

L'or, un métal paré de mille vertus thérapeutiques

Claude Monneret

L'or, métal précieux, a depuis longtemps été paré de mille vertus thérapeutiques. Dès le VIII^e siècle, Geber, de son vrai nom Jâbir ibn Hayyân, premier alchimiste musulman, lui octroyait le pouvoir d'éloigner la vieillesse, lorsqu'absorbé sous forme de teinture. Un peu plus tard, Avicenne, ou Ibn Sîna, connu pour son ouvrage médical principal, *Le canon de la médecine*, lui accordait le pouvoir de dissiper la tristesse mais aussi la faiblesse de la vue. D'une façon générale, l'or, également appelé Léo, sol et rex metallorum par les alchimistes, était considéré, au même titre que l'argent, comme métal parfait, à l'opposé des fer, cuivre, plomb et étain vif argent. De là le nom de solaire dont ils gratifièrent nombre de médicaments.

Pline l'ancien écrivait dans son *Histoire naturelle* : « Puisque l'or est inaltérable et éternel, il doit pouvoir apporter des grands bienfaits au corps humain. Il suffit de rendre l'or potable pour pouvoir le prendre sous forme de potion et ainsi guérir, voire prolonger la vie. »

L'or en feuilles a été indiqué en applications sur le visage pour prévenir les cicatrices des vérolés, sur le mamelon pour éviter les gerçures et sur la saignée comme hémostatique. Les feuilles entraient également dans la composition de nombreuses poudres comme la poudre de joie et la poudre pannonique de Charas, généralement désignées comme cordiales. Ces mêmes feuilles servaient à préparer la poudre d'or qui fut expérimentée contre la syphilis [1].

Au XIII^e siècle, des alchimistes comme Michael Scot, Roger Bacon ou encore Arnould de Villeneuve préconisaient l'or potable afin de prolonger la vie. Selon eux, l'ingestion de cet or potable, un liquide obtenu en versant une huile dans une solution de chlorure d'or, était parée de mille vertus dont celle de demeurer jeune. Selon leur croyance, l'or potable était d'autant plus utile à des fins de rajeunissement qu'il avait été préparé sous les rayons du Soleil et des étoiles dont il peut capter le pouvoir merveilleux. C'est dans le même esprit que le président de la Cour des monnaies, Alexandre de la Tourette, dédia son *Bref discours des admirables vertus de l'or-potable* au roi Henri III [2].

L'une des victimes de l'absorption quotidienne d'une telle potion est, sans nul doute, Diane de Poitiers, la favorite d'Henri II. Selon Brantôme, six mois avant son décès, elle paraissait encore très jeune, comme si elle avait trente ans [3]. Décédée en 1566 à l'âge de 66 ans dans son château d'Anet après avoir été expulsée de la cour de France à la mort du roi en 1559, elle fut inhumée dans la chapelle sépulcrale du

château. Lors de la révolution, le 18 juin 1795, son sarcophage fut profané et son corps, ainsi que celui de ses deux filles mortes en bas-âge (5 et 2 ans), jeté dans une fosse creusée près de l'église. La chevelure de Diane se détacha lors du transfert du corps et les deux membres du comité révolutionnaire se partagèrent des mèches en souvenir, mais le reste de la chevelure fut conservé dans un médaillon dans le château.

En 2010, Philippe Charlier, dont la spécialité est d'établir les circonstances du décès de personnages du passé, a pu établir sans ambiguïté, grâce au taux d'or retrouvé non seulement dans cette chevelure mais également à la surface des os de son squelette exhumé, puis identifié de façon formelle, que Diane était bien décédée d'une intoxication chronique à l'or [4].

Au XVI^e siècle, on portait l'or en amulettes pour chasser la mélancolie et pour se préserver de la lèpre [5].

