



Super
KIMY

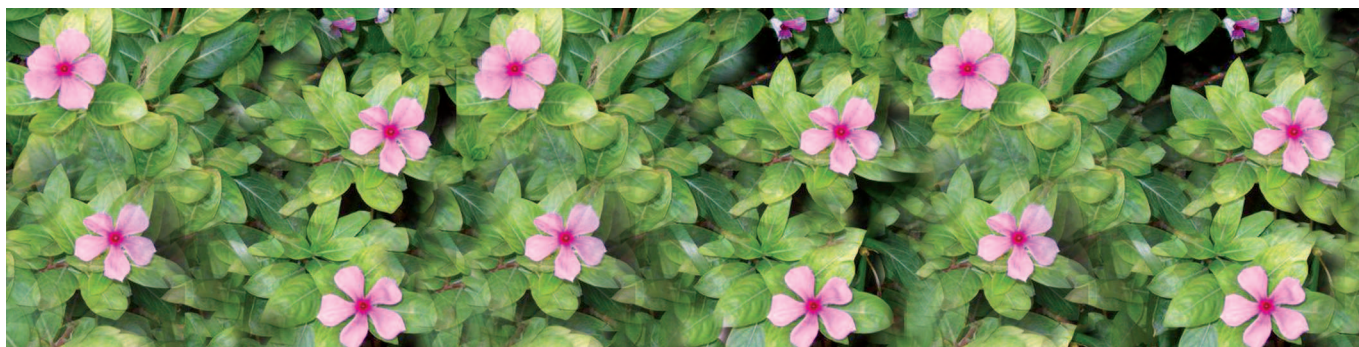
LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

De nombreuses molécules extraites de la nature, plantes ou autres organismes vivants de la terre comme de la mer, ont démontré leur grande utilité pour combattre de nombreuses maladies. En les étudiant, les chercheurs ont pu élucider les mécanismes cellulaires complexes expliquant leur activité thérapeutique. C'est ainsi qu'ils ont découvert de « nouvelles cibles thérapeutiques », à savoir des entités de notre organisme (protéines, ADN) sur lesquelles peuvent agir les médicaments pour nous soigner. Avec l'aide des chimistes, poussant plus loin leurs recherches, ils ont pu ainsi concevoir de nouvelles molécules ressemblant aux produits naturels, mais avec des propriétés thérapeutiques encore meilleures.

Cette démarche a permis de grandes avancées, si bien que 61% des nouvelles molécules chimiques proposées comme médicaments au cours de la période 1981 - 2002 sont inspirées de produits naturels (78% des anti-bactériens et 74% des anti-cancéreux); ce chiffre grimpe à 80% en 2003. Ceci illustre le fait que le chimiste est à l'écoute de la nature et sait s'en inspirer. Cette rencontre fertile entre le Chimiste et la Nature peut être racontée à travers la découverte majeure de médicaments anticancéreux, par exemple la Navelbine à partir des travaux sur la pervenche de Madagascar.

LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

La pervenche de Madagascar, *Cataranthus roseus*, fait partie de la famille des Apocynacées. Actuellement plante ornementale en Europe, elle est originaire de Madagascar, d'où elle a essaimé sur le pourtour du Pacifique. Dans la nature, c'est une plante menacée. La principale cause de son déclin est la destruction de son habitat, liée à l'agriculture sur brûlis. Elle est toutefois largement cultivée dans les régions tropicales et subtropicales.



HISTOIRE DE SON UTILISATION

Les malgaches utilisaient la pervenche pour ses propriétés « coupe faim », mais aussi curatives : vermifuge, antipaludéen et diurétique en infusion, ayant aussi la capacité de soigner les piqûres de guêpe, de désinfecter les plaies.

En médecine traditionnelle chinoise, des extraits de celle-ci ont été utilisés pour traiter de nombreuses maladies, y compris le diabète, le paludisme et la maladie de Hodgkin.



