



Albert Lespagnol ***et sa recherche en Chimie thérapeutique***

au cœur du 20^{ème} siècle

par

Annie Marcincal-Lefebvre

Avant- propos

Albert Lespagnol (1901-1980) était Professeur à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille, où pendant un demi-siècle il a réalisé d'importants travaux de recherche et dirigé de nombreuses thèses ; c'est en relisant ces thèses que nous avons cherché à retrouver l'évolution de sa pensée scientifique et les avancées en Chimie thérapeutique qu'il a permises.

Lors de ses nombreuses et brillantes conférences sur le médicament, Albert Lespagnol nous exposait comment, avec les connaissances de l'époque, on pouvait tenter d'expliquer l'activité de telle ou telle des molécules synthétisées dans son laboratoire ou ailleurs ; il commençait en disant « tout se passe comme si » ; un de ses jeunes collègues de l'époque à Strasbourg, le Professeur Camille Wermuth, nous faisait remarquer cette phrase, se remémorant ainsi les conférences d'Albert Lespagnol dans les années 60 ; c'était l'époque héroïque des premiers pas vers la compréhension des mécanismes d'action de substances actives ; les mécanismes d'action étaient alors quasiment inconnus, avant qu'ils ne soient approchés, grâce aux progrès scientifiques dans de nombreuses disciplines, qui menèrent dans un premier temps au SAR (Relation Structure Activité) et au QSAR (Relation Quantitative Structure Activité).

Introduction

Nous nous proposons de rappeler les travaux scientifiques d'Albert Lespagnol, Professeur de Chimie organique, puis de Pharmacie chimique (Chimie thérapeutique actuellement), travaux qui ont fait remarquablement progresser la recherche médicamenteuse.

Il convient de replacer ses travaux scientifiques dans le contexte de son époque, tant au niveau de la réflexion scientifique pour la conception de nouveaux médicaments que des méthodes à disposition.

Les études de Pharmacie et la carrière d'Albert Lespagnol se sont déroulées à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille. Enseignant chercheur, il s'est appuyé, comme les chercheurs de toutes les époques, sur le travail de ses prédécesseurs, mettant en application les avancées de diverses disciplines et en y contribuant, ce qui l'a amené à être cet enseignant, tant apprécié de ses étudiants, et ce chercheur en chimie thérapeutique reconnu au niveau national, ainsi qu'au niveau international. On peut noter les propos élogieux en 1955 de J.M. Gazave, chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris, qui évoque le Professeur Lespagnol pour ses « remarquables exposés sur les théories modernes » (réf. Gazave J.M.) à propos des « Modes d'action des médicaments ».

NOTE : Les éléments décrits ci-dessous sont issus de publications, de thèses, mais aussi parfois de la tradition orale.

Voyons donc tout d'abord qui étaient, depuis la création de la faculté en 1876, les prédécesseurs d'Albert Lespagnol à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille ; ils ont développé leurs disciplines de recherche et adapté la formation du pharmacien à l'évolution de la profession et sa diversification.

Quelques grandes figures précédant Albert Lespagnol

Les premiers professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie furent majoritairement des médecins et la faculté fut dirigée d'abord par des médecins, puis un pharmacien fut nommé comme assesseur du doyen. Certains professeurs possédaient le double diplôme de médecin et de pharmacien ou de licencié ès-sciences.

En 1852, un médecin, Valentin-Bertrand Cazeneuve (1810-1893) fut directeur de l'Ecole Préparatoire de Médecine, puis avec la création de la Faculté de Médecine et de Pharmacie il en fut le doyen en 1876 ; l'année suivante il put décerner le premier diplôme à un médecin ayant suivi ses études dans la nouvelle Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille.

Un autre médecin, Emile Wannebroucq, interne des hôpitaux de Paris, sera nommé à Lille comme professeur de l'Ecole préparatoire et deviendra ensuite doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de 1880 à 1889.



Le premier professeur de Pharmacie, nommé en 1876, lors de la création de la Faculté, fut un pharmacien, Henri Lotar. Henri Lotar était un pharmacien d'officine ; il avait en effet repris la suite de son père, Henri Lucien Lotar dans l'officine familiale. Les boiseries de cette officine, située à Lille au 27 de la rue de Roubaix, ornent maintenant le Musée Lotar dans un des halls de la Faculté de Pharmacie de Lille. Le professeur Henri Lotar fut rapidement titulaire d'une chaire ; il fût le premier titulaire d'une chaire de pharmacie créée en 1881 dans la faculté située alors rue des Fleurs, avant qu'elle ne s'installe en novembre 1882, rue Jean-Bart. Henri Lotar fût responsable de nombreux postes importants, Pharmacien en Chef des Hospices, Inspecteur des pharmacies, membre du Conseil d'Hygiène, représentant de la Pharmacie au Conseil Académique, « Son jugement froid et sans passion le désignait pour ces fonctions, pénibles naguère, encore aujourd'hui difficiles » (Echo médical du Nord, 1899, 3, 10).

On peut noter à cette époque, outre cette Chaire de Pharmacie et Matière médicale (Henri Lotar), la Chaire de Chimie et Toxicologie (Lazare Garreau) et la Chaire d'Hygiène et de Médecine légale (Joseph Baggio).



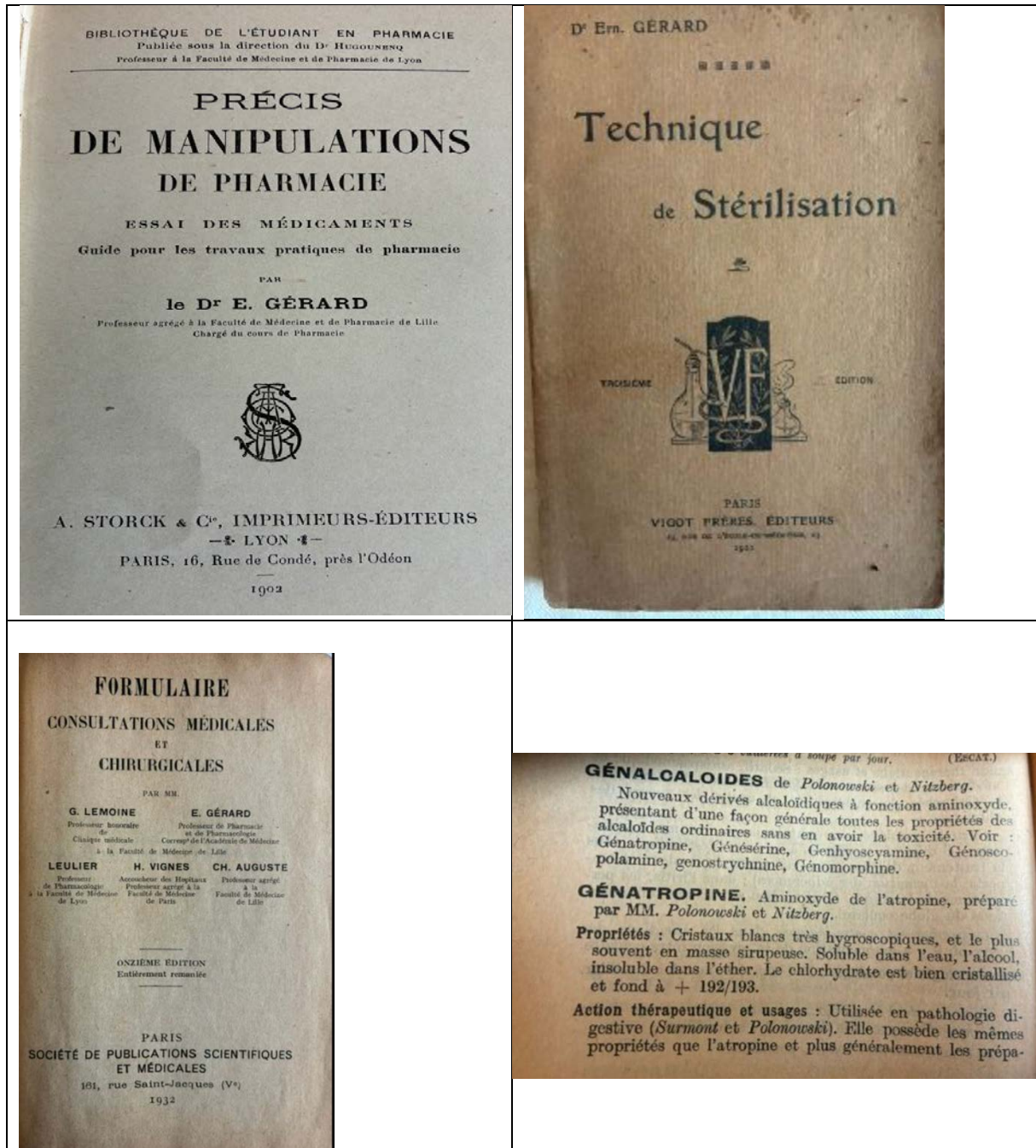
Le parcours du Professeur Morelle (ref. Lefebvre M.) est un exemple caractéristique ; pharmacien en 1861, celui-ci a exercé comme pharmacien pendant une vingtaine d'années, tout en préparant une licence ès-sciences physiques obtenue en 1876. La même année il entre à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille, nouvellement créée, comme préparateur de chimie organique ; l'enseignement de chimie organique a donc été officialisé dès la création de la faculté. Emile Morelle, devenu maître de conférences et chef des travaux de physique, obtient ensuite les grades de pharmacien supérieur et de docteur en médecine. En 1886, à 52 ans, il est reçu au concours d'agrégation dans la section des sciences physiques ; puis en 1889 il est chargé de l'enseignement de Matière médicale. Il occupera la Chaire de Matière médicale jusqu'à sa retraite en 1904 ; son départ en retraite fut l'occasion d'une cérémonie en son honneur le dimanche 6 mars 1904, dans les salons de l'annexe du Grand-Hôtel, à Lille, en présence d'une grande affluence d'étudiants et de pharmaciens de la région du Nord.

Ci-contre : Pr Emile MORELLE en toge
(cliché sur plaque de verre retrouvé 100 ans plus tard dans le laboratoire de Matière médicale de la Faculté)

Tableau des heures des cours & exercices pratiques repartis entre les différentes années d'études
Du 3 Décembre 1906 au 28 Février 1907

