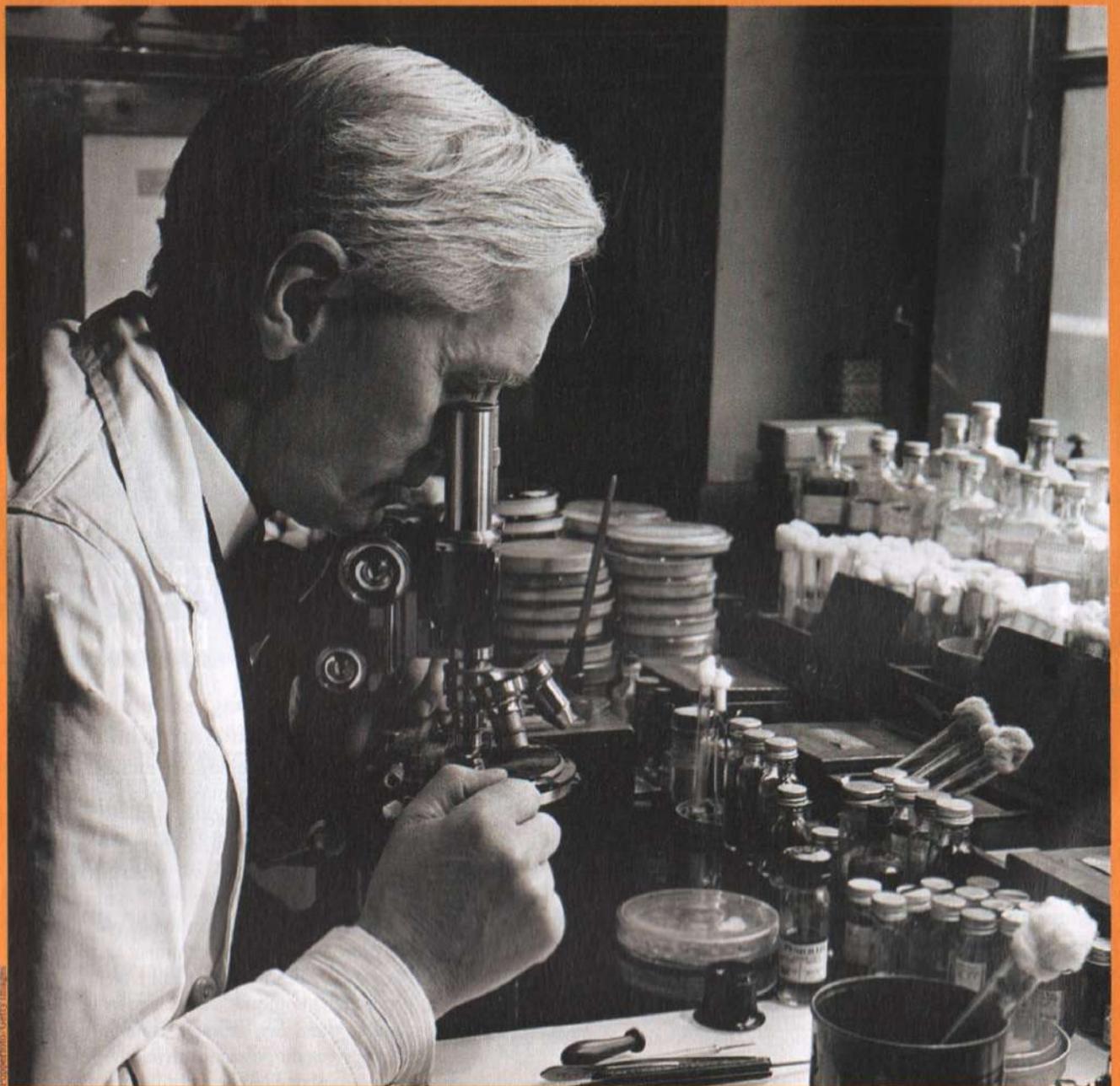


# LES DESSOUS DE...



## LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE



## ON ATTRIBUE SON « INVENTION » À ALEXANDER FLEMING. MAIS C'EST L'ÉQUIPE DU DOCTEUR FLOREY, À OXFORD, QUI VA PERMETTRE SON UTILISATION THÉRAPEUTIQUE...

