



Histoire – Bonus (2)

1 – Médicaments & Maladie

1- Médicaments de la douleur :

Opium :

- ◆ Déjà utilisés par les égyptiens antiques.
- ◆ Utilisation codifiée par **Théophraste** au III^{ème} siècle av. J.V dans son ouvrage « *Historia Plantarum* ».
- ◆ Utilisé par les médecins arabes du IX et X^{ème} siècles pour ses propriétés antidiarrhéiques.
- ◆ Usage familiarisé en Occident par **Paracelse** sous la forme d'une teinture safranée, le **Laudanum**, utilisé jusqu'au XX^{ème} siècle.

En **1803**, **F. Sertürner** est le premier à avoir isolé la substance active dans l'Opium, le **Morphium**. Nom transformé en **Morphine** (1817) par **Gay-Lussac** qui voulait avec le suffixe -ine uniformiser la dénomination des substances alcaloïdes issues des plantes.

La recherche de nouveaux composés antitussifs à partir de la Morphine, dont les **effets dépresseurs respiratoires** furent rapidement connus, conduisit à l'hémi-synthèse de la **Diacétylmorphine**, qualifiée de « médicament héroïque » → naissance de l'héroïne, commercialisée en 1898 comme médicament de la toux, mais dont le haut potentiel toxicomanogène fit que son usage illicite pris le pas sur son usage thérapeutique. Cette dérive constitua un handicap pour l'évaluation sereine des opioïdes. Leur usage ne redevient en vogue qu'en 1970 sous l'impulsion de la création de centres de soins palliatifs.

Salicine :

- ◆ Proposée pour le **traitement des douleurs rhumatismales** par l'écosais **Thomas McLagan**.
- ◆ De la Salicine naquit l'Acide Acétylsalicylique commercialisé par la société **Bayer**. C'est sa fabrication industrielle qui fit la popularité de l'Aspirine en dépit de son risque médicamenteux.

- ◆ D'autres composés furent mis au point comme la Phénylbutazone (**Butazolidine®**) ou l'Oxyphénylbutazone (**Tanderil®**). Ils furent néanmoins retirés du marché au milieu des années 1980 en raison de leurs **risques hémorragiques et cardiaques**.

Même si la classe des Pyrazolés s'est révélée dangereuse, c'est à partir de produit dérivés que **Von Mering** synthétisa le **Paracétamol**, qui est devenu, aujourd'hui, l'antalgique de première intention.

Corticoïdes :

- ◆ **Médicaments anti-inflammatoires aux propriétés antalgiques**.
- ◆ Découverts avec la **Desoxycorticostérone** isolée par **Reichstein**.
- ◆ Travaux sur les stéroïdes poursuivis par **Kendall** qui isola la 11-Déhydrocorticostérone et la **Cortisone** initialement évaluée dans le traitement des états de stress physiologiques.
- ◆ **Hench** (*prix Nobel en 1950*) constata que les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde semblaient **soulagés de leurs douleurs grâce à la Cortisone**.

2- Psychotropes :

Chlorpromazine :

- ◆ Premier traitement pharmacologique de la **psychose** découvert au hasard, **dérivé de la Prométhazine** (**Phénergan®**).
- ◆ Commercialisée pour ses **propriétés anti-histaminiques**.
- ◆ Observation par Laborit d'effets psychiques à type de relâchement.
- ◆ Efficacité dans le traitement des psychoses (*en particulier sur les sympatômes hallucinatoires et délirants*) démontré par J. Delay et P. Deniker.

C'est en comparant le mécanisme d'action des neuroleptiques et de la **Réserpine**, utilisée dès 1954 dans le traitement des psychoses, que **Carlsson** comprit l'**importance de la Dopamine et du blocage de sa transmission** dans le traitement des Psychoses.

L'**Imipramine**, synthétisée par la firme suisse Ciba-Geigy, était un **analogue structural de la Chlorpromazine** testée comme antipsychotique. **Kuhne** constata un effet significatif sur l'état des patients dépressifs et conduisit à sa commercialisation comme anti-dépresseur en 1958.

J. Axelrod identifia le mécanisme d'action de l'Imipramine comme **inhibiteur de la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine**. Ceci permit, en 1973, à la conception de la **Fluoxétine** comme premier anti-dépresseur sélectif de la recapture de la Sérotonine.

C'est également par hasard que J. Cade mit en évidence les propriétés régulatrices de l'humeur du **Lithium**, proposé dans le traitement de l'épilepsie.

L'utilisation de la Chlorpromazine et de la Réserpine dans le traitement des psychoses est à l'origine d'une avancée thérapeutique majeure pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'administration de **L-Dopa** (*précurseur de la Dopamine*) à des malades parkinsoniens s'accompagnait d'un effet sur les symptômes moteurs qui disparaissaient en quelques dizaines de minutes.

