

# LE MONDE VIVANT

## SOURCE DE TRUCS COOLS

### POUR LES HUMAINS.

Depuis son apparition sur Terre, l'homme a toujours cherché dans la nature non seulement sa nourriture mais aussi des remèdes pour soulager, ou guérir des maux.

Jusqu'à une période récente, ces médicaments remèdes ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes (minéral, animal, et végétal). Mais depuis une soixantaine d'années, l'industrie pharmas'est plutôt tournée vers le naturel. On va voir quelques exemples de remèdes tirés du monde vivant.

## **D) LES BACTERIES**

### **1. Des bactéries dépolluantes**

#### **Traitement des eaux usées :**

Les bactéries utilisent les composés carbonés solubles (sucres, graisses, protéines) comme source de carbone et d'énergie et les éliminent sous forme gazeuse et sous forme de particules solides = multiplication des bactéries.

#### **Bioremédiation :**

Utilisation d'agents biologiques (bactéries ou plantes) pour éliminer ou neutraliser des contaminants du sol ou des eaux polluées. → Outils de dépollution.

- **Cas des engrais azotés en agriculture. (nitrates) :**
  - o Deviennent des polluants quand ils atteignent les nappes phréatiques.
  - o Il existe une bactérie qui peut transformer les nitrates en azote moléculaire (inerte, il retourne dans l'atmosphère.)
- **Métaux lourds, hydrocarbures :**
  - o Le pétrole de BP englouti lors de Deepwater
  - o Bactéries pour manger 50km<sup>2</sup> de marée noire en chine
  - o Pour lutter contre la pollution au mercure
  - o Des bactéries pour produire de l'électricité en dépolluant l'eau.

### **2. Lutte biologique.**

#### **Vigne :**

Sensible aux maladies cryptogamiques provoquées par des champignons parasites, par exemple le Mildiou, l'Oïdium, ou encore la pourriture grise. Avant on utilisait des fongicides, mais :

- Pollution / Déséquilibres écologiques / Apparition de résistances.

Recherches sur des bactéries protectrices contre *botrytis cinerea* : champignon responsable de la pourriture grise chez la vigne.

*Pseudomonas sp* → stimulation chez la plante de la production de molécules signal qui vont induire des réponses de défense contre l'attaque du champignon.

### 3. Probiotiques

#### Microorganismes vivants ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires

Exerceraient un effet **théoriquement** bénéfique sur la santé de l'hôte. La prof ironise un peu parce que y'a aucune preuve de rien.

**Bactéries lactiques** : hôtes naturels du microbiote intestinal (flore)

- Yaourts classiques + bactéries
  - o *Lactobacillus casei* : renforce les défenses immunitaires. (Actimel)
  - o *Bifidobacterium bifidum* : stimule le transit intestinal (Bifidus actif)

#### Plus sérieusement, la maladie de Crohn :

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin pour laquelle il n'existe encore aucun traitement. C'est assez invalidant, les personnes doivent faire très attention à ce qu'elles mangent. Des chercheurs Français ont montré qu'une bactérie qui est naturellement présente dans l'organisme, est absente ou presque chez des sujets malades. Possède des propriétés anti-inflammatoires (par sécrétion de certaines molécules)

→ Nouveau probiotique pour traiter la maladie de Crohn.

Une équipe de japonais a montré que certaines bactéries probiotiques du genre *bifido bacterium* pourraient limiter les effets nocifs et parfois mortels d'une infection par des colibacilles pathogènes.

### 4. Autre exemple de thérapie

*Clostridium botulinum* : toxine botulique, inhibition des neurones moteurs de la contraction musculaire → paralysie. 1mg suffirait à tuer entre 30 et 40 millions de souris.

Permet de traiter le **blépharospasme** : contractions répétées et involontaires des muscles des paupières entraînant leur fermeture. On peut injecter de la toxine botulique pour paralyser ce muscle.

Encore un autre exemple de « thérapie » pour traiter une « « maladie » » : la vieillesse.