DECOUVERTE

Après des travaux canadiens en 1920, c'est en 1957 que Noble (Canada) et Svoboda (États-Unis) ont mis en évidence l'effet anti-leucémique des extraits de pervenche. En effet, ils en ont injecté des extraits à des lapins diabétiques dans l'intention de traiter leur maladie. De façon inattendue, ces animaux mouraient d'une infection grave favorisée par une diminution massive des globules blancs. Or dans les cancers, particulièrement les leucémies, on observe une très forte augmentation du nombre de globules blancs. Et un moyen de lutte est d'agir sur la prolifération de ces cellules. Il semblait donc intéressant d'étudier l'**action antitumorale** des substances issues de la pervenche. Poursuivant leurs travaux, ils ont identifié en 1958 la **vinblastine**, un alcaloïde de la pervenche, responsable de cette action. Un autre groupe de chercheurs américains a aussi isolé la vinblastine et un autre alcaloïde, la vincristine, qui ont abouti à deux médicaments dans les années 60 : Velbé® et Oncivin®, disponibles en France dans les années 70.

COMMENT TROUVER UN PRINCIPE ACTIF ?

Le principe général d'une recherche peut se résumer en trois phases : trouver, comprendre et développer.

La première étape dans la recherche d'un médicament à partir d'un produit naturel est l'extraction des différentes substances. On dit qu'on obtient un **extrait** c'est-à-dire la ou les substance(s) extraite(s) d'un corps au moyen d'une opération physique ou chimique adaptée, le plus souvent, traitement par l'eau ou un solvant ou mélange de solvants. Comme illustration de cette notion, on peut citer la préparation du thé ou du café dont les feuilles ou la poudre sont traitées par de l'eau chaude. Dans ce cas, les **extraits** contiennent, entre autres, la caféine comme **principe actif**. Un autre exemple, en parfumerie, est l'**extrait de lavande** (essence).

Le **principe actif** est la molécule qui, dans un médicament, possède un effet thérapeutique recherché. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux additifs, appelés **excipients**.

Les chercheurs ont extrait des feuilles de pervenche un grand nombre de substances, notamment la **vindoline**, la **catharantine**, la **vinblastine** et la **vincristine**.

Il faut ensuite, parmi tous ces composés, rechercher le **principe actif** par des étapes successives de purification en suivant l'activité biologique de l'**extrait** et des diverses **fractions** obtenues lors de la purification. C'est ainsi que les chercheurs ont pu déterminer que la vindoline et la catharantine ne présentaient pas d'activité antitumorale. En revanche, la **vinblastine** et la **vincristine** possèdent cette activité. Ce sont les **principes actifs**.

Un problème se pose alors :

Pour que ces composés puissent devenir des **médicaments**, il faut les obtenir en quantité suffisante. Or, la très faible concentration de ces produits dans la plante (on compte 100 mg de vinblastine pour 1 kg de feuilles sèches, soit 10 mg par kg de feuilles fraîches, et 10 fois moins pour la vincristine) va poser un problème majeur pour une commercialisation à grande échelle.

Pour résoudre ce problème, il faut synthétiser au laboratoire les deux molécules actives, la **vinblastine** et la **vincristine**, et pour cela élucider leurs structures. La détermination de ces dernières met en évidence d'une part leur complexité, d'autre part leur similitude. De plus on s'aperçoit en examinant attentivement les structures que ces molécules sont « presque » formées de l'association de deux molécules également isolées dans les extraits de pervenche : la **vindoline** et la **catharantine** (fig. 1). Or celles-ci sont en quantité très supérieure aux **principes actifs** (respectivement 1g/kg de feuilles sèches et 300 mg/kg de feuilles sèches).