ANNEE	ANNEE	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENREDI	SAMEDI
1 ^{re} ANNEE	2 ^e ANNEE	3 ^e ANNEE	4 ^e ANNEE	5 ^e ANNEE	6 ^e ANNEE	7 ^e ANNEE
8 ^e ANNEE	9 ^e ANNEE	10 ^e ANNEE	11 ^e ANNEE	12 ^e ANNEE	13 ^e ANNEE	14 ^e ANNEE
15 ^e ANNEE	16 ^e ANNEE	17 ^e ANNEE	18 ^e ANNEE	19 ^e ANNEE	20 ^e ANNEE	21 ^e ANNEE
22 ^e ANNEE	23 ^e ANNEE	24 ^e ANNEE	25 ^e ANNEE	26 ^e ANNEE	27 ^e ANNEE	28 ^e ANNEE
29 ^e ANNEE	30 ^e ANNEE	31 ^e ANNEE	32 ^e ANNEE	33 ^e ANNEE	34 ^e ANNEE	35 ^e ANNEE
36 ^e ANNEE	37 ^e ANNEE	38 ^e ANNEE	39 ^e ANNEE	40 ^e ANNEE	41 ^e ANNEE	42 ^e ANNEE
43 ^e ANNEE	44 ^e ANNEE	45 ^e ANNEE	46 ^e ANNEE	47 ^e ANNEE	48 ^e ANNEE	49 ^e ANNEE
50 ^e ANNEE	51 ^e ANNEE	52 ^e ANNEE	53 ^e ANNEE	54 ^e ANNEE	55 ^e ANNEE	56 ^e ANNEE
57 ^e ANNEE	58 ^e ANNEE	59 ^e ANNEE	60 ^e ANNEE	61 ^e ANNEE	62 ^e ANNEE	63 ^e ANNEE
64 ^e ANNEE	65 ^e ANNEE	66 ^e ANNEE	67 ^e ANNEE	68 ^e ANNEE	69 ^e ANNEE	70 ^e ANNEE
71 ^e ANNEE	72 ^e ANNEE	73 ^e ANNEE	74 ^e ANNEE	75 ^e ANNEE	76 ^e ANNEE	77 ^e ANNEE
78 ^e ANNEE	79 ^e ANNEE	80 ^e ANNEE	81 ^e ANNEE	82 ^e ANNEE	83 ^e ANNEE	84 ^e ANNEE
85 ^e ANNEE	86 ^e ANNEE	87 ^e ANNEE	88 ^e ANNEE	89 ^e ANNEE	90 ^e ANNEE	91 ^e ANNEE
92 ^e ANNEE	93 ^e ANNEE	94 ^e ANNEE	95 ^e ANNEE	96 ^e ANNEE	97 ^e ANNEE	98 ^e ANNEE
99 ^e ANNEE	100 ^e ANNEE	101 ^e ANNEE	102 ^e ANNEE	103 ^e ANNEE	104 ^e ANNEE	105 ^e ANNEE
106 ^e ANNEE	107 ^e ANNEE	108 ^e ANNEE	109 ^e ANNEE	110 ^e ANNEE	111 ^e ANNEE	112 ^e ANNEE
113 ^e ANNEE	114 ^e ANNEE	115 ^e ANNEE	116 ^e ANNEE	117 ^e ANNEE	118 ^e ANNEE	119 ^e ANNEE
120 ^e ANNEE	121 ^e ANNEE	122 ^e ANNEE	123 ^e ANNEE	124 ^e ANNEE	125 ^e ANNEE	126 ^e ANNEE
127 ^e ANNEE	128 ^e ANNEE	129 ^e ANNEE	130 ^e ANNEE	131 ^e ANNEE	132 ^e ANNEE	133 ^e ANNEE
134 ^e ANNEE	135 ^e ANNEE	136 ^e ANNEE	137 ^e ANNEE	138 ^e ANNEE	139 ^e ANNEE	140 ^e ANNEE
141 ^e ANNEE	142 ^e ANNEE	143 ^e ANNEE	144 ^e ANNEE	145 ^e ANNEE	146 ^e ANNEE	147 ^e ANNEE
148 ^e ANNEE	149 ^e ANNEE	150 ^e ANNEE	151 ^e ANNEE	152 ^e ANNEE	153 ^e ANNEE	154 ^e ANNEE
155 ^e ANNEE	156 ^e ANNEE	157 ^e ANNEE	158 ^e ANNEE	159 ^e ANNEE	160 ^e ANNEE	161 ^e ANNEE
162 ^e ANNEE	163 ^e ANNEE	164 ^e ANNEE	165 ^e ANNEE	166 ^e ANNEE	167 ^e ANNEE	168 ^e ANNEE
169 ^e ANNEE	170 ^e ANNEE	171 ^e ANNEE	172 ^e ANNEE	173 ^e ANNEE	174 ^e ANNEE	175 ^e ANNEE
176 ^e ANNEE	177 ^e ANNEE	178 ^e ANNEE	179 ^e ANNEE	180 ^e ANNEE	181 ^e ANNEE	182 ^e ANNEE
183 ^e ANNEE	184 ^e ANNEE	185 ^e ANNEE	186 ^e ANNEE	187 ^e ANNEE	188 ^e ANNEE	189 ^e ANNEE
190 ^e ANNEE	191 ^e ANNEE	192 ^e ANNEE	193 ^e ANNEE	194 ^e ANNEE	195 ^e ANNEE	196 ^e ANNEE
197 ^e ANNEE	198 ^e ANNEE	199 ^e ANNEE	200 ^e ANNEE	201 ^e ANNEE	202 ^e ANNEE	203 ^e ANNEE
204 ^e ANNEE	205 ^e ANNEE	206 ^e ANNEE	207 ^e ANNEE	208 ^e ANNEE	209 ^e ANNEE	210 ^e ANNEE
211 ^e ANNEE	212 ^e ANNEE	213 ^e ANNEE	214 ^e ANNEE	215 ^e ANNEE	216 ^e ANNEE	217 ^e ANNEE
218 ^e ANNEE	219 ^e ANNEE	220 ^e ANNEE	221 ^e ANNEE	222 ^e ANNEE	223 ^e ANNEE	224 ^e ANNEE
225 ^e ANNEE	226 ^e ANNEE	227 ^e ANNEE	228 ^e ANNEE	229 ^e ANNEE	230 ^e ANNEE	231 ^e ANNEE
232 ^e ANNEE	233 ^e ANNEE	234 ^e ANNEE	235 ^e ANNEE	236 ^e ANNEE	237 ^e ANNEE	238 ^e ANNEE
239 ^e ANNEE	240 ^e ANNEE	241 ^e ANNEE	242 ^e ANNEE	243 ^e ANNEE	244 ^e ANNEE	245 ^e ANNEE
246 ^e ANNEE	247 ^e ANNEE	248 ^e ANNEE	249 ^e ANNEE	250 ^e ANNEE	251 ^e ANNEE	252 ^e ANNEE
253 ^e ANNEE	254 ^e ANNEE	255 ^e ANNEE	256 ^e ANNEE	257 ^e ANNEE	258 ^e ANNEE	259 ^e ANNEE
260 ^e ANNEE	261 ^e ANNEE	262 ^e ANNEE	263 ^e ANNEE	264 ^e ANNEE	265 ^e ANNEE	266 ^e ANNEE
267 ^e ANNEE	268 ^e ANNEE	269 ^e ANNEE	270 ^e ANNEE	271 ^e ANNEE	272 ^e ANNEE	273 ^e ANNEE
274 ^e ANNEE	275 ^e ANNEE	276 ^e ANNEE	277 ^e ANNEE	278 ^e ANNEE	279 ^e ANNEE	280 ^e ANNEE
281 ^e ANNEE	282 ^e ANNEE	283 ^e ANNEE	284 ^e ANNEE	285 ^e ANNEE	286 ^e ANNEE	287 ^e ANNEE
288 ^e ANNEE	289 ^e ANNEE	290 ^e ANNEE	291 ^e ANNEE	292 ^e ANNEE	293 ^e ANNEE	294 ^e ANNEE
295 ^e ANNEE	296 ^e ANNEE	297 ^e ANNEE	298 ^e ANNEE	299 ^e ANNEE	300 ^e ANNEE	301 ^e ANNEE
302 ^e ANNEE	303 ^e ANNEE	304 ^e ANNEE	305 ^e ANNEE	306 ^e ANNEE	307 ^e ANNEE	308 ^e ANNEE
309 ^e ANNEE	310 ^e ANNEE	311 ^e ANNEE	312 ^e ANNEE	313 ^e ANNEE	314 ^e ANNEE	315 ^e ANNEE
316 ^e ANNEE	317 ^e ANNEE	318 ^e ANNEE	319 ^e ANNEE	320 ^e ANNEE	321 ^e ANNEE	322 ^e ANNEE
323 ^e ANNEE	324 ^e ANNEE	325 ^e ANNEE	326 ^e ANNEE	327 ^e ANNEE	328 ^e ANNEE	329 ^e ANNEE
330 ^e ANNEE	331 ^e ANNEE	332 ^e ANNEE	333 ^e ANNEE	334 ^e ANNEE	335 ^e ANNEE	336 ^e ANNEE
337 ^e ANNEE	338 ^e ANNEE	339 ^e ANNEE	340 ^e ANNEE	341 ^e ANNEE	342 ^e ANNEE	343 ^e ANNEE
344 ^e ANNEE	345 ^e ANNEE	346 ^e ANNEE	347 ^e ANNEE	348 ^e ANNEE	349 ^e ANNEE	350 ^e ANNEE
351 ^e ANNEE	352 ^e ANNEE	353 ^e ANNEE	354 ^e ANNEE	355 ^e ANNEE	356 ^e ANNEE	357 ^e ANNEE
358 ^e ANNEE	359 ^e ANNEE	360 ^e ANNEE	361 ^e ANNEE	362 ^e ANNEE	363 ^e ANNEE	364 ^e ANNEE
365 ^e ANNEE	366 ^e ANNEE	367 ^e ANNEE	368 ^e ANNEE	369 ^e ANNEE	370 ^e ANNEE	371 ^e ANNEE
372 ^e ANNEE	373 ^e ANNEE	374 ^e ANNEE	375 ^e ANNEE	376 ^e ANNEE	377 ^e ANNEE	378 ^e ANNEE
379 ^e ANNEE	380 ^e ANNEE	381 ^e ANNEE	382 ^e ANNEE	383 ^e ANNEE	384 ^e ANNEE	385 ^e ANNEE
386 ^e ANNEE	387 ^e ANNEE	388 ^e ANNEE	389 ^e ANNEE	390 ^e ANNEE	391 ^e ANNEE	392 ^e ANNEE
393 ^e ANNEE	394 ^e ANNEE	395 ^e ANNEE	396 ^e ANNEE	397 ^e ANNEE	398 ^e ANNEE	399 ^e ANNEE
400 ^e ANNEE	401 ^e ANNEE	402 ^e ANNEE	403 ^e ANNEE	404 ^e ANNEE	405 ^e ANNEE	406 ^e ANNEE
407 ^e ANNEE	408 ^e ANNEE	409 ^e ANNEE	410 ^e ANNEE	411 ^e ANNEE	412 ^e ANNEE	413 ^e ANNEE
414 ^e ANNEE	415 ^e ANNEE	416 ^e ANNEE	417 ^e ANNEE	418 ^e ANNEE	419 ^e ANNEE	420 ^e ANNEE
421 ^e ANNEE	422 ^e ANNEE	423 ^e ANNEE	424 ^e ANNEE	425 ^e ANNEE	426 ^e ANNEE	427 ^e ANNEE
428 ^e ANNEE	429 ^e ANNEE	430 ^e ANNEE	431 ^e ANNEE	432 ^e ANNEE	433 ^e ANNEE	434 ^e ANNEE
435 ^e ANNEE	436 ^e ANNEE	437 ^e ANNEE	438 ^e ANNEE	439 ^e ANNEE	440 ^e ANNEE	441 ^e ANNEE
442 ^e ANNEE	443 ^e ANNEE	444 ^e ANNEE	445 ^e ANNEE	446 ^e ANNEE	447 ^e ANNEE	448 ^e ANNEE
449 ^e ANNEE	450 ^e ANNEE	451 ^e ANNEE	452 ^e ANNEE	453 ^e ANNEE	454 ^e ANNEE	455 ^e ANNEE
456 ^e ANNEE	457 ^e ANNEE	458 ^e ANNEE	459 ^e ANNEE	460 ^e ANNEE	461 ^e ANNEE	462 ^e ANNEE
463 ^e ANNEE	464 ^e ANNEE	465 ^e ANNEE	466 ^e ANNEE	467 ^e ANNEE	468 ^e ANNEE	469 ^e ANNEE
470 ^e ANNEE	471 ^e ANNEE	472 ^e ANNEE	473 ^e ANNEE	474 ^e ANNEE	475 ^e ANNEE	476 ^e ANNEE
477 ^e ANNEE	478 ^e ANNEE	479 ^e ANNEE	480 ^e ANNEE	481 ^e ANNEE	482 ^e ANNEE	483 ^e ANNEE
484 ^e ANNEE	485 ^e ANNEE	486 ^e ANNEE	487 ^e ANNEE	488 ^e ANNEE	489 ^e ANNEE	490 ^e ANNEE
491 ^e ANNEE	492 ^e ANNEE	493 ^e ANNEE	494 ^e ANNEE	495 ^e ANNEE	496 ^e ANNEE	497 ^e ANNEE
498 ^e ANNEE	499 ^e ANNEE	500 ^e ANNEE	501 ^e ANNEE	502 ^e ANNEE	503 ^e ANNEE	504 ^e ANNEE
505 ^e ANNEE	506 ^e ANNEE	507 ^e ANNEE	508 ^e ANNEE	509 ^e ANNEE	510 ^e ANNEE	511 ^e ANNEE
512 ^e ANNEE	513 ^e ANNEE	514 ^e ANNEE	515 ^e ANNEE	516 ^e ANNEE	517 ^e ANNEE	518 ^e ANNEE
519 ^e ANNEE	520 ^e ANNEE	521 ^e ANNEE	522 ^e ANNEE	523 ^e ANNEE	524 ^e ANNEE	525 ^e ANNEE
526 ^e ANNEE	527 ^e ANNEE	528 ^e ANNEE	529 ^e ANNEE	530 ^e ANNEE	531 ^e ANNEE	532 ^e ANNEE
533 ^e ANNEE	534 ^e ANNEE	535 ^e ANNEE	536 ^e ANNEE	537 ^e ANNEE	538 ^e ANNEE	539 ^e ANNEE
540 ^e ANNEE	541 ^e ANNEE	542 ^e ANNEE	543 ^e ANNEE	544 ^e ANNEE	545 ^e ANNEE	546 ^e ANNEE
547 ^e ANNEE	548 ^e ANNEE	549 ^e ANNEE	550 ^e ANNEE	551 ^e ANNEE	552 ^e ANNEE	553 ^e ANNEE
554 ^e ANNEE	555 ^e ANNEE	556 ^e ANNEE	557 ^e ANNEE	558 ^e ANNEE	559 ^e ANNEE	560 ^e ANNEE
561 ^e ANNEE	562 ^e ANNEE	563 ^e ANNEE	564 ^e ANNEE	565 ^e ANNEE	566 ^e ANNEE	567 ^e ANNEE
568 ^e ANNEE	569 ^e ANNEE	570 ^e ANNEE	571 ^e ANNEE	572 ^e ANNEE	573 ^e ANNEE	574 ^e ANNEE
575 ^e ANNEE	576 ^e ANNEE	577 ^e ANNEE	578 ^e ANNEE	579 ^e ANNEE	580 ^e ANNEE	581 ^e ANNEE
582 ^e ANNEE	583 ^e ANNEE	584 ^e ANNEE	585 ^e ANNEE	586 ^e ANNEE	587 ^e ANNEE	588 ^e ANNEE
589 ^e ANNEE	590 ^e ANNEE	591 ^e ANNEE	592 ^e ANNEE	593 ^e ANNEE	594 ^e ANNEE	595 ^e ANNEE
596 ^e ANNEE	597 ^e ANNEE	598 ^e ANNEE	599 ^e ANNEE	600 ^e ANNEE	601 ^e ANNEE	602 ^e ANNEE
603 ^e ANNEE	604 ^e ANNEE	605 ^e ANNEE	606 ^e ANNEE	607 ^e ANNEE	608 ^e ANNEE	609 ^e ANNEE
610 ^e ANNEE	611 ^e ANNEE	612 ^e ANNEE	613 ^e ANNEE	614 ^e ANNEE	615 ^e ANNEE	616 ^e ANNEE
617 ^e ANNEE	618 ^e ANNEE	619 ^e ANNEE	620 ^e ANNEE	621 ^e ANNEE	622 ^e ANNEE	623 ^e ANNEE

En 1901, c'est le professeur Ernest Gérard qui détient la Chaire de Pharmacie ; pharmacien de formation, il développera la pharmacodynamie et sera un pionnier de cette discipline. Il publiera de nombreux ouvrages, en particulier à destination des étudiants en Pharmacie, tels : le Précis de Manipulations de Pharmacie, Essai des Médicaments, Guide pour les Travaux pratiques de Pharmacie (réf. Gérard-a). Il sera assesseur du Doyen de la Faculté de Médecine et Pharmacie de 1919 à 1933.



En 1913, les travaux de recherche ayant évolué, le nombre de chaires augmente et leurs intitulés se diversifient : la Chaire de Pharmacie (Ernest Gérard) et la Chaire de Chimie organique (Eugène Lambling) déjà citées, ainsi que la Chaire de Matière médicale et botanique (Henri Fockeu), la Chaire de Chimie minérale (Louis Lescoeur), la Chaire de Physique (Edouard Emmanuel Doumer).

La Chaire de Pharmacie deviendra ensuite «Pharmacie galénique, Botanique et Matière médicale» avec le professeur Frédéric Morvillez, successeur du professeur Gérard ; cette chaire donnera plus tard naissance à plusieurs chaires, parmi lesquelles, celle de Botanique et Matière médicale avec le professeur Charles Dehay en 1942, celle de Galénique en 1947 avec la titularisation de Paul Balatre, puis celle de Matière médicale en 1969 avec Lucienne Bézanger.

C'est ainsi que le Professeur Morvillez dirigea la thèse de Botanique de Charles Dehay que celui-ci soutiendra en 1934, avant de devenir Professeur.

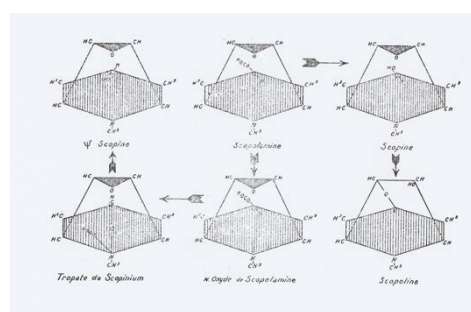
Dans le domaine des sciences chimiques, la Chimie minérale sera le domaine de Cyrille Vallée dans les années 30.

En Chimie organique, Michel Polonowski succède à Eugène Lambling en 1924. Michel Polonowski est licencié en sciences physiques en 1908, docteur en médecine en 1914, agrégé de biochimie en 1920, et sera nommé à Lille en 1924. Il étudiera tout d'abord les produits biologiques comme le lait, l'acide lactique dans l'urine (CA 1920, p 3434) et, Eugène Lambling lui ayant suggéré de s'intéresser à la composition du lait maternel, il en isole deux sucres nouveaux.

Il participera à la première édition du précis de Biochimie Médicale de Paul Boulanger.

Il étudie les principes actifs des plantes, il synthétise et met sur le marché les gènalcaloïdes ; il avait en effet déjà publié avec son père Max (CA, vol. 13, n°24, 1923, pp 1316 et 1317) leurs travaux sur la fève de calabar, son alcaloïde l'ésérine et son dérivé de synthèse la gènesérine.

Les alcaloïdes sont des produits naturels utilisés pour certains en thérapeutique, mais ils sont extrêmement toxiques et difficiles à manier. En 1927, Michel et son père Max Polonovski avaient découvert la réaction de déméthylation des amines par l'intermédiaire de leur N-oxyde (réaction, dite de Polonovski), et l'utilisèrent dans la chimie des alcaloïdes. Ils étudièrent la toxicité de l'alcaloïde, et de son N-oxyde, qui s'avèrera un peu moins toxique ; ces N-oxydes seront commercialisés (génatropine, gènesérine) et figurent par exemple dans le Vidal 1936.



