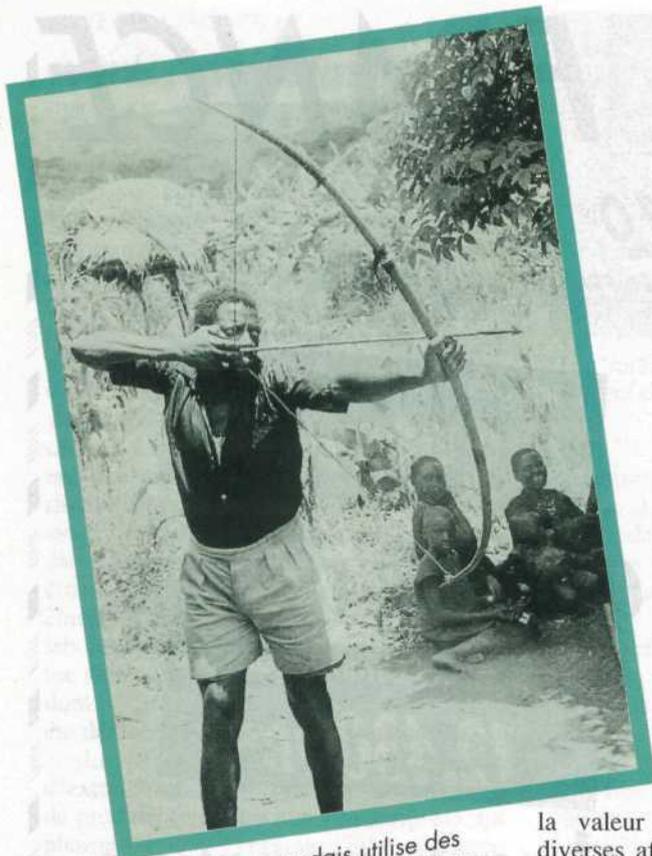


# VÉGÉTAUX: LES



Ce chasseur rwandais utilise des flèches trempées dans des poisons de chasse à base de strychnos.

*Les flèches empoisonnées des chasseurs d'Afrique noire seraient enduites de substances miracles anticancéreuses...*

Le "*strychnos variabilis*", dont on peut isoler des molécules utiles dans la lutte anti-inflammatoire.



**L** végétaux utilisés dans la préparation de poisons de flèches ont, plus que d'autres, des effets antitumoraux; c'est la conclusion à laquelle sont arrivés, en 1981, des chercheurs américains, N.R. Farnsworth et C.J. Kaas.

Cette approche, Luc Angenot, professeur de pharmacognosie à l'Université de Liège, en avait largement fait sa religion depuis une dizaine d'années. Il s'était évertué à "moissonner" des molécules issues de ces "substances qui tuent tout bas", afin d'en étudier

la valeur thérapeutique potentielle sur diverses affections - maladies cardio-vasculaires, atteintes du système nerveux... Aussi saisit-il la balle au bond, testa-t-il l'activité "anti-proliférative" d'une cinquantaine d'alcaloïdes indoliques disponibles dans son laboratoire.

L'un d'eux, qu'il baptisa strychnopentamine, semble baliser une voie nouvelle. Cette molécule fut isolée d'un poison de chasse employé par la tribu Banyambo, laquelle vit dans la région des marais de l'Akagera, sur le fil séparant la Tanzanie du Rwanda.

Toutefois, la strychnopentamine n'est pas directement responsable de l'activité foudroyante du poison, laquelle met en jeu des molécules paralysantes semblables à celles que l'on trouve dans les célèbres curares sud-américains. Produite par le *Strychnos usambarensis*, arbre d'Afrique orientale (1), elle n'agit pas selon les canons habituels. En d'autres termes, elle ne s'attaque ni à l'ADN, ni au fuseau mitotique (2) et n'affecte qu'indirectement la synthèse des protéines. Sa cible? La membrane cellulaire, qu'elle dissout.

