

Sérendipité Quand le hasard entraîne une grande découverte

La mise au point du cisplatine

À l'occasion des 350 ans de l'Académie des sciences, un de ses membres, le biochimiste Éric Westhof, relate comment l'idée étrange d'un professeur de biophysique et de chimie américain a permis d'isoler une molécule anticancéreuse révolutionnaire

Comment découvrir un médicament anticancéreux qui sauvera des milliers de vies ? Parfois en menant des recherches très éloignées du cancer, mais surtout en étudiant le vivant sans a priori. C'est du moins le chemin qu'a emprunté le biophysicien américain Barnett Rosenberg, auteur d'une avancée médicale spectaculaire. « Selon Goethe, mieux vaut une hypothèse fausse que pas d'hypothèse du tout », commente le biochimiste et académicien Éric Westhof. « En l'occurrence, celle de Rosenberg était à la fois hasardeuse et peu fondée ! La grandeur de sa découverte vient de l'ensemble des déductions logiques et des expériences systématiques qu'il a ensuite engagées pour comprendre les phénomènes qu'il observait. »

1965. Le Pr Barnett Rosenberg enseigne la biophysique et la chimie à l'université de l'État du Michigan (États-Unis). Il étudie au microscope des cellules en cours de division. Il observe que les chromosomes se disposent alors d'une manière similaire à la limaille de fer lorsque celle-ci s'oriente le long du champ magnétique. « Il a l'idée d'appliquer la physique à la biologie et il émet l'hypothèse suivante : en appliquant un courant électrique dans des cellules, on pourrait peut-être influencer sur leur division. Une idée un peu farfelue de nos jours ! En effet, les champs électriques entre les molécules sont colossaux », explique Éric Westhof.

Une réaction inattendue des bactéries

Pour tester cette drôle d'hypothèse, le biophysicien prépare une expérience d'électrolyse. Il place une électrode de chaque côté d'une solution contenant, entre autres, du chlorure d'ammonium et des bactéries *Escherichia coli*, pour observer comment celles-ci se répliquent. Les électrodes sont en platine, un métal chimiquement inerte. « Surprise : Rosenberg et son équipe remarquent, au cours de l'expérience, que les bactéries n'arrivent plus à se diviser et forment de longs filaments. » Même lorsque le courant a cessé de passer entre les électrodes, la division cellulaire est paralysée plusieurs heures... Comment l'expliquer ?

De nombreuses pistes, comme celle d'une réaction électrochimique au sein des cellules, sont étudiées. « Finalement, Rosenberg va voir ses amis biologistes. Ensemble, ils concluent qu'une réaction chimique doit se produire entre les éléments organiques contenus dans la solution et le platine », poursuit l'académicien.

Leurs recherches le confirment. C'est l'action des ions présents dans la solution sur le platine de l'électrode qui donne naissance, par réaction chimique, à une nouvelle substance, et non l'effet du champ électrique. « Un autre chercheur aurait dit : j'ai raté mon expérience, j'arrête. Barnett Rosenberg, lui, travaille de manière systématique pour comprendre ce comportement inattendu des bactéries



« Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés »
Louis Pasteur (1854)

Escherichia coli et l'absence de division cellulaire. C'est ainsi qu'il réussit à isoler la molécule de cisplatine. » Cette substance, les chimistes la connaissent déjà. Elle a été préparée pour la première fois en 1845 par l'italien Michele Peyrone, qui lui a donné son nom : chlorure de Peyrone. Elle est composée d'un atome central de platine entouré de deux groupes amines et de deux atomes de chlore.

Barnett Rosenberg ne s'arrête pas en si bon chemin. Puisque cette substance

**« L'ADN des cellules
cancéreuses
se réplique de manière
anarchique, incontrôlée »**

empêche les bactéries de se répliquer, pourrait-elle avoir un effet similaire sur les tumeurs ? « On sait que les cellules cancéreuses se divisent beaucoup et que leur ADN se réplique de manière anarchique, incontrôlée. Rosenberg a donc l'idée de chercher à inhiber cette réplification », explique Éric Westhof. L'équipe du biophysicien démontre d'abord l'efficacité de cette molécule sur des rats et des souris atteints de cancers. « Le problème, c'est qu'elle reste très toxique et atteint aussi les cellules saines. Mais au fil de ses recherches, Rosenberg va réussir à en minimiser les impacts. » En 1975, il met au point un dérivé moins toxique, le carboplatine. En 1978, le médicament issu de cette

découverte obtient l'agrément de l'autorité de santé américaine, la Food and Drug Administration. Le cisplatine est l'un des premiers anticancéreux systémiques. Sa découverte a un immense retentissement. Aujourd'hui, ses dérivés, tel l'oxaliplatine, sont prescrits pour soigner des cancers colorectaux, génito-urinaires, ORL et surtout ceux du poumon, pour lesquels peu de traitements efficaces existent.

Aux yeux d'Éric Westhof, cette histoire illustre à merveille le fait que les découvertes scientifiques ne naissent pas forcément de projets dont les objectifs sont définis dès le départ. L'académicien est surtout fasciné par « la précision de la chimie du vivant ». En effet, si la petite molécule de cisplatine agit, explique-t-il, c'est grâce à un étonnant « accord de distance » comme la nature en a le secret. « Il se trouve que la distance entre les plateaux de bases qui composent la double hélice de l'ADN est exactement la même que celle qui sépare les ions chlore dans le cisplatine ! Des réactions d'échange entre les atomes de chlore et ceux de l'ADN créent des ponts entre les plateaux de bases. Les brins d'ADN ne peuvent plus se séparer, ils plient, l'ADN n'est plus fonctionnel. Sa réplification est empêchée, il n'y a plus de division cellulaire. » Impossible que Barnett Rosenberg, électrodes en main, en ait eu la moindre idée...

Juliette Demey @juliettedemey

À nos lecteurs : nous avons publié par erreur dimanche dernier le dessin illustrant la thématique de cette semaine, que vous retrouverez donc ci-dessus. Pour découvrir l'illustration correcte sur les Émotions, tics et TOC..., rendez-vous sur lejdd.fr