On trouve la trace des conférences de Michel Polonovski sur ce sujet, telle la conférence qu'il a prononcée en novembre 1929 à la Société chimique de Belgique à Bruxelles sur « Les aminoxydes et leurs transformations dans le groupe des alcaloïdes ».

ci-contre : Empreinte du tampon utilisé pour la conférence du Pr Polonovski à Bruxelles en 1929

Avec Ernest Gérard et George Lemoine, Michel Polonovski participe à l'activité des laboratoires pharmaceutiques de la Liposeptine.

Michel Polonovski présidera en 1927 la thèse de E. Montignie (réf Montignie) à Lille sur une étude de la structure du cholestérol, dont la configuration absolue ne sera totalement déterminée qu'en 1954, mais dont la structure est connue en 1951 (voir « Substances naturelles de synthèse » de Velluz tome III, chez Masson, p19, 1951).

Michel Polonovski occupera à Lille la Chaire de Chimie organique et biologique jusqu'en 1935, et sera suivi d'Albert Lespagnol avec lequel il publie son traité de biochimie. En effet en 1936 il sera nommé à Paris comme titulaire de la Chaire de Chimie biologique.

Avec le développement des connaissances les disciplines continuent de se diversifier.

Le recrutement des professeurs se fera sur concours dès 1879, avec la nomination de professeurs agrégés. On notera que les titres et grades sont ceux utilisés dans leur époque ; ils ont depuis évolué, certains ont disparu ; par exemple les assistants ont disparu, le chef de travaux sera dénommé maître-assistant, puis maître de conférences ; tandis qu'alors, suite à l'agrégation, le Professeur agrégé était maître de conférences, puis le Professeur agrégé devenait Professeur ; ce Professeur était nommé dans une chaire. Il y eut ultérieurement la création de Professeurs sans chaire, avant que les Chaires ne disparaissent. D'autre part les Professeurs devant être détenteurs de tous leurs droits civiques, les femmes par conséquent n'ont pu accéder à ce poste qu'à partir de 1945.

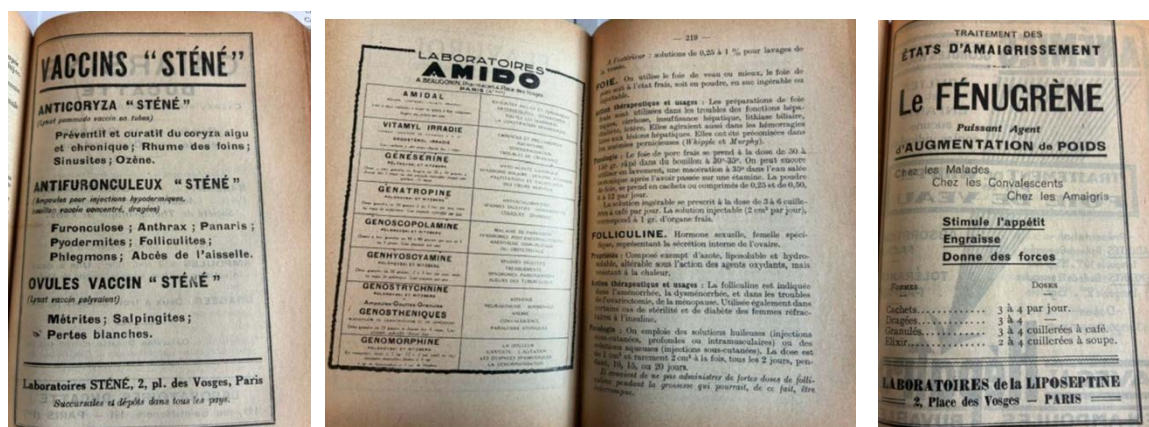
Les modalités du concours d'agrégation ont évolué au fil des décennies ; Denise Bar rappelait par exemple qu'à l'époque de son agrégation en chimie organique en 1945 une des épreuves était une épreuve pratique, avec l'installation d'un montage pour une synthèse chimique avec perçage des bouchons de liège pour assurer l'étanchéité des différents éléments, etc.

Par ailleurs les professeurs ne pouvaient plus être en même temps détenteur d'une officine ; c'est ainsi que Charles Dehay (1898-1988) dut vendre son officine familiale, lorsqu'il fut nommé professeur à la faculté de pharmacie de Lille en 1942. A la même époque Denise Bar acquit brièvement une officine qu'elle vendit en janvier 1943. On peut suivre par exemple le parcours de Denise Bar qui travailla après son diplôme de pharmacien, tout d'abord dans le privé de 1935 à 1939, puis fut assistante du Professeur Lespagnol en 1942-1943, chef de travaux en 1946, après avoir passé l'agrégation en 1945 dès que ce concours fut ouvert aux femmes, agrégée titulaire en 1949, maître de conférences en 1952, professeur sans chaire en 1955, professeur titulaire en 1957.

Le développement de l'industrie pharmaceutique à Lille

Avec le développement des médicaments une industrie pharmaceutique se développe à Lille.

C'est ainsi que le **Professeur Georges Lemoine (1859-1940)**, un médecin, sera à l'origine de la création en 1922, avec les professeurs Gérard, qui est pharmacien, et Carrière, de trois laboratoires pharmaceutiques implantés à Lille. Après des études de médecine à Rouen,



Georges Lemoine sera nommé à Lille en 1886 comme chargé du cours de Thérapeutique et Matière Médicale, puis nommé professeur de Thérapeutique. On trouve avec lui un exemple de traitement de la syphilis par les métaux lourds, il est en effet promoteur du traitement du tabès par le mercure. Il publie de nombreux ouvrages didactiques, tel le *Formulaire des Consultations médicales* avec le Professeur Ernest Gérard (7 éditions de 1905 à 1916). Son activité sera de plus en

plus liée à la prescription médicamenteuse. Autour de l'année 1922, il crée pour ses trois fils les laboratoires pharmaceutiques la Sténé, Amido et la Liposeptine, dont un siège est à Paris, 2 bis place des Vosges. La production de ces laboratoires est composée entre autres spécialités de la Bilifluine du docteur Bignon de Vichy pour traiter les affections hépatiques, ou de la Crésopirine, composé d'acide acétyl-ortho-crésotinique (ou acide 2-acétyloxy-3-méthyl benzoïque); la Crésopirine, est mise sur le marché par les professeurs Carrière et Gérard comme analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, antirhumatismal. Une thèse de médecine sera soutenue en 1931 par Henri-Gabriel Bolvin sur « Le traitement de la douleur par la Crésopirine », puis Denise Bar dans sa thèse en 1935 étudiera les dérivés de l'acide ortho-crésotique « Etude de quelques sels de l'acide ortho-crésotique ». En 1977, la Crésopirine est encore commercialisée par les laboratoires Lemoine, 36, rue du Magasin à Lille.

Le laboratoire Amido commercialise Génésérine et Génatropine.

Albert Lespagnol collabore aux travaux de l'industrie pharmaceutique et en particulier à ceux de ces laboratoires lillois. Il a également apporté sa participation aux activités des Laboratoires Clin-Byla, devenus Clin-Comar, Clin-Midy. Un lillois, Jean-Marie Crombez, était chez Clin-Comar, dont les bureaux étaient boulevard de la Liberté à Lille.

Denise Bar, qui deviendra Professeur de Chimie organique, travaillera, après son diplôme de pharmacien, tout d'abord dans le privé, dans les Laboratoires de la Sténé, puis à la suite d'Albert Lespagnol, travaillera pour le laboratoire de la Liposeptine, où elle réalisera pendant de nombreuses années le contrôle des produits fabriqués par la Liposeptine, contrôles devant être réalisés avant la libération des lots de fabrication ; on trouve dans des cahiers de laboratoire de Denise Bar le détail des analyses de contrôle des produits, un pharmacien étant tenu depuis 1959 de procéder à un plus grand contrôle avant l'autorisation de sortie d'un lot de fabrication depuis les drames des années 50, celui de la poudre Baumol en 1952 (talc contaminé par de l'arsenic), puis du Stalinon (iodure de triéthylétain) en 1954.

On verra à cette époque d'essor de l'industrie pharmaceutique de nombreuses spécialités pharmaceutiques sortir des officines pour se développer dans des structures industrielles, telle celle de Leurquin, qui à la fin des années 30, va céder son officine du 45, rue Pierre Legrand à Lille-Fives, à un jeune pharmacien, afin de développer ses spécialités de façon industrielle ; on notera que ce jeune pharmacien a 25 ans en 1937, âge légal permettant d'être titulaire d'une officine.



La carrière d'Albert Lespagnol

Albert Lespagnol (1901-1980) obtient son diplôme de Docteur en Pharmacie en 1927 ; il est le disciple d'Édouard Lambling et de Michel Polonovski et étudie tout d'abord, comme ses prédécesseurs, des structures biologiques, enseigne la Chimie organique, avant d'évoluer vers la Chimie thérapeutique proprement dite.

Albert Lespagnol est issu d'une famille d'instituteurs. Il obtient tout d'abord une licence en Sciences, puis le diplôme de docteur en Pharmacie, et s'oriente très vite vers la chimie organique, qu'il enseignera aux étudiants en Pharmacie ; il deviendra professeur de chimie organique et pharmacie et nommé en 1937 dans la Chaire de Chimie organique et pharmaceutique, suite au départ de Michel Polonovski ; le professeur Albert

Lespagnol donnera sa Leçon inaugurale le 27 novembre 1937, devant les étudiants, ainsi bien-sûr qu'une grande partie de la faculté.

Le professeur Albert Lespagnol sera assesseur du Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille à partir de 1941 jusqu'à la fin de la Faculté mixte et la création de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille II en 1970.

Il fit évoluer la chimie de synthèse des médicaments (dénommée Pharmacie chimique, puis Chimie thérapeutique) et marqua très profondément son époque, en formant nombre d'élèves, dont il dirigea les travaux de recherche ; nous en donnerons quelques exemples dans le chapitre suivant.

Enseignant proche de ses étudiants, le Professeur Lespagnol participera activement aux activités étudiantes ; on peut noter que déjà en 1925, à la fin de ses études, il est bibliothécaire de l'AAEPL (Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lille). On apprend dans les publications de l'AAEPL (réf. Canonne) que, lors de leurs traditionnels voyages, les étudiants qui avaient été guidés pendant de nombreuses années par le Professeur Gérard, le seront par le Professeur Deblock, accompagné du célèbre Professeur Lespagnol, tel que cité par A. Canonne : « Le Professeur Deblock organise toujours son voyage botanique à St Amand le 8 juin 1937, l'occasion pour les étudiants de « botaniser ! ». Mais un jeune professeur va prendre le devant de la scène, aussi surnommé « le patron », Monsieur Albert Lespagnol. » (réf. Canonne). Il deviendra ensuite Président d'Honneur de l'Association des étudiants (AAEPL) et sera par exemple présent à ce titre au Bal de la Nuit de la Pharmacie en avril 1952.

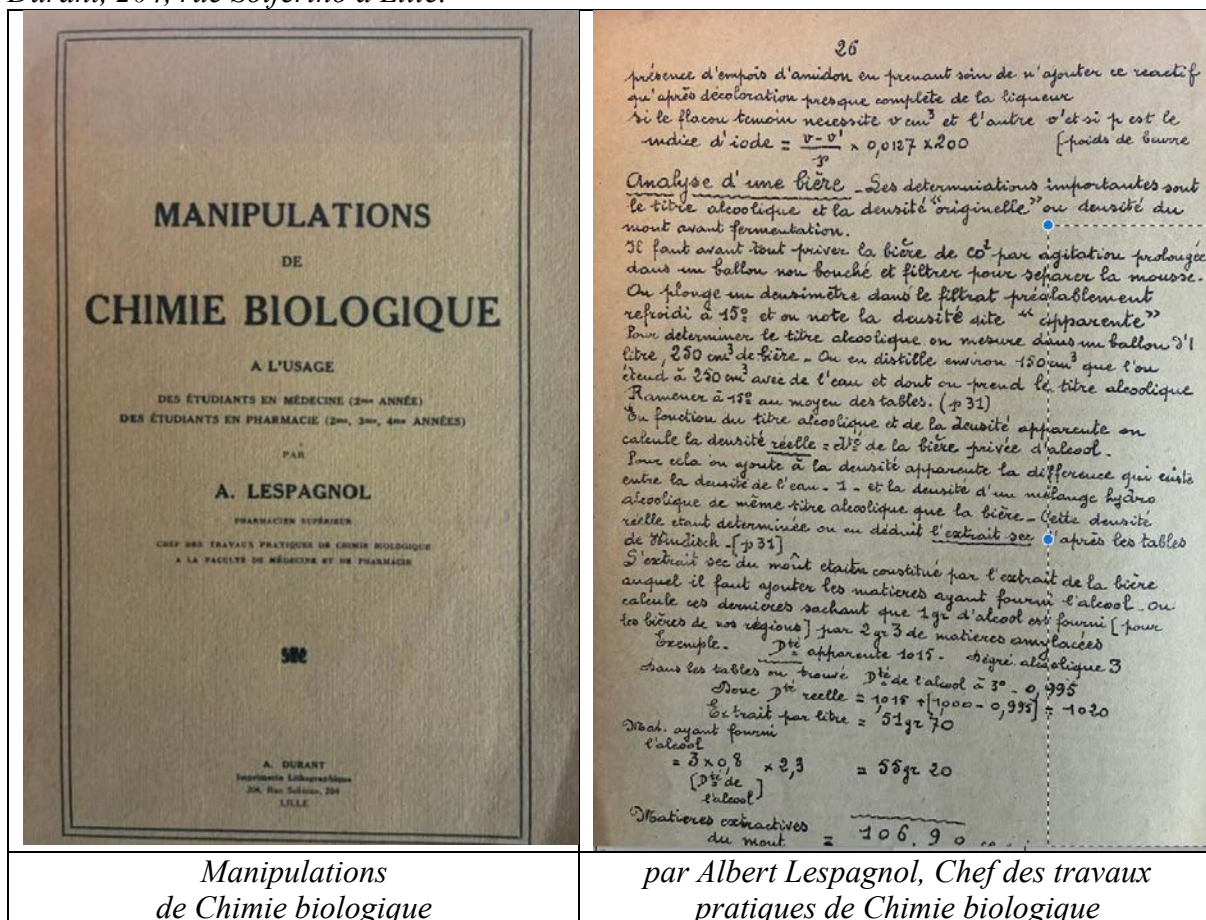
A côté de ses activités d'enseignant-chercheur, guidant les travaux de recherche de nombreux « thésards », Albert Lespagnol a de plus des responsabilités dans de nombreux autres domaines liés à ses multiples compétences scientifiques, en particulier en toxicologie et en environnement.

C'est ainsi que dans les années 30 (réf. Condette, pp 285-8) il participera aux activités de l'Institut de Médecine légale et Médecine sociale de Lille, créé en 1934 par le Pr Jules Leclercq, avec la collaboration du Professeur Marcel Marchand (1901-1984), professeur de médecine légale ; Albert Lespagnol y sera responsable du secteur toxicologie. Un jeune étudiant nous dira plus tard y avoir eu à passer à la « moulinette » pour analyse toxicologique le foie d'une femme suspectée d'être empoisonnée.

Concernant l'environnement le Professeur Lespagnol sera Vice-Président du Conseil Départemental d'Hygiène, Inspecteur Départemental des Etablissements classés, puis Président du Comité national consultatif des établissements classés à Paris ; précurseur dans l'étude de la pollution de l'atmosphère, il relate son expérience en 1971 dans un opuscule à tirage limité (ref Lespagnol A.) intitulé « 25 ans d'expérience des problèmes de pollution », dont on peut trouver un extrait dans un article de 2024 (ref Marcincal-Lefebvre).

