



10th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON METAL IONS IN BIOLOGY AND MEDICINE

Du 19 mai au 22 mai 2008, s'est tenu à Bastia le 10^{ème} symposium international concernant le rôle des complexes organo-métalliques, leurs implications thérapeutiques mais également toxicologiques. Les complexes organo-métalliques ont des implications dans le domaine thérapeutique (exemple en cancérologie : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) mais également toxicologique avec des modifications environnementales dues aux pollutions atmosphériques auxquelles la Corse ne peut échapper, bien que peu industrialisée. Est-il nécessaire de rappeler qu'en mai 1986 notre région a été une des régions françaises les plus touchées par des dépôts de césium 137 et 131 suite à la catastrophe de Tchernobyl.

L'URML de Corse était partenaire de cette manifestation aux côtés d'autres organismes : Mairie de Bastia, Conseil Général de Haute Corse, CTC, faculté de Corte, INSERM. Ce congrès a pu être organisé en Corse grâce à l'implication du Dr Philippe Collery, cancérologue en Haute-Corse. Il a réuni 180 congressistes de 37 pays différents auxquels se sont joints 11 médecins libéraux de Corse dont plusieurs étaient intervenants.

A l'issue de ce congrès, l'implantation en Corse d'un Centre international de recherche sur les complexes organo-métalliques à usage thérapeutique est en cours de discussion avec les élus locaux, dont le centre de coordination serait à Bastia. Ce centre nécessitera l'implication des médecins libéraux de notre région.

Nous ne pouvons que nous féliciter de l'implication forte de médecins libéraux dans ces journées dont vous trouverez ci-dessous le compte-rendu.

Dr Frédéric LECCIA

Lors de la première session du lundi matin, l'aspect multidisciplinaire de ce congrès a été d'emblée mis en exergue car sont intervenus successivement des chimistes, des physiciens, des biologistes, des toxicologues, des pharmacologues, des pharmaciens, des médecins. L'objectif était de montrer l'intérêt de créer un réseau de recherche international permettant de couvrir tous les domaines de recherche depuis la synthèse de nouveaux complexes organo-métalliques jusqu'à la fabrication de médicaments. Le lieu de coordination peut être en Corse, avec un site web dédié à ce réseau. Il reste à officialiser et à concrétiser ce réseau, en fonction des moyens financiers qui pourront être obtenus. Le premier symposium avait été organisé à Reims, en 1990, par Philippe Collery et Théophile Théophanides (Co-Président de ce congrès de 2008, avec le Dr Ivan Maynard) et depuis cette date chaque congrès a lieu dans un pays différent tous les deux ans, mais les articles sont publiés dans un livre, indexé aux Current Contents, dont Philippe Collery est à chaque fois l'éditeur en chef, ce qui explique que le choix de la Corse comme lieu de coordination est crédible et plausible. Ce livre est publié par les éditions John Libbey Eurotext, à Paris (Gilles Cahn étant le Président Directeur Général et favorisant cette série de manifestations).

Il existe de nombreuses pathologies qui peuvent être dues à un déficit ou au contraire à un excès de métaux dits essentiels pour l'organisme, habituellement présents chez l'homme, mais dont la dysrégulation peut engendrer des maladies. L'ambivalence des métaux a fait l'objet des premières conférences du lundi après-midi, et les métaux peuvent agir comme « messagers de signalisation cellulaire ». Les métaux représentent 80% des éléments de la classification de Mendeleïeff. Ils sont actifs sous forme ionisée (les ions métalliques). Plusieurs sessions auront lieu dans les jours suivants, du mardi au vendredi pour tenter de montrer l'importance du zinc, du fer, du magnésium, du sélénium (qui n'est pas un métal), du silicium. Des marqueurs pour dépister une carence ou un excès sont encore à trouver, mais les travaux sont de plus en plus précis sur les transporteurs des métaux, et en particulier du zinc (les ZIP et les ZnT), sur leurs mécanismes d'action. Des études épidémiologiques sont encore nécessaires et il existe un manque important d'études cliniques randomisées pour montrer le rôle thérapeutique potentiel de ces métaux « essentiels » dans des pathologies bien précises, tout en identifiant les risques liés à ces traitements. La neurotoxicité du zinc est ainsi de plus en plus étudiée.

Une session avec trois conférences et une présentation sous forme de poster a permis le lundi après-midi de mettre en évidence le risque de toxicité des prothèses métalliques de la hanche, surtout du fait du cobalt et du chrome, alors que dans le domaine de la pathologie ostéo-articulaire le rôle favorable du silicium été évoqué, avec la recherche de la meilleure présentation du silicium pour en favoriser sa biodisponibilité.

Deux journées entières ont été consacrées, au rôle des ions métalliques dans la carcinogénèse et surtout à la recherche de nouveaux complexes organo-métalliques pour le traitement du cancer.

Certains métaux, comme le cadmium, l'arsenic, peuvent favoriser la survenue d'un cancer, mais au contraire être actifs pour lutter contre un cancer lorsque celui-ci est installé, diagnostiqué. L'arsenic est utilisé contre une forme particulière de leucémie. Le sélénium pourrait avoir un effet préventif contre certaines formes de cancer. Le magnésium, le zinc pourraient diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie.