3- Médicaments cardio-vasculaires :

Digitale pourpre :

- ◆ Utilisation remontant à l'Égypte ancienne.
- ◆ Plante surtout utilisée pour ses **propriétés diurétiques**, expliquant son utilisation en cas d'oedème des membres inférieurs.
- ◆ **Tropisme cardiaque** et **intérêt dans l'insuffisance cardiaque** affirmé par **Withering**.
- ◆ **Effet inhibiteur sur la pompe ionique transmembranaire Na⁺/K⁺ ATPase-dépendante** démontré par **Skou** (*prix Nobel en 1965*) → lien entre l'action diurétique rénale et cardiotonique des hétérosides cardiaques.

Nitrate d'Amyle :

- ◆ Isolé par **Balard** en 1844.
- ◆ Possède des **propriétés vasodilatatrice hypotensive** mises à profit par **Brunton** en 1867 pour traiter l'angine de poitrine.
- ◆ Comparé aux **effets anti-angineux** de la **Trinitrine** (*après observation de céphalées chez les ouvriers travaillant la dynamite*).

Nifédipine :

- ◆ Synthétisée en 1966 à partir de la **Khelline** (*Furanochrome d'origine naturelle présent dans la Khella*) tout comme 2 000 autres molécules.
- ◆ Possède des **propriétés anti-spasmodiques**.
- ◆ Premier **antagoniste des mouvements du calcium** au niveau des canaux calciques (*à l'origine de la contraction cardiaque*).

Quinidine :

- ◆ Identification des **propriétés anti-arythmiques** par hasard → **première classe d'anti-arythmiques**.
- ◆ Utilisation proposée par Wenckebach pour soulager les arythmie.

Amiodarone :

- ◆ Produit hybride de la Benzodiarone (anti-angineux) et de la Lidocaïne (référence).

La mise en évidence du rôle des Amines Sympathiques dans la vasoconstriction artérielle, en particulier la **Noradrénaline** et l'**Angiotensine II**, a conduit à la naissance de **2 classes majeures d'anti-hypertenseurs** :

- ◆ Béta-bloquants :
 - ✓ **Pronétholol** (*Alderlin®*) = premier Béta-bloquant (1962).
 - ✓ **Propranolol** = 2ème Béta-bloquant découvert, véritable point de départ de la cardio-pharmacologie moderne, anti-angineux et anti-hypertenseur, commercialisé en 1965 pour le traitement de l'angine de poitrine (*puis pour celui de l'hypertension artérielle et enfin de la migraine*).
- ◆ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IEC) :
 - ✓ **Captopril** = premier IEC synthétisé en 1967, premier médicament conçu par l'analyse informatisée de la relation structure-activité.

Différents agents capables de modifier la coagulation :

- ◆ **Hidurine** : issue de la sangsue.
- ◆ **Héparine** : extraite du foie de bovin en 1916 par MacLean.
- ◆ **Streptokinase** : agent fibrinolytique.
- ◆ **Coumarine** : premier anti-coagulant agissant comme inhibiteur de la vitamine K.
- ◆ **Rodenticide** (*mort-aux-rats*) : issue de la transformation de la coumarine en dicoumarol.

4- Médicaments de l'immunité et du cancer :

La **chirurgie d'exérèse** puis l'apparition de la **radiothérapie** à la suite de la découverte des rayons X par Röntgen (1895) ont permis d'engager une **approche thérapeutique efficace**.

William Coley : premiers essais d'**immunothérapie antitumorale** en 1891.

1942 : première utilisation d'une **moutarde azotée** comme **médicament anti-cancéreux** (*effondrement de la numération de globules blancs et disparition du tissu lymphoïde*).

Méchlorétamine : utilisée dans la **maladie de Hodgkin**, commercialisée sous le nom de Caryolysine® en 1994.

La découverte du rôle des **acides nucléiques** dans le phénomène de division et de développement cellulaire, grâce à la découverte de la double hélice d'ADN (1953), permit de comprendre le **mécanisme d'action de ces premiers agents anti-cancéreux** → **alkylation des bases de l'ADN**. De nombreuses molécules alkylantes furent dont synthétisées à partir des dérivés des moutardes azotées (*Cyclophosphamide, Chlorambucil, Melphalan*).

1947 : utilisation de **dérivés de l'acide folique** (*jouant le rôle de leurres dans la synthèse de l'ADN*) dans les médicaments anti-cancéreux → Méthotrexane, 6-Mercaptopurine.