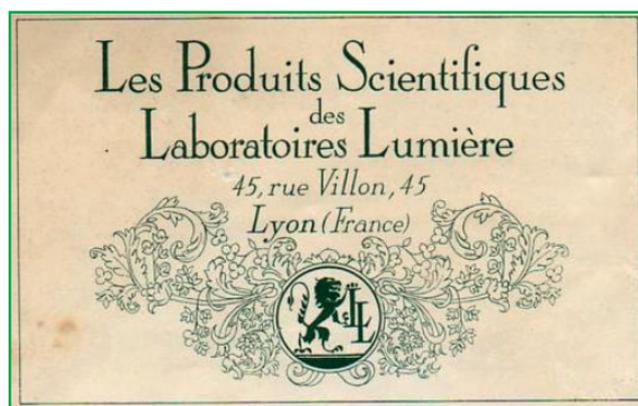
Au XIX^e siècle, le sel d'or(III), Na(AuCl₄), était utilisé pour traiter la syphilis, tandis qu'au début du XX^e, la tuberculose devient la cible des sels d'or. Ainsi les Laboratoires Lumière, créés en 1902 à Montplaisir, produisaient entre autres les sels d'or, sous forme d'ampoules injectables fabriquées majoritairement à

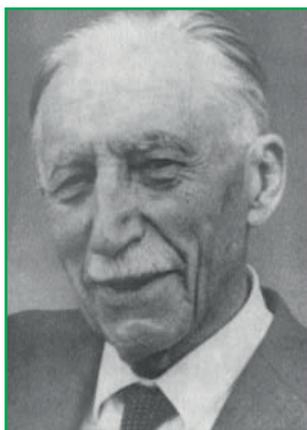
Lyon (60 % du total, 800 000 ampoules par an).

C'est en 1929 que Jacques Forestier, qui s'était déjà illustré avec le Dr Sicard en découvrant les vertus de l'huile d'œillette iodée préparée par Marcel Guerbet et Laurent Lafay, le lipiodol, comme opacifiant [6], découvrit par hasard que les sels d'or étaient efficaces vis-à-vis de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. En effet, Forestier avait faussement formulé que la polyarthrite rhumatoïde est, dans la plupart des



Diane de Poitiers, victime de l'or potable...





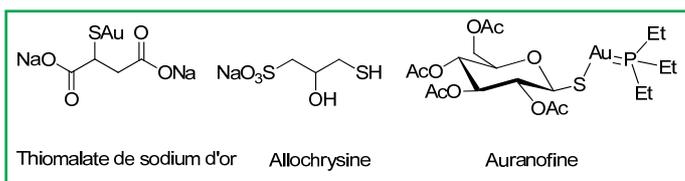
Jacques Forestier (1890-1978).

cas, due à un organisme infectieux, donc susceptible d'être traitée par les sels d'or, comme la tuberculose et la syphilis.

Ainsi, le 1^{er} mars 1929, il rapportait le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'injection intramusculaire d'un sel d'or, l'allochrysin (un aurothiopropionatesulfonate de sodium à 30 % d'or), à partir de quinze premiers malades, à la tribune de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, résultat qu'il publiait en 1932 dans *The Lancet* [7].

C'est la première fois qu'un traitement se montrait efficace pour améliorer nettement les signes et l'évolution de cette maladie particulièrement invalidante. La méthode se généralisa en Europe, plus difficilement aux États-Unis en raison des accidents cutanés et rénaux possibles.

Une seconde génération de dérivés de l'or apparue en 1975, sous forme d'un sel d'or oral, un dérivé aurothioglyucose, le thio-β-D-(glucopyranosyl)triéthylphosphine-auro-tétracétate, connu sous le nom d'auranofine et dénommé Ridauran® après approbation par la FDA (US Food and Drug Administration).



Dérivés de l'or en thérapeutique.

Les deux composés, allochrysin et auranofine, se disputèrent la vedette pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, avec quelques autres sels comme le thiomalate de sodium. Selon les conclusions de spécialistes, la plus grande efficacité des préparations injectables (thiomalate, allochrysin), associée au fait qu'elles provoquaient des effets secondaires mineurs, les fit préférer à l'auranofine, inductrice d'effets immunosuppresseurs [8].

Ces dérivés de l'or, dont l'efficacité n'apparaissait qu'après quatre à six mois et dont le principal mécanisme d'action reposait sur l'inhibition d'enzymes essentiels pour maintenir le niveau intracellulaire d'espèces oxygénées réactives, provoquant ainsi stress oxydatif et apoptose, virent leur déclin à la fin des années 1980. Jusque-là largement utilisés dans le monde, ils ont été supplantés peu à peu par le méthotrexate. Cet abandon a été renforcé par l'arrivée des anticorps monoclonaux médicaments (MabThéra®, Remicade®, Oencia®, Cimzia@...), utilisés comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, associés à d'autres médicaments plus symptomatiques.

