

Mardi 7 janvier 1986

Histoire naturelle d'une famille de médicaments :

l'amiodarone, médicament des arythmies cardiaques

Le mardi 7 janvier, Monsieur Guy DELTOUR, docteur en pharmacie, docteur en médecine, docteur es-sciences est venu nous parler de l'histoire d'une famille de médicaments et plus particulièrement de l'amiodarone.

Le professeur Nenna a eu la gentillesse de venir nous présenter son collègue et ami.

"Il a le mérite d'avoir l'un des esprits les plus originaux dans la synthèse pharmacologique. Depuis des années, il oeuvre avec une persévérance extraordinaire dans le domaine de la fabrication des molécules ...", souligne Monsieur Nenna.

"Il a d'abord travaillé sur les hormones thyroïdiennes à la Faculté de Médecine puis au Collège de France. Il a été directeur scientifique des Laboratoires Labaz, directeur des recherches et du développement des Laboratoires Roussel-Uclaf et directeur des relations médicales internationales dans cette même société".

I.- DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT.

1.- Phases précliniques pharmacologiques.

Quelles sont les idées qui président à la naissance d'un médicament ?

- la tradition, c'est-à-dire les sources naturelles. Depuis les temps les plus reculés, l'homme a trouvé dans la nature non seulement sa nourriture, mais des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons.

Jusqu'à une période très récente, les médicaments ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes, minéral, végétal et animal.

Les médicaments d'origine végétale sont par exemple la colchicine (extrait du colchique), la morphine, etc ... Souvent la science a confirmé l'empirisme de nos ancêtres. Le mythe d'Isis en est un exemple. La malaria faisait des ravages. Les femmes du Delta du Nil urinaient sur leurs nouveaux-nés. Cette coutume a longtemps semblé incompréhensible. On s'est aperçu récemment que l'urine des femmes atteintes de la malaria contenait une substance H qui immunisait contre cette maladie.

On peut citer comme molécules d'origine animale ayant servi de médicaments, les hormones mâles, femelles, les testostérones, etc ... et d'origine minérale, le bismuth, le lithium, le calcium, etc ...

- l'analogie structurale. Après avoir constaté l'activité du produit à partir de la tradition, on le teste sur des modèles animaux. Puis on l'extrait, le purifie pour obtenir la molécule, c'est-à-dire une entité chimique pure donc non entachée d'impuretés auxquelles on pourrait attribuer l'activité observée.
- les essais préliminaires. Action de la molécule. La molécule est essayée sur des modèles animaux complets ou partiels. Un modèle partiel est un organe isolé, un tissu, une cellule ou encore une fraction sub-cellulaire que l'on isole in vitro dans un milieu artificiel. Cependant ces modèles sont obligatoirement approximatifs.

A partir de ces essais, on déduit un certain profil pharmacologique, puis on étudie l'action de la molécule, comment elle se répartit dans l'organisme selon sa voie d'administration, combien de temps elle met pour circuler dans l'organisme et rejoindre les récepteurs (entités biologiques). Il faut savoir que la molécule originale est métabolisée par l'organisme et essentiellement par le foie.

En effet, une fois que la molécule est passée par le foie, elle est transformée en métabolites, c'est-à-dire en plusieurs molécules plus ou moins actives.

Le pharmacologue détermine alors quelle est la molécule vraiment active contre la maladie que l'on désire guérir. Mais ce métabolite peut être à son tour modifié par l'organisme.

- mécanisme biologique. Tout ce mécanisme métabolique est étudié chez l'animal.

- enfin, la chance ...

2.- Toxicologie.

Les études toxicologiques se font sur l'animal. Elles sont longues et très coûteuses.

3.- Phase clinique.

Des comités d'éthique, formés par des médecins et des non-médecins, jugent du bien fondé du premier essai chez l'homme.

Phase 1 : On donne à un volontaire sain (appartenant souvent au personnel hospitalier), une dose extrêmement faible du médicament puis on regarde s'il est toléré et ce qu'il devient dans l'organisme.

