

Que peut offrir l'étude du métabolisme des médicaments ?

Autor(en): **Glasson, Bernard**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **18 (1965)**

Heft 2

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-739214>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

QUE PEUT OFFRIR L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS?

PAR

Bernard GLASSON

Pour y répondre, il faut prendre conscience tout d'abord de l'évolution de la pharmacologie. A un tournant de son histoire, il n'est que justice d'évoquer brièvement comment elle parvint à devenir la base de la thérapeutique. Aujourd'hui, cette science des médicaments se dirige vers une orientation nouvelle, qui emprunte ses méthodes, non plus à la physiologie comme jusqu'ici, mais à la biochimie. Les buts qu'elle poursuit sont multiples et variés aussi bien sur le plan théorique que pratique. Nous nous proposons d'en passer en revue certains, qui sont parmi les plus importants, sans avoir la prétention de les énumérer tous. Puisqu'il s'agit d'une orientation nouvelle, les moyens pour y parvenir doivent automatiquement s'inspirer des méthodes et de l'instrumentation les plus modernes: l'équipement de tels laboratoires apparaîtra singulièrement transformé. A science nouvelle, chercheurs jeunes, des chercheurs qui seront aussi bien médecins que chimistes. Cet article qui tend à présenter une discipline nouvelle aboutit paradoxalement à exalter la coordination des branches classiques, dans cet esprit de recherche et de coopération intellectuelle, spécifique de notre Société helvétique des sciences naturelles.

1. L'ÉVOLUTION DE LA PHARMACOLOGIE

Les vénérables et pittoresques préparations de galénique empirique ayant fait leur temps, l'histoire des alcaloïdes a débuté il y a 150 ans. Le XIX^e siècle a été l'âge des plus riches conquêtes de la chimie pharmaceutique moderne. La pharmacologie s'est emparée de ces nouvelles substances naturelles pour les expérimenter systématiquement sur animaux. Au XX^e siècle, — que certains appellent l'âge d'or de la thérapeutique — l'ère de la pharmacie industrielle est ouverte. La pharmacologie (« ce discours sur les médicaments ») adopte les techniques physiologiques, après s'en être détachée. Auxiliaire de la chimie pharmaceutique et de la thérapeutique, telle est la double finalité de la Pharmacodynamie durant ces 50 dernières années. Sa vitalité se mesure à l'importance et à la rapidité de ses conquêtes. Tard venue

parmi les sciences d'application pratique, elle rencontre alors des difficultés face à l'impressionnante cohorte des nouveautés, comme les antibiotiques d'origine biologique et tant de témoins de la chimiothérapie: antipaludiques, antituberculeux, etc. Ajoutons les œstrogènes de synthèses, les antithyroïdiens venus renforcer la thérapeutique hormonale ou antihormonale, les antihistaminiques, les antiépileptiques, etc. A chaque synthèse nouvelle, elle applique ses méthodes, maintenant bien éprouvées, pour en déterminer les toxicités et l'efficacité sur les différents organes. Elle assiste donc aux triomphes de la synthèse mais doit à la fois ne pas sous-estimer l'intérêt de beaucoup de médicaments d'origine végétale, ressources souvent encore irremplaçables, ni celui de l'opothérapie et de la sérothérapie. La pharmacologie s'enrichit chaque jour de médications aux effets éprouvés et se voit contrainte de répéter constamment ses techniques de laboratoire. Si la matière se renouvelle, le laboratoire qui l'accueille continue à emprunter ses méthodes à la physiologie expérimentale. Les expériences se poursuivent sur l'animal entier, puis se complètent par des investigations non seulement sur les organes mais sur les tissus isolés.

