

Des médicaments et des hommes

R. Agnès Jacquesy



© aldan - Fotolia.com.

Le médicament, qu'est-ce que c'est ? Depuis des siècles, voire des millénaires, c'est un produit plus ou moins magique qui rendra la santé au malheureux qui l'a perdue : souvent une plante, magique bien sûr, un minéral (le Moyen Âge a été un fervent partisan de la vertu des pierres précieuses, de l'or et de nombreux minerais), mais aussi des potions variées, des élixirs, contenant de l'urine, des excréments divers, des extraits de crapauds, des toiles d'araignées, et quelques autres emplâtres.

De nombreux grimoires, puis des livres de conseils aux riches ou aux pauvres, ont popularisé cette médecine pragmatique qui pouvait également faire appel aux prières, aux exorcismes et autres approches « psycho-quelque chose ».

Malgré des effets secondaires fréquents, souvent indésirables et parfois mortels, cette pharmacopée a joui d'une confiance aveugle dans les populations du monde entier. Confiance davantage liée peut-être à l'espoir qu'on mettait en elle plutôt qu'à son efficacité intrinsèque, ce qu'on appelle désormais « effet de contexte », autrefois dénommé effet placebo. En n'oubliant pas les effets de mode, comme la consommation de suppléments alimentaires riches en ceci ou cela, les régimes machin ou truc... La lecture de l'excellent ouvrage de Georges Vigarello, *Histoire des pratiques de santé. Le sain et le malsain depuis le Moyen Âge** est vivement recommandée.

La notion de médicament est précisément définie en France par l'article L5111-1 du Code de la santé publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique

ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

Depuis la fin du XIX^e siècle, les progrès de la chimie, dans toutes ses déclinaisons – synthèse, chimie physique, analytique, biochimie et biophysique... –, ont renouvelé cette confiance en lui assurant une base scientifique propre à rassurer le consommateur de médicaments. Il peut être, comme il le fut toujours, soit un malade véritable, soit une personne en recherche de mieux-être, ou même d'une nouvelle vigueur. On a même cru pouvoir construire *a priori* la molécule qui traiterait spécifiquement de telle ou telle maladie : une forme d'arrogance prométhéenne que la complexité des interactions biologiques (et de fait chimiques) à l'intérieur du corps vivant s'est chargée de décourager.

Depuis quelques décennies, ce complexe de Prométhée à la sauce Gaston Bachelard a fait place, grâce aux médias et à quelques autoproclamés « lanceurs d'alerte », à une méfiance systématique vis-à-vis de tout ce qui incarne « le progrès ». Cette tentation sournoise de punir l'Homme pour sauver la Terre (selon Pascal Bruckner) génère et alimente le divorce entre science et société, alors que personne n'est prêt à se priver aussi bien de téléphone portable que de voiture ou autres « facilités ». Elle impacte particulièrement la chimie dans sa dimension applications industrielles vis-à-vis desquelles la suspicion est systématique : pour faire de l'argent, « on » (essentiellement les multinationales) est prêt à tout et surtout à nous empoisonner.

Il est exact que l'industrie pharmaceutique ne s'est pas toujours montrée aussi rigoureuse qu'on pouvait l'exiger. Mais certains médicaments, lorsqu'ils furent mis sur le marché, l'ont été de bonne foi et ont été retirés dès que leur dangerosité a été observée. D'autres, par contre, ont continué à être source de bénéfices pendant de trop longues années... Voici quelques exemples pour illustrer ce propos.

L'Isoméride® et autre Mediator®

La recherche d'un physique « idéal », synonyme de jeunesse, de séduction, de pouvoir (à moi, docteur Faustus !) contribue au succès, voire à l'abus de l'usage de

médicaments à propriétés anorexigènes (coupe-faim), moins contraignants que les prescriptions de bon sens comme manger léger, boire modérément et bouger... S'empêcher de manger quand on a faim serait, selon le philosophe René Girard, une maladie contagieuse du désir mimétique, d'un désir de maîtriser sa vie et son corps par le jeûne, et les anorexiques seraient les championnes de cette compétition dangereuse !

Ces médicaments agissent généralement sur les terminaisons nerveuses centrales régulant le comportement alimentaire par le biais de la sérotonine. Or, tous les anorexigènes peuvent être considérés comme des phényléthylamines substituées, chimiquement dérivées des deux amphétamines naturelles que sont l'éphédrine et l'adrénaline. Les amphétamines, de synthèse ou naturelles, sont des substances réglementées apparentées aux stupéfiants.

