, but not quite, as one thinks they should, and there is a great temptation to gloss over the effects and to draw conclusions which perhaps are unwarranted. »[853]

1947. Pour un aperçu du sujet à cette période : E. Freiesleben, K. Kjerulf-Jensen, et K. Schmith, « Antithyroid Substances. On the Thyroid Hyperplasia following the Administration of Methylthiouracil and some Related Compounds », *Acta Pharmacologica* 1 (1945): 82-97.

849 Selon les articles, *Lactobacillus casei* est décrit comme *screening test*, *test organism*, ou *model biological system*.

850 Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », 1318.

851 Snell et Mitchell, « Purine and Pyrimidine Bases as Growth Substances for Lactic Acid Bacteria »; E.L.R. Stokstad, « Isolation of a Nucleotide Essential for the Growth of Lactobacillus casei », *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 1 (1941): 475-76.

852 Barry Shane et Kenneth J. Carpenter, « E.L. Robert Stokstad (1913-1995) », *Journal of Nutrition* 127 (1997): 199-201.

853 Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », 1320-21.

Leur conclusion évoque deux utilisations possibles pour les antimétabolites, qu'on retrouve également dans le premier article d'une série intitulée « Antagonists of nucleic acid derivatives », consacré au modèle *Lactobacillus casei* comme outil de *screening*, et qui reprend les mêmes thèmes. Cet article est publié la même année, mais écrit courant 1949, comme celui que nous venons d'évoquer.

Sur l'usage des antimétabolites, tout d'abord, « work with antagonists is capable of suggesting the possibility of biochemical reactions which would not readily have been discovered by other means. »[854] Hitchings et ses collaborateurs exploitent largement les antimétabolites comme outils biochimiques, mais ils sont plus méfiants quant à l'étendue de leurs possibilités dans ce rôle, en comparaison d'autres chercheurs, notamment William Shive et son *inhibition analysis* critiquée auparavant. En effet, pour eux, grâce aux antimétabolites « biochemical mechanisms are suggested which can be studied by more definitive methods. »[855] Si les antimétabolites ont bel et bien leur utilité pour Hitchings, ils ne peuvent cependant rivaliser avec la méthode plus globale des traceurs isotopiques.

Enfin, « some qualitative differences in the activity of various analogs in different biological systems have been brought out and more may be expected from extensions of these studies to other tissues. The existence of qualitative differences in the biochemical patterns of nucleic acid synthesis in different cells, which is suggested by differences in nutritional requirements, is thus confirmed and extended. These qualitative differences may be expected to provide a rational basis for the synthesis of new and useful chemotherapeutic agents. »[856]

La suite de cette série d'article est un rapport détaillé de leurs investigations déjà présentées succinctement auparavant. Le second de la série examine les inhibitions différentielles produites par les 5-amino- et 5-bromouracile avec la thymine, le 5-nitrouracile avec l'acide folique, le 5-hydroxyuracile avec l'uracile.[857] Le troisième est une exploration des besoins en purines de *L. casei*.[858] La bactérie a obligatoirement besoin de purines quand elle est cultivée en présence de thymine, alors qu'en présence d'acide folique les purines ne sont pas indispensables. Il est donc possible dans ces conditions d'examiner la spécificité de l'activité

854 Ibid., 1334.

855 G.H. Hitchings et al., « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives I. The Lactobacillus Casei Model », *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 1.

856 Hitchings et al., « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines ».

857 G.H. Hitchings, G.B. Elion, et E.A. Falco, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives II. Reversal Studies with Substances Structurally Related to Thymine », *Journal of Biological Chemistry* 185, nº 2 (1950): 643-49.

858 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives III. The Specificity of the Purine Requirement of Lactobacillus Casei », *Journal of Biological Chemistry* 185, nº 2 (1950): 651-55.

physiologique des purines et de rechercher des antagonistes. Les bases naturelles (xanthine, adénine, hypoxanthine, guanine) sont efficaces, ce qui suggère des mécanismes d'interconversion. Le quatrième article détaille les modes d'inhibition de deux antagonistes : l'effet de la 2-aminopurine est facilement contré par l'acide folique ou les purines, tandis que celui de la DAP est annulé par l'acide folique ou certaines purines seulement à de faibles concentrations de l'inhibiteur, mais avec une concentration élevée seule l'adénine abolit l'inhibition.[859] Le cinquième article condense leur travaux sur les ptéridines, présentant l'activité de plus d'une trentaine de dérivés sur leur système microbiologique. Il notent que l'intérêt pour ces composés provenait de la révélation de la structure de l'acide folique qui contient un noyau ptéridine.[860]

Parmi les collaborations entamées entre Hitchings et d'autres personnes intéressées par les antimétabolites, il y a George W. Kidder, microbiologiste au Amherst College. Kidder est un protozoologiste, et publie depuis le début des années 1940 des articles explorant les besoins nutritionnels du genre *Tetrahymena*, ayant réussi avec Virginia Dewey à élaborer un milieu de culture purifié (facteurs nutritionnels connus et absence de bactéries). Kidder applique aux protozoaires les études systématiques sur les bactéries des nouveaux facteurs de croissance et vitamines identifiés depuis le milieu des années 1930. Ses recherches sont soutenues à partir de 1947 par une bourse du Committe on Growth du National Research Council, fournie par l'American Cancer Society. On envisageait en effet qu'une compréhension générale des mécanismes de croissance et de nutrition aboutirait à des conclusions utiles pour le problème du cancer.[861] Kidder reçoit au début des années 1950 la seconde bourse à être attribuée par les National Institutes of Health à la recherche sur le cancer.[862]

Après une première étude montrant les besoins en purines et pyrimidines exogènes de *Tetrahymena gelei*,[863] Kidder et Dewey se lancent en 1948 dans l'étude de leurs analogues de synthèse, fournis par le groupe de Hitchings. Dans un premier article sur les analogues de

859 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives IV. Reversal Studies with 2-aminopurine and 2,6-diaminopurine », *Journal of Biological Chemistry* 187, nº 2 (1950): 511-22.

860 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives V. Pteridines », *Journal of Biological Chemistry* 188, nº 2 (1951): 611-21.

861 Voir à ce titre son article dans un numéro spécial « Nutrition in Relation to Cancer » : G.W. Kidder, « The Nutrition of Monocelluar Animal Organisms », *Annals of the New York Academy of Sciences* 49, nº 1 (1947): 99-110.

862 R.N. Band, « In Memoriam: George Wallace Kidder, Jr. (1902-1996) », *Journal of Eukaryotic Microbiology* 43, nº 4 (1996): 364.

863 G.W. Kidder et V.C. Dewey, « Studies on the Biochemistry of Tetrahymena XIV. The Activity of Natural Purines and Pyrimidines », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 34, nº 12 (1948): 566-74.

pyrimidines,[864] ils montrent que certains d'entre eux ont un pouvoir inhibiteur marqué sur le protozoaire, et en déduisent que celui-ci pourrait constituer un test de *screening* efficace pour trouver des composés bactériostatiques, mais un test *négatif*. En effet, ils soulignent d'abord que « *Tetrahymena* is an organism with a rather typical animal biochemical pattern. »[865] Donc, si un composé montre un fort pouvoir inhibiteur sur *Tetrahymena*, il interférera probablement à l'identique avec le métabolisme des animaux supérieurs, donc sera toxique pour l'hôte subissant une infection. *A contrario*, un inhibiteur efficace sur un test bactérien mais sans effet sur le protozoaire pourrait alors être utile en thérapeutique.

Cependant, dans un article publié peu après sur le test d'une vingtaine d'analogues de purines,[866] également fournis par BW, le raisonnement s'inverse. En effet, Kidder et Dewey ont montré précédemment que *Tetrahymena* ne peut pas synthétiser de guanine à partir d'adénine,[867] alors que le groupe de George B. Brown a démontré l'inverse pour les mammifères (voir plus haut).[868] Un des composés étudié montre un fort pouvoir inhibiteur, et semble être un antimétabolite de la guanine. Ce dernier devrait donc pouvoir inhiber sélectivement l'utilisation de la guanine chez les organismes ne pouvant la synthétiser, sans interférer avec le métabolisme des mammifères : « If such organisms as blood flagellates (*Trypanosoma*), tissue flagellates (*Schizotrypanum*, *Leishmania*) intestinal amoebae (*Endamoeba histolytica*) , malarial parasites, viruses, and rickettsiae should be found to follow the biochemical pattern of *Tetrahymena* and require guanine, then they should be powerfully inhibited by the 5-amino-7-hydroxytriazolo compound, which in turn should possess little or no inhibitory action toward the mammalian host. This compound deserves serious consideration as a likely therapeutic agent. »[869]

Kidder et ses collaborateurs lient leur travail sur *Tetrahymena* avec le problème du cancer dans *Science* au printemps 1949, quelque mois après la publication du premier article sur l'efficacité de la DAP sur les tumeurs murines. Kidder, Dewey, R.E. Parks et G.L Woodside mettent en relation la spécificité des voies métaboliques chez les unicellulaires, et les possibilités thérapeutiques qui en découlent, avec les cellules cancéreuses. Rappelant la très forte toxicité des antifolates et de la DAP, ils écrivent : « the differential between neoplastic inhibition and host toxicity is exceedingly narrow or nonexistent. This narrowness of

864 G.W. Kidder et V.C. Dewey, « The Biological Activity of Substituted Pyrimidines », *Journal of Biological Chemistry* 178, nº 1 (1949): 383-87.

865 Ibid., 386.

866 G.W. Kidder et V.C. Dewey, « The Biological Activity of Substituted Purines », *Journal of Biological Chemistry* 179, nº 1 (1949): 181-87.

867 Kidder et Dewey, « Studies on the Biochemistry of Tetrahymena XIV. The Activity of Natural Purines and Pyrimidines ».

868 Brown et al., « The Utilization of Adenine for Nucleic Acid Synthesis and as a Precursor of Guanine ».

869 Kidder et Dewey, « The Biological Activity of Substituted Purines », 186.

differential effect is what is to be expected when inhibitors of metabolites essential to the host are employed. Our knowledge of the biochemical pattern of cancer cells, and indeed of animal cells in general, has been too incomplete to formulate a rational attack on cancer with any assurance that the inhibition would be specific for the cancer. »[870]

Indiquant que Hitchings et ses collègues ont fourni les outils, avec leur catalogue d'analogues synthétiques, permettant d'envisager l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques, ils présentent leur puissant inhibiteur de la guanine évoqué ci-dessus, qu'ils baptisent *guanazolo*.[871] Ils envisagent la possibilité que les cellules cancéreuses aient perdu la capacité à synthétiser la guanine, et que l'inhibiteur pourrait donc stopper leur croissance. Les essais sur les souris sur trois types de tumeurs sont concluants, ce qui amène les auteurs à conclure : « It would be hazardous to assume that *all*[872] malignant cells, unlike the normal, metabolize guanine and therefore will become inhibited by guanazolo. But the fact that the first three types selected show the same biochemical difference from the normal cells would, on the basis of chance alone, offer fantastic odds in favor of uniformity, at least in this respect, among the various cancerous tissues. »[873]

Les études comparatives du métabolisme normal et tumoral laissaient en effet espérer qu'il existe une ou des différences essentielles, partagées entre tous les types de cancer, qui pourraient être ciblées pour attaquer les tumeurs sans toxicité pour l'hôte. Kidder et ses collègue citent en soutien Jesse P. Greenstein, à la tête de la section de biochimie du National Cancer Institute : « It seems probable that a cancerous tissue can be described by a chemical pattern which is largely similar to that of nearly all other cancerous tissues regardless of their etiology, histogenesis, or even species wherein found. »[874]

Malheureusement, la rationalité biochimique est rapidement mise à rude épreuve. A l'automne 1949, les chercheurs du SK Kanematsu Sugiura, C. Chester Stock et Cavalieri, en collaboration avec Hitchings, envoient pour publication une étude plus développée du guanazolo, qu'ils rebaptisent 8-azaguanine pour éviter la confusion avec un autre composé.[875]

---

870 G.W. Kidder et al., « Purine Metabolism in Tetrahymena and its Relation to Malignant Cells in Mice », *Science* 109, nº 2838 (1949): 512.

871 Le « guanazolo » avait déjà été synthétisé (et breveté) quelques années plus tôt, et son action inhibitrice compétitive avec la guanine découverte sur des bactéries par le groupe de Richard Roblin à American Cyanamid. Bien que noté alors comme un composé à étudier plus avant, il ne semble pas qu'il y ait eu de suite de ce côté-ci. R.O. Roblin et al., « Studies in Chemotherapy. VIII. Methionine and Purine Antagonists and their Relation to the Sulfonamides », *Journal of the American Chemical Society* 67, nº 2 (1945): 290-94; J.P. English, J.R. Vaughan, et R.O. Roblin, Triazolo (d) Pyrimidines and Methods of Preparing the Same, US Patent 2,407,204, déposé le 22 juillet 1944, et délivré le 3 septembre 1946.

872 Les auteurs soulignent.

873 Kidder et al., « Purine Metabolism in Tetrahymena and its Relation to Malignant Cells in Mice », 514.

874 Jesse P. Greenstein, *Biochemistry of Cancer* (New York: Academic Press, 1947), 367.

875 K. Sugiura et al., « The Effect of 8-azaguanine on the Growth of Carcinoma, Sarcoma, Osteogenic

En plus d'une certaine toxicité du produit chez les souris, il semble en réalité que le produit ne présente pas l'uniformité d'action rêvée par Kidder et ses collègues : la 8-azaguanine ne produit une inhibition marquée que sur un seul type de tumeur, modérée voire faible chez quelques autres, et strictement aucune inhibition sur trois tumeurs de rats. Les auteurs concluent, non sans ironie, en reprenant la déclaration de leurs collègues : il était en effet risqué de supposer que tous les types de cancers puissent être affectés par l'inhibiteur.

Néanmoins, ils soulignent que de telles différences dans les réponses des différentes tumeurs présentent un grand intérêt : « While such findings would appear to magnify the task of the cancer chemotherapist, they may facilitate studies on mechanisms of action of pertinent compounds. Thus, the fortunate response of EO 771 to 8-azaguanine provides a useful tool for learning more about the purine metabolism of certain abnormal cells. »[876] L'échec clinique qui se profile n'enlève pas tout intérêt à l'antimétabolite, qui au laboratoire fournira un outil biochimique supplémentaire.

La 8-azaguanine ne devient finalement pas un nouveau médicament contre le cancer. Cependant, la molécule reste utilisée dans les recherches expérimentales, aux côtés de nouveaux antimétabolites trop peu efficaces ou trop toxiques pour atteindre le lit du patient, en particulier dans les premières recherches animales sur les chimiothérapies combinées du cancer et sur les résistances aux médicaments. Ces sujets sont abordés de manière empirique en testant les effets de combinaisons ou la génération de résistances sur des lignées tumorales expérimentales (essentiellement chez la souris).[877] Cependant, l'affinement de la compréhension du mode d'action des antimétabolites au sein de la chaîne métabolique de la biosynthèse des acides nucléiques (les groupes de Hitchings et Brown collaborent sur plusieurs études dans les années qui suivent) laisse là aussi espérer que le sujet puisse être abordé de manière rationnelle.[878] Il faut attendre le milieu des années 1960 pour le premier succès clinique majeur des chimiothérapies combinées dans le traitement de la leucémie.[879]

3. La 6-mercaptopurine, consécration de l'approche

Sarcoma, Lymphosarcoma and Melanoma in Animals », *Cancer Research* 10, nº 3 (1950): 178-85.

876 Ibid., 184.

877 Par exemple : L.W. Law, « Effects of Combinations of Antileukemic Agents on an Acute Lymphocytic Leukemia of Mice », *Cancer Research* 12, nº 12 (1952): 871-78; D.M. Shapiro, « Combination Chemotherapy with 8-Azaguanine and Sex Hormones on a Mouse Mammary Carcinoma », *Cancer Research* 12, nº 10 (1952): 713-15; D.M. Shapiro et A. Gellhorn, « Combinations of Chemical Compounds in Experimental Cancer Therapy », *Cancer Research* 11, nº 1 (1951): 35-41.

878 Par exemple : H.E. Skipper, J.R. Thomson, et M. Bell, « Attempts at Dual Blocking of Biochemical Events in Cancer Chemotherapy », *Cancer Research* 14, nº 7 (1954): 503-7.

879 Keating et Cambrosio, *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice*, chap. 2, 6.

rationnelle

Au début des années 1950, le groupe de Hitchings est engagé sur deux voies parallèles de synthèse d'analogues : les purines d'un côté, confiées à Gertrude Elion, les pyrimidines de l'autre, gérées par Elvira Falco. Les deux voies sont couronnées de succès. Des analogues de pyrimidines testés au Royaume-Uni émerge le Daraprim, médicament antipaludéen commercialisé en 1952. La voie des purines, par laquelle la collaboration avec le SK a été initiée, débouche sur la confirmation espérée dans le domaine du cancer avec la 6-MP. Pas de médicament miracle ici, mais une molécule qui permet d'obtenir quelques rémissions dans des cas de leucémies, et, dans le sillage des antifolates de Sidney Farber, contribue à asseoir le statut des chimiothérapies naissantes du cancer. Elle constitue également le point le plus visible de l'approche rationnelle ouverte par Woods et Fildes plus de 10 ans auparavant.

Suite aux résultats prometteurs obtenus avec la DAP, Gertrude Elion explore systématiquement les variations chimiques autour de cette molécule. Les résultats des tests d'une centaine de purines sur le modèle *L. casei* sont envoyés début 1951.[880] La 6-MP fait partie des composés testés (n°94), mais il n'en est pas fait mention explicitement. Mi-juillet 1951, Elion, Hitchings et Elizabeth Burgi envoient un article sur la synthèse de purines 6-substituées encore inédites.[881] Ils montrent que le remplacement direct de l'oxygène en position 6 par un soufre à l'aide de pentasulfure de phosphore, qui avait déjà été effectué avec les pyrimidines,[882] pouvait être également réalisé au prix d'une manœuvre un peu plus complexe sur les purines. « Falco synthesized thioguanine, but was unable to purify it […] The experiment did introduce the direct method of thiation with phosphorus pentasulfide to purine chemistry. Elion followed, first with 6-mercaptopurine and then with a successful preparation of thioguanine. »[883] En juin, un brevet est déposé au Royaume-Uni, repris un an plus tard aux États-Unis.[884]

La 6-MP est testée dans le *screening* du SK dès janvier 1951, mais montre un résultat

880 G.B. Elion et G.H. Hitchings, « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives VI. Purines », *Journal of Biological Chemistry* 192, nº 2 (1951): 505-18.

881 G.B. Elion, E. Burgi, et G.H. Hitchings, « Studies on Condensed Pyrimidine Systems IX. The Synthesis of Some 6-Substituted Purines », *Journal of the American Chemical Society* 74, nº 2 (1952): 411-14.

882 Elion et Hitchings, « The Direct Thiation of Uracils ».

883 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », 3. La thioguanine est utilisée (encore aujourd'hui) dans certains cas de leucémies, mais son emploi n'a pas été aussi répandu que la 6-MP.

884 G.H. Hitchings et G.B. Elion, Mercapto heterocycles and method of making, US Patent 2,697,709, filed 11 juin 1952, et issued 21 décembre 1954. Un brevet associé est déposé un peu plus tard : G.H. Hitchings et G.B. Elion, Process of manufacture of 6-mercaptopurine and intermediate therefore, US Patent 2,721,866, filed 22 avril 1954, et issued 25 octobre 1955.

négatif, de peu.[885] « Don Clarke, who ran the testing program, held several groups of mice, which had been treated as usual for one week, for an additional week without treatment. A spectacular finding with 6-MP was that 40% of the tumors regressed during the second week. »[886] La 6-MP émerge *in extremis* des tests de routine sur les souris, et de plus amples expérimentations sur le sarcome 180 sont effectuées, dont les résultats sont publiés en 1953.[887] La 6-MP semble agir comme un antimétabolite de l'hypoxanthine en premier lieu, et de l'adénine secondairement. Elle présente un profil inédit sur cette tumeur habituellement plutôt coriace, et la fait entièrement disparaître sur une partie des animaux (d'autres deviennent au contraire résistantes). Un autre article début 1953 montre une action marqué sur le carcinome d'Ehrlich.[888] La première étude clinique sur la 6-MP, parue fin 1953, après une communication sur le sujet en mai, signée par une dizaine de collaborateurs, conclut à la capacité de la molécule d'induire des rémissions marquées, toujours temporaires néanmoins, chez une bonne proportion d'enfants (quinze sur quarante-cinq) et même quelques adultes atteints de leucémie aiguë.[889] Elle reste inefficace dans la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Hodgkin et les carcinomes. La 6-MP permet d'améliorer les symptômes de patients ayant développé une résistance à un antifolate, l'améthoptérine, un résultat important pour le développement ultérieur des combinaisons de médicaments.[890] Elle présente aussi une toxicité moindre que les antifolates.

Le SK consacre son rapport scientifique de l'année 1953 à la 6-MP, présentant sa découverte comme « a milestone in one of several now-discernible roads toward the better control of human cancer. »[891] Le ton reste néanmoins très prudent et mesuré : « The new compound is not a cure and has no effect on any cancers other than leukemia. »[892] L'espoir d'une avancée contre le problème de la résistance est soulevé : « Of the greatest significance is the fact that, in acute leukemia, resistance to the antifolics or the hormones is not necessarily accompanied by resistance to 6-MP. Therefore, when a child no longer responds to the antifolics or to the hormones, benefit and prolongation of life may be obtained from 6-MP

885 G.H. Hitchings et G.B. Elion, « The Chemistry and Biochemistry of Purine Analogs », *Annals of the New York Academy of Sciences* 60, nº 2 (1954): 198.

886 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », 3-4.

887 D.A. Clarke et al., « 6-Mercaptopurine: Effects in Mouse Sarcoma 180 and in Normal Animals », *Cancer Research* 13, nº 8 (1953): 593-604.

888 K. Sugiura, « Effect of Various Compounds on the Ehrlich Ascites Carcinoma », *Cancer Research* 13, nº 6 (1953): 431-41.

889 J.H. Burchenal et al., « Clinical Evaluation of a New Antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and Allied Diseases », *Blood* 8, nº 11 (1953): 965-99.

890 Aujourd'hui appelé méthotrexate.

891 Sloan-Kettering Institute for Cancer Research. *Progress report N°6*, mai 1953, p.4. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, W1 SL581]

892 Ibid., p.8.

treatment. »[893] La conclusion est engageante : « There is strong reason to believe, furthermore, that 6-MP marks only the beginning rather than the end of our search for chemicals of this type. »[894]

La 6-MP est évaluée très rapidement par la Food and Drug Administration et mise sur le marché dès le mois d'août 1953, alors que le groupe de développement de BW avait encore du mal à la synthétiser en quantités suffisantes pour répondre aux demandes.[895] Le produit avait été envoyé début 1953 à plusieurs équipes de cliniciens pour des évaluations. En 1954, la 6-MP s'est globalisée. Un numéro spécial de revue, suite à une conférence au printemps, réunit une quarantaine de contributions.[896] G.B. Brown ouvre le numéro en revenant sur les recherches menées depuis plusieurs années sur la biosynthèse des acides nucléiques, soulignant sa conviction que la connaissance de ce processus permettra d'orienter la recherche pour de nouveaux agents chimiothérapeutiques. Il indique en passant que plus d'un millier de purines et pyrimidines ont été testées par le SK, la grande majorité fournie par le groupe de Hitchings.[897] Celui-ci et Elion reviennent sur le programme qui a mené à la 6-MP, insistant sur les difficultés rencontrées lors des synthèses chimiques. Les autres articles du numéro spécial portent sur les effets de la 6-MP sur divers microorganismes, embryons, animaux, cultures tissulaires, tumeurs expérimentales, et plus d'une vingtaine d'études cliniques dont l'agrégation des résultats montre une augmentation de plusieurs mois de la durée de vie des patients par rapport aux traitements précédents.[898]

Dans un autre rapport du SK, la 6-MP est désormais présentée comme étant probablement le composé le plus utile dans le traitement de la leucémie, avec la conclusion suivante : « there seems now to be good reason to believe that we have a rational approach to cancer control, one which, if vigourously and intensively pursued, should lead us far toward our goal. »[899] Mais Cornelius P. Rhoads, directeur du SK, avait déjà pris la plume afin d'assurer une visibilité à ces nouvelles recherches et son Institut. Il célèbre début 1954 la 6-MP par un article dans *Science* intitulé « Rational Cancer Chemotherapy ».[900] Il commence par décrire

893 Ibid., p.11.

894 Ibid., p.13.

895 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », 4.

896 « 6-Mercaptopurine », *Annals of the New York Academy of Sciences* 60, (1954): 185-507.

897 G.B. Brown, « The Biosynthesis of Nucleic Acids as a Basis for an Approach to Chemotherapy », *Annals of the New York Academy of Sciences* 60, nº 2 (1954): 185-86.

898 Rigal, « Contribution à l'histoire de la recherche médicale », 82-86.

899 Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, *Biennial Report, July 1, 1953 – June 30, 1955*, p.36. [Washington, DC, National Library of Medicine, General Collection, W1 SL577]

900 C.P. Rhoads, « Rational Cancer Chemotherapy », *Science* 119, nº 3081 (1954): 77-80.

deux phases bien définies dans le développement de traitements chimiques du cancer : une première phase avec des agents causant l'atrophie de tissus spécifiques, comme les traitements hormonaux ou les isotopes radioactifs ; une seconde phase avec l'utilisation de composés probablement délétères pour les cellules en fonction directe de leur vitesse de division, celle des cellules cancéreuses étant considérée comme rapide, où il classe les moutardes azotées et les antifolates.