À partir des années 1980, l'auranofine a trouvé un nouvel intérêt dans le domaine du cancer en tant qu'inhibiteur de la thiorédoxine réductase, une enzyme particulièrement indispensable à la croissance cellulaire, et souvent surexprimée dans les cancers [9-10].

Par ailleurs, c'est dans un tout autre domaine qu'est récemment réapparue l'auranofine. Lors d'un criblage de molécules inhibant *in vitro* la croissance de *Entamoeba histolytica*, des chercheurs californiens ont identifié onze molécules actives, dont l'auranofine [11-12]. Elle exerce une activité amoebicide remarquable, dix fois supérieure à celle du métronidazole, qui est le seul traitement actuel, non dénué d'effets secondaires. Rappelons que ce protozoaire intestinal est l'agent responsable de la dysenterie amibienne qui est très répandue dans les pays en voie de développement dont l'Amérique du Sud, mais aussi d'abcès amibiens du foie.

L'efficacité de l'auranofine a enfin été confirmée *in vivo* dans deux modèles animaux différents. Dans un modèle murin de colite amibienne, l'administration orale d'auranofine pendant une semaine, initiée 24 heures après l'infection, se montre plus efficace qu'un traitement par le métronidazole utilisé à la même dose. Dans un modèle d'abcès amibien du foie sur le hamster, un traitement débuté quatre jours après l'infection se montre également plus efficace que le traitement de référence, tant sur la cinétique de croissance parasitaire que sur l'inflammation délétère développée par l'hôte, ainsi que sur la sévérité des lésions hépatiques.

L'auranofine est également active contre le *Giardia intestinalis* [13], responsable d'une parasitose intestinale, la giardiose ou lambliaose, dont le taux de fréquence augmente en France, surtout chez l'enfant.

Au vu des résultats encourageants apportés par l'auranofine, en particulier vis-à-vis de l'amibiase, la FDA lui a accordé le statut de médicament orphelin.

Références

- [1] Méral F.V., de Lens A.J., *Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique*, vol. 5, 1923.
- [2] de La Tourette A., *Bref discours des admirables vertus de l'or-potable*, P. Roussin, 1575.
- [3] Brantôme, *Vie des dames illustres, françaises et étrangères*, L. Moland (ed.), Garnier Frères, 1868.
- [4] Charlier P. et al., A gold elixir of youth in the XVIth century French court, *Brit. J. Med.*, 2009, 339, p. 5311.
- [5] Androuard A., *Nouveaux éléments de pharmacie*, 5^e éd., Librairie J.-B. Baillière et fils, Paris, 1898.
- [6] Bonnemain B., *Guerbet, une aventure de plus d'un siècle au service de la santé*, Pharmathèmes, 2014.
- [7] Forestier J., The treatment of rheumatoid arthritis with gold salt injection, *The Lancet*, 1932, 220(5705), p. 441.
- [8] Kean W.F., Kean I.R.L., Clinical pharmacology of gold, *Inflammopharmacol.*, 2008, 16, p. 112.
- [9] Simon T.M. et al., Screening trial with the coordinated gold compound auranofin using mouse lymphocytic leukemia P388, *Cancer Res.*, 1981, 41, p. 94.
- [10] Park SH et al., Auranofin displays anticancer activity against ovarian cancer cells through FOXO3 activation independent of p53, *Int. J. Oncol.*, 2014, 45(4), p. 1691.
- [11] Roder C., Thomson M.J., Auranofin: repurposing an old drug for a golden new age, *Drugs in R & D*, 2015, 15(1), p. 13.
- [12] Debnath A. et al., A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target, *Nat. Med.*, 2012, 18(6), p. 956.
- [13] Teijman-Yarden N. et al., A repurposed drug, auranofin, is effective against metronidazole-resistant *Giardia lamblia*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, 57(5), p. 2029.



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et vice-président de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claude.monneret@curie.fr