



La nature soigne

L'ébène rose

L'ébène rose, un arbre utilisé en médecine traditionnelle

Appelé Lapacho en Argentine, Pau d'arco (le bois d'arc) ou Ipe roxo au Brésil, ou encore ébène rose, *Tabebuia impetiginosa* ou *Tabebuia avellanadae* (bignoniacées) est un arbre à fleurs roses des forêts tropicales humides d'Amérique Latine. Il est utilisé traditionnellement pour combattre diverses infections (gastro-entérites, infections des voies respiratoires, infections cutanées, cystite, vaginite...). Des propriétés anti-infectieuses et analgésiques ont été confirmées par des expériences in vitro et in vivo en laboratoire. Des naphthoquinones isolées de *Tabebuia avellanadae* montrent ainsi une activité antibiotique contre des souches de *Staphylococcus aureus*. Les premières recherches sur les propriétés anti-tumorales du Lapacho ont porté sur une quinone, le lapachol, mais se sont heurtées à des problèmes de toxicité (anti-coagulant). D'autres quinones présentes dans le Pau d'arco (alpha et bêta-lapachone) sont actuellement étudiées, mais les problèmes de toxicité ne sont toujours pas résolus.

La biodiversité, source de nombreuses molécules exploitables en pharmacologie

Les plantes médicinales sont utilisées depuis les premières civilisations (utilisation d'écorce de saule dès l'Antiquité), et 80 % de la population mondiale aujourd'hui dépend au moins en partie de la médecine traditionnelle et des plantes médicinales pour le traitement des maladies. 40 à 70 % des médicaments proviennent de substances naturelles (d'origine végétale ou animale). Plus de 7 000 composés médicaux de la pharmacopée occidentale sont tirés de plantes (l'aspirine ou acide acétylsalicylique, dérivé synthétique de l'acide salicylique extrait du saule ; la morphine, analgésique extrait du pavot *Papaver somniferum*). L'AZT (azidothymidine), dérivé synthétique utilisé dans le traitement du SIDA, provient d'une molécule sécrétée par une éponge des récifs coralliens des Caraïbes. Les gymnochromes, pigments bromés isolés du *Gymnocrinus richeri* (Crinoïdes) sur la ride océanique de Norfolk en Nouvelle-Calédonie, sont les premières molécules inhibant in vitro la réplication du virus de la dengue.

De la diversité des espèces aux médicaments

Deux grandes voies d'exploration pharmacologique de la biodiversité sont utilisées : l'ethnopharmacologie et le criblage systématique. **L'ethnopharmacologie** consiste à faire l'inventaire des plantes médicinales utilisées par des groupes ethniques (pharmacopées traditionnelles), évaluer scientifiquement leur activité pharmacologique et vérifier l'absence de toxicité. Deux antipaludéens majeurs (quinine et artémisinine) sont issus de plantes médicinales traditionnellement utilisées contre le paludisme

(le Quinquina, *Cinchona* sp., arbre de la cordillère andine, et l'Armoise annuelle, *Artemisia annua*, herbacée de Chine). Les travaux expérimentaux sur ces plantes médicinales peuvent aboutir à des validations d'usage (*Pogonopus tubulosus*, plante antipaludique de Bolivie) et les plantes médicinales sont utilisées comme traitement alternatif ou complémentaire dans les pays en voie de développement.