Mais désormais, « the third phase has just been entered with the study of substances which injure selectively by virtue of biochemical specificities of the target cells, characteristics which distinguish the neoplastic from their normal analogues growing at the same rate. This selective effect may well be truly specific cancer chemotherapy, now just in its earliest inception, but bright with promise for the future. The compound recently described, 6-mercaptopurine, represents perhaps a first step in the attainment of compounds with selective anti-neoplastic action in man. This possibility is particularly apparent when the results of use of the compound are considered together with the investigative work which led to its synthesis, and with an understanding that related compounds, acting even more selectively by similar principles, are already coming to the testing laboratory. »[901]

Rhoads attribue très directement l'origine de la 6-MP à son Institut : « The compound, 6-mercaptopurine, is the product of a program instituted in 1946 in the laboratories of the Sloan-Kettering Institute, »[902] Burroughs Wellcome ayant fourni « subséquemment » un « travail complémentaire. » Il récapitule l'organisation du SK, et insiste en particulier sur le rôle joué par le programme d'étude de la biosynthèse des acides nucléiques : « the empiric approach was amplified by the development and application of analytical methods for the comparative study of nucleic acid synthesis in normal and mutant forms. The results have accelerated the empiric work greatly and yielded new principles which appear to provide a rational approach to cancer control. When the study of nucleic acid metabolism was instituted in 1946 by Brown, little information existed on the anabolism of nucleic acid in any cells. »[903]

Une seconde filiation dessinée par Rhoads est l'étude de la nutrition bactérienne : « The analogy between original (wild) and mutant strains of bacteria, and normal and mutant mammalian cells with neoplastic properties, is obvious. The ability selectively to kill mutant bacteria by withholding from the medium a purine required by mutant and not required by the parent original forms is well established. Though few regarded this ability as the

901 Ibid., 77.
902 Ibid.
903 Ibid., 78.

analogue of a foundation for effective cancer chemotherapy, it became the basis of the work in our laboratories. It led to an extensive program for the synthesis and test of candidate chemotherapeutic compounds there, and also in a number of cooperating units, notably by Hitchings of Burroughs Wellcome. »[904]

Enfin, Rhoads insiste sur « the extraordinary specificity of the effects which can be exerted upon cells of different types by analogues of nucleic acid precursors […] it also represents the surmounting of a particularly difficult and frustrating psychological hurdle to cancer chemotherapy. This was the widespread conviction that the selective destruction of cancer as compared with normal cells was impossible, since both had a common origin. The obstacle is now removed by the weight of evidence, and, we hope, for all time. It appears that the way to more effective cancer chemotherapy is open, though it may prove a long and arduous one. »[905]

Rhoads fait donc le service après-vente du SK afin d'asseoir la légitimité de l'approche intégrée et industrialisée développée depuis 1946, et ce faisant met clairement le groupe de Hitchings au second rang dans l'ordre d'attribution des mérites de la nouvelle chimiothérapie. Les deux revendiquent pourtant la paternité d'une approche rationnelle basée sur les antimétabolites des précurseurs des acides nucléiques.

Dans son article, Rhoads fait remontrer l'origine du programme de recherche sur les acides nucléiques à la célèbre publication d'Oswald Avery et ses collègues en 1944 sur le facteur transformant du pneumocoque. Pour Rhoads, cette démonstration de la spécificité de l'ADN en a fait un objet d'investigation pour le développement de substances actives sélectives. En l'absence d'un corpus d'archives personnelles disponibles de C.P. Rhoads, il est délicat de remonter le lien de cette filiation théorique revendiquée dix ans plus tard. D'une part, nous avons vu plus haut que George B. Brown et Aaron Bendich, membres du SK dès son ouverture, se penchent en effet sur le métabolisme des acides nucléiques dès leurs premières publications pour l'institut, marquant une rupture avec leurs recherches antérieures. D'un autre côté, l'absence de toute référence à Avery au début de ce programme de recherche laisse planer le doute sur la généalogie établie par Rhoads, qui tiendrait plutôt de la reconstruction *a posteriori*. Si les histoires de la biologie moléculaire ont souvent insisté sur la lenteur de la réception de la découverte d'Avery, il est cependant impensable que des chercheurs new-yorkais[906] spécialistes du métabolisme des acides nucléiques l'ignoraient.

904 Ibid., 78-79.

905 Ibid., 79.

906 Comme Avery, qui travaillait au Rockefeller Institute, proche géographiquement du SK, et où Rhoads

L'hypothèse d'une influence des travaux d'Avery sur le développement des recherches à visée pratique (thérapeutique) sur les acides nucléiques reste à étudier plus en détail. Mon examen de la question n'étant pas exhaustif, et les influences théoriques ne passant pas nécessairement par les citations, je ne peux pas formuler d'hypothèse définitive à ce stade.

Quant à Hitchings, il insiste lui aussi à de nombreuses reprises, à partir des articles de synthèse présentés en 1950, sur l'origine, dès 1942, de son programme de recherche sur les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques. S'il cite les travaux du groupe de Brown au SK, avec qui il collabore dans les années 1950, l'idée de se pencher sur les acides nucléiques est clairement présentée comme ayant une origine antérieure au programme du SK. Il présente notamment le choix du modèle bactérien *L. casei* comme étant déterminé par les interrelations suggérées dans les études sur la nutrition de cette bactérie entres les bases azotées et l'acide folique. Mais l'origine exacte du programme de Hitchings est également assez floue. Si l'on n'a pas de raison de principe de douter du fait qu'il voulait élaborer son projet systématique d'étude des précurseurs des acides nucléiques dès 1942 et son arrivée dans l'été à BW, ce qu'il a répété dès les articles de 1950 jusqu'aux articles rétrospectifs des années 1980 et 1990 – il était après tout un spécialiste de ces composés depuis son doctorat – certains faits laissent à penser que le programme s'est élaboré plus progressivement (voir plus haut).

Encore une fois, sans archives, établir des hypothèses fines basées sur les publications et les déclarations des acteurs relève à partir d'un certain point de la spéculation. L'intérêt n'est pas ici d'établir une priorité entre Rhoads ou Hitchings. Mais l'histoire du développement d'un intérêt pour la biosynthèse des acides nucléiques entre dans le cadre plus large du renouvellement de l'intérêt pour les acides nucléiques au cours des années 1940.[907] Une analyse de cette transition du point de vue des recherches biochimiques sur le métabolisme des acides nucléiques compléterait utilement les études déjà disponibles centrées sur la génétique et les macromolécules.

Commentant la réception de son article, présenté lors d'une conférence, Rhoads se lamente auprès de son ami Joseph Aub : « I was disturbed and distressed last evening to get the impression, when I finished talking, that the audience still did not realize, or was not

avait travaillé dans les années 1930.

907 E. Chargaff et E. Vischer, « Nucleoproteins, Nucleic Acids, and Related Substances », *Annual Review of Biochemistry* 17 (1948): 201, 216; J.N. Davidson, « Nucleoproteins, Nucleic Acids, and Derived Substances », *Annual Review of Biochemistry* 18 (1949): 155; Baddiley, « Nucleic Acids, Purines, and Pyrimidines », 149.

convinced that we now had a rational approach. »[908] Aub essaye de le rassurer : « I don't know why you thought the audience didn't think that you had a rational approach, because I do not think that was in their minds. You certainly have as rational approach as can be had. All the remarks I have heard since the meeting have been most laudatory ! »[909]

L'approche rationnelle est au cœur d'un symposium qui se tient à la même période, les 28 et 29 décembre 1953, durant le congrès de l'American Association for the Advancement of Science, et est dédié aux antimétabolites et au cancer.[910] Dans la préface de l'ouvrage qui en est tiré, après des références aux antifolates de Lederle et Farber, à Fildes et à Woolley, Rhoads souligne l'importance acquise par les antimétabolites : « the antimetabolite principle may well turn out to be a most important implement for definition of the biochemical changes inherent in the neoplastic process, changes upon which any rational therapeutic attack must be established and because of which specific therapy is possible. »[911]

Rhoads contribue également à un article dans lequel il établit un parallèle historique entre la recherche sur et le traitement des maladies infectieuses et le problème du cancer. Il conclut par un appel à plus de moyens et un effort soutenu de recherche, en mobilisant la rhétorique de l'approche rationnelle. Maintenant qu'une telle approche est disponible, la voie à suivre est toute tracée : « There has been established, in the all-important principle of the heterogeneity of nucleic acid anabolism, a rational basis for the pragmatic approach. […] Let us assume, then, that the evidence is adequate, that the chemotherapeutic control of cancer is as rational, and so should be as accessible as the restraint of bacterial growth. What, then, is the obligation of the American science to avoid delay, to speed achievement of the desired end ? It is at least to permit, if not to aid, the administrative and fiscal arrangements necessary to achieve this end. »[912]

Woolley, de son côté, se positionne clairement pour une supériorité de l'approche rationnelle contre le *screening* de masse, malgré les succès qu'il reconnaît à ce dernier dans le champ des antibiotiques : « there is a small group of investigators, among whom I number myself, which believes that faster progress will be made when a rational approach, rather than a random selection of chemical compounds, is made. However, this rational approach is not

908 Lettre, Rhoads à Aub, 26 février 1954, JAP, boîte 2, dossier 2.

909 Lettre, Aub à Rhoads, 2 mars 1954, JAP, boîte 2, dossier 2.

910 Cornelius P. Rhoads, éd., *Antimetabolites and Cancer* (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955).

911 C.P. Rhoads, « Preface », in *Antimetabolites and Cancer*, éd. par C.P. Rhoads (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955), iii.

912 C.P. Rhoads, « The Seeing Eye in Science », in *Antimetabolites and Cancer*, éd. par C.P. Rhoads (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955), 102.

easy, and consequently many have abandoned it after a casual flirtation. »[913]

Il y a un monde de différence entre l'utilisation habile de l'approche rationnelle par Rhoads comme étendard de la nouvelle chimiothérapie du cancer, et le style peu fédérateur et assez élitiste de Woolley. Néanmoins, au bout d'un peu plus de dix ans, un bilan est déjà possible : « After Woods […] there were great expectations that the magic formula of chemotherapy had been discovered. It was only necessary to select an essential metabolite and to construct an antimetabolite of it. However, many efforts in this direction failed to produce a really useful and practical drug, and the failures continue to occur. »[914]

Hitchings propose également un bilan provisoire contrasté : « Ten years ago it was widely held that, as a result of the recently enunciated principle of metabolite antagonism, new antimetabolites with chemotherapeutic properties would soon pour forth from the laboratories in unlimited abundance. When these were not promptly forthcoming, a new wave of criticism set in. […] Throughout the history of these fluctuations there has been a dichotomy of approach. The purely empirical method has given rise to nearly all the new drugs available. However, the attractiveness of a theoretical approach is great, and it has often been suggested that when sufficient knowledge of cellular metabolism becomes available the need for the drudgery of screening programmes will be eliminated. (This argument is frequently advanced in justification of fundamental studies which require no such spurious support.) […] The contributions of the antimetabolite theory to the discovery of the individual drugs is difficult to evaluate. However, as a minimum return, the antimetabolite approach has given rise to drugs with known mechanisms of action, and in the long run this may prove to be the most important contribution of this approach. »[915] Il justifie de son côté une méthode qui mêle *screening* et approche rationnelle : le premier permet de fournir, avec un test simple, des réponses pratiques à des problèmes théoriques trop complexes, la seconde permet pour certains problèmes de développer une compréhension en amont afin de réduire une charge de travail insoutenable avec le *screening* seul.

Un élément particulièrement intéressant de cet ouvrage se situe dans la discussion entre les participants retranscrite à la fin, avec la mise au point musclée de Murray J. Shear, alors à la

913 D.W. Woolley, « Obliteration of Spontaneous Cancers through Discovery and Application of Some Fundamentals about Antimetabolites », in *Antimetabolites and Cancer*, éd. par C.P. Rhoads (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955), 163.

914 Ibid., 163-64.

915 G.H. Hitchings, « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines », in *Antimetabolites and Cancer*, éd. par C.P. Rhoads (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955), 231-32.

tête du département de pharmacologie clinique du National Cancer Institute. Je cite un très long passage de cette intervention critique, car elle offre, avec une liberté de ton qu'on ne retrouve pas souvent dans les publications, d'une part un contrepoint au discours sur l'approche rationnelle, et d'autre part un aperçu de certains débats émergeant à l'époque sur les approches à adopter dans la recherche contre le cancer, qui continuent ensuite pendant des décennies.

« We have heard a great deal at this symposium about the rational approach to chemotherapy of cancer. No one is opposed to rational approaches ; everybody is in favor of them. The only reason they have not been used is that the people on the side lines, and even those working in the field, have not come up with a really rational approach. Most of the progress has been made by what George Hitchings calls enlightened empiricism. Now, I hope that it won't be considered hair-splitting but, in my book, a rational approach is more than elegant terminology for a hunch or a working hypothesis. When someone says 'we're going to try these things on such and such a hunch,' that is rank empiricism. If someone else dresses up a hunch in impressive theoretical terminology and puts it forth as a 'rational' approach, and it turns out later (as has happened repeatedly) to be wrong, then it is an approach that was not rational. Nevertheless, important results have been obtained even with wrong hypotheses. The history of science is replete with important findings made with hypotheses which were later rejected. The point is : let's stop fooling ourselves. Let's stop labeling them as rational approaches if they are merely hypotheses. Some have said that it is a question of empiricism *versus* the rational approach. Why not combine the two, instead of choosing between them ? If we take Dr. Hitchings' enlightened empiricism and cross breed it with theoretical assumption, the cross should yield plenty of progeny with hybrid vigor. […]

During this symposium, we have seen slides and heard comments, repeatedly, that a compound affected one tumor but not others, and that another compound affected tumors in the mouse but not in the patient. I hope that this has made a profound impression because all too often we hear about the metabolism of the cancer cell. I'll translate that. We hear about THE metabolism of THE cancer cell. Unfortunately, no such phenomenon has been established. […] It isn't a question of finding *a* drug for 'cancer,' but of finding out : the ways in which tumors (plural) differ from normal tissues (plural) ; the ways in which one tumor differs from another tumor ; the ways in which cells in one part of a tumor differ from cells in another part of the same tumor ; and the ways in which tumor cells at one stage of their history in the host differ from those in later stages. […]

I think that we ought to place more stress on the experimental findings and their conservative interpretation and, now that everyone has gotten a lot of stimulation, let's relegate the speculations and the hypotheses to their proper position. […]

I think we might go a little easy not in the amount of experimental work that is done but in what we say about it. As Dr. Weinhouse said at the opening of the symposium, the critical difference between metabolism in malignant tissues and in normal tissues does not appear to reside in the major ways in which they handle carbohydrate metabolism. I can recall vividly how the drums were beaten for that thesis years ago.[916] I shouldn't like to be in the position, five or ten years from now, of having beaten the drum on antimetabolites and have an analogous situation found.[917]

4. La vision historique du programme d'Hitchings et Elion

Comme il est souvent d'usage pour les scientifiques crédités du Nobel, les déclarations plus ou moins emphatiques sur leur travail ne manquent pas, avec, dans un ordre décroissant : « She and Hitchings pioneered the concepts of rational drug design, an idea so revolutionary that it recast the entire paradigm of drug discovery. […] For oncologists, her work is equivalent to the development of written language, the invention of gunpowder, the lunar landing—all those events that cause mankind to forever alter its view of what's possible. »[918] « Elion and Hitchings' approach in pharmacological research was revolutionary. They discarded the old 'magic bullet' method and applied the basic principles of biochemistry and physiology. Having found that bacteria needed folic acid and purines for DNA synthesis, they were able to develop 6-MP, an effective chemotherapeutic agent against leukaemia. »[919] « Elion and Hitchings' approach was revolutionary. They used their understanding of the structure of nucleic acids to synthesize molecules to specific targets (rather than simply screening randomly chosen molecules, which was more common at that time). »[920] « Until their work, drug discovery was based largely on chemistry and serendipity, with little understanding of the biological basis of disease or drug action. »[921]

916 Shear fait ici référence à l'hypothèse d'Otto Warburg issue de ses recherches sur les coupes tissulaires selon laquelle une différence fondamentale dans la glycolyse entre cellules normales et cellules tumorales pouvait fournir un point d'attaque contre le cancer.

917 M.J. Shear, « Discussion », in *Antimetabolites and Cancer*, éd. par C.P. Rhoads (Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955), 304-6, 308.

918 R.A. Ingram, « Tribute to Gertrude Elion », *The Oncologist* 4 (1999): ii-iii.

919 T.N.K. Raju, « The Nobel Chronicles », *The Lancet* 355 (18 mars 2000): 1022.

920 R. Kent et B. Huber, « Obituary: Gertrude Belle Elion (1918-99) », *Nature* 398, nº 6726 (1999): 380.

921 J.E. Niedel, « Tribute to Gertrude Elion », *The Oncologist* 4 (1999): vi.

Le point commun de ces résumés un peu trop rapides est qu'il font d'Hitchings et Elion les pionniers du *rational drug design* dès la première minute de leur travail dans les années 1940. D'autres compte-rendus rajoutent un élément de mesure : « Half a century ago, Elion and Hitchings pioneered the design of structural analogues of the nucleic acid bases […] useful in the treatment of cancer and other disease conditions, and opened the modern era of rational drug design and development, well before detailed knowledge about the targets of drugs became available. »[922] « They sought to identify the underlying mechanisms of disease so that they could then develop compounds, through a process of trial and error, that would attack the Achilles' heel of the disease. This approach led them into the area of nucleic-acid metabolism. »[923] Le premier extrait montre qu'il ne faut pas plaquer les conceptions actuelles du ciblage moléculaire sur les débuts du programme d'Hitchings et Elion. Le second reconnaît que leur travail comporte un aspect empirique d'essais et d'erreurs en amont de la compréhension des mécanismes biochimiques.

En effet, comment réconcilier les exagérations ci-dessus avec cette phrase pourtant souvent répétée par Hitchings lui-même, et largement citée : « By 1947 the word in the laboratory was 'now we have the chemotherapeutic agents, we have only to find the diseases they will cure.' »[924] Hitchings et Elion offrent en effet dans leurs discours une image plus nuancée et évolutive de leurs travaux. A l'occasion du Nobel, Hitchings écrit à propos des débuts du programme : « those early, untargeted studies led to the development of useful drugs for a wide variety of diseases and has justified our belief that this approach to drug discovery is more fruitful than narrow targeting. »[925] L'idée du ciblage précis d'un processus moléculaire, au cœur du *drug design* des dernières décennies, était non seulement impraticable dans les années 1940, du fait d'une absence de cible, et s'applique mal aux travaux du groupe de Hitchings, qui comportaient une part revendiquée de *screening*. Dans les mots d'Elion : « As soon as we got a lead, we could make compounds similar to that, find the best one, and so on. In a sense it was trial and error, but something Dr. Hitchings used to call "enlightened empiricism." In other words, you knew the kind of thing you were looking for, and you were making that kind of compound, but you couldn't predict which one would work for what. »[926]

---

922 T.I. Kalman et Z. Nie, « Rational Design of Selective Antimetabolites of DNA-Thymine Biosynthesis: 5-Propynylpyrimidine Nucleoside Derivatives », *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 19, nº 1-2 (2000): 357.

923 « The rewards of a life of commitment to science », *Nature Cell Biology* 2, nº 9 (2000): E159-60.

924 Hitchings, « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents », 3. Pour des variations, voir entre autres : Hitchings, « Biochemical Approach to New Medications », 2; Hitchings, « Selective Inhibitors of Dihydrofolate Reductase », 476; Hitchings, « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications », 5.

925 Hitchings, « Selective Inhibitors of Dihydrofolate Reductase », 490.

926 « Gertrude Elion Interview -- Academy of Achievement », 1991, http://www.achievement.org/autodoc/page/eli0int-1 (page 4).

Elion décrit « l'empirisme éclairé » revendiqué par Hitchings (dès les années 1950) comme une approche pragmatique, dans laquelle la recherche de composés actifs et la compréhension des circuits métaboliques dans lesquels ils agissent sont inextricablement liées : « For many years, chemotherapists have sought the touchstone which would turn lead into gold, the magic bullet of Ehrlich which would go directly to the target without harming normal cells. There have been many approaches to this goal, but in essence there have been two main philosophies. One is that you should find the basic biochemical differences between the target and the host, whether the target is a bacterium, a virus, a protozoan, or a cancer cell, and then seek ways to utilize this information. The other approach has been more impatient. It is the one which George H. Hitchings has called "Enlightened Empiricism." It says that we cannot wait until all the biochemical differences are understood. We must design and test compounds on the basis of some reasonable hypothesis, and hopefully we will be able to learn the basis for selectivity as we go along. »[927]

Une description proche montre le fonctionnement en boucle de cette approche : « What we did was, as George used to call it, a biochemical approach to chemotherapy. Try to find out what are the systems that you want to interfere with, what enzymes you want to inhibit, and then concentrate on that. Of course, we started out not knowing the enzymes but we often discovered the enzymes as a result of finding compounds that interfered with them. It was a circle. When we found an active compound, it taught us something about the biochemistry that we were able to utilize to make other compounds. »[928]

La possibilité de cibler certains systèmes enzymatiques connus au préalable ne se développe que progressivement au cours des années 1950, avec l'élucidation des voies métaboliques de la biosynthèse des acides nucléiques : « Each series of studies was like a mystery story in that we were constantly trying to deduce what the microbiological results meant, with little biochemical information to help us. Then, in the mid-1950's came the work of Greenberg, Buchanan, Kornberg and others which elucidated the pathways for the biosynthesis and utilization of purines, and many of our findings began to fall into place. »[929] Pour Hitchings, la 6-MP a également eu un impact en dehors de la clinique, dans le laboratoire de biochimie : « Whatever else it has done, it has inspired a lot of work on purine metabolism that might otherwise have been a long time coming. It was synthesized, in all innocence, as a simple analog of hypoxanthine before the key role of hypoxanthine ribonucleotide in purine

927 Elion, « Selectivity—Key to Chemotherapy », 2943.

928 I. Hargittai, « Gertrude Elion », in *Candid Science. Conversations with Famous Chemists* (London: Imperial College Press, 2000), 69.

929 « Gertrude B. Elion - Biographical ».

metabolism had been worked out by the brilliant investigations of Buchanan and Hartman. »[930]

Elion insiste sur le rôle d'outils biochimiques des composés synthétisés dont certains deviennent des médicaments : « Chemotherapeutic agents are not only ends in themselves, they are also beginnings. They are the tools which help us to answer the whys and the where fores. Unless we use drugs as tools, we will have thrown away the keys and gone searching for new locked doors. »[931] Ce point se retrouve également à la conclusion de son discours de réception du Nobel : « I hope that I have successfully conveyed our philosophy that chemotherapeutic agents are not only ends in themselves but also serve as tools for unlocking doors and probing Nature's mysteries. This approach has served us well and has led into many new areas of medical research. Selectivity remains our aim and understanding its basis our guide to the future. »[932]

C'est la synthèse même de tous ces inhibiteurs et leur utilisation comme outils biochimiques, associés aux nouvelles méthodes puissantes d'examen du métabolisme comme les isotopes radioactifs, qui permettent de construire peu à peu une connaissance des voies métaboliques. Les désignations d'Hitchings et Elion comme des pionniers du *drug design* rationnel et ciblé dès les années 1940 simplifient drastiquement la période 1940-1960, qui voient une évolution très rapide des recherches sur le métabolisme.

Conclusion

Le programme de recherche développé par George Hitchings dans les années 1940 à BW découle en ligne directe des travaux sur la biochimie et nutrition bactériennes, les vitamines et les facteurs de croissance, décrits dans les précédents chapitres. Le succès de ce programme, à travers l'introduction en clinique de la 6-MP dans le traitement des leucémies aigües, réside dans l'opération intégrée de recherche contre le cancer mise en place au SK à partir de 1945, où le *screening* de milliers de composés va de pair avec la conception et l'utilisation de divers modèles du cancer (microorganismes, cultures tissulaires, tumeurs animales transplantables ou spontanées). Le choix des modèles à utiliser, l'utilité du *screening* sur quelques modèles restreints pour trouver des composés devant être efficaces en clinique sur les humains, suscitent des débats dès la création du (plus modeste) programme

930 G.H. Hitchings, « Chemotherapy and Comparative Biochemistry: G.H.A. Clowes Memorial Lecture », *Cancer Research* 29, nº 11 (1969): 1896.

931 Elion, « Selectivity—Key to Chemotherapy », 2949.

932 Elion, « The Purine Path to Chemotherapy », 463.

de *screening* du National Cancer Institute quelques années avant celui du SK. Ces débats prennent une ampleur homérique après la création du Cancer Chemotherapy National Service Center en 1955 et l'explosion des moyens consacrés à la recherche sur le cancer. Ils se poursuivent pendant des décennies, jusqu'à nos jours.[933]

Les recherches en microbiologie des années 1930 débouchent, à travers les antimétabolites, sur les médicaments les plus modestement efficaces dans le traitement chimique expérimental du cancer à la fin des années 1940. Mon récit centré sur le développement des antimétabolites au laboratoire et l'approche rationnelle de la chimiothérapie qu'ils ont incarnée ne doit pas faire perdre de vue une perspective historique plus large sur le cancer. Les chimiothérapies représentent une nouvelle modalité de traitement qui est à l'époque fortement contestée.[934] Les développements de la fin des années 1940 et des années 1950 rajoutent la plupart du temps quelques mois à l'espérance de vie des patients atteints de leucémies, qui sont souvent des enfants. Ainsi la mécanique de l'innovation biomédicale ne doit pas éclipser les expériences de la maladie.[935] Enfin, le récit progressiste dans le domaine du cancer est souvent le récit de la leucémie infantile. Son pronostic s'est fortement amélioré à partir des années 1960, avant lesquelles son diagnostic garantissant une mort rapide quasiment certaine. Mais comme l'a montré Carsten Timmermann à propos du cancer du poumon, il est également nécessaire de se pencher sur l'histoire des maladies récalcitrantes au progrès médical, qui conduisent à écrire une toute autre histoire de la médecine.[936]

933 Peter Keating et Alberto Cambrosio, « Le criblage des médicaments : les modèles animaux en recherche thérapeutique au National Cancer Institute (1955-2000) », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, éd. par Gabriel Gachelin (Paris: Presses Universitaires de France, 2006), 181-208.

934 Pickstone, « Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth Century ».

935 Gretchen Krueger, *Hope And Suffering: Children, Cancer and the Paradox of Experimental Medicine* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008); Carsten Timmermann et Elizabeth Toon, éd., *Cancer Patients, Cancer Pathways. Historical and Sociological Perspectives* (Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2012); Ilana Löwy, *Preventive Strikes: Women, Precancer, and Prophylactic Surgery* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2010); David Cantor, éd., *Cancer in the Twentieth Century* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008); Barron H. Lerner, *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America* (Oxford: Oxford University Press, 2001); Ellen Leopold, *A Darker Ribbon: A Twentieth-Century Story of Breast Cancer, Women, and Their Doctors* (Boston: Beacon Press, 1999).

936 Carsten Timmermann, *A History of Lung Cancer: The Recalcitrant Disease* (Palgrave Macmillan, 2012).

CHAPITRE 5

Revues et synthèses sur les antimétabolites

Les articles de revue de la littérature peuvent revêtir une forme prescriptive en plus de la description de l'état de l'art dans un champ scientifique donné. Les formes rhétoriques adoptées en fonction du lieu de publication et du public visé, ainsi que l'ajout potentiel de commentaires programmatiques sur le futur du domaine couvert peuvent faire de ces articles de véritables manifestes.[937] Je présente ici sommairement la parution de revues successives sur les antimétabolites, et la manière dont leurs auteurs cadrent le champ et définissent l'évolution des problèmes et possibilités soulevés par ces nouvelles molécules. Les travaux synthétisés par différents auteurs permettent également d'obtenir une vision plus large du développement des recherches sur les antimétabolites, par rapport aux cas étudiés en détails dans les chapitres précédents.