Phase 2 : On observe l'activité de la molécule sur des malades prêts à répondre d'après les expériences pharmacologiques le plus favorablement au médicament. Les doses sont peu à peu augmentées. Le nombre de ces individus est faible.

Phase 3 : On compare l'effet du médicament avec celui du plus efficace existant déjà dans le même domaine. Il est interdit de donner un placebo (produit inactif) s'il existe déjà un médicament qui peut se comparer avec la nouvelle molécule.

Enfin on procède à la demande d'autorisation de mise sur le marché au Ministère de la Santé qui étudie avec soin tous les essais précliniques et cliniques déjà effectués.

Si l'autorisation est donnée, du jour au lendemain, un grand nombre d'individus vont utiliser ce médicament. Des effets secondaires non prévisibles au cours des essais vont apparaître alors.

C'est pour analyser ces effets que se développe la pharmacovigilance, c'est-à-dire l'étude statistique des effets secondaires des médicaments, qui sont en réalité d'autres effets pharmacologiques mais ceux que l'on ne recherchait pas.

II.- L'AMIODARONE.- (Médicament des arythmies cardiaques).

1.- Quelques données sur le coeur (schéma 1).

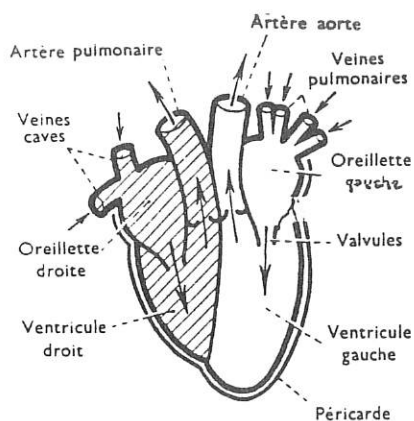


Schéma 1

Le coeur est un muscle creux qui joue le rôle d'une double pompe foulante à deux étages : les oreillettes, droite et gauche, chassent le sang dans les ventricules droit et gauche, le ventricule droit chasse le sang dans le circuit pulmonaire ou petite circulation, le ventricule gauche, dans la grande circulation.

On peut ainsi distinguer un coeur droit, qui reçoit le sang veineux de l'ensemble du corps et l'expulse dans les poumons, et un coeur gauche, où le sang oxygéné revient pour être envoyé dans tout l'organisme (schéma 2).

La propagation de la contraction du myocarde est assurée par un système particulier de fibres nerveuses, situé dans le muscle cardiaque lui-même et constitué par :

- le noeud de Keith et Flack, ou noeud sinusal, situé dans l'oreillette droite.
- le faisceau de His, ou faisceau atrio-ventriculaire, qui relie la musculature des oreillettes à celle des ventricules ; il comprend le noeud d'Aschoff-Tawara, puis le tronc du faisceau de His qui longe la cloison interventriculaire et se divise en deux branches, droite et gauche. Le coeur reçoit, en outre, des rameaux des nerfs pneumogastriques et sympathiques.