PAR SIMON VEILLE

**B**ien avant la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, les bergers des Causses utilisaient à bon escient le roquefort pour aseptiser les plaies et éviter ainsi la gangrène. Car le champignon bleu présent dans le fromage, le *Penicillium roqueforti*, fait partie de la même famille que celui synthétisant la pénicilline. Pendant longtemps les médecins vont accuser les bergers de charlatanisme alors même que ces derniers ont entre leurs mains un remède bien plus efficace que les leurs !

### LE BELGE GRATIA, UN PRÉCURSEUR GÉNIAL

Un peu partout dans le monde, des onguents à base de moisissures sont décrits pour soigner les plaies. Une coutume chez les paysans consiste à utiliser un mélange à base de pain moisi pour éviter l'infection. Avant l'ère des antibiotiques, on pouvait mourir d'une piqûre d'aiguille car on ne savait pas lutter contre les bactéries. Les avancées scientifiques commencent avec l'ère pasteurienne et la théorie des germes. L'Anglais John Burdon Sanderson est l'un des premiers bactériologistes à remarquer, en 1871, que des moisissures du groupe *Penicillium* contrarient la croissance de cultures de bactéries. Le chirurgien britannique John Lister, pionnier de l'antisepsie, lui emboîte le pas et guérit un malade du King's College en appliquant une culture de *Penicillium* sur la plaie infectée. Un exploit à une époque où la gangrène tue environ un opéré sur quatre. En 1877, les Français Louis Pasteur et Jules-François Joubert observent que des moisissures inhibent le bacille du charbon, ce qui d'après Pasteur ouvre « les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique ». Beaucoup d'autres précurseurs ont entrevu cet antagonisme bactérien, comme les Français Karl Garré, en 1887, et Jean-Paul Vuillemin qui, en 1889, invente le terme d'« antibiose » et l'adjectif « antibiotique ». Vincenzo Tiberio, en 1895, ou encore Ernest Duchesne,

en 1896, travaillent aussi sur cette piste. Ce dernier met en évidence les propriétés thérapeutiques d'un *Penicillium* sur des porcs atteints de la typhoïde. Dans ce marathon scientifique, l'expérience du Français Albert Vaudremer est à saluer : il constate des améliorations sur des patients tuberculeux traités en 1910 avec des extraits d'*Aspergillus fumigatus*. Mais, incontestablement, celui qui est le plus proche d'une grande découverte est le médecin belge André Gratia qui montre, en 1925, avec sa collègue Sara Dath, l'activité antibiotique d'un *Penicillium* sur les staphylocoques. Précurseur génial, il va même traiter des furonculoses. Fleming reconnaîtra, en 1946, que le savant belge « pourrait bien être le [vrai] découvreur de la pénicilline ». Par malchance, Gratia tombe malade et la souche qui aurait bien pu être celle du *Penicillium notatum* découverte par Fleming, n'a pas survécu à son absence...