La toxine peut être injectée en local à faible dose pour provoquer une paralysie musculaire transitoire afin d'atténuer temporairement les rides du front.

C'est l'application esthétique de ce qu'on appelle le botox.

## II) LES CHAMPIGNONS

### 1. Lutte biologique.

#### Bio-insecticides :

Préparés à partir d'organismes vivant ou de substances qu'ils produisent.

**Exemple** : préparations à base de champignon entomopathogène → mort des insectes ravageurs.

Perforation du tégument de l'insecte, et se développe dans l'insecte où il synthétise enzyme et toxines.

### 2. Les antibiotiques.

#### La pénicilline :

**Ernest Duchesne** : précurseur de la thérapie au moyen des antibiotiques. Il étudiait l'interaction *Escherichia coli* et *pénicillium glaucum*, dont il a prouvé qu'il pouvait éliminer totalement une bactérie s'il était cultivé en même temps dans le même milieu.

Sa découverte n'a pas eu grand succès jusqu'à ce qu'**Alexander FLEMING** redécouvre ou découvre officiellement la pénicilline provenant de *pénicillium notatum*.

Il faudra attendre **1940** pour que soit mise au point une méthode de production de la pénicilline sous une forme stable et utilisable.

**C'est l'une des plus importantes découvertes du dernier millénaire. Elle a sauvé plus de 200 millions de personnes, et est toujours utilisée actuellement.**

Les fourmis ont fait cette découverte il y a plusieurs millions d'années. Certaines fourmis vivent en symbiose avec des champignons, elles dispersent des bactéries contenues dans leur exosquelette sur le champignon pour le défendre contre d'autres microchampignons qui l'attaquent.

### 3. La cyclosporine

C'est un immunosuppresseur dont l'utilisation thérapeutique depuis le début des années 80 a permis un essor considérable dans le domaine de la transplantation d'organes : prévention des rejets de greffes.

Peptide synthétisé par un champignon, *tolypocladyum inflatum*, découvert par le Dr FREY de retour de vacances en Norvège.

### III) Les animaux

De nos jours, les drogues animales ont presque totalement disparu de l'arsenal thérapeutique des pays occidentaux. Dans la dernière édition de la pharmacopée Française (recueil officiel qui décrit l'ensemble des plantes, animaux, champignons, et minéraux à usage thérapeutique)

- **1,8 % des drogues allopathiques**
- **3,8 % des drogues homéopathiques**
  - o Sont d'origine animale.

#### 1. L'opothérapie.

C'est le traitement par des extraits bruts ou purifiés de divers tissus ou organes d'origine animale, de moins en moins utilisé suite à de graves contaminations.

- **Hormone de croissance :**  
extraction d'hypophyses de cadavres, 1982-86 : enfants traités ont été contaminés par prion, 111 cas mortels de maladie de creutzfeld Jakob.
- **Insuline** purifiée à partir de pancréas de bœuf et de porc.  
Début des années 90, arrêt suite aux problèmes de la maladie de la vache folle.
- **Héparines** extraites de muqueuses d'intestins de bœufs et de porc.

Production actuelle par OGM.

#### 2. Larvothérapie.

Utilisation de larves qui décomposent et ingèrent du tissu infecté ou nécrosé. Elles nettoient les plaies et facilitent leur cicatrisation. (Méthode courante dans la campagne d'Egypte de Napoléon, ou la guerre de sécession.)

