

LES PROSTA- GLANDINES, CES HORMONES HORS-SÉRIE

Ce sont les seules hormones constituées d'acides gras; elles commandent apparemment la totalité des réactions de la cellule aux agressions microbiennes et même, elles réduisent l'hypertension. Désormais synthétisées par les biologistes, leur découverte ouvre une ère nouvelle à la thérapeutique.

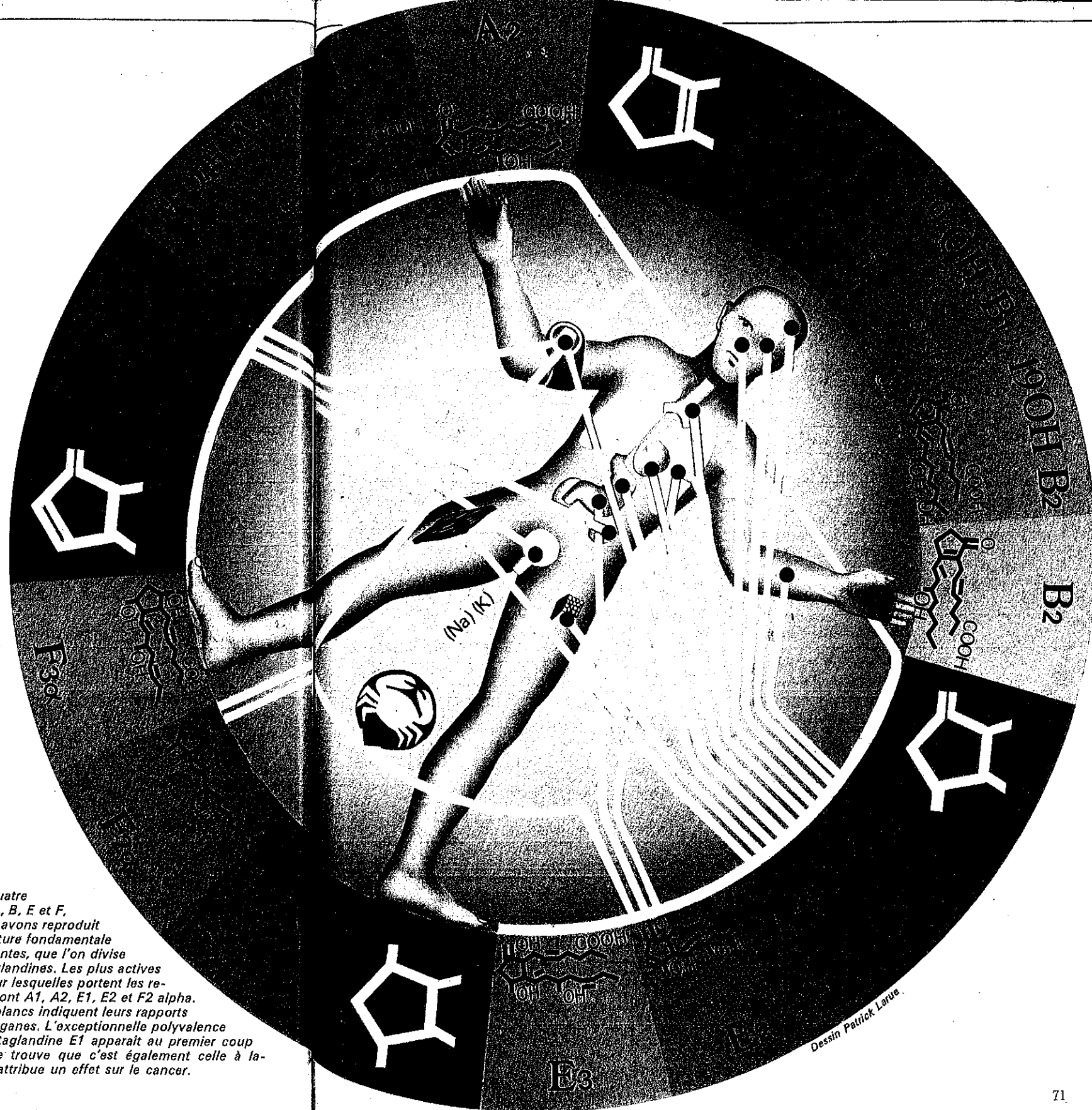
● Il est rare que les scientifiques du monde entier s'accordent pour parler de « révolution thérapeutique » ou pour annoncer, avant terme, une avalanche de Prix Nobel. C'est pourtant le cas aujourd'hui, quarante ans après la découverte des prostaglandines, ces substances encore mystérieuses qui interviennent, en infimes quantités, dans pratiquement tous les processus organiques et qui ont fait leur entrée dans l'arsenal thérapeutique moderne. Leur utilisation en obstétrique a été autorisée aux États-Unis, en Angleterre, en Suède, et au Japon.