La deuxième voie de recherche nécessite une collecte systématique des espèces sur le terrain (flore très diversifiée des forêts tropicales de Guyane et de Bolivie, faune marine de Nouvelle-Calédonie) et une identification taxonomique, afin d'isoler des molécules bioactives par **criblage systématique**. C'est un programme de criblage contre le cancer qui a abouti à l'isolement du taxol, à partir des ifs (*Taxus* spp, *Taxaceae*). La recherche a évolué en fonction des avancées de la biologie qui est passée de l'échelle physiologique à l'échelle cellulaire puis moléculaire, et enfin génétique. La description du génome humain et de celui de ses principaux agents infectieux (*Plasmodium falciparum*, agent du paludisme) permet une cartographie de la fonctionnalité des gènes, qui est ensuite utilisée pour déterminer un mécanisme biochimique impliqué dans une pathologie, afin d'identifier des cibles thérapeutiques (enzymes par exemple). Les cibles sont criblées sur des bibliothèques d'extraits de substances naturelles (Centre de criblage pharmaceutique à Toulouse). Les fractions actives sont à nouveau fractionnées, jusqu'à l'obtention d'une entité active pure. Les molécules actives servent de modèles structuraux pour la synthèse de nombreux dérivés et analogues structuraux (hémisynthèse), dont l'activité biologique est ensuite testée *in vitro* (tests biochimiques robotisés) puis *in vivo*. À partir des dérivés les plus actifs est générée une nouvelle famille de composés qui sera à son tour testée (processus itératif). C'est ainsi qu'a été synthétisé un anticancéreux, la vinorelbine, à partir de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). L'optimisation de la structure chimique nécessite des allers-retours permanents entre les laboratoires de chimie et ceux de pharmacologie, et permet la synthèse de dérivés plus puissants et moins toxiques que les substances naturelles. De nombreuses étapes de validation pharmacologiques et toxicologiques aboutissent ensuite aux essais cliniques.

Impacts économiques et sociaux de l'exploitation des ressources biologiques en pharmacologie

Les substances extraites d'organismes vivants ont des utilisations variées (traditionnelles et industrielles) : pharmacologie, phytothérapie, cosmétique, parfumerie, colorants, insecticides... Les travaux de bioprospection (collecte et criblage des échantillons biologiques et collecte des connaissances des autochtones utiles à la découverte de ressources génétiques ou biochimiques) sont menés dans le respect des conventions internationales concernant l'accès à la biodiversité. La Convention sur la diversité biologique (sommet de la Terre, Rio de Janeiro, 1992) propose la reconnaissance de la souveraineté des États, sans financement adéquat, la reconnaissance des droits de propriété intellectuelle (brevets) des industries du vivant (pharmacie, cosmétique) et des droits des populations locales et indigènes sur leurs ressources et leurs savoirs, pour permettre un "partage juste et équitable" des avantages tirés des ressources génétiques. La gestion durable des milieux à forte diversité spécifique (forêts tropicales humides, récifs coralliens), situés majoritairement dans les pays en voie de développement, nécessite la prise en compte de facteurs politiques, économiques et sociaux.



1. Sur quelles parties des programmes s'appuyer ?

Aucune partie de programme ne traite explicitement de ce sujet. Peuvent néanmoins y être reliés :

en seconde : cellule, ADN et unité du vivant

en première ES : communication nerveuse - interaction entre système nerveux et substances chimiques conduisant à la notion de médicament et de drogue

à tous les niveaux, les points de programmes dans lesquels sont abordés les principes de transgénèse (génotype-phénotype).

2. Quelles problématiques aborder ?

Deux grandes catégories au moins de problématiques peuvent être abordées :

- Portant sur le mode d'action : comment expliquer qu'on puisse "soigner à partir des plantes" en particulier, ou de molécules extraites d'organismes animaux ?

Les pratiques médicinales anciennes trouvent aujourd'hui des explications dans la connaissance des modes d'action des substances actives à l'échelle de la molécule ou de la cellule. Les études prospectives (cf. texte précédent) s'appuient sur la connaissance des molécules et des mécanismes connus d'action. L'unité et la diversité du vivant sont sous-jacentes à la totalité. Ces questions relèvent des approches scientifiques accessibles par les sciences de la vie et de la Terre et la chimie.

- Portant sur les questions actuelles de prospection et d'utilisation des ressources ; elles rejoignent des questions économiques et éthiques complexes sachant que l'essentiel des ressources potentielles se trouve dans des pays du Sud, des questions légales sur la brevetabilité du vivant. Ces questions méritent d'être débattues et concernent les professeurs de géographie, d'économie, de lettres, de philosophie et de langues.

3. Quels contenus et notions mobiliser ?

Première ES à propos de communication du vivant :

- "La plupart des drogues (héroïne, nicotine, cocaïne, principe actif du cannabis...) agissent, par des mécanismes différents, sur les neurones dopaminergiques des systèmes de récompense" ;
- la notion de médicament et de drogue, ces molécules pouvant parfois avoir les deux usages.

et de façon plus générale :

- unité du vivant et parenté entre molécules ;
- diversité du vivant et évolution ;
- toutes connaissances sur les gènes, les molécules, le fonctionnement des cellules.