Avec l'apparition des antibiotiques ça a décliné mais avec les résistances qui apparaissent actuellement, la larvothérapie revient un peu dans l'actualité. Elle est assez efficace car les larves sont assez gourmandes, et leur conditionnement est assez simple (sachets de gaze)

Va voir là c'est dégueulasse : <http://www.larvotherapie.com/aujourd'hui.php>

### **3. Venins de cônes et de serpents**

**Cônes** : mollusques gastéropodes qui possèdent un appareil venimeux.

**Conus Magus** : une conotoxine utilisée pour le traitement des douleurs chroniques intenses chez des patients réfractaires aux autres analgésiques y compris la morphine. (Effet antalgique 1000x supérieur à celui de la morphine et aucun risque de dépendance)

**Serpents** : De nombreux venins de serpents inhibent la coagulation du sang en paralysant les plaquettes sanguines (formation de caillots sanguins)

**Echis carinatus** : à partir de son venin, mise au point d'une molécule anticoagulante (traitement de maladies cardiovasculaires provoquées par des caillots sanguins)

### **4. Substituts osseux.**

**Corail** : animal de l'embranchement des cnidaires. Son squelette est un matériau à la structure poreuse, proche de celle de l'os. Il ne pose aucun problème de tolérance, il est résorbable, et est remplacé par de l'os néo-formé.

Processus biologiquement inerte, facilement disponible, aisément adaptable en taille et en forme au site osseux à greffer. Préconisé depuis plusieurs années en chirurgie orthopédique et surtout en chirurgie réparatrice du visage.

## **IV) Virus :**

Vivant ou pas ? La question reste posée et les avis sont partagés. En tout cas « un virus est un virus » Lwoff (Prix Nobel)

### **1. La vaccination**

#### **Variole :**

Immunsation contre la variole décrite par les chinois et les indiens avant le XIème siècle.

Première immunsation officielle contre la variole : 1796, Edward JENNER.

Il a inoculé du pus de fermière variolée à un gamin, après quoi il lui a inoculé la variole trois mois après mais il était immunsé.

- Vaccination vient du latin vacca : vache
- Variole totalement éradiquée depuis 1977
- Virus utilisés dans la production de vaccins.

**But des vaccins :** induire la production par l'organisme d'anticorps qui permettront au corps de se défendre contre l'attaque de pathogènes.

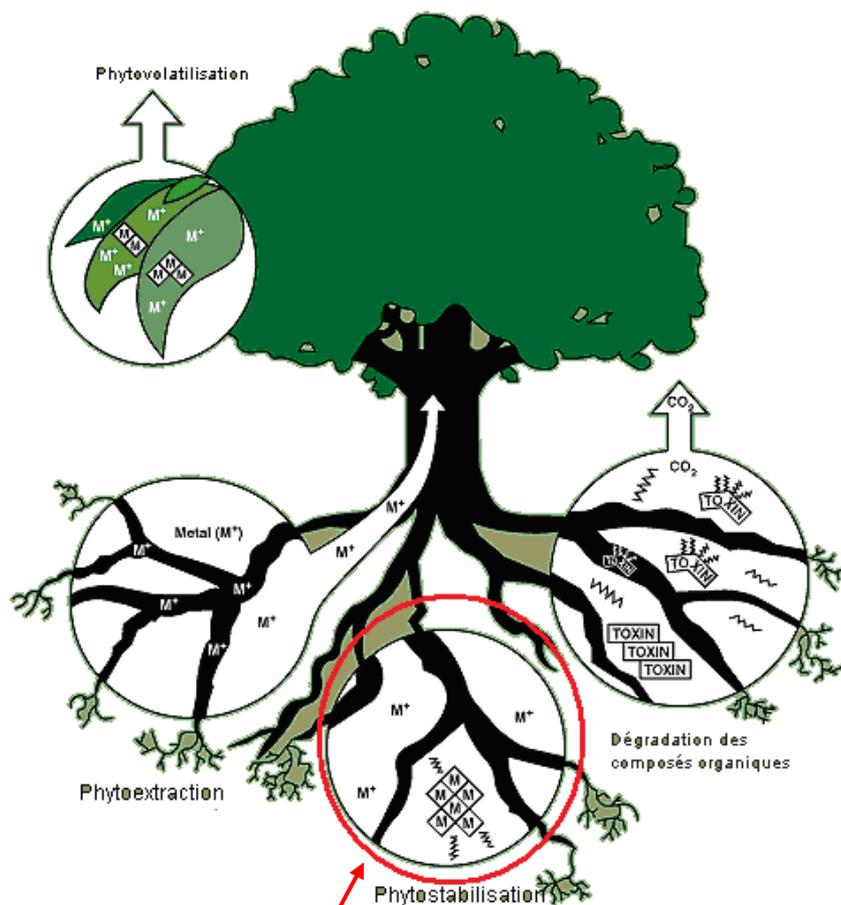
**Vaccin spécifique d'une maladie** préparés à partir de :

