

Enzymes et médicaments

L'effet de divers médicaments dépend de l'activité, variable, des enzymes P450.

Prendre deux comprimés matin, midi et soir. Les posologies des médicaments, les doses actives pour un minimum d'effets secondaires, sont établies d'abord sur l'animal, puis sur l'homme au cours des essais cliniques qui aboutissent à l'autorisation de mise sur le marché. Généralement, les molécules thérapeutiques sont oxydées, à un moment ou à un autre de la chaîne des réactions qui métabolisent le produit administré, et qui ont souvent lieu dans le foie. Grâce à cette dégradation, les substances actives, potentiellement toxiques, ne s'accumulent pas dans l'organisme. Or, la concentration des cytochromes P450, les enzymes qui assurent cette dégradation, varie notablement d'une personne à l'autre.

Les enzymes P450, les principaux agents de la biotransformation des médicaments, participent aussi au métabolisme de diverses substances exogènes, tels la caféine, les pesticides ou les substances cancérigènes, et de molécules endogènes, les hormones stéroïdes, par exemple. Plusieurs équipes, et notamment celle de Daniel Mansuy, à l'Université René Descartes, en étudient les propriétés biochimiques et pharmacologiques. Ces petites protéines abondent dans le foie et ont des propriétés oxydantes. Aujourd'hui, on a isolé plus de 500 cytochromes P450, répartis en une trentaine de familles, et capables de transformer plusieurs centaines de milliers de molécules. Chacun métabolise un petit groupe de produits de structure analogue.

Les gènes codant les P450 sont polymorphes : chez quelques personnes, certaines enzymes ne sont pas synthétisées, d'autres sont fabriquées, mais en quantité variable, d'autres encore sont présentes sous une forme inactive. Si la concentration totale de ces cytochromes P450 est quasi constante dans la population générale, les concentrations de

chacun d'eux peuvent varier de 1 à 1 000. Selon son patrimoine génétique, une personne peut ne pas disposer de la panoplie des enzymes P450 nécessaires au métabolisme «normal» des médicaments et présenter des réactions plus ou moins graves à certains traitements.

Quand un patient à qui l'on administre un médicament ne synthétise pas le cytochrome P450 qui dégrade cette molécule, cette dernière s'accumule, risquant de déclencher des effets secondaires indésirables. En outre, certains médicaments doivent d'abord subir une transformation biochimique pour devenir actif ; quand une personne est dépourvue du P450 qui assure la libération de la forme active du médicament, le traitement est sans effet aux doses recommandées. Au contraire, chez une personne dont la concentration en ce P450 est trop élevée, la biotransformation et la libération de la forme active sont rapides, de sorte que la concentration toxique de la forme active est rapidement atteinte.

De surcroît, si le patrimoine génétique de chacun influe sur la concentration en enzymes P450, cette dernière dépend également de la consommation de tabac et d'alcool, ainsi que de l'administration simultanée de plusieurs médi-

caments. Selon les cas, la synthèse et/ou l'activité des P450 est augmentée ou inhibée. Quand un premier médicament augmente la biosynthèse d'un P450, le deuxième médicament risque d'être métabolisé trop vite : cette molécule active est dégradée avant d'agir ; quand c'est un des métabolites du second médicament qui a les propriétés thérapeutiques, sa concentration augmente rapidement et le seuil de toxicité peut être atteint. Inversement, quand le premier médicament inhibe la synthèse ou l'activité d'un P450 dégradant le second médicament, la concentration sanguine de ce dernier augmente, éventuellement jusqu'au seuil de toxicité.

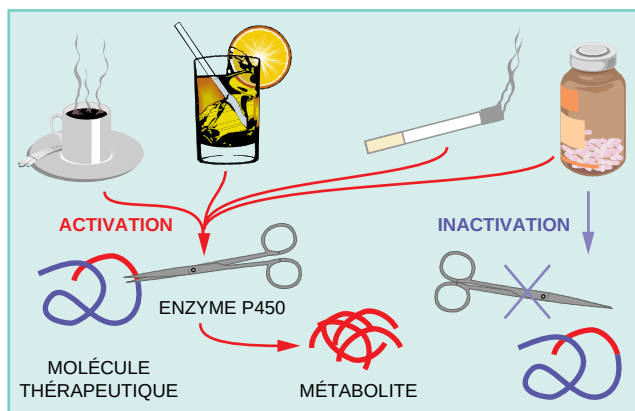
P450 ET ANTIBIOTIQUES

Ainsi, des antibiotiques de la série des macrolides, telle la troléandomycine (TAO), inhibent l'activité de certains P450, et l'on a constaté que l'administration simultanée de macrolides et de dihydroergotamine ou de ciclosporine a des effets néfastes. Un surdosage de la dihydroergotamine, administrée notamment en traitement de fond des migraines, entraîne l'apparition de fourmillements dans les doigts, puis d'engourdissement, de troubles digestifs divers et, parfois, de convulsions. On a également constaté des crises d'épilepsie avec la théophylline (principal constituant alcaloïde des feuilles de thé et stimulant du système nerveux central), et des hémorragies avec les anticoagulants, administrés en même temps que certains antibiotiques macrolides.

