

## DES CHAMPIGNONS ET DES HOMMES.

---

Dans cette rubrique, nous nous proposons de décrire l'histoire, la biologie, les caractéristiques chimiques, l'importance de divers champignons. Nous pensons par exemple à l'ergot de seigle (Claviceps purpurea), producteur d'alcaloïdes, à Penicillium notatum, le synthétiseur de la pénicilline, ...

Nous avons décidé de commencer cette série par une substance dont les media ont souvent parlé durant ces dernières années : la cyclosporine.

Car, oui, la cyclosporine est une substance d'origine fongique !

## LA CYCLOSPORINE

---

### Introduction

Dans le Time magazine du 23 août 1982, on pouvait lire :  
" Un nouveau médicament permet une augmentation spectaculaire du taux de survie des transplantations cardiaque". Depuis, on n'imagine plus de transplantation d'organe sans traitement à la cyclosporine (Sandimmun<sup>R</sup>).

La cyclosporine a été découverte au début des années 70 dans le département de Microbiologie des Etablissements Sandoz S.A. à Bâle. Une substance à activité antifongique fut détectée dans la culture d'un champignon isolé à partir d'un échantillon de terre récolté en Norvège. Cette action antibiotique se révéla toutefois insuffisante pour être considérée d'un point de vue thérapeutique. Cependant, la