Ces prostaglandines, munies du visa pharmaceutique, facilitent l'accouchement et peuvent aussi provoquer l'expulsion prématurée du fœtus lors du deuxième trimestre de la grossesse.

D'autres formes de prostaglandines naturelles ou synthétiques sont utilisées expérimentalement pour le traitement de l'ulcère, de l'asthme,

(suite du texte page 72)

C'est en quatre groupes, A, B, E et F, dont nous avons reproduit ici la structure fondamentale et les variantes, que l'on divise les prostaglandines. Les plus actives et celles sur lesquelles portent les recherches sont A1, A2, E1, E2 et F2 alpha. Les traits blancs indiquent leurs rapports avec les organes. L'exceptionnelle polyvalence de la prostaglandine E1 apparaît au premier coup d'œil. Il se trouve que c'est également celle à laquelle on attribue un effet sur le cancer.



de l'hypertension artérielle, de l'épilepsie et des convulsions, de la cirrhose du foie, des inflammations, de l'athérosclérose, de l'obésité, du psoriasis et de la stérilité. Dans un cas au moins, les prostaglandines ont permis le traitement d'un « enfant bleu », victime d'une malformation congénitale du cœur.

On vient de découvrir également que les prostaglandines sont à la base de l'action de l'aspirine, le médicament le plus utilisé au monde (35 000 tonnes, soit l'équivalent de 2 comprimés 45 fois par an pour chaque habitant de la planète). C'est la première fois que l'on comprend, en partie du moins, le mode d'action de ce médicament.

C'est, en fait, un véritable feu d'artifice thérapeutique qui s'annonce et une révolution tout aussi importante, sinon plus, que celle qui a suivi la découverte de la pénicilline et l'introduction des antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Des recherches intensives internationales laissent prévoir la possibilité de sélectionner, pour l'administrer, telle ou telle prostaglandine, naturelle ou synthétique.

On a identifié, jusqu'à présent, 20 prostaglandines différentes dans l'organisme humain. Celles que l'on a synthétisées sont d'action plus facile à contrôler, plus durable, et plus sélective.

Les prostaglandines furent oubliées presque aussitôt que découvertes en 1930, lorsque deux gynécologues new-yorkais, les Drs Raphael Kurzrok et Charles C. Lieb, remarquaient que la semence humaine fraîche pouvait relâcher ou contracter des morceaux d'utérus provenant de malades opérées, selon que les donneuses étaient fécondes ou stériles. En 1933, les Drs Ulf S. von Euler, en Suède, et Maurice W. Goldblatt, en Angleterre, travaillant chacun de leur côté, découvraient que non seulement le sperme humain, mais aussi le liquide séminal de mouton et de singe, injecté à des animaux, stimulait la contraction des muscles lisses et abaissait la tension artérielle.

Pendant une vingtaine d'années, on ne sut pas grand chose de plus sur ces substances, si ce n'est que von Euler établit par déduction qu'il s'agissait d'acides gras, ce qui était surprenant, car on ne connaît aucun acide gras qui joue un rôle du type hormonal. Comme il avait découvert cette substance dans le liquide séminal, il lui donna « provisoirement » le nom de prostaglandines. Nom plutôt mal choisi, car si les prostaglandines ont été identifiées dans de nombreux tissus, la prostate, elle, semble en être dépourvue.

Ce n'est qu'en 1957 que le Dr Sune Bergström, ancien élève de von Euler, et le Dr Jan Sjövall, tous deux au fameux Institut Karolinska en Suède, isolaient une première prostaglandine sous forme cristalline. C'était le début d'une période difficile. Avec l'aide d'un ami, le Dr David I. Weisblat, président de la recherche aux laboratoires pharmaceutiques Upjohn (USA), et un apport financier de cette firme, le Dr Bergström et ses collègues entreprenaient

la collecte de tonnes de glandes de moutons récupérés en Islande, au Groënland et en Norvège. On en retira quelques milligrammes de prostaglandines (plus de mille fois plus chers que leur poids d'or).