Depuis ces dernières années, la pharmacodynamie s'oriente dans un sens biochimique. Les expériences se complètent par des recherches sur les produits de fractionnement des éléments cellulaires dont beaucoup de manifestations vitales ont certes disparu, mais au sein desquels subsistent divers enzymes, médiateurs chimiques ou métabolites sur lesquels l'action médicamenteuse peut s'exercer. On parvient de la sorte à attribuer l'effet d'un médicament à une réaction chimique entre ce médicament et tel constituant de la substance vivante, à la libération d'un médiateur, à l'activation ou à l'inhibition d'un enzyme, etc. La Pharmacodynamie change d'orientation (tout en demeurant elle-même); elle s'enrichit d'une pharmacologie biochimique qui acquiert actuellement ses lettres de noblesse: manuels, revues scientifiques, colloques européens, etc.

2. QUELQUES BUTS POURSUIVIS PAR CES RECHERCHES

En 1876 déjà, Baumann avait observé qu'après avoir administré oralement à un animal du phénol, c'était le sel potassique de l'acide phénylsulfurique qui était excrété, prouvant ainsi la capacité de l'organisme de détoxiquer la substance étrangère absorbée. C'était la naissance de ce qu'on appela par la suite, la théorie de défense chimique de l'organisme. Mais cette observation ne suffit pas à déterminer les substances transformées et moins encore le mécanisme d'action des réactions. Il a fallu attendre ces 20 dernières années pour se rendre compte que la structure et la fonction d'une substance donnée constituaient les deux colonnes, indispensables l'une à l'autre, de toute transformation métabolique. L'analyse des microstructures de nature aussi bien végétale qu'animale a fait de tels progrès grâce aux méthodes optiques et autres que le chemin de l'analyse microstructurale des actions médicamenteuses est devenu également fructueux pour la pharmacologie. La biochimie s'est toujours efforcée

d'étudier de près les conditions de la structure cellulaire parce qu'elle ne pouvait pas résoudre autrement certains problèmes fermentaires. Il faut, au préalable, déterminer la localisation de tels processus et préciser le rôle des supports des ferments comme les mitochondries. Sans un travail parallèle, nos conceptions sur les mécanismes d'action des médicaments seraient restées longtemps encore à un niveau retardé par rapport aux rapides progrès de la biophysique et de la biochimie. C'est dans cette perspective que les études métaboliques se sont emparées des techniques de l'une et de l'autre pour les appliquer au domaine des médicaments.

Grâce à elles, on parvient maintenant à situer l'action des médicaments, des hypnotiques par exemple, sur le système nerveux central en repérant des modifications métaboliques dues à des systèmes fermentatifs déterminés. A ce stade de nos connaissances, la théorie des récepteurs intervient également, c'est-à-dire le lieu extra ou intracellulaire que la drogue atteint lorsqu'il s'agit d'une action spécifique de sa part. Ce sont ces mystérieuses relations entre la constitution chimique du médicament, le point d'attaque cytomorphologique et l'action pharmacologique qui en découle qui nous intéressent aujourd'hui. Leur étude ouvre des voies nouvelles à la compréhension de ce domaine si complexe.

L'activité de ces enzymes métabolisants dans les microsomes du foie peut être influencée par l'administration de divers composés et par divers facteurs physiologiques comme l'âge, le sexe, la nutrition, etc. Il en découle que l'activité enzymatique elle-même peut, à son tour, influencer l'action des médicaments. Cette recherche, dans ce domaine, est source des progrès actuels en pharmacologie. On ne conçoit plus aujourd'hui une pharmacologie qui ne soit pas basée sur ces concepts biochimiques. Les constatations expérimentales déjà obtenues — alors que bien d'autres nous restent encore inconnues — contribuent précisément à expliquer les mécanismes réglant la durée d'action d'une drogue.

Sur le plan théorique encore, il nous serait très précieux d'expliquer un jour le mécanisme de l'accoutumance. Il nous semble que l'étude intime du métabolisme et de l'action des médicaments sur les enzymes peut aider à nous éclairer. Si on a raison d'affirmer que la tolérance acquise est imputable à une modification du chimisme cellulaire, il n'en demeure pas moins que ces termes, assez vagues pour cacher notre ignorance, doivent être dépassés. A l'appui d'expériences au niveau cellulaire, une explication chiffrée de ce mécanisme peut être trouvée. Nos propres expériences nous permettent d'espérer parvenir à donner une illustration biochimique de cette tolérance acquise. C'est, en tout cas, à ce niveau microsomique, par la mise en évidence de certains catabolites, que nous pourrions expliquer les variations d'action thérapeutique.

