



# La pervenche de Madagascar contre le cancer

La mise au point de la vinflunine, un nouveau médicament anticancéreux synthétisé à partir de substances naturelles extraites de la pervenche de Madagascar et aujourd'hui en phase de développement clinique, est le résultat d'une collaboration exemplaire entre la recherche publique et la recherche privée. Le laboratoire Synthèse et réactivité des substances naturelles de l'Université de Poitiers (UMR CNRS 6514) et les laboratoires pharmaceutiques Pierre Fabre à Castres sont à l'origine de cette découverte

Par Laetitia Becq-Giraudon Photos Sébastien Laval



**L**a pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, est une plante vivace qui pousse sous forme de tiges fermes d'environ 60 cm de haut. Elle a été ramenée en France par un commerçant au XVII<sup>e</sup> siècle et implantée aux jardins botaniques de Paris et de Nantes. Dans un endroit ensoleillé et un climat sec, elle fleurit constamment. Les branches portent des fleurs qui s'épanouissent en bouquets. Il existe 7 espèces de *Catharanthus* dont 6 sont endémiques à Madagascar.

Selon les pays où elle est utilisée dans la pharmacopée locale, les propriétés de la pervenche de Madagascar divergent : dans l'océan Indien, on utilise sa racine comme vermifuge ; en Inde, les piqûres de guêpes sont calmées avec des décoctions de ses feuilles ; au Brésil, on l'emploie pour laver les plaies et à Madagascar, pour couper la faim ! *Catharanthus roseus* appartient à la famille des Apocynacées qui produit nombre de plantes toxiques et pharmaceutiques. C'est cet aspect qui a attiré les scientifiques, dès les années 1920. Vers 1950, se basant sur ses propriétés de coupe-faim, des chercheurs canadiens en injectent des extraits à des lapins diabétiques dans l'intention de traiter leur maladie. De façon inattendue, les animaux meurent d'une infection grave favorisée par une importante diminution des globules blancs. Or dans les cancers, particulièrement dans les leucémies, il existe une très forte augmentation du nombre de globules blancs. Et l'un

des moyens de lutte est d'agir sur la prolifération de ces cellules. Il apparaissait donc intéressant d'étudier l'action antitumorale des substances issues de la pervenche de Madagascar. En 1952, la vincéine, premier alcaloïde issu de cette plante, a été isolé. Rapidement, des résultats positifs ont été obtenus confortant les premières hypothèses et incitant de nombreux laboratoires de recherche à poursuivre les investigations dans ce domaine, tant d'un point de vue chimique (isolement et caractérisation des alcaloïdes, modification de leur structure) que d'un point de vue pharmacologique (étude de leur activité biologique).

Les principes actifs extraits des plantes sont des substances chimiques bien définies ayant une action sur la physiologie animale. Il s'agit soit de composés du métabolisme primaire (glucides, lipides...), soit de composés du métabolisme secondaire (alcaloïdes, tanins...). Quatre composés issus de la pervenche de Madagascar, des alcaloïdes de Vinca, sont utilisés en clinique : la vinblastine, la vincristine, la vindésine et, le plus récent, la vinorelbine. «Vingt tonnes de feuilles fraîches, c'est-à-dire quatre tonnes de feuilles sèches, sont nécessaires au recueil d'un seul kilogramme de principe actif», note Christian Berrier, professeur à l'IUT de chimie. Une poudre blanche est obtenue, dans laquelle les précurseurs des alcaloïdes de Vinca (la catharantine et la vindoline, qui se couplent dans la plante) sont en quantité 100 fois plus grande que les alcaloïdes eux-mêmes.

De gauche à droite :  
Christian Berrier,  
Jean-Claude  
Jacquesy, Marie-  
Paule Jouannetaud  
et Fabien Zunino.

«Puisque les précurseurs étaient présents en beaucoup plus grande quantité que les molécules actives elles-mêmes, une réaction bio-mimétique in vitro a été mise au point, explique Marie-Paule Jouannetaud, professeur. Depuis la découverte des propriétés chimiothérapeutiques de cette famille de molécules, des centaines de dérivés ont été synthétisés. Leurs propriétés pharmacologiques ont été évaluées. C'est ainsi que la vinorelbine (Navelbine®) a été mise au point par l'équipe de Pierre Potier au CNRS de Gif-sur-Yvette et développée par les laboratoires Pierre Fabre. Testé dès le début des années 1980, ce médicament à activité anti-tumorale est indiqué depuis 1989 dans le traitement des cancers du poumon et des cancers du sein.» Face à ce succès, le laboratoire pharmaceutique choisit de poursuivre l'exploitation des alcaloïdes de Vinca dans le but d'en améliorer l'efficacité, d'en diminuer la toxicité et d'en élargir le spectre d'activité. L'obstacle majeur était représenté par le nombre considérable de dérivés synthétisés. Toutes les fonctions chimiques de ces alcaloïdes accessibles par les méthodes de chimie classique ayant été déjà exploitées, une approche chimique originale était donc nécessaire.