La pénurie de matières premières était donc un obstacle majeur. En 1965, des chercheurs de l'Institut Karolinska d'Upjohn, et du Laboratoire de Recherche d'Unilever, en Hollande, annonçaient une méthode de synthèse. La technique consiste en l'incubation d'acides gras précurseurs de prostaglandines en présence de vésicules séminales de mouton. Et puis, en 1969, des chercheurs de l'Université d'Oklahoma (USA) découvraient une autre source importante de prostaglandines : l'organisme marin *Plexaura homomalla*, ou « fouet de mer ».

Les 20 prostaglandines identifiées dans l'organisme humain d'un acide unique, l'acide prostanoïque. Les prostaglandines sont différenciées en quatre types, A, B, E et F, chacun ayant des caractéristiques de structure communes. Les quatre types se subdivisent à leur tour, l'identification étant faite à ce stade à l'aide de chiffres et lettres grecques (PGA1, PGA2, PGA2-alpha).

Les recherches actuelles portent essentiellement sur cinq prostaglandines qui se sont révélées être les plus actives, les prostaglandines A1, A2, E1, E2 et F2-alpha. Recherches complexes qui requièrent une précision inégalée, car non seulement chaque prostaglandine a des effets très différents, mais la même peut avoir des effets spécifiques différents selon les doses employées. Par exemple, la PGE1 et la PGE2, à des doses faibles, provoquent des œdèmes inflammatoires chez les rats, alors qu'à hautes doses, elles ont des effets anti-inflammatoires et anti-arthritiques. Les effets peuvent aussi varier suivant l'espèce, ce qui rend difficile l'expérimentation sur l'animal et l'application à l'homme. Ainsi, la PGF1-alpha et la PGF2-alpha, qui abaissent la tension artérielle chez l'homme et la plupart des animaux étudiés, l'élèvent chez le chat et chez le lapin.

Des effets différents selon la dose

Une seule prostaglandine peut aussi avoir, sur la même espèce, une variété d'actions très différentes les unes des autres. La PGE1, la plus étudiée jusqu'à présent, peut non seulement avoir chez l'homme une action pro- et anti-inflammatoire, mais aussi elle stimule les muscles lisses, abaisse la tension artérielle, inhibe les sécrétions gastriques et l'agrégation des plaquettes du sang, dilate les tubes bronchiques (ce qui peut permettre de soulager les symptômes de l'asthme), entraîne la vaso-constriction au niveau de la muqueuse nasale, bloque la dégradation des graisses, possède (lorsqu'elle est administrée à hautes doses, ou directement dans le liquide céphalo-rachidien du cerveau) une action sédative, provoque la constriction de la



Le contenu de cette coupelle de prostaglandines, quelques dizaines de milligrammes, vaut plus de mille fois plus cher que son poids d'or !

pupille et, introduite dans la chambre antérieure de l'œil, augmente la tension oculaire.

L'action des prostaglandines n'est pas seulement multiple, elle est parmi la plus puissante de toutes les substances biologiquement actives que l'on connaît : un milliardième de milligramme peut provoquer des effets mesurables. Les analogues synthétiques, sont, eux, jusqu'à 400 fois plus puissants que les substances d'origine naturelle.

L'une des explications de la puissance de ces « super-hormones » est que, contrairement aux hormones circulant dans le sang et visant des cibles éloignées de leur lieu de « fabrication », les prostaglandines agissent dans la zone immédiate de leur lieu de production. La première étape de la production se situe dans les microsomes, petites particules cellulaires. Ces microsomes contiennent des enzymes qui permettent, selon les besoins, de « fabriquer » l'une ou l'autre des prostaglandines à partir de stocks de phospholipides (substances grasses) qui sont formés dans la cellule (probablement la membrane cellulaire). De nombreuses enzymes entrent en jeu dans cette chaîne de fabrication.

Une fois produites, ces prostaglandines sont rapidement utilisées (en quelques heures au plus, en général).

Il y a une action commune entre les prostaglandines et l'AMP cyclique (ou adénosine 3,5 monophosphate cyclique) substance découverte par le Prof. Earl W. Sutherland de l'Université Vanderbilt (U.S.A.) récompensé pour cela par le prix Nobel de Médecine en 1971. L'AMP est l'intermédiaire entre la plupart des hormones et les cellules qui reçoivent les « ordres » transmis par cette hormone. C'est, en somme, un relais dans la transmission des messages : le « premier messenger » est l'hormone, transportée dans le sang jusqu'à son organe-cible ; le deuxième messenger, c'est l'AMP cyclique qui permet à une cellule d'effectuer une fonction spécifique.