- **virus inactivés :** grippe, hépatite A
- **vivants mais atténués :** rougeole, oreillons, rubéole.

## V) LES PLANTES

### 1. La phytoremédiation

Dépollution du sol, épuration des eaux usées ou assainissement de l'air intérieur par utilisation des plantes. Ce n'est pas un concept nouveau mais il y a un regain d'intérêt pour le traitement des pesticides et des métaux.



Les plantes vont absorber pour métaboliser ou stocker.

Réduire ou empêcher la mobilité (vers nappe phréatique)

**Composés organiques :** dégradés ou métabolisés

**Composés inorganiques :** immobilisés ou stockés, concentrés dans les parties récoltables.

Plantes hyper accumulatrices :

1000mg/g de matière sèche pour le Nickel

10000 mg/g MS pour le Zinc.

### a. Plantes dépolluantes de l'air intérieur.

L'air intérieur est bien souvent plus pollué que l'air extérieur.

Permettent de réduire grâce à leur métabolisme, la quantité de polluants intérieurs = composés organiques volatils = formaldéhyde, monoxyde de carbone, toluène, benzène...

→ Solvants de peinture, mobilier, fumée de cigarette.

#### Exemples :

- *Cholophytum*
- *Ficus Benjamina*
- *Orchidée phaleanopsis*

Aucune étude n'a vraiment montré combien de plantes il faudrait pour dépolluer quel volume d'air... En fait vaut mieux **aérer**.

### b. Plantes sources de molécules.

#### ► Le pavot

Une des plus anciennes plantes médicinales connues au monde, pour ses propriétés soporifiques et antalgiques. Les sumériens -4000 l'utilisaient, et les grecs également (le fruit en capsule est le symbole de Morphée)

Nous on utilise l'opium (opos : le jus) → le jus des capsules. C'est un latex blanc quand il est jeune qui tourne au brun et qui durcit en 12 à 24h. Il faut environ 20 000 capsules pour avoir 1Kg d'opium.

Traitement de la douleur popularisé par Paracelse (XVI<sup>e</sup> siècle) : traitement de la douleur, formulation d'une teinture d'opium. Effet secondaire : constipation → anti diarrhéique.

Analyse de l'opium, divergence sur la découverte de son alcaloïde principal. En tout cas c'était au XIX<sup>ème</sup> Siècle.

- **1804** : Armand SEGUIN : **Morphine**.
- **1805** : Friederich SERTURNER : isole l'**acide méconique**, qu'il appelle morphium.
- **1817** : Louis Joseph GAY-LUSSAC : alcali d'origine végétale → suffixe en -ine.  
Morphium → **Morphine**.
- **1824** : Pierre Jean ROBIQUET, **Codéine** : issu du pavot, 2<sup>ème</sup> alcaloïde le plus utilisé.

La morphine endort la douleur. Préconisée sous forme de sirop ou de goutte dans le traitement des douleurs chroniques. Mais sa très grande efficacité ne fut vraiment reconnue qu'avec l'invention de la seringue hypodermique à aiguille creuse (Charles PRAVAZ)

**C'est la première injection intraveineuse d'un principe actif.**

Utilisation massive de la morphine. (Guerre de sécession, guerre de 70) mai cela entraîna rapidement la maladie du soldat qui était en fait une morphinomanie. (Dépendance et accoutumance)

**1898 : Bayer commercialise la diacétylmorphine, contre la toux.**

(Heroisch → « très efficace » en allemand donnera l'héroïne)

C'était en vente libre en pharmacie :

- pilule antitussive
- anti diarrhéique
- Somnifère pour enfants...



