

L'arsenal thérapeutique de la forêt boréale

Les plantes sont de véritables petites usines chimiques. En puisant dans la flore boréale, les chercheurs du laboratoire LASEVE s'affairent à débusquer les antibiotiques de demain, des antiviraux et, surtout, des anticancéreux.

PAR GUILLAUME ROY



PHOTO : © STEVEN FOSTER

☐ Drapée d'un sarrau blanc, Julie Pierra verse un solvant dans un extrait d'aralie à tige nue (*Aralia nudicaulis*), une plante herbacée à fleurs blanches, aussi connue sous le nom de salsepareille. « C'est une espèce peu étudiée, qui laisse présager un beau potentiel, car d'autres aralies ont des effets anticancéreux et antioxydants », note cette aspirante à la maîtrise à l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC).

Un peu plus loin, une étudiante manipule des extraits d'écorce de bouleau, tandis qu'un autre réalise des manœuvres très minutieuses. Comme une dizaine de leurs collègues, ils étudient les plantes de la forêt boréale au Laboratoire d'analyse et de séparation des essences végétales (LASEVE), fondé en 1986. Cette petite armée

tente de trouver des agents anticancéreux. Mais tant qu'à y être, les chercheurs réalisent une batterie de tests permettant de déceler aussi des molécules antibactériennes, antiinflammatoires, antivirales ou antioxydantes.

DÉFRICHER LE TERRAIN

« Les plantes offrent un réservoir très intéressant de médicaments », lance André Pichette, chimiste et directeur du laboratoire LASEVE, affilié à l'UQAC. Mais ce réservoir est très peu connu. « On estime que moins de 15 % des plantes ont été analysées chimiquement. L'information est souvent aussi très fragmentaire », ajoute ce dernier.

Pourtant, plus de 60 % des antibactériens et des anticancéreux de la planète trouvent leur source dans des produits naturels. Cela motive l'équipe du laboratoire LASEVE, qui fonctionne avec un budget d'environ 500 000 \$ par an, à identifier les

Aralie à tige nue.



PHOTO : © JARDIN BOTANIQUE DE MONTRÉAL (MINISTÈRE DES RESSOURCES NATURELLES DU QUÉBEC)

Sapin baumier.

LA FORÊT BORÉALE ABRITE QUELQUE 3 000 PLANTES.

LE LABORATOIRE D'ANALYSE ET DE SÉPARATION DES ESSENCES VÉGÉTALES TRAVAILLE SUR UNE DOUZAINE DE CES PLANTES À LA FOIS.

molécules des 3 000 plantes provenant de la forêt boréale. Chaque année, les chercheurs identifient une dizaine de nouvelles molécules, un fait rare qui a permis au laboratoire d'acquérir une renommée internationale.

DÉCOUPLER LEUR POUVOIR

Au début des années 2000, André Pichette et son collègue Jean Legault, un chimiste spécialisé dans l'activité biologique des produits naturels, décident de tester l'activité cytotoxique (qui s'attaque aux cellules cancéreuses) des huiles essentielles de conifères. L'huile de sapin baumier (*Abies balsamea*) démontre alors des résultats particulièrement intéressants.

Une question se pose dès lors. Parmi la centaine de molécules contenues dans

cette huile essentielle, laquelle lui confère ses propriétés anticancéreuses? Le bêta-caryophyllène retient l'attention des chimistes. D'autres tests démontrent que cet « agent potentialisateur » améliore l'efficacité de la plupart des agents anticancéreux, et ce, de manière impressionnante. La molécule multiplie par quatre l'efficacité du taxol, un extrait de l'if du Canada (*Taxus canadensis*), pour lutter contre le cancer. Des tests avec le taxotère, extrait pour sa part de l'if



Éloïse Derot manipule des extraits d'écorce de bouleau pour trouver des applications dans le secteur des cosmétiques.

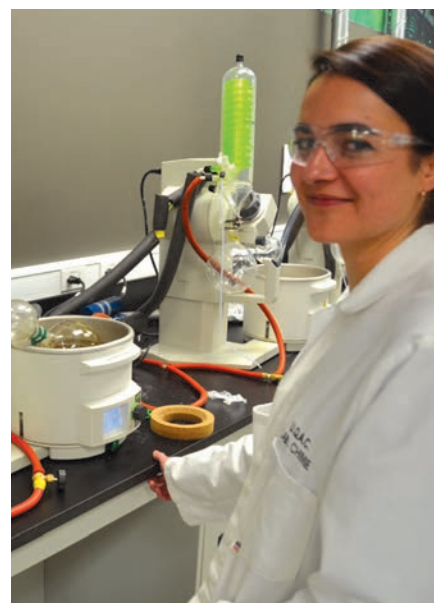


PHOTO : © GUILLAUME ROY

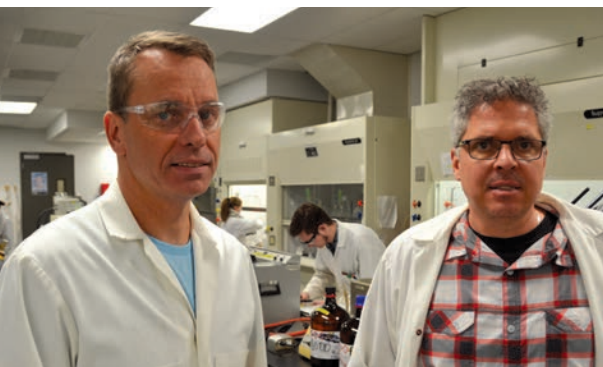


PHOTO : © GUILLAUME ROY

André Pichette et Jean Legault sont professeurs-chercheurs à l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC) et cotitulaires de la Chaire de recherche sur les agents anticancéreux d'origine naturelle.