Néanmoins, il y a plus troublant encore. Quand les chercheurs de l'Université de Liège pratiquent des essais *in vitro*, cellules cancéreuses et cellules normales connaissent le même sort: blocage des mitoses (divisions cellulaires). "Par contre, explique J. Quetin-Leclercq, collaboratrice de Luc Angenot, lorsque les expériences se centrent sur la souris, les tumeurs régressent, cependant que l'animal ne souffre d'aucun effet indésirable important."

**L'ENFER VERT.** Bref, du chasseur tapi dans la brousse africaine, se dressant sou-

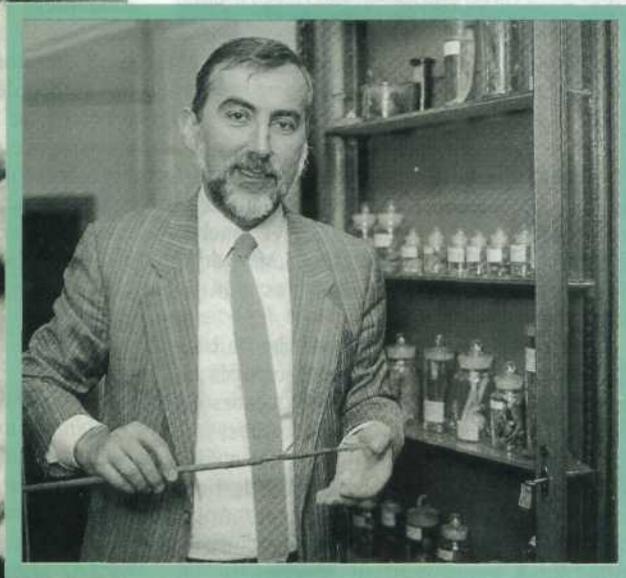
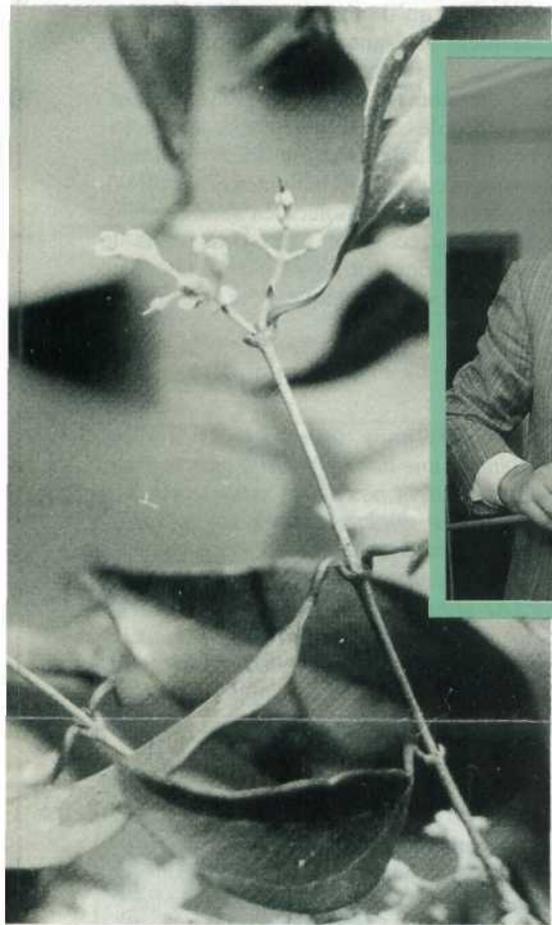


dain pour décocher une flèche empoisonnée, au pharmacographe travaillant dans l'univers clos de son laboratoire, il n'y a parfois qu'un pas, puisqu'il arrive au second de suivre la flèche du premier... Fruit de l'extrapolation, une vérité plus générale se dégage: tout médicament s'assimile à un poison potentiel, tout poison peut se muer en médicament. Il ne s'agit que d'une question de dose...