### DES CHAMPIGNONS SUR LA PAILLASSE DE SON VOISIN

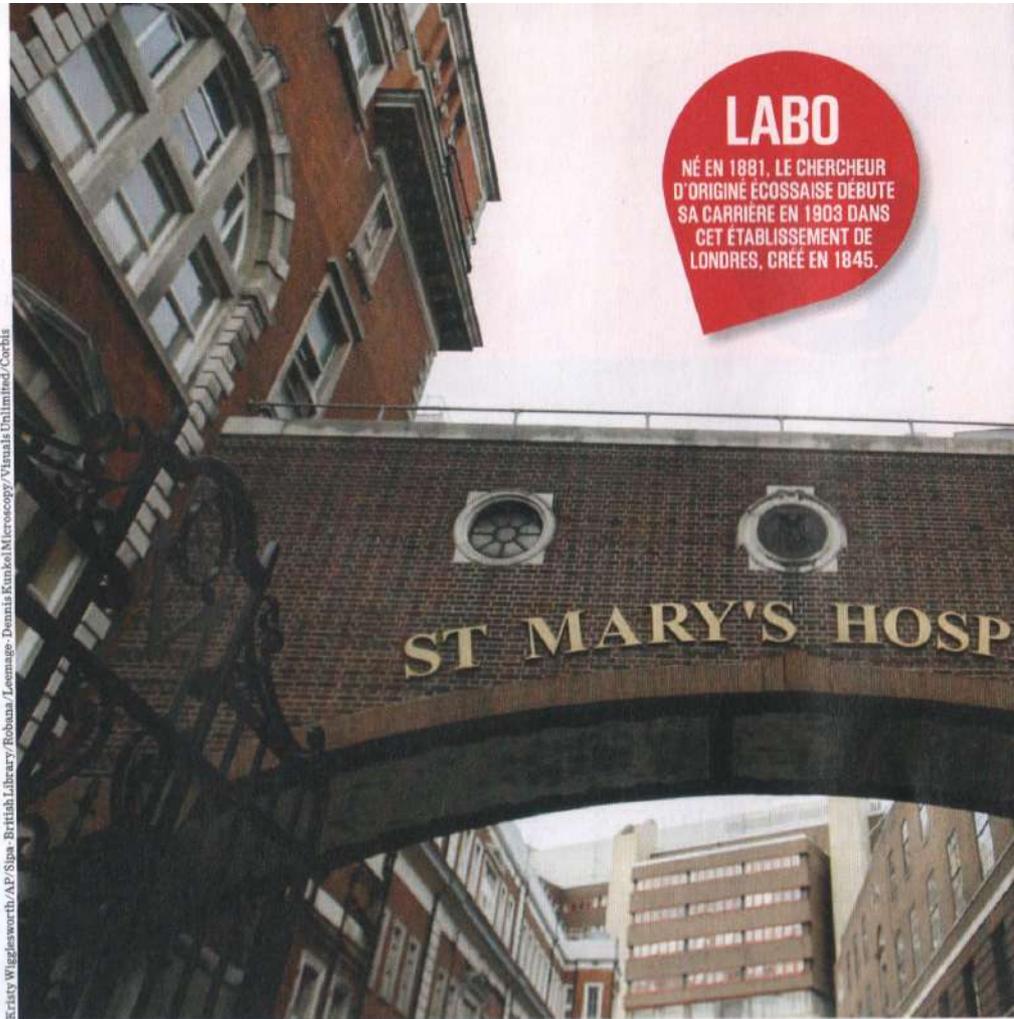
En septembre 1928, à son retour de vacances, Alexander Fleming observe par hasard dans son laboratoire du St Mary's Hospital de Londres, qu'un champignon s'est propagé dans une culture de staphylocoques, bloquant la croissance des bactéries. Il cultive alors cette souche de *Penicillium* qui provient sûrement de son voisin de paille, le mycologue irlandais Charles Latouche, et constate que le champignon empêche aussi la croissance de bactéries pathogènes pour l'homme comme les streptocoques, pneumocoques, gonocoques, méningocoques et bacilles de la diphtérie. Il baptise cette substance brute « pénicilline ». Le fait que des *Penicillium* inhibent des bactéries n'est pas en soi une découverte ; c'est la rareté et l'efficacité unique de cette souche que Fleming observe avec attention. Comme le dit Pasteur, « le hasard ne favorise que les esprits préparés ». Le savant écossais est toujours à l'affût des « choses étranges » survenues dans son laboratoire. Sans cette curio-

sité chevallée au corps, celui qui «jouait avec les microbes» aurait sûrement jeté cette souche de moisissure qu'un mycologue américain identifiera plus tard comme étant du genre *Penicillium notatum*.