Si l'on constate un polymorphisme entre les individus d'une même population, les populations, prises dans leur ensemble, présentent également un polymorphisme pour certaines enzymes :

quatre pour cent des Caucasiens (les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord) sont des métaboliseurs lents de la méphénitoïne, un anticonvulsivant, tandis que la proportion atteint 20 pour cent chez les Asiatiques (chez les métaboliseurs lents, la molécule thérapeutique s'accumule et les effets secondaires néfastes s'intensifient).

Conscients des risques que présentent les variations inter-individuelles du métabolisme des médicaments, les pharmacologues ne se contentent plus, aujourd'hui, de résultats statistiques pour établir une posologie ; ils tentent de prévoir les P450 qui interviendront dans leur métabolisme. □



Le café, l'alcool, le tabac ou encore certains médicaments augmentent les quantités de P450. La molécule thérapeutique est alors trop rapidement métabolisée, et son action est fugace. Dans les cas où le métabolite est actif, ce dernier s'accumule, et sa concentration peut atteindre des valeurs toxiques. Quand les enzymes P450 sont inactivées, la molécule thérapeutique n'est pas dégradée et son excès est potentiellement dangereux.

Satellites d'astéroïdes

Les passages répétés d'astéroïdes près de la Terre forment et détruisent les astéroïdes binaires.

Sur la Terre, parmi les 28 cratères d'impacts connus pour leur diamètre supérieur à 20 kilomètres, trois sont formés par des impacts simultanés de deux astéroïdes de tailles comparables. En simulant les trajectoires d'astéroïdes en orbite près de la Terre, les astronomes américains William Bottke et Jay Melosh, montrent que des passages répétés près de la Terre brisent des astéroïdes en deux, ce qui expliquerait le nombre d'impacts doubles observés.

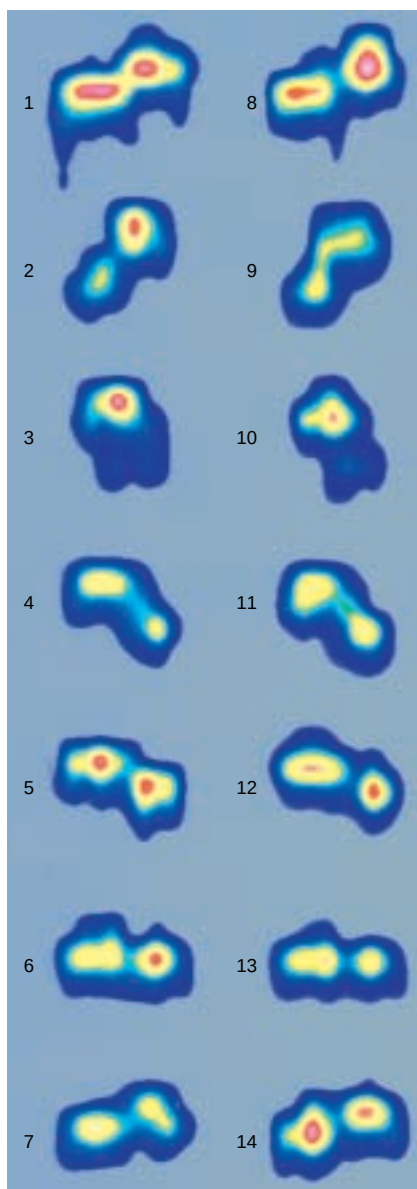
Les astronomes utilisent des techniques d'imagerie radar pour observer la structure des astéroïdes dont l'orbite approche suffisamment celle de la Terre. En 1989, les images radar de l'astéroïde Castalia révèlent sa forme allongée, avec un étranglement en son milieu : cet astéroïde pourrait être composé de deux corps en contact ou de deux corps proches orbitant l'un autour de l'autre (système binaire aux composantes serrées). En 1992, on note une structure analogue pour l'astéroïde Toutatis. Un an plus tard, lors de son survol de l'astéroïde Ida, la sonde Galileo observe la présence d'un satellite, Dactyl. Cet objet est beaucoup plus petit qu'Ida, mais il prouve l'existence de satellites d'astéroïdes.

