

Presses Universitaires de Namur

ISBN 2 87037 171 3

Dépot légal : D/1990/1881/7

**PROMESSES ET ECUEILS DE LA COLLABORATION
NORD/ SUD DANS LA RECHERCHE D'AGENTS
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS D'ORIGINE VEGETALE.**

L. Angenot

Institut de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Liège, 5, rue Fusch,
B-4000 Liège-Belgique.

La recherche d'agents biologiquement actifs d'origine végétale fait appel à plusieurs disciplines et pose beaucoup de problèmes interdépendants mais pouvant être subdivisés en trois secteurs classés par ordre chronologique

- travaux botaniques et ethnobotaniques
- recherches chimiques et pharmacologiques
- exploitation agronomique et pharmaceutique des ressources végétales (3, 12).

1° Travaux botaniques et ethnobotaniques

Les recherches sur les végétaux offrent encore actuellement un champ d'analyse trop vaste pour pouvoir être pratiquées sans critères de discrimination. En effet, on estime que seuls 5 % de la flore ont fait l'objet d'investigations scientifiques plus ou moins étendues.

Si une prospection systématique de la flore a le mérite de ne négliger *a priori* aucune espèce, et peut aboutir à des résultats très originaux, cette façon de procéder se révèle très ardue et trop aléatoire pour être conseillée (7).

Une approche chimiotaxinomique permet d'orienter et de limiter les travaux préliminaires afin de sélectionner des espèces riches en une classe phytochimique particulière. Les résultats de ce type d'étude sont souvent fructueux. En témoignent, par exemple, les recherches poursuivies sur des familles à alcaloïdes indoliques (3,7).

Enfin, l'étude des pharmacopées traditionnelles a retrouvé un souffle nouveau, surtout depuis qu'elle a conquis sa place dans les

programmes de l'O.M.S. (2,16). Le réexamen scientifique de ces pratiques ancestrales permet d'envisager une diminution du coût de la thérapeutique médicamenteuse dans les pays du Sud, grâce à l'établissement de «codex» ou «formulaires» renfermant des informations pratiques utiles à une couverture médicale des affections bénignes à l'aide de la flore indigène. D'autre part, les statistiques révèlent que l'étude scientifique des plantes médicinales et toxiques est une des voies les plus fécondes dans la découverte de nouveaux agents biologiquement actifs (10). Cette situation pourrait persister aussi longtemps que les structures tridimensionnelles des récepteurs cellulaires ne seront pas mieux connues, ce qui empêche de préciser valablement les structures des ligands capables d'interagir avec ces récepteurs (17).

Les recherches ethnobotaniques devront obéir à quelques impératifs pluridisciplinaires (8,11):

- relevé des connaissances pharmacologiques d'une population en mentionnant la posologie et la voie d'administration; des remèdes;
- confrontation de ce relevé avec l'observation *in vivo* de la préparation des remèdes;
- récolte de plusieurs échantillons d'herbier pour un même nom vernaculaire, afin d'aboutir à l'identification botanique selon les règles internationales en vigueur;
- observation des écosystèmes et de l'importance géobotanique des plantes utilisées;
- relevé des noms phonétiques des plantes, sous une forme réutilisable dans la population examinée, et le cas échéant, découpage sémantique de ces noms;
- enfin, révision sur base bibliographique des éventuelles connaissances chimiques et pharmacologiques des végétaux identifiés.

Une mise en garde s'impose, car si le savoir des guérisseurs est souvent considérable, il doit être doublement interprété

- du fait du caractère souvent ésotérique de la médecine traditionnelle où se mêlent étroitement le magique, le sacré et l'action concrète (7),

- du fait de la difficulté majeure résidant dans le manque de précision des organes malades (déficit de données relatives à la pathologie interne, aux troubles endocriniens, cardiovasculaires, neurologiques, comme aussi à certains cancers...), en dehors toutefois des maux fonctionnels à manifestations indiscutables (anurie, agalactie, constipation, malaria, syphilis, lèpre..(14).

Les mêmes critiques s'adressent d'ailleurs aux anciennes pratiques médicales européennes.

C'est ainsi que dans les célèbres traités de Dodonée sur l'histoire des plantes médicinales, on apprend que certaines parties du saule guérissent les douleurs des nerfs, ce qui empiriquement correspond à un pouvoir analgésique bien réel, - que les orchidées dont les bulbes ont des allures de testicules, conviendraient pour traiter les insuffisances au jeu d'amour: ce qui est faux - que la digitale favorise l'expectoration, sans qu'aucune allusion ne soit faite à son pouvoir tonocardiaque (14)...