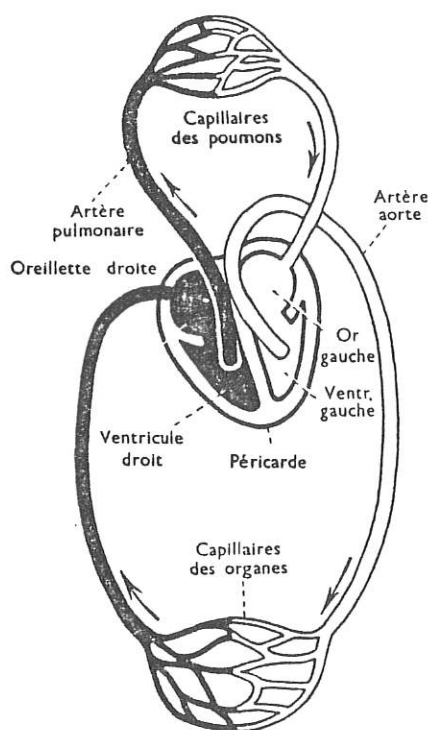


Schéma 2

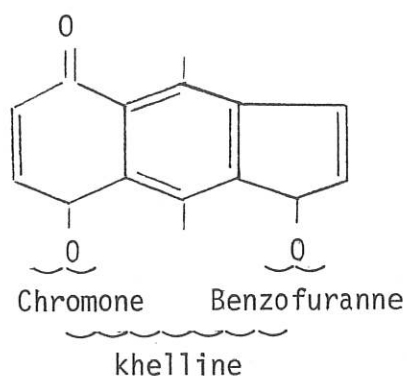
Il existe en fait un système autonome, intrinsèque, qui assure les contractions du cœur et le synchronisme auriculo-ventriculaire, et un système de commande extrinsèque, qui assure l'adaptation du travail du cœur aux besoins de l'organisme.

2.- L'amiodarone.-

L'idée de ce médicament est partie de la Khelline, alcaloïde que l'on trouve dans une plante d'Afrique du Nord appelée Ammi visnaga utilisée pendant longtemps par la médecine populaire comme anti-spasmodique.

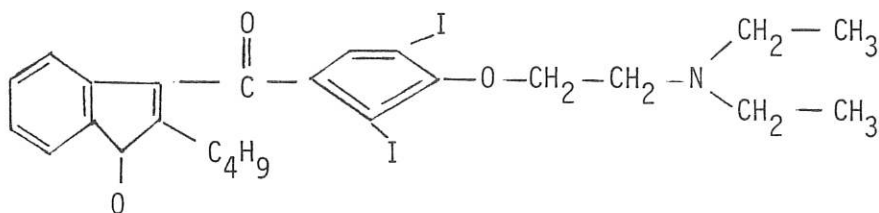
Comme c'était un produit très actif sur le cœur, l'équipe médicale du docteur Deltour a étudié l'effet de la khelline sur la circulation coronaire in vitro.

La structure chimique de la khelline est la suivante :



Ils ont d'abord travaillé sur le groupement "chromone" en observant son effet sur le coeur de lapin en perfusion. Ils n'ont alors connu que des échecs constants.

Alors ils sont passés aux dérivés des benzofurannes et y ont, après de longues études, introduit de l'iode. A partir de là, ils ont obtenu de très bons résultats. Ils ont ainsi trouvé la molécule suivante qui est l'amiodarone.



De nouvelles études ont alors suivi :

- l'étude des effets in vivo : elle a été faite sur des chiens. Ils ont regardé s'ils obtenaient bien une diminution du travail du coeur grâce à celle du débit sanguin sans porter préjudice à l'utilisation périphérique de l'oxygène.

- ils ont également regardé comment se comporte la conduction nerveuse sous l'effet de ce produit, in vitro et in vivo.

- l'étude hémodynamique s'est faite sur le coeur intact d'un chien ou sur le coeur dont on a provoqué un infarctus soit temporaire soit chronique.

- les études métaboliques : comment se passe le transport de l'oxygène ? il faut pouvoir le diriger là où le corps en a le plus besoin, c'est-à-dire dans les zones qui souffrent.

- une étude pharmacologique systématique a été entreprise pour connaître l'action de la molécule sur tous les autres systèmes.

- une étude toxicologique a suivi.

- la biodisponibilité : où va la molécule ?

A un certain moment, les chercheurs se sont aperçu qu'elle se déposait sur la cornée, mais que les dépôts disparaissaient lorsque la dose était diminuée.

- interaction pharmacologique.