#### UNE HISTOIRE EXEMPLAIRE

C'est dans ce contexte qu'a débuté, en 1987, la collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques Pierre Fabre et le laboratoire Synthèse et réactivité des substances naturelles de l'Université de Poitiers. Depuis les années 1970, ce dernier a en effet développé une thématique de recherche originale : les réactions en milieu superacide (responsable : Jean-Claude Jacquesy). «Si nous n'avions au départ qu'une collaboration amicale, les résultats préliminaires encourageants et tout à fait nouveaux obtenus par l'équipe poitevine nous ont incité à établir un contrat officiel, précise Jacques Fahy, docteur en chimie organique et responsable d'une division de chimie médicinale du centre de recherche Pierre Fabre. Nous avons par exemple financé la thèse d'un étudiant, Fabien Zunino. C'est ainsi qu'a été mise au point la vinflunine, nouvel anticancéreux dérivé des alcaloïdes de Vinca, en appliquant pour la première fois les spécificités de la chimie en milieu superacide à des molécules de structure complexe.»

«La particularité des milieux superacides est que toute molécule organique qui y est plongée fixe des protons et s'y comporte alors comme une base, explique Jean-Claude Jacquesy. Hormis la chimie du pétrole, cette réactivité particulière n'a pas donné lieu à beaucoup d'applications en chimie fine.» Cette stratégie a généré plusieurs surprises, tant sur le plan chimique que pharmacologique. Parmi les dérivés, la vinflunine a été obtenue à partir de la vinorelbine. Elle résulte de l'introduction sélective de deux atomes de fluor dans une partie de la structure jusqu'ici inaccessible en milieu classi-

que. Un brevet a été déposé en 1993. «Dès que l'activité de la future vinflunine a été décelée, les travaux de recherche et d'optimisation ont été partagés entre nos deux équipes», note Jacques Fahy. «Nos échanges étaient alors quotidiens, précise Jean-Claude Jacquesy. L'objectif était d'aboutir à une meilleure compréhension de ces réactions chimiques originales et inattendues en vue d'une mise à l'échelle industrielle.» Aujourd'hui, la vinflunine est préparée par les laboratoires Pierre Fabre à l'échelle de plusieurs kilogrammes.

#### DES ESSAIS CLINIQUES SONT EN COURS

Indispensables à la mise sur le marché des nouveaux médicaments, après les essais chez l'animal, des essais cliniques ont lieu chez l'homme. Ils se déroulent en quatre phases. La phase I vise à évaluer la tolérance du produit. En oncologie, cette phase est réalisée chez un très petit nombre de malades (ce qui n'est pas le cas dans d'autres spécialités médicales où elle est réalisée chez des témoins sains). «L'étape la plus importante a très vraisemblablement été la phase II, témoigne Jacques Fahy. Elle a apporté ce que j'appellerai la preuve de concept en nous confirmant que la vinflunine avait bien une activité anticancéreuse.» Aujourd'hui, Javlor® (vinflunine), anticancéreux de nouvelle génération, est en phase III de développement clinique. Cette phase correspond aux essais chez un grand nombre de patients. Deux essais sont en cours, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé et du cancer de la vessie métastatique. Dans le premier, 550 patients devraient être inclus et 330 dans le second. Par ailleurs, un essai dans le traitement du cancer du sein devrait débuter courant 2004. Les patients seront recrutés dans la plupart des pays d'Europe mais aussi en Afrique du Sud ou au Mexique par exemple. La vinflunine sera testée en seconde intention, c'est-à-dire que les malades devront déjà avoir été traités, sans succès, par une chimiothérapie antérieure. Dans le cancer du poumon, le nouveau médicament sera comparé à un médicament déjà sur le marché dans la même indication. Dans le cancer de la vessie, étant donné qu'il n'existe pas à ce jour de médicament de seconde intention, Javlor® sera comparé aux soins palliatifs. L'objectif de ces essais est de comparer non seulement la survie des patients mais aussi la qualité de vie, la tolérance au médicament et le bénéfice clinique retiré. Les résultats devraient permettre de confirmer l'efficacité clinique notable de la vinflunine dans deux pathologies graves où le besoin thérapeutique est important. Au carrefour d'une indispensable recherche fondamentale et du développement thérapeutique, la mise au point de la vinflunine, nouveau médicament anticancéreux, est donc un exemple de collaboration fructueuse entre l'industrie, l'Université et le CNRS. ■