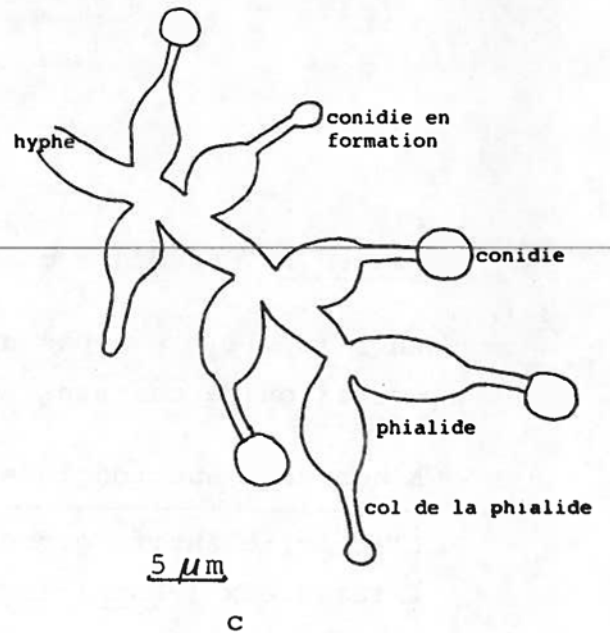
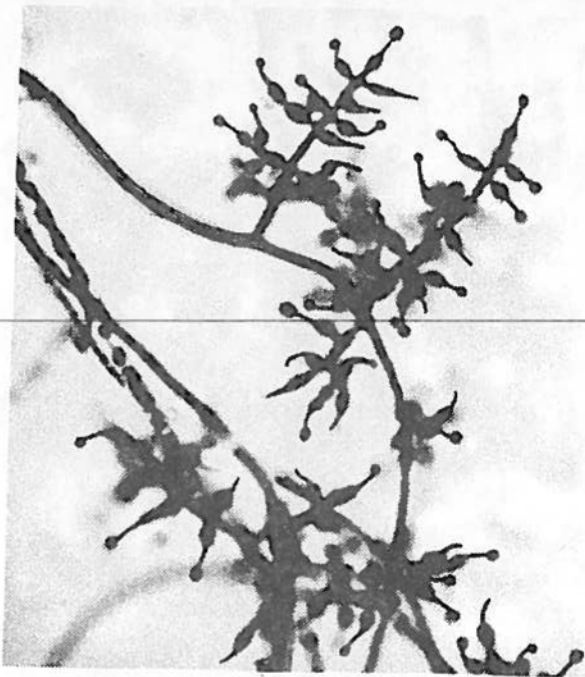
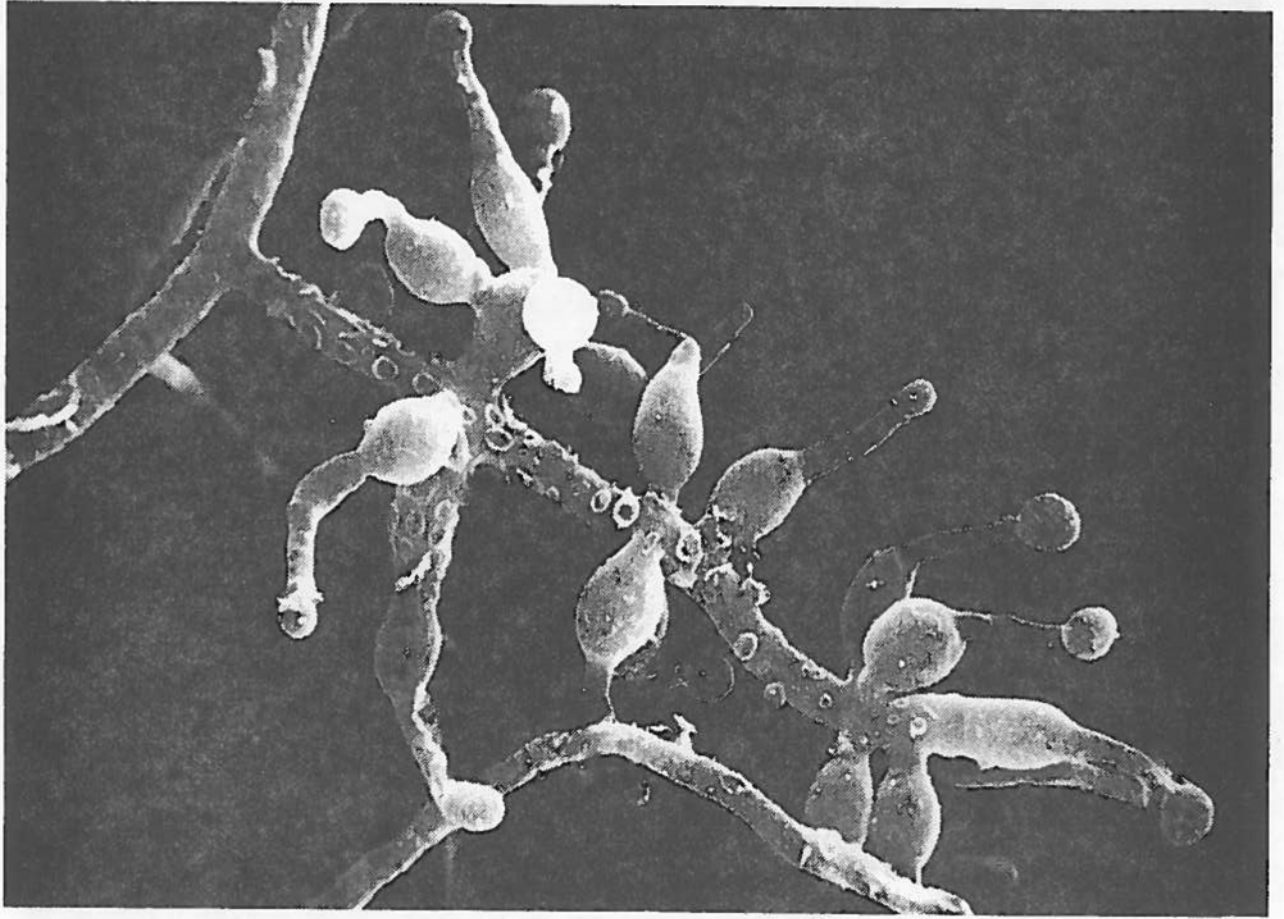
substance, paraissant chimiquement intéressante, fut soumise à une batterie d'examens pharmacologiques. J.F. Borel détermina les propriétés immunosuppressives exceptionnelles de ce produit en 1972. En 1975, la structure chimique fut élucidée. Dès 1978, l'effet spécifiquement immunosuppresseur de la cyclosporine fut confirmé dans plusieurs modèles de transplantation. En 1983, le produit est officiellement enregistré dans la plupart des pays occidentaux et son succès dans les transplantations d'organes est considérable.

#### L'organisme producteur

Le microorganisme capable de synthétiser la cyclosporine est un champignon banal du sol : Tolytocladium inflatum Gams. Le genre Tolytocladium, très proche des Trichoderma, appartient aux Fungi imperfecti, regroupant les espèces dont seules les formes de reproduction asexuée ( les conidies ) sont connues. Les conidies de Tolytocladium sont formés à l'extrémité d'organes en forme de bouteille : les phialides (Fig. 1). Sur des milieux gélosés, cette espèce forme un gazon blanchâtre. La croissance des hyphes est rapide et la conidiation intense ( plus de 50 millions de conidies par  $\text{cm}^2$  ! ).

La production de la cyclosporine se fait dans de grands bioréacteurs en milieu liquide constamment aéré et mélangé, un peu de la même manière qu'est produite la pénicilline.

En 1980, R. Wenger est parvenu à synthétiser chimiquement la cyclosporine. Ce procédé comporte un grand nombre d'étapes et se révèle non-concurrentiel par rapport à la production biotechnologique.



**Figure 1** : Micromorphologie de Tolypocladium inflatum Gams  
 a) en microscopie électronique à balayage  
 b) en microscopie photonique  
 c) schéma explicatif.