Les systèmes médicaux du Sud - partie essentielle du patrimoine culturel humain - doivent donc être situés dans le contexte large de la connaissance qu'ont ces sociétés du corps humain, de l'environnement et des croyances populaires. Des inventaires tenant compte de ces composantes et ne se bornant pas à n'être que des catalogues de noms botaniques et vernaculaires, assortis d'indications thérapeutiques générales, n'ont pratiquement eu lieu que durant la dernière décennie, notamment sous les efforts de l'A.C.C.T. (1) et de l'ORSTOM, avec tout récemment un ouvrage important consacré aux pharmacopées de Guyane (11).

2° Travaux chimiques et pharmacologiques

A partir du 19^e siècle, il a été possible d'analyser - par les moyens de l'époque - des plantes très actives contre certains symptômes et de découvrir les premiers principes actifs, essentiellement de nature alcaloïdique ou hétérosidique. Les substances ainsi isolées deviendront des outils d'analyse des grandes fonctions physiologiques, et des prototypes de la plupart des classes médicamenteuses, caractérisant le principe de causalité qui a fait progresser les connaissances thérapeutiques et pathologiques (14). La plante est ainsi reconnue comme un laboratoire de Biochimie dont les principes actifs peuvent être utilisés soit tels quels, soit après modification hémisynthétique (Tableau 1).

La composition fluctuante des extraits bruts végétaux était responsable de la préparation de produits non standardisés, ce qui rendait difficile la direction d'un traitement médicamenteux. Aussi le corps médical et l'industrie pharmaceutique se tourneront-ils résolument vers l'utilisation de produits organiques purs, obtenus le cas échéant après extraction mais le plus souvent par synthèse (9, 14) (Tableau 2).

Les plantes n'avaient cependant livré qu'une part infime de leur

composition et quand on consulte la littérature scientifique récente, on est impressionné par la découverte de nouveaux principes actifs, principalement dans des plantes tropicales (9,17). Ces dernières représentent une biomasse importante particulièrement riche en métabolites secondaires, qui constitueraient des mécanismes de défense ou d'adaptation à un milieu, mécanismes développés à travers un long processus de coévolution étroite entre végétaux, animaux et microorganismes. Ainsi les alcaloïdes seraient très fréquents dans les plantes tropicales qui ne peuvent compter sur le rythme des saisons et le gel hivernal pour neutraliser les prédateurs potentiels. Il en est de même pour les latex renfermant le cas échéant des substances toxiques que l'on retrouvera surtout dans des familles tropicales (Apocynacées, Moracées, Asclépiadacées, Euphorbiacées...). On possède ainsi un répertoire de plantes toxiques sélectionnées sur des milliers d'espèces animales (rongeurs, oiseaux, insectes, mammifères, y compris les singes) et sur l'espèce humaine, qui dans leur quête de nourriture ont dû apprendre à écarter les végétaux renfermant alcaloïdes, lectines, inhibiteurs de protéases, glycosides cyanogénétiques, acides aminés inhabituels, substances irritantes... (6, 9).

Ce redéploiement de recherches fructueuses dans le domaine des produits naturels est dû au perfectionnement remarquable, durant ces trois dernières décennies, des méthodes analytiques sans lesquelles il eut été impossible de progresser.

L'isolement de produits purs demeure cependant une étape limitante et capitale, ayant recours de plus en plus à des techniques chromatographiques variées (contre-courant, phase inverse, tamis moléculaires...). La détermination de structure des produits purifiés est une étape plus rapide, mais nécessitant des appareillages encore plus sophistiqués (RMN¹H et ¹³C, spectrométrie de masse, diffraction aux rayons X, dichroïsme circulaire).

Simultanément à ces travaux chimiques, des essais pharmacologiques de deux types se dérouleront. Lors des criblages («screenings») préliminaires qui peuvent exiger des dizaines, voire des centaines d'essais avant d'aboutir à une substance active pure, il y a intérêt à utiliser des tests *in vitro* cellulaires ou biochimiques, réservant les essais *in vivo* pour les molécules sélectionnées et les extraits standardisés. Le développement de modèles de tests pharmacologiques simples et reproductibles doit donc être une priorité absolue pour tous les groupes de recherche engagés dans l'identification de produits naturels biologiquement actifs.