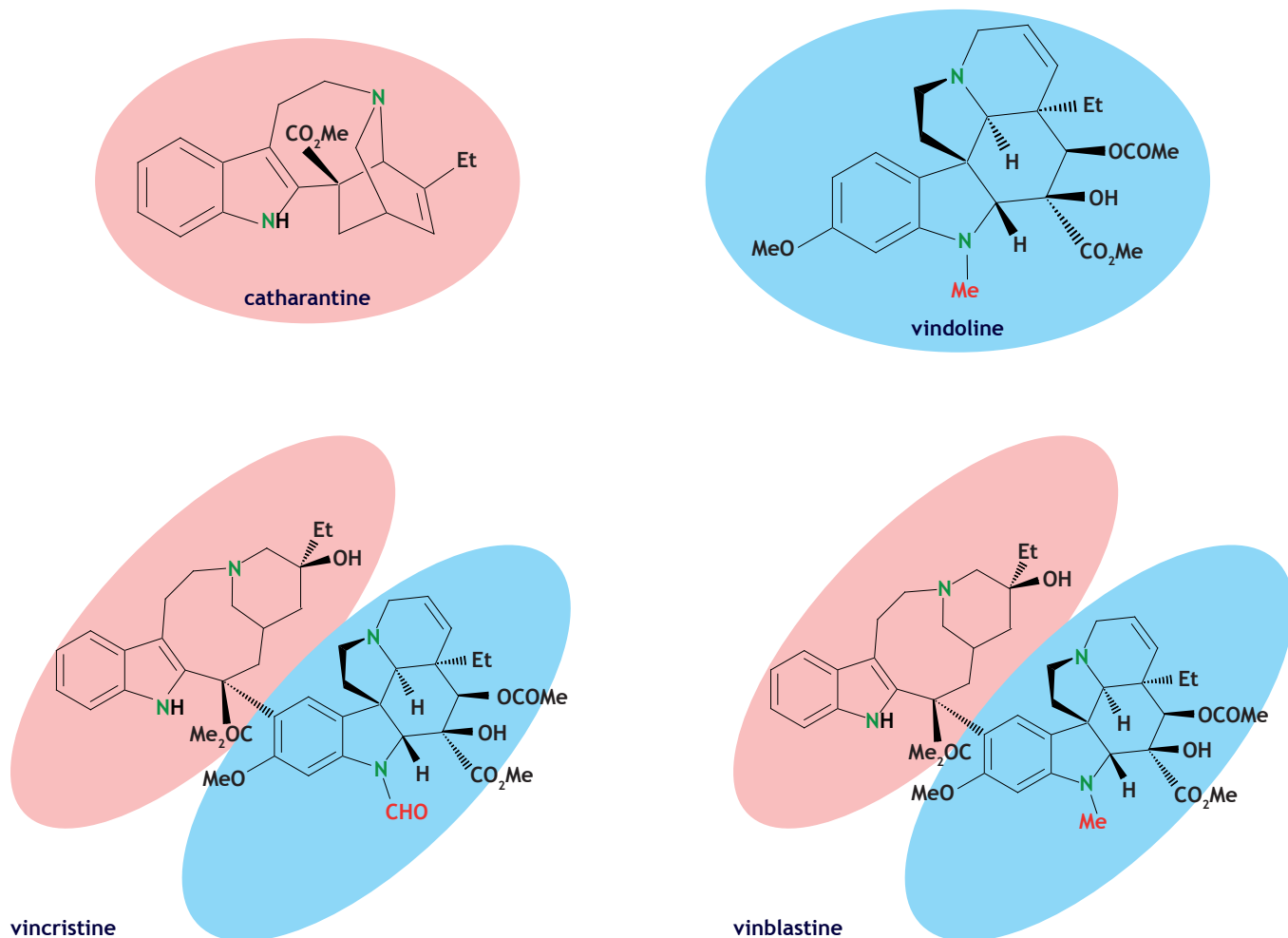


Fig. 1 - Les molécules isolées dans les extraits de pervenche

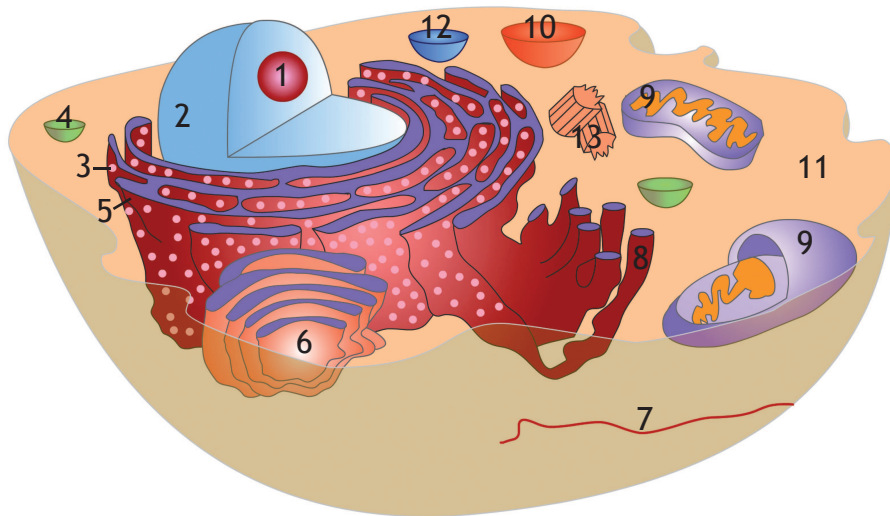
Nous avons précisé que ces composés étaient des alcaloïdes. On appelle ainsi un ensemble de molécules d'**origine naturelle**, renfermant du carbone C, de l'hydrogène H et de l'**azote N**. Leur dénomination, de l'arabe al kali (qui a donné « alcali ») et du grec eidos (forme), fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ».