Henry McIlwain est le premier promoteur de la théorie des antimétabolites, et publie rapidement des articles synthétiques et à visées programmatiques (voir le chapitre 3 pour l'analyse de ces premiers articles). Début 1943, il publie dans *Nature* un article intitulé « Biochemistry and Chemotherapy »,[938] où il propose un aperçu historique sur le mode d'action des antimétabolites par inhibition compétitive. Il ancre ainsi le sujet à l'histoire de la chimiothérapie et de la biochimie, notant en quoi des recherches similaires se sont développées séparément dans les deux domaines : la théorie des récepteurs d'Ehrlich d'un côté, l'action des enzymes de l'autre. Il attribue à Loewi et Navratil en 1926 « the first clear recognition of an enzyme as the site of action of a drug »[939] (dans l'interprétation de l'action transitoire de l'acétylcholine par sa destruction enzymatique). Il inclut ensuite l'enzymologiste Frank Dickens dans sa généalogie, par sa reconnaissance de la proximité structurale entre des coenzymes et des inhibiteurs. Mais c'est le travail de Woods sur le sulfanilamide qui constitue « probably the first demonstration of functional relationship between a chemotherapeutic agent and a structurally related natural compound. »[940]

937 Alberto Cambrosio et Peter Keating, *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution* (New York: Oxford University Press, 1995), 118.

938 H. McIlwain, « Biochemistry and Chemotherapy », *Nature* 151, nº 3827 (1943): 270-73.

939 Ibid., 271.

940 Ibid., 272.

Pour McIlwain, la mise en relation de la biochimie et de la chimiothérapie ne fait que commencer, et l'inhibition compétitive reste une application assez brute des connaissances biochimiques. « At present, it scarcely involves thinking of living organisms as the integrated series of partly balanced reactions which are known to be involved. »[941] Néanmoins, la préparation d'inhibiteurs selon la méthode de Fildes offre la promesse de pouvoir tester des hypothèses biochimiques sur le mode d'action des agents chimiothérapeutiques.

L'année suivante, McIlwain propose, à nouveau dans *Nature,* une réflexion qui replace les découvertes récentes dans un cadre plus large sur l'origine et le mode d'action des substances actives, abordés du point de vue de la biochimie comparée.[942] Cet article a une conséquence inattendue et déplaisante pour son auteur, illustrant les tensions pouvant survenir dans la distribution des idées visant à délimiter un nouveau champ scientifique.

Quatre jours après la publication, il reçoit une lettre dévastatrice de son chef Paul Fildes :

« I wish I had written to you before on the subject of your publications. We have been thinking for some time that, under the peculiar circumstances, you might reasonably have made more of your debt to Woods, and no doubt if I had taken it up earlier the present indignation might have been avoided. You realize that in your current *Nature* paper you have not mentioned either Woods or me, at least I am told so ? It must seem peculiar to those who know that I am still, technically at least, Director of the department in which you work that you should act, as a member of it, in this unusual manner. It looks as if we had broken off friendly relations. I don't know what your post-war ideas are, but I assume that you hope to get a permanent job at Sheffield. I don't think it is likely to be a very happy arrangement for you to return to my group, if Woods is still with me. If it is your intention to stop at Sheffield, I think you might properly sound Krebs on taking you over now. »[943]

L'absence de citation de Woods et Fildes par McIlwain est perçue comme une provocation par les chercheurs qui, impliqués dans des recherches de guerre à Porton Down depuis plus de trois ans, ne peuvent continuer à travailler sur les antimétabolites. McIlwain tente dans sa réponse de combler la brèche. Il dit avoir toujours regretté la séparation du reste de l'équipe, tout en ayant apprécié la liberté que cela lui avait offert. Il fournit ensuite une explication à l'absence de citation, qu'il dit regretter, et indique que le contenu de l'article n'est pas relié

941 Ibid.

942 H. McIlwain, « Origin and Action of Drugs », *Nature* 153 (1944): 300-304.

943 Lettre, Fildes à McIlwain, 15 mars 1944, HMIP, G.13.

directement au travail du département, qu'il a déjà largement référencé dans de précédents articles. Sa défense se muscle graduellement : « In my papers on bacterial inhibition I have made 48 references to the Department, including 21 to papers of yourself and 12 to that of Woods. If the general effect is one of ingratitude or disloyalty, I very much regret it and certainly did not intend it. I shall consider it very unfortunate if a breach is created between the Department and the laboratory in Sheffield. It has not been easy to maintain work during the past four years and I have assumed, in the absence of more direct guidance, that publication of my papers […] was intended and was the best way of expressing my indebtedness to Woods and yourself. »[944]

Dans une lettre ultérieure, il demande à discuter avec Fildes quand l'occasion se présentera, mais précise qu'il « do not intend to plead for rejoining the Department if you consider it undesirable. »[945] Fildes répond que Woods et Hills n'étaient pas au courant de sa lettre, et, sans totalement fermer la porte, indique qu'une entrevue est difficile à organiser.[946] La rupture est finalement consommée, et McIlwain quitte institutionnellement l'Unité MRC de Fildes pour le département de Krebs à Sheffield.

Quelques années plus tard, en 1948, les échanges entre Woods, Fildes et McIlwain à l'occasion de l'organisation d'un colloque sur les antimétabolites à la Royal Society sont courtois. Woods a lui-même invité McIlwain à parler des anti-vitamines, et Fildes qui ouvrait le colloque ne s'y est pas opposé.[947] Dans l'argumentaire de la rencontre l'approche de l'inhibition compétitive est rappelée, soulignant que « This concept has been used successfully in the analysis of mechanisms of biosynthesis and it may be that, with further knowledge, a planned chemotherapy may be attained. »[948] Dans ce texte, la chimiothérapie procède d'une amélioration préalable des connaissances biochimiques à l'aide des antimétabolites.

Dans une lettre de référence pour la candidature de McIlwain au Maudsley Hospital, Hans Krebs rapporte à son interlocuteur la controverse avec Fildes : « My view is that both parties (as well as the general circumstances, which prevented Woods and Fildes from exploiting the field themselves) are responsible for the quarrel. McIlwain has perhaps been a bit careless in his quotations. On the other hand all the papers which Fildes criticized were submitted to him before publication and I think he ought to have warned McIlwain in time. He was of course fully aware of McIlwain's line of research which he had, in fact, inspired ; but on the

944 Brouillon, McIlwain à Fildes, 18 mars 1944, HMIP, G.13.
945 Brouillon, McIlwain à Fildes, 21 mars 1944, HMIP, G.13.
946 Lettre, Fildes à McIlwain, 23 mars 1944, HMIP, G.13 ; lettre, Fildes à McIlwain, 9 mai 1944, HMIP, G.13.
947 Voir les échanges dans HMIP, G.13.
948 Annonce, « Antibiotic Activity of Growth Factor Analogues », Royal Society, 17 juin 1948, HMIP, G.13.

other hand one understands Fildes' annoyance at the fact that others followed up his important new concept. I believe that those who know Fildes do not make very much out of the story. […] The quarrel is of course the reason that Fildes is not acting as referee. »[949]

L'article de 1944 dans *Nature* aura également des effets positifs pour McIlwain. Sa réflexion le positionne comme un analyste intéressant et avisé de la chimiothérapie et suscite en septembre 1944 une proposition de l'éditeur d'*Advances in Enzymology* pour une revue sur « Characterization of Actions of Chemotherapeutic Agents. »[950] Cependant, McIlwain s'écarte de ce sujet, et obtient la possibilité d'écrire ultérieurement un chapitre portant sur le métabolisme des vitamines, plus spécifiquement la vitesse des réactions impliquant des vitamines comme coenzymes.[951] Son intégration à l'équipe de Krebs à Sheffield l'a en effet conduit à orienter son travail vers les problèmes du métabolisme intermédiaire.

Début 1944, McIlwain est également sollicité par Richard O. Roblin pour lui communiquer les derniers résultats de ses travaux. Roblin est le directeur du département de chimiothérapie du site de Stamford (Connecticut) d'American Cyanamid, et travaille depuis plusieurs années à la synthèse de nouveaux sulfamides. Enthousiasmé par la théorie Woods-Fildes, il venait de la combiner en 1943 avec une analyse de l'activité des sulfamides en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, afin d'obtenir un modèle prédictif de l'action de futurs composés à synthétiser.[952]

Roblin demande des informations à McIlwain dans le cadre de la préparation d'une revue de la littérature « on the subject of anti-vitamins and other anti-essential metabolites »[953] pour *Chemical Reviews*, qui ne paraît qu'en 1946 (voir plus bas). « Since this is a field to which you have contributed a great deal, I should appreciate hearing about any recent results which you have obtained. […] Please accept our sincere admiration of the work which you have been doing in this new field. »[954] Dans une lettre ultérieure, Roblin fait écho à certaines critiques portées contre la théorie des antimétabolites : « Many people seem to expect the impossible in any biological hypothesis. As you point out, it cannot be expected that all compounds structurally related to metabolites will be inhibitory. »[955]

949 Lettre, H.A. Krebs à F.G. Young, 27 octobre 1947, HKP, J.509.

950 Lettre, F.F. Nord à McIlwain, 21 septembre 1944, HMIP, C.44.

951 H. McIlwain, « Interrelations in Microorganisms between Growth and the Metabolism of Vitamin-like Substances », in *Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. Volume VII*, éd. par F.F. Nord (New York: Interscience Publishers, 1947), 409-60.

952 John E. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine* (New York: Oxford University Press, 2007), 263.

953 Lettre, R.O. Roblin, Jr. à McIlwain, 8 février 1944, HMIP, C.44.

954 Ibid.

955 Lettre, Roblin à McIlwain, 24 mars 1944, HMIP, C.44.

McIlwain prépare également au printemps 1944 une revue plus conséquente sur les « Theoretical Aspects of Bacterial Chemotherapy », qui paraît dans un journal publiant des revues sur tous les aspects de la biologie.[956] Il continue son exploration du champ des antimétabolites et de la chimiothérapie malgré la rupture avec Fildes. La chimiothérapie est ici replacée dans le cadre plus large des interactions entre hôte et parasite. Il prend des précautions dans son traitement des antimétabolites : « Many other analogues of growth-promoting substances have been examined as inhibitors. Not all such analogues, designed on the basis of simple structural similarity, are inhibitory to growth […]. It was observed that the production of compounds capable of interfering with a given process evidently demanded consideration of properties of which the structural formulae gave only approximate indications. »[957]

Plus tard dans l'année 1944, de l'autre côté de l'Atlantique, Wayne Woolley envoie à son tour à *Science* une synthèse des travaux récents sur les antimétabolites.[958] Il décrit l'hypothèse de Woods et sa confirmation rapide, ainsi que les travaux qui ont suivi. Woolley indique que l'ampleur des modifications structurelles effectuées pour obtenir des inhibiteurs restent encore limitées. Il souligne également que l'horizon des antimétabolites ne doit pas se limiter aux antibactériens : « the same principles used to produce bacteriostatic substances may serve to guide the search for useful drugs of other categories. […] It may be that not only new magic bullets against infection can be cast in this mold, but that, in addition, agents of use in other situations may be formed. »[959] Il prend notamment l'exemple des hormones.

Woolley présente une autre conséquence du travail sur les antimétabolites, qu'il a lui-même développée dans ses travaux sur la nutrition : « The next advance was made when it was shown that certain compounds related structurally to the vitamins or other metabolites produced typical signs of deficiency diseases in animals. […] It has been possible to produce pharmacological manifestations similar to the signs of specific vitamin deficiencies by administering suitable analogs of the vitamins. […] Such drugs carry with them the rather unique advantage that their antidotes, that is, their related vitamins, usually are known prior to the trial of the compound. […] Certain specific changes which are brought about by a given vitamin deficiency may be effective and desirable therapeutically. »[960]

956 H. McIlwain, « Theoretical Aspects of Bacterial Chemotherapy », *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 19, nº 4 (1944): 135-49.

957 Ibid., 139.

958 D.W. Woolley, « Some New Aspects of the Relationship of Chemical Structure to Biological Activity », *Science* 100, nº 2609 (1944): 579-83.

959 Ibid., 580, 581.

960 Ibid.

Quelques éléments de prudence sont de mise pour Woolley : des composés utiles en clinique n'ont pas encore été produits, la fabrication d'inhibiteurs ne va pas nécessairement de soi car la plupart des analogues synthétisés sont inertes, enfin les hypothèses sur l'action des inhibiteurs à la surface des enzymes ne sont que des spéculations.

La première revue de la littérature plus développée et intégralement dédiée aux antimétabolites paraît en 1945 dans le journal *Physiological Reviews*. Elle est rédigée par Arnold D. Welch, pharmacologue à la Western Reserve University de Cleveland, et partisan enthousiaste des antimétabolites. Welch ouvre son article sur le processus traditionnel empirique de découverte de substances d'intérêt, puis écrit : « Only rarely however, […] has our knowledge of the mechanism of action proved adequate, to permit the purposeful design of new compounds of greater effectiveness. […] It is encouraging to find, therefore, among recent studies, evidence that elements of logic may now be admixed with empiricism. »[961]

Décrivant les recherches sur les sulfamides, Welch adapte l'analogie clé-serrure d'Emil Fischer pour décrire l'action des inhibiteurs : « A simple analogy may be drawn if we picture the natural substrate or metabolite as a key, so notched and grooved as to fit perfectly the mechanism of a lock which it operates smoothly and efficiently. The interfering substance, anti-metabolite, metabolite-analog, or enzyme-antagonist, may then be characterized as an imperfect key which, by virtue of its similar grooves, is able to enter the lock but is unable to operate its mechanism, although by its position in the lock it interferes with the entrance of the proper key. »[962]

Welch souligne qu'aucune nouvelle série d'agents chimiothérapeutiques n'a encore émergé, mais reste optimiste sur ce point. Il reprend les recherches de McIlwain, Woolley, Snell et quelques autres sur les analogues de l'acide nicotinique, d'acides aminés, l'acide pantothénique, la thiamine, la riboflavine, l'acide ascorbique. Revenant sur les expérimentations prometteuses avec la pantoyltaurine et l'impossibilité pratique de maintenir une concentration suffisante du produit pour un usage thérapeutique (chapitre 3), Welch indique que de futures modifications de la structure de l'acide pantothénique pourraient aboutir à un inhibiteur performant. Avec la pyrithiamine de Woolley, c'est le problème inverse : son effet très marqué sur la croissance bactérienne aurait pu en faire un médicament puissant, si elle n'avait pas été en même temps très fortement toxique sur les animaux.

En conclusion, Welch écrit que le nombre d'exemples disponibles est maintenant si important

961 Arnold D. Welch, « Interference with Biological Processes through the use of Analogs of Essential Metabolites », *Physiological Reviews* 25, nº 4 (1945): 687.

962 Ibid., 690.

« that the principle of interference with biological processes through the use of analogs of essential metabolites must now be considered as established. »[963] Malgré l'absence d'explications disponibles pour les nombreux analogues synthétisés qui s'avèrent inertes, Welch reste enthousiaste : « There is still reason to believe, however, that this approach to the discovery of new drugs is rational, and principles are rapidly being formulated that will lead almost certainly to great therapeutic advances. »[964]

Pour Welch il faut multiplier les synthèses d'analogues pour l'étude des relations structure-activité, encore insuffisamment développées pour prévoir l'effet des modifications de la structure d'un métabolite. Il espère que l'on puisse découvrir des inhibiteurs de métabolites plus nécessaires aux microorganismes qu'à l'hôte, et attend les résultats à venir des futurs analogues de l'acide folique et de la biotine. « Despite these difficulties it is reasonable to hope that the concept of competitive inhibition will be responsible for many useful developments in various fields of significance to biology and medicine. Application of these new principles permits the prediction that somewhat more in the future than in the past, and somewhat more by design than by chance, may we anticipate the discovery of new tools for the investigation of cellular metabolism and the treatment of disease. »[965]

En 1946, Woolley publie pas moins de trois revues générales (aux contenus proches) dédiées aux antimétabolites : le texte de sa Harvey Lecture donnée en mars 1946,[966] un chapitre d'un ouvrage couvrant les progrès récents de la biochimie,[967] et un chapitre dans *Advances in Enzymology*.[968] Woolley fait remarquer à plusieurs reprises que l'idée de l'inhibition compétitive précédait les travaux de Woods, en faisant référence notamment à Quastel et Wooldridge, et Clarke (chapitre 1). Comme Welch et McIlwain, il souligne que le phénomène de compétition n'est que la partie émergée de l'iceberg, et que de nombreux problèmes annexes doivent être pris en compte dans l'analyse des antimétabolites. Un analogue peut-être inhibiteur sur un organisme, et inerte sur un autre, alors qu'on sait que le métabolite visé intervient chez les deux ; l'index d'inhibition pour la même paire métabolite-antimétabolite est très variable entre différentes espèces ; certains analogues semblent

963 Ibid., 711.

964 Ibid., 712.

965 Ibid., 713.

966 D.W. Woolley, « Biological antagonisms between metabolically important compounds and their structural analogs », *Harvey Lectures* 41 (1946): 189-215.

967 D.W. Woolley, « Some Aspects of Biochemical Antagonism », in *Currents in Biochemical Research*, éd. par David E. Green (New York: Interscience Publishers, 1946), 357-77.

968 D.W. Woolley, « Biological Antagonisms Between Structurally Related Compounds », in *Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. Volume VI*, éd. par F.F. Nord (New York: Interscience Publishers, 1946), 129-46.

fonctionner par inhibition compétitive, mais il est pourtant possible d'annuler leur effet avec un composé biologique sans proximité structurelle avec l'inhibiteur.

Woolley souligne encore l'utilité des (de ses) expérimentations animales de production de carence par un antimétabolite : l'apparition de symptômes typiques de la carence suite à l'administration d'un antimétabolite permet de confirmer que l'action se fait bien par production d'une carence, ce qu'on ne peut conclure définitivement avec une inhibition de croissance bactérienne. Il commente de plus : « There is an excitement and appeal about a spectacular experiment with animals which is never quite equaled by similar demonstrations in lower forms. Perhaps we feel closer kinship with the higher phyla, but more probably we sense the wider range of observation possible in tests with mammals. »[969] Il insiste à nouveau sur le fait que le phénomène de l'inhibition compétitive devrait pouvoir trouver des applications en dehors de la chimiothérapie des maladies infectieuses.

Dans un numéro spécial de 1946 du *British Medical Bulletin*, intitulé « Background to chemotherapy, » McIlwain poursuit ses réflexions générales, et son goût pour l'abstraction, sur l'action des médicaments.[970] Le numéro contient aussi une contribution de Fildes revenant sur le travail de son Unité sur la nutrition bactérienne.[971] Pour McIlwain, les « récepteurs » où agissent les agents chimiothérapeutiques sont désormais généralement considérés comme étant des systèmes enzymatiques, et ceci revêt une grande importance pratique et théorique. « In particular, it has enabled the gap between added substance and bacterial processes to be bridged by entities whose general properties are well known, although the isolation of a receptor concerned with antibacterial chemotherapeutic agents has not yet been achieved. Regarding drug-receptors as enzyme-systems has not only given a general understanding of the relationship between drug and bacterium, but has greatly assisted the quantitative study of their interaction. »[972] Il souligne l'importance de pouvoir établir une connexion entre l'action des substances et les composants cellulaires spécifiques : « Substance and process, here as elsewhere in living organisms, are interconnected aspects of the same entity, but, when neither is known, it is the substances that we can probably first characterize with greater certainty and precision. »[973]

En 1946 toujours, Richard Roblin termine le travail entamé deux ans plus tôt et publie la plus importante revue sur les antimétabolites à ce jour, de la taille d'un livre (123 pages). Il

969 Woolley, « Some Aspects of Biochemical Antagonism », 358-59.

970 H. McIlwain, « Analysis of Antibacterial Action », *British Medical Bulletin* 4, nº 4 (1946): 259-63.

971 P. Fildes, « The Nutrition of Bacteria: The Work of the Medical Research Council's Unit for Bacterial Chemistry », *British Medical Bulletin* 4, nº 4 (1946): 263-66.

972 McIlwain, « Analysis of Antibacterial Action », 262.

973 Ibid.

introduit son sujet de la sorte : « The concept that substances chemically related to a metabolite may interfere with the normal function of that metabolite in living cells is attracting widespread interest among chemists and biologists. For the organic chemist, this concept frequently provides a unique starting point for the synthesis of biologically active compounds and the study of the relation between chemical structure and activity. »[974]

Roblin commence par un historique sur l'utilisation des inhibiteurs en enzymologie et l'antagonisme en pharmacologie. Suivent 90 pages présentant les antimétabolites connus, puis une dizaine de pages de considérations générales. Roblin se distingue nettement des revues de Woolley par exemple en proposant une hypothèse précise du mode d'action des antimétabolites : « The metabolite and antagonist are assumed to compete for an active center or receptor in which there are polar groups oriented in such a manner as to exert a strong, specific attractive force on the metabolite. These forces, involving both primary and secondary valencies, are probably similar to those postulated for immunological reactions. Because of the similarity in the nature and steric configuration of the active groupings of the metabolite and the antagonist, both are presumably attracted to the same active center, but the antagonist is unable to carry out the normal physiological function of the metabolite because of slight differences in one of the essential groupings. While the exact nature of the active centers or receptors is unknown, they may be pictured as cavities in a complex molecule. »[975]

Roblin tout comme Woolley notent un problème important et sans explication : le fait que des organismes variés sont susceptibles à certains inhibiteurs de métabolites qu'ils requièrent apportés préformés dans leur nutrition, alors que des organismes capables de synthétiser un métabolite essentiel sont souvent moins sensibles à l'antimétabolite correspondant.

Roblin conclut sur « the broad concept of metabolite antagonists, […] as an approach to the mechanism of action of a number of drugs, as a guide in the synthesis of new therapeutic agents, and as a means of evaluating the normal mode of synthesis and function of metabolites in living cells, the concept appears to offer many possibilities as yet unexplored. »[976]

En 1947, Woolley passe en revue les développements récents pour un second article en deux ans sur les antimétabolites dans *Physiological Reviews*.[977] Toujours pas de médicament en

974 Richard O. Roblin, « Metabolite Antagonists », *Chemical Reviews* 38, nº 2 (1946): 255.
975 Ibid., 358.
976 Ibid., 366.
977 D.W. Woolley, « Recent Advances in the Study of Biological Competition Between Structurally Related

vue, malgré une accumulation rapide de résultats sur les effets des antimétabolites dans différents systèmes et les modifications chimiques testées. Du côté de la biochimie, Woolley adopte un ton assez critique : « Inhibitory structural analogs of metabolites have appealed to many investigators as powerful tools with which to examine biochemical reactions. By specifically interfering with one process it may be possible to discover secrets of metabolism which have eluded us. As with all new tools, however, there must be a period of learning how to use them, and so with these there has been some fumbling. As a result much of the earlier work has been richer in speculation and hypothesis than in pertinent experimental observation. » [978]

Le 18 juin 1948 se tient une discussion à la Royal Society sur « l'activité antibiotique des analogues de facteurs de croissance. » Fildes ouvre la discussion en remarquant que « this theory has been so productive in so many directions that it is a little surprising that nothing very useful in chemotherapy has come of it in eight years. »[979] Woods souligne en effet que seuls les analogues de l'acide pantothénique (chapitre 3) se sont pour l'instant approchés d'une utilité thérapeutique, mais en parallèle a été constatée la toxicité importante de la plupart des inhibiteurs actifs. Malgré cette déception thérapeutique, « it would be a pity to consider these analogue inhibitors only as potential therapeutic agents ; they have also proved to be valuable tools in helping to elucidate the function of growth factors and vitamins in cell metabolism. »[980]

McIlwain présente une typologie des effets des inhibiteurs.[981] Thomas Work souligne également l'échec thérapeutique relatif de la théorie, mais suggère que celle-ci a été considérée avec trop d'impatience : « we expect too much of it and know too little to apply it ».[982] Il suggère un approfondissement intensif des études de biochimie comparée des hôtes et pathogènes afin de pouvoir l'utiliser efficacement. Thomas et Elizabeth Work publient également à la même période un manuel de chimiothérapie qui donne une large part aux métabolites et antagonistes.[983] Pour Rydon, un collaborateur de Fildes, l'approche rationnelle

---

Compounds », *Physiological Reviews* 27, nº 2 (1947): 308-33.

978 Ibid., 325.

979 P. Fildes, « Opening Remarks », *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 146.

980 D.D. Woods, « General Survey », *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 152-53.

981 H. McIlwain, « Types of Metabolic Effects Produced by Analogues of Vitamin-Like Substances », *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 154-59.

982 T. S. Work, « Selective Toxicity, an Essential Requirement for Successful Chemotherapy », *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 160.

983 T.S. Work et E. Work, *The Basis of Chemotherapy* (Édimbourg: Oliver & Boyd, 1948).

a été en effet largement reprise, « but often without due regard to the factors making for true similarity between metabolite and inhibitor. »[984] Une des raisons expliquant le manque de succès de l'approche jusque ici serait que « the analogies between metabolite and inhibitor have been purely 'pictorial'[985] in nature ; in general, the inhibitors have simply been made to 'look like' the metabolite. […] Pictorial analogy […] leads us to overemphasize the geometry and underemphasize the chemistry of the molecule. »[986] Il est donc possible de rendre l'approche rationnelle plus rationnelle en se méfiant des analogies naïves et en étant plus attentif aux détails chimiques des molécules.

Dans une revue de 1949, Richard J. Winzler déclare : « The high hopes held forth for the development of new chemotherapeutic agents based on a rational application of this principle have not yet been realized. However, such metabolic antagonists have already begun to be of service in elucidating metabolic functions of certain metabolites, as well as the pathways of certain biosyntheses. »[987] William Shive propose un chapitre entier dédié à l'utilisation des antimétabolites dans l'élucidation du métabolisme des vitamines.[988]

En 1950 se tient le symposium sur les antimétabolites de la New York Academy of Sciences couvert au chapitre précédent. En juin de la même année, Woolley met le point final à son ouvrage de référence sur les antimétabolites qui couvre l'intégralité du sujet sur 250 pages.[989] Dix ans plus tard, le traitement du sujet couvre 1300 pages dans le traité en deux volumes, *Metabolic Inhibitors*, publié en 1963 par Quastel et R.M. Hochester (deux autres volumes suivent en 1972 et 1973).

Entretemps, Woolley a fidèlement suivi son précepte de ne pas restreindre l'application des antimétabolites aux maladies infectieuses. Parmi ses intérêts nombreux, il propose avec son collègue E. Shaw que la sérotonine, récemment découverte, joue un rôle dans les maladies mentales. L'hypothèse provient de la considération du LSD comme antimétabolite de la sérotonine : l'effet de la substance psychoactive s'expliquerait par l'inhibition de la sérotonine cérébrale, et donc les troubles mentaux comme la schizophrénie pourraient s'expliquer par un déficit en sérotonine.[990] Woolley rassemble ses hypothèses sur les fondements biochimiques

984 H.N. Rydon, « The Design of Bacterial Inhibitors Modelled on Growth Factors », *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 166.

985 Que l'on peut traduire par « imagé ».

986 Rydon, « The Design of Bacterial Inhibitors Modelled on Growth Factors », 166.

987 R.J. Winzler, « Metabolic Inhibitors », *Annual Review of Biochemistry* 18 (1949): 535.

988 R.J. Williams et al., *The Biochemistry of B Vitamins* (New York: Reinhold, 1950), 258-80.

989 D.W. Woolley, *A Study of Antimetabolites* (New York: Wiley, 1952).

990 Jean-Noël Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique : Histoire des traitements des maladies mentales au XXe siècle* (Paris: Presses Universitaires de France, 2006), 362-63.

des psychoses dans un second ouvrage paru en 1962,[991] et meurt peu après, en 1966.