Albert Lespagnol a écrit ou participé à la rédaction de multiples ouvrages qui ont été la référence pendant de nombreuses années (refs A. Lespagnol) ; nous en évoquons quelques-uns. Dans les années 30 il participa avec d'autres pharmaciens à la rédaction du Traité de Chimie organique de Grignard, tel le chapitre sur le groupe de l'imidazole ; c'est en effet l'époque où la recherche de médicaments chimiques se développe et on note dès cette époque l'importance de la chimie organique dans le cursus pharmaceutique, Albert Lespagnol ayant largement contribué à ce développement. Alors qu'il est chef des travaux pratiques de chimie biologique,

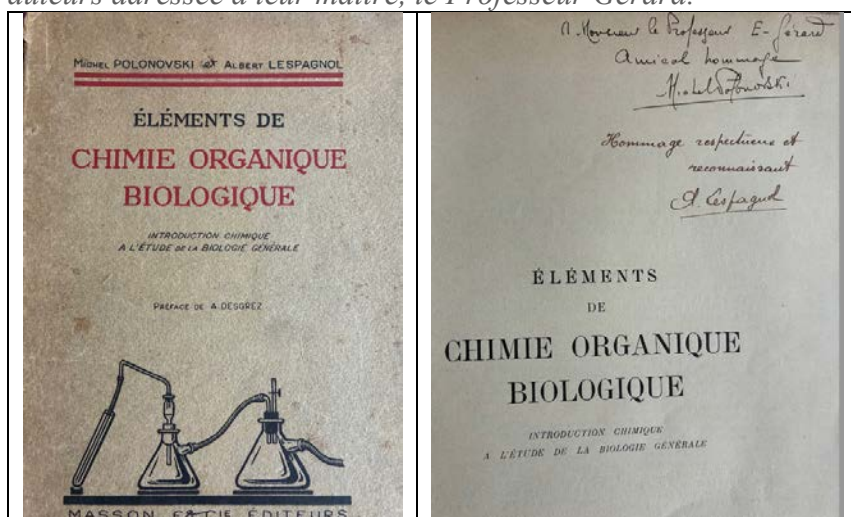
son guide de travaux pratiques, manuscrit, est imprimé par l'Imprimerie lithographique A. Durant, 204, rue Solférino à Lille.

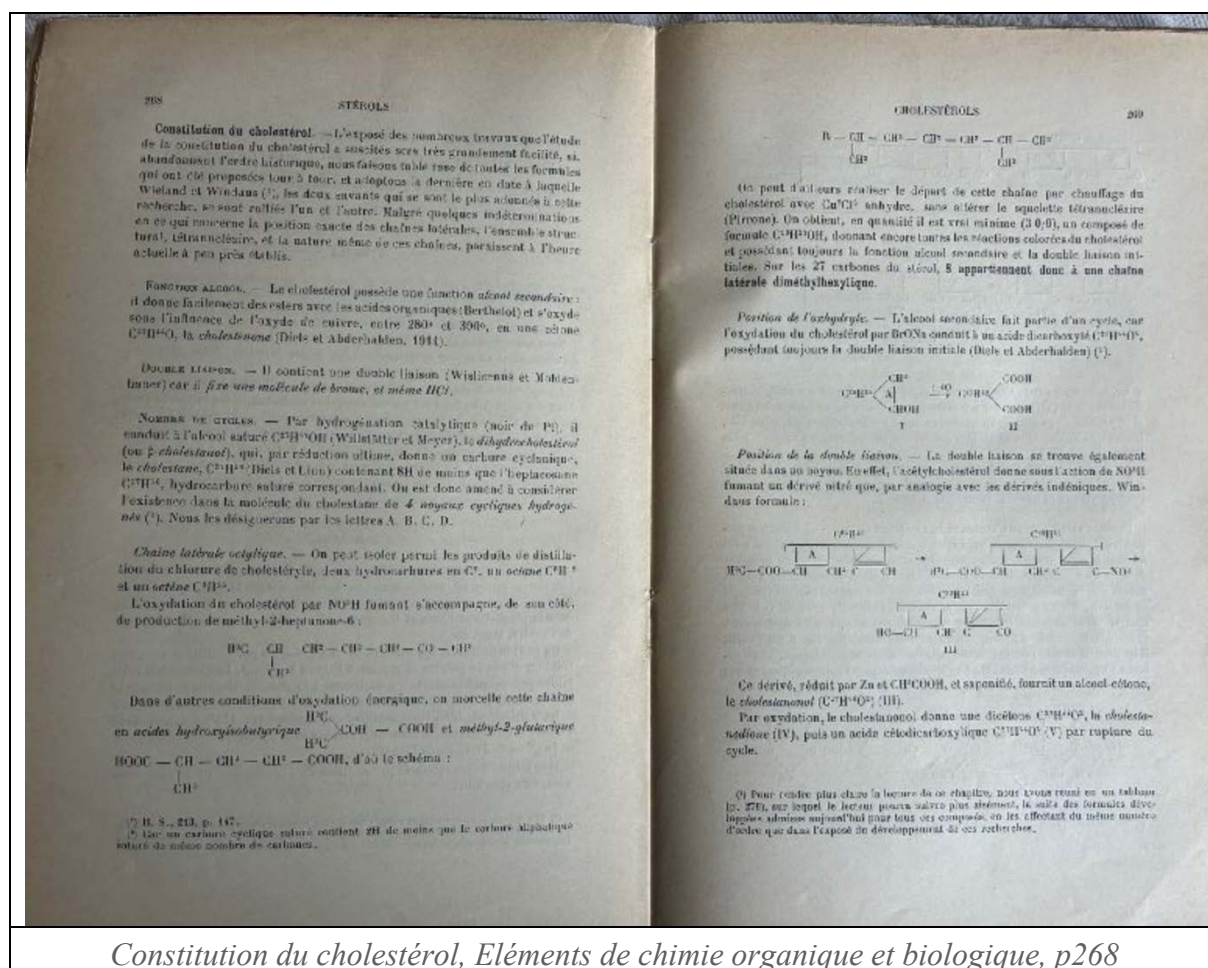


Manipulations
de Chimie biologique

par Albert Lespagnol, Chef des travaux
pratiques de Chimie biologique

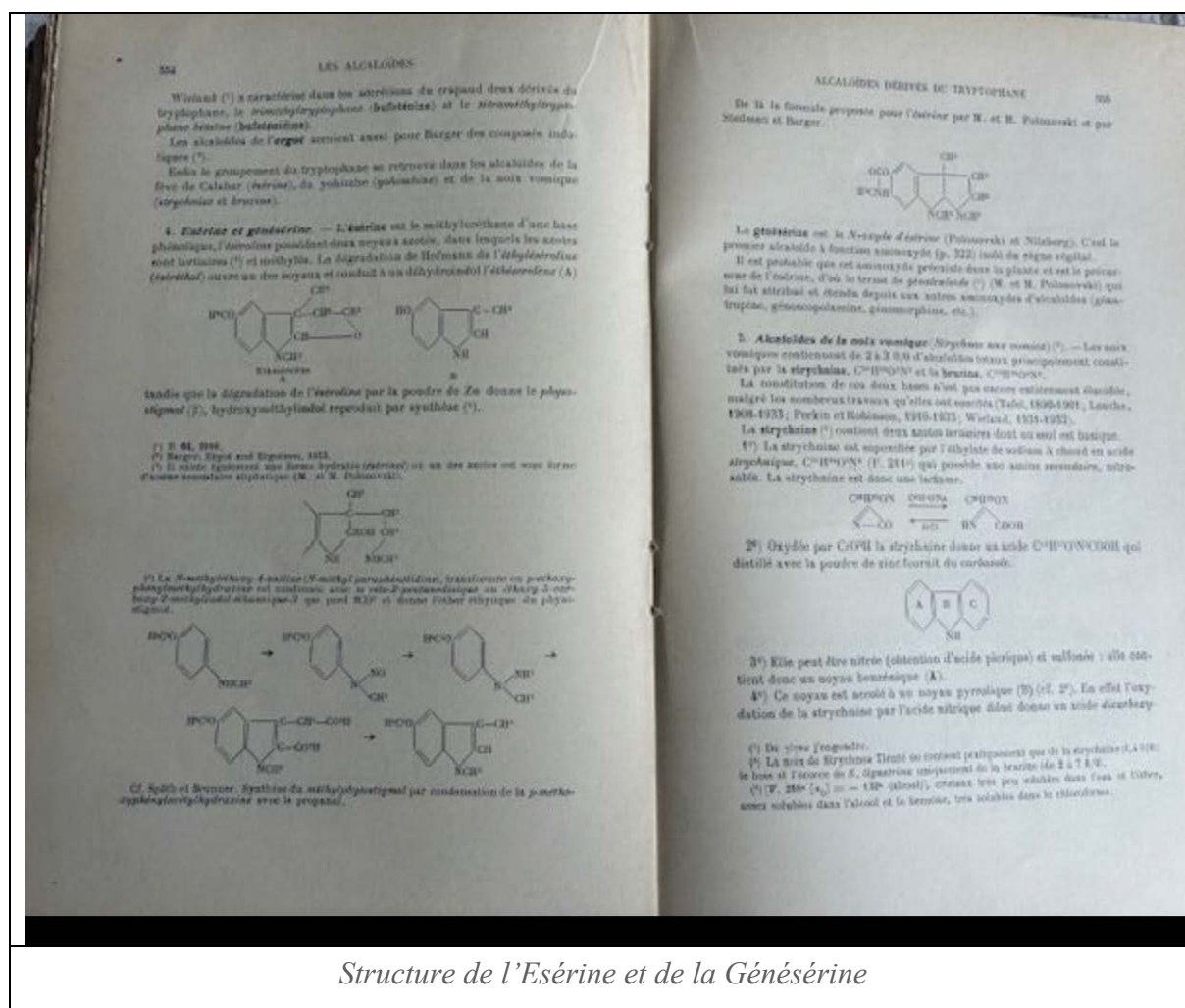
Dans l'ouvrage « Eléments de chimie organique et biologique » publié en 1934 chez Masson par Michel Polonovski et Albert Lespagnol on peut retrouver décrits les méthodes qui permettaient de progresser dans les déterminations de structure des molécules organiques, en particulier celles de molécules biologiques complexes, telle la structure du cholestérol, celles des alcaloïdes, etc ; sur un exemplaire (Collection particulière) on peut lire une dédicace des auteurs adressée à leur maître, le Professeur Gérard.



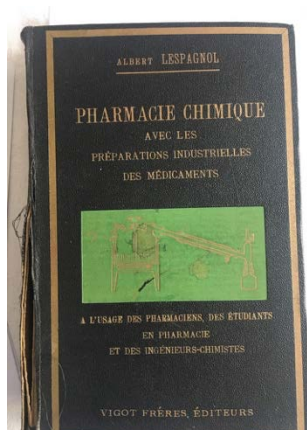


Constitution du cholestérol, *Eléments de chimie organique et biologique*, p268

La description d'alcaloïdes, tels ésérine et génésérine donne d'autres exemples de méthodes de détermination de structure et propose une formule pour l'ésérine ; c'est cette génésérine que Polonovski mettra sur le marché, avec d'autres gényalcaloïdes.



Structure de l'Esérine et de la Génésérine



On peut citer parmi d'autres ouvrages deux éditions de « Pharmacie chimique avec les préparations industrielles des médicaments » en 1936 et en 1947, « Généralités de chimie pharmaceutique » en 1955, et « Chimie organique appliquée à la recherche de médicaments ». Il participa également à la rédaction de « Introduction chimique à l'étude de la biologie générale » (1941) de son maître M. Polonovski. Aux éditions Masson, il fait paraître « Les leçons de chimie organique ».

On notera également plusieurs publications à tirage plus limité à l'usage en particulier des étudiants et comportant plusieurs

fascicules, tel « Questions de pharmacie chimique, par A. et Ch. Lespagnol, Fasc. I (non daté) ».

Alors devenu Professeur honoraire, il publie « Chimie des médicaments » en trois tomes en 74,75, puis en 1977, et enfin « Le médicament, Ange ou Démon », qui est sans doute la conclusion en 1977 d'un chercheur en chimie du médicament.

De nombreuses nominations et décorations ont couronné ses nombreuses compétences et ses travaux. Albert Lespagnol était membre de l'Académie de Pharmacie et en 1956 membre de l'Académie nationale de Médecine.

Déjà Chevalier de la Légion d'Honneur depuis 1952, le professeur Albert Lespagnol se verra remettre le 1er décembre 1963, dans la salle des Congrès de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille, l'insigne d'officier de la Légion d'Honneur par le recteur Debeyre.



1952 Chevalier de la Légion d'Honneur



1963 Officier de la légion d'Honneur

A cette occasion, en 1963, le professeur Lespagnol rappelle dans son allocution les éléments et rencontres marquantes de sa vie, et s'amuse à évoquer le fait qu'il fut classé dernier de sa promotion à l'examen de stage qui sanctionnait l'année de stage en officine précédant l'entrée en faculté ; les étudiants qui étaient au courant de ce détail avaient déjà évoqué ce fait en 1952 et on peut citer les étudiants : « Le 13 décembre 1952 fut le moment de la remise de la Légion d'Honneur au patron, le cher professeur Lespagnol. Les étudiants n'hésitent pas à lui rappeler que ses débuts au sein de la maison ne furent pas très brillants puisqu'il fut classé dernier à son examen de stage pré-scolaire. » L. B., *La Jeunesse Pharmaceutique*, n°1, p. 4-5, janv. 1953. De son côté il avait coutume de raconter, tout en roulant les « r », ce qu'il avait appris au cours de son stage en officine, préparer la poudre à buquer et la bière ferrée (trempier un fer rougi au feu dans un pot de bière pour délivrer une boisson « enrichie en fer » et ainsi fortifiante), très appréciée des patients.

Le professeur Lespagnol sera nommé, en même temps que le Professeur Boulanger, au grade de Docteur Honoris Causa de l'Université de Bruxelles. Il faut en effet citer tout particulièrement un contemporain d'Albert Lespagnol, son collègue et ami, Paul Boulanger. Paul Boulanger fait ses études de médecine à Lille ; il est également licencié ès sciences et pharmacien ; il est agrégé de chimie médicale, et devient en 1952 titulaire de la première chaire

de chimie biologique. Il implante en 1956 un laboratoire INSERM consacré à la biochimie des protéines (Réf. Roussel)

On retrouvera les nombreux autres titres et responsabilités d'Albert Lespagnol dans le compte-rendu de J. Gautier (réf Gautier) faisant son éloge le 3 novembre 1981 devant l'Académie de Pharmacie.



Photo non datée dans la cour intérieure de la Cité hospitalière

De gauche à droite au premier rang : Charles Dehay, Robert Merville, Paul Balatre, Denise Bar, Albert Lespagnol, Jean Biguet, Jean Bertrand, un membre de l'administration, Stéphane Deblock (En 1960, ils étaient alors tous Professeur ou Professeur agrégé)

Albert Lespagnol a initié plusieurs sociétés savantes. Les premières « Rencontres de Synthèse médicamenteuse », organisées sous la houlette d'Albert Lespagnol eurent lieu à Lille. Au cours de ces Rencontres fut créée la Société de Chimie Thérapeutique et le 4 septembre 1974 a été célébré à Lille le X^e anniversaire de la création des Rencontres de Chimie Thérapeutique. Lors de cette célébration, une allocution du Professeur M. C. Lapierre de l'Université de Liège évoquera la période qu'il a passée dans le laboratoire d'Albert Lespagnol, qui fut pour lui la source de la chimie thérapeutique. Le Professeur P. Rumpf, Président de la Société de Chimie Thérapeutique, rappelle ensuite que le professeur Lespagnol fut le Président fondateur de la Société de Chimie Thérapeutique, créée lors des « Rencontres de Synthèse médicamenteuse » à Lille en 1965 ; ces rencontres ont coïncidé avec la parution du premier numéro de « Chimie Thérapeutique » à l'initiative du Professeur Jean Gautier (Paris), du Docteur Jean Thuillier et du Professeur Claude Combet-Farnoux, époque où une certaine presse dénigrait une soi-disant « prolifération de médicaments inutiles ».