Sur la membrane d'une cellule existe un potentiel d'action entre l'extérieur et l'intérieur égal à - 80 mV. Il est dû au fait qu'il y a plus de potassium à l'intérieur de la cellule et plus de sodium à l'extérieur. Lorsqu'on excite la membrane, le potassium sort et le sodium rentre formant un dipôle. L'onde de dépolarisation est très rapide. La membrane récupère très vite et est prête pour une nouvelle excitation. Mais la totalité du coeur ne se comporte pas comme un muscle homogène. Si on coupe théoriquement le coeur en tranches, on s'aperçoit que les différents niveaux, le noeud sinusal,

le noeud d'Aschoff-Tawara, le faisceau de His, les branches n'ont pas le même profil électrophysiologique. Il a donc fallu étudier l'activité du produit aussi bien sur l'un que sur l'autre niveau.

Ces mouvements ioniques de sodium et de potassium à travers la membrane sont faits dans les tissus cardiaques normaux et dans les tissus qui manquent d'oxygène. Dans ces tissus, on essaie d'augmenter la période afin que des sollicitations constantes du système moteur ne se traduisent pas par un affolement du coeur.

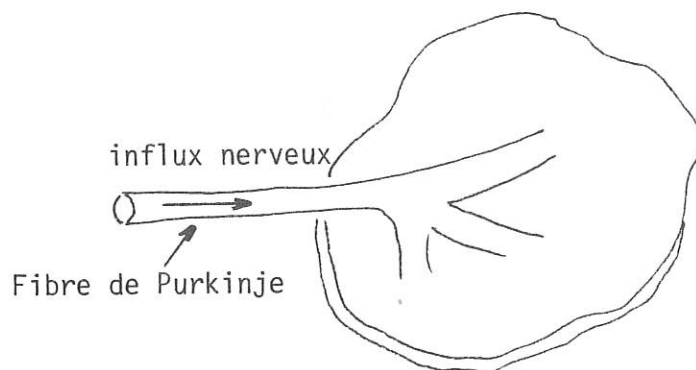


Schéma 3

Portion de muscle
ventriculaire

Le schéma 3 nous montre une fibre nerveuse aboutissant à une cellule musculaire microscopique.

Des mesures de potentiel d'excitation sont faites grâce à des électrodes au niveau du nerf et du muscle in vitro.

On excite également le coeur avec des produits comme l'isoprotérénol et l'on regarde comment l'amiodarone s'oppose à l'excitation.

Aboutissement de l'effet de l'amiodarone.

La mitochondrie est l'usine qui génère l'énergie de la cellule. Dans la mitochondrie pénètrent des éléments qui sont oxydés à l'intérieur. La mitochondrie génère une molécule appelée l'adénosine triphosphate utilisée pour tous les besoins énergétiques de la cellule (travail, reproduction, etc ...).

Il a donc fallu étudier quelle était la pénétration intramitochondriale du produit, quel était le métabolisme mitochondrial et quelle était la quantité d'énergie fabriquée par le produit.

Après toutes ces nombreuses recherches, études, expériences de longue haleine, l'amiodarone s'est avéré un très bon médicament pour le traitement d'arythmies cardiaques.

Nouvelles approches proposées pour l'étude d'une molécule.

Il faut, d'après le docteur Deltour, faire moins de tests toxicologiques in vivo, mais qu'ils soient plus significatifs, affiner les méthodes, ajouter plus de science et descendre à des niveaux subcellulaires, passer plus précocément en clinique en intensifiant le dialogue entre le clinique et le préclinique au cours du développement d'un médicament.

ANNEXE

Métabolisme : Transformations que subissent toutes les substances introduites dans l'organisme.

Métabolite : Corps intermédiaire produit au cours d'une chaîne de réactions de synthèse ou de dégradation, à l'intérieur d'un organisme vivant ou composé terminal issu de cette série de réactions.

Mitochondrie : Granule mesurant de un demi-micron à un micron et se trouvant dans le cytoplasme de la cellule. Les mitochondries sont le siège d'importantes réactions biochimiques.

Alcaloïde : Substance chimique à caractère alcalin d'origine végétale (morphine, quinine, atropine, etc ...)

Mouvements ioniques : Mouvements d'ions.

Les ions sont des atomes ou des molécules chargés électriquement par la perte ou le gain d'un ou plusieurs électrons.