Anti-mitotiques : Aracytine (*extraite d'une éponge de mer*), Vinblastine (*isolée en 1958 de la pervence de Madagascar*).

Paclitaxel : **effet anti-tumoral** démontré en 1977, aboutit en 1990 à son AMM.

C'est le **développement de la greffe d'organes** qui a conduit à chercher des **traitements immunomodulateurs**, et plus particulièrement immunosuppresseurs. Lors des premières greffes, les approches immunosuppressives utilisant la **Corticothérapie**, l'**Azathioprine** et les **radiations corporelles** étaient réalisées pour prévenir le rejet de greffe.

Ciclosporine : **immunomodulateur** extrait en 1970 d'un champignon primitif par JF. Borel (*Laboratoire Sandoz*), aucune toxicité pour la moelle osseuse, **utilisé dans les maladies auto-immunes**.

2 – Histoire récente, prédiction d'un futur

1- Médicaments issus des biotechnologies :

Grâce à la **biologie moléculaire**, plusieurs scientifiques produits de nouveaux **médicaments de nature peptidique/protéique**.

Dans nombres de maladies, c'est la **carence en production d'une protéine** qui explique la pathologie → recours à de extraits d'animaux ou humains, mais qui ont tous des défauts majeurs :

- ◆ Risques d'immunogénicité.
- ◆ Effets indésirables dramatiques,
- ◆ Quantités insuffisantes pour répondre à l'ensemble des besoins.

Biotechnologies : permettent de **créer des protéines copies des peptides naturels ou modifiés** → intégration d'un fragment d'ADN dit "recombinant" dans une cellule esclave (*de type E.Coli ou CHO*) où l'intégration de l'ADN amènera cette cellule à produire de manière indéfinie la protéine d'intérêt. Mais le **coût de ces médicaments reste très élevé** (*gros incubateurs, objets de surveillance et contrôles de qualité drastiques*). En revanche les **quantités produites sont potentiellement illimitées** et donc très rapidement on a pu produire de nouveaux médicaments :

- ◆ **EPO** = permet d'éviter les transfusions sanguines chez les insuffisants rénaux et les patients fragilisés.
- ◆ **Insuline** = maintenant de séquence strictement humaine.

Interférons : découverts par Isaacs et Lindermann en 1957, possèdent des **activités antivirales, antitumorales et immunomodulatrices** → utilisés dans certains cancers et maladies auto-immunes.

Anticorps monoclonaux : inventés par G.Köhler et C. Milstein (*Prix Nobel 1984*). Puissants **médicaments bloquants**, atténuation forte du risque de rejet aigu précoce. Mais **choc allergique en cas de renouvellement** → Recourir aux séquences d'ADN complémentaires où le fragment FC humanisé comporte un **maximum de séquence consensus de nature humaine** pour être le moins immunogène possible → suffixe signifiant leur nature hybride (*-ximab, -zumab*). Fort coûteux.

- ◆ **Transtuzumab** : contrôle l'évolution des cancers.
- ◆ **Cétuximab** : contrôle la croissance tumorale en bloquant un récepteur.
- ◆ **Bévacizumab** : anticorps anti-VEGF privant les cancers agressifs de néovaisseaux, nombreux effets indésirables, mais permet des rémissions dans des situations désespérées et n'altèrent pas l'état général.
- ◆ **Ipilimumab** : rémissions des mélanomes avancés (*mort des cellules tumorales*), agit indirectement en activant la réponse immunitaire.

Le marché de monoclonaux et des autres médicaments de biotechnologie continue de croître très vite. Ainsi on commence à voir se développer des petites

molécules chimiques, médicaments équivalents des génériques → les **biosimilaires**. Les médicaments de biotechnologies sont sous **haute surveillance** → phase I des essais cliniques plus encadrées.

2- Thérapies ciblées (médicaments chimiques) :

Molécules qui vont être triées à haut débit puis de manière sélective. Présentent des qualités de **liaison à forte affinité** et une **capacité de blocage sélectif d'une voie de signalisation** qui est modifiée dans une lignée de cellules cancéreuses.

Imatib : première molécule sélectionnée, **bloque une voie de transduction**. Néorécepteur lié à une recombinaison génétique spontanée. Peu d'effets indésirables, rémissions de très longue durée.

Vémurafénib : **inhibiteur de la voie B-Raf stimulatrice de la mitose**, permet d'obtenir des rémissions prolongées de mélanomes métastasés.

Les médicaments des cancers et de l'immunologie ont bénéficié de l'**essor de la biologie moléculaire** et d'efforts d'innovation considérables des plus grandes firmes pharmaceutiques. Ces "start-up", une fois leurs brevets obtenus, sont rattrapées par les géants qui les absorbent ou rachètent les brevets.