Evolution dans la recherche et la conception des médicaments

avec les prédécesseurs d'Albert Lespagnol

Depuis des millénaires les Hommes ont cherché à se soigner sur la base des connaissances de leur époque, tel l'homme préhistorique Ötzi, qui portait sur lui des champignons sans doute à usage médicinal ; bien plus tard apparaîtront successivement diverses théories, comme celle des quatre humeurs des gréco-romains et on retiendra particulièrement le nom de Galien, nom qui nous reste au travers du terme « pharmacie galénique » ; le Moyen-Âge a vu se développer la théorie des signatures, avec la pensée d'une relation entre l'aspect physique d'une plante et l'aspect de l'organe à traiter ; par exemple on utilisa la Pulmonaire pour traiter les maladies pulmonaires en raison de l'aspect de ses feuilles ou la Chélidoine pour le traitement des ictères en raison de son latex jaune.

Les drogues sont ainsi issues d'une suite d'essais, d'erreurs, de succès, conduisant à la sélection de plantes pour leurs propriétés bienfaisantes (analgésiques, anthelmintiques, laxatives, abortives, etc), d'autres utilisées pour leurs propriétés toxiques, tels les poisons de flèche.

Les actions bénéfiques de certaines substances ont ainsi été découvertes fortuitement au fil des millénaires, puis par une recherche qui va évoluer selon des principes scientifiques, en particulier au cours du XX^{ème} siècle, sans oublier de nouvelles découvertes fortuites. Ces découvertes fortuites ont été possibles grâce à la qualité d'observation, dont un cas exemplaire est la découverte de la pénicilline par Fleming.

Ces substances ont été utilisées telles que trouvées dans la nature, puis transformées sous formes diverses (extraits, poudre, etc)) ; le quinquina était administré sous forme d'une poudre d'écorce jusqu'à la découverte de la quinine par deux pharmaciens chimistes Pelletier et Caventou en 1820.

Les médicaments étant alors encore majoritairement d'origine naturelle, la première démarche était de mettre au point des méthodes de contrôle de leur authenticité, de leur qualité, de leur pureté. Après que les principes actifs qu'ils contiennent et leur structure ont été connus, les chercheurs ont été amenés à synthétiser et à étudier des produits de leurs transformations chimiques, puis sont passés peu à peu à la synthèse de composés totalement éloignés des molécules naturelles utilisées jusqu'alors.

Les premiers produits de synthèse sont alors apparus ; on peut citer l'aspirine qui fût synthétisée en 1853 par un pharmacien, Charles Frederick Gerhardt à Strasbourg et qui ne fut exploitée que beaucoup plus tard en 1899 en Allemagne. Les barbituriques sont synthétisés au début du XX^{ème} siècle, mais à cette époque l'essentiel des médicaments était encore constitué de produits biologiques, opothérapie et substances issues des plantes, tandis que se perpétuent également les prescriptions de dérivés minéraux, malheureusement souvent toxiques.

On peut trouver des exemples de médicaments de synthèse en 1921 avec F. Hoffmann La Roche (réf Hoffmann).

Mais lorsqu'on reprend les Chemical Abstracts de ces années 1917-1923, les chapitres liés à la chimie du médicament sont très restreints : méthodes de dosage des principes actifs, culture du tabac pour la nicotine, chloramine-T, dosage de la spartéine dans les « tablets ».

On y remarquera référencés les publications du professeur lillois Eugène Lambling : « Origin of endogenous purines » (Chemical Abstracts, vol 11, n°24, 1917, p 6), puis dans les Chemical

Abstracts de 1920 (Vol.14, No.24), son « Précis de biochimie » et son article avec E. Vallée : « Detn. of fat in the feces by the Grimbert and Kumagawa-Suto methods, 752 ».

On peut citer les travaux du Professeur Surmont à Lille qui étudiera et utilisera différents types de médicaments avec la collaboration du Professeur Michel Polonovski. Hippolyte Surmont (1862-1944), après une licence ès-sciences, se tourna vers la médecine et se spécialisa dans les maladies digestives. Titulaire de la Chaire de Pathologie Interne et Expérimentale et de Clinique des Maladies de l'Appareil digestif, il travailla sur les pansements gastriques (bismuth et kaolin) et sur des extraits végétaux de quelques plantes à alcaloïdes (belladone, jusquiame), alcaloïdes sur lesquels travaillait Michel Polonovski (atropine, éserine). Michel Polonovski, qui fut le patron d'Albert Lespagnol, a transformé chimiquement certains de ces alcaloïdes, afin d'en améliorer les propriétés sur l'organisme ; la diminution de leur toxicité a permis leur commercialisation.

Les professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Lille qui firent évoluer les traitements médicamenteux d'origine naturelle vers la chimie organique ont donc été des médecins, puis des pharmaciens, qui se sont tournés vers la biochimie naissante, et ont enseigné la chimie organique. C'est une époque de transition, où la recherche de thérapeutiques nouvelles a évolué progressivement vers la synthèse chimique de molécules originales.

Lors de la cérémonie évoquée précédemment, fêtant les Dixièmes Rencontres de Chimie Thérapeutique à Lille en 1974, Albert Lespagnol a donné une conférence intitulée « Les tortueux chemins de la découverte de très anciens médicaments - leurs prolongements plus récents ». Il évoque le fait que certaines conceptions ayant conduit aux premiers médicaments de synthèse sont « le plus souvent simples, voire même simplistes ou inexacts, mais rarement infécondes, elles préfigurent quelques grandes familles de la chimie thérapeutique » (réf Lespagnol A.,e) ; il rappelle l'historique des médicaments de la douleur, du sommeil, de la fièvre, et que l'aspirine, l'amidopyrine, le chloral, les uréthannes sont alors toujours très utilisés.

Il dit à ce propos qu'il « faut juger sans sévérité les voies détournées qui ont orienté la recherche médicamenteuse dans ses premiers pas, qui à la lumière des connaissances actuelles, apparaissent bien critiquables et peuvent se prêter à de faciles railleries, il convient peut-être d'avoir la sagesse de considérer que nos méthodes actuelles seront peut-être d'ici quelques décennies pareillement jugées. Pour en apprécier la valeur il faut se replacer au niveau des connaissances médicales de l'époque. »

Albert Lespagnol a largement contribué à cet essor en synthétisant des séries de composés voisins d'une molécule active afin d'améliorer les propriétés de celle-ci.

C'est également l'époque où des chercheurs comme Albert Lespagnol se sont penchés sur le pourquoi, comment, cherchant un début d'explication à l'activité de certains composés, ce qu'Albert Lespagnol énonçait par son célèbre « tout se passe comme si » !

La recherche en chimie pharmaceutique à Lille sous la direction d'Albert Lespagnol dans l'Entre-Deux-Guerres et jusqu'à son départ en 1975

Albert Lespagnol figure parmi les grands noms qui ouvrirent la voie pour le développement de la chimie du médicament dès le milieu du XXème siècle en recherchant les possibles relations entre la structure chimique et les propriétés pharmacodynamiques. Il a été l'un de pionniers de la conception de médicaments chimiques. Biochimiste à l'origine, la chimie des biomolécules

le conduit à la chimie de molécules de synthèse organique, avec comme objectif la pharmacochimie; il a ainsi fait évoluer la conception des médicaments. Lorsqu'il prendra sa retraite en 1975, il aura été à l'origine de la synthèse de très nombreuses molécules.

Il convient de replacer ses travaux dans le contexte scientifique et les moyens de l'époque. C'est en effet l'époque des balbutiements de la chimie thérapeutique. Les essais pharmacologiques et thérapeutiques évoluent en même temps que les méthodes chimiques et analytiques.

Depuis lors, l'évolution des méthodes scientifiques a permis de comprendre une grande partie ou d'aller plus avant dans la compréhension des mécanismes d'action des médicaments.

Les premiers travaux d'Albert Lespagnol ont été dirigés par Eugène Lambling, qui l'orienta vers l'étude du lait maternel, puis par Michel Polonovski. En 1930, Albert Lespagnol soutient sa thèse intitulée « Les glucides du Lait de Femme », imprimée à Lille par l'Imprimerie Centrale, 12, rue Lepelletier. On remarque que le document est constitué de pages pliées qui devaient être coupées par le lecteur ; l'exemplaire dont nous avons pu disposer n'était que partiellement coupé. L'ouvrage est dédié au Professeur Polonovski, son directeur de thèse, qui l'a accueilli dans son laboratoire quelques années plus tôt. Les autres membres du jury sont les Professeurs Gérard, Vallée et Morvillez ; le jeune thésard remercie également le Professeur Surmont de l'avoir admis comme aide-préparateur dans son laboratoire, le Docteur Grysez de l'Institut Pasteur et monsieur Lecouvey, son maître de stage en officine.

Son directeur de thèse, le Professeur Polonovski lui conseilla d'étendre aux glucides du lait de femme le dosage par oxydation chromique, méthode qui était utilisée pour l'étude du lait de vache ; en effet la méthode par mesure des pouvoirs rotatoires n'était pas satisfaisante lorsqu'on l'appliquait au lait de femme en raison sans doute d'une substance inconnue dans ce lait, qui fut isolée et dénommée « l'indosé » ; de même des tentatives de dosage par formation d'osazone ont dû être abandonnées.

La conception de nouvelles molécules à visée thérapeutique par la recherche de corrélations entre la structure moléculaire et l'activité biologique.

Nous avons pu puiser dans l'épreuve de titre d'Albert Lespagnol, qu'il a rédigée en 1971, puis dans celle rédigée en 1972-3, sa conception de la recherche de nouvelles molécules. Nous prendrons également des exemples parmi des thèses qu'il a dirigées, abordant des sujets très divers.

Tout en poursuivant tout d'abord des travaux sur des molécules biologiques et sur le contrôle des médicaments d'origine naturelle, Albert Lespagnol, à la suite de Michel Polonovski, va s'orienter vers la conception et la synthèse chimique de nouvelles molécules à visée thérapeutique. En 1945, il publie déjà un article intitulé « l'Architecture chimique et l'Activité pharmacodynamique » dans le Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, société qu'il a récemment participé à créer.

On trouve dans les travaux dirigés par Albert Lespagnol ses différents objectifs de recherche, que sont l'amélioration des propriétés des molécules déjà à disposition, dont on avait déjà observé les propriétés, en synthétisant des molécules possédant une fraction, similaire ou comparable, y greffer des groupements d'intérêt divers, afin de moduler l'activité, modifier la solubilité, diminuer la toxicité, etc, et enfin explorer l'intérêt thérapeutique de nouvelles structures.

En même temps il préconise d'utiliser pour les synthèses des matières premières facilement obtenues par l'industrie chimique avec des méthodes chimiques simples et éprouvées.

Une première démarche est la fixation de **groupements solubilisants**, ce qui entre autres actions facilitera l'expérimentation pharmacodynamique ; ce sera par exemple la fixation de groupements azotés dont les chlorhydrates seront solubles dans l'eau.

On observera la synthèse de nombreux composés selon **le principe d'analogie de structure**, espérant une analogie de propriétés entre des molécules ayant des groupements chimiques pouvant être considérés comme comparables ; on trouvera ainsi par exemple les uréthanes et les benzoxazolinones. Pour la recherche de dérivés à activité antifolique, du fait de la présence d'un ensemble ptéridique dans l'acide folique, Albert Lespagnol propose d'étudier des dérivés de structure quinazolique (tels la benzoylène urée).

Ou encore en raison de l'analogie de structure de la carbonylsalicylamide avec la xanthine et donc avec la théophylline (la théophylline est une diméthyl xanthine), des dérivés de type carbonylsalicylamide ont été préparés et essayés (Thèse de J.L. Bernier) quant à leurs activités diurétiques et analgésiques. Certains ont montré une activité diurétique 3 à 4 fois supérieure à celle de la théophylline, mais leur activité analgésique n'a pas présenté d'intérêt.

Des dérivés de structure pyrazolique ont été synthétisés en raison de leur analogie de structure avec la phénylbutazone.

Un autre exemple de concept est de **rassembler en une seule molécule différents groupements appartenant** à des molécules présentant déjà une activité physiologique ; ce principe sera appliqué à des dérivés de la théophylline (Thèse de Monique Devergnies) et de la dihydro-isoquinoléine, et certains des produits obtenus ont montré des activités cardiovasculaires et respiratoires supérieures à celles de la théophylline.

Il pourrait être avantageux de disposer de molécules de plus grande stabilité ; ceci pourrait être obtenu en créant **un empêchement stérique** par la fixation de groupements encombrants. Un bon nombre de molécules dérivées de l'acide pivalique, diméthylvalérianique, méthyléthyl caproïque ont été synthétisées et présentent ainsi un empêchement stérique au niveau du carboxyle. Ce principe a été appliqué à des structures sédatives, diurétiques, antithermiques et antispasmodiques.

A l'inverse une molécule complexe d'origine naturelle pourrait peut-être être **simplifiée** tout en conservant ou même en améliorant ses propriétés ; il dirigera en ce sens la thèse de Jean Bertrand.

Grâce aux progrès dans la connaissance des enzymes la recherche d'**inhibiteur d'enzyme** a pu se développer. Le travail de J.L. Bernier par exemple sur des dérivés de la benzoylène urée sera repris pour la recherche sur l'inhibition éventuelle de la xanthine oxydase par des benzoylène urées (Thèse de D. Lesieur).