Or, selon le cas, les prostaglandines renforcent ou dépriment la synthèse de l'AMP cyclique, c'est-à-dire qu'elles en régularisent le débit et

ceci, pense-t-on, de façon permanente. Selon l'organe, cette régularisation a des rôles différents. Par exemple, la PGE1 inhibe l'agrégation des plaquettes du sang en stimulant la production d'AMP cyclique. Mais les expériences montrent que les prostaglandines n'interviennent pas forcément dans toutes les réactions dans lesquelles participe l'AMP cyclique.

Jusqu'à présent, les recherches cliniques ont porté principalement sur les effets des prostaglandines sur la grossesse. Dans plusieurs pays, on utilise couramment la PGE2 et la PGF2-alpha pour provoquer les contractions utérines lors de l'accouchement. Jusqu'à présent, l'induction du travail à terme était provoquée en utilisant l'ocytocine, dont l'injection peut avoir certains inconvénients résultant de son activité anti-diurétique. Une dose très faible de PGE2 (0,5 microgramme par minute) administrée en perfusion peut suffire pour obtenir l'effet désiré. On a constaté que l'administration orale peut également suffire pour provoquer les contractions utérines lors de la grossesse à terme.

Les prostaglandines peuvent également provoquer l'interruption de la grossesse à un stade avancé. Lorsqu'un avortement est nécessaire, l'ocytocine est inefficace, et la chirurgie peut présenter des risques, alors que la PGE2 ou la PGF2-alpha, perfusées aux doses respectives de 5 microgrammes minute et 50 microgrammes minute, pendant quelques heures, suffisent pour provoquer l'expulsion du fœtus. Les prostaglandines peuvent également être introduites par voie utérine, ou injectées dans le sac amniotique.

L'utilisation des prostaglandines comme contraceptif est également à l'étude, en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé. La stérilité masculine pourrait, elle aussi, être traitée par ces substances.

On pense également que la stérilité peut, dans certains cas, être provoquée par l'utilisation fréquente d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires, car on a constaté que ces médicaments peuvent bloquer la production de prostaglandines par l'organisme. Dans ce cas, elle pourrait être traitée par administration des prostaglandines qui manquent.

Lors de la première conférence internationale sur les prostaglandines, à Florence en mai dernier, le Dr Priscilla J. Piper, du Royal College of Surgeons (Londres) a montré que non seulement l'aspirine, mais aussi les stéroïdes anti-inflammatoires agissent en bloquant la libération de prostaglandines. Or, on avait constaté la présence d'un taux élevé de prostaglandines dans le liquide synovial lors d'une inflammation — et la chute de ce taux lors de l'administration d'aspirine.

● Chez les animaux, l'expérimentation révéla que les prostaglandines peuvent prévenir l'ulcère gastrique et, lors du congrès de Florence, le Dr Sultan Karim, de Singapour a montré que chez l'homme, ce type d'ulcère peut être guéri par administration orale de prostaglandines. Les meilleurs résultats étaient obtenus par la prise,

toutes les six heures et pendant deux semaines, de mg de PGE2 dissout dans 20 ml d'eau. Selon le Dr Karim, la guérison de l'ulcère est rendue possible par une double action des prostaglandines : augmentation des sécrétions de la muqueuse gastrique ayant un rôle protecteur, et diminution des sécrétions acides. Des essais sont également en cours portant sur la perfusion intraveineuse de PGE1, PGE2, PGA1 et PGA2.

- On trouve des prostaglandines dans le cerveau et la moelle épinière et on sait qu'elles sont libérées dans les tissus nerveux lors de certaines stimulations. On ne pense pas que ces substances interviennent directement dans la transmission de l'influx nerveux, mais qu'elles jouent plutôt un rôle modulateur.

De la migraine au cancer...