Supermolécules, mode d'emploi

Chaque année, le laboratoire LASEVE identifie une dizaine de molécules inconnues pour la science. Les chercheurs travaillent avec les composantes qui se solubilisent dans l'eau, les « extractibles » de la plante. « C'est le même principe que lorsqu'on fait du café, note André Pichette... Les produits naturels du grain de café se solubilisent. » Pour certaines plantes, des solvants comme le méthanol ou l'éthanol sont aussi utilisés. Les extraits sont ensuite testés sur des cellules cancéreuses, des bactéries résistantes ou d'autres substrats, pour évaluer leur activité biologique. « On laisse les cellules croître pendant 48 heures, puis on compare avec des cellules non traitées, explique Jean Legault. On cherche des extraits qui permettent d'inhiber au moins 50 % de la croissance cellulaire. » Lorsque les résultats sont intéressants, l'extrait est fractionné en plusieurs sous-groupes d'une dizaine de molécules chacun, pour être analysés à nouveau. On continue ainsi pour purifier l'extrait et identifier LE composé intéressant... un travail de moine qui dure généralement plusieurs mois. Par la suite, les experts tentent de « comprendre comment les atomes sont attachés les uns aux autres, car la structure est très importante sur l'effet pharmacologique », ajoute André Pichette. Lorsque les résultats sont concluants, des tests sont effectués sur des souris. Tous ces tests font partie de l'étude dite « préclinique », étape obligatoire et préalable aux tests sur des humains.



Bourgeon du peuplier baumier.

européen (*T. baccata*), ont aussi démontré que le bêta-caryophyllène inhibe la croissance tumorale chez des souris.

Un des principaux articles scientifiques sur le sujet rédigé par André Pichette et Jean Legault a d'ailleurs été cité plus de 100 fois dans la littérature, se réjouit

Jean Legault. Le produit a également reçu l'autorisation de Santé Canada pour amorcer des études cliniques de phase 1 sur les humains, mais FPL Pharma, l'entreprise responsable du développement, ne disposait pas des 3 millions de dollars nécessaires pour compléter la phase pré-clinique et amorcer la phase 1.

Ce n'était que partie remise, car 10 ans plus tard, les chercheurs viennent de découvrir des « activités encore plus intéressantes », qui pourraient mener à une demande de brevet, révèle Jean Legault, tout en gardant certains secrets. « Plus on connaît le mode d'action des molécules, plus on est capables de les valoriser et de les utiliser », dit-il.

SOLUBILITÉ RECHERCHÉE

Dans les années 1990, des chercheurs ont aussi démontré l'activité anticancéreuse de l'acide bétulinique, un extrait du bouleau blanc (*Betula papyrifera*). Mais la molécule a peu d'affinité pour l'eau, un obstacle majeur. « Puisque la plupart des médicaments sont intraveineux, il faut développer des molécules



PHOTO : © STEVEN FOSTER

Bouleau blanc.



Quatre-temps.

UN EXTRAIT DU QUATRE-TEMPS (PHOTO DU HAUT) AURAIT DES PROPRIÉTÉS ANTIVIRALES SI INTÉRESSANTES QU'IL FERA BIENTÔT L'OBJET D'UNE ÉTUDE CLINIQUE SUR L'HUMAIN, POUR LUTTER CONTRE LE FEU SAUVAGE.

solubles pour qu'elles soient compatibles avec le sérum sanguin », explique André Pichette.

Au lieu de travailler sur la production de molécules synthétiques analogues et solubles, comme plusieurs autres chercheurs, le laboratoire LASEVE se penche sur une autre voie : greffer des sucres à la molécule, pour la rendre soluble. Des tests sur plusieurs sucres révèlent que le rhamnose est le plus efficace, car il permet de multiplier par 12 le facteur de sélectivité envers les cellules cancéreuses. Pour l'instant, il demeure impossible d'expliquer cet effet. Pour mieux comprendre le mode d'action du rhamnose, le laboratoire a reçu du financement des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

PLUS QUE LA LUTTE AU CANCER

Même si le laboratoire s'intéresse en premier lieu aux anticancéreux, les chimistes ont aussi développé d'autres tests. Le développement de nouveaux antibactériens fait notamment partie de leurs cibles, car seulement deux nouvelles familles d'antibactériens ont été découvertes depuis les années 1970. En collaboration avec l'Hôpital de Chicoutimi, le laboratoire a donc mis sur pied une banque de 400 bactéries résistantes aux antibiotiques, gardées évidemment dans un laboratoire ultrasécurisé.