Donald Woods est décédé au même âge, 52 ans, en 1964. La notice nécrologique du *British Medical Journal* dit alors :

« The idea that new and useful drugs might be found among compounds designed to inhibit the use of specific metabolites […] remains the mainspring of a great deal of research in chemical microbiology and pharmacology. Although many of the early hopes of this approach to chemotherapy have not yet been fulfilled, because the drugs which have been designed are not sufficiently selective, folic-acid antagonists have been shown to produce remissions in the leukaemias of childhood. The approach is still almost the only rational one that we know and it has added much to our knowledge of microbial physiology. »[992]

991 D.W. Woolley, *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Diseases* (New York: Wiley, 1962).

992 E.P.A., « Obituary. D.D. Woods », *British Medical Journal*, nº 5420 (21 novembre 1964): 1337.

CONCLUSION

« Specificity has long been used by immunologists to vaunt the superiority of their tools. To stress the difference between the specificity attributed in past writings to polyclonal antisera and the specificity now attributed to monoclonal antibodies, an expression was coined that has since become a regular feature of the literature on monoclonal antibodies : *exquisite specificity*. »[993]

L'expression remonte en réalité au moins à 1957, quand Wayne Woolley l'utilise pour illustrer qu'un antimétabolite de sa conception permet d'opérer de très fines discriminations dans des tests pharmacologiques de la sérotonine.[994]

Un siècle après Ehrlich, l'idéal d'un traitement parfaitement spécifique qui débarrasserait un patient de sa maladie sans causer le moindre effet secondaire reste un horizon qui fait rêver, malgré une conscience claire de la difficulté pour l'atteindre en pratique. Au tournant des années 1940, la découverte d'un nouveau mode d'action pharmacologique de substances appelées génériquement antimétabolites, suggère une nouvelle possibilité pour découvrir et fabriquer des médicaments. La démarche que de nombreux chercheurs évoqueront comme une approche rationnelle de la chimiothérapie s'inscrit dans cette histoire d'ensemble de la recherche de la spécificité en thérapeutique. Ce vocabulaire veut marquer une opposition par rapport à une approche empirique, traditionnelle, qui s'appuie sur le hasard pour découvrir des substances potentiellement intéressante en clinique. L'approche rationnelle de la chimiothérapie basée sur les antimétabolites rencontre un écho certain dans les années 1940 et 1950, et pose les bases de développements ultérieurs dans la recherche pharmaceutique.

Au cours de ce travail, plusieurs problèmes ont émergé autour de la notion variable et chargée de « rationalité », et de ses revendications. En premier lieu, l'utilisation du vocabulaire de la rationalité est très variable chez les différents acteurs qui travaillent sur les antimétabolites. Certains prônent ouvertement dans leurs publications une approche rationnelle, et s'engagent dans une activité théorique intense pour essayer d'affiner et d'améliorer le guidage théorique de la recherche de médicaments. D'autres au contraire en

993 Alberto Cambrosio et Peter Keating, *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution* (New York: Oxford University Press, 1995), 105. Sur la spécificité en immunologie, voir aussi : Arthur M. Silverstein, *A History of Immunology,* 2e éd. (London: Academic Press, 2009), chap. 6; Pauline M.H. Mazumdar, *Species and Specificity: An Interpretation of the History of Immunology* (Cambridge: Cambridge University Press, 1995); Marc H.V. Van Regenmortel, « From absolute to exquisite specificity. Reflections on the fuzzy nature of species, specificity and antigenic sites », *Journal of Immunological Methods* 216 (1998): 37-48.

994 D.W. Woolley et E.N. Shaw, « Differentiation Between Receptors for Serotonin and Tryptamine by Means of the Exquisite Specificity of Antimetabolites », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 121, nº 1 (1957): 13-17.

font à peine mention et se contentent de fournir des résultats expérimentaux. Certains enfin se méfient des envolées théoriques et militent pour une forte retenue sémantique dans le domaine de la recherche pharmaceutique. Ensuite, on constate que les acteurs et les institutions dans lesquelles ils évoluent sont majoritairement pragmatiques, c'est-à-dire que, même s'ils montrent un attrait certain pour les promesses d'une méthode améliorée et dite plus rationnelle de découverte pharmaceutique, ils continuent souvent en parallèle à travailler avec les méthodes habituelles, empiriques, de criblage de nombreux composés à la recherche d'une substance d'intérêt. Le troisième point réside dans le fait que la notion de rationalité peut être mobilisée comme un outil rhétorique pour justifier ou appuyer une démarche. C'est ce que fait par exemple Cornelius Rhoads pour appuyer le positionnement avant-gardiste du Sloan-Kettering Institute. Cela n'implique pas qu'il n'était pas personnellement attiré par l'approche rationnelle des antimétabolites, mais celle-ci servait pour lui une fonction supplémentaire. Enfin, le terme de rationalité est utilisé pour décrire des contenus extrêmement divers, et parfois divergents. Le sens que les acteurs donnent à ce qui est rationnel ou non n'est jamais universellement partagé.

Il me semble que les questionnements soulevés par l'histoire des antimétabolites font écho à des problèmes toujours d'actualité aujourd'hui, même s'il est évidemment délicat de transposer à nos jours les conclusions d'une étude historique sur une période restreinte. L'approche rationnelle de la chimiothérapie était jugée décevante par les acteurs du domaine une décennie plus tard. Ils estimaient avoir eu des prédictions trop optimistes. Aujourd'hui, les thérapies ciblées vont-elles remplir leurs promesses, ou se dirige-t-on finalement vers l'obtention d'un catalogue de médicaments, dont la spécificité annoncée ne sera pas suivie d'effets aussi révolutionnaires qu'attendus en clinique ? Quand l'industrie pharmaceutique revendique aujourd'hui des approches toujours plus rationnelles de recherche de nouveaux médicaments, quelle est la part de l'effet d'annonce lié à l'attrait de la rationalité, et où situer la réelle nouveauté ? J'espère que ce travail aura permis de clarifier l'ancrage historique de certains motifs actuels autour de la recherche pharmaceutique.

Les antimétabolites étaient conçus inséparablement comme des médicaments et comme des outils biochimiques, des réactifs de laboratoire utiles pour l'exploration du métabolisme cellulaire. Ils permettent en effet de perturber le fonctionnement des voies métaboliques, et d'obtenir ainsi des indices sur les processus biochimiques normaux à l'œuvre. Si cette utilité leur était reconnue, les antimétabolites restaient une méthode plutôt secondaire d'étude du métabolisme, par rapport à l'impact révolutionnaire des radioisotopes pour tracer les transformations métaboliques au sein des organismes. Les travaux sur les antimétabolites

présentaient souvent d'un même mouvement l'étude d'un problème biochimique et la recherche de propriétés potentiellement intéressantes en thérapeutique pour la substance étudiée. Ils étaient utilisés en même temps en clinique, pour le traitement de certaines maladies, et au laboratoire, dans des systèmes expérimentaux pour l'étude du métabolisme. Inséparablement médicaments et sondes biochimiques, les antimétabolites ont fourni une théorie fonctionnelle pour interpréter l'action des substances actives au niveau moléculaire.

En chimiothérapie, unanimement considérés comme une nouvelle étape majeure depuis l'époque d'Ehrlich, les antimétabolites ne remplissent pourtant pas leurs promesses initiales. Il ne sont au premier plan de la thérapeutique (si l'on ne compte pas les sulfamides, qui ouvrent la voie à « l'approche rationnelle » de Fildes) qu'en cancérologie, avec les antifolates et la 6-MP (à la fin des années 1950, Charles Heidelberger, en collaboration avec Hoffmann-La Roche, introduit aussi le 5-fluorouracile). La spécificité exquise des antimétabolites pour les acteurs de l'époque, leur statut de *magic bullet* en puissance, se heurte à leur forte toxicité, du fait des processus métaboliques partagés entre les cellules à viser et à éviter.

La clinique était largement absente de ce travail. Du fait même de leur applicabilité à de nombreux domaines, comme le programme de Hitchings et Elion l'illustre dans les décennies qui suivent, les antimétabolites sont plutôt une catégorie de laboratoire qu'une classe thérapeutique. Le suivi de la catégorie des antimétabolites en clinique n'offre pas de piste d'analyse spécifique, à l'exception peut-être autour de la notion de résistance en cancérologie, ce qui reste à explorer. En effet, dès le début des années 1950, face au phénomène dur à supporter de la résistance des cancers aux nouveaux médicaments (les patients présentent souvent de bonnes réponses initiales puis rechutent rapidement), le phénomène est étudié sur les modèles tumoraux expérimentaux. L'absence de résistance à la 6-MP des patients qui ne répondaient plus à l'améthoptérine (méthotrexate) avait suscité beaucoup d'enthousiasme. Il était envisagé que les réponses cliniques différenciées aux antimétabolites, associées à leur utilité pour explorer le métabolisme tumoral, puisse permettre de mieux comprendre les phénomènes de résistance.

Cette thèse a examiné un épisode de la recherche médicamenteuse souvent considéré comme la « préhistoire » du *rational drug design*. L'histoire des différents modes de découverte des médicaments dans la seconde partie du XXe siècle doit être poursuivie, en particulier l'examen des rapports variables de tension ou de complémentarité entre *drug design* et *screening,* et des relations entre le rêve d'une spécificité totale atteinte par des méthodes revendiquées comme rationnelles (et ses résultats souvent à relativiser en clinique) et la

continuité de méthodes empiriques.

Une histoire plus large de la notion de ciblage recouperait plusieurs champs d'activité. La volonté de parvenir à cibler les processus biologiques au niveau moléculaire se déploie comme nous l'avons vu avec les antimétabolites en thérapeutique et en recherche biochimique. Le ciblage et la spécificité sont également des notions cardinales pour les tests de diagnostic, et elles ont aussi une longue histoire, avec les outils chimiques ou immunologiques.

À côté de la perspective d'ensemble, le suivi des antimétabolites, depuis leur contexte d'origine dans la biochimie des vitamines et des microorganismes jusqu'aux années 1950, a permis de soulever d'autres points dont l'examen historique demande à être poursuivi.

La découverte des antimétabolites et de l'action des médicaments par inhibition compétitive fait converger des problèmes de l'enzymologie et de la pharmacologie. Les rapports historiques aussi bien conceptuels qu'institutionnels entre ces deux disciplines restent assez flous et pourraient être clarifiés.

Les vitamines sont un objet d'étude très riche, et leur histoire dans les années 1920 et 1930 entre université, industrie, commerce et société est loin d'être épuisée. La convergence des vitamines avec le développement des travaux de microbiologie générale a souligné l'unité biochimique du vivant, l'ubiquité des substances et processus métaboliques des bactéries aux humains. Ce thème mérite d'être exploré, en association avec le développement parallèle de la biochimie comparée.[995]

En parallèle, une étude plus large des différents groupes de recherche qui posent les bases de la microbiologie générale dans les année 1920 et 1930 permettrait d'éclairer son institutionnalisation définitive dans les années 1950. Les microorganismes sont étudiés selon les lieux à partir de problématiques très différentes, de l'industrie agroalimentaire à la biologie évolutive. Ces études diverses sur les microorganismes s'inscrivent dans le développement de questionnements plus généraux sur la biochimie comparée et l'émergence d'une vision unifiée du vivant des bactéries aux hommes. Le rôle central de certains groupes, comme les départements de biochimie et de chimie agricole de l'Université du Wisconsin, qui exportent leurs diplômés formés à la biochimie des microorganismes aussi bien à l'université qu'au sein des industries, mériterait d'être examiné de façon plus systématique.

Enfin, au cours des années 1950 et 1960, les recherches sur le métabolisme se poursuivent à un rythme effréné. L'image qui leur est associée est celle du puzzle : une fois celui-ci

995 Bruno J. Strasser et Soraya de Chadarevian, « The Comparative and the Exemplary: Revisiting the Early History of Molecular Biology », *History of Science* 49, nº 3 (2011): 317-36.

terminé, l'image complète obtenue, on peut passer à d'autres problèmes. Dans les années 1950, avec l'élucidation de plusieurs parties du puzzle, de nombreux chercheurs se désintéressent des interactions entre petites molécules, pour essayer de percer les mystères des macromolécules.[996] Malgré cette transition, de nombreux autres chercheurs, comme par exemple Esmond Snell ou Donald Woods, développent sans discontinuer des trajectoires de recherche dédiées à l'exploration des voies métaboliques des vitamines, coenzymes et autres facteurs de croissance. Les fonctions des vitamines mettent souvent des décennies à être élucidées. Ces aspects soulignent la continuité et le temps long des recherches en biochimie du métabolisme, qui ne doivent pas être négligés, dans l'ombre portée par l'émergence de la biologie moléculaire.

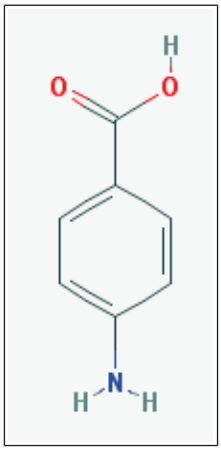
996 C'est l'avis de Leonard Warren, qui avait travaillé dans les années 1950 avec John Buchanan sur les voies des purines (entretien, novembre 2013).

ANNEXE

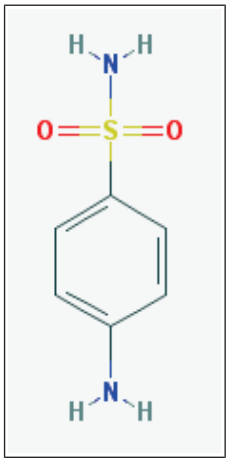
Structures chimiques

Les structures chimiques présentées ici sont tirées de la base de données PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/).

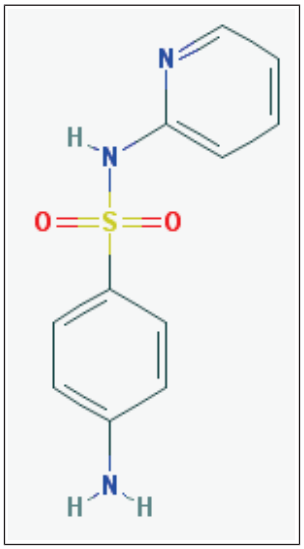
Acide p-aminobenzoïque



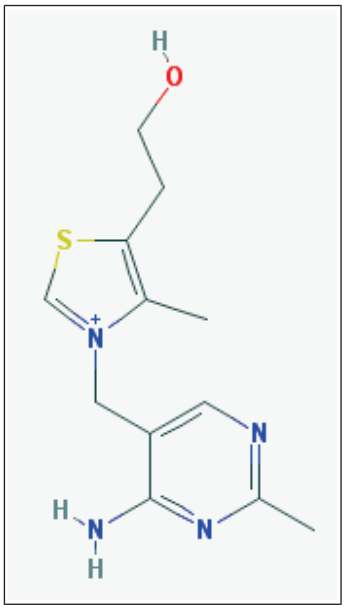
Sulfanilamide



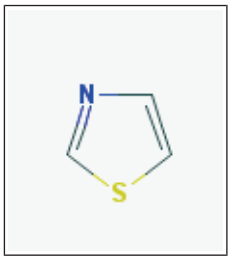
Sulfapyridine



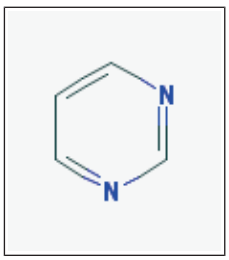
Thiamine / Aneurine / Vitamine B1



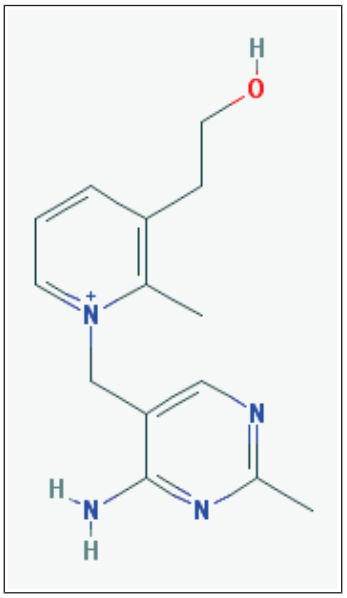
Thiazole



Pyrimidine

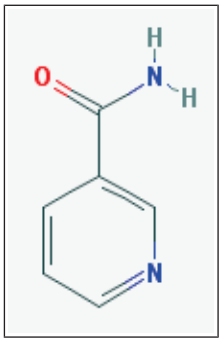


Pyrithiamine

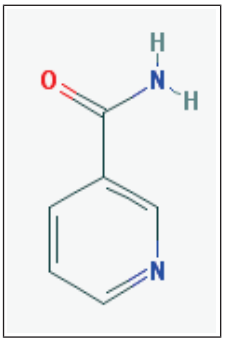


Acide nicotinique

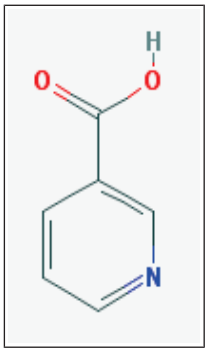
(vitamine B3)



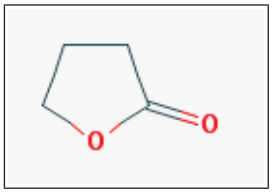
Nicotinamide



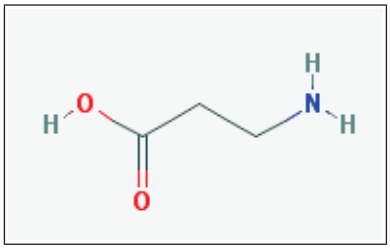
Acide pyridine-3-sulfonique



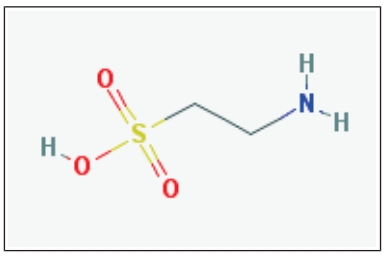
Butyrolactone



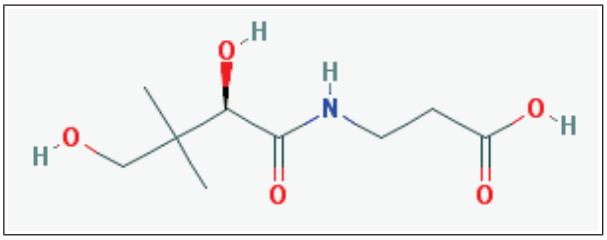
β-alanine



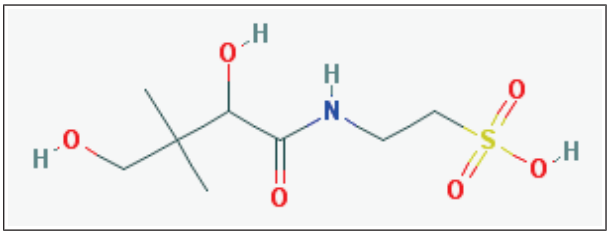
Taurine



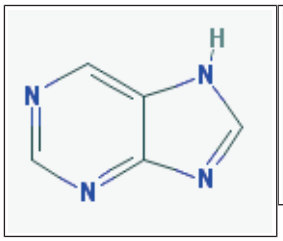
Acide pantothénique (vitamine B5)



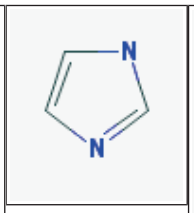
Pantoyltaurine



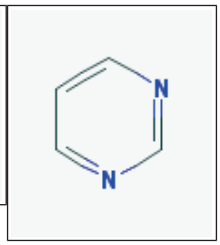
Purine



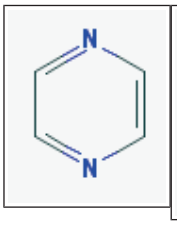
Imidazole



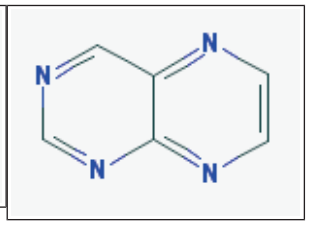
Pyrimidine



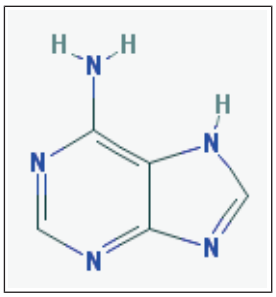
Pyrazine



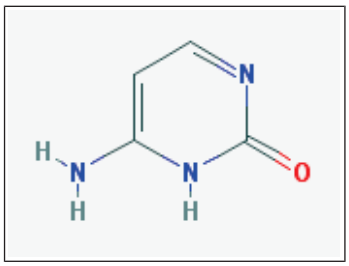
Ptéridine



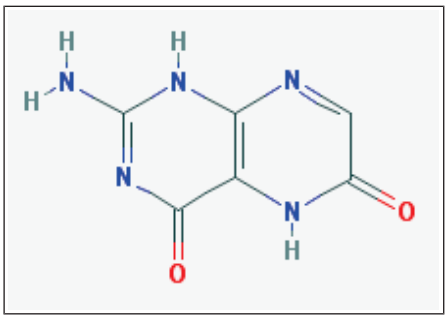
Adénine



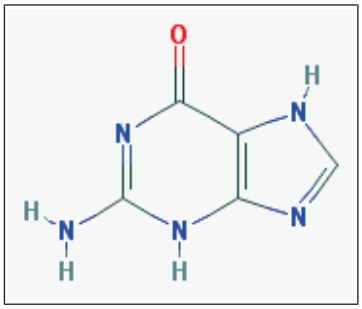
Cytosine



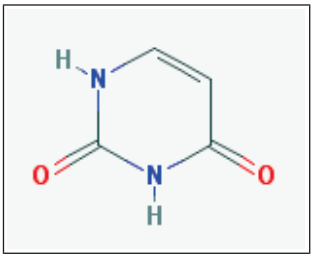
Xanthoptérine



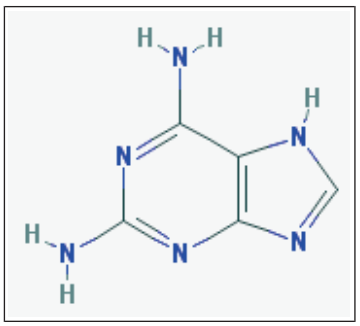
Guanine



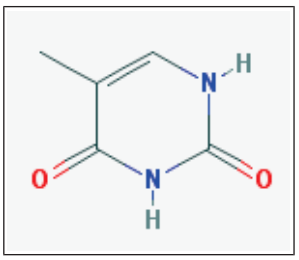
Uracile



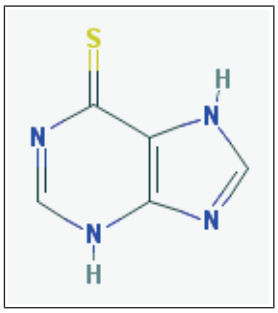
2,6-diaminopurine



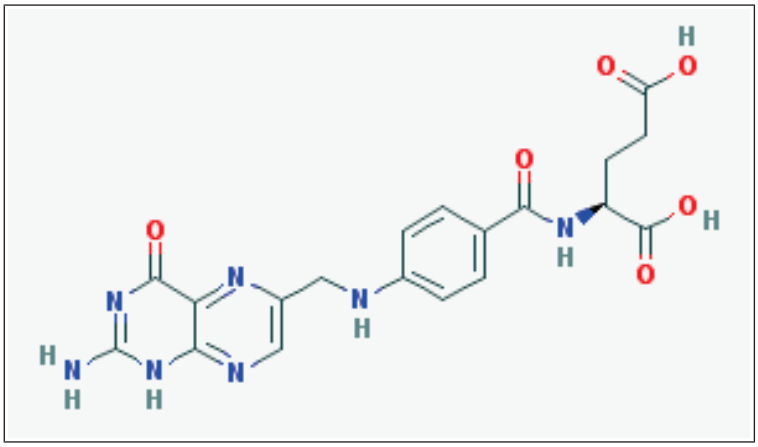
Thymine



6-mercaptopurine



Acide folique



BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie est divisée comme suit :

I. Archives

II. Sources primaires

1. Brevets
2. Articles et ouvrages imprimés ou en ligne

III. Sources secondaires

1. Sources biographiques : mémoires, articles, notices et pages Web
2. Littérature

Le classement de la bibliographie est **alphabétique** :

- d'abord par auteur : nom du premier auteur, nom du second auteur, etc.

Exemple :
Elion, G.B
Elion, G.B., E. **B**urgi, et G.H. Hitchings.
Elion, G.B., et G.H. **H**itchings.
Elion, G.B., G.H. **H**itchings, et P.B. **R**ussell

- puis, pour chaque auteur ou groupe d'auteurs identiques : titre du document.

I. Archives

Les références utilisées pour les documents d'archives situés en Angleterre sont indiquées selon le catalogue des Archives Nationales (CSAC) ou le National Cataloguing Unit for the Archives of Contemporary Scientists (NCUAS). Pour une meilleure lisibilité, j'indique simplement dans les références en notes de bas de page le numéro du dossier dans lequel est contenu le document, la racine étant toujours identique.

Pour plus d'informations : http://archiveshub.ac.uk/contributors/ncuacs.html

[CFP] Cyrus H. Fiske papers, 1908-1971 (inclusive), 1921-1957 (bulk). HMS c387. Harvard Medical Library, Francis A. Countway Library of Medicine, Boston, Mass.

Catalogue : http://oasis.lib.harvard.edu/oasis/deliver/~med00168

[DWP] Papers of Donald Devereux Woods, FRS, 1912-1964. Oxford University, Bodleian Libraries, Special Collections, Western Manuscripts, Scientific Papers, Modern Collections, Contemporary Scientists.

Référence aux National Archives du Royaume-Uni : **CSAC 64.2.79 (référence utilisée)**

Catalogue of the papers of DONALD DEVEREUX WOODS, FRS. (1912 - 1964) Microbiologist :

http://discovery.nationalarchives.gov.uk/details/rd/7665cefa-4b29-4f47-94d9-40f1161d3b94#0

Une série de documents relatifs à Woods sont conservés dans les archives d'Hans Krebs à Sheffield, ci-dessous.

[EFBP] Elvira Falco Bass Papers

Il s'agit d'archives privées détenues par le fils d'Elvira Falco Bass, Bill Leuszler. Je remercie vivement M. Leuszler de m'avoir transmis et permis d'utiliser certains documents personnels de sa mère.

[HKP] Hans Krebs Papers, c.1915 – 1982. MS 116, Special Collections, The University Library, The University of Sheffield.

Référence aux National Archives du Royaume-Uni : **CSAC 113.4.86 (référence utilisée)**

Catalogue of the papers and correspondence of SIR HANS ADOLF KREBS, FRS (1900-1981) :

http://discovery.nationalarchives.gov.uk/details/rd/9ae73b55-b970-434b-859d-f9b30521b2ea#0

Exemple de citation dans les notes : le dossier CSAC 113.4.86J.509 est indiqué sous la forme « HKP, J.509 ».