4. Quelles pistes de travail envisager ?

En sciences de la vie et de la Terre, aborder les propriétés médicinales des plantes à l'échelle des espèces ou des molécules peut constituer une ouverture des contenus des enseignements sur des applications de programme. **Un thème au choix en seconde** peut y participer. A partir de textes, il est possible de montrer que différentes molécules issues de différentes plantes permettent de traiter les pathologies cancéreuses, en les abordant par des mécanismes moléculaires différents. Cette diversité des molécules tirées d'une biodiversité incomplètement connue incite à discuter de la nécessité d'une recherche approfondie et d'une politique de conservation plus vigoureuse. Des expériences comme le radeau des cimes et l'expédition Santo peuvent alors être valorisées.

Abordée de façon transdisciplinaire, cette application de la biodiversité, ce témoignage de l'unité et de la diversité du vivant peut donner lieu à des **sujets de TPE**. Par exemple à propos du taxol, un puissant antimitotique : faut-il éradiquer les plantes toxiques ? En effet, responsable d'intoxication d'animaux, l'if (*Taxus*) a fait l'objet de destructions importantes faisant suite à une première vague d'utilisation importante pour fabriquer des arcs. Initialement découverte dans l'écorce d'une espèce américaine, la molécule de taxol risquait de conduire une nouvelle fois l'if à sa destruction, sachant qu'il fallait abattre plusieurs arbres pour traiter un patient. L'identification par criblage d'une molécule proche dans le feuillage de l'if d'Europe - genre proche mais espèce différente, un bel exemple de biodiversité, de parenté et de différence - a permis de développer une solution efficace : l'addition d'un groupement méthyle par des processus chimiques permet d'obtenir la molécule active à faible coût alors que fabriquer en totalité la molécule serait à la fois difficile et onéreux, et ceci à partir d'une partie renouvelable de la plante. On peut se réjouir que l'if n'ait pas été éradiqué pour sa toxicité !

Dans le cas également de modifications d'êtres vivants par transgénèse, de la biodiversité est créée. Il peut s'agir par exemple de bactéries modifiées produisant des molécules à fin thérapeutique (vaccins, hormone de croissance...).



La nature soigne

EN SAVOIR PLUS

Sites internet

Propriétés médicinales du Pau d'arco

- Moores Cancer Center, University of California, San Diego. "Complementary and Alternative Therapies For Cancer Patients"
<http://cancer.ucsd.edu/Outreach/PublicEducation/CAMs/paudarco.asp>
- Site de références bibliographiques de revues scientifiques sur le Pau d'arco
<http://cancer.ucsd.edu/Outreach/PublicEducation/CAMs/paudarco.asp>
- Pereira, E. L. et al. 2006. Tabebuia avellanedae naphthoquinones: activity against methicillin-resistant staphylococcal strains, cytotoxic activity and in vivo dermal irritability analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 5:5
<http://www.ann-clinmicrob.com/content/5/1/5>
- Dinnen, R. D., and K. Ebisuzaki. 1997. The search for novel anticancer agents: a differentiation-based assay and analysis of a folklore product. *Anticancer research* 17:1027-1033.
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2622376>

Biodiversité et recherche pharmaceutique

- Dossier thématique de l'Institut de Recherche et de Développement (IRD) "De la plante au médicament"
<http://www.mpl.ird.fr/suds-en-ligne/fr/plantes>
- Le pôle scientifique Pierre Fabre / CNRS en Midi-Pyrénées, "La recherche sur les substances naturelles source d'innovations thérapeutiques"
<http://www.gazettelabo.fr/2002archives/publics/2002/66pfabre.htm>
- Laboratoire INSERM Immuno-biologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires (U511), équipe "Cibles vaccinales et thérapeutiques parasitaires"
<http://www.inserm-u511.jussieu.fr>
- Publication du Centre de Recherches pour le Développement International (CRDI) : *Un brevet pour la vie - La propriété intellectuelle et ses effets sur le commerce, la biodiversité et le monde rural*, 1994, CRDI, The crucible group, 120 p (ouvrage consultable en ligne)
http://www.idrc.ca/fr/ev-9317-201-1-DO_TOPIC.html