Au début, Fleming croit avoir affaire à un nouveau «lysozyme», une substance présente dans les larmes, le mucus et même les ongles, qu'il a découvert, en 1922, et qui est souvent qualifié «d'antibiotique naturel». Mais, contrairement à cette substance qu'il connaît bien et qui agit contre des bactéries courantes, son célèbre «jus de moisissure» agit *in vitro* contre des bactéries responsables d'infections. Fleming, percevant les potentialités de cette substance magique, montre la boîte de Pétri à des collègues, et dit laconiquement: «Là, nous avons une moisissure faisant peut-être quelque chose d'utile».

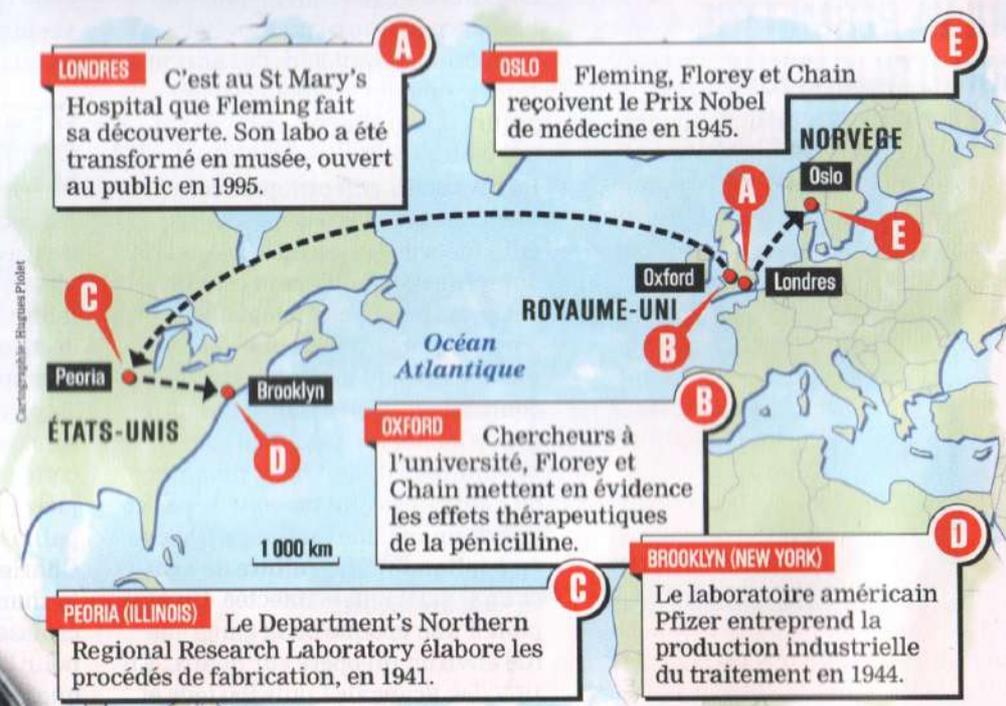
### À LA RECHERCHE D'UN VACCIN CONTRE LA GRIPPE

Malgré son célèbre article de 1929 au *British Journal of Experimental Pathology*, intitulé «De l'action antibactérienne de cultures d'un *Penicillium* et plus particulièrement de leur utilisation dans l'isolation du B. Influenza», sa découverte passe presque inaperçue. Fleming perçoit-il dès le début le potentiel thérapeutique de la pénicilline? Son article semble

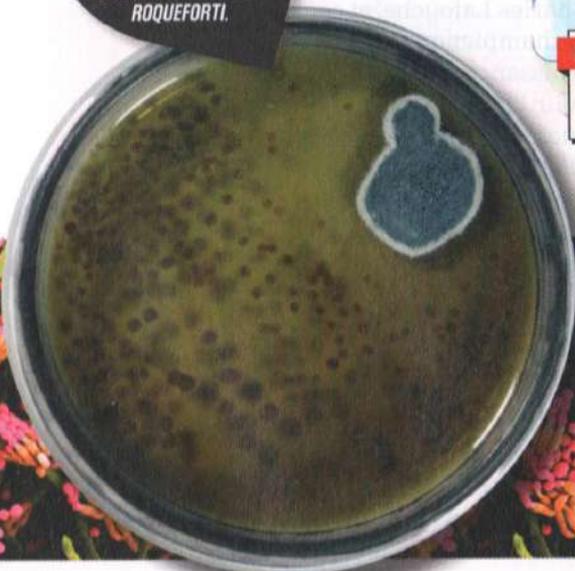


Erasty Wladyslaworth/AP/Sipa, British Library/Robuan, Leemage, Dennis Kunzel/Microscopy/Visuals Unlimited/Corbis