Parmi la panoplie de tests à réaliser, on ne devra pas se limiter aux indications de la médecine traditionnelle. C'est grâce à une absence de préjugés que furent découvertes les propriétés antitumorales de la vinblastine et de la vincristine isolées à partir de la pervenche tropicale (*Catharanthus roseus*) cependant décrite comme antidiabétique en médecine populaire.

Une fois les principes actifs repérés et leur constitution chimique précisée, il devient possible de préparer des produits standardisés en fonction des nouvelles techniques analytiques (chromatographie gazeuse pour les substances volatilisables, HPLC ou densitométrie pour les autres qui constituent la majorité).

Avec ces matériaux contrôlés, les investigations pharmacologiques et toxicologiques pourront être approfondies et si les résultats sont encourageants, l'expérimentation clinique et l'exploitation industrielle pourront être envisagées après avoir examiné les retombées éventuelles sur l'environnement. C'est ainsi que dans le cas des drogues végétales riches en saponines molluscicides pouvant combattre un des vecteurs de la schistosomiase, on devra s'assurer de la faible toxicité à l'encontre des poissons (source alimentaire non négligeable), des animaux et de l'homme (buvant l'eau additionnée de saponines), et de l'écosystème en général (crustacés, algues)(15).

3° Exploitation des ressources végétales et technologie pharmaceutique

Pour les recherches de laboratoire, la matière première fournie par la cueillette suffit. Par contre, l'alimentation du marché pharmaceutique en drogues végétales doit être étudiée par les instituts agronomiques qui repèreront les espèces se prêtant à des cultures rationnelles, ou du moins protégeront les gîtes médicinaux naturels. Il est évident que les études agronomiques pourront être commencées dès que les premiers résultats concluants seront enregistrés, d'autant plus que les possibilités de multiplication peuvent être réalisées sur très peu de matériel.

L'amélioration des espèces cultivées peut revêtir de nombreuses formes

- résistance accrue aux parasites, aux maladies, aux conditions climatiques;
- augmentation de la teneur en protéines ou en autres constituants;
- création de nouvelles variétés.

Les travaux faisant appel au génie génétique sont prodigieusement intéressants mais ils s'avèrent très difficiles à maîtriser. Même si un chercheur réussit à isoler parmi des milliers de résultats issus de la fragmentation des gènes d'une plante, celui qui possède une propriété déterminée, il est extrêmement ardu de le replacer au bon endroit dans la structure génétique de la plante réceptrice. La complexité des mécanismes génétiques des animaux et des plantes est de plus en plus évidente: certains gènes en contrôlent cinquante autres! (13).

Les laboratoires du Nord ont cependant les ressources qui permettent de développer ces espèces et variétés manipulées, de sélectionner leurs semences et d'importer non seulement ces dernières, mais également les pesticides, herbicides et engrais. Ces produits sont indispensables pour obtenir les rendements élevés escomptés, mais ils ont souvent des conséquences fâcheuses pour la santé et l'environnement en déstabilisant les équilibres écologiques. En effet, la destruction des forêts tropicales, la désertification, les supracultures, l'extension des zones urbaines et la pollution concourent à l'extinction de certaines espèces et au rétrécissement de la base génétique qui en résulte. Or les variétés «sauvages» dont une sélection naturelle s'est opérée pendant des millions d'années, constituent un patrimoine biochimique prodigieux que nous connaissons très mal. On a répertorié jusqu'à présent entre 250 et 300.000 espèces de plantes vasculaires, 150.000 espèces d'algues et de champignons, et ces chiffres sont probablement en dessous de la réalité, puisque de nombreuses régions sous les Tropiques restent inexplorées d'un point de vue floristique.

Les pays du Sud doivent être très conscients de ce capital et être aidés dans la conservation de réserves naturelles de dimensions suffisantes.

Les plantes sélectionnées et cultivées quand cela sera possible, serviront à préparer des médicaments suivant les règles de bonne pratique de fabrication (OMS) précisant:

- la méthode idéale de dessiccation,
- les conditions optimales de conservation,
- les formes galéniques souhaitables d'un point de vue stabilité et biodisponibilité (5).

Cette façon de procéder devrait réduire fortement la dégradation et la variabilité des médicaments végétaux standardisés qui sont indiqués en dermatologie, gastro-entérologie (constipation, diarrhée), hépatologie, neurologie (sédation légère, stress), pneumologie (toux asymptomatique, asthme), rhumatologie, phlébologie (affections

mineures).