Si ces notions et ces découvertes enrichissent nos cours, et permettent petit à petit de répondre aux points d'interrogation que nos élèves nous posent avec raison, ce même élève devenu médecin ou pharmacien s'en préoccupera-t-il autant ? Il y sera amené lorsqu'il devra prescrire tel ou tel médicament. Jusqu'ici, il se posait des ques-

tions sur le sort pharmacodynamique de la substance pour s'assurer de son efficacité sur tel ou tel organe. Demain, il devra tenir compte, davantage que dans le passé, de sa toxicité. Après les événements douloureux du Thalidomide, les fabricants et les pharmacologues se sont posés, eux aussi, des questions. Tout en sachant que jamais un nouveau médicament ne pourra se tester sur toutes les espèces animales, dans toutes les conditions physiologiques et pathologiques imaginables, ils sont conscients cependant de la nécessité d'approfondir les examens de recherche de toxicité. L'OMS établit présentement ces tests indispensables, afin que les pharmacologues du monde entier puissent les appliquer à toute nouvelle synthèse, avant même de les confier à l'expérimentation clinique. Parmi eux, la recherche du métabolisme biochimique se révèle indispensable. Les pays, soucieux de n'introduire qu'un produit aussi peu toxique que possible sur leur marché, vont devoir inscrire ces analyses métaboliques dans le faisceau de leurs exigences.

Une autre conséquence pratique de ces recherches métaboliques conduit à la découverte d'agents thérapeutiques nouveaux. Il suffit de rappeler la démonstration de Tréfouel qui prouva la transformation du rubiazol en sulfamide dans l'organisme — ouvrant ainsi la voie au développement de ces sulfamides comme antibiotiques — ou de se souvenir que la notion d'antimétabolites en tant qu'agents thérapeutiques est née de l'étude des interactions structurelles. Chaque nouvel enzyme et chaque nouvelle voie métabolique sont potentiellement capables de mener vers un progrès de la thérapeutique. Le pharmacologue biochimiste y parvient par l'observation des étapes cliniques et par la formation des substances spécifiques pour les tissus et pour chaque organe. Les étapes cliniques dans le métabolisme des parasites, le mécanisme spécifique de transport des métabolites dans différentes cellules, les mécanismes de stockage et de libération des hormones, les processus d'inactivation des agents physiologiques actifs sont autant de domaines pouvant amener à des effets pharmacologiques intéressants, voire même à manifester une activité thérapeutique appréciable.

Si le rapport action physiologique/constitution chimique n'est étroit que dans des séries chimiques très homogènes, il est surprenant de constater que des médicaments de formules très différentes exercent des actions sensiblement identiques, comme c'est le cas dans la série des tranquillisants. Le chimiste, se basant sur sa connaissance des éléments formateurs: noyau, fonctions diverses d'une substance de base, s'ingénie à les supprimer, à les déplacer ou à les remplacer. Pour toute molécule nouvellement déterminée, une espèce de chirurgie chimique suivra sa découverte où les ablations vont précéder les greffes. Il ouvrira des cycles et formera des cycles potentiels. Ce mode de travail, né de notre connaissance du sort biochimique des groupes ou des substances de base, constitue ce qu'on appelle les synthèses dirigées, qui ont donné et donneront à l'avenir des résultats éclatants.

3. COMMENT ET AVEC QUI POURSUIVRE CES RECHERCHES ?

Ces progrès, jalonnés de difficultés nombreuses, ne se réalisent que grâce à des méthodes expérimentales nouvelles. Toutes les questions qui conduisent à la connaissance du sort métabolique d'une substance médicamenteuse — absorption, transport, localisation, voie d'excrétion, élimination globale, nature des catabolites — peuvent être résolues grâce essentiellement à la méthode des radioéléments et aux diverses chromatographies. Les traceurs radioactifs viennent, dans une certaine mesure, suppléer les méthodes de la chimie analytique classique, non seulement par leur sensibilité mais parce qu'ils permettent de suivre les modifications éventuelles des produits organiques marqués. Ces techniques sont délicates à manier; l'appareillage est coûteux et la lecture des résultats bien souvent trompeuse. Plus les manipulations physiques sont complexes, plus celui qui est appelé à les faire devra vérifier ses données expérimentales et ne tirer ses conclusions qu'avec circonspection.