**LABO**  
NÉ EN 1881, LE CHERCHEUR D'ORIGINE ÉCOSAISE DÉBUTE SA CARRIÈRE EN 1903 DANS CET ÉTABLISSEMENT DE LONDRES, CRÉÉ EN 1845.



**CULTURE**  
DANS CETTE BOÎTE DE PÉTRI, LA MOISSISURE EN BLEU BLOQUE LES BACTÉRIES. EN BAS, LE *PENICILLIUM ROQUEFORTI*.



# 200

millions, c'est le nombre estimé en l'an 2000 de personnes sauvées depuis les années 1940 par l'utilisation de la pénicilline.



## PREMIERS RÔLES



**ALEXANDER FLEMING** Couvert d'honneur, le savant écossais succombe à une crise cardiaque en 1955 et est inhumé dans la cathédrale Saint-Paul de Londres.



**HOWARD FLOREY** Professeur à Oxford, ce pharmacologue australien est fait chevalier en 1944, puis baron en 1965. En 1968, il meurt lui aussi d'une attaque cardiaque.



**ERNST CHAIN** D'origine allemande, le biochimiste rejoint Oxford en 1935. Il est fait chevalier en 1968, se retire en Irlande où il meurt en 1978.

prouver le contraire : dans le cadre de sa recherche d'un vaccin contre la grippe qui fait des ravages à cette époque, il voit surtout dans la pénicilline un moyen d'isoler le germe qu'il recherche en inhibant les autres bactéries. Il écrit cependant à la fin de son article : « Tout montre que [la pénicilline] peut constituer un antiseptique efficace si on l'injecte ou si on l'applique sur les plaies infectées par les microbes sensibles à la pénicilline. » Mais pourquoi, alors qu'il entrevoit les potentialités thérapeutiques de « la » substance, ne pousse-t-il pas plus loin ses investigations en tentant, par exemple, des essais thérapeutiques sur les animaux ? Avec l'aide de deux collègues, il essaie de purifier sans succès le « jus de moisissure » puis semble peu à peu douter de sa valeur thérapeutique. Même s'il constate que, contrairement aux antiseptiques, la pénicilline injectée à des lapins semble non toxique, il ne croit pas à son efficacité thérapeutique en raison de son élimination rapide, hormis des applications locales. S'intéressant davantage aux propriétés « désherbantes » de la pénicilline dans la culture de bactéries plutôt qu'à ses propriétés thérapeutiques, Fleming avait découvert un

puissant « réactif de laboratoire » qui servait les intérêts du service dans lequel il travaillait et dont les revenus principaux provenaient de la vente de vaccins.

## LE TRAITEMENT MIRACLE ARRIVE DOUZE ANS APRÈS

Sans le flair du chercheur australien Howard Walter Florey et du biochimiste d'origine allemande Ernst Boris Chain, la pénicilline ne serait peut-être jamais devenue un médicament miracle. Après un « travail long et pénible » en pleine guerre, cette équipe purifie, produit et teste la pénicilline sur l'animal, puis sur l'homme, avant de mettre au point une poudre d'une assez grande pureté. À partir de 1939, Chain cultive à grande échelle une souche de *Penicillium notatum* fournie par Fleming et isole enfin la substance en 1940 tandis que le chimiste Edward Abraham va réussir à la purifier. Entre temps, un premier essai de traitement par une pénicilline encore impure sur des souris infectées a abouti. Il crie au « miracle » en voyant les résultats. Le 24 août 1940, l'équipe publie dans la revue scientifique britannique *The Lancet* un article devenu célèbre intitulé « La pénicilline comme agent chimiothérapique ». Les essais sur l'homme à partir de janvier 1941 s'avèrent eux aussi très concluants et, dès la publication dans *The Lancet* d'août 1941 de l'article de l'équipe d'Oxford « Nouvelles observations sur la pénicil-

Portrait: Gregory Probst

SSPL/Leemage

## DOSE

L'UN DES PREMIERS FLAÇONS PRODUIT DANS LES ANNÉES 1950 PAR LE LABORATOIRE GLAXO.