Conclusions

Les promesses du programme esquissé précédemment sont à l'image des difficultés et ces dernières sont grandes car il s'agit de la mobilisation du potentiel scientifique et technique dans un domaine à caractère interdisciplinaire très marqué. Dépendant pour sa recherche et son gagne-pain du bon vouloir des pouvoirs publics, et le cas échéant de l'industrie, le chercheur du Nord est devenu une maille de la trame sociale qui ne peut que subir les mouvements de l'ensemble. Il est donc de moins en moins libre, et doit par exemple, souvent combiner l'objet de ses recherches à un volet sur le cancer, l'inflammation ou la sénescence, sujets susceptibles d'éveiller davantage l'intérêt des bailleurs de fonds des structures dirigeantes du Nord, qu'un programme visant l'éradication des maladies tropicales sévissant toujours dans le Sud (paludisme, schistosomiase, filariose, lèpre, trypanosomiase...). Si les coopérations bilatérales sont plus faciles à développer vu leur souplesse et leurs liens souvent privilégiés, les réseaux internationaux devraient apporter une dimension supplémentaire dans la création ou l'amélioration des liens entre les équipes de recherche tant du Nord que du Sud. Ces initiatives devraient:

- enrayer l'exode des «cerveaux» du Sud et consolider les centres de recherche de ces pays, afin qu'ils jouent un rôle de partenaire à part entière avec les pays du Nord;
- raviver la recherche européenne sur les problèmes concernant le monde tropical en stimulant les programmes de recherche en biotechnologie tropicale (agriculture, sylviculture, soins de santé, phytochimie...);
- orienter les travaux en fonction des besoins du Sud;
- accélérer le transfert des technologies du Nord vers le Sud, car il y a une interpénétration réciproque profonde entre recherche scientifique, perfectionnement technique et exploitation économique.

Pour atteindre ces objectifs, on a besoin de matériels perfectionnés, d'installations coûteuses et de personnel spécialisé. La conjonction de la crise économique et du coût croissant de la recherche a soit porté un coup très dur aux pays disposant déjà d'une infrastructure scientifique, soit empêché les autres d'atteindre le niveau requis.

Il nous paraît essentiel d'y remédier le plus vite possible dans l'intérêt général de l'humanité. Puisse le présent colloque apporter à cet objectif une contribution non négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AGENCE DE COOPERATION CULTURELLE ET TECHNIQUE FRANCOPHONE, Médecine traditionnelle et pharmacopée. Bulletins de liaison, Ed. ACCT (Paris) 1987-1988 (volumes 1 et 2)
- 2- AKERELE, O. *Fitoterapia*, 1988,59,355-363
- 3- ANGENOT, L. Contribution à l'étude du *Strychnos usambarensis*, principal constituant d'un poison de flèche curarisant africain. Université de Liège. Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques 1973, 170 p. *Dissertation Abstracts International*, n° 74-11,338.
- 4- ANTON, R. *Journal de Pharmacie de Belgique*,1987,42,138-151
- 5- BONATI,A. *Fitoterapia*, 1988,59,367-370
- 6- COURRIER DE L'UNESCO, Paris,1979,32,n° de juillet (42 p.)
- 7- DELAUDE, C. Les végétaux du Zaïre: matériel médico-magique des guérisseurs et source de recherches phytochimiques. Université de Liège, Cecode, 1978, 163 p.
- 8- DELAVEAU, P., BAILLEUL, F. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1979,13,75-77
- 9- DELAVEAU, P. *Histoire et renouveau des plantes médicinales*. Ed. Albin Michel, Paris,1982,354 p.
- 10- FARNSWORTH, N.R., KAAS, C.J. *Journal of Ethnopharmacology*, 1981, 3, 85-99
- 11- GRENAND, P., MORETTI, C., JACQUEMIN, H. *Pharmacopées traditionnelles en Guyane*. ORSTOM, Paris,1987,569 p.
- 12- KERHARO, J. *Bulletins et Mémoires de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie*. Dakar, 1965,13,212-216.
- 13- KINNOUL, *Lord Forum*, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 1988, n° de septembre, 24-27

14- LECOMTE, J., ANGENOT, L. Journal de Pharmacie de Belgique, 1986, suppl. au n° 5, 3-10

15- MOTT, K.E. Plant Molluscicides. John Wiley, New-York, 1987, 320 p.

16- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Promotion et développement de la médecine traditionnelle. Série de Rapports Techniques. Ed. OMS, Genève, 1978, n°622, 44 p.

17- SEVENET, T. Journal de Pharmacie de Belgique, 1986, Suppl. au n°5, 30-39.