À l'issue de ces découvertes, de nombreuses synthèses ont été entreprises à partir de ces deux molécules, vindoline et catharantine. Elles ont permis le développement de nouveaux médicaments.

COMMENT AGISSENT CES MEDICAMENTS ?

La division cellulaire est le mode de multiplication de toute cellule. Elle lui permet de se diviser en plusieurs cellules-filles (deux le plus souvent) (fig. 2). C'est donc un processus fondamental dans le monde vivant, puisqu'il est nécessaire à la croissance et à la reproduction de tout organisme. Chez les eucaryotes (Ils sont caractérisés principalement par des cellules qui possèdent un noyau) il y a 2 types de **division cellulaire** :

- La mitose (division d'une « cellule-mère » en deux « cellules-filles ») qui n'autorise qu'une multiplication asexuée; elle permet aussi la croissance d'un organe.
- La méiose (production de cellules sexuelles ou gamètes) qui permet la reproduction sexuée.



- 1 • Nucléole
- 2 • Noyau
- 3 • Ribosome
- 4 • Vésicule
- 5 • Réticulum endoplasmique rugueux
- 6 • Appareil de Golgi
- 7 • Microtubule
- 8 • Réticulum lisse
- 9 • Mitochondrie
- 10 • Vacuole
- 11 • Cytoplasme
- 12 • Lysosome
- 13 • Centrosome

Fig. 2 - La cellule

Mais des dérèglements des **divisions cellulaires** peuvent être à l'origine de tumeurs et de cancers. Le **cancer** est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et anémique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment, et souvent de migrer vers d'autres organes.

La cible visée dans l'organisme par la vinblastine et la vincristine est une protéine appelée **tubuline** : La tubuline est la protéine structurelle des **microtubules**, un constituant majeur du cytosquelette. Lors de la division cellulaire, les microtubules forment le fuseau mitotique, une structure nécessaire pour la bonne partition des chromosomes vers les deux cellules filles.

Elle est composée de deux sous-unités non identiques : la tubuline α et la tubuline β .

Ces molécules se polymérisent en chaînes appelées microtubules. Les processus de polymérisation et de dépolymérisation interviennent lors de la division cellulaire par la formation de fuseaux. Sous l'effet de la vinblastine, le fuseau mitotique est endommagé, les cellules ne sont plus capables de se diviser et s'engagent dans un processus de mort cellulaire. Les cellules tumorales, du fait de leur propension à se diviser, sont particulièrement sensibles à la vinblastine.