Les sessions les plus prometteuses concernent le développement de nouveaux complexes organo-métalliques pour lutter contre le cancer. L'intérêt du platine n'est plus à démontrer. Grâce au platine, le rôle du ligand a été très bien mis en évidence, et actuellement trois composés à base de platine sont largement utilisés, le cisplatine, l'oxaliplatine et le carboplatine, avec des indications différentes, des comportements pharmacologiques et des toxicités différentes. Le rôle de la pharmacologie est très bien démontré aussi avec ces composés et personne n'utilise le carboplatine sans rechercher une aire sous la courbe (ASC) cible (area under the curve ou AUC). Cette aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps reflète donc à la fois le temps d'exposition des cellules au médicament et la concentration plasmatique du médicament. C'est un meilleur facteur prédictif de la toxicité que la concentration plasmatique maximale. Le développement de nouveaux complexes organo-métalliques devrait donc idéalement rechercher le meilleur index thérapeutique en déterminant la posologie selon des critères pharmacocinétiques comparés aux effets pharmacodynamiques (efficacité – toxicité).

Il existe ainsi des complexes en voie de développement, qu'il s'agisse de nouveaux composés de platine, mais aussi de gallium, de vanadium, de palladium, de rhénium, de titane. Il reste à identifier le type de cancer pour chaque métal, le meilleur ligand (parmi des carboxylates, salicylates, surfactants, ...), la meilleure forme galénique (liposomes, nanoparticules, ..), la meilleure combinaison possible avec d'autres agents thérapeutiques (cytotoxiques, thérapies ciblées, radiothérapie, ondes électromagnétiques, lasers, ..). De nombreuses études de toxicologie, de distribution cellulaire et tissulaire, de pharmacologie sont encore nécessaires pour la plupart d'entre eux et là encore l'intérêt de coopérations peut être souligné. Les études cliniques de phase I et II peuvent être réalisées sans la contribution de l'industrie pharmaceutique, mais les études de phase III ne peuvent bien sûr être entreprises qu'avec leur appui ou leur relais.

Une session a été consacrée au rôle des métaux en infectiologie. Les métaux peuvent jouer un rôle anti-infectieux, lutter contre la résistance des germes aux agents anti-infectieux. Les micro-organismes peuvent aussi servir à tester les mécanismes d'action des métaux sur différentes cibles membranaires ou cellulaires. Ils peuvent aussi servir à mettre en évidence des phénomènes de synergie ou d'antagonismes entre les métaux. Ils peuvent aussi servir à mettre en évidence des phénomènes de pollution environnementale par les métaux, comme avec les cellules végétales.

D'autres sessions ont été consacrées au mécanisme d'action des métaux au niveau biomoléculaire, en particulier sur l'ADN. Les métaux peuvent agir directement sur l'ADN, en se fixant sur lui (liaisons intra-brins, inter-brins) ou modifier sa configuration dans l'espace, ou indirectement par le biais de la synthèse de radicaux libres ou au contraire en piégeant les radicaux libres. Les métaux peuvent agir sur la production et la régulation des oncogènes. Il n'y a pas que sur l'ADN que les métaux peuvent agir, mais aussi sur les activités de nombreuses enzymes clés de la cellule, sur la membrane, la mitochondrie, le cytosquelette et des études standardisées, comparatives pourraient permettre une meilleure classification des métaux selon leurs propriétés biologiques.

Ces propriétés se répercutent évidemment au niveau cellulaire et des sessions y ont aussi été consacrées. Différents modèles cellulaires peuvent être utilisés, surtout des lignées de cellules malignes, mais aussi des cellules saines.

Les conséquences ultimes des modifications au niveau biomoléculaire et cellulaire sont les maladies observées chez l'homme, qu'il s'agisse de maladies cardiovasculaires, infectieuses, endocriniennes, neurologiques, et en fait le rôle des métaux devrait être évoqué dans toutes les pathologies, comme facteur prédominant, favorisant ou comme moyen de lutte, mais ce rôle reste encore bien méconnu. L'influence des médecins doit donc se concrétiser par des études épidémiologiques, pharmacologiques ou par de plus nombreux essais cliniques qu'actuellement afin que la tendance soit inversée et que le nombre de médecins dépasse le nombre de chercheurs fondamentalistes ou biologistes lors du prochain symposium international sur les ions métalliques en biologie et en médecine, prévu en 2010.

Nous prendrons comme exemples d'études cliniques, des études possibles sur le rôle du cadmium, présent dans la fumée de cigarette, qui peut favoriser aussi bien les maladies cardiovasculaires et surtout l'HTA que le cancer ; des études sur l'intérêt du sélénium, du magnésium et du zinc dans la prévention des effets secondaires de la chimiothérapie ; des études sur le sélénium dans les maladies de la thyroïde, des études sur le chrome dans le diabète ou encore des études épidémiologiques sur les modifications des concentrations plasmatiques des métaux dans des pathologies sélectionnées.