Quelques dizaines de spécialités pharmaceutiques, aux noms très évocateurs, ont ainsi été mises sur le marché, avec un succès commercial indéniable. Depuis 1960, lorsque des effets secondaires sévères ont commencé à être mis en évidence, entraînant l'interdiction de certaines de ces substances, on a activement recherché des composés de substitution avec l'idée de séparer les effets anorexigènes recherchés des effets stimulants du système nerveux central qui sont ceux de l'amphétamine. Des dérivés amphétaminiques possédant un groupe CF_3 en *mé*ta du cycle aromatique ont semblé prometteurs.

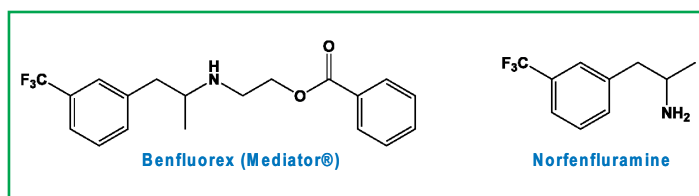
Le premier effet indésirable de ces substances fluorées a été l'émergence rapide d'une maladie rare, l'hypertension pulmonaire primitive (HTAP), qui régressait ou même disparaissait lors de l'arrêt de la prise du médicament. Des cas isolés furent déclarés en Europe et aux États-Unis dès 1981 mettant en cause la fenfluramine (Pondéral®), mélange racémique, puis à partir de 1992, la dexfenfluramine (Isoméride® et Redux®), isomère dextrogyre du précédent, supposé moins toxique. L'effet principal des fenfluramines résulte d'une inhibition de la recapture de la sérotonine par les terminaisons nerveuses et de la stimulation des récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs centraux pour l'effet anorexigène, au niveau de l'artère pulmonaire pour la HTAP.

Un autre effet, avéré plus tardivement, est lié à un épaississement des valves aortique et mitrale. C'est au début des années 2000 que la relation fenfluramine-valvulopathie a été établie sur la base d'une étiologie médicamenteuse de type agoniste sérotoninergique. La susceptibilité individuelle est très importante, expliquant que les patients qui développent une HTAP ne montrent pas nécessairement une valvulopathie associée et réciproquement. L'Isoméride® et le Pondéral®, médicaments prescrits comme anorexigènes, ont été retirés du marché français en 1997. Ils ont été vendus dans 65 pays – le premier aura été prescrit à 7 millions de patients – entre 1985 et 1997, date à laquelle ils sont pour la première fois retirés du marché en Europe, puis aux États-Unis et au Canada.

Puisqu'il semblait difficile de continuer à miser sur les propriétés anorexigènes de ce type de composés fluorés, une autre prescription sera proposée : le Mediator® (chlorhydrate de benfluorex), qui sera commercialisé en France de 1976 à 2009 comme simple adjuvant, à la fois au traitement des hypertriglycéridémies et au régime des diabétiques en surcharge pondérale, mais jamais officiellement comme anorexique, ce qu'il était essentiellement de fait, et utilisé comme tel par de très nombreux prescripteurs. Il a été prescrit à 5 millions de patients durant cette période, alors que

les bénéfices thérapeutiques étaient déjà considérés comme peu convaincants.

De très nombreux prescripteurs ne s'y sont pas trompés puisque le Mediator®, bien que non qualifié (officiellement) d'anorexique, l'a été. De fait, le métabolite actif principal du benfluorex, comme des autres fenfluramines, est la 3-trifluorométhyl amphétamine ou norfenfluramine, l'amine de base qui a servi de modèle pour le développement des autres composés. Le benfluorex lui-même est, par exemple, complètement métabolisé et n'est pas détectable dans le plasma, contrairement à la norfenfluramine dont la demi-vie est relativement longue (20 h). Cette identité du médiateur dans les trois cas avait déjà été établie (puis oubliée ?) en 1974, bien avant la mise sur le marché du Mediator®. Curieusement d'ailleurs, les doses thérapeutiques prescrites pour chacune d'entre elles (450 mg/j pour le benfluorex, entre 30 et 60 mg/j pour les deux autres) correspondent à des concentrations plasmatiques quasi identiques de norfenfluramine, celles nécessaires pour obtenir le même effet anorexigène !