Des travaux réalisés à l'Institut de Neurologie de Montréal et à l'Université de Milan ont montré que l'injection de prostaglandines ou de molécules analogues synthétiques, à des chats préalablement rendus épileptiques peut complètement éliminer les crises pendant plusieurs heures. Le même résultat a été obtenu chez des rats, rendus épileptiques par divers agents chimiques. Il se peut même que les migraines puissent être traitées par les prostaglandines. L'équipe australienne du Dr K.M.A. Welch de l'Université des Nouvelles Galles du Sud, à Sydney, a démontré qu'un excès de prostaglandines peut augmenter le débit sanguin de l'artère carotide externe, qui « soustrait » du sang à la carotide interne, privant ainsi le cerveau d'une partie de son oxygène. Ce mécanisme de dilatation de la carotide externe et de constriction de l'interne serait à l'origine de certaines migraines.

- Toutes les prostaglandines des groupes E et A abaissent la tension artérielle par dilatation des vaisseaux sanguins périphériques chez les animaux et l'homme.

La PGE1, administrée à l'homme par perfusion, est suivie d'une chute de tension et d'une augmentation du rythme cardiaque, alors que la PGF2-alpha (à des doses élevées) augmente la tension artérielle. La prostaglandine qui semble la plus intéressante dans ce domaine est la PGA1, qui possède une action hypertensive prolongée et provoque une augmentation significative du flux sanguin rénal, du débit urinaire, et de l'excrétion sodique et potassique dans les urines. Une équipe de l'Université de St-Louis (USA) est en train de tenter de synthétiser des molécules analogues encore plus efficaces qui pourraient être utilisées pour le traitement de l'hypertension essentielle, et la prévention de ses séquelles. Quant à la PGE1, elle empêche également l'agrégation des plaquettes sanguines, c'est-à-dire la coagulation, et elle pourrait être utilisée dans le traitement et la prévention des thromboses et de l'athérosclérose.

- Administrées en aérosol à des chats, les PGE1 et PGE2 ont un effet bronchodilatateur puissant, qui se retrouve chez le singe et d'autres espèces animales. Le Dr M. F. Cuthbert, du Collège de Médecine de Londres, a utilisé la PGE1 en aérosol pour le traitement d'asthmatiques et a constaté une diminution importante de la résistance des voies aériennes.

- Même le métabolisme des graisses semble répondre aux prostaglandines, et l'on envisage déjà la possibilité d'une forme entièrement nouvelle du traitement de l'obésité. Les Drs M. Hamberg et Bengt Samuelsson, de l'Institut Karolinska, et le Dr Robert R. Gorman, des Laboratoires Upjohn, ont montré qu'un précurseur de la prostaglandine (un endopéroxyde, produit instable nécessaire à la synthèse des prostaglandines) est un régulateur du métabolisme des graisses.

On a découvert également des composés semblables aux prostaglandines, et surnommées « thromboxanes » parce qu'elles contiennent un anneau oxane et qu'elles sont formées dans les thrombocytes (ou plaquettes du sang). On pense que les thromboxanes jouent un rôle biologique dans les maladies coronariennes, car elles provoquent l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement des artères. Les thromboxanes ne survivent dans l'organisme que pendant trente secondes environ après leur formation ; leur découverte est une étape importante dans un domaine de recherche qui a été lancé, il y a quelques années, par une poignée de pionniers, qui sont devenus aujourd'hui une communauté mondiale de chercheurs sur les prostaglandines.

Ces substances pourraient être dans le domaine de la biologie ce que les particules sub-atomiques sont dans celui de la physique ; elles permettraient une compréhension nouvelle du processus de la vie à un niveau moléculaire. Peu de chercheurs doutent qu'elles soient aussi les précurseurs d'une ère nouvelle en thérapeutique, car il est vraisemblable que tout état pathologique comporte un déséquilibre de leur taux ou fonctionnement. Même dans le traitement de maladies mystérieuses comme le psoriasis, les prostaglandines utilisées en pommade, ont permis une amélioration. Le glaucome chez certains patients est accompagné de taux élevés de PGE1, et certains cancers se reflètent dans un déséquilibre des PGE2 et PGF2-alpha.

Les chercheurs de l'Institut National de Cancer des Etats-Unis ont rapporté que sous l'effet de la PGE1 et de l'AMP cyclique, des cellules cancéreuses expérimentales de souris et de l'homme reprennent leurs activités normales ; ils suggèrent qu'une stimulation du système de l'AMP, cyclique, effectuée par l'intermédiaire des prostaglandines, pourrait avoir un effet anticancéreux. Ces études n'en sont qu'au stade préliminaire, mais elles montrent déjà que les omniprésentes prostaglandines jouent également un rôle dans le processus cancéreux.

Alexandre DOROZYNSKI ■