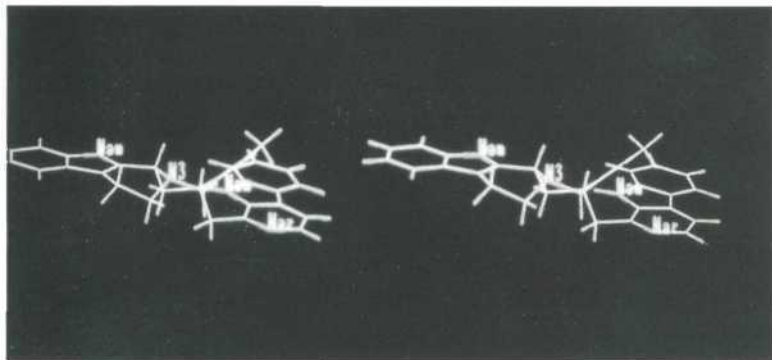


LES TERRITOIRES MECONNUS DE LA PHARMACOGNOSIE



Vue stéréoscopique de la molécule d'Usambarensine isolée au Laboratoire de Pharmacognosie et Chimie structurale de l'ULg. Cette molécule présente des propriétés amoebicides (antiambiennes) très intéressantes.

Dans le cercle étroit de la recherche pharmaceutique, la règle du silence prévaut. Les laboratoires universitaires, qui travaillent en étroite collabora-

Selon les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé, un million de personnes meurent chaque année dans le monde, victimes de *Plasmodium falciparum* — agent de la malaria humaine. *Entamoeba histolytica*, agent de la dysenterie amibienne, tue chaque année près de 100.000 personnes dans le monde; et la liste se poursuit...

Les industries pharmaceutiques se soucient en réalité fort peu de ces fléaux. Les pays pauvres, qui en sont les principales victimes, n'ont pas les moyens de leur rendre la monnaie de leur pièce. Leurs efforts convergent donc plutôt vers la lutte contre le cancer, le SIDA, le rhumatisme, la douleur, l'hypertension, l'obésité, etc., maladies auxquelles les pays industrialisés n'échappent pas plus que les autres, voire qui les caractérisent.

Le rôle des universités et des organisations internationales se situe fort heureusement en marge de cette logique purement commerciale. Mais les laboratoires universitaires n'en demeurent pas moins préoccupés d'accroître leurs recettes et de multiplier les sources de financement alternatives. A Liège,

tion avec les industries pharmaceutiques, sont liés par le secret. L'étude des médicaments d'origine végétale laisse entrevoir mille et une chances de succès — réussite scientifique, mais aussi financière — tant est grande la richesse du règne végétal; 95 % de celui-ci demeurent aujourd'hui inexplorés.

Le désir de percer l'horizon de cette étendue inconnue est grand, mais les moyens sont comptés et les investisseurs hésitants. La tentation est plus forte de préférer les domaines familiers de la recherche, qui ont déjà porté des fruits, au détriment d'un possible nouvel «Eldorado».

le Laboratoire de Pharmacognosie et Chimie structurale, agréé par le Ministère de la Santé publique, est notamment chargé de la mise à jour des monographies, du contrôle et de l'analyse des médicaments prélevés par l'Inspection de la Pharmacie. Les retombées pécuniaires de ce service à la communauté participent au financement de la recherche fondamentale.

LE JARDIN D'EMERAUDES

A l'Université de Liège, le Laboratoire de Pharmacognosie et Chimie structurale, soutenu dans son action par le *Fonds National de la Recherche Scientifique*, consacre une part importante de ses activités à la recherche de produits antiparasitaires et de substances aux effets cytotoxiques (détruisant les cellules) et antimitotiques (empêchant les cellules de se multiplier, par exemple les anticancéreux). Sous la férule du Professeur Roger Bassleer (Histologie-Cytologie), les scientifi-

«La flore équatoriale, caractérisée par une biosynthèse très active, est riche en substances toxiques.»

ques liégeois procèdent à des tests biologiques appliqués à quatre types de cellules : animales ou humaines, cancéreuses ou non cancéreuses.