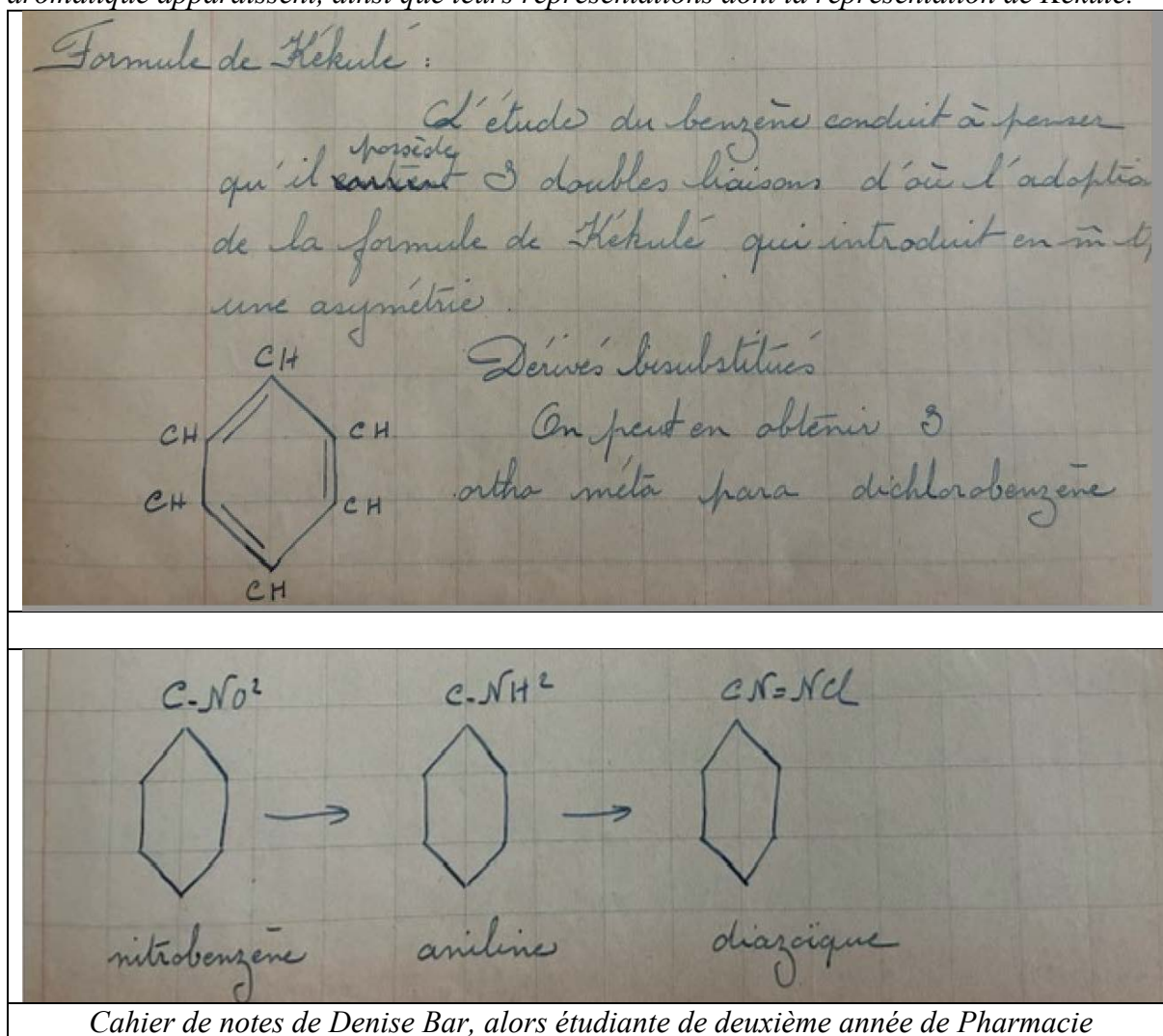
Quelques exemples de thèses dirigées par Albert Lespagnol

Nous allons maintenant rappeler les travaux de recherche, qu'Albert Lespagnol a dirigés, au travers de quelques thèses de ses élèves, afin de suivre l'évolution des méthodes et l'évolution de sa conception

On observera ainsi l'évolution des connaissances, celle des méthodes de synthèse et tout particulièrement l'évolution des méthodes d'analyse depuis la méthode Kjeldahl pour le dosage d'azote, en passant par la spectroscopie UV, IR, puis la RMN ; certains se souvenaient du polarimètre dans l'ancienne faculté de la rue Jean-Bart qui trônait dans la chambre noire du laboratoire.

La première thèse qu'il va diriger sera celle de Denise Bar ; celle-ci soutient en 1935 une thèse de doctorat universitaire intitulée « Etude de quelques sels et esters de l'acide ortho-crésotique » ; elle rappelle dans ses remerciements qu'elle a été accueillie deux ans plus tôt par A. Lespagnol et qu'elle est la première à avoir préparé une thèse sous sa direction. Elle présente un travail purement chimique ; la Crésopirine est alors déjà commercialisée.

On notera dans son document que le caractère aromatique des molécules en cette année 1935 n'est pas toujours représenté. Cependant dans le cahier de notes de Denise Bar, alors qu'elle était étudiante de deuxième année de Pharmacie, les différentes théories concernant le noyau aromatique apparaissent, ainsi que leurs représentations dont la représentation de Kékulé.



Denise Bar soutiendra plus tard en 1948 une seconde thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat, sur les sulfamides.

- 128 - Crésotates de glycérile. P. M. = 226 <chem>CC1(C)CCCC1C(=O)OCC(O)CO</chem> <i>Ester α</i> <chem>CC1(C)CCCC1C(=O)OCC(O)CO</chem> <i>Ester β</i> ou CRÉSOTATE DE PHÉNYLE P. M. = 228 F: 50° (au lieu de 48°) <chem>CC1(C)CCCC1C(=O)OC2=CC=CC=C2</chem> Les dérivés qui n'avaient pas été décrits jusqu'alors sont indiqués en caractères gras.	Denise BAR RECHERCHES dans LA SÉRIE DES SULFAMIDES THESE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT (Mention Pharmacie I) — Juillet 1948 —
Extrait de la Thèse de Denise Bar - 1935	Thèse de Denise Bar – 1948

Contrôle des médicaments d'origine naturelle

Dans plusieurs des premières thèses qu'Albert Lespagnol dirigera, telle celle de Jean Bruneel en 1938, on retrouve les préoccupations du contrôle des médicaments d'origine naturelle. Dans sa thèse « Essais analytiques sur les drogues à constituants cinnamiques », Jean Bruneel tente des méthodes de contrôle de la composition du Baume du Pérou par l'indice d'iode et l'oxydation chromique. On notera un jury constitué de pharmaciens, Albert Lespagnol qui est alors Professeur de chimie organique et pharmaceutique, Paul Boulanger (biochimiste, médecin et pharmacien), Frédéric Morvillez, professeur de botanique et Charles Dehay, professeur de botanique.

L'année suivante en 1939, Roger Herlemont, sous la direction d'Albert Lespagnol poursuit ces travaux en remplaçant l'indice d'iode par l'indice de bromuration et présente « La bromuration dans la série cinnamique » ; ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus avec l'indice d'iode, mais sont néanmoins insuffisamment satisfaisants pour un contrôle fiable du Baume du Pérou. On notera dans le jury le professeur Vallée qui est Professeur de Chimie minérale et Toxicologie.

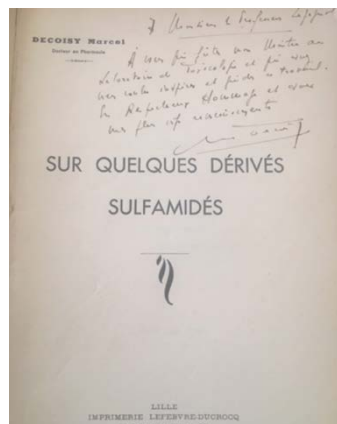
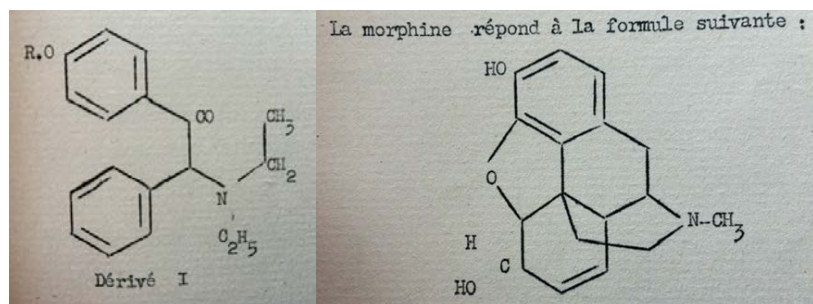
En 1939, la thèse de Jean Dupas, « Recherche dans la série xanthanique », est également orientée vers des méthodes de contrôle, mais comportant un travail de synthèse chimique de nihilo. Le but de cette étude était l'obtention de dérivés du xanthidrol de poids moléculaire plus élevé, qui permettraient le dosage plus précis de l'urée, des barbituriques, etc ; l'obtention de tels dérivés s'est avérée très difficile, seuls ont été obtenus la méthyl.1.isopropyl.4.xanthone et le méthyl.1.isopropyl.4.xanthidrol.

Les thèses suivantes dirigées par A. Lespagnol auront des orientations thérapeutiques, et tout d'abord liées aux pathologies les plus demandeuses de relief immédiat, tels les antalgiques (thèse de Jean Bertrand), les antipyrétiques, les anthelminthiques et les antibactériens avec les sulfamides, médicaments très attendus avant la découverte des antibiotiques et de la pénicilline qui ne sera mise sur le marché qu'en 1945.

Les analgésiques

Dans sa thèse « Recherche dans la série des analgésiques », soutenue vers 1935, Jean Bertrand évoque le fait que **certains éléments de structure chimique pourraient apporter un certain type d'activité**. Il décrit la synthèse de composés possédant certains éléments apparentés à la structure de la morphine et dont, selon le principe d'analogie de structure, on pourrait espérer une activité analgésique similaire, dans une structure chimique plus simple que celle de la morphine.

Les dérivés I ont été synthétisés ; ils conservent le schéma de l' α - β -diphényl-éthylamine de la morphine et les substituants de l'amine tertiaire créent l'amorce du cycle pipéridinique de la morphine. Les produits ont été testés sur la souris par le test de la chaleur (méthode de l'« assiette chaude ») ; les résultats attendus n'ont malheureusement pas été obtenus.



Les sulfamides antibactériens, qui ont été découverts en 1935 (Prontosil) par Gerhardt Domagk, Mietsch et Klarer, ont tenu le premier rôle dans la thérapeutique anti-microbienne pendant une dizaine d'années jusqu'à l'apparition des antibiotiques (réf. Monneret p 8) et ont fait l'objet de nombreux travaux.

En 1941 dans sa thèse intitulée « Sur quelques dérivés sulfamidés », Marcel Decoisy a comme objectif l'obtention de dérivés sulfamidés bien solubles dans l'eau, à pH proche de la neutralité, qui permettraient une injection intrarachidienne pour des cas de méningite.

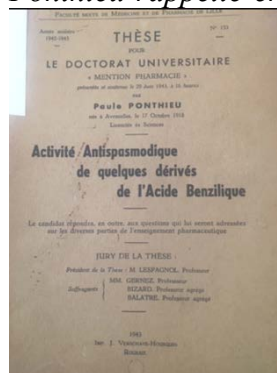
La guerre et l'immédiat après-guerre

La guerre a ralenti partiellement les travaux de recherche ; Albert Lespagnol avait évacué en septembre 39 vers Mérignac, puis est revenu à la faculté en octobre 1940. Malgré bombardements, coupures d'eau, de courant, manque de matériel, la recherche se montrera fructueuse, et à l'issue de la guerre plusieurs thèses ont été soutenues. Quelques étudiantes d'une même promotion ont présenté une thèse préparée dans le laboratoire d'Albert Lespagnol dans les années 43-45 ; elles avaient poursuivi leurs études avant, pendant et après la guerre, leurs camarades masculins étaient, en raison des événements, éloignés de la faculté.

Nous pouvons citer deux thèses en 1943 et 1944 visant à l'obtention de composés à activité antispasmodique.

Dès 1943, Paule Ponthieu soutiendra sa thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie intitulée : « Activité antispasmodique de quelques dérivés de l'acide benzilique ». Paule

Ponthieu rappelle en introduction quelques composés à activité antispasmodique utilisés en thérapeutique, comme la papavérine et ses dérivés (Perparine), l'Atropine, des amines, tel l'Octine (Méthylamino méthylheptène), des amides, tel le Jucundal (tributyl acétamide), la Trasentine (acide diphénylacétique) qui possède une action rappelant celle de l'Atropine et explique les objectifs de son travail sur des dérivés de l'acide benzilique : $(C_6H_5)_2C(OH)-COOH$



«si tant est que l'on puisse en matière de pharmacodynamie se livrer à des anticipations, cet acide paraît susceptible de présenter quelques avantages sur l'acide diphénylacétique (constituant de la Trasentine). En effet, il possède en plus un groupe alcool dont la présence renforce généralement l'activité pharmacodynamique. »

Les produits synthétisés ont été testés sur fragment isolé de duodénum de lapin.

L'auteur conclut que le radical benzyle paraît renforcer l'activité antispasmodique du composé : $(C_6H_5)_2C(OH)-CO-NH-CH_2-C_6H_5$

L'année suivante, en 1944, Suzanne Dicop, après une licence de Sciences, soutiendra sa thèse en Pharmacie et deviendra elle aussi Docteur en Pharmacie ; elle fût comme beaucoup d'autres à cette époque Préparatrice dans le laboratoire, ce qui était une activité bénévole, permettant à un étudiant de s'initier aux activités de recherche, en préparant par exemple des produits de départ pour les chercheurs plus expérimentés et, pour certains, en aidant au fonctionnement des séances de travaux pratiques ; ce bénévolat, utile à l'étudiant et au laboratoire, a pu se poursuivre jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle.

*Le travail de thèse de S. Dicop « Sur quelques dérivés de la Benzhydrylamine » visait à l'obtention de dérivés de substitution de cette molécule $(C_6H_5)_2CH-NH_2$, afin d'étudier ces produits, non encore décrits, pour leurs propriétés anesthésiques locales et de rechercher de plus une activité spasmolytique. S. Dicop note que le **mécanisme de ces deux activités n'est pas connu**, que l'on ignore s'il existe une parenté dans ces mécanismes, mais on a observé pour plusieurs composés la coexistence de l'activité anesthésique locale et spasmolytique ; c'est le cas par exemple de la Trasentine et du Propivane, récemment alors proposés en thérapeutique comme antispasmodiques, et qui possèdent également des propriétés anesthésiques locales.*

Les composés décrits sont obtenus à partir de divers aldéhydes qui sont condensés avec la benzhydrylamine, puis réduits en amines secondaires. Ces composés ont été expérimentés sur la cornée de lapin pour la recherche des propriétés anesthésiques locales et sur l'intestin isolé de cobaye pour une action antispasmodique.

Les synthèses chimiques sont réalisées classiquement, les produits transformés en chlorhydrate sont purifiés par recristallisation dans l'alcool à 95°, et analysés : méthode de Charpentier-Vohlard pour le chlore, de Kjeldahl pour l'azote, et point de fusion en tube capillaire.

L'étude pharmacodynamique pour la détermination de l'effet antispasmodique a été réalisée sur intestin isolé de lapin et l'activité anesthésique locale sur cornée de lapin ; pour ce test une solution du produit étudié est introduite dans l'œil et après des temps déterminés on procède à des attouchements de la cornée à l'aide d'un crin jusqu'à fermeture de la paupière ; une forte anesthésie permet d'atteindre 100 excitations avant la fermeture de la paupière.

L'auteur précise que les résultats sont trop parcellaires par le choix limité des techniques et un nombre réduit d'animaux de laboratoire en raison de la pénurie du moment. Les résultats montrent néanmoins un parallélisme de l'activité de ces produits avec les propriétés spasmolytiques de la papavérine, mais pas de parallélisme avec l'activité anesthésique locale, tel le dérivé paraméthoxybenzylé qui est totalement dépourvu d'activité anesthésique locale.

La benzoxazolinone

Dénommée alors benzoxazolone, puis quelques années plus tard benzoxazolinone suivant la nomenclature révisée, c'est une molécule qui a été particulièrement utilisée par Albert Lespagnol comme structure de base pour en synthétiser de nombreux dérivés ; la benzoxazolinone fera l'objet de plusieurs thèses qu'il dirigera jusqu'à celle de Pierre Renard en 1977 qui sera alors dirigée par les successeurs d'Albert Lespagnol.

Cette molécule possède un groupement uréthane $-NH-CO-O-$ pouvant être comparé selon la loi de Grimm aux groupements $-NH-CO-NH-$ et $-NH-CO-CH_2-$ que l'on retrouve fréquemment dans les hypnotiques et les antiépileptiques.

La benzoxazolinone utilisée a été synthétisée au laboratoire, ou fournie par l'industrie.