Les difficultés commencent à la synthèse même de ces substances marquées. Seuls, aujourd'hui, des laboratoires aussi parfaitement équipés que Saclay, par exemple, peuvent prétendre y parvenir dans des délais raisonnables. Reconnaissons cependant que la liste des produits disponibles s'allonge chaque jour. Mais lorsqu'on veut disposer d'une substance donnée, stable, et à l'activité spécifique élevée, chaque chercheur sera amené à la synthétiser lui-même. Dans ce cas, ni l'argent ni le temps ne devront compter ! Une fois ces substances marquées introduites dans l'organisme, leur sort métabolique observé, il s'agit encore d'identifier les catabolites repérés. Pour y parvenir, le pharmacologue biochimiste aura recours aux techniques physiques classiques telles que l'analyse infra-rouge, le spectre UV et à toute tentative de sublimation du produit obtenu. La radioautographie — pour toute étude localisée au cerveau, par exemple — a fait faire de grands progrès, ces dernières années, à l'étude de la localisation des médicaments, à ce niveau, entraînant automatiquement des progrès rapides en neuropharmacologie. On ne saurait cependant traiter les liquides biologiques ou les organes contenant des substances radioactives sans utiliser les méthodes de chromatographie, que ce soit sur papier ou sur plaques. La séparation des produits du catabolisme s'effectue par ce moyen. Quand on songe que les quantités à déterminer sont de l'ordre de 1 à 2 γ et que les rayons bêta, mous, sont partiellement absorbés par le papier du chromatogramme, on peut apprécier la sensibilité de ces méthodes et la difficulté de les pratiquer. Elles ont permis de prouver que l'activité pharmacodynamique était liée à la fixation d'un médicament sur un récepteur spécifique de même que la relation entre la localisation spécifique et l'action d'un curarisant et d'un ganglioplégique. Bien des problèmes du même ordre restent posés : nous serons heureux lorsque nous serons à même, grâce à de telles méthodes, chaque jour plus précises, à rendre visibles les récepteurs de l'adrénaline, de la sérotonine dont on invoque le blocage, ou la destruction.

L'intérêt de l'étude du métabolisme des médicaments réside dans la diversité des sciences auxquelles elle fait appel. Il ne suffit plus aujourd'hui d'être médecin, ou chimiste ou pharmacien pour les mener à bien. Le chercheur qui s'y voue devra développer ses connaissances aussi bien physiques que chimiques s'il veut être capable de manier un scintillateur ou de déterminer l'activité d'une substance radioactive. Seuls les jeunes chercheurs ayant conduit leurs études en conséquence pourront — il nous faut l'avouer — maîtriser ces recherches complexes. Les patrons eux-mêmes sont vite dépassés ! Ils doivent faire appel à la collaboration de leurs plus jeunes et plus compétents éléments s'ils veulent pouvoir se tenir au courant des appareillages constamment perfectionnés, aussi bien que des résultats expérimentaux qu'il permettent d'obtenir. La pharmacologie de demain ne se contentera même plus de cette biochimie dont nous venons d'évoquer l'apport déterminant, mais devra faire appel à l'histologie surtout, puisque nous parvenons aux recherches à l'échelle cellulaire. Nous pensons que c'est cette histologie qui dictera, sur le plan expérimental, les lignes de force des recherches pharmacologiques de l'avenir. A l'heure de la spécialisation à outrance, une discipline qui fait le pont entre la chimie pure et la thérapeutique, en passant par plusieurs autres sciences, favorise cet esprit de synthèse qui doit caractériser tout chercheur.

*Laboratoire du Métabolisme des Médicaments
de l'Université de Genève.*