LES DESSOUS DE...

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE

line», Fleming revendique brutalement la paternité de sa découverte expliquant qu'il a toujours perçu les possibilités thérapeutiques de la pénicilline. Pendant ce temps, Florey va chercher de l'aide aux États-Unis afin de produire la pénicilline industriellement car son rendement est trop faible.

## CHURCHILL EN RÉSERVE L'USAGE POUR L'ARMÉE

Après l'attaque japonaise de Pearl Harbour, le 7 décembre 1941, les États-Unis déclarent la production de la pénicilline d'intérêt national et finissent par s'accaparer les brevets – Florey avait refusé d'en déposer un, et les Anglais ont dû, plusieurs années après, payer des droits aux fabricants américains pour produire ce qu'ils avaient inventé! Mais l'heure n'est pas aux règlements de comptes. En Grande-Bretagne, le Premier ministre Winston Churchill annonce que la pénicilline disponible «ne doit pas être gaspillée» et doit servir «au plus grand profit de l'armée». On soigne les soldats atteints de blennorrhagie en moins de 12 heures... et les Alliés l'utilisent déjà lors du débarquement en Normandie, au mois de juin 1944. Le mythe Fleming va naître lorsque ce dernier, ayant demandé à Florey un peu de sa «poudre magique», sauve un patient nommé Harry Lambert voué à une mort certaine. La presse parle alors de «miracle», portant Fleming aux nues. Pas un seul article de journal n'évoque les mérites de Florey et de son équipe. À cette époque, on

raconte qu'ils sont les assistants de Fleming... Celui-ci écrira à Florey en 1942: «Même si ce sont mes travaux qui vous ont mis sur la piste, c'est vous qui avez rendu le produit utilisable, et il est juste que cela soit reconnu...» L'équipe d'Oxford est complètement passée sous silence par une presse focalisée sur Fleming. C'en est trop pour Florey qui réagit le 19 juin 1944 en s'adressant au pharmacologue britannique Edward Mellanby: «Tous, ici, nous sommes irrités depuis longtemps déjà par la campagne que mène effrontément le St Mary's Hospital pour porter au crédit de Fleming tout le travail que nous avons fait ici...»

Même le Prix Nobel de médecine de 1945 décerné conjointement à Fleming, Florey et Chain ne change rien à la situation: Fleming, un peu malgré lui, est déjà dans l'esprit populaire le héros sacralisé de cette histoire. Sûrement un peu gêné par cette idolâtrie, modeste et foncièrement honnête, il a coutume de dire à ses admirateurs: «Je n'ai pas inventé la pénicilline. C'est la nature qui l'a faite. Je l'ai simplement découverte par accident.»

La mise au point de la pénicilline comme antibiotique s'est faite grâce à la découverte de Fleming en 1928, au travail extraordinaire de l'équipe d'Oxford, à partir de 1939, et à l'équipe américaine de Peoria, dans l'Illinois, qui en a permis la production industrielle à partir de 1944. Fleming, hypnotisé par les vaccins et l'apparition des sulfamides en 1935, premiers ancêtres de l'antibiothérapie, n'a pas su voir les implications de sa

propre découverte qui allait sauver des millions de vies humaines et bouleverser l'humanité. La pénicilline n'est d'ailleurs pas le premier antibiotique de l'histoire. Alors que l'équipe de Florey débute en 1939 ses travaux sur la substance de Fleming, le biologiste d'origine française René Dubos et son équipe annonce la même année la découverte de la «gramicidine».