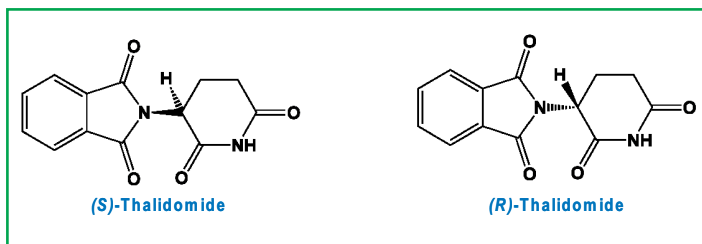
Il a fallu les avertissements de plusieurs scientifiques réclamant une pharmacovigilance renforcée et l'obstination de pharmacologues et de médecins comme le D^r Irène Frachon, pour que ces médicaments soient interdits et des actions judiciaires entreprises, notamment grâce aux « class-actions » autorisées dans les pays anglo-saxons.

La fréquence des complications (HTAP et valvulopathies) est restée limitée au regard des millions de patients traités, et encore davantage si on compte en millions de mois de traitement. Mais la gravité des effets secondaires notifiés et le rapport risque/bénéfice particulièrement élevé font plus que justifier les décisions prises.

L'Isoméride® (ou ses avatars) d'abord, puis le Mediator®, ont été des succès commerciaux remarquables. Mais pourquoi ? Parce que les « patients », qui en l'occurrence ne sont certainement pas tous des malades, font pression sur les praticiens ? Parce que les laboratoires pharmaceutiques font pression sur les prescripteurs et passent sous silence les informations « déplaisantes » ? Parce que les employeurs exigent des collaborateurs au physique convaincant, c'est-à-dire minces, alertes et donc supposés efficaces ? Parce que les médias font obligation des mêmes qualités pour être socialement acceptables ?

Le thalidomide

Cas exemplaire, qui a conduit à la mise en place dans les pays développés de législations adaptées : la directive européenne de janvier 1965 a été la première à traiter des médicaments. Les tests de toxicité chronique sur l'animal (plusieurs lignées de lapins, souris, rates, hamsters et poules) ainsi que les essais cliniques effectués sur l'homme en 1956 n'avaient montré ni toxicité particulière, ni effets secondaires. Le thalidomide fut d'abord autorisé pour toute une série de problèmes : irritabilité, trac, éjaculation précoce, etc. et même grippe et tuberculose. Considéré comme décidément sans



danger, il sera recommandé, sous divers noms déposés, tout particulièrement aux femmes enceintes dans de nombreux pays pour lutter contre les nausées matinales.

En 1960, puis 1961, des neurologues feront état de neuropathies périphériques en relation possible avec la prise de Contergan®, dont le chiffre d'affaires est divisé par 50 lorsque l'hebdomadaire *Der Spiegel* publie, en août 1961, un article sur le sujet. Mais le pire était à venir. Courant 1961, les cas observés de malformations congénitales commencent à se multiplier. En octobre 1961, Widukind Lenz fait un premier exposé lors d'un congrès de pédiatrie à Düsseldorf, suivi d'un communiqué des autorités de la région décidant de supprimer l'autorisation de vente du Contergan® à cause de risques tératogènes.

Le processus s'accélère, et la parution d'un article de *Welt am Sonntag* entraîne l'annonce, dès le lendemain, par la société Grünenthal qui le commercialise du retrait du Contergan® du marché... En décembre 1961, *The Lancet* publie une lettre intitulée « Thalidomide and congenital abnormalities » que lui a adressée William McBride, un obstétricien australien.

Malgré cette remarquable réactivité (on est loin de ce qui a été observé pour d'autres médicaments), le thalidomide mis sur le marché le 1^{er} octobre 1957 dans une cinquantaine de pays, sous une quarantaine de noms différents, entraîna des ravages considérables. Un seul comprimé pris au début de la grossesse suffisait à causer des dommages irréversibles aux embryons. Environ 15 000 fœtus ont été affectés par le thalidomide, parmi lesquels 12 000 dans 46 pays sont nés avec des défauts congénitaux (3 000 victimes pour l'Allemagne, très peu en France où le médicament n'était pas encore commercialisé, grâce soit rendue à la lenteur administrative).