La matière première est d'origine végétale. Les plantes sont à la base de nombreux médicaments utilisés en médecine humaine et

vétérinaire. Près de quarante p.c. des spécialités pharmaceutiques du monde occidental sont toujours à base de produits naturels, et la quasi-totalité des médicaments des pays en développement sont d'origine exclusivement végétale!

Il y a une variété de métabolites secondaires dans le règne végétal de loin supérieure à ce que l'on rencontre chez l'être humain et le mammifère en général. Cette variété biochimique est liée à la défense des végétaux contre les agressions du milieu extérieur. En effet, les plantes sont, comme nous, soumises à l'action des virus, des parasites, des bactéries et, en outre, à celle des herbivores (dont les insectes ne sont pas les moindres!). Par contre, elles sont dépourvues de système ner-

veux ou immunitaire. Leur génie chimique joue un rôle très important et sa diversité est considérable, déclare M. Angenot, professeur de Pharmacognosie et de Chimie structurale des médicaments organiques.

La recherche et l'isolement de principes actifs commencent sous les frondaisons des grands arbres des forêts tropicales. La flore équatoriale, caractérisée par une biosynthèse très active, est riche en substances toxiques. Le climat et le nombre très important de prédateurs stimulent les plantes à la synthèse de molécules protectrices.

Depuis plusieurs années, l'Institut de Pharmacie de l'Université de Liège collabore avec l'Université de Manaus (Brésil) et de nombreux contacts ont été établis dernièrement avec la Thaïlande (cf. encadré). Pour l'Université de Liège, engagée dans une coopération beaucoup plus ancienne avec le Zaïre, l'extension de son réseau de relations revêt une importance capitale puisque c'est en ces diverses parties du globe que l'on peut récolter des *Strychnos* (!).

Cette famille de plantes dont on extrait notamment la *Strychnine* compte près de deux cents espèces différentes et contient un grand nombre d'alcaloïdes; l'activité cytotoxique et antiparasitaire de certains d'entre eux a été établie récemment.

HIGH SPEED COUNTER-CURRENT CHROMATOGRAPHY

La méthode de la « chromatographie à contre-courant à grande vitesse » (HSCCC) est basée schématiquement sur deux phénomènes fondamentaux : le principe de la vis d'Archimède et les découvertes de Kelvin et Helmholtz (1890), qui lient la stabilité ou l'instabilité d'un flux à la valeur du champ gravitationnel.

La technique HSCCC est fort peu répandue sur le continent européen. Seules quelques universités, dont l'ULg avec le soutien du FNRS, possèdent la version moderne de ce procédé de chimie analytique appliquée. Cette technique chromatographique permet de séparer en assez grande quantité des molécules différentes les unes des autres, au moyen de deux phases liquides non miscibles soumises à l'effet de champs de force centrifuge. La séparation intervient en quelques heures.

Le cocktail de molécules est placé au sommet d'une colonne remplie d'une phase stationnaire liquide (système de solvants). Joëlle Quetin-Leclercq, chargée de recherches FNRS à l'Université de Liège, nous explique : *L'absence de support solide (gel de silice, alumine, résines, etc.) constitue un avantage indéniable car ces supports peuvent se lier irréversiblement à certaines substances ou libérer des contaminants dans les échantillons. D'autre part, cette méthode permet d'injecter des extraits bruts sans risquer de dénaturer le support solide et de*

recupérer, à la fin de la séparation, la totalité de ce qu'on a injecté (le cocktail de molécules).

Les scientifiques liégeois introduisent alors une phase mobile (système de solvants non miscibles avec la phase stationnaire) qui va entraîner les solutés dans un mouvement à contre-courant (liquide-liquide) selon leurs coefficients de partage entre les deux phases. La phase stationnaire est retenue dans la colonne par le mouvement centrifuge de celle-ci. En fonction de leur poids moléculaire, de leur taille, de leur liposolubilité, etc., les molécules sont récupérées dans diverses éprouvettes à l'extrémité de la colonne.

