

■ **EN DEUX MOTS** ■ Certains végétaux produisent et stockent dans leurs racines des molécules d'intérêt thérapeutique ou cosmétique. Afin d'augmenter leur productivité et de préserver les espèces, une équipe de l'INRA de Nancy a mis au point une technique de « traite » permettant d'extraire ces substances à faible coût, sans arracher la plante. Le végétal, cultivé en conditions hors-sol, est d'abord stimulé pour produire davantage de molécules bioactives. Ces dernières sont ensuite recueillies directement dans la solution nutritive.

# La traite des plantes

Comment produire à faible coût de grandes quantités de molécules végétales pour la pharmacie et les cosmétiques? En stimulant les racines de plantes cultivées hors-sol, pour après en soutirer les principes actifs.

**Jacques Abadie**  
est journaliste  
à *La Recherche*.

C'est un des fleurons de la lutte anticancer. Le Taxol®, très efficace contre les cancers de l'ovaire, du sein et du poumon, a connu une ascension fulgurante depuis sa commercialisation au début des années 1990. Seul inconvénient : sa rareté. De 10 kilogrammes d'écorce d'if du Pacifique les chimistes retirent à peine un gramme de Taxol®. Il faut sacrifier six arbres centenaires pour soigner un seul patient ! Les forêts d'ifs ne pouvant satisfaire la demande mondiale, on s'est mis à synthétiser une substance parente, le Taxotère®, à partir de molécules issues des aiguilles d'ifs cultivés. Cette synthèse est néanmoins complexe et coûteuse. Pour diminuer le coût de la molécule naturelle, une équipe de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) de Nancy a eu l'idée d'extraire le Taxol® directement par la racine de l'arbre.

Cette technique ne concerne pas que l'if du Pacifique. D'autres plantes, plus ou moins rares, contiennent des substances convoitées par les industries pharmaceutique et cosmétique. Au premier rang, l'edelweiss, la rue des jardins, la datura ou, encore la garance. Elles produisent en effet des alcaloïdes, utilisés comme anes-

thésiants et anticancéreux, ainsi que des flavonoïdes, servant de colorants pour les produits cosmétiques. Ces substances, appelées « métabolites secondaires », sont des molécules de défense qui éloignent les prédateurs ou inhibent la croissance de plantes concurrentes. Elles ne sont pas strictement nécessaires à la survie de la plante, qui les synthétise habituellement en très petite quantité. Celle-ci augmente sa production lorsqu'elle est attaquée par un insecte, une bactérie ou un champignon, ou sous l'effet de conditions physiques hostiles, telle qu'une élévation de la température.

### Synthèse coûteuse

Une grande partie de ces métabolites secondaires se concentre dans les racines, partie du végétal la plus exposée aux agressions de l'environnement. Pour les collecter, la technique la plus simple consiste à les extraire en usine à partir de la matière sèche\* de plantes cultivées en champ. Mais ce procédé oblige à arracher les végétaux, et son rendement est tributaire des conditions météorologiques. Quant à la synthèse complète des métabolites secondaires en laboratoire, elle est extrêmement coûteuse.

\* La matière sèche est la partie du végétal qui reste une fois que l'eau en a été totalement extraite.



**DANS CETTE SERRE**, la société PAT SAS cultive des ifs en conditions hors-sol, sur un milieu liquide. La machine à traire (en bas, à droite), permet de recueillir les molécules libérées par les plantes dans la solution nutritive. © PSJALA.NET

Depuis quelques années, les recherches se sont donc tournées vers des techniques plus économiques, telles que l'exploitation de cellules ou d'organes végétaux *in vitro*. On cultive ainsi en bioréacteur\* des racines manipulées génétiquement pour produire beaucoup de métabolites. Grâce à ce procédé, une équipe chinoise est parvenue, par exemple, à multiplier par quinze le rendement de racines de *Salvia miltiorrhiza*, une plante utilisée en médecine traditionnelle pour traiter les maladies cardiovasculaires [1]. Cependant, les coûts d'infrastructures sont élevés, et il est difficile de conserver des conditions de parfaite stérilité en utilisant cette technique à l'échelle industrielle.