Le couple Ida-Dactyl constitue un système binaire aux composantes bien séparées. En revanche, Toutatis n'est sans doute pas un tel système, car on distinguerait ses composantes sur les images radar. S'agit-il d'un système binaire aux composantes serrées ? De tels couples ont une période de rotation de quelques heures : s'ils tournaient plus vite, la force centrifuge l'emporterait sur la force de gravitation et le satellite serait éjecté ; s'ils tournaient moins vite, le satellite s'écraserait sur son compagnon. Comme la période de rotation de Toutatis est de l'ordre d'une semaine, il s'agit plutôt de deux corps en contact ou d'un corps unique en forme de cacahouète. Pour Castalia, la période de rotation est de quatre heures et il pourrait s'agir d'un astéroïde binaire aux composantes serrées.

Les impacts doubles sur la surface terrestre aident à déterminer la proportion d'astéroïdes binaires aux compo-

santes séparées : seuls les objets binaires avec des composantes suffisamment séparées créent ces impacts.

Comment évoluent les astéroïdes binaires ? Un astéroïde qui s'approche



Les images radar de l'astéroïde Castalia révèlent une structure formée de deux objets ; cette structure tourne sur elle-même en quatre heures environ. On suit la rotation de haut en bas, puis de gauche à droite.

de la Terre subsiste 100 millions d'années avant d'entrer en collision avec elle. Au cours de son existence, un astéroïde passe donc de nombreuses fois près de la Terre. Or, notre planète perturbe l'orbite des corps dans son voisinage par des forces de marées : pour un système binaire, les orbites de chaque composante ne subissent pas la même force gravitationnelle, car elles passent à des distances différentes de la planète. Cet effet différentiel, d'autant plus important que la distance entre l'astéroïde et la Terre est faible, modifie le mouvement relatif des composantes du système binaire. De surcroît, les forces de marées internes, dues aux forces gravitationnelles entre les composantes, modifient aussi les mouvements.

MODIFICATION D'ÉTAT

Avec Paolo Farinella, de l'Université de Pise, nous avons montré que ces phénomènes modifient rapidement les systèmes binaires aux composantes initialement séparées. En un temps bref (environ dix millions d'années) devant leur temps de vie, ces systèmes deviennent des systèmes binaires compacts ou des objets indépendants par éjection d'une de leurs composantes. Ceci expliquerait la structure « binaire-contact » d'astéroïdes comme Castalia et Toutatis. De plus, lorsqu'il y a éjection d'une composante, la période de rotation de l'astéroïde restant peut augmenter sensiblement : elle passe de quelques heures à un jour ou deux. Ce modèle d'évolution dynamique n'explique cependant pas pourquoi Toutatis possède une période si longue.

Pourquoi les astéroïdes binaires à proximité de la Terre n'ont-ils pas tous disparu ? Sans doute parce que les systèmes binaires récemment injectés sur une orbite croisant l'orbite terrestre ont été peu perturbés. Ensuite, parce que le mécanisme décrit peut aussi fonctionner en sens inverse : au lieu de faire disparaître les astéroïdes binaires, les forces de marées dues à la Terre peuvent « casser » certains astéroïdes, agrégats de corps de tailles variées. Pour un objet de quelques kilomètres de diamètre la cohésion gravitationnelle est faible. Aussi, l'effet des forces de marées différentielles sur les parties de ces astéroïdes provoque leur rupture, engendrant un astéroïde binaire. Un équilibre s'établit entre création et disparition des astéroïdes binaires. La proportion des couples d'astéroïdes dans cet état binaire, calculée par les astronomes américains, expliquerait la proportion de cratères doubles à la surface des planètes.

Bertrand CHAUVINEAU
Observatoire de la Côte d'Azur, Grasse

Le cheval, athlète abouti ?

La plus noble conquête de l'homme est fragile.

Pourquoi les athlètes humains ont-ils considérablement progressé, au cours du dernier demi-siècle, et pas les chevaux ? Le physiologiste anglais Stephen Budiansky invoque une limitation physiologique du cheval, mais cette idée est controversée.

Les observations sont incontestables : dans les 50 dernières années, le record humain du 1 500 mètres est passé de 3 minutes 50 secondes à moins de 3 minutes 28 secondes, et les marathoniens ont gagné plus de 28 minutes sur leurs 42 kilomètres. En revanche, les courses équestres de plat se courent dans les mêmes temps. S. Budiansky donne deux explications. Tout d'abord, les chevaux seraient, par nature, si bien adaptés à la course que leur entraînement serait inutile. Ainsi, dans un graphique qui indique l'intensité métabolique maximale en fonction de la taille, pour les divers mammifères, le cheval est largement en tête. Autrement dit, le cheval ne pourrait pas progresser beaucoup, parce qu'il serait déjà un super-athlète. D'autre part, les caractéristiques du galop limiteraient les performances, notamment en limitant la consommation d'oxygène.