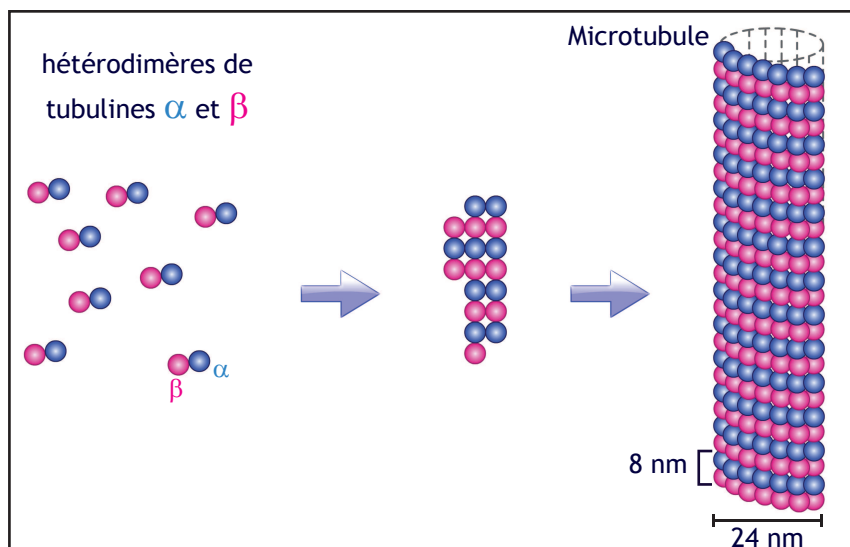


Fig. 3 - Détail du microtubule

Lors d'un cancer, en bloquant l'assemblage et le désassemblage des microtubules, on bloque le processus. Par une méthode spectroscopique, on peut repérer assez facilement une molécule qui se fixe sur la tubuline et inhibe la polymérisation. Ce test, appelé test à la tubuline, a été mis au point par l'équipe du Professeur Potier à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. Il a permis de déterminer les molécules capables d'inhiber la polymérisation de la tubuline et de développer de nouveaux médicaments comme la **Navelbine®**.

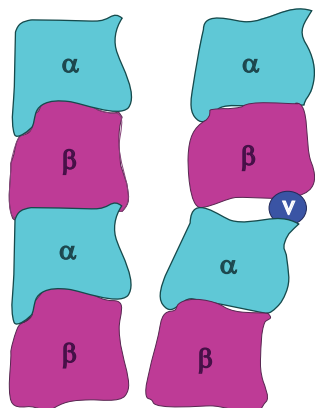


Fig. 4 - La vinblastine s'insère entre les sous-unités α et β

En s'insérant entre les sous-unités α et β de 2 molécules de tubuline différentes, la vinblastine (v) empêche la formation des microtubules.

ACTIVITE

La vinblastine est utilisée dans le traitement des cancers du poumon du sein et des **lymphomes** (les lymphomes sont des proliférations cellulaires malignes dans les organes lymphoïdes secondaires comme par exemple dans la maladie d'Hodgkin).

Le principe actif est rarement utilisé seul, mais en « cocktail » avec d'autres principes actifs. Actuellement, la chimiothérapie dite ABVD (pour les quatre substances utilisées : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, et Dacarbazine) est le traitement le plus approprié de la maladie d'Hodgkin.

Ainsi, la vincristine est utilisée principalement pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens dans un cocktail de médicaments appelé CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine (adriamycin), Oncovin (vincristine), Prednisone/Prednisolone, et pour le traitement du lymphome d'Hodgkin dans un cocktail de médicaments appelé MOPP : Méthylchloréthamine, Oncovine (vincristine), Procarbazine, Prednisone. Elle est prescrite également dans les cancers des enfants. Elle est utilisée parfois comme immunosuppresseur.

La découverte de ces deux médicaments a conduit les chercheurs à explorer la synthèse de composés analogues. Ainsi le professeur Potier et son équipe à l'ICSN ont mis au point un nouvel anticancéreux, la **Navelbine®**, mis sur le marché en 1984 par la société Pierre Fabre.

L'histoire de la vinblastine, de la pervenche de Madagascar ainsi que la découverte et la commercialisation de l'un de ses dérivés, la Navelbine, sont emblématiques des bienfaits à attendre de l'exploitation de la diversité des substances naturelles mais aussi du travail énorme que doit faire le chimiste pour passer de la molécule au médicament : pour la Navelbine® il s'est écoulé trente ans.

En effet, de la molécule au médicament les étapes sont nombreuses, les risques d'échec augmentent à mesure que l'on approche des derniers tests cliniques : à partir du **principe actif** qui constitue la découverte et pourra être breveté (durée de validité du brevet : vingt ans), il faut compter les premiers tests d'affinité, de sélectivité et de toxicité, la mise au point de la synthèse industrielle efficace et reproductible, les tests précliniques puis cliniques : il s'est ici passé au moins dix à quinze ans. L'investissement peut varier de 500 millions à 1 milliard d'euros, et la probabilité d'échec reste de 95 à 99 % !

Heureusement, pour la **Navelbine®**, la mise au point récente d'un dérivé comportant un atome de fluor, la **Fluoronavelbine®**, plus efficace que son précurseur, a permis de prolonger la protection du produit par la prise d'un nouveau brevet.