C'est pourquoi Éric Gontier et Frédéric Bourgaud, deux biologistes de l'INRA qui ont longtemps travaillé sur ces cultures *in vitro*, ont tenté une technique plus simple. Elle consiste à cultiver la plante entière en conditions hors-sol, sous serre, et à en extraire les métabolites secondaires une fois par mois en moyenne, sans la tuer [2]. Ce procédé, baptisé « plantes à traire® », a été breveté en 2002 et concerne une vingtaine de plantes. En 2005, les deux biologistes se sont associés à une équipe d'agronomes pour créer la société PAT SAS (« Plant Advanced Technologies SAS »), près de Nancy. Mais comment traire une plante? En la cultivant tout d'abord sur un milieu liquide, en « hydroponie », suivant une technique couramment utilisée pour faire pousser

tomates et concombres. Ses racines, dont les extrémités trempent dans l'eau, sont régulièrement irriguées avec une solution nutritive composée d'eau et d'éléments minéraux. L'hydroponie présente un double avantage sur la culture en terre: elle permet de doser avec précision les éléments nécessaires à la croissance de la plante et elle la protège des parasites présents dans le sol.

### Plantes stressées

Reste à stimuler la production de métabolites secondaires. Rien de tel, pour cela, que de simuler l'attaque d'un parasite. Les ingénieurs introduisent donc dans la solution nutritive des extraits d'insectes ou de champignons pathogènes. Ces stimulants, nommés « éliciteurs » et connus depuis des années, sont déjà

utilisés dans les cultures de cellules ou d'organes végétaux *in vitro*.

L'éliciteur se fixe sur un récepteur situé au niveau de la membrane externe d'une

cellule végétale [fig. 1]. Ce faisant, il déclenche une cascade de réactions qui activent les gènes de défense de la plante. La cellule produit alors deux molécules, l'acide jasmonique et l'acide salicylique qui, telles des hormones, diffusent dans l'ensemble du végétal et provoquent la synthèse de métabolites secondaires par les cellules racinaires. Les éliciteurs multiplient par six le rendement du végétal pour ces substances!

Cette synthèse est renforcée en fournissant aux ⇒

\* Un bioréacteur est une machine permettant de cultiver des cellules et des tissus organiques dans des conditions stériles.

[1] S. Guillon et al., *Current Opinion in Plant Biology*, 9, 1, 2006.

[2] E. Gontier et al., *Plant Science*, 163, 723, 2002.

# BIOLOGIE



**UN INGÉNIEUR AGRONOME** récupère en laboratoire la solution contenant les substances actives produites par un plant de garance. Les molécules seront ensuite extraites par différentes techniques de séparation. © PSAILA.NET

⇒ racines davantage de matière première pour la fabrication des métabolites. On introduit de la sorte dans la solution nutritive des acides aminés, les précurseurs, qui sont absorbés par les racines. « On peut multiplier ainsi par huit le rendement de production d'un métabolite, explique Jean-Paul Fèvre, président de PAT SAS. En combinant les éliciteurs et les précurseurs, nous essayons d'obtenir le meilleur rendement possible pour chaque famille de plantes. »

Les métabolites secondaires ainsi fabriqués sont ensuite stockés dans les différents tissus de la racine, en particulier l'épiderme. Ces couches cellulaires superficielles servent donc de barrière chimique contre les agressions des champignons et des insectes. Une faible proportion de métabolites s'échappe spontanément de ces zones dans le milieu de

culture. Afin de faciliter la libération des molécules, les ingénieurs de PAT SAS appliquent aux racines un traitement qui les rend perméables. L'ajout de tensioactifs dans la solution nutritive permet de recueillir, selon les plantes, de 20 % à 80 % des métabolites secondaires contenus dans les racines. Ce traitement, déjà testé sur des organes végétaux cultivés en bioréacteur, crée une

différence de pression entre le contenu cellulaire de la plante et le milieu nutritif, ce qui a pour conséquence d'augmenter la porosité des racines.

« La perméabilisation favorise également la pénétration des éliciteurs. Nous essayons actuellement de l'appliquer en même temps que l'élicitation, afin d'obtenir de meilleurs rendements », précise Benoît Mignard, ingénieur chez PAT SAS. La réussite de cette technique dépend avant tout d'un bon dosage entre éliciteurs, précurseurs et agents perméabilisants, qu'il faut adapter à chaque famille de plantes.