**1925** : Structure de la morphine

**1952** : 1<sup>ère</sup> synthèse totale, mais compliquée et en plusieurs étapes.

**Morphine : un des plus puissants analgésiques.**

## ► Le saule salix et la reine des prés.

**Egyptiens :** S'en seraient déjà servi 1500 ans av. J-C.

**Grecs :** Écorce de saule contre la fièvre.

**Chinois :** Tiges de saule pleureur contre les rhumatismes.

**Arabes :** Fleurs de saule d'Egypte contre les maux de tête.

Au moyen-âge, les fleurs de reine de prés ont été rapidement inscrites dans la pharmacopée contre la fièvre et les rhumatismes.

**1829 :** Pierre Joseph LEROUX : Salicyline.

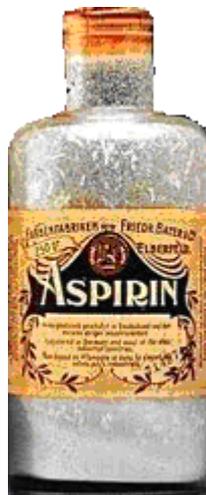
Des allemands ont purifié l'acide salicylique qui était la substance active.

**1835 :** Karl LOWIG montre que l'acide spirique extrait de la reine des prés a la même structure que l'acide salicylique extrait du saule. Il soigne mais effet secondaire : brulures d'estomac.

**1853 :** Charles Frédéric GEHRARDT : synthèse de l'acide acétylsalicylique.

**1897 :** Félix HOFFMANN (Bayer) : synthèse et production de l'acide acétylsalicylique pur.

**1899 :** Bayer dépose un brevet sous le nom d'aspirine



Propriétés **analgésiques, antipyrétique, et antiagrégant plaquettaire**

Médicament le plus utilisé au monde, 80 milliards de comprimés / an, 60 comprimés / français / an.

Les recherches continuent sur les propriétés anticoagulantes et anti-tumorales.

Dans le monde végétal, les dérivés salicylés = phytohormones impliqués et dans la floraison et dans les mécanismes de défense des plantes contre les agressions bactériennes, virales ou fongiques.

## ► La quinquina

Rubiacée d'Amérique du Sud.

A partir du 7<sup>ème</sup> siècle, l'écorce est utilisée par les péruviens pour guérir la fièvre tierce.

- **1631** : Comtesse de CHINCHON guérie
- **1742** : Carl Von LINNÉ, nomme le bordel *Cinchona*.
- **1658** : Écorce de quinquina : poudre des jésuites pour soigner la malaria (= maladie du mauvais air, humide et infesté de moustiques= paludisme) Au 17<sup>ème</sup> le palu était endémique à l'Europe.
- **1820** : Pierre Joseph PELLETIER et Joseph-bienaimé CAVENTOU isolent la **quinine**, principal alcaloïde de l'écorce de quinquina.
- **1880** : Alphonse LAVERAN découvre la cause du paludisme avec le parasite du genre plasmodium.
- **1987** : Ronald ROSS prouve que des moustiques du genre anophèles sont le vecteur de la maladie et non plus le mauvais air.

**On estime que le palu est la maladie infectieuse qui a le plus tué au monde.** On estime que 10% de la population mondiale infectée, 2 000 000 décès par an.

Apparition de résistances à la quinine, chloroquine, et autres dérivés.

Dernier progrès grâce à l'armoise chinoise, *artémisia annua L.*, Artémisinine.

Les recherches continuent en

## ► La pervenche de Madagascar

Herbe tropicale.

La démarche scientifique n'est pas une démarche rectiligne...L'observation du traitement du diabète avec cette plante dans certaines médecines populaires dans les années 50 Ralph NOBLE et Charles BEER, spécialistes du diabète : ils s'intéressent à la pervenche de Madagascar.