Des tests sur les extraits de bourgeons de peuplier baumier (*Populus balsamifera*) ont révélé que plusieurs molécules avaient des propriétés antibactériennes, notamment contre des staphylocoques dorés résistants à la pénicilline. Cette recherche, qui a mené à un brevet, a aussi

permis d'identifier 28 composés jamais répertoriés dans la littérature scientifique.

Le laboratoire travaille aussi avec le Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) afin de tester l'efficacité des composés phénoliques provenant de l'écorce d'épinette noire (*Picea mariana*) pour lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

MISE EN MARCHÉ RAPIDE

Ces recherches laissent présager des retombées intéressantes, mais il faut compter au moins 10 ans pour faire les tests nécessaires avant de pouvoir mettre en marché des produits pharmaceutiques, soutient Jean Legault. Pour une commercialisation rapide, il faut plutôt regarder du côté des produits naturels et cosmétiques.

Par exemple, un extrait de molécules provenant du quatre-temps



CHERCHER DES MÉDICAMENTS ET METTRE EN VALEUR
LES PRODUITS ISSUS DE LA FORÊT BORÉALE EST UN TRAVAIL
NOBLE, MAIS IL LE SERAIT DAVANTAGE SI L'ON INCLUAIT
LES AUTOCHTONES, ESTIME L'ETHNOBOTANISTE ALAIN CUERRIER.

(*Cornus canadensis*) a des propriétés antivirales si intéressantes qu'il fera bientôt l'objet d'une étude clinique sur l'humain, pour lutter contre le feu sauvage. Ce produit topique, sous l'instance d'un brevet, serait commercialisé sous la forme d'une pommade.

La nature offre aussi d'excellentes possibilités de développement pour les produits cosmétiques. En témoigne l'association du laboratoire LASEVE avec l'Institut Lise Watier, qui commercialise depuis cinq ans une crème antiâge à base de thé du Labrador (*Rhododendron groenlandicum*). Avec ses propriétés antioxydantes et antiinflammatoires, le thé du Labrador réduit les phénomènes d'oxydation et d'inflammation, qui causent un vieillissement accéléré de la peau, explique André Pichette.

À QUI APPARTIENT LE SAVOIR?

« Le laboratoire LASEVE génère de nouvelles molécules qui peuvent amener de nouvelles approches ou de nouveaux médicaments », estime Pierre Haddad, chimiste et professeur au département de pharmacologie et de physiologie de l'Université de Montréal. Si leur travail scientifique est excellent, dit-il, le respect de la propriété intellectuelle peut poser problème. « Par exemple, les

propriétés antiinflammatoires du thé du Labrador font partie du savoir traditionnel autochtone. Ce serait bien si la société Lise Watier avait pensé à partager la richesse générée par ces produits avec les Premières Nations. »

Selon Alain Cuerrier, ethnobiologiste à l'Université de Montréal, les Autochtones doivent être partie prenante des projets. « Les laboratoires doivent être plus intelligents que les industriels avec lesquels ils travaillent. Ils peuvent demander, par exemple, que 10 % des revenus soient versés à une organisation venant en aide aux communautés autochtones », propose l'expert.

Utiliser le savoir publié dans les ouvrages d'ethnobotanique est tout à fait légal, mais « est-ce éthique? », questionne Alain Cuerrier. De son côté, l'Université de Montréal a décidé d'assumer un rôle de leader en paraphant une entente modèle avec les Cris, citée en exemple à plusieurs reprises lors de rencontres internationales sur la propriété intellectuelle. Cette entente, qui a nécessité six ans de travail, stipule qu'une organisation sans but lucratif devra gérer les bénéfices potentiels si un produit issu des connaissances traditionnelles est mis un jour en marché.

André Pichette ne cache pas que son laboratoire cible les plantes à fort potentiel en s'inspirant des connaissances médicales traditionnelles des Autochtones et des informations disponibles dans les ouvrages scientifiques. « Quand l'information est publique, on ne peut pas revendiquer de propriété intellectuelle. Si je fais une demande de brevet pour une superbe découverte après avoir publié un article sur ça dans un journal scientifique, l'examineur va me dire qu'il n'y a pas de propriété intellectuelle à mettre de l'avant. »

Des démarches de rapprochement ont tout de même été faites avec certaines communautés, mais elles n'ont abouti à aucune entente. « Il y a beaucoup de réticence à divulguer le savoir traditionnel chez certaines communautés », soutient le chimiste qui demeure intéressé à développer des partenariats avec les Autochtones. « Mais d'ici là, le travail doit continuer », dit-il.

Chercher des médicaments et mettre en valeur les produits issus de la forêt boréale est un travail noble, mais il le serait davantage si l'on incluait les Autochtones, estime Alain Cuerrier. « En général, les peuples autochtones veulent le bien collectif, dit-il. Plusieurs aînés nous ont dit qu'ils aimeraient que leurs connaissances aident les autres. Il suffit de prendre le temps pour le faire correctement. » ■

Guillaume Roy est journaliste indépendant spécialisé dans les domaines des ressources naturelles et du plein air.