Les avantages de la technique HSCCC utilisée au Laboratoire de Pharmacognosie et Chimie structurale sont multiples : choix de solvants étendu, faible volume de solvants (coût réduit), vitesse et résolution. *Enfin, l'échantillon est protégé de la lumière et de l'oxygène qui peuvent dégrader certains composés fragiles et instables,* conclut Joëlle Quetin-Leclercq. ■

Contact : Laboratoire de Pharmacognosie et Chimie structurale, rue Fusch 3-5, bât F-1, 4000 Liège, tél. 041/23.36.50.



Luc Angenot.

LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Préalablement à n'importe quelle manipulation du matériel végétal, les échantillons doivent être identifiés avec précision par un taxinomiste-botaniste spécialiste de la famille végétale. L'extrait (« cocktail de molécules ») de plante broyée est ensuite examiné minutieusement par les scientifiques liégeois, lesquels procèdent à un *screening* chimi-

que et pharmacologique afin de détecter d'éventuelles molécules actives; et d'étudier si une activité biologique particulière peut être rattachée à une classe chimique de produits (alcaloïdes, etc.).

Le stade d'isolement des molécules fait notamment intervenir la technique de la chromatographie à contre-courant. Par ce procédé de chimie analytique appliquée, on sépare les molécules différentes les unes des autres à l'aide de solvants particuliers comme le *tétrachlorure de carbone*, le *méthanol*, l'*acétone* ou le *chloroforme*. Les fractions sont récoltées dans des petites éprouvettes et leur pureté vérifiée par la technique beaucoup plus familière de la « chromatographie couche mince ».

D'autres techniques qui visent la détermination de la structure moléculaire doivent alors se succéder (techniques spectroscopiques, techniques de bombardement d'électrons et d'ionisation des molécules, résonance magnétique nucléaire, diffraction aux rayons X). Cet objectif n'est atteint que grâce à un travail pluridisciplinaire effectué dans les centres interfacultaires de l'*Alma Mater*. Ce n'est qu'à partir de ce moment que les études de modélisation moléculaire et de pharmacomodulation peuvent débiter.

TESTS BIOLOGIQUES

Les tests antimittotiques sont réalisés sur des souris porteuses de tumeurs, en collaboration avec le Laboratoire universitaire liégeois d'Anatomie et Cytologie pathologiques (Professeurs Boniver et Barbason) et le Service d'Histologie-Cytologie (Professeur Bassleer), et les tests antiparasitaires en collaboration avec l'Institut de Médecine tropicale de l'Université de Londres.

D'autres molécules, isolées notamment à partir de plantes de nos jardins, se sont révélées très actives dans le domaine des anti-inflammatoires étudiés dans les services de Physiologie (Prs Moonen et Damas) et de Rhumatologie (Pr Franchimont).

Les progrès de la technique *in vitro* ont contribué à réduire de manière très nette les épreuves de toxicité *in vivo*. N'en déplaise à certains, les tests *in vivo* demeurent indispensables. Mais, contrairement aux excès commis autrefois, on ne

décide de leur application que si les tests *in vitro* — concentration, mode d'action, cible (membrane des cellules, ribosomes, noyaux...), etc. — sur des cellules humaines ou animales, cancéreuses ou non, auxquelles on a inoculé par exemple un germe parasitaire, le justifient, soit dans un pour cent des cas.

C'est dire combien la recherche de nouveaux médicaments est un travail fastidieux, où la déception et le découragement doivent céder le pas à l'espoir. Les candidats-chercheurs dans toutes les disciplines trouveront un réconfort certain dans ces quelques mots du Professeur Ghuysen: *La satisfaction personnelle à coup sûr, le succès peut-être, dépendent, pour une grande part, de la capacité des chercheurs à fermer les yeux devant les difficultés et à se lancer contre vents et marées sur les chemins encore inexplorés de la connaissance.*⁽²⁾

(1) En Amérique latine, certains *Strychnos* rentrent dans la composition du fameux curare. Il en est de même pour plusieurs poisons de flèches et d'ordalies en Afrique noire.