[HMIP] Papers and correspondence of Henry McIlwain (1912-1992). Archives and Manuscripts Section, Wellcome Library for the History and Understanding of Medicine, Londres.

Référence aux National Archives du Royaume-Uni : **NCUACS 64.2.97 (référence utilisée)**

Référence à la Wellcome Library : PP/MCI

Catalogue of the papers and correspondence of HENRY McILWAIN (1912-1992) :

http://discovery.nationalarchives.gov.uk/details/rd/fc56f603-e3c2-4643-9aa4-377f797ea7b5

Exemple de citation dans les notes : le dossier NCUACS 64.2.97/C.26 (ou PP/MCI/C26 à la Wellcome Library), est indiqué sous la forme « HMIP, C.26 ».

[JAP] Joseph C. Aub papers, 1918-1974. HMS c169, Harvard Medical Library, Francis A. Countway Library of Medicine, Boston, Mass.

Catalogue : http://oasis.lib.harvard.edu/oasis/deliver/~med00002

National Library of Medicine, Washington DC.

The weeds and the grass, an analogy. Research for the conquest of cancer. Report of the Sloan-Kettering Institute for cancer research. Memorial Hospital Center for Cancer and Allied Diseases, New York, NY, 1948. [General Collection, QZ 200 S634w 1948]

Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, *Biennial Report, July 1, 1949 – June 30,* 1951. [General Collection, W1 SL577]

Sloan-Kettering Institute for Cancer Research. *Progress report N°6, mai 1953.* [General Collection, W1 SL581]

Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, Biennial Report, July 1, 1953 – June 30, 1955.. [General Collection, W1 SL577]

Wellcome Research Laboratories. *Scientific papers published from 1930 to 1968.* Tuckahoe, NY, Burroughs Wellcome & Co., 1969. [General Collection, ZQV 4 W447s 1930-68].

II. Sources primaires

1. Brevets

Babcock, Sidney H. Method of Synthesizing Pantothenic Acid. US Patent 2,441,949, déposé le 19 juillet 1940, et délivré le 25 mai 1948.

English, J.P., J.R. Vaughan, et R.O. Roblin. Triazolo (d) Pyrimidines and Methods of Preparing the Same. US Patent 2,407,204, déposé le 22 juillet 1944, et délivré le 3 septembre 1946.

Hitchings, G.H. Preparation of dihydroxanthopterin and xanthopterin. US Patent 2,437,853, déposé le 1 décembre 1943, et délivré le 16 mars 1948.

Hitchings, G.H., et G.B. Elion. Dithiopyrimidines and process of preparing same. US Patent 2,415,793, déposé le 12 septembre 1945, et délivré le 11 février 1947.

Hitchings, G.H., et G.B. Elion. ———. Mercapto heterocycles and method of making. US Patent 2,697,709, déposé le 11 juin 1952, et délivré le 21 décembre 1954.

———. Preparation of xanthopterin. US Patent 2,440,221, déposé le 9 mai 1945, et délivré le 20 avril 1948.

———. Process of manufacture of 6-mercaptopurine and intermediate therefore. US Patent 2,721,866, déposé le 22 avril 1954, et délivré le 25 octobre 1955.

Kuhn, Richard, et Theodor Wieland. Manufacture of the Optically Active Forms of Pantothenic Acid. US Patent 2,407,560, déposé le 26 août 1941, et délivré le 10 septembre 1946.

Mitchell, Herschel K. Production of Growth Promoting Substances. US Patent 2,271,872, déposé le 25 mars 1940, et délivré le 3 février 1942.

Moore, Marjorie B. Process of Preparing Pantothenic Acid. US Patent 2,234,680, déposé le 22 juillet 1940, et délivré le 11 mars 1941.

Shive, W., et E.E. Snell. N-Substituted Pantoyl Amides. US Patent 2,446,615, déposé le 25 mai 1946, et délivré le 10 août 1948.

Snell, E.E. Antivitamin. US Patent 2,348,425, déposé le 23 avril 1943, et délivré le 9 mai 1944.

Williams, R.J. Lactones. US Patent 2,465,303, déposé le 3 avril 1939, et délivré le 22 mars 1949.

———. Preparation of Growth Promoting Substances. US Patent 2,462,449, déposé le 3 avril 1939, et délivré le 22 février 1949.

———. Production of Pantothenic Acid and Other Related Growth Promoting Substances. US Patent 2,414,682, déposé le 8 avril 1940, et délivré le 21 janvier 1947.

Woolley, D.W. Synthesis of Pantothenic Acid. US Patent 2,372,041, déposé le 30 juillet 1940, et délivré le 20 mars 1945.

2. Articles et ouvrages imprimés ou en ligne

Albert, Adrien. *Selective toxicity, with special reference to chemotherapy*. London: Methulen, 1951.

Angier, R.B., J.H. Boothe, B.L. Hutchings, J.H. Mowat, J. Semb, E.L.R. Stokstad, Y. SubbaRow, et al. « The Structure and Synthesis of the Liver L. casei Factor ». *Science* 103, nº 2683 (1946): 667-69.

Anonyme. « Chemotherapy of Cancer ». *British Medical Journal* 2, nº 4583 (1948): 827-28.

Babcock, S.H., et T.H. Jukes. « The Biological Activity of Synthetic Pantothenic Acid ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 6 (1940): 1628.

Baddiley, J. « Nucleic Acids, Purines, and Pyrimidines ». *Annual Review of Biochemistry* 20 (1951): 149-78.

Barnett, J. « Analogues of Pantothenic Acid. Part III. Preparation of Growth-Inhibiting Analogues Related to N-Pantoyltaurine ». *Journal of the Chemical Society*, 1944, 5-8.

Barnett, J., D.J. Dupré, B.J. Holloway, et F.A. Robinson. « Analogues of Pantothenic Acid. Part IV. Aryl Derivatives of Pantoyltaurine ». *Journal of the Chemical Society*, 1944, 94-96.

Barnett, J., et F.A. Robinson. « Analogues of Pantothenic Acid. 1. Attempted Preparation of Growth Promoters ». *Biochemical Journal* 36, nº 3-4 (1942): 357-63.

———. « Analogues of Pantothenic Acid. 2. Preparation of Growth Inhibitors ». *Biochemical Journal* 36, nº 3-4 (1942): 364-67.

Bendich, A., et G.B. Brown. « 2,6-diaminopurine, a precursor of nucleic acid guanine ». *Journal of Biological Chemistry* 176, nº 3 (1948): 1471-72.

Bendich, A., G.B. Brown, F. Philips, et J. B. Thiersch. « The Direct Oxidation of Adenine in Vivo ». *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 267-77.

Bendich, A., H. Getler, et G.B. Brown. « A Synthesis of Isotopic Cytosine and a Study of its Metabolism in the Rat ». *Journal of Biological Chemistry* 177, nº 2 (1949): 565-70.

Bendich, A., J.F. Tinker, et G.B. Brown. « A Synthesis of Isoguanine Labeled with Isotopic Nitrogen ». *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 9 (1948): 3109-13.

Bergel, F., et A.R. Todd. « Aneurin. Part VIII. Some Analogues of Aneurin ». *Journal of the Chemical Society*, 1937, 1504-9.

Bernard, Claude. *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris: J.B. Baillière, 1857.

Brown, G.B. « The Biosynthesis of Nucleic Acids as a Basis for an Approach to Chemotherapy ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 60, nº 2 (1954): 185-94.

Brown, G.B., M.L. Petermann, et S.S. Furst. « The Incorporation of Adenine into Pentose and Desoxypentose Nucleic Acids ». *Journal of Biological Chemistry* 174, nº 3 (1948): 1043-44.

Brown, G.B., P.M. Roll, A.A. Plentl, et L.F. Cavalieri. « The Utilization of Adenine for Nucleic Acid Synthesis and as a Precursor of Guanine ». *Journal of Biological Chemistry* 172, nº 2 (1948): 469-84.

Burchenal, J.H., A. Bendich, G.B. Brown, G.B. Elion, G.H. Hitchings, C.P. Rhoads, et C.C. Stock. « Preliminary Studies on the Effect of 2,6-Diaminopurine on Transplanted Mouse Leukemia ». *Cancer* 2, nº 1 (1949): 119-20.

Burchenal, J.H., D.A. Karnofsky, E.M. Kingsley-Pillers, C.M. Southam, W.P.L. Myers, G.C. Escher, L.F. Craver, H.W. Dargeon, et C.P. Rhoads. « The effects of the folic acid

antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease. With special reference to acute leukemia ». *Cancer* 4, nº 3 (1951): 549-69.

Burchenal, J.H., M.L. Murphy, R.R. Ellison, M.P. Sykes, T.C. Tan, L.A. Leone, D.A. Karnofsky, L.F. Craver, H.W. Dargeon, et C.P. Rhoads. « Clinical Evaluation of a New Antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and Allied Diseases ». *Blood* 8, nº 11 (1953): 965-99.

Burtally, Liz. « Are antibody-drug conjugates the fabled magic bullets against cancer? » *Science Talk: The Institute of Cancer Research blog*, 7 avril 2016. http://www.icr.ac.uk/blogs/science-talk-the-icr-blog/page-details/are-antibody-drug-conjugates-the-fabled-magic-bullets-against-cancer.

Cavalieri, L.F., V.E. Blair, et G.B. Brown. « The Synthesis of Uric Acid Containing Isotopic Nitrogen ». *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 3 (1948): 1240-42.

Cavalieri, L.F., et G.B. Brown. « The Mechanism of the Oxidation of Uric Acid Studied with Isotopic Nitrogen as a Tracer ». *Journal of the American Chemical Society* 70, nº 3 (1948): 1242-43.

Cavalieri, L.F., J.F. Tinker, et A. Bendich. « A Synthesis of Adenine. The Incorporation of Isotopes of Nitrogen and Carbon ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 533-36.

Cavalieri, L.F., J.F. Tinker, et G.B. Brown. « Degradations in the Purine Series Studied with Isotopes of Nitrogen and Carbon ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 12 (1949): 3973-76.

Chargaff, E., et E. Vischer. « Nucleoproteins, Nucleic Acids, and Related Substances ». *Annual Review of Biochemistry* 17 (1948): 201-26.

Christensen, B.E., R.J. Williams, et A.E. King. « Organic Oxidation Equivalent Analysis. III. General Method Using Dichromate ». *Journal of the American Chemical Society* 59, nº 2 (1937): 293-96.

Clarke, D.A., F.S. Philips, S.S. Sternberg, C.C. Stock, G.B. Elion, et G.H. Hitchings. « 6-Mercaptopurine: Effects in Mouse Sarcoma 180 and in Normal Animals ». *Cancer Research* 13, nº 8 (1953): 593-604.

Clarke, M.F., et M. Lechycka. « The Biological Assay of Pyridoxine (Vitamin B6): Two Figures ». *Journal of Nutrition* 25, nº 6 (1943): 571-84.

Clarke, M.F., M. Lechycka, et C.A. Cook. « The Biological Assay of Riboflavin: Two Figures ». *Journal of Nutrition* 20, nº 2 (1940): 133-44.

Clarke, M.F., M. Lechycka, et A.E. Light. « A Supplementary Growth Factor for Lactobacillus casei ». *Journal of Biological Chemistry* 142, nº 2 (1942): 957-58.

Cleary, R.V., J. Maier, et G.H. Hitchings. « The Metabolism of Chlorinated Naphtalenes ». *Journal of Biological Chemistry* 127, nº 2 (1939): 403-9.

Cuperlovic-Culf, M., A.S. Culf, M. Touaibia, et N. Lefort. « Targeting the latest hallmark of cancer: another attempt at 'magic bullet' drugs targeting cancers' metabolic phenotype ». *Future Oncology* 8, nº 10 (2012): 1315-30.

Davidson, J.N. « Nucleoproteins, Nucleic Acids, and Derived Substances ». *Annual Review of Biochemistry* 18 (1949): 155-90.

Elion, G.B. « Selectivity—Key to Chemotherapy: Presidential Address ». *Cancer Research* 45, nº 7 (1985): 2943-50.

Elion, G.B. « The Pharmacology of Azathioprine ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 685, nº 1 (1993): 401-7.

———. « The Purine Path to Chemotherapy », 1988. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-lecture.pdf.

———. « The Quest for a Cure ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 33

(1993): 1-25.

Elion, G.B., E. Burgi, et G.H. Hitchings. « Studies on Condensed Pyrimidine Systems IX. The Synthesis of Some 6-Substituted Purines ». *Journal of the American Chemical Society* 74, nº 2 (1952): 411-14.

Elion, G.B., et G.H. Hitchings. « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives III. The Specificity of the Purine Requirement of Lactobacillus Casei ». *Journal of Biological Chemistry* 185, nº 2 (1950): 651-55.

———. « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives IV. Reversal Studies with 2-aminopurine and 2,6-diaminopurine ». *Journal of Biological Chemistry* 187, nº 2 (1950): 511-22.

———. « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives V. Pteridines ». *Journal of Biological Chemistry* 188, nº 2 (1951): 611-21.

———. « Antagonists Of Nucleic Acid Derivatives VI. Purines ». *Journal of Biological Chemistry* 192, nº 2 (1951): 505-18.

———. « The Direct Thiation of Uracils ». *Journal of the American Chemical Society* 69, nº 9 (1947): 2138-39.

———. « The Synthesis of Some New Pteridines ». *Journal of the American Chemical Society* 69, nº 10 (1947): 2553-55.

Elion, G.B., G.H. Hitchings, et P.B. Russell. « The Formation of 6-Hydroxy- and 7-Hydroxypteridines from 4,5-Diaminopyrimidines and alpha-Ketoacids And Esters ». *Journal of the American Chemical Society* 72, nº 1 (1950): 78-81.

Elion, G.B., W.S. Ide, et G.H. Hitchings. « The Ultraviolet Absorption Spectra of Thiouracils ». *Journal of the American Chemical Society* 68, nº 11 (1946): 2137-40.

Elion, G.B., A.E. Light, et G.H. Hitchings. « The Preparation of Xanthopterin ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 741.

Elvehjem, C.A., R.J. Madden, F.M. Strong, et D.W. Woolley. « Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue ». *Journal of the American Chemical Society* 59 (1937): 1767-68.

———. « The isolation and identification of the anti- black tongue factor ». *Journal of Biological Chemistry* 123, nº 1 (1938): 137-49.

Falco, E.A., G.H. Hitchings, et P.B. Russell. « The Reaction of Diazonium Salts with some 2-thiouracils ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 1 (1949): 362-63.

Falco, E.A., G.H. Hitchings, P.B. Russell, et H. VanderWerff. « Antimalarials as Antagonists of Purines and Pteroylglutamic Acid ». *Nature* 164, nº 4159 (1949): 107-8.

Falco, Elvira. « The Optical Rotation of Lactic Acid Produced by Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus bulgaricus ». M.Sc. thesis, Cornell University, 1940.

Farber, S., L.K. Diamond, R.D. Mercer, R.F. Jr. Sylvester, et J.A.Wolff. « Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin) ». *New England Journal of Medicine* 238, nº 23 (1948): 787-93.

Fildes, P. « A Rational Approach to Research in Chemotherapy ». *The Lancet* 235 [1], nº 6091 (1940): 955-57.

———. « Inhibition of Bacterial Growth by Indoleacrylic Acid and its Relation to Tryptophan ; an Illustration of the Inhibitory Action of Substances Chemically Related to an Essential Metabolite ». *British Journal of Experimental Pathology* 22, nº 6 (1941): 293-98.

———. « Opening Remarks ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 145-47.

———. « Some Medical and other Aspects of Bacterial Chemistry ». *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 28, nº 1 (1934): 79-90.

———. « The bacteriostatic action of O/R dyes ». In *Proceedings of the Second International Congress of Microbiology*, 37. London: Harrison & Sons, 1937.

———. « The Classification of Hæmoglobinophilic Bacteria, Based upon their Relation to Blood-Pigment and to the "Vitamine" Factor ». *British Journal of Experimental Pathology* 4, nº 5 (1923): 265-71.

———. « The growth of proteus on ammonium lactate plus nicotinic acid ». *British Journal of Experimental Pathology* 19, nº 4 (1938): 239-44.

———. « The Mechanism of the Anti-bacterial Action of Mercury ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (1940): 67-73.

———. « The Nutrition of Bacteria: The Work of the Medical Research Council's Unit for Bacterial Chemistry ». *British Medical Bulletin* 4, nº 4 (1946): 263-66.

———. « The tryptophan and "sporogenes vitamin" requirements of B. botulinus ». *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 309-14.

Fildes, P., G.P. Gladstone, et B.C.J.G. Knight. « The nitrogen and vitamin requirements of B. typhosus ». *British Journal of Experimental Pathology* 14, nº 3 (1933): 189-96.

Fildes, P., et B.C.J.G. Knight. « Tryptophane and the growth of bacteria ». *British Journal of Experimental Pathology* 14, nº 5 (1933): 343-49.

Fildes, P., et G.M. Richardson. « The amino-acids necessary for the growth of Cl. sporogenes ». *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 326-35.

———. « The nutrition of Staphylococcus aureus: sulphur Requirements ». *British Journal of Experimental Pathology* 18, nº 4 (1937): 292-304.

Fildes, P., G.M. Richardson, et B.C.J.G. Knight. « A nutrient mixture suitable for the growth of Staphylococcus aureus ». *British Journal of Experimental Pathology* 17, nº 6 (1936): 481-84.

Fiske, C.H., et Y. Subbarow. « The Colorimetric Determination of Phosphorus ». *Journal of Biological Chemistry* 66, nº 2 (1925): 375-400.

Freiesleben, E., K. Kjerulf-Jensen, et K. Schmith. « Antithyroid Substances. On the Thyroid Hyperplasia following the Administration of Methylthiouracil and some Related Compounds ». *Acta Pharmacologica* 1 (1945): 82-97.

Friebe, Richard. « Die Suche nach der magischen Kugel ». *Der Tagesspiegel*, 19 août 2015. http://www.tagesspiegel.de/wissen/zum-100-todestag-von-paul-ehrlich-die-suche-nach-der-magischen-kugel/12208380.html.

Furst, S.S., P.M. Roll, et G.B. Brown. « On the Renewal of the Purines of the Desoxypentose and Pentose Nucleic Acids ». *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 251-66.

Gaddum, J.H. « The quantitative effects of antagonistic drugs ». *The Journal of Physiology* 89, nº Suppl. (1937): 7P-9P.

Geren, W., A. Bendich, O. Bodansky, et G.B. Brown. « The Fate of Uric Acid in Man ». *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 21-31.

Gladstone, G.P. « The nutrition of Staphylococcus aureus: nitrogen requirements ». *British Journal of Experimental Pathology* 18, nº 4 (1937): 322-33.

Gladstone, G.P., P. Fildes, et G.M. Richardson. « Carbon dioxide as an essential factor in the growth of bacteria ». *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 335-48.

Green, H.N. « The Mode of Action of Sulphanilamide: With Special Reference to a Bacterial Growth-Stimulating Factor ("P" Factor) Obtained from Br. Abortus and other Bacteria ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 1 (1940): 38-64.

Greenberg, D.M., et M.P. Schulman. « Application of Metabolite Antagonism'' to Cancer Research ». *Science* 106, nº 2751 (1947): 271-72.

Greenstein, Jesse P. *Biochemistry of Cancer*. New York: Academic Press, 1947.

György, Paul. « The Water-Soluble Vitamins ». *Annual Review of Biochemistry* 11 (1942): 309-64.

Haldane, J.B.S. *Enzymes*. London: Longmans, Green & Co., 1930.

Hawking, Frank, et J. Stewart Lawrence. *The Sulphonamides*. New York: Grune & Stratton, 1951.

———. *The Sulphonamides in Theory and Practice*. Londres: Lewis, 1946.

Hills, G.M. « Aneurin (Vitamin B1) and Pyruvate Metabolism by Staphylococcus Aureus ». *Biochemical Journal* 32, nº 2 (1938): 383-91.

Hitchings, G.H. « A biochemical approach to chemotherapy ». *Drug Intelligence and Clinical Parmacy* 16 (1982): 843-48.

———. « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives as Medicinal Agents ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32 (1992): 1-9.

———. « Biochemical Approach to New Medications ». In *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. Part A: Chemotherapy, ATP Depletion and Gout*, édité par R.A. Harkness, G.B. Elion, et N. Zöllner. New York: Springer, 1991.

———. « Chemotherapy and Comparative Biochemistry: G.H.A. Clowes Memorial Lecture ». *Cancer Research* 29, nº 11 (1969): 1895-1903.

———. « Properties of purine and pyrimidine analogs ». *Advances in Enzyme Regulation* 31 (1991): 433-43.

———. « Selective Inhibitors of Dihydrofolate Reductase », 1988. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/hitchings-lecture.pdf.

———. « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines ». In *Antimetabolites and Cancer*, édité par C.P. Rhoads, 231-41. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

———. « The Estimation of Guanine and Xanthine ». *Journal of Biological Chemistry* 139 (1941): 843-54.

———. « The Estimation of Hypoxanthine ». *Journal of Biological Chemistry* 143 (1942): 43-48.

———. « The Separation and Estimation of Adenine and Hypoxanthine ». PhD Thesis, Harvard University, 1933.

———. « The Third Paul Ehrlich Lecture. Basic Research as Forerunner of New Medications ». *Medicinal Research Reviews* 11, nº 1 (1991): 1-15.

Hitchings, G.H., M.A. Daus, et J.T. Wearn. « Chemical changes in the rabbit heart during hypertrophy ». *American Journal of Physiology* 138, nº 3 (1943): 527-35.

Hitchings, G.H., et G.B. Elion. « Isomeric Dihydroxanthopterins ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 467-73.

———. « Layer on Layer: The Bruce F. Cain Memorial Award Lecture ». *Cancer Research* 45, nº 6 (1985): 2415-20.

———. « The Chemistry and Biochemistry of Purine Analogs ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 60, nº 2 (1954): 195-99.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, et E.A. Falco. « Antagonists of Nucleic Acid Derivatives II. Reversal Studies with Substances Structurally Related to Thymine ». *Journal of Biological Chemistry* 185, nº 2 (1950): 643-49.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, E.A. Falco, et P.B. Russell. « A New Synthesis of Cytosine and 5-Methylcytosine ». *Journal of Biological Chemistry* 177, nº 1 (1949): 357-60.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, E.A. Falco, P.B. Russell, M.B. Sherwood, et H. VanderWerff.

« Antagonists of Nucleic Acid Derivatives I. The Lactobacillus Casei Model ». *Journal of Biological Chemistry* 183, nº 1 (1950): 1-9.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, E.A. Falco, P.B. Russell, et H. VanderWerff. « Studies on Analogs of Purines and Pyrimidines ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1318-35.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, et H. VanderWerff. « The Limitations of Inhibition Analysis ». *Journal of Biological Chemistry* 174 (1948): 1037-38.

Hitchings, G.H., G.B. Elion, H. VanderWerff, et E.A. Falco. « Pyrimidine derivatives as antagonists of pteroylglutamic acid ». *Journal of Biological Chemistry* 174, nº 2 (1948): 765-66.

Hitchings, G.H., et E.A. Falco. « Effect of Nutrition on Susceptibility of Mice to Pneumococcal Infection ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 61, nº 1 (1946): 54-57.

———. « Effects of Whole-Wheat and White Bread Diets on Susceptibility of Mice to Pneumococcal Infection ». *Science* 104, nº 2711 (1946): 568-69.

———. « The identification of guanine in extracts of Girella nigricans. The specificity of guanase ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 30 (1944): 294-97.

———. « The Occurrence and Isolation of the Pneumonia-Susceptibility Factor ». *Federation Proceedings* 6, nº 1 (1947): 261-62.

Hitchings, G.H., E.A. Falco, et M.B. Sherwood. « The Effects of Pyrimidines on the Growth of Lactobacillus casei ». *Science* 102, nº 2645 (1945): 251-52.

Hitchings, G.H., et C.H. Fiske. « The Determination of the Purines ». *Journal of Biological Chemistry* 140 (1941): 491-99.

———. « The Estimation of Adenine ». *Journal of Biological Chemistry* 141 (1941): 827-35.

Hitchings, G.H., et H.S. Fuller. « The Hydrolysis of Adenosinetriphosphate by Bone and Venom Phosphatases ». *Journal of Biological Chemistry* 128, nº 3 (1939): xlv.

Hitchings, G.H., R.H. Oster, et W.T. Salter. « Glycolysis of Triose Derivatives by Extracts of Tumour and of Muscle ». *Biochemical Journal* 32, nº 8 (1938): 1389-95.

Hitchings, G.H., et P.B. Russell. « The Preparation and Reactions of 4-Amino-2-(carboxy-methylthio)pyrimidines ». *Journal of the Chemical Society*, 1949, 2454-56.

Hitchings, G.H., et Y. SubbaRow. « The Rat Growth Factors of the Filtrate Fraction of Liver Extracts ». *Journal of Nutrition* 18, nº 3 (1939): 265-76.

Jukes, T.H. « Experiments with the Filtrate Factor ». *Journal of Biological Chemistry* 128, nº 1 (1939): 35-43.

———. « Further Observations on the Assay, Distribution, and Properties of the Filtrate Factor ». *Journal of Biological Chemistry* 117, nº 1 (1937): 11-20.

———. « Pantothenic Acid and the Filtrate (Chick Anti-Dermatitis) Factor ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 4 (1939): 975-76.

———. « The Pantothenic Acid Requirement of the Chick ». *Journal of Biological Chemistry* 129, nº 1 (1939): 225-31.

Jukes, T.H., et S. Lepkovsky. « The Distribution of the "Filtrate Factor" (a Water-Soluble Vitamin Belonging to the Vitamin B Complex and Preventing a Dietary Dermatitis in Chicks) in Certain Feedingstuffs ». *Journal of Biological Chemistry* 114, nº 1 (1936): 117-21.

Kidder, G.W. « The Nutrition of Monocelluar Animal Organisms ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 49, nº 1 (1947): 99-110.

Kidder, G.W., et V.C. Dewey. « Studies on the Biochemistry of Tetrahymena XIV. The

Activity of Natural Purines and Pyrimidines ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 34, nº 12 (1948): 566-74.

———. « The Biological Activity of Substituted Purines ». *Journal of Biological Chemistry* 179, nº 1 (1949): 181-87.

———. « The Biological Activity of Substituted Pyrimidines ». *Journal of Biological Chemistry* 178, nº 1 (1949): 383-87.

Kidder, G.W., V.C. Dewey, R.E. Parks, et G.L. Woodside. « Purine Metabolism in Tetrahymena and its Relation to Malignant Cells in Mice ». *Science* 109, nº 2838 (1949): 511-14.

Knight, B.C.J.G. « An essential growth factor for Staphylococcus aureus ». *British Journal of Experimental Pathology* 16, nº 3 (1935): 315-26.

