Bull. Soc. R. Sci. Liège, 2026, **95**(2), 5–7 *Extended conference abstract*
doi:10.25518/0037-9565.12683

Du hasard à la thérapie : le rôle de la sérendipité en pharmacologie

Julien HANSON[1,2]

[1] Maître de Recherche F.R.S.-FNRS
[2] Laboratoire de Pharmacologie Moléculaire, Université de Liège
Correspondance à : J.Hanson@uliege.be

Article publié selon les termes et conditions de la licence Creative Commons CC BY 4.0.

Communication invitée présentée au colloque annuel de la Société Royale des Sciences de Liège sur « Explorations scientifiques : hasard et sérendipité », Université de Liège (Belgique), 27 novembre 2026.

1. Introduction

Un anticoagulant né d'une vache morte ; un immunosuppresseur tiré d'une poignée de terre de l'île de Pâques ; un hallucinogène révélé par un chimiste rentrant chez lui à vélo. . . L'histoire de la pharmacologie est jalonnée d'histoires où l'imprévu a précédé la thérapie. Il a fallu à chaque fois un observateur capable de reconnaître l'intérêt de ce qu'il ne cherchait pas, puis d'autres pour transformer l'observation en médicament.

2. Comment les médicaments sont-ils découverts ?

Aujourd'hui, le développement d'un médicament suit un parcours long et balisé : identification d'une cible biologique impliquée dans une maladie (récepteur, enzyme, canal ionique), criblage à haut débit de bibliothèques de centaines de milliers de molécules, optimisation chimique des meilleurs candidats, études précliniques de pharmacologie et de toxicologie, puis essais cliniques de phase I (tolérance), II (efficacité, choix de la dose) et III (confirmation à grande échelle), autorisation de mise sur le marché et pharmacovigilance. Il faut typiquement 10 à 15 ans et de l'ordre d'un milliard d'euros de budget. Environ neuf candidats sur dix entrés en clinique échouent.

Cette approche « rationnelle », centrée sur la cible et nourrie par la génomique, la biologie structurale et, désormais, l'intelligence artificielle, laisse en apparence peu de place à l'imprévu. Il n'en a pas toujours été ainsi. Jusqu'au milieu du XX^{e} siècle, la découverte était surtout phénotypique : on observait l'effet d'extraits naturels ou de composés chez l'animal ou le patient, souvent sans en connaître le mécanisme, élucidé parfois des décennies plus tard. Des cadres réglementaires beaucoup plus légers – leur durcissement date largement de l'après-thalidomide, un médicament tératogène prescrit aux femmes enceintes contre les nausées au début des années 1960 – permettaient aussi de passer rapidement d'une observation au lit du malade. La sérendipité n'a pas disparu pour autant : elle s'exprime aujourd'hui surtout dans le repositionnement (le sildénafil, développé contre l'angor ; le minoxidil, antihypertenseur devenu traitement de la calvitie) et dans le regain d'intérêt pour le criblage phénotypique.

3. Exemples de sérendipité en pharmacologie

3.1. Les antibiotiques : d'une moisissure aux médicaments qui ont transformé la médecine

En septembre 1928, de retour de vacances, Alexander Fleming remarque qu'une moisissure, *Penicillium*, ayant contaminé une culture de staphylocoques, est entourée d'une zone où les bactéries ont disparu. Le hasard est réel, mais c'est la sagacité de Fleming – qui traquait déjà les substances antibactériennes naturelles et avait découvert le lysozyme en 1922 – qui transforme l'incident en découverte. L'épisode montre aussi les limites de la sérendipité : Fleming ne parvient ni à purifier ni à stabiliser la pénicilline, et il faut le travail systématique de Howard Florey et Ernst Chain à Oxford pour en faire un médicament, produit industriellement pendant la guerre.

3.2. Les antivitamines K : du foin moisi à la mort-aux-rats, puis au médicament

Dans les années 1920, une maladie hémorragique mystérieuse décime le bétail en Amérique du Nord ; les vétérinaires la relient à la consommation de foin avarié. En 1933, un fermier du Wisconsin traverse une tempête de neige pour apporter au laboratoire de Karl Paul Link une génisse morte, un bidon de sang incoagulable et du foin gâté. L'équipe de Link isole en 1940 le coupable, le dicoumarol, formé par des moisissures à partir de la coumarine de la plante. Un dérivé plus puissant, la warfarine, est d'abord commercialisé en 1948 comme raticide. Elle a ensuite été utilisée pour prévenir les accidents cardiovasculaires provoqués par la formation d'un caillot sanguin. Son mécanisme d'action – l'inhibition de la vitamine K réductase – sera compris bien après son usage.