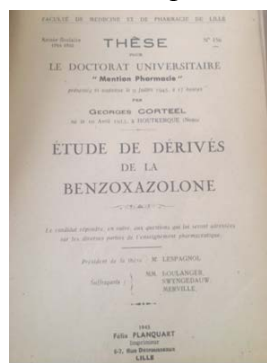
Dans les années 50, l'existence de benzoxazolinones dans la nature est découverte par Virtanen (réf. Virtanen) ; elles se forment par dégradation de molécules végétales plus complexes.

En 1944, la thèse de Jacqueline Lefebvre-Cannesson portera sur la synthèse de produits de substitution de la benzoxazolone avec pour objectif une recherche d'activité neuroleptique en raison donc de la parenté suggérée de la structure chimique de la benzoxazolone avec celle des uréthanes. Les essais seront réalisés sur les ablettes au lieu du poisson rouge en raison des conditions dues à la guerre ; les composés ont montré une certaine activité neuroleptique ; on notera que l'effet réversible de ces produits est contrôlé : les poissons, après l'expérimentation, sont remis dans de l'eau de ville et retrouvent leur vitalité.

Ces sujets nous permettent de voir l'évolution des idées de modifications de la molécule par adjonction de substituants divers.

Les anthelminthiques

Une activité particulièrement utile à cette époque est celle des anthelminthiques.



Georges Corteel recherchera cette propriété anthelminthique sur des benzoxazolones substituées qu'il a synthétisées. Il soutient sa thèse de Doctorat universitaire, mention Pharmacie, en 1945 sous la direction d'Albert Lespagnol ; ce travail a été réalisé dans les circonstances particulières de la dernière année de guerre, avec les mêmes difficultés d'approvisionnement, aussi bien pour les produits chimiques nécessaires aux synthèses, que pour l'expérimentation sur l'animal ; la recherche des propriétés hypnotiques sur le poisson a dû être réalisée cette fois sur des épinoches, et celle de l'activité anthelminthique sur le lombric, faute d'oxyuridés disponibles.

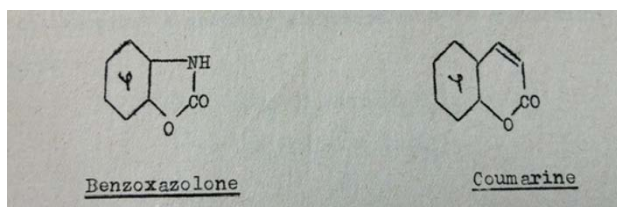
Le thème des sulfamides sera poursuivi par Denise Bar dans son travail de thèse de doctorat d'Etat en 1948 intitulé « Recherches dans la série des sulfamides ». Des composés originaux ont été synthétisés en s'inspirant des activités obtenues avec d'autres sulfamides ; les nombreuses molécules synthétisées précédemment avaient montré le plus souvent une diminution de la toxicité, mais aussi de l'activité, lorsque l'on greffait des substituants sur la fonction amine liée au noyau benzénique, tandis que la substitution sur le groupement sulfonamide conduisait souvent à des composés plus actifs. Le menthol et le camphre ont ainsi été greffés sur la fonction sulfonamide, étant eux-mêmes doués de propriétés antiseptiques. Les essais sur quelques souches de microorganismes ont montré des propriétés trop faibles pour être retenues.

Dans un second chapitre D. Bar traite de la recherche de dosage pondéral des sulfamides par l'intermédiaire de produits de substitution.

Les années 45 à 75 sont celles de la révolution thérapeutique dans le monde, que décrit Claude Monneret dans son ouvrage « La révolution thérapeutique sous les trente glorieuses » (réf Monneret).

Dans les années 50-60, la conception du médicament évolue vers le SAR et le QSAR. Les moyens chimiques et analytiques évoluent constamment : la RMN (découverte en 1945) sera utilisée une vingtaine d'années plus tard à la faculté de Pharmacie de Lille avec l'appui du Professeur Louis Masse ; de même les essais pharmacologiques et thérapeutiques évoluent. C'est l'époque où, en 1951, Henri Laborit introduit en thérapeutique le premier neuroleptique, la chlorpromazine (Largactil), une phénothiazine, qui a pu être appelée la « camisole chimique ».

Charles Lespagnol préparera une thèse de Sciences sur ce même thème des benzoxazolones, travail qu'il présentera en 1954. Parmi les dérivés synthétisés, on note un certain nombre de produits de substitution au niveau de l'atome d'azote ; ils ont été étudiés quant à leurs spectres UV et IR. Le chercheur remarquera que la N-méthyl benzoxazolone possède une odeur coumarinique, évoquant une analogie structurale entre les deux composés, le -N(CH₃)- remplaçant le -CH=CH- ; de plus la coumarine inhibe la croissance du colibacille et cette propriété a été retrouvée chez la N-méthyl-benzoxazolone.



Par ailleurs la 6-chloro benzoxazolone a montré un intérêt, et on peut remarquer une analogie de structure avec le Largactil, qui est une chlorophénothiazine.

On notera par ailleurs que la chlorzoxazone (5-chloro-3H-benzoxazol-2-one ou Paraflex)

sera commercialisée en 1958 aux Etats-Unis comme relaxant musculaire.

Dans sa thèse soutenue en 1958 et intitulée « Préparations de Benzyl-aryl-éthanolamines », Françoise Erb-Debruyne a synthétisé des molécules ayant des **groupements fonctionnels réactifs** permettant de greffer facilement d'autres substituants ; les substituants greffés se trouvant dans des molécules biologiques sont donc susceptibles d'apporter des propriétés physiologiques d'intérêt thérapeutique aux produits synthétisés.

Avec les travaux de Marguerite Champion-Lespagnol en 1959, « Propriétés anti-convulsives expérimentales dans la série des amides », la **notion de vinylogie** est utilisée comme base de recherche et appliquée aux amides. Cette notion explique qu'on puisse espérer des activités comparables entre composés vinylogues : « Par exemple l'amide de l'acide para amino benzoïque semble faire la transition entre les amides et l'urée, ce composé étant le « vinylogue » de l'urée, notion développée par Mentzer : « Urée NH₂-CO-NH₂ et p.aminobenzamide NH₂-C₆H₄-CO-NH₂ ».

Marguerite Champion discute du choix de ce groupement fonctionnel amide : « La fonction amide est une des premières à laquelle on ait tenté de rattacher des propriétés pharmacodynamiques quasi-spécifiques. Les premiers médicaments de cette série possédaient plutôt des propriétés analgésiques (acétanilide-phénacétine), mais dans la série grasse les amides se sont plutôt révélées hypnotiques ».

Sa thèse présente la synthèse d'amides et l'étude de leur propriétés anticonvulsivantes.

On trouve en effet ce groupement amide dans des médicaments tels le Novonal, le Déclonal, le Neuronal, etc. (Structure du Neuronal : (C₂H₅)₂CBr-CO-NH₂)

L'auteur décrit par exemple la synthèse du benzylamide mandélique, molécule non décrite jusqu'alors : C₆H₅-CHOH-CO-NH-CH₂-C₆H₅

Le benzylamide mandélique a montré une activité sur les crises électriques et pentétrazoliques, ainsi qu'une activité hypnotique ; cependant ce composé, qui pouvait présenter des propriétés intéressantes, a été essayé sur l'animal et a montré une action défavorable sur la formule sanguine ; l'étude clinique n'a ainsi pas été entreprise.

En 1961-62, Pierre Fauchier présente ses travaux sur « Quelques nouveaux dérivés de condensation du Xanthidrol ». Ce travail fait suite à celui de Jean Dupas en 1939.

Pierre Fauchier a de même condensé avec le xanthidrol un certain nombre de substances médicamenteuses dans le but de leur caractérisation par une méthode rapide.

Des essais plus ou moins fructueux ont été réalisés ; de bons résultats ont été obtenus par exemple avec les sulfamides diurétiques, tel le chlorthiazide.

La même année 61-62, Jean-Bernard Le Pollès a présenté son travail « Contribution à l'étude de la bêta pyridyl méthyl cétone et de l'acide bêta pyridyl acétique et de leurs dérivés ». On notera que le thésard a bénéficié d'une bourse pour la réalisation de ce travail des Laboratoires Lepetit de Milan, implantés à Seclin ; plusieurs pharmaciens lillois ont travaillé chez Lepetit quelques années plus tard, tel Francis Soenen. Le but de ce travail était d'étudier l'intérêt que pourrait représenter le remplacement du noyau benzénique de certains médicaments par le cycle pyridique et d'en étudier la possibilité chimique. L'acide bêta pyridyl acétique et la bêta acétyl pyridine étaient depuis peu obtenus sur un plan industriel et donc facilement accessibles.

Jean-Claude Cazin a soutenu une thèse en 1962 sur les « Amino-cétones dérivées de la benzyl-acétophénone ». Certains des composés synthétisés ont été obtenus par réaction de Mannich sur la benzylacétophénone $C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-C_6H_5$. Les amines obtenues possèdent des analogies structurales intéressantes, en particulier avec la méthadone ; on peut en effet espérer retrouver les propriétés de la dibenzylméthylamine. L'étude pharmacodynamique a été réalisée dans le service du Professeur R. Hazard ; cette étude confirme les résultats obtenus à propos de diverses séries analogues préparées antérieurement au laboratoire. Les composés ont été étudiés sous forme de chlorhydrates et d'iodométhylates ; ces derniers ont montré une activité supérieure à celles des chlorhydrates en ce qui concerne l'effet adrénalinotonique et l'effet antinicotinique.

*Un autre principe déjà évoqué est celui de l'**encombrement stérique** que l'on retrouve dans la thèse en 1962 de Jean-Claude Brunet : « Diurétiques de la série du chlorthiazide (stabilisés par empêchement stérique) ».*

Le chlorthiazide est en effet peu stable et on peut espérer le stabiliser par encombrement au niveau de la double liaison hétérocyclique avec des groupements tertibutyle, diméthyl butyle et diéthyle méthyle.

Afin de vérifier la conservation de la structure cyclique des produits obtenus, des spectres UV ont été réalisés ; la similitude avec le spectre du chlorthiazide, bien différent du spectre du produit non cyclisé permet de confirmer la structure cyclique.

L'activité diurétique, étudiée chez le chien, est comparable à celle du chlorthiazide.

La notion d'empêchement stérique a été utilisée également dans les travaux de Jean Soliveres pour sa thèse la même année universitaire 1962-1963 et intitulée « Nouvelles recherches sur des homologues supérieurs de l'aspirine ». L'idée est d'obtenir des composés à la fois plus stables et plus lipophiles, espérant une augmentation de l'activité de l'aspirine. Les produits synthétisés ont montré effectivement une stabilité nettement plus grande à l'hydrolyse que l'acide acétyl salicylique lui-même. Les essais de pharmacodynamie montrent que l'activité

analgésique par le test de la chaleur chez la souris (test de A. Lespagnol et F. Mercier) est pour certains supérieure à celle de l'aspirine.



Signalons dans sa thèse la représentation de l'appareil à distillation azéotropique eau/benzène, une technique classique, utilisée pour sécher le produit synthétisé.

On note que les essais sont réalisés sur des quantités importantes (276g d'acide salicylique) et les essais de pharmacodynamie utilisent 100 et 200 mg par kg de poids animal.

Le professeur Robelet fait partie du jury de thèse et c'est dans son service que ces essais ont été réalisés. L'année suivante en 1964 le professeur Lespagnol orientera Jean-Claude Cazin vers la pharmacodynamie, conduisant à la création en 1969 d'un service de Pharmacodynamie dans la nouvelle faculté de Pharmacie, qui vient de s'installer rue du Professeur Laguesse.

Albert Lespagnol, collaborant depuis de nombreuses années avec l'**industrie pharmaceutique**, a l'opportunité de faire tester les produits synthétisés dans son laboratoire. Ce sera le cas par exemple de la thèse de Pierre Marcincal, soutenue en 1966 et intitulée « Etude chimique et pharmacologique de thioimidazoles et d'imidazoles ». Ce travail a bénéficié des essais pharmacodynamiques réalisés par le Pr Brunaud chez Clin-Comar et montre l'intérêt de la collaboration avec les laboratoires de l'industrie pharmaceutique; les résultats obtenus orientaient au fur et à mesure le choix des molécules à synthétiser.

Parmi les composés testés, le benzyl-1 diphényl-4,5 imidazole semble le plus intéressant avec un éventail d'activités sédatives étendu et aucun effet psychoanaleptique.

Cette même année 1966, Francis Soenen présentera ses recherches dans la série des dioxolannes. Des alpha glycols sont condensés en dioxolannes par action de dérivés carbonylés. Certains des produits synthétisés possèdent une activité tranquillisante, mais à dose trop élevée pour qu'une utilisation thérapeutique soit envisageable.

Philippe Lemoine soutient sa thèse en 1966 : « Etude d'amides et d'uréides des acides diméthyl-2,2 valérianique et éthyl-2 méthyl-2 caproïque » (selon la nomenclature de l'époque). Les amides et les uréides d'acides aliphatiques ont fourni à la thérapeutique, comme cela a déjà été évoqué, nombre de médicaments hypnotiques et hypno-sédatifs (Acétanilide et Phénacétine).

Les dérivés préparés sont des structures ramifiées encombrées, susceptibles de les rendre plus stables dans l'organisme. Ils ont tous montré une activité hypnotique chez le poisson et la souris à des doses proches de celles utilisées pour le Procalmadiol ; on observe également que l'uréide est en général plus actif que l'amide correspondant.

On se rappellera qu'à la même époque l'activité anti-convulsivante d'un acide ramifié, l'acide dipropylacétique, a été découverte fortuitement dans le service du Professeur Carraz à la faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble et commercialisé comme antiépileptique (valproate de sodium - Dépakine).

Dans le cadre des travaux du laboratoire sur des dérivés de la benzoxazolinone des produits d'alkylation ont été préparés (Thèse d'Annie Marcincal-Lefebvre, 1967) et la position du groupement alkyle déterminée par des synthèses univoques. A l'issue de ce travail la spectroscopie RMN étant devenue accessible, la structure des composés a été confirmée sous la direction du Professeur Louis Masse.

D'autre part l'analogie de structure de la benzoxazolinone et de la coumarine a incité à rechercher une activité des benzoxazolinones synthétisées sur la germination et la dormance des semences.

Le Laboratoire Labiola a fourni la benzoxazolinone, matière première qui sera utilisée pour d'autres thèses.

Daniel Lesieur décrira à son tour d'autres dérivés de la benzoxazolinone dans sa Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie en 1967, ainsi que la même année Jean-Paul Bonte avec la synthèse de Benzoxazolinones acylées sur le noyau aromatique.

Quelques thèses suivront avant qu'Albert Lespagnol soit en retraite ; son équipe poursuivra entre autres les travaux sur la benzoxazolinone, comme par exemple la thèse de Pierre Renard en 1977 à partir des dérivés de l'acyl-6 benzoxazolinone. Dans ce travail, les notions traditionnelles de chimie thérapeutique pour l'étude de corrélation entre structure et activité sont appliquées, ainsi que l'étude des coefficients de partage des molécules synthétisées et le QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) (ref P. Renard).

On voit également dans son travail apparaître la notion de récepteur et d'interaction médicament récepteur, qui permettront de développer la connaissance des mécanismes d'action ; on va enfin savoir comme toutes ces molécules agissent et trouver la réponse aux hypothèses d'Albert Lespagnol « Tout se passe comme si... » ; bien des points sont éclaircis, beaucoup reste à découvrir.