———. *Bacterial Nutrition. Material for a Comparative Physiology of Bacteria*. Special Report Series 210. London: His Majesty's Stationery Office, 1936.

———. « The Nutrition of Staphylococcus Aureus: Nicotinic Acid and Vitamin B1 ». *Biochemical Journal* 31, nº 5 (1937): 731-37.

———. « The Nutrition of Staphylococcus Aureus. The Activities of Nicotinamide, Aneurin (Vitamin B1) and Related Compounds ». *Biochemical Journal* 31, nº 6 (1937): 966-73.

Knight, B.C.J.G., et P. Fildes. « A Filter of Pyrex Glass and Stainless Steel for Use with Seitz Filter-Pads ». *Biochemical Journal* 30, nº 7 (1936): 1138-39.

———. « A vitamin necessary for the growth of B. sporogenes: its relation to auxin and other growth factors ». *British Journal of Experimental Pathology* 78, nº 2 (1933): 112-24.

———. « An essential growth factor for the anaerobe B. sporogenes ». *Journal of Physiology* 78, nº Suppl. (1933): 6P-8P.

Knight, B.C.J.G., et H. McIlwain. « The Specificity of Aneurin and Nicotinamide in the Growth of Staph. Aureus ». *Biochemical Journal* 32, nº 7 (1938): 1241-51.

Kuhn, R., T. Wieland, et E.F. Möller. « Synthese Des [A,γ-Dioxy-B.β-Dimethyl-Butyryl]-Taurins, Eines Spezifischen Hemmstoffes Für Milchsäurebakterien ». *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 74, nº 9 (1941): 1605-12.

Law, L.W. « Effects of Combinations of Antileukemic Agents on an Acute Lymphocytic Leukemia of Mice ». *Cancer Research* 12, nº 12 (1952): 871-78.

Lepkovsky, S., et T.H. Jukes. « The Effect of Some Reagents on the "Filtrate Factor" (a Water-Soluble Vitamin Belonging to the Vitamin B Complex and Preventing a Dietary Dermatitis in Chicks) ». *Journal of Biological Chemistry* 114, nº 1 (1936): 109-16.

———. « The Vitamin G Requirements of the Chick ». *Journal of Biological Chemistry* 111, nº 1 (1935): 119-31.

Lepkovsky, S., T.H. Jukes, et M.E. Krause. « The Multiple Nature of the Third Factor of the Vitamin B Complex ». *Journal of Biological Chemistry* 115, nº 2 (1936): 557-66.

Light, A.E., et M.F. Clarke. « Studies Relating to the Use of Lactobacillus casei in Microbiological Assays ». *Journal of Biological Chemistry* 147, nº 3 (1943): 739-47.

Loring, Hubert S. « The Biochemistry of the Nucleic Acids, Purines, and Pyrimidines ». *Annual Review of Biochemistry* 13 (1944): 295-314.

Madinaveitia, J., A.R. Martin, F.L. Rose, et G. Swain. « Antibacterial Substances Related to Pantothenic Acid ». *Biochemical Journal* 39, nº 1 (1945): 85-91.

McBurney, C.H., W.B. Bollen, et R.J. Williams. « Pantothenic Acid and the Nodule Bacteria-Legume Symbiosis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 21, nº 6 (1935): 301-4.

McIlwain, H. « Amino-Sulphonic Acid Analogues of Natural Amino-Carboxylic Acids ». *Journal of the Chemical Society*, 1941, 75-77.

———. « Analysis of Antibacterial Action ». *British Medical Bulletin* 4, nº 4 (1946): 259-63.

———. « Bacterial Inhibition by Aminosulphonic Analogues of Some Natural Aminocarboxylic Acids ». *British Journal of Experimental Pathology* 22, nº 3 (1941): 148-55.

———. « Bacterial Inhibition by Metabolite Analogues. 3. Pantoyltaurine. The Antibacterial Index of Inhibitors ». *British Journal of Experimental Pathology* 23, nº 2 (1942): 95-102.

———. « Bacterial Inhibition by Metabolite Analogues. 4. Analogues of Pantothenic Acid ». *Biochemical Journal* 36, nº 5-6 (1942): 417-27.

———. « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 1. Measurement of Growth of Streptococcal Cultures through the Gaseous Metabolism, and the Effects of Pantothenate and Pantoyltaurine upon the Metabolism and Growth ». *Biochemical Journal* 38, nº 1 (1944): 97-105.

———. « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 4. Time-Relationships Between Metabolic and Growth Inhibitions by Pantoyltaurine ». *Biochemical Journal* 39, nº 3 (1945): 279-84.

———. « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 5. Lack of Gross Displacement of Pantothenate and Para-Aminobenzoate from Micro-Organisms, by Pantoyltaurine and Sulphanilamide ». *Biochemical Journal* 39, nº 4 (1945): 329-34.

———. « Biochemistry and Chemotherapy ». *Nature* 151, nº 3827 (1943): 270-73.

———. « Correlation of in vitro and in vivo Drug Action through Specific Antagonists: Sulphanilamide and p-aminobenzoate ». *British Journal of Experimental Pathology* 23, nº 5 (1942): 265-71.

———. « Interpretation of Chemotherapy Through Nutritional Studies ». *The Lancet* 239, nº 6188 (1942): 412-15.

———. « Interrelations in Microorganisms between Growth and the Metabolism of Vitamin-like Substances ». In *Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. Volume VII*, édité par F.F. Nord, 409-60. New York: Interscience Publishers, 1947.

———. « Nutritional Studies of Bacterial Variation. I. Resistance to Pantoyltaurine in Naturally-occurring and Experimentally Prepared Strains ». *British Journal of Experimental Pathology* 24, nº 5 (1943): 203-12.

———. « Origin and Action of Drugs ». *Nature* 153 (1944): 300-304.

———. « Pantothenic Acid and the Growth of Streptococcus Haemolyticus ». *British Journal of Experimental Pathology* 20, nº 4 (1939): 330-33.

———. « Pyridine-3-Sulphon-(2-Pyridyl)-Amide ; a Note on the Modelling of Chemotherapeutic Agents ». *Nature* 146 (1940): 653-54.

———. « Pyridine-3-Sulphonic Acid and Its Amide as Inhibitors of Bacterial Growth ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 3 (1940): 136-47.

———. « The Nutrition of Streptococcus Haemolyticus. Growth in a Chemically Defined Mixture; Need for Vitamin B6 ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 1 (1940): 25-38.

———. « The Origin and Use of the Terms Competitive and Non-competitive in Interactions among Chemical Substances in Biological Systems ». *Essays in Biochemistry* 22 (1986): 158-86.

———. « Theoretical Aspects of Bacterial Chemotherapy ». *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 19, nº 4 (1944): 135-49.

———. « Types of Metabolic Effects Produced by Analogues of Vitamin-Like Substances ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 154-59.

McIlwain, H., P. Fildes, G.P. Gladstone, et B.C.J.G. Knight. « Glutamine and the Growth of Streptococcus Haemolyticus ». *Biochemical Journal* 33, nº 2 (1939): 223-29.

McIlwain, H., et F. Hawking. « Chemotherapy by Blocking Bacterial Nutrients: Antistreptococcal Activity of Pantoyltaurine ». *The Lancet* 241, nº 6241 (1943): 449-51.

McIlwain, H., et D.E. Hughes. « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 2. A Reaction of Haemolytic Streptococci, Involving Pantothenate-Usage, Inhibited by Pantoyltaurine, and Associated with Carbohydrate Metabolism ». *Biochemical Journal* 38, nº 2 (1944): 187-95.

———. « Biochemical Characterization of the Actions of Chemotherapeutic Agents. 3. Relationships Between Metabolic and Growth Inhibitions by Pantothenate Analogues - Their Structural and Species Specificity ». *Biochemical Journal* 39, nº 2 (1945): 133-39.

McIlwain, H., et G.M. Richardson. « Preparation of α-Amino-Acids through α-Oximino-Esters ». *Biochemical Journal* 33, nº 1 (1939): 44-46.

Mcintosh, J., et L.E.H. Whitby. « The Mode of Action of Drugs of the Sulphonamide Group ». *The Lancet* 233 [1], nº 6026 (1939): 431-35.

McMahan, J.R., et E.E. Snell. « The Microbiological Determination of Amino Acids: I. Valine and Arginine ». *Journal of Biological Chemistry* 152, nº 1 (1944): 83-95.

Mitchell, H.K., E.E. Snell, et R.J. Williams. « Pantothenic Acid. IX. The Biological Activity of Hydroxypantothenic Acid ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1791-92.

Mitchell, H.K., H.H. Weinstock, E.E. Snell, S.R. Stanbery, et R.J. Williams. « Pantothenic Acid. V. Evidence for Structure of Non-β-Alanine Portion ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1776-79.

Mitchell, H.K., et R.J. Williams. « A Study of Reduction with Hydriodic Acid: Use in Micro Determinations of Hydroxyl Groups ». *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 11 (1938): 2723-26.

Mueller, J.H., et A.W. Klotz. « Pantothenic Acid as a Growth Factor for the Diphteria Bacillus ». *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 12 (1938): 3086-87.

Pennington, D., E.E. Snell, et R.J. Williams. « An Assay Method for Pantothenic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 135, nº 1 (1940): 213-22.

Peterson, W. H. « History of the Folic Acid Factors ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 48, nº 5 (1946): 257-60.

———. « The Folic Acid Story—Reminiscences ». *Nutrition Reviews* 12, nº 8 (1954): 225-27.

Plentl, A.A., et R. Schoenheimer. « Studies in the Metabolism of Purines and Pyrimidines by Means of Isotopic Nitrogen ». *Journal of Biological Chemistry* 153, nº 1 (1944): 203-17.

Quastel, J.H. « Dehydrogenations Produced by Resting Bacteria. IV ». *Biochemical Journal* 20, nº 1 (1926): 166-94.

Quastel, J.H., et W.R. Wooldridge. « Experiments on Bacteria in Relation to the Mechanism of Enzyme Action ». *Biochemical Journal* 21, nº 5 (1927): 1224-51.

———. « Some Properties of the Dehydrogenating Enzymes of Bacteria ». *Biochemical*

Journal 22, nº 3 (1928): 689-702.

Randall, L.O., et G.H. Hitchings. « Effect of tyrosinase on phenethylamine derivatives ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 81, nº 1 (1944): 77-83.

« Research in Bacterial Chemistry ». *The Lancet* 223, nº 5783 (1934): 1405.

Rhoads, C.P., éd. *Antimetabolites and Cancer*. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

———. « Preface ». In *Antimetabolites and Cancer*, édité par C.P. Rhoads, iii. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

———. « Rational Cancer Chemotherapy ». *Science* 119, nº 3081 (1954): 77-80.

———. « The Seeing Eye in Science ». In *Antimetabolites and Cancer*, édité par C.P. Rhoads, 89-105. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

Richardson, G.M. « The Nutrition of Staphylococcus Aureus. Necessity for Uracil in Anaerobic Growth ». *Biochemical Journal* 30, nº 12 (1936): 2184-90.

Robbins, W.J. « A Pyrimidine Analog of Thiamine and the Growth of Fungi ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 28, nº 9 (1942): 352-55.

———. « The Pyridine Analog of Thiamin and the Growth of Fungi ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 27, nº 9 (1941): 419-22.

Roblin, R.O. « Metabolite Antagonists ». Chemical Reviews 38, no 2 (1946): 255–377.

Roblin, R.O., J.O. Lampen, J.P. English, Q.P. Cole, et J.R. Vaughan. « Studies in Chemotherapy. VIII. Methionine and Purine Antagonists and their Relation to the Sulfonamides ». *Journal of the American Chemical Society* 67, nº 2 (1945): 290-94.

Rogers, E.F. « Thiamine Antagonists ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 98, nº 2 (1962): 412-29.

Rohrman, E., G.E. Burget, et R.J. Williams. « Pantothenic Acid Content of Animal Tissues ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 32, nº 3 (1934): 473-74.

Rose, F. L. « A Chemotherapeutic Search in Retrospect ». *Journal of the Chemical Society*, 1951, 2770-88.

Roth, B.L., D.J. Sheffler, et W.K. Kroeze. « Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia ». *Nature Reviews Drug Discovery* 3, nº 4 (2004): 353-59.

Russell, P.B., G.B. Elion, E.A. Falco, et G.H. Hitchings. « A Synthesis of 4-Amino-2-thiolpyrimidines ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 7 (1949): 2279-82.

Russell, P.B., G.B. Elion, et G.H. Hitchings. « A New Condensed Pyrimidine System - some p-Oxazino[2,3-d]pyrimidines ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 2 (1949): 474-78.

Russell, P.B., R. Purrmann, W. Schmitt, et G.H. Hitchings. « The Synthesis of Pterorhodin (Rhodopterin) ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 10 (1949): 3412-16.

Rydon, H.N. « The Design of Bacterial Inhibitors Modelled on Growth Factors ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 166-69.

Schmidt, V. « The Excretion of Pantothenic Acid in Urine after Administration of Pantothenic Acid and of Panthenol ». *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1, nº 1 (1945): 120-24.

Selbie, F.R. « The Inhibition of the Action of Sulphanilamide in Mice by p-aminobenzoic Acid ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (1940): 90-93.

Shapiro, D.M., et A. Gellhorn. « Combinations of Chemical Compounds in Experimental Cancer Therapy ». *Cancer Research* 11, nº 1 (1951): 35-41.

Shear, M.J. « Discussion ». In *Antimetabolites and Cancer*, édité par C.P. Rhoads, 301-12. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

Sherwood, M.B., E.A. Falco, et E.J. De Beer. « A rapid, quantitative method for the determination of penicillin ». *Science* 99, nº 2569 (1944): 247-48.

Sherwood, M.B., et E.D. Singer. « Folic Acid in Cotton ». *Journal of Biological Chemistry* 155, nº 1 (1944): 361-62.

Shive, W., et E.E. Snell. « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid: II. α- and β-substituted Pantothenic Acids and Related Compounds ». *Science* 102, nº 2651 (1945): 401-3.

———. « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid: III. N-Pantoylalkylamines and Related Compounds ». *Journal of Biological Chemistry* 160, nº 1 (1945): 287-92.

Skipper, H.E., J.R. Thomson, et M. Bell. « Attempts at Dual Blocking of Biochemical Events in Cancer Chemotherapy ». *Cancer Research* 14, nº 7 (1954): 503-7.

Snell, E.E. « A Specific Growth Inhibition Reversed by Pantothenic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 2 (1941): 975-76.

———. « From Bacterial Nutrition to Enzyme Structure: A Personal Odyssey ». *Annual Review of Biochemistry* 62, nº 1 (1993): 1-26.

———. « Growth Factors for Microorganisms ». *Annual Review of Biochemistry* 15 (1946): 375-96.

———. « Growth Inhibition by N-(A,γ-Dihydroxy-B,β-Dimethylbutyryl)taurine and Its Reversal by Pantothenic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 141, nº 1 (1941): 121-28.

———. « Nutrition Research with Lactic Acid Bacteria: A Retrospective View ». *Annual Review of Nutrition* 9, nº 1 (1989): 1-20.

———. « Some nutritive factors essential for the growth of Lactobacillus delbrückii ». Master's Thesis, University of Wisconsin, 1936.

———. « Studies on accessory growth requirements of certain lactic acid bacteria ». PhD Thesis, University of Wisconsin, 1938.

Snell, E.E., L. Chan, S. Spiridanoff, E.L. Way, et C.D. Leake. « Production of Pantothenic Acid Deficiency in Mice with Pantoyltaurine ». *Science* 97, nº 2511 (1943): 168.

Snell, E.E., R.E. Eakin, et R.J. Williams. « A Quantitative Test for Biotin and Observations Regarding its Occurrence and Properties ». *Journal of the American Chemical Society* 62 (1940): 175-78.

Snell, E.E., et H.K. Mitchell. « Purine and Pyrimidine Bases as Growth Substances for Lactic Acid Bacteria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 27, nº 1 (1941): 1-7.

Snell, E.E., et W. Shive. « Growth Inhibition by Analogues of Pantothenic Acid. Pantothenyl Alcohol and Related Compounds ». *Journal of Biological Chemistry* 158, nº 3 (1945): 551-59.

Snell, E.E., et F.M. Strong. « A Microbiological Assay for Riboflavin ». *Industrial and Engineering Chemistry - Analytical Edition* 11, nº 6 (1939): 346-50.

———. « The Influence of Riboflavin and Certain Synthetic Flavins on the Growth of Lactic Acid Bacteria. In : Proceedings of the American Society of Biological Chemists: Thirty-Second Annual Meeting. » *Journal of Biological Chemistry* 123 (1938): cxii.

Snell, E.E., F.M. Strong, et W.H. Peterson. « Growth Factors for Bacteria VI. Fractionation and Properties of an Accessory Factor for Lactic Acid Bacteria ». *Biochemical*

Journal 31 (1937): 1789-99.

———. « Growth Factors for Bacteria VIII. Pantothenic and Nicotinic Acids as Essential Growth Factors for Lactic and Propionic Acid Bacteria ». *Journal of Bacteriology* 38, nº 3 (1939): 293-308.

———. « Pantothenic and Nicotinic Acids as Growth Factors for Lactic Acid Bacteria ». *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938): 2825.

Snell, E.E., E.L. Tatum, et W.H. Peterson. « Growth Factors for Bacteria III. Some Nutritive Requirements of Lactobacillus delbrückii ». *Journal of Bacteriology* 33, nº 2 (1937): 207-25.

Snell, E.E., et L.D. Wright. « A Microbiological Method for the Determination of Nicotinic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 2 (1941): 675-86.

Stamp, T.C. « Bacteriostatic Action of Sulphanilamide In Vitro » 234 [2], nº 6044 (1939): 10-17.

Stanbery, S.R., E.E. Snell, et T.D. Spies. « A Note on an Assay Method for Pantothenic Acid in Human Blood ». *Journal of Biological Chemistry* 135, nº 1 (1940): 353-54.

Stiller, E.T., S.A. Harris, J. Finkelstein, J.C. Keresztesy, et K. Folkers. « Pantothenic Acid. VIII. The Total Synthesis of Pure Pantothenic Acid ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1785-90.

Stiller, E.T., J.C. Keresztesy, et J. Finkelstein. « Pantothenic Acid. VI. The Isolation and Structure of the Lactone Moiety ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1779-84.

Stokes, J.L. « Substitution of thymine for "folic acid" in the nutrition of lactic acid bacteria ». *Journal of Bacteriology* 48, nº 2 (1944): 201-9.

Stokstad, E.L.R. « Isolation of a Nucleotide Essential for the Growth of Lactobacillus casei ». *Journal of Biological Chemistry* 139, nº 1 (1941): 475-76.

Strebhardt, K., et A. Ullrich. « Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress ». *Nature Reviews Cancer* 8, nº 6 (2008): 473-80.

SubbaRow, Y., et G.H. Hitchings. « Pantothenic Acid as a Factor in Rat Nutrition ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939): 1615-16.

SubbaRow, Y., et L. Rane. « Pantothenic Acid as a Growth Factor for the Dochez NY5 Strain of Hemolytic Streptococcus ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939):1616.

Sugiura, K. « Effect of Various Compounds on the Ehrlich Ascites Carcinoma ». *Cancer Research* 13, nº 6 (1953): 431-41.

Sugiura, K., G.H. Hitchings, L.F. Cavalieri, et C.C. Stock. « The Effect of 8-azaguanine on the Growth of Carcinoma, Sarcoma, Osteogenic Sarcoma, Lymphosarcoma and Melanoma in Animals ». *Cancer Research* 10, nº 3 (1950): 178-85.

« Target identification in drug discovery », http://www.roche.com/research_and_development/drawn_to_science/target_identification.htm.

Thompson, R.L., M.L. Wilkin, G.H. Hitchings, G.B. Elion, E.A. Falco, et P.B. Russell. « The Effects of Antagonists on the Multiplication of Vaccinia Virus in Vitro ». *Science* 110, nº 2861 (1949): 454.

Tittsler, R.P., C.S. Pederson, E.E. Snell, D. Hendlin, et C.F. Niven. « Symposium on the Lactic Acid Bacteria ». *Bacteriological Reviews* 16, nº 4 (1952): 227-60.

Tracy, A.H., et R.C. Elderfield. « Studies in the Pyridine Series. II. Synthesis of 2-methyl-3-(β-hydroxyethyl)pyridine and of the pyridine analog of thiamine (vitamin B1) ». *Journal of Organic Chemistry* 6, nº 1 (1941): 54-62.

Weinstock, H.H., H.K. Mitchell, E.F. Pratt, et R.J. Williams. « Pantothenic Acid. IV.

Formation of β-Alanine by Cleavage ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 6 (1939): 1421-25.

Welch, A.D. « Interference with Biological Processes through the use of Analogs of Essential Metabolites ». *Physiological Reviews* 25, nº 4 (1945): 687-715.

Williams, R.J. « Nutrilites ». *Science* 67, nº 1746 (1928): 607-8.

———. « Organic Oxidation Equivalent Analysis. I. Theory and Applications ». *Journal of the American Chemical Society* 59, nº 2 (1937): 288-90.

———. « Pantothenic Acid - a Vitamin ». *Science* 89, nº 2317 (1939): 486.

———. « The Importance of Microorganisms in Vitamin Research ». *Science* 93, nº 2418 (1941): 412-14.

———. « Vitamins in the Future ». *Science* 95, nº 2466 (1942): 340-44.

———. « Water-Soluble Vitamins ». *Annual Review of Biochemistry* 12 (1943): 305-52.

Williams, R.J., R.E. Eakin, E. Beerstecher, et W. Shive. *The Biochemistry of B Vitamins*. New York: Reinhold, 1950.

Williams, R.J., C.M. Lyman, G.H. Goodyear, et J.H. Truesdail. « Is the Nutrilite for "Gebrüde Mayer" Yeast of Universal Biological Importance ». *Journal of the American Chemical Society* 54, nº 8 (1932): 3462-63.

Williams, R.J., C.M. Lyman, G.H. Goodyear, J.H. Truesdail, et D. Holaday. « "Pantothenic Acid," A Growth Determinant of Universal Biological Occurrence ». *Journal of the American Chemical Society* 55, nº 7 (1933): 2912-27.

Williams, R.J., et R.T. Major. « The Structure of Pantothenic Acid ». *Science* 91 (1940): 246.

Williams, R.J., E.D. McAlister, et R.R. Roehm. « A Rapid and Accurate Method for Determining the Quantity of Yeast or Other Microorganisms in a Suspension ». *Journal of Biological Chemistry* 83, nº 2 (1929): 315-20.

Williams, R.J., H.K. Mitchell, H.H. Weinstock, et E.E. Snell. « Pantothenic Acid. VII. Partial and Total Synthesis Studies ». *Journal of the American Chemical Society* 62, nº 7 (1940): 1784-85.

Williams, R.J., et R. Moser. « The Approximate Ionization Constant of Pantothenic Acid as Determined by Fractional Electrolysis ». *Journal of the American Chemical Society* 56, nº 1 (1934): 169-70.

Williams, R.J., W.A. Mosher, et E. Rohrman. « The Importance of "Pantothenic Acid" in Fermentation, Respiration and Glycogen Storage ». *Biochemical Journal* 30, nº 11 (1936): 2036-39.

Williams, R.J., et E. Rohrman. « Pantothenic Acid as a Nutrilite for Green Plants ». *Plant Physiology* 10, nº 3 (1935): 559-63.

———. « β-Alanine and "Bios" ». *Journal of the American Chemical Society* 58, nº 4 (1936): 695.

Williams, R.J., E. Rohrman, et B.E. Christensen. « Organic Oxidation Equivalent Analysis. II. By the Use of Iodate. (Micro and "Sub-micro" Methods) ». *Journal of the American Chemical Society* 59, nº 2 (1937): 291-93.

Williams, R.J., et D.H. Saunders. « The Effects of Inositol, Crystalline Vitamin B1 and "Pantothenic Acid" on the Growth of Different Strains of Yeast ». *Biochemical Journal* 28, nº 5 (1934): 1887-93.

Williams, R.J., J.H. Truesdail, H.H. Weinstock, E. Rohrmann, C.M. Lyman, et C.H. McBurney. « Pantothenic Acid. II. Its Concentration and Purification from Liver ». *Journal of the American Chemical Society* 60, nº 11 (1938): 2719-23.

Williams, R.J., H.H. Weinstock, E. Rohrmann, J.H. Truesdail, H.K. Mitchell, et C.E. Meyer. « Pantothenic Acid. III. Analysis and Determination of Constituent Groups ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 2 (1939): 454-57.

Wilson, A.N., et S.A. Harris. « Synthesis and Properties of Neopyrithiamine Salts ». *Journal of the American Chemical Society* 71, nº 6 (1949): 2231-33.

Winzler, R.J. « Metabolic Inhibitors ». *Annual Review of Biochemistry* 18 (1949): 535-58.

Woods, D.D. « Biochemical Significance of the Competition Between p-Aminobenzoic Acid and the Sulphonamides ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1199-1211.

———. « General Survey ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 147-54.

———. « Hydrogenlyases. IV. The synthesis of formic acid by bacteria ». *Biochemical Journal* 30 (1936): 515-27.

———. « Indole formation by Bacterium coli. I. The breakdown of typtophan by washed suspensions of Bacterium coli ». *Biochemical Journal* 29 (1935): 640-48.

———. « Indole formation by Bacterium coli. II. The action of washed suspensions of Bacterium coli on indole derivatives ». *Biochemical Journal* 29 (1935): 649-55.

———. « Obituary Notice (Marjory Stephenson, 1885–1948) ». *Biochemical Journal* 46, nº 4 (1950): 377-83.

———. « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium). V. Further experiments on the coupled reactions between pairs of amino acids induced by Cl. sporogenes ». *Biochemical Journal* 30 (1936): 1934-46.

———. « The Biochemical Mode of Action of the Sulphonamide Drugs ». *Journal of General Microbiology* 29 (1962): 687-702.

———. « The Integration of Research on the Nutrition and Metabolism of Micro-organisms. The Inaugural Marjory Stephenson Memorial Lecture ». *Journal of General Microbiology* 9 (1953): 151-73.

———. « The reduction of nitrate to ammonia by Clostridium welchii ». *Biochemical Journal* 32 (1938): 2000-2012.

———. « The Relation of p-aminobenzoic Acid to the Mechanism of the Action of Sulphanilamide ». *British Journal of Experimental Pathology* 21, nº 2 (avril 1940): 74-90.

Woods, D.D., et C.E. Clifton. « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium) VI. Hydrogen production and amino-acid utilization by Clostridium tetanomorphum ». *Biochemical Journal* 31 (1937): 1774-88.

———. « Studies in the metabolism of the strict anaerobes (genus Clostridium) VII. The decomposition of pyruvate and l-(+)glutamate by Clostridium tetanomorphum ». *Biochemical Journal* 32 (1938): 345-56.

Woods, D.D., et P. Fildes. « The Anti-Sulphanilamide Activity (In Vitro) of p-Aminobenzoic Acid and Related Compounds ». *Chemistry and Industry* 18 (24 février 1940): 134-35.