3.3. Le sirolimus (rapamycine) : un antifongique raté aux multiples vies

En 1964–1965, une expédition médicale canadienne sur l'île de Pâques (Rapa Nui) rapporte des échantillons de sol. Chez Ayerst, à Montréal, l'équipe de Suren Sehgal en isole une bactérie, *Streptomyces hygroscopicus*, qui produit un antifongique baptisé rapamycine (décrit en 1975). Mais la molécule est immunosuppressive et n'est donc pas exploitable comme antifongique. Lorsque le centre de recherche ferme en 1983 et que le projet est abandonné, Sehgal conserve des souches dans son congélateur et relance le projet en 1987. L'« effet indésirable » devient l'indication : le sirolimus est approuvé en 1999 pour prévenir le rejet de greffe rénale. La molécule ouvre ensuite un champ de recherche fondamentale : l'étude de son mode d'action mène à la découverte de la protéine TOR (*Target of Rapamycin*) chez la levure, puis de mTOR chez les mammifères, régulateur central de la croissance cellulaire et du métabolisme.

3.4. Le LSD : du stimulant circulatoire raté à la psychiatrie

En 1938, chez Sandoz à Bâle, Albert Hofmann synthétise des dérivés de l'acide lysergique, issu de l'ergot de seigle, en quête d'un stimulant respiratoire et circulatoire. Le 25^{e} composé, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25), ne montre rien d'intéressant chez l'animal et est mis de côté. En avril 1943, Hofmann le resynthétise sur un « curieux pressentiment » et

ressent d'étranges effets, probablement après une contamination accidentelle. Le 19 avril, il en ingère délibérément 250 µg – dose qu'il juge insignifiante mais qui est en fait considérable pour ce composé extrêmement puissant – et vit le célèbre « jour de la bicyclette ». Sandoz distribue alors le LSD aux psychiatres comme outil de recherche. Il joue un rôle inattendu dans l'histoire des neurosciences : sa parenté avec la sérotonine suggère que celle-ci intervient dans le fonctionnement cérébral, contribuant à l'essor de la neuropharmacologie. Après l'usage récréatif massif des années 1960, la molécule est classée comme stupéfiant. La recherche clinique autour du LSD connaît un regain d'intérêt. En 2026, une formulation pharmaceutique de LSD a donné des résultats positifs dans des essais sur la dépression majeure et le trouble anxieux généralisé.

4. Conclusion

Ces quelques exemples illustrent comment la sérendipité peut jouer un rôle prépondérant dans la découverte de nouveaux médicaments. Les chercheurs impliqués dans ces découvertes ont suivi leur intuition à la suite d'observations fortuites. Dans tous les cas, le hasard a joué un rôle, mais il a fallu des esprits préparés et beaucoup de travail expérimental. La question qui se pose est celle de la place de la sérendipité dans la recherche actuelle qui, pour les médicaments, est plus rigide et cadrée qu'auparavant. Cette méthode de travail a de nombreux avantages. C'est la raison pour laquelle les médicaments actuels sont beaucoup plus efficaces et sûrs. Néanmoins, il est difficile d'imaginer qu'une nouvelle classe de médicaments puisse être découverte par hasard aujourd'hui.

Pour en savoir plus

Ban, T. A. (2006) The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **8**(3), 335–344. https://doi.org/10.31887/dcns.2006.8.3/tban.

Fleming, A. (1929) On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzæ*. *British Journal of Experimental Pathology*, **10**, 226–236. Texte intégral disponible sur PMC sous https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048009.

Hofmann, A. (1989) *LSD, mon enfant terrible [traduit de l'allemand par Didier Aviat]*. Gris Banal, Montpellier (FR).

Link, K. P. (1959) The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, **19**(1), 97–107. https://doi.org/10.1161/01.cir.19.1.97.

Vézina, C., Kudelski, A., et Sehgal, S. N. (1975) Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *The Journal of Antibiotics*, **28**(10), 721–726. https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.721.