Les recherches d'Albert Lespagnol en chimie thérapeutique étaient donc tournées vers l'obtention de nouvelles molécules actives ; il s'agissait de petites molécules, comme c'est toujours le cas pour la majorité des molécules mises sur le marché.

Il a tenté de percer les mécanismes d'action des molécules synthétisées avec son équipe.

Cinquante ans plus tard, la chimie thérapeutique a bien-sûr beaucoup évolué, bénéficiant des progrès des diverses disciplines qui apportent de nouveaux outils ; les outils actuels permettent de répondre aux questions qu'Albert Lespagnol posait, de comprendre l'origine de nombre de pathologies, les cibles des molécules actives, tels par exemple les inhibiteurs d'enzyme, leurs modes de liaison, qui permettent de comprendre les relations entre la structure moléculaire et l'activité biologique ; ces outils aident la conception, le développement et l'optimisation de nouveaux agents thérapeutiques.

Les successeurs d'Albert Lespagnol à Lille s'y emploient et on peut retrouver ces orientations dans des publications, telles <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Deprez-HD.pdf> ou "Discovery of New Nanomolar Selective IRAP Inhibitors", Rebecca Deprez-Poulain et al., (J. Med. Chem. 2025, 68, 4168–4195).

Ces nouveaux moyens permettent le développement de nouvelles stratégies, telle celle appliquée à l'alpibectir, synthétisé par l'équipe lilloise, et qui a passé avec succès un essai de phase 2 dans la tuberculose pulmonaire, grâce à un travail multidisciplinaire.

La molécule d'alpibectir, qui a montré par elle-même un certain effet antibactérien, a conduit à une nouvelle stratégie thérapeutique pour le traitement de la tuberculose; cette stratégie est basée sur le renforcement de l'efficacité de l'éthionamide, médicament antituberculeux, par association à l'alpibectir.

L'éthionamide a en effet besoin d'être activée par des enzymes de la bactérie responsable de la tuberculose pour ensuite la tuer. L'alpibectir renforce cette bioactivation et ainsi l'efficacité antibactérienne de l'éthionamide (réf. Willand in Nature Communications).

La recherche thérapeutique est aussi passée à l'ère de la robotique, de l'IA et du « machine learning » (réf. Noël).



Annexe : Les méthodes au laboratoire :

Lorsqu'on parcourt l'ouvrage de 1907 de H. Decker et G. Dunant chez Gauthier-Villars (Guide des préparations organiques à l'usage des étudiants), les montages pour les manipulations de chimie organique sont absolument identiques à ceux des années 50-60. Puis on observera quelques évolutions dans les pratiques. Les



sorbonnes de la faculté rue Jean-Bart fonctionnaient vraisemblablement trop faiblement, car il est raconté qu'Albert Lespagnol réalisait avec enthousiasme et bonne humeur les synthèses les plus problématiques dans la cour de la faculté en s'orientant dos au vent ! Les anciennes sorbonnes, dénommées hottes lorsque la faculté s'installa à la Cité hospitalière, étaient également trop peu efficaces et

trop peu nombreuses, nous incitant à réaliser sur le balcon les manipulations trop irrespirables, telles celles dans l'ammoniac liquide. Les chauffages au gaz seront remplacés par des appareils électriques, qu'Albert Lespagnol soupçonnera souvent d'être inopérants ; le bec bunsen avec sa grille amiantée résista longtemps ; il chauffera les béchers de bains d'huile qui s'enflammeront régulièrement ; cette fréquence donnera des réflexes efficaces, les douches au-dessus de chaque porte de chaque laboratoire remplaceront le drap d'amiante qui était toujours sous la main en cas d'aggravation de la situation, jusqu'à ce que l'amiante devienne proscrite ; on continua cependant longtemps à utiliser les colonnes à distiller, les colonnes de Vigreux, adroitement enveloppées de cordon d'amiante. La verrerie de laboratoire et ses bouchons de liège (accompagnés du perce-bouchon en laiton) seront remplacés par la verrerie rodée.

Les méthodes d'identification ou de contrôle de pureté sont d'abord la détermination du point de fusion ; mais au cours de la carrière d'Albert Lespagnol la spectroscopie s'est généralisée, UV, IR et enfin la RMN, les spectres de masse

La chromatographie liquide sur couche mince s'est elle-aussi généralisée, ainsi que la chromatographie sur colonne préparative, puis la chromatographie en phase gazeuse, etc..

De nouvelles réactions, de nouveaux réactifs, de nouveaux catalyseurs sont utilisés, mais les méthodes n'ont guère changé ; la synthèse combinatoire ne sera utilisée que plus tard.

Conclusion

Ce sont des chercheurs comme Albert Lespagnol qui ont permis aux chercheurs actuels de bénéficier de l'évolution de la pensée scientifique, tout en ayant à leur disposition l'acquis des autres disciplines et la multitude de moyens modernes d'analyse des structures chimiques et biologiques. La conception des composés chimiques pouvant avoir une activité médicamenteuse a évolué avec le développement de la connaissance de nouvelles structures biologiques ou thérapeutiques.

Références

B. : *Chemische Berichte : Le Chemische Berichte (B.) a été publié de 1868 à 1997, puis a été absorbé en 1998 par l'European Journal of Inorganic Chemistry*

Bar Denise, « Etude de quelques sels et esters de l'acide ortho-crésotique », thèse de doctorat universitaire-mention Pharmacie, Lille, 1935 (jury : Fr. Morvillez, E. Gérard, M. Polonovski, Pr Giberton, Pr agrégé A. Lespagnol)

Bar Denise, « Recherches dans la série des sulfamides », thèse de Doctorat d'Etat, mention Pharmacie (jury non mentionné), Lille, 1948

Bertrand Jean, « Recherche dans la série des analgésiques », thèse de Doctorat d'Etat, Lille, 1935 (jury : A. Lespagnol, Doyen Combemale, P. Boulanger)

Biserte Gérard, « Histoire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille ». Tome II, pp285-286, dactyl., Lille, 1976-1977

Bonte Jean-Paul, « Benzoxazolinones acylées sur le noyau aromatique », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1967

Bruneel Jean, « Essais analytiques sur les drogues à constituants cinnamiques », Lille, 1938 (jury : Albert Lespagnol, Paul Boulanger, Frédéric Morvillez)

CA (Chemical Abstracts), Vol. 17, n°9, May 10- 1923

Canonne Anthony, « L'Association Amicale des Étudiants en Pharmacie de Lille : Du mythe de 1878 à la reconnaissance officielle le 19 mars 1930 », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, 2016-2017

Champion-Lespagnol Marguerite, « Recherches sur les Propriétés anticonvulsives expérimentales dans la série des amides », Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Lille (Pharmacie), Lille, 1959, (jury D. Bar, P. Boulanger, R. Merville, J. Bertrand)

Condette Jean-François, « Histoire de l'Université de Lille », Septentrion presses universitaires, 2025, p26

Corteel Georges, « Etude de dérivés de la benzoxazolone », Thèse de Doctorat universitaire, mention Pharmacie, Lille, 1945, (jury : A. Lespagnol, P. Boulanger, P. Swyngedauw, R. Merville)

Decoisy Marcel, « Sur quelques dérivés sulfamidés », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1941 (jury A.Lespagnol, Pr Leclercq, Ch. Dehay, P. Boulanger)

Dicop Suzanne, « Sur quelques dérivés de la Benzhydrylamine », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1944 (Jury : Prés. Pr A.Lespagnol, Pr Raviart, Pr Combemale, Pr Boulanger)

Dupas Jean, « Recherche dans la série xanthanique », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1939, (Jury : Albert Lespagnol, Cyrille Vallée, Charles Dehay, Paul Boulanger)

Erb-Debruyne Françoise, « Préparations de Benzyl-aryl-éthanolamines », Thèse de Doctorat en Pharmacie (diplôme d'Etat), Lille, (jury : D. Bar, A. Lespagnol, P. Boulanger, J. Bertrand), 1958

Fauchier Pierre, « Quelques nouveaux dérivés du xanthidrol », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1961-1962, (jury : A. Lespagnol, D. Bar, J. Bertrand, Ch. Lespagnol)

Gautier Jean-Albert, « Éloge d'Albert Lespagnol, par J. Gautier », Séance du 3 novembre 1981, Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 3 novembre 1981, p. 1027-1031

Gazave J.M., Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris, « Mode d'action des médicaments », édition LABO-PHARMA, 48, rue de Londres, Paris (8^e), Presses de l'imprimerie Legrand, Melun, 1955

Gérard Ernest, a, « Manipulations de Pharmacie », Bibliothèque de l'Étudiant en Pharmacie, A. Storck et Cie, Imprimeurs Editeurs Lyon, 1902

Gérard Ernest, b, « Traité des urines », Vigot Frères, éditeurs, 1907

Herlemont Roger, « La bromuration dans la série cinnamique », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1939, (Jury : Albert Lespagnol, Cyril Vallée, Charles Dehay, Paul Boulanger)

Hoffmann La Roche F., Synthetic drugs, Akt.-Ges. Brit. 188, 521, Nov. 1, 1921

Lambling Eugène, « Action de l'isocyanate de phényle sur quelques oxyacides et les éthers », Thèse de Pharmacie, 1902.

Lefebvre Marc, « Un départ en retraite à l'Université en 1904 », décembre 2006 <https://asap.univ-lille.fr/histoire-et-memoire/articles/un-depart-en-retraite-en-1904>

Lemoine Jean-Philippe, « Préparations de sels d'ammonium quaternaires d'esters benziliques d'amino-alcools », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1963

Lemoine Philippe, « Etude d'amides et d'uréides des acides diméthyl-2,2 valérianique et éthyl-2 méthyl-2 caproïque », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1966, (Jury : A. Lespagnol, Cuvelier, D. Bar, Ch. Lespagnol, A. Robelet)

Le Pollès Jean-Bernard, « Contribution à l'étude de la bêta pyridyl méthyl cétone et de l'acide bêta pyridyl acétique et de leurs dérivés. », Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1962, (Jury : Albert Lespagnol, Paul Boulanger, Denise Bar, Charles Lespagnol)

Lesieur Daniel, « Etude dans la série des benzoxazolinones », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1967

Lespagnol Albert, a, « Leçon inaugurale du professeur Albert Lespagnol faite le samedi 27 novembre 1937 », La Jeunesse Pharmaceutique 31^{ème} année n°4, p. 52 à 63, oct. 1937, Lille

Lespagnol Albert, b, « Le professeur Polonoski n'est plus », La Jeunesse Pharmaceutique 47^{ème} année nouvelle série n°7, p. 25, juill. 1954, Lille

Lespagnol Albert, Bar Denise, Lespagnol Charles et Dautrevaux Michel, c, « Quelques aspects de la chimie des médicaments », monographies de pharmacie, publiées sous la direction du Professeur M.-M. Janot chez Masson, 1966

Lespagnol Albert, d, « 25 ans d'expérience des problèmes de pollution », (publication à tirage limité), 1971

Lespagnol Albert, e, « Les tortueux chemins de la découverte de très anciens médicaments-leurs prolongements plus récents », Discours prononcé aux dixièmes Rencontres de Chimie Thérapeutique à Lille, 1974

Lespagnol Albert, f, « Le médicament, ange ou démon », Technique et Documentation, 1977

Lespagnol Charles, « Etude dans la série des benzoxazolones », Thèse de Doctorat ès Sciences, Lille, 1954 (Jury : H. Lefebvre, J. Roig, M.L. Delwaulle, J.E. Germain)

Marcincal-Lefebvre Annie, a, « Recherches dans la série des benzoxazolinones », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, 1967 (Jury : Ch. Lespagnol, A. Lespagnol, D. Bar, E. Cuingnet)

Marcincal-Lefebvre Annie, b, « Quelle était la vision des problèmes d'environnement il y a cinquante ans ? » *Annal. Fals. Exp. Chim. Toxicol.*, 999, p104, 2024

Mizon-Capron Charlotte, « Recherches chimiques et pharmacodynamiques sur des Phénylhydrazines sulfamidées », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1963

Monneret Claude, « La révolution thérapeutique sous les trente glorieuses », 2016, Editions universitaires européennes, ISBN 978-3-639-52591-5

Monneret Claude et Bohuon Claude, « Fabuleux hasards : histoire de la découverte de médicaments », 2009, EDP sciences. Les Ulis (Essonne)

Montignie Emile-André-Louis, « Etude sur la constitution du cholestérol », Thèse pour le doctorat universitaire, mention Pharmacie, (Jury : M. Polonovski, E. Doumer, E. Gérard, C. Vallée), Lille, 1927

Noël Timothy and al., "A Flexible and Affordable Self-Driving Laboratory for Automated Reaction Optimization, 10 July 2025, Version 1"

Noël Timothy and al., "Machine Learning-Guided Discovery of Robust Conditions for Photochemical Nickel-Catalyzed Cysteine Arylation, 23 September 2025, Version 1"

Polonovski Michel, Albert lespagnol, et al., « Eléments de Chimie organique biologique, introduction chimique à l'étude de la Biologie générale », éd. Masson, 1934

Polonovski Max et Michel, « Sur les aminoxydes des alkaloides », *Bull. soc chim* 5° serie, t 3, n° 5, p 888, 1936

Ponthieu Paule, « Activité antispasmodique de quelques dérivés de l'acide benzilique », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1943, (Jury : A. Lespagnol, C. Gernez, Pr Bizard, P. Balatre)

Renard Pierre, « Etudes chimiques et pharmacologiques d'acyl-6 benzoxazolinones et de leurs dérivés », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1977 (Jury : Charles Lespagnol, Michel Debaert, Jean-Claude Cazin, Daniel Lesieur, Michel Boniface, Norbert Busch)

Roussel Philippe, « Entre politiques nationales, acteurs universitaires et initiatives locales : l'université de Douai puis de Lille et ses dynamiques (XVIIIe-XXIe siècles) »

Roussel Philippe, « Michel Polonovski et Paul Boulanger, les fondateurs de l'école de biochimie lilloise (1920-1978) » - *Revue du Nord* - 2025/2 N° 45, pp 279 à 301

Rumpf P., « Célébration du X^e anniversaire de la création à Lille des Rencontres de Chimie Thérapeutique », 1974, Imprimerie Gatti, Lille

Soenen Francis, « Recherche dans la série des dioxolannes », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1966

Soliveres Jean, « Nouvelles recherches sur des homologues supérieurs de l'aspirine », Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, 1962-1963 (Jury : A. Lespagnol, D. Bar, C. Lespagnol, A. Robelet)

Virtanen, B., (1955), 28, n°11, p165

Willand Nicolas : Edoo, Z., Grosse, C., Maitre, T., Frita, R., Chauffour, A., Fournier Le Ray, L., Godmer, A., Aubry, A., Bourotte, M., Antoine, R., Tawk, L., Slupek, S., Trebosc, V., Schellhorn, B., Dreneau, A., Hofmann, L., Kemmer, C., Lociuero, S., Dale, G. E., Jung, F., Pérez-Herrán, E., Mendoza, A., Rebollo López, M. J., Ghidelli-Disse, S., Werner, T., Ballell, L., Barros-Aguirre, D., Mathys, V., Soetaert, K., Megalizzi, V., Wintjens, R., Gitzinger, M., Deprez, B., Veziris, N., Remuiñán, M. J., Willand, N., Pieren, M., & Baulard, A. R. , « Alpibectir–Ethionamide combination (AlpE) for the treatment of tuberculosis », *Nature Communications*, 2026.10.1038/s41467-026-71460-6