### La structure chimique

La cyclosporine est un peptide formé de 11 acides aminés refermé en cycle. Un de ces acides aminés (encadré dans la figure 2) n'avait jamais été trouvé auparavant dans la nature. Son importance dans l'activité de la cyclosporine est capitale : si on le remplace, il y a perte de l'activité.

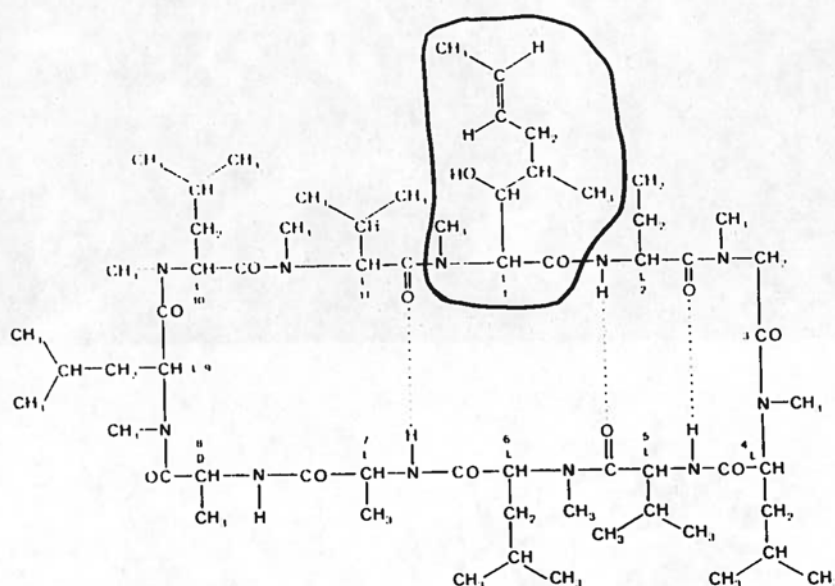


Figure 2: structure chimique de la cyclosporine A

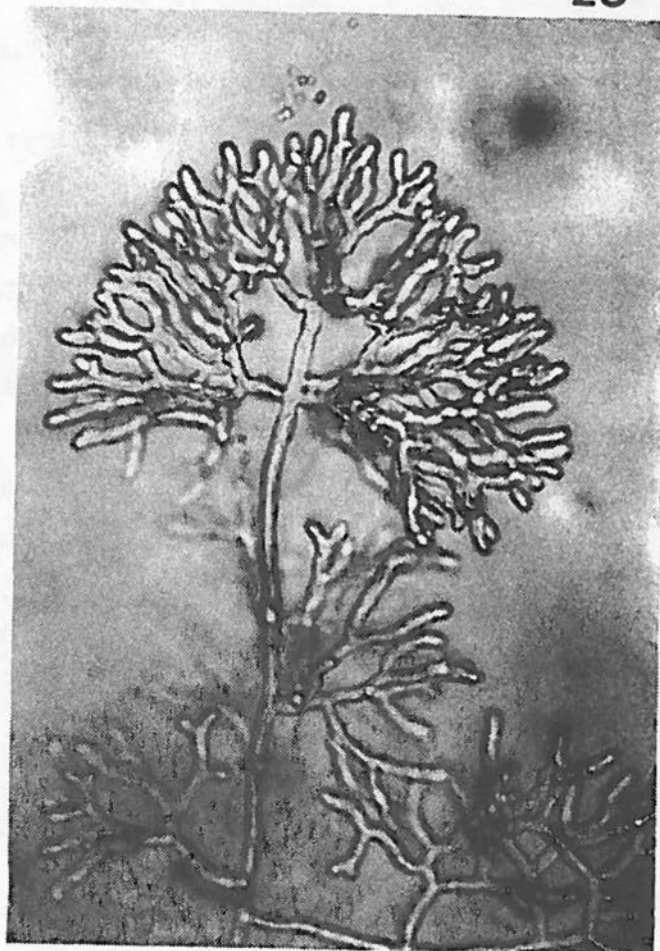
En fait, il n'y a pas une mais des cyclosporines par variation de certains acides aminés.

### L'activité antifongique

L'activité antifongique s'observe sur les champignons filamenteux (Penicillium, Neurospora,...) mais pas sur les levures. La cyclosporine provoque une ramification intense des hyphes ( Fig.3)



contrôle



adjonction de cyclosporine

Figure 3: Effet de la cyclosporine sur les hyphes de Neurospora crassa.