Extraits de plantes injectés à des rats rendus diabétiques. → Pas de diminution du taux de sucre dans le sang. Méfiance vis-à-vis de la médecine traditionnelle.

Mais : diminution du nombre de globules blanc.

Ils ont pensé que la plante contenait des substances leucopéniantes, ce qui est intéressant pour traiter certaines leucémies où il y a une augmentation importante du nombre de leucocytes.

Eli-Lilly (Firme USA) : montre que des extraits de pervenche présentent une activité anti-tumorale.

Ils isoleront la vinblastine et de la vincristine.

**1958** : isolation de la vinblastine et de la vincristine.

**Vinblastine** : traitement de la maladie de Hodgkin :

- **1970** : survie à 5ans : 5%
- **2009** : guérison à 98%
- Obtenue à partir de la clatharantine et de la vindoline.

**Vincristine** : traitement de leucémies, de cancers du sein et de l'utérus. La guérison des leucémies lymphoblastiques est passée de 5% à 60%.

Obtenue à partir de 10 tonnes de matière fraîche → 1 tonne de matière sèche → 0,5 à 1g.

La pervenche de Madagascar contient aussi des substances anorexiantes (coupe-faim) ce qui explique l'utilisation finalement indirecte contre le diabète

## **VI) LES OGM**

Organisme vivant dont le patrimoine génétique a été modifié par l'homme, par toutes les voies possibles de modification de l'information génétique. OGM obtenus grâce aux outils du génie génétique.

**Les êtres humains ne sont jamais considérés comme des OGM.**

**Transgénèse** : introduction d'un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant. C'est l'opération du génie génétique la plus utilisée pour l'obtention d'OGM → organisme transgénique.

Pas d'intégration dans l'ADN chromosomique, plasmides bactériens, faciles à purifier et à modifier, expriment dans la bactérie le gène d'intérêt.

### **1. Virus OGM en thérapie génique**

Stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie, en remplaçant un allèle mutant défectif par un allèle fonctionnel.

Etape cruciale = transfert de la nouvelle information génétique, se fait pas l'intermédiaire d'un vecteur, souvent viral, transformé.

**1999** : Alain FISCHER : travaille sur les déficits immunitaires acquis dès la naissance (enfants-bulles) A ce jour, sur 16 enfants traités, 15 sont guéris.

Thérapie génique : défi thérapeutique des 50 prochaines années.

### **2. Bactéries OGM**

**1978** : un gène humain codant l'insuline est introduit dans E.Coli pour produire l'insuline humaine.

**1982** : cette insuline recombinante est la première application commerciale du génie génétique.

Hormone de croissance : 500litres → 35 000 hypophysés.

### **3. Animaux OGM**

**1982** : Une souris sécrétant une quantité plus grande que normale d'hormone de croissance.

**2004** : Glofish, marqueur de pollution, fluorescent au contact des toxines.

### **4. Plante OGM : PGM**

**1983** : 1<sup>ère</sup> PGM : une année après la souris OGM, tabac résistant à la kanamycine.

**1985** : 1<sup>ère</sup> plante transgénique résistante à un insecte : un tabac BT dans lequel on a introduit un gène de toxine de la bactérie *bacillus thuringiensis*

Le génie génétique remplace les programmes traditionnels de sélection des plantes, surtout dans les cas où les caractères recherchés sont déterminés par un ou quelques gènes.

Enorme potentiel pour la production de molécules thérapeutiques.

- Variété de riz transgénique à grains contenant du  $\beta$  carotène précurseur de la vitamine A : lutte contre les carences en Asie.
- Plantes produisant protéines virales capables de servir de vaccin, cas de la banane = vaccin comestible contre l'hépatite B.
- Tabac transformé avec le gène de la lipase du chien, enzyme pour traiter la mucoviscidose.

Mutation post-traductionnelles de protéines

Produites par PGM = maturation chez les mammifères. (Très différente chez les procaryotes)