Woolley, D.W. *A Study of Antimetabolites*. New York: Wiley, 1952.

———. « An Enzymatic Study of the Mode of Action of Pyrithiamine (Neopyrithiamine) ». *Journal of Biological Chemistry* 191, nº 1 (1951): 43-54.

———. « Biological antagonisms between metabolically important compounds and their structural analogs ». *Harvey Lectures* 41 (1946): 189-215.

———. « Biological Antagonisms Between Structurally Related Compounds ». In *Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. Volume VI*, édité par F.F. Nord, 129-46. New York: Interscience Publishers, 1946.

———. « Destruction of Thiamine by a Substance in Certain Fish ». *Journal of Biological Chemistry* 141, nº 3 (1941): 997-98.

———. « Isolation of a Crystalline Derivative of Pantothenic Acid ». *Science* 91, nº 2358

(1940): 245.

———. « Obliteration of Spontaneous Cancers through Discovery and Application of Some Fundamentals about Antimetabolites ». In *Antimetabolites and Cancer*, édité par C.P. Rhoads, 163-74. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 1955.

———. « Production of Nicotinic Acid Deficiency with 3-Acetylpyridine, the Ketone Analogue of Nicotinic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 157, nº 2 (1945): 455-59.

———. « Production of Riboflavin Deficiency with Phenazine Analogues of Riboflavin ». *Journal of Biological Chemistry* 154, nº 1 (1944): 31-37.

———. « Pyrithiamine and Neopyrithiamine ». *Journal of the American Chemical Society* 72, nº 12 (1950): 5763-65.

———. « Recent Advances in the Study of Biological Competition Between Structurally Related Compounds ». *Physiological Reviews* 27, nº 2 (1947): 308-33.

———. « Reversal by Tryptophane of the Biological Effects of 3-Acetylpyridine ». *Journal of Biological Chemistry* 162, nº 1 (1946): 179-80.

———. « Reversal of the Action of Phenyl Pantothenone by Certain Amino Acids ». *Journal of Biological Chemistry* 163, nº 2 (1946): 481-86.

———. « Some Aspects of Biochemical Antagonism ». In *Currents in Biochemical Research*, édité par David E. Green, 357-77. New York: Interscience Publishers, 1946.

———. « Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines ». *Journal of Biological Chemistry* 152, nº 2 (1944): 225-32.

———. « Some New Aspects of the Relationship of Chemical Structure to Biological Activity ». *Science* 100, nº 2609 (1944): 579-83.

———. « Structural Analogues Antagonistic to Thyroxine ». *Journal of Biological Chemistry* 164, nº 1 (1946): 11-17.

———. « Studies on the Basis of Selectivity of Action of Antimetabolites ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 52, nº 8 (1950): 1235-48.

———. « Studies on the Nutritive Requirements of Bacteria ». *Journal of Bacteriology* 42, nº 2 (1941): 155-63.

———. *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Diseases*. New York: Wiley, 1962.

———. « The Occurrence of a "Pellagragenic" Agent in Corn ». *Journal of Biological Chemistry* 163, nº 3 (1946): 773-74.

Woolley, D.W., et M. L. Collyer. « Phenyl Pantothenone, an Antagonist of Pantothenic Acid ». *Journal of Biological Chemistry* 159, nº 2 (1945): 263-71.

Woolley, D.W., et L. O. Krampitz. « Production of a scurvy-like condition by feeding of a compound structurally related to ascorbic acid ». *Journal of Experimental Medicine* 78, nº 5 (1943): 333-39.

Woolley, D.W., et L.O. Krampitz. « Reversal by Phosphatides of the Antimicrobial Action of a Crystalline Protein from Wheat ». *Journal of Biological Chemistry* 146, nº 1 (1942): 273-74.

Woolley, D.W., et L. G. Longsworth. « Isolation of an Antibiotin Factor from Egg White ». *Journal of Biological Chemistry* 142, nº 1 (1942): 285-90.

Woolley, D.W., et R.B. Merrifield. « Mise en évidence d'une nouvelle action de la thiamine par l'emploi de la pyrithiamine ». *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* 36, nº 9 (1954): 1207-12.

Woolley, D.W., et E.N. Shaw, « Differentiation Between Receptors for Serotonin and

Tryptamine by Means of the Exquisite Specificity of Antimetabolites », J*ournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 121, no 1 (1957): 13-17.

Woolley, D.W., F.M. Strong, R.J. Madden, et C.A. Elvehjem. « Anti-Black Tongue Activity of Various Pyridine Derivatives ». *Journal of Biological Chemistry* 124, nº 3 (1938): 715-23.

Woolley, D.W., H.A. Waisman, et C.A. Elvehjem. « Nature and Partial Synthesis of the Chick Antidermatitis Factor ». *Journal of the American Chemical Society* 61, nº 4 (1939): 977-78.

———. « Studies on the Structure of the Chick Antidermatitis Factor ». *Journal of Biological Chemistry* 129, nº 2 (1939): 673-79.

Woolley, D.W., et A.G.C. White. « Production of Thiamine Deficiency Disease by the Feeding of a Pyridine Analogue of Thiamine ». *Journal of Biological Chemistry* 149, nº 1 (1943): 285-89.

———. « Selective Reversible Inhibition of Microbial Growth with Pyrithiamine ». *Journal of Experimental Medicine* 78, nº 6 (1943): 489-97.

Work, T.S. « Selective Toxicity, an Essential Requirement for Successful Chemotherapy ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 136, nº 883 (1949): 159-66.

Work, T.S., et E. Work. *The Basis of Chemotherapy*. Édimbourg: Oliver & Boyd, 1948.

III. Sources secondaires

1. Sources biographiques : mémoires, articles, notices et pages Web

« Adolf Windaus - Biographical ». *Nobelprize.org,* http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1928/windaus-bio.html.

Andrews, E.L. « Patents; First Woman In Inventors Hall of Fame ». *The New York Times*, 2 mars 1991. http://www.nytimes.com/1991/03/02/business/patents-first-woman-in-inventors-hall-of-fame.html.

Avery, M.E. « Gertrude Belle Elion. 23 January 1918 -- 21 February 1999 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 54 (2008): 161-68.

Bachelard, H.S. « A tribute to Henry McIlwain ». *Neurochemistry International* 14, nº3 (1989): 233-34.

———. « In Memoriam: Henry McIlwain 1912–1992 ». *Journal of Neurochemistry* 60, nº 1 (1993): 388-90.

Baldwin, R.S. « Robert R. Williams (1886–1965): A Biographical Sketch ». *The Journal of Nutrition* 105, nº 1 (1975): 1-14.

Band, R.N. « In Memoriam: George Wallace Kidder, Jr. (1902-1996) ». *Journal of Eukaryotic Microbiology* 43, nº 4 (1996): 364.

Birkinshaw, J.H. « Harold Raistrick. 1890-1971 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 18 (1972): 489-509.

Bradford, H.F. « Obituary: Professor Henry McIlwain ». *The Independent*, 4 janvier 1993.

Burris, R.H., C.A. Baumann, et Van R. Potter. « Conrad Arnold Elvehjem, 1901 - 1962 ». *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* 59 (1990): 134-67.

Collingridge, G.L. « The Brain Slice Preparation: A Tribute to the Pioneer Henry McIlwain ». *Journal of Neuroscience Methods* 59, nº 1 (1995): 5-9.

Cuthbertson, W.F.J., et J.E. Page. « Ernest Lester Smith. 7 August 1904-6 November 1992 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 40 (1994): 348-65.

Davis, D.R., M.L. Hackert, et L.J. Reed. « Roger J. Williams, 1893 - 1988 ». *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, 2008. http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/williams-roger.pdf.

E.P.A. « Obituary. D.D. Woods ». *British Medical Journal*, nº 5420 (21 novembre 1964): 1337.

Gale, E.F., et P. Fildes. « Donald Devereux Woods. 1912-1964 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 11 (1965): 203-19.

« George H. Hitchings - Biographical ». *Nobelprize.org*, 1988. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/hitchings-bio.html.

« Gertrude B. Elion - Biographical ». *Nobelprize.org*, 1988. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html.

« Gertrude Elion Interview -- Academy of Achievement », 1991. http://www.achievement.org/autodoc/page/eli0int-1.

Gladstone, G.P. « Obituary: Paul Fildes, 1882-1971 ». *Journal of General Microbiology* 70, nº 1 (1972): 1-11.

Gladstone, G.P., B.C.J.G. Knight, et G. Wilson. « Paul Gordon Fildes. 1882-1971 ».

Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 19 (1973): 317-47.

Goodwin, L. « Malaria - The Daraprim Story ». In *Design and Achievements in Chemotherapy: A symposium in honor of George H. Hitchings*, 7-11. Research Triangle Park, NC: Science & Medicine Publishing, 1976.

Hackert, M.L., E.W. Miles, et L.J. Reed. « Esmond Emerson Snell, 1914 - 2003 ». *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, 2009. http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/snell-esmond.pdf.

Hargittai, I. « Gertrude Elion ». In *Candid Science. Conversations with Famous Chemists*, 54-71. London: Imperial College Press, 2000.

Hargittai, M. « Gertrude B. Elion: Chemist, Pharmacologist ». In *Women Scientists: Reflections, Challenges and Breaking Boundaries*, 85-89. Oxford: Oxford University Press, 2015.

Hayashi, H., S. Tanase, et T. Yagi. « Esmond E. Snell—the Pathfinder of B Vitamins and Cofactors ». *Journal of Biochemistry* 147, nº 4 (2010): 451-57.

« History of the Department | Department of Microbiology », https://micro.cornell.edu/about/history.

Holloway, Marguerite. « The Satisfaction of Delayed Gratification ». *Scientific American*, octobre 1991, 40-44.

Ingram, R.A. « Tribute to Gertrude Elion ». *The Oncologist* 4 (1999): ii-iii.

Jukes, T.H. « Dilworth Wayne Woolley (1914-1966): A Biographical Sketch. » *Journal of Nutrition* 104, nº 5 (1974): 507-11.

———. « Samuel Lepkovsky (1899–1984): Biographical Sketch ». *Journal of Nutrition* 116, nº 3 (1986): 329-40.

Kalman, T.I., et Z. Nie. « Rational Design of Selective Antimetabolites of DNA-Thymine Biosynthesis: 5-Propynylpyrimidine Nucleoside Derivatives ». *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 19, nº 1-2 (2000): 357-69.

Kent, R., et B. Huber. « Obituary: Gertrude Belle Elion (1918-99) ». *Nature* 398, nº 6726 (1999): 380.

Lipton, P. « Professor Henry McIlwain, 1912-1992 - In Memoriam ». *Journal of Neuroscience Methods* 61, nº 1-2 (1995): v-vi.

Lythgoe, B., et G. A. Swan. « George Roger Clemo. 2 August 1889 - 2 March 1983 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 31 (1985): 67-86.

MacBain, Jennifer. *Gertrude Elion, Nobel Prize Winner in Physiology and Medicine*. New York: Rosen, 2004.

MacIntosh, F.C., et T.L. Sourkes. « Juda Hirsch Quastel. 2 October 1899-15 October 1987 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 36 (1990): 381-418.

Mason, J. « Marjory Stephenson, 1885-1948 ». In *Cambridge Women. Twelve Portraits*, édité par Edward Shils et Carmen Blacker, 113-35. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.

———. « The Admission of the First Women to the Royal Society of London ». *Notes and Records of the Royal Society of London* 46, nº 2 (1992): 279-300.

McGrayne, S.B. « Damn the Torpedoes. Full Speed Ahead! » *Science* 296 (3 mai 2002): 851-52.

———. « Gertrude Belle Elion ». In *Nobel Prize Women in Science: Their Lives, Struggles and Momentous Discoveries*, 2e éd., 279-302. Washington, D.C.: Joseph Henry Press, 1998.

Niedel, J.E. « Tribute to Gertrude Elion ». *The Oncologist* 4 (1999): vi.

Niven, C.F., C.S. Pederson, et H.W. Seeley. « James Morgan Sherman 1890–1956 ». *Journal*

of Bacteriology 73, nº 2 (1957): 145-47.

« Nobel Prize Awarded Women ». *Nobelprize.org.* http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/women.html.

« Nomination Database: Dilworth W Woolley ». *Nobelprize.org.* http://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=10306.

Norman, F. « Hawking history ». *Trading Knowledge*, 9 janvier 2012. http://occamstypewriter.org/trading-knowledge/2012/01/09/hawking-history/.

Raju, T.N.K. « The Nobel Chronicles ». *The Lancet* 355 (18 mars 2000): 1022.

Rodnight, R. « Henry McIlwain, 1912-1992 ». *Neurochemical Research* 18, nº 9 (1993): 947-49.

———. « Henry McIlwain: Personal Note ». *Neurochemical Research* 9, nº 6 (1984): 731-32.

Schneider, H.A. « Harry Steenbock (1886–1967): A Biographical Sketch ». *Journal of Nutrition* 103, nº 9 (1973): 1233-47.

Shaffer, P.A. « Otto Folin (1867-1934) ». *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* 27 (1952): 46-82.

Shane, Barry, et Kenneth J. Carpenter. « E.L. Robert Stokstad (1913-1995) ». *Journal of Nutrition* 127 (1997): 199-201.

Simoni, R.D., R.L. Hill, et M. Vaughan. « Analytical Biochemistry: the Work of Otto Knuf Olof Folin on Blood Analysis ». *Journal of Biological Chemistry* 277, nº20 (2002): e9.

———. « The Determination of Phosphorus and the Discovery of Phosphocreatine and ATP: the Work of Fiske and SubbaRow ». *Journal of Biological Chemistry* 277, nº 32 (2002): e21.

St. Pierre, Stephanie. *Gertrude Elion, Master Chemist*. Vero Beach: Rourke Enterprises, 1993.

Suckling, C.W., et B.W. Langley. « Francis Leslie Rose. 27 June 1909-3 March 1988 ». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 36 (1990): 491-524.

Swaby, R. « Gertrude Belle Elion (1918-1999) ». In *Headstrong: 52 women who changed science—and the world*, 36-40. New York: Broadway Books, 2015.

Tatum, E.L. « Nobel Lecture, December 11, 1958: A Case History in Biological Research ». *Nobelprize.org.* http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1958/tatum-lecture.html.

« The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988 ». *Nobelprize.org.* http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/.

« The rewards of a life of commitment to science ». *Nature Cell Biology* 2, nº 9 (2000): E159-60.

Tower, D.B. « Henry McIlwain: An Appreciation ». *Neurochemical Research* 9, nº 6 (1984): 725-30.

Van Noorden, R., B. Maher, et R. Nuzzo. « The top 100 papers ». *Nature News* 514, nº 7524 (2014): 550-53.

W, PJ. « Obituary. F Hawking ». *British Medical Journal* 293 (1986): 455.

Wild, G.C., et J.G. Hildebrand. « Dilworth Wayne Woolley, 1914-1966, A Biographical Memoir ». *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, 2014. http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/woolley-dilworth.pdf.

Zatman, L.J. « Obituary: B.C.J.G. Knight, 1904-1981 ». *Journal of General Microbiology* 129 (1983): 1261-68.

2. Littérature

Adam, Matthias. « Integrating research and development: the emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36 (2005): 513-37.

———. « Multi-Level Complexities in Technological Development: Competing Strategies for Drug Discovery ». In *Science in the Context of Application*, édité par M. Carrier et A. Nordmann. Dordrecht: Springer, 2011.

Al-Gailani, Salim. « Making birth defects 'preventable': Pre-conceptional vitamin supplements and the politics of risk reduction ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 47 (2014): 278-89.

Amsterdamska, Olga. « From Pneumonia to DNA: The Research Career of Oswald T. Avery ». *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 24, nº 1 (1993): 1-40.

———. « Microbiology ». In *The Cambridge History of Science: Volume 6, The Modern Biological and Earth Sciences*, édité par Peter J. Bowler et John V. Pickstone, 316-41. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

Ankeny, Rachel A., Sabina Leonelli, Nicole C. Nelson, et Edmund Ramsden. « Making Organisms Model Human Behavior: Situated Models in North-American Alcohol Research, since 1950 ». *Science in Context* 27, nº 3 (2014): 485-509.

Apple, Rima D. « Kremers Award Address: "If I don't get my vitamins . . . anything can happen": Nutrition in Twentieth-Century Popular Culture ». *Pharmacy in History* 40, nº 4 (1998): 123-31.

———. « Patenting University Research: Harry Steenbock and the Wisconsin Alumni Research Foundation ». *Isis* 80, nº 3 (1989): 374-94.

———. « "They Need It Now": Science, Advertising and Vitamins, 1925-1940 ». *The Journal of Popular Culture* 22, nº 3 (1988): 65-83.

———. *Vitamania: Vitamins in American Culture*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1996.

Arnold, David. « British India and the "Beriberi Problem", 1798–1942 ». *Medical History* 54 (2010): 295-314.

Aronson, Naomi. « The Discovery of Resistance Historical Accounts and Scientific Careers ». *Isis* 77, nº 4 (1986): 630-46.

———. « Why weren't vitamins discovered earlier? » *Knowledge and Society* 8 (1989): 87-105.

Asdal, Kristin. « Contesting the Animal Model: Axel Holst and the Controversy over Scurvy and Beriberi ». *Social History of Medicine* 27, nº 3 (2014): 577-93.

Austoker, Joan. « Walter Morley Fletcher and the origins of a basic biomedical research policy ». In *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, édité par Joan Austoker et Linda Bryder, 23-33. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Bächi, Beat. « Producing Ascorbic Acid: how microbes transformed the pharmaceutical company Hoffmann-la Roche, 1933-1853 ». In *Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals*, édité par Viviane Quirke et Judy Slinn, 367-92. Bern: Peter Lang, 2010.

Balmer, Brian. *Britain and Biological Warfare: Expert Advice and Science Policy, 1930-65*. Basingstoke: Palgrave, 2001.

———. « Killing "Without the Distressing Preliminaries": Scientists' Defence of the British Biological Warfare Programme ». *Minerva* 40 (2002): 57-75.

———. *Secrecy and Science: A Historical Sociology of Biological and Chemical Warfare*. Farnham: Ashgate, 2012.

Barańska, Jolanta, Andrzej Dzugaj, et Janina Kwiatkowska-Korczak. « Embden–Meyerhof–Parnas, the First Metabolic Pathway: The Fate of Prominent Polish Biochemist Jakub Karol Parnas ». In *Comprehensive Biochemistry. Stories of Success: Personal Recollections. X*, édité par Giorgio Semenza, 45:157-207. Amsterdam: Elsevier, 2007.

Bay, Alexander R. *Beriberi in Modern Japan: The Making of a National Disease*. Rochester, NY: University of Rochester Press, 2012.

———. « Beriberi, Military Medicine, and Medical Authority in Prewar Japan ». *Japan Review*, nº 20 (2008): 111-56.

Bechtel, William. *Discovering cell mechanisms. The creation of modern cell biology*. New York: Cambridge University Press, 2006.

Bechtel, William, et Adele Abrahamsen. « In Search of Mitochondrial Mechanisms: Interfield Excursions between Cell Biology and Biochemistry ». *Journal of the History of Biology* 40 (2007): 1-33.

Becker, Stanley L. « Will Milk Make Them Grow? An Episode in the Discovery of the Vitamins ». In *Chemistry and Modern Society: Historical Essays in Honor of Aaron J. Ihde*, édité par John Parascandola et James C. Whorton. Washington, DC: American Chemical Society, 1983.

Bensaude-Vincent, Bernadette, et Sacha Loeve. « Metaphors in Nanomedicine: The Case of Targeted Drug Delivery ». *NanoEthics* 8, nº 1 (2013): 1-17.

Berg, Paul, et Maxine Singer. *George Beadle, An Uncommon Farmer: The Emergence of Genetics in the 20th Century*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.

Bickel, Marcel H. *Die Entwicklung zur experimentellen Pharmakologie, 1790-1850. Wegbereiter von Rudolf Buchheim*. Basel: Schwabe, 2000.

Bollet, Alfred Jay. « Politics and Pellagra: The Epidemic of Pellagra in the U.S. in the Early Twentieth Century ». *Yale Journal of Biology and Medicine* 65 (1992): 211-21.

Bonah, Christian, Christophe Masutti, Anne Rasmussen, et Jonathan Simon, éd. *Harmonizing 20th-Century Drugs: Standards in Pharmaceutical History*. Paris: Glyphe, 2009.

———, éd. *Harmonizing Drugs: Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*. Paris: Glyphe, 2009.

Bonah, Christian, et Anne Rasmussen, éd. *Histoire et Médicament aux XIXe et XXe siècles*. Paris: Glyphe, 2005.

Bovet, Daniel. *Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides*. Paris: Payot, 1988.

Braun, Robyn. « Accessory Food Factors: Understanding the Catalytic Function ». *Journal of the History of Biology* 44, nº 3 (2011): 483-504.

———. « Accounting for the Contribution of Vitamin B to Canada's WWII Effort ». *Journal of Historical Sociology* 23, nº 4 (2010): 517-41.

Bud, Robert. *Penicillin: Triumph and Tragedy*. Oxford: Oxford University Press, 2007.

———. *The Uses of Life: A History of Biotechnology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.

Bud, Robert F. « Strategy in American Cancer Research after World War II: A Case Study ». *Social Studies of Science* 8, nº 4 (1978): 425-59.

Bynum, William F. « Chemical Structure and Pharmacological Action: A Chapter in the History of 19th Century Molecular Pharmacology ». *Bulletin of the History of*

Medicine 44, nº 6 (1970): 518-38.

Cambrosio, Alberto, et Peter Keating. *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution*. New York: Oxford University Press, 1995.

Cantor, David, éd. *Cancer in the Twentieth Century*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008.

Carpenter, Kenneth J. *Beriberi, White Rice, and Vitamin B: A Disease, a Cause, and a Cure*. Berkeley: University of California Press, 2000.

Carter, K. Codell. « The germ theory, beriberi, and the deficiency theory of disease ». *Medical History* 21, nº 2 (1977): 119–36.

Chadarevian, Soraya de. *Designs for Life: Molecular Biology after World War II*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

Chadarevian, Soraya de, et Harmke Kamminga, éd. *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s - 1970s*. Londres: Routledge, 1998.

Chast, François. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris: La Découverte, 2002.

Church, Roy. *Burroughs Wellcome in the USA and the Wellcome Trust: Pharmaceutical Innovation, Contested Organisational Cultures, and the Triumph of Philanthropy*. Lancaster: Crucible Books, 2015.

Church, Roy, et E.M. Tansey. *Burroughs Wellcome and Co.: Knowledge, Trust, Profit and the Transformation of the British Pharmaceutical Industry, 1880-1940*. Lancaster: Crucible Books, 2007.

Clarke, Sabine. « Pure Science with a Practical Aim: The Meanings of Fundamental Research in Britain, circa 1916–1950 ». *Isis* 101, nº 2 (2010): 285-311.

Comfort, Nathaniel C. *The Tangled Field: Barbara McClintock's Search for the Patterns of Genetic Control*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2001.

Cornish-Bowden, Athel. « The origins of enzyme kinetics ». *FEBS Letters* 587, nº 17 (2013): 2725-30.

Creager, Angela N.H. *Life Atomic: A History of Radioisotopes in Science and Medicine*. Chicago: University of Chicago Press, 2013.

———. « Adaptation or selection? Old issues and new stakes in the postwar debates over bacterial drug resistance ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 38 (2007): 159-90.

———. « Mapping genes in microorganisms ». In *From Molecular Genetics to Genomics: The mapping cultures of twentieth century genetics*, édité par Jean-Paul Gaudillière et Hans-Jörg Rheinberger, 9-41. London: Routledge, 2004.

Davenport-Hines, Richard P.T., et Judy Slinn. *Glaxo: A History to 1962*. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

Dupont, Jean-Claude. *Histoire de la neurotransmission*. Paris: Presses Universitaires de France, 1999.

———. *L'Invention du médicament : Une histoire des théories du remède*. Paris: Hermann, 2013.

Earles, Melvin P. « Studies in the development of experimental pharmacology in the eighteenth and early nineteenth centuries ». PhD Dissertation, University of London, 1961.

Etheridge, Elizabeth W. *The Butterfly Caste: A Social History of Pellagra in the South*. Westport, CT: Greenwood, 1972.

Finlay, Mark R. « Early Marketing of the Theory of Nutrition: The Science and Culture of Liebig's Extract of Meat ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 48-74. Amsterdam: Rodopi, 1995.

Frankenburg, Frances R. *Vitamin Discoveries and Disasters: History, Science, and*

Controversies. Santa Barbara, CA: ABC-CLIO, 2009.

Friedmann, Herbert Claus. « From Butyribacterium to E. coli : An Essay on Unity in Biochemistry ». *Perspectives in Biology and Medicine* 47, nº 1 (2004): 47-66.

Fruton, Joseph S. *Proteins, Enzymes, Genes: The Interplay of Chemistry and Biology*. New Haven: Yale University Press, 1999.

Gambardella, Alfonso. *Science and Innovation: The US pharmaceutical industry during the 1980s*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

Gaudillière, Jean-Paul. *Inventer la biomédecine: la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, 1945-1965*. Paris: La Découverte, 2002.

———. « Circulating mice and viruses: The Jackson Memorial Laboratory, the National Cancer Institute, and the genetics of breast cancer ». In *The Practices of Human Genetics*, édité par Michael Fortun et Everett Mendelsohn, 89-124. Dordrecht: Kluwer, 1998.

———. « J. Monod, S. Spiegelman et l'adaptation enzymatique. Programmes de recherche, cultures locales et traditions disciplinaires ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 14, nº 1 (1992): 23–71.

———. « Le cancer entre infection et hérédité: gènes, virus et souris au National Cancer Institute (1937-1977) ». *Revue d'histoire des sciences* 47, nº 1 (1994): 57–90.

———. « Making Mice and other Devices: The Dynamics of Instrumentation in American Biomedical Research (1930–1960) ». In *Instrumentation Between Science, State and Industry*, édité par B. Joerges et T. Shinn, 175–196. Springer, 2000.

———. « Produire et utiliser les souris inbred : complexe biomédical, cancer et obésité aux États-Unis d'Amérique après 1945 ». In *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, édité par Gabriel Gachelin, 163-80. Paris: Presses Universitaires de France, 2006.

———. « The Singular Fate of Industrial Screening in Twentieth-Century Pharmacy. Some Thoughts about Drug Standardisation and Drug Regulation ». In *Harmonizing Drugs: Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, édité par Christian Bonah, Christophe Masutti, Anne Rasmussen, et Jonathan Simon. Paris: Éditions Glyphe, 2009.

Gaudillière, Jean-Paul, et Volker Hess, éd. *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*. Basingstoke: Palgrave, 2013.

Gaudillière, Jean-Paul, et Ulrike Thoms, éd. *The Development of Scientific Marketing in the Twentieth Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge, 2015.

Geiger, Roger L. *The History of American Higher Education*. Princeton: Princeton University Press, 2015.

———. *To Advance Knowledge: The Growth of American Research Universities*. New York: Oxford University Press, 1986.