## FLEMING CONTINUE DE NE PAS Y CROIRE

Lors du «point presse» du 8 septembre 1939 au Waldorf Astoria de New York, Dubos s'adresse à Fleming qui est dans la salle: «Vous avez fait un travail assez intéressant il y a dix ans, pourquoi ne le reprenez-vous pas?» Après la séance, Fleming vient taper sur l'épaule de Dubos en lui disant: «Ce que vous avez fait est très bien, mais ça n'a aucun intérêt. Laissez tomber. Il faut s'intéresser aux sulfamides!» Une manière de dire qu'à cette époque, il ne croyait toujours pas aux vertus thérapeutiques de «sa» pénicilline... Profitant des travaux de Dubos, le biochimiste américain Selman Waksman découvre entre autre la streptomycine, en 1942, et la streptomycine, en 1944, qui permettra les premières victoires contre la tuberculose. Dans ce contexte de la naissance des antibiotiques qui doit beaucoup à Dubos, il est temps de rendre enfin hommage aux vrais «inventeurs» de la pénicilline: Florey, Chain, Abraham et leurs collaborateurs sans lesquels Fleming serait resté dans l'ombre de l'histoire... ■

## QUE SONT-ILS DEVENUS ?

**LES COBAYES**: le 12 février 1941, le Dr Fletcher travaillant pour le laboratoire de Florey tente pour la première fois un traitement à la pénicilline sur Albert Alexander, un policier de 43 ans luttant contre une terrible infection après une égratignure de rosier au visage: l'amélioration est spectaculaire. Entre-temps, Fletcher traite un garçon de 15 ans, atteint de septicémie, qui guérit. Mais n'ayant plus assez de pénicilline pour continuer à soigner le

policier, ce dernier décède le 15 mars. Grâce à de nouveaux stocks, un troisième malade souffrant d'un furoncle est

guéri le 10 mai 1941. Les autres cas testés montrent une amélioration spectaculaire même si certains d'entre eux meurent quand même pour d'autres raisons. Plus personne ne peut douter de l'extraordinaire pouvoir thérapeutique de la pénicilline! Encore moins Fleming qui sauve Harry Lambert de la mort grâce à la pénicilline fournie par Florey en août 1942. D'autres expériences moins glorieuses, financées par les autorités américaines, sont menées entre 1946 et 1948: on inocule, à leur insu, des maladies vénériennes à 696 personnes au Guatemala pour évaluer les effets de la pénicilline! Cette affaire révélée par une historienne américaine en 2010 a provoqué un incident diplomatique entre le Guatemala qui parle «d'un crime contre l'humanité» et les États-Unis qui ont présenté des excuses. Déjà en 1997, Bill Clinton s'était excusé auprès de Noirs-Américains, auxquels on avait inoculé la syphilis en 1932 (*ci-contre*).



Deleg. Miller, A.P. / Sipa

SEPTEMBRE 2012 - N° 789

Historia

# Historia

DES  
IMAGES DE  
SYNTHÈSE  
EXCLUSIVES

## LUTÈCE

De la cité gauloise aux splendeurs  
de la ville romaine

CE JOUR-LÀ  
7 septembre  
1303 : le pape  
pris en otage

**LES DESSOUS DE...** La découverte de la pénicilline

**NOS RENDEZ-VOUS INÉDITS : PRÉHISTOIRE, ARCHÉOLOGIE,  
LES ROUTES DE L'HISTOIRE, L'ORIGINE D'UNE EXPRESSION...**

M 05067 - 789 - F: 5,50 €



ALL 6.90 / BEL 6.30 / CAN 9.99 / DOM 6.00 / ESP 6.50 / FR 6.50 / GBR 6.50 / GRE 6.50 / IRL 6.50 / ITA 6.50 / JPN 11.00 / KOR 11.00 / LUX 6.50 / MEX 11.00 / NLD 6.50 / NOR 6.50 / NZD 11.00 / POL 6.50 / PRT 6.50 / RUS 11.00 / SWE 6.50 / SWI 6.50 / TUR 11.00 / USA 11.00 / VEN 11.00