Ces explications sont critiquables. Tout d'abord, l'amélioration des temps de course humains est due à des techniques d'entraînement de mieux en mieux adaptées, à une sélection plus efficace des sportifs et, surtout, à une amélioration du matériel : chaussures et pistes ! Cette différence expliquée, il reste à comprendre comment les performances s'améliorent, chez le cheval ou chez l'homme.

Chez l'homme, le temps de course en fond ou en demi-fond dépend de la consommation maximale d'oxygène : on peut prévoir les temps de course en mesurant cette capacité. En revanche, aucune étude du cheval n'a démontré que les performances des chevaux en compétition sont limitées par la consommation maximale d'oxygène (mesurée en laboratoire). Chez l'homme comme chez le cheval, les poumons fournissent de l'oxygène au sang, le cœur pompe le sang vers les muscles, et les muscles transforment en travail mécanique l'énergie stockée sous forme chimique. La per-

formance est au prix d'une bonne efficacité de chacune de ces transformations.

Dans les muscles, plusieurs métabolismes se déclenchent dès le début de l'exercice : après la consommation de l'énergie directement utilisable (la dissociation de la phosphocréatine en ATP), le métabolisme devient anaérobie (sans oxygène), transformant le glycogène en ATP. Toutefois, ce métabolisme, que l'entraînement n'améliore pas beaucoup, libère de l'acide lactique dans les muscles. Aussi le métabolisme aérobie prend-il le relais.

S. Budiansky suppose que le métabolisme anaérobie des chevaux ne leur permettrait de courir qu'une cinquantaine de mètres, mais cette hypothèse est fautive : les chevaux peuvent courir plusieurs centaines de mètres en utilisant leur métabolisme anaérobie, car leurs réserves de glycogène sont supérieures. Le métabolisme anaérobie reste actif tout au long d'une course ou d'un cross de concours complet.



Le cheval de course est sélectionné pour sa capacité à gagner de nombreuses courses plutôt que pour sa vitesse absolue.

Puis S. Budiansky suppose que le métabolisme aérobie est également limité, parce que les chevaux respirent exactement une fois par foulée et ne peuvent modifier ce rythme respiratoire. Il est exact que le cheval n'a pas de clavicule, et que le mouvement de ses membres antérieurs est directement lié aux muscles de sa poitrine et, de ce fait, à sa cage thoracique : quand les antérieurs se posent, au galop, l'impact transmis par les membres fait remonter les côtes, ce qui expulse l'air des poumons, en même temps que le cheval baisse la tête et le cou ; puis, quand le cheval ramène les membres sous lui, pendant le temps de suspension, il inspire jusqu'au poser des membres postérieurs. Comme la quantité d'oxygène est limitée par la fréquence de mouvement des membres, et que celle-ci est limitée, on pourrait supposer que les animaux n'auraient bientôt plus assez d'oxygène pour courir correctement.

Cette idée est insuffisante : les chevaux peuvent augmenter leur vitesse soit en augmentant la fréquence du galop, soit en allongeant leur foulée. Et l'antagonisme avec le fonctionnement respiratoire n'est pas évident : le volume ventilé et l'efficacité de l'échange gazeux à la surface des alvéoles pulmonaires sont d'autres facteurs importants de la consommation d'oxygène.

UN ATHLÈTE FRAGILE

La physiologie du galop et les effets de l'entraînement des chevaux restent trop mal connus pour que l'on puisse déterminer aujourd'hui les raisons des performances. Le métabolisme aérobie d'un animal bien entraîné lui permet de soutenir la vitesse moyenne de la course, mais, pour les accélérations, c'est le métabolisme anaérobie qui entre en jeu, car il délivre une puissance bien supérieure. Aujourd'hui les techniques d'entraînement améliorent essentiellement la capacité aérobie. Après avoir étudié un millier de trotteurs, Éric Barrey et ses collègues de la Station d'amélioration génétique, au Centre INRA de Jouy-en-Josas, ont montré que la fréquence cardiaque était moyennement corrélée aux performances, tout comme la fréquence des foulées et divers paramètres métaboliques sensibles à l'entraînement.

Enfin les éleveurs ne visent pas les records de vitesse, mais des gains (en argent) totaux des chevaux dans leur année de compétition. En effet, le cheval de course est un animal fragile des membres, et dont la carrière est brève ; son entraînement améliore ses performances, mais il conduirait, chez trop d'animaux, à des blessures qui ruineraient leur carrière. Aussi les écuries de galo-