Ginnalo, Monica. *La Pellagre : Histoire du Mal de la Misère en Italie. XIXe siècle, début XXe*. Paris: L'Harmattan, 2013.

Goodman, Jordan. « Plants, Cells and Bodies: The Molecular Biography of Colchicine, 1930-1975 ». In *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s - 1970s*, édité par Soraya de Chadarevian et Harmke Kamminga, 17-46. Londres: Routledge, 1998.

Gouz, Simon. *J.B.S. Haldane, la science et le marxisme. La vision du monde d'un biologiste*. Paris: Éditions Matériologiques, 2012.

Gradmann, Christoph. « Magic bullets and moving targets: antibiotic resistance and experimental chemotherapy, 1900-1940 ». *Dynamis* 31, nº 2 (2011): 305-21.

———. « Sensitive Matters: The World Health Organisation and Antibiotic Resistance Testing, 1945–1975 ». *Social History of Medicine* 26, nº 3 (2013): 555-74.

Gradmann, Christoph, et Jonathan Simon, éd. *Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890-1950*. Basingstoke: Palgrave, 2010.

Greene, Jeremy A., Flurin Condrau, et Elizabeth Siegel Watkins, éd. *Therapeutic Revolutions: Pharmaceuticals and Social Change in the Twentieth Century*. Chicago: University of Chicago Press, 2016.

Greene, Jeremy A., et Elizabeth Siegel Watkins, éd. *Prescribed: Writing, Filling, Using, and Abusing the Prescription in Modern America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012.

Grote, Mathias. « Purple Matter, Membranes and 'Molecular Pumps' in Rhodopsin Research (1960s–1980s) ». *Journal of the History of Biology* 46 (2013): 331-68.

Grote, Mathias, et Lara Keuck. « Conference Report "Stoffwechsel. Histories of Metabolism", Workshop Organized by Mathias Grote at Technische Universität Berlin, November 28–29th, 2014 ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 37, nº 2 (2015): 210-18.

Guillemin, Jeanne. *Biological Weapons: From the Invention of State-Sponsored Programs to Contemporary Bioterrorism*. New York: Columbia University Press, 2005.

Gupta, Sikharam P.K, et Edgar L. Milford. *In Quest of Panacea: Successes and Failures of Yellapragada SubbaRow*. New Dehli: Evelyn Publishers, 1987.

Hammond, Peter M., et Gradon Carter. *From Biological Warfare to Healthcare: Porton Down, 1940-2000*. Basingstoke: Palgrave, 2002.

Hardy, Anne. « Beriberi, Vitamin B1 and World Food Policy, 1925–1970 ». *Medical History* 39, nº 1 (1995): 61–77.

Harris, Robert, et Jeremy Paxman. *A Higher Form of Killing: The Secret Story of Chemical and Biological Warfare*. New York: Hill and Wang, 1982.

Holmes, Frederic L. *Between biology and medicine: The formation of intermediary metabolism*. Berkeley: Office for history of science and technology, University of California, 1992.

———. *Hans Krebs. Volume I. The Formation of a Scientific Life, 1900-1933*. Oxford: Oxford University Press, 1991.

———. *Hans Krebs. Volume II. Architect of Intermediary Metabolism, 1933-1937*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

———. « Intermediary Metabolism in the Early Twentieth Century ». In *Integrating Scientific Disciplines*, édité par William Bechtel, 59-76. Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1986.

———. « Manomètres, coupes minces de tissus et métabolisme intermédiaire ». In *La matérialité des sciences: Savoir-faire et instruments dans les sciences de la vie*, édité par Adele E. Clarke et Joan H. Fujimura, 201-26. Le Plessis-Robinson: Synthélabo, 1996.

Homburg, Ernst, Anthony S. Travis, et Harm G. Schröter. *The Chemical Industry in Europe, 1850-1914. Industrial Growth, Pollution and Professionalization*. Dordrecht: Kluwer, 1998.

Horrocks, Sally M. « Nutrition Science and the Food and Pharmaceutical Industries in Inter-War Britain ». In *Nutrition in Britain: Science, Scientists and Politics in the Twentieth Century*, édité par David F. Smith, 53-74. London: Routledge, 1997.

———. « The Business of Vitamins: Nutrition Science and the Food Industry in Inter-war Britain ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 235-58. Amsterdam: Rodopi, 1995.

Huijnen, Pim. « The Science of Measuring Vitamins: Quality Control and Competition in the Dutch Vitamin Industry Before the Second World War ». In *Biologics, A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*, édité par Alexander von Schwerin, Heiko Stoff, et Bettina Wahrig, 139-50. Londres: Pickering & Chatto, 2013.

Hüntelmann, Axel C. « Making Salvarsan: Experimental Therapy and the Development and Marketing of Salvarsan at the Crossroads of Science, Clinical Medicine, Industry, and Public Health ». In *Ways of regulating drugs in the 19th and 20th centuries*, édité par Jean-Paul Gaudillière et Volker Hess, 43-66. Basingstoke: Palgrave, 2013.

———. *Paul Ehrlich: Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerke*. Göttingen: Wallstein Verlag, 2011.

Ihde, Aaron J. « Studies on the History of Rickets. I: Recognition of Rickets as a Deficiency Disease ». *Pharmacy in History* 16, nº 3 (1974): 83-88.

———. « Studies on the History of Rickets. II: The Roles of Cod Liver Oil and Light ». *Pharmacy in History* 17, nº 1 (1975): 13-20.

Ihde, Aaron J., et Stanley L. Becker. « Conflict of Concepts in Early Vitamin Studies ». *Journal of the History of Biology* 4, nº 1 (1971): 1-33.

Kamminga, Harmke. « "Axes to Grind": Popularising the Science of Vitamins, 1920s - 1930s ». In *Food, Science, Policy and Regulation in the Twentieth Century: International and Comparative Perspectives*, édité par Jim Phillips et David F. Smith, 83-100. London: Routledge, 2000.

———. « Credit and Resistance: Eijkman and the Transformation of Beri-Beri into a Vitamin Deficiency Disease ». In *From Physico-Theology to Bio-Technology. A Festschrift for Mikuláš Teich*, édité par Kurt Bayertz et Roy Porter, 232-54. Amsterdam: Rodopi, 1998.

———. « Hopkins and biochemistry ». In *Cambridge Scientific Minds*, édité par Peter Harman et Simon Mitton, 172-86. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

———. « Nutrition for the People, or the Fate of Jacob Moleschott's Contest for a Humanist Science ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 15-47. Amsterdam: Rodopi, 1995.

———. « Vitamins and the Dynamics of Molecularization: Biochemistry, Policy and Industry in Britain, 1914-1939 ». In *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s - 1970s*, édité par Soraya de Chadarevian et Harmke Kamminga. Londres: Routledge, 1998.

Kamminga, Harmke, et Andrew Cunningham. « Introduction ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 1-14. Amsterdam: Rodopi, 1995.

Kamminga, Harmke, et Mark W. Weatherall. « The making of a biochemist I: Frederick Gowland Hopkins' Construction of Dynamic Biochemistry ». *Medical History* 40, nº 3 (1996): 269-92.

Kay, Lily E. « Biomedical Historiography and its Discontents ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 30, nº 4 (1999): 527-35.

———. « Selling Pure Science in Wartime: The Biochemical Genetics of G.W. Beadle ». *Journal of the History of Biology* 22, nº 1 (1989): 73-101.

Keating, Peter, et Alberto Cambrosio. *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice*. Chicago: University of Chicago Press, 2012.

———. « From Screening to Clinical Research: The Cure of Leukemia and the Early Development of the Cooperative Oncology Groups, 1955-1966 ». *Bulletin of the History of Medicine* 76, nº 2 (2002): 299-334.

———. « Le criblage des médicaments : les modèles animaux en recherche thérapeutique au

National Cancer Institute (1955-2000) ». In *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, édité par Gabriel Gachelin, 181-208. Paris: Presses Universitaires de France, 2006.

Kirchhelle, Claas. « Pyrrhic Progress - Antibiotics and Western Food Production (1949 - 2013) ». PhD Thesis, University of Oxford, 2015.

Kirk, Robert G.W. « "Standardization through Mechanization": Germ-Free Life and the Engineering of the Ideal Laboratory Animal ». *Technology and Culture* 53, nº 1 (2012): 61-93.

———. « A Brave New Animal for a Brave New World: The British Laboratory Animals Bureau and the Constitution of International Standards of Laboratory Animal Production and Use, circa 1947–1968 ». *Isis* 101, nº 1 (2010): 62-94.

Kohler, Robert E. « Bacterial Physiology: The Medical Context ». *Bulletin of the History of Medicine* 59, nº 1 (1985): 54-74.

———. *From medical chemistry to biochemistry: the making of a biomedical discipline*. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.

———. « Innovation in Normal Science: Bacterial Physiology ». *Isis* 76, nº 2 (1985): 162-81.

———. « Rudolf Schoenheimer, Isotopic Tracers, and Biochemistry in the 1930's ». *Historical Studies in the Physical Sciences* 8 (1977): 257-98.

———. « Systems of Production: Drosophila, Neurospora, and Biochemical Genetics ». *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 22, nº 1 (1991): 87-130.

———. « The Management of Science: The Experience of Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Programme in Molecular Biology ». *Minerva* 14, nº 3 (1976): 279-306.

———. « Walter Fletcher, F. G. Hopkins, and the Dunn Institute of Biochemistry: A Case Study in the Patronage of Science ». *Isis* 69, nº 3 (1978): 331-55.

Kraut, Alan M. *Goldberger's War: The Life and Work of a Public Health Crusader*. New York: Hill & Wang, 2003.

Krueger, Gretchen. *Hope And Suffering: Children, Cancer and the Paradox of Experimental Medicine*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008.

Landecker, Hannah. « Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism ». *BioSocieties* 6, nº 2 (2011): 167-94.

———. « Metabolism, Reproduction, and the Aftermath of Categories ». *S&F Online* 11, nº 3 (2013). http://sfonline.barnard.edu/life-un-ltd-feminism-bioscience-race/metabolism-reproduction-and-the-aftermath-of-categories/.

———. « Postindustrial Metabolism: Fat Knowledge ». *Public Culture* 25, nº 3 71 (2013): 495-522.

———. « The Metabolism of Philosophy, in Three Parts ». In *Dialectic and Paradox: Configurations of the Third in Modernity*, édité par B. Malkmus et I. Cooper. Bern: Peter Lang, 2013.

Langen, Peter, et Ferdinand Hucho. « Karl Lohmann and the Discovery of ATP ». *Angewandte Chemie International Edition* 47 (2008): 1824–7.

Laszlo, John. *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles*. New Brunswick: Rutgers University Press, 1995.

Leeming-Latham, Clare. « Unravelling the 'Tangled Web': Chemotherapy for Tuberculosis in Britain, 1940–70 ». *Medical History* 59, nº 2 (2015): 156-76.

Leopold, Ellen. *A Darker Ribbon: A Twentieth-Century Story of Breast Cancer, Women, and Their Doctors*. Boston: Beacon Press, 1999.

Lerner, Barron H. *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in*

Twentieth-Century America. Oxford: Oxford University Press, 2001.

Lesch, John E. « 2008 Kremers Award Lecture: Dreams of Reason: Historical Perspective on Rational Drug Design ». *Pharmacy in History* 50, nº 4 (2008): 131-39.

———. « Chemotherapy by Design ». In *A Master of Science History: Essays in Honor of Charles Coulston Gillispie*, édité par Jed Z. Buchwald, 275-95. Dordrecht: Springer, 2012.

———. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. New York: Oxford University Press, 2007.

———, éd. *The German Chemical Industry in the Twentieth Century*. Dordrecht: Kluwer, 2000.

Lévi-Strauss, Claude. « L'efficacité symbolique ». In *Anthropologie structurale*, 213-34. Paris: Pocket, 2003.

Liebenau, Jonathan. *Medical Science and Medical Industry: the Formation of the American Pharmaceutical Industry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987.

———. « The MRC and the pharmaceutical industry: the model of insulin ». In *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, édité par Joan Austoker et Linda Bryder, 163-80. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Loison, Laurent. « Monod before Monod: Enzymatic Adaptation, Lwoff, and the Legacy of General Biology ». *History and Philosophy of the Life Sciences* 35, nº 2 (2013): 167-92.

Löwy, Ilana. *Cancer de chercheur, cancer de cliniciens. Trajectoire d'une innovation thérapeutique*. Paris: Éditions des Archives Contemporaines, 2002.

———. *Preventive Strikes: Women, Precancer, and Prophylactic Surgery*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2010.

Löwy, Ilana, et Jean-Paul Gaudillière, éd. « Disciplining cancer: Mice and the practice of genetic purity ». In *The Invisible Industrialist: Manufactures and the Production of Scientific Knowledge*, 209-49. London: Macmillan, 1998.

Maehle, Andreas-Holger. *Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century*. Amsterdam: Rodopi, 1999.

Marks, Lara V. *The Lock and Key of Medicine. Monoclonal Antibodies and the Transformation of Healthcare*. New Haven: Yale University Press, 2015.

Maruyama, Koscak. « The Discovery of Adenosine Triphosphate and the Establishment of Its Structure ». *Journal of the History of Biology* 24, nº 1 (1991): 145-54.

Mazumdar, Pauline M.H. *Species and Specificity: An Interpretation of the History of Immunology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

Matlin, Karl S. « The Heuristic of Form: Mitochondrial Morphology and the Explanation of Oxidative Phosphorylation ». *Journal of the History of Biology* 49 (2016): 37-94.

McCollum, Elmer V. *A History of Nutrition: The Sequence of Ideas in Nutrition Investigations*. Boston: Houghton Mifflin, 1957.

McGaw, Judith A. « Inventors and Other Great Women: Toward a Feminist History of Technological Luminaries ». *Technology and Culture* 38, nº 1 (1997): 214-31.

Meites, Samuel. *Otto Folin: America's First Clinical Biochemist*. Washington, D.C: American Association for Clinical Chemistry, 1989.

Meunier, Robert. « Stages in the development of a model organism as a platform for mechanistic models in developmental biology: Zebrafish, 1970–2000 ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43, nº 2 (2012): 522-31.

Missa, Jean-Noël. *Naissance de la psychiatrie biologique : Histoire des traitements des maladies mentales au XXe siècle*. Paris: Presses Universitaires de France, 2006.

Morris, Peter J.T., et Anthony S. Travis. « The role of physical instrumentation in structural organic chemistry ». In *Companion to Science in the Twentieth Century*, édité par John Krige et Dominique Pestre, 715-39. London: Routledge, 2003.

Mukherjee, Siddhartha. *The Emperor of all Maladies: A Biography of Cancer*. London: Fourth Estate, 2011.

Murciano-Goroff, Yonina R. « The Making of a Chronic Disease: How Power Struggles Between Physicians, Scientists, Lay Activists, and Philanthropists Led to the Reconceptualization of the "Immortal" Cancer Cell, 1930-55 ». Honors Degree Thesis, Harvard University, 2006.

Olby, Robert C. *The Path to the Double Helix. The Discovery of DNA*. 2e éd. Mineola, NY: Dover Publications, 1994.

Olszynko-Gryn, Jesse. « Pregnancy testing in Britain, c.1900-67: laboratories, animals and demand from doctors, patients and consumers ». PhD Thesis, University of Cambridge, 2014.

Oreskes, Naomi, et Erik M. Conway. *Merchants of Doubt: How a Handful of Scientists Obscured the Truth on Issues from Tobacco Smoke to Global Warming*. New York: Bloomsbury Press, 2010.

Ortiz-Gómez, Teresa, et María Jesús Santesmases. *Gendered Drugs and Medicine: Historical and Socio-Cultural Perspectives*. London: Routledge, 2014.

Parascandola, John, et Aaron J. Ihde. « Edward Mellanby and the Antirachitic Factor ». *Bulletin of the History of Medicine* 51, nº 4 (1977): 507-15.

Paul, Alison A., éd. *Dunn Nutrition Unit, The First 60 years, History and Publications 1927-1987*. Cambridge: MRC Dunn Nutrition Unit, 1987.

Petty, Celia. « Primary research and public health: the prioritization of nutrition research in inter-war Britain ». In *Historical Perspectives on the Role of the MRC*, édité par Joan Austoker et Linda Bryder. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Pickstone, John V. « Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth Century ». In *Cancer in the Twentieth Century,* édité par David Cantor. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008.

Podolsky, Scott H. *Pneumonia Before Antibiotics: Therapeutic Evolution and Evaluation in Twentieth-Century America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2006.

———. *The Antibiotic Era: Reform, Resistance, and the Pursuit of a Rational Therapeutics*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2015.

Postel-Vinay, Nicolas, éd. *Virus herpès et pensée médicale: de l'empirisme au prix Nobel*. Paris: Imothep / Maloine, 1997.

Potanovic, George. *Honoring Our Heritage: Celebrating the People, Science and Innovation at Pearl River*. Pfizer, 2012.

Prüll, Cay-Rudiger, Andreas-Holger Maehle, et Robert Francis Halliwell. *A Short History of the Drug Receptor Concept*. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2009.

Quirke, Viviane. *Collaboration in the Pharmaceutical Industry: Changing Relationships in Britain and France, 1935-1965*. New York: Routledge, 2008.

———. « From evidence to market: Alfred Spinks's 1953 survey of new fields for pharmacological research, and the origins of ICI's cardiovascular programme ». In *Medicine, the Market and the Mass Media: Producing health in the twentieth century*, édité par Virginia Berridge et Loughlin, 136-60. London: Routledge, 2005.

———. « Inside the Drug Industry: the Cancer Research Programmes of Three Companies ». Présenté au workshop « How Cancer Changed: Expanding the Boundaries of Medical Interventions », Institut Gustave Roussy, 2 avril 2009.

———. « Putting Theory into Practice: James Black, Receptor Theory and the Development

of the Beta-Blockers at ICI, 1958–1978 ». *Medical History* 50 (2006): 69-92.

———. « Targeting the American Market for Medicines, ca. 1950s–1970s: ICI and Rhône-Poulenc Compared ». *Bulletin of the History of Medicine* 88, nº 4 (2014): 654-96.

———. « The Material Culture of British Pharmaceutical Laboratories in the Golden Age of Drug Discovery ». *International Journal for the History of Engineering & Technology* 79, nº 1 (2009): 135-54.

Rader, Karen. *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955*. Princeton: Princeton University Press, 2004.

Rasmussen, Nicolas. « Biotechnology Before the "Biotech Revolution": Life Scientists, Chemists, and Product Development in 1930s-1940s America ». In *Chemical Sciences in the 20th Century: Bridging Boundaries*, édité par Carsten Reinhardt, 201-27. Weinheim: Wiley, 2001.

———. « Plant Hormones in War and Peace: Science, Industry and Government in the Development of Herbicides in 1940s America ». *Isis* 92 (2001): 291-316.

———. « Steroids in Arms: Science, Government, Industry, and the Hormones of the Adrenal Cortex in the United States, 1930-1950 ». *Medical History* 46 (2002): 299-324.

———. « The drug industry and clinical research in interwar America: Three types of physician collaborator ». *Bulletin of the History of Medicine* 79 (2005): 50-80.

———. « The Forgotten Promise of Thiamin: Merck, Caltech Biologists, and Plant Hormones in a 1930s Biotechnology Project ». *Journal of the History of Biology* 32 (1999): 245-61.

———. « The Moral Economy of the Drug Company–Medical Scientist Collaboration in InterwarAmerica ». *Social Studies of Science* 34, nº 2 (2004): 161-85.

Rigal, Christelle. « Contribution à l'histoire de la recherche médicale: autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970 ». Université Paris 7 - Denis Diderot, 2003.

———. « Neo-clinicians, Clinical Trials, and the Reorganization of Medical Research in Paris Hospitals after the Second World War: The Trajectory of Jean Bernard ». *Medical History* 52 (2008): 511-34.

Roe, Daphne A. *Plague of Corn: Social History of Pellagra*. Ithaca, NY: Cornell University Press, 1973.

Rossiter, Margaret. *Women Scientists in America. Volume 3. Forging a New World Since 1972*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012.

Santesmases, María Jesús. « The Bacterial Cell Wall in the Antibiotic Era: An Ontology in Transit Between Morphology and Metabolism, 1940s–1960s ». *Journal of the History of Biology* 49 (2016): 3-36.

Sarkar, Sahotra. « Haldane as Biochemist: The Cambridge Decade, 1923–1932 ». In *The Founders of Evolutionary Genetics: A Centenary Reappraisal*, édité par Sahotra Sarkar, 53-81. Dordrecht: Springer, 1992.

Schmidt, Ulf. *Secret Science: A Century of Poison Warfare and Human Experiments*. Oxford: Oxford University Press, 2015.

Schwerin, Alexander von, Heiko Stoff, et Bettina Wahrig, éd. *Biologics, A History of Agents Made From Living Organisms in the Twentieth Century*. London: Pickering & Chatto, 2013.

Silverstein, Arthur M. *A History of Immunology*. 2e éd. London: Academic Press, 2009.

Sinding, Christiane. *Le clinicien et le chercheur. Des grandes maladies de carence à la médecine moléculaire (1880 - 1980)*. Paris: Presses Universitaires de France, 1991.

———. « The History of Resistant Rickets: A Model for Understanding the Growth of

Biomedical Knowledge ». *Journal of the History of Biology* 22, nº 3 (1989): 461-95.

Singleton, Rivers. « From Bacteriology to Biochemistry: Albert Jan Kluyver and Chester Werkman at Iowa State ». *Journal of the History of Biology* 33 (2000): 141-80.

Singleton, Rivers, et David R. Singleton. « Remembering Our Forebears: Albert Jan Kluyver and the Unity of Life ». *Journal of the History of Biology*, 2016. doi:10.1007/s10739-016-9438-7.

Slater, Leo B. *War and Disease: Biomedical Research on Malaria in the Twentieth Century*. New Brunswick: Rutgers University Press, 2009.

Slinn, Judy. « Research and development in the UK pharmaceutical industry from the nineteenth century to the 1960s ». In *Drugs and Narcotics in history*, édité par Roy Porter et Mikuláš Teich, 168-86. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

Smith, David F. « Nutrition Science and the Two World Wars ». In *Nutrition in Britain: Science, Scientists and Politics in the Twentieth Century*, édité par David F. Smith, 142-65. London: Routledge, 1997.

Smith, Robyn. « The emergence of vitamins as bio-political objects during World War I ». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40, nº 3 (2009): 179-89.

Smocovitis, Vassiliki Betty. *Unifying Biology: The Evolutionary Synthesis and Evolutionary Biology*. Princeton University Press, 1996.

Sogner, Knut. « The double meaning of vitamins ». *Scandinavian Journal of History* 22, nº 3 (1997): 187-98.

Spath, Susan B. « C. B. van Niel and the Culture of Microbiology, 1920–1965 ». Ph.D. Dissertation, University of California, Berkeley, 1999.

Steen, Kathryn. *The American Synthetic Organic Chemicals Industry: War and Politics, 1910-1930*. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2014.

Strasser, Bruno J., et Soraya de Chadarevian. « The Comparative and the Exemplary: Revisiting the Early History of Molecular Biology ». History of Science 49, no 3 (2011): 317-36.

Štrbáňová, Soňa. *Holding Hands with Bacteria: The Life and Work of Marjory Stephenson*. Heidelberg: Springer, 2016.

Sturdy, Steve. « Medical chemistry and clinical medicine. Academics and the scientisation of medical practice in Britain, 1900-1925 ». In *Medicine and Change: Historical and Sociological Studies of Medical Innovation*, édité par Ilana Löwy, 371-93. Paris: INSERM - John Libbey Eurotext, 1993.

Swann, John P. *Academic Scientists and the Pharmaceutical Industry: Cooperative Research in Twentieth-Century America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.

———. *Academic Scientists and the Pharmaceutical Industry: Cooperative Research in Twentieth-Century America*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1988.

Teich, Mikuláš. « Science and Food during the Great War: Britain and Germany ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 213-34. Amsterdam: Rodopi, 1995.

Timmermann, Carsten. *A History of Lung Cancer: The Recalcitrant Disease*. Palgrave Macmillan, 2012.

Timmermann, Carsten, et Elizabeth Toon, éd. *Cancer Patients, Cancer Pathways. Historical and Sociological Perspectives*. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2012.

Travis, Anthony S. *Dyes Made in America, 1915-1980. The Calco Chemical Company, American Cyanamid, and the Raritan River*. Jerusalem: Hexagon Press, 2004.

———. *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe*. Bethlehem, PA: Lehigh University Press, 1993.

Travis, Anthony S., Harm G. Schröter, Ernst Homburg, et Peter J. T. Morris. *Determinants in the Evolution of the European Chemical Industry, 1900-1939: New Technologies, Political Frameworks, Markets and Companies*. Dordrecht: Kluwer, 1998.

Valenstein, Elliot S. *The War of the Soups and the Sparks: The Discovery of Neurotransmitters and the Dispute Over How Nerves Communicate*. New York: Columbia University Press, 2005.

Van Regenmortel, Marc H.V. « From absolute to exquisite specificity. Reflections on the fuzzy nature of species, specificity and antigenic sites ». Journal of Immunological Methods 216 (1998): 37-48.

Vos, Rein. *Drugs Looking for Diseases: lnnovative Drug Research and the Development of the Beta Blockers and the Calcium Antagonists*. Dordrecht: Springer, 1991.

Wailoo, Keith. *Drawing Blood: Technology and Disease Identity in Twentieth-Century America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997.

Weatherall, Mark. « Bread and Newspapers: The Making of "A Revolution in the Science of Food" ». In *The Science and Culture of Nutrition, 1840-1940*, édité par Harmke Kamminga et Andrew Cunningham, 179-212. Amsterdam: Rodopi, 1995.

Weatherall, Mark, et Harmke Kamminga. *Dynamic Science. Biochemistry in Cambridge, 1898-1949*. Cambridge: Wellcome Unit for the History of Medicine, 1992.

Weatherall, Mark W., et Harmke Kamminga. « The making of a biochemist II: The construction of Frederick Gowland Hopkins' Reputation ». *Medical History* 40, nº 4 (1996): 415-36.

Weatherall, Miles. *In Search of a Cure: A History of Pharmaceutical Discovery*. Oxford: Oxford University Press, 1990.

Weiner, Charles. « Patenting and Academic Research: Historical Case Studies ». *Science, Technology, & Human Values* 12, nº 1 (1987): 50-62.

Wieber, Frédéric. « Racines scientifiques de la conception dite rationnelle de médicaments sur ordinateur : pour une histoire de la modélisation (bio)moléculaire ». *Philosophia Scientiæ. Travaux d'histoire et de philosophie des sciences* 12, nº 2 (2008): 93-109.

Worboys, Michael. « Treatments for pneumonia in Britain, 1910-1940 ». In *Medicine and Change: Historical and Sociological Studies of Medical Innovation*, édité par Ilana Löwy, 317-31. Paris: INSERM - John Libbey Eurotext, 1993.

Zallen, Doris T. « The Rockefeller Foundation and Spectroscopy Research: The Programs at Chicago and Utrecht ». *Journal of the History of Biology* 25, nº 1 (1992): 67-89.