## Traite mensuelle

Dernière étape, qui fait toute l'originalité du dispositif: la traite. Après différents traitements, la solution nutritive est chargée en agents chimiques. Pour faciliter l'extraction des métabolites, on la remplace par de l'eau claire. Progressivement, les racines libèrent leurs métabolites secondaires dans le liquide, qui est ensuite recueilli. Diverses méthodes, de la chromatographie à l'ajout de solvants, permettent alors de piéger les molécules. La plante continue ensuite sa croissance. Elle peut être traitée à nouveau, un mois plus tard, après avoir subi les mêmes procédés d'élicitation et de perméabilisation.

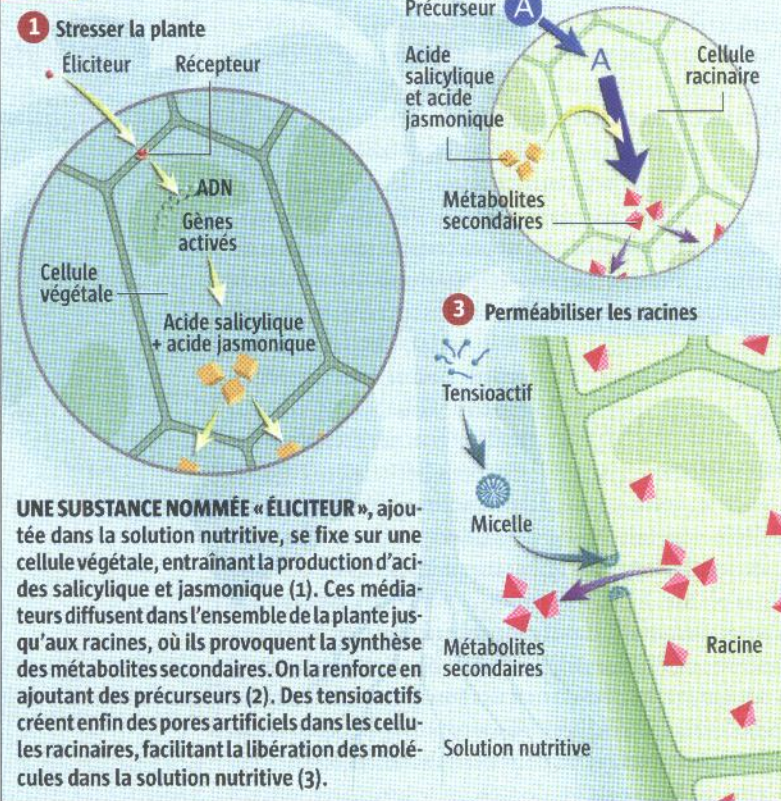
Pour Pascal Gantet, qui enseigne la physiologie végétale à l'université de Montpellier, l'intérêt de cette technique réside principalement dans la combinaison entre élicitation et culture en hydroponie. « Les plantes conservent leurs feuilles, et donc continuent à faire de la photosynthèse. Par conséquent, elles croissent plus vite, et à moindre coût, que des racines cultivées en bioréacteur. »

Dans le cas de *Datura innoxia*, par exemple, la traite permet d'obtenir trois fois plus de métabolites secondaires en un an que l'extraction à partir de plantes cultivées en champ, à surfaces de culture égales. Les alcaloïdes produits par cette plante originaire d'Amérique du Sud servent notamment à tonifier le cœur et à dilater la pupille pour réaliser des fonds de l'œil. De bons résultats ont également été obtenus avec la rue des jardins (*Ruta graveolens*), qui contient des furocoumarines, molécules utilisées pour soigner l'eczéma et le psoriasis, et avec l'edelweiss, riche en antioxydants.

Concernant l'if, la traite fournit des quantités de Taxol® bien plus grandes que la récolte traditionnelle. Si l'on parvenait à utiliser cette technique à l'échelle industrielle, quelques centaines de serres suffiraient ainsi à satisfaire la demande annuelle de Taxol® dans le monde.

La société PAT SAS a passé plusieurs contrats avec de grands laboratoires cosmétiques. Et elle a déjà mis sur pied une culture pilote de 2000 plants de garance, une plante produisant un colorant rouge utilisé dans l'industrie de la beauté. ■ J. A.

**Fig.1 Production et extraction**



© INFOGRAPHIE SYLVIE DESSERT