La flore n'a encore livré qu'une infime fraction de ses secrets, malgré le règne presque sans partage qu'elle exerce sur les pharmacopées traditionnelles, issues d'usages ancestraux, voire sur les étagères de nos pharmacies, qui abritent soixante pour cent de médicaments d'origine végétale ou obtenus par hémisynthèse (synthèse partielle).

Mais pourquoi s'enfoncer dans des régions hostiles, côtoyer l'enfer vert de l'Amazonie ou de l'Afrique centrale à la recherche de substances médicamenteuses, alors que la chimie de synthèse dévoile ses charmes dans les labos? Parce que la

# POISONS QUI SAUVENT



PASCAL EHR

▲ Le professeur liégeois Luc Angenot.

◀ Le "strychnos usambarensis" renferme, lui, des molécules anticancéreuses.

Nature reste le chimiste parmi les chimistes, qu'elle recèle des molécules à ce point complexes et originales que le scientifique ne peut souvent que s'incliner et endosser la peau du plagiaire. Contrairement à l'animal, le végétal est dépourvu de système immunitaire. Il fourbit donc d'autres armes. Selon nombre de spécialistes, les alcaloïdes qu'il synthétise doivent être appréhendés comme des molécules produites au prix d'un gros effort énergétique, afin de lutter contre des prédateurs macroscopiques (herbivores, insectes,...) ou microscopiques (bactéries, champignons, virus,...).

De même constate-t-on une compétition entre graines. Des plantes sécrètent des substances inhibant la germination d'autres végétaux, afin de conserver leur terrain.

En Europe, les poisons d'origine végétale très toxiques - la colchicine, par exemple - sont plus rares que sous les climats tropicaux et leur concentration est moins élevée. Pourquoi? "Peut-être parce que,

sous les tropiques, le gel hivernal et, plus généralement, la rythmicité des saisons figurent sur la liste des abonnés absents, avance le professeur Luc Angenot. Ils n'épaulent donc pas la plante dans son combat contre les prédateurs."

**LES SIGNATURES.** Pour l'heure, la pharmacognosie n'a posé le regard que sur cinq pour cent de la flore. Faut-il se lancer dans une prospection systématique de celle-ci, afin d'y débusquer les plantes médicinales? Non, une telle démarche suggérerait une notion d'infini et s'inscrirait dans le monde de l'aléatoire. Plutôt que de marcher les yeux bandés, le pharmacographe préfère s'en remettre à ses approches plus spécifiques, limitatives. Deux d'entre elles méritent une attention particulière. Comme le souligne Luc Angenot, la chimiotaxonomie (classification chimique des éléments) permet d'orienter et de limiter les travaux préliminaires afin de sélectionner des espèces riches en une classe phytochimique particulière. L'étude des pharmacopées traditionnelles, elle, conduit à réexaminer scientifiquement les pratiques ancestrales. D'où, entre autres, une ouverture prometteuse vers l'élaboration de thérapeutiques médicamenteuses standar-

disées, efficaces et peu coûteuses dans les pays du Sud, au départ de la flore indigène.

Evidemment, il y a à boire et à manger dans la prise en compte des usages traditionnels. "C'est ainsi, écrivaient en 1986 Jean Lecomte et Luc Angenot dans le *Journal de pharmacie* de Belgique, que dans le célèbre traité de Dodoneus 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 de l'amour, ce qui paraît faux, que la digitale favorise l'expectoration, sans qu'aucune allusion ne soit faite à son pouvoir tonocardiaque."

En un mot, la plus grande prudence est de rigueur. D'autant que la médecine traditionnelle revêt souvent un caractère ésotérique. "Pour les anciens, la forme des végétaux, leur saveur, leur couleur, ne sont pas innocentes, explique le professeur Pierre Delaveau de l'Université René Descartes (Paris V). Ce sont des signes qu'il appartiendra à l'homme d'interpréter. Une plante dont la configuration suggère le dessin d'une tête sera jugée bonne pour le traitement des maladies de la tête. Une plante jaune - la couleur de l'urine - sera réputée diurétique. Le rouge, lui, constituera un indice renvoyant aux maladies du sang. Cette approche, appelée "théorie des signatures", a stimulé la découverte des vertus médicinales de nombreuses plantes. En effet, une sorte de filtre a joué. Quand les hypothèses de base relatives aux pouvoirs d'un végétal semblaient se vérifier, celui-ci était conservé dans les pharmacopées. Dans le cas contraire, il en était habituellement gommé."