Tableau 1

EXEMPLES DE DROGUES VEGETALES
RECONNUES INTERNATIONALEMENT

<u>Moyen Orient</u> (Asie-Afrique du Nord)	<u>Europe</u>
OPIUM (<i>Papaver somniferum</i>)	SALICYLES (<i>Salix sp;</i> <i>Spireaea...</i>)
RICIN (<i>Ricinus communis</i>)	DIGITALIQUES (<i>Digitalis</i> <i>purpurea et lanata</i>)
SCILLE (<i>Urginea maritima</i>)	MENTHOL (<i>Mentha piperita</i>)
SENE (<i>Cassia senna</i>)	COLCHIQUE (<i>Colchicum</i> <i>off.</i>)
LIN (<i>Linum usitatissimum</i>)	Alcaloïdes de l'ERGOT (<i>Claviceps purpurea</i>)
ALOES SOCOTRIN (<i>Aloe perryi</i>)	BELLADONE (<i>Atropa</i> <i>belladonna</i>)
JUSQUIAME (<i>Hyoscyamus niger</i>)	
<u>Inde</u>	<u>Amérique</u>
ACONIT (<i>Aconitum spicatum</i>)	QUINQUINA (<i>Cinchona sp.</i>)
STRAMOINE (<i>Datura stramonium...</i>)	COCA (<i>Erythroxylon coca</i>)
CHANVRE (<i>Cannabis sativa</i>)	IPECA (<i>Cephaelis</i> <i>ipecacuanha</i>)
COTON (<i>Gossypium herbaceum</i>)	CURARE (Loganiacées et Ménispermacées)
RAUWOLFIA (<i>Rauwolfia serpentina</i>)	BAUMES de TOLU et du PEROU (<i>Myroxylon sp.</i>)
NOIX VOMIQUE (<i>Strychnos nux</i> <i>vomica</i>)	RATANHIA (<i>Krameria</i> <i>triandra</i>)
<u>Océanie</u>	CASCARA (<i>Rhamnus</i> <i>purshiana</i>)
EUCALYPTUS (source d'essence, de tanins et de flavonoïdes)	BOLDO (<i>Peumus boldus</i>)
DUBOISIAS (source de bases tropiques)	Saponines stéroïdiques (<i>Dioscorea sp...</i>)
<u>Chine</u>	<u>Afrique</u>
CAMPHRIER (<i>Cinnamomum</i> <i>camphora</i>)	ALOES du CAP (<i>Aloe</i> <i>capensis</i>)
EPHEDRE (<i>Ephedra sinica</i>)	COLA (<i>Kola nitida</i>)
GINSENG (<i>Panax ginseng</i>)	Cardénolides (<i>Strophanthus</i> <i>sp.; Acokanthera sp.</i>)

ERGOT de SEIGLE (*Claviceps
purpurea*)
RHUBARBE (*Rheum officinale*)
THE (*Thea sinensis*)

FEVES de CALABAR
(*Physostigma venenosum*)
GOMME ARABIQUE
(*Acacia senegal*)

Les régions d'origine ne sont indiquées qu'à titre documentaire, car il s'est produit une acclimatation intercontinentale de la majorité des plantes.

Tableau 2

LISTE NON EXHAUSTIVE DE THEMES DE RECHERCHE
PROMETTEURS

Malaria	- artemisinine (lactone sesquiterpénique) - alcaloïdes indoliques
Amibiase	- diterpènes de simarubacées - alcaloïdes divers
Schistosomiase	- saponines triterpéniques (<i>Phytolacca</i> , <i>Swartzia</i> ...) molluscicides
Antihépatotoxiques	- flavoïgnanes - catéchine et polyphénols
Antiradicalaires et antilipoperoxydants	- flavonoïdes - polyphénols
Immunostimulants (y compris recherches sur le SIDA)	- polysaccharides - polypeptides - alcaloïdes - terpènes dont la forskoline
Antiagrégants plaquettaires (anti PAF-aceter)	- lignanes (kadsurénone) - diterpènes (ginkgolides)
Anticancéreux	- alcaloïdes (ellipticine, taxol) - lignanes (podophyllotoxine)
Antiviraux	- lignanes (podophyllotoxine) - flavonoïdes méthoxylés - alcaloïdes (castanospermine) - inhibiteurs enzymatiques

Antimutagènes	- flavonoïdes et coumarines
Stimulants de l'adénylate cyclase	- diterpènes (forskoline)
Contraception	- gossypol