On sait maintenant que le thalidomide, gravement tératogène dans sa forme D, mais dont la forme L soulage les nausées, se racémise *in vivo*. La tératogénicité semble induite par la capacité du médicament à inhiber l'angiogenèse, en interférant avec le développement des vaisseaux sanguins du fœtus, surtout en cas de prise au cours des 25 à 50 premiers jours de la grossesse, la molécule ayant un effet d'intercalation dans les molécules d'ADN. Au niveau moléculaire, le thalidomide se fixe sur une protéine, le cœbréon (CRBN) qui forme un complexe avec d'autres protéines (DDB1 et Cul4A), intervenant dans la croissance des membres, comme vient de le montrer une équipe japonaise : des animaux privés de la protéine cœbréon ne sont pas sensibles au thalidomide. Les effets tératogènes du thalidomide furent testés sur des rates gravides. Or les rongeurs ne sont pas sensibles à ce médicament, probablement parce que les processus métaboliques sont sensiblement différents entre les rongeurs et les autres mammifères.

Exemplaire le cas de la thalidomide ? Certainement. Les modèles animaux n'ont pas permis de déceler le risque et la réactivité des acteurs (corps médical, relais journalistiques, retrait par l'industriel...) a été effectivement exemplaire. Et pourtant, la violence de l'effet tératogène, toujours objet d'études, a causé des dégâts irréparables et détruit des milliers de vies.

Qu'il s'agisse d'effets positifs ou négatifs, les résultats des modèles animaux, et *a fortiori* leurs substituts *in vitro*, sont à traiter avec prudence : la physiologie et le métabolisme d'une rate gravide ne seront jamais identiques à ceux d'une femme enceinte.

D'autres cas dramatiques de médicaments ayant entraîné des malformations sur une ou même deux générations, comme le Distilbène utilisé par des millions de femmes présentant des risques réels ou potentiels d'accouchement prématuré, sont bien connus et décrits.

Doit-on en conclure que les médicaments sont plus dangereux que la maladie ? Ou plutôt que l'usage des médicaments doit être absolument réservé au traitement de pathologies ? Les risques inhérents à l'utilisation de composés, actifs par définition, sont réels, avec la possibilité d'effets secondaires dont la gravité doit être comparée et pesée au bénéfice apporté.

Enfin, il faut toujours garder en mémoire que deux phénomènes peuvent apparaître simultanément sans qu'existe une relation de cause à effet, comme l'illustre la fable de la puce. Un chercheur attrape une puce, lui arrache une patte puis lui dit « saute », et la puce saute. Le chercheur arrache une deuxième, puis une troisième patte, et à l'injonction « saute », la puce saute, mais de plus en plus difficilement. Lorsque le chercheur lui a arraché quatre puis cinq pattes, la puce se refuse à sauter. Doit-il en conclure que quand on lui arrache les pattes, la puce devient sourde ?

*Point Histoire, Éditions du Seuil, 1999.

Cet article est basé sur la rubrique « Produit du jour » proposée tout au long de l'année 2011 sur le site de la Société Chimique de France et coordonnée par Jean-Claude Bernier, Rose Agnès Jacquesy, Igor Tkatchenko et Marie-Claude Vitorge (www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/thalidomide_isomere-et-mediator).

**SAFT,
L'ÉNERGIE DE DEMAIN**

SAFT est leader mondial de la conception et de la production de batteries de haute technologie pour l'industrie. Les batteries Saft sont utilisées dans les applications de haute performance, notamment dans les infrastructures industrielles, le transport, la défense et l'espace. Le Groupe est également très bien positionné sur le marché des véhicules propres et du stockage des énergies renouvelables. Avec un effectif global de 4 000 salariés dont 2 000 en France, Saft est présent dans 18 pays.

- Le premier fabricant mondial de batteries à base de nickel pour les applications à usage industriel dans le domaine du transport aérien et ferroviaire, des applications stationnaires et de l'éclairage de sécurité.
- Le premier fabricant mondial de piles au lithium primaire pour l'industrie de l'électronique et de la défense.
- Le premier fabricant européen de batteries de haute technologie spécialisées pour la défense et l'espace et n°1 mondial de batteries lithium-ion pour les satellites commerciaux.

www.saftbatteries.com

SAFT