(2) Extrait de l'exposé prononcé par le Pr Ghuysen — professeur émérite, directeur du Centre d'Ingénierie des Protéines de l'ULg — à l'occasion de la remise des bourses de la Fondation Léon Fredericq (le 30 novembre 1990).



PLEUGER
TURNHOUTSEBAAN 511 B 2110 WIJNEGEM

Votre partenaire d'analyse.

- produits chimiques
- appareillage pour laboratoire
- mobilier de laboratoire

Turnhoutsebaan 511
2110 Wijnegem
Tél. 03/350.02.11
Télex 31575
Fax. 03/353.90.85



S.A.R. LA PRINCESSE CHULABHORN DE THAÏLANDE, DOCTEUR HONORIS CAUSA

Née à Bangkok le 4 juillet 1957, Son Altesse Royale la Princesse Chulabhorn est la fille cadette de Leurs Majestés le Roi Bhumibol et la Reine Sirikit de Thaïlande. Le 21 mars 1991, la Princesse Chulabhorn s'est

vue conférer le grade de *Docteur honoris causa* de l'Université de Liège, sur proposition de la Faculté de Médecine.

Scientifique de réputation internationale, la Princesse Chulabhorn a exprimé la volonté, d'une part, d'enrayer l'émigration des plus brillants chercheurs de son pays en y encourageant l'enseignement et la recherche dans les domaines de la médecine, les sciences, la dentisterie, les sciences sanitaires et la pharmacie, et, d'autre part, de favoriser la coopération interuniversitaire. La Fondation Chulabhorn, créée en 1986 par la Princesse, accorde des bourses aux étudiants et chercheurs thaïlandais de revenus modestes et fournit un équipement médical et des prothèses aux hôpitaux et centres médicaux s'occupant de personnes défavorisées.

La mission du centre de recherches, dont la Princesse Chulabhorn a entrepris la construction et dont elle assure la direction, est de conduire des recherches pluridisciplinaires dans les domaines de la chimie, de l'agronomie, de la pharmacie, de la pharmacologie et de la biotechnologie, en vue de soutenir les projets élaborés par le Roi Bhumibol

pour exploiter les ressources naturelles thaï et les transformer en médicaments, ou en matières de base pour les hémisynthèses chimiques et pour la préparation de parfums.

L'éclectisme de la Princesse Chulabhorn n'a d'autre but que de venir en aide au peuple thaï. Des chercheurs de toutes les nationalités seront invités à participer à des réunions scientifiques ou à dispenser des cours en Thaïlande. La liste des collaborations possibles entre les chercheurs de l'Université de Liège et le Centre de recherches Chulabhorn peut s'exprimer dans des orientations multiples, comme la phytochimie, la pharmacognosie et pharmacologie des produits naturels, la chimie et la technologie pharmaceutiques, la santé publique, les sciences de l'environnement, etc.

Pour ses recherches en chimie organique et en phytochimie des plantes médicinales et aromatiques, la Princesse a obtenu le grade de *Docteur en Sciences (PhD)* à l'Université Mahidol de Bangkok. Ses travaux sur la pharmacologie des *Zingibéracées* font autorité.

L'UNESCO lui a attribué la médaille d'or Einstein, une distinction qui est très rarement décernée. Liège est la première université européenne à lui conférer le grade de *Docteur honoris causa*.

Pianiste virtuose, la Princesse excelle de surcroît dans les arts scéniques (ballets, danses classiques thaï, chansons). La Princesse Chulabhorn est mariée à un officier de l'armée de l'air thaïlandaise et est mère de deux enfants. Elle a séjourné à plusieurs reprises dans notre pays sur l'invitation des souverains belges. ■