#### L'activité immunologique

~~Pour combattre tout corps étranger ( Bactéries, virus, transplantats) (= antigènes), notre corps possède plusieurs moyens de défense :~~

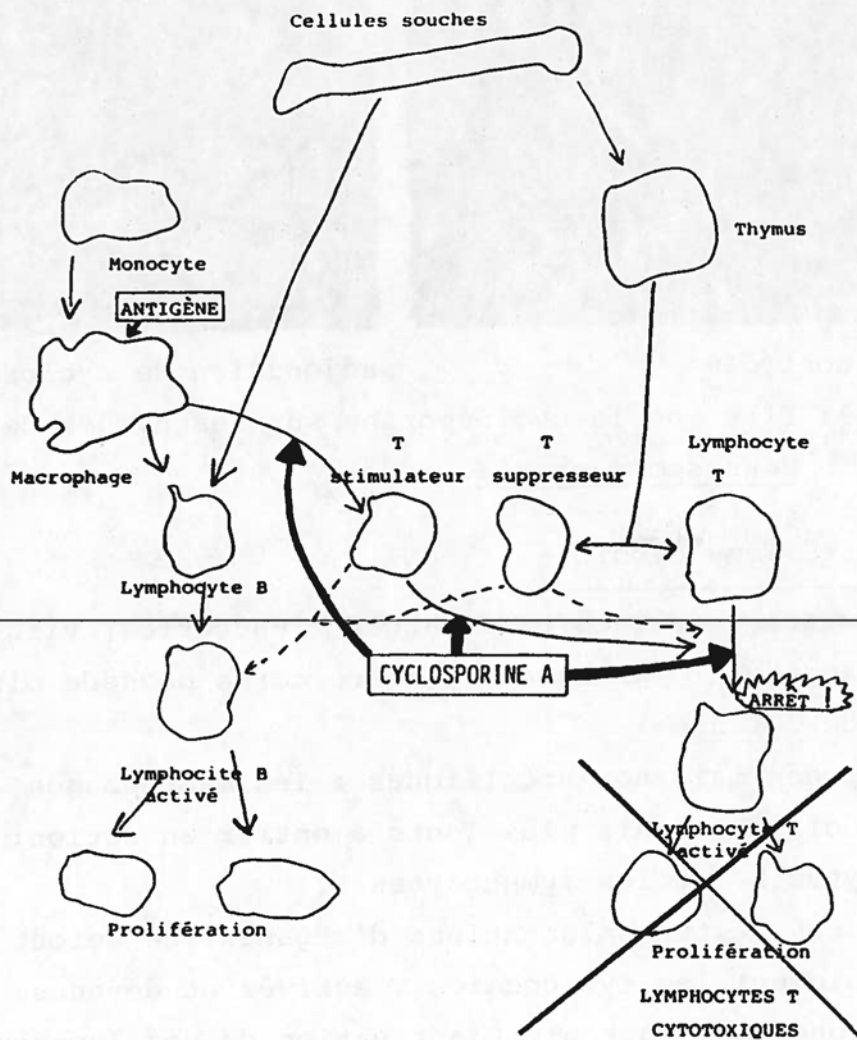
- rapides mais non-spécifiques : les macrophages
- spécifiques mais plus lents à entrer en action: les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Dans le cas de transplantations d'organes, ce seront principalement les lymphocytes T activés et devenus cytotoxiques qui agiront. L'activation de ces lymphocytes T s'effectue par les macrophages ayant reconnus le corps étranger. Des lymphocytes stimulateurs interviennent aussi et ces modifications sont contrôlées par des lymphokines (interleukines 1 et 2). La cyclosporine bloque cette



différenciation des lymphocytes T en T cytotoxiques. Par contre, ni les autres moyens de défense (macrophages, plasmocytes), ni surtout la source des cellules de défense (moelle osseuse) ne sont atteintes. Or les immunosuppresseurs précédents ne présentaient pas de spécificité d'action et diminuaient de façon globale le système de défense de l'organisme.

On remarque cependant une toxicité relative de la cyclosporine A au niveau des reins (néphrotoxicité).



**Figure 4:** Représentation schématique du système immunitaire et de l'action de la cyclosporine A.

### D'autres objectifs

De nouvelles cyclosporines, produites par biosynthèse contrôlée ou par modification chimique, continuent à être examinées. Les objectifs majeurs de ces recherches sont :

- une augmentation de l'activité immunosuppressive et une diminution de la néphrotoxicité.
- le traitement de maladies auto-immunes ( le corps combat certaines de ses propres cellules qu'il ne reconnaît plus), telles le lupus érythémateux, l'arthrite rhumatoïde ou l'uvéite (maladie inflammatoire de l'oeil).
- le combat de certaines maladies parasitaires, comme la malaria.

L'histoire de la cyclosporine ne fait que commencer!

Jean-J. Sanglier

(Photos: M.Dreyfuss, U.Strahm)