(SUITE A LA PAGE 72)



(SUITE DE LA PAGE 71)

**BUSINESS IS BUSINESS.** La pharmacologie classique a d'abord centré son attention sur des substances réputées pour la rapidité de leur action. Cas des poisons de chasse, par exemple. Malheureusement, leur efficacité avait fréquemment pour corollaire leur toxicité. Aussi, de plus en plus, le pharmacognoste se penche-t-il sur des produits plus "doux". A Liège, l'équipe du professeur Luc Angenot travaille sur des anti-inflammatoires issus de plantes des régions tempérées. Elle réétudie les vertus du saule, de la reine-des-prés, du cassis ou du frêne, végétaux qu'employaient nos grands-mères pour combattre les rhumatismes. "Les effets secondaires néfastes des anti-inflammatoires non stéroïdiens provenant de molécules de synthèse, c'est-à-dire créées artificiellement par le chimiste, s'effacent chez les animaux de laboratoire autopsiés, quand on leur substitue certaines molécules issues de végétaux dont les propriétés anti-inflammatoires ont été démontrées", assure Luc Angenot.

La médecine traditionnelle se contente d'extraits totaux de plantes, de mélanges de produits (en outre non standardisés). La pharmacognosie végétale, elle, s'efforce de mettre le doigt sur "la" molécule utile. A juste titre, elle se sent l'obligation de s'intéresser à des substances pures - les principes actifs. Passons sur les différentes manipulations (étude biologique sommaire,



Une "forêt à strychnos", dans le parc national de l'Akagera (Rwanda).

re, chromatographie, analyses spectroscopiques...) auxquelles se livre le pharmacognoste dans son laboratoire. En revanche, insistons sur la latitude toute relative dont il jouit dans ses travaux. Business is business!...

Se referme sur lui le carcan des faibles subsides publics qui lui sont octroyés et des soucis mercantiles de ses bailleurs de fonds - les industries pharmaceutiques.

Qui s'intéressera à l'éradication des maladies tropicales sévissant dans le tiers monde? "Nous avons découvert une molécule très intéressante pour lutter contre la bilharziose, nous confiait récemment un chercheur du Centre national de la recherche scientifique (CNRS-Paris). Aucune société pharmaceutique ne veut supporter le coût des essais cliniques. Pourquoi produi-

re un médicament qui ne rapportera rien?..."

De cette logique économique découle cette conclusion: les nouvelles molécules trouvées par les chercheurs ne sont soumises qu'exceptionnellement à un large criblage.

Or, si la faillite d'un extrait végétal en tant qu'antimitotique est prononcée, rien ne prouve qu'il n'offre pas des qualités évidentes en tant qu'antiparasitaire ou antiviral.

Néanmoins, certains labos "se refilent" des molécules... pour autant que la concurrence entre eux et entre leurs commanditaires éventuels ne battent pas son plein. "Plusieurs de nos molécules sont actuellement analysées aux Etats-Unis dans le cadre d'études sur le sida", précise Luc Angenot. Entre l'éthique et le fric, il faut choisir...

Philippe Lambert

(1) *Strychnos usambarensis* désigne également une liane d'Afrique occidentale, qui ne contient pas de strychnopentamine. Cet élément remet en cause la classification des botanistes.

(2) La constitution du fuseau mitotique lors de la mitose d'une cellule (division en deux cellules filles identiques) permet la migration des paires de chromosomes vers les deux pôles opposés où apparaîtront les cellules filles.

## 350 000 FRANCS LE GRAMME

Souvent, la flore prête main-forte à la chimiothérapie anticancéreuse. Malheureusement, les substances antitumorales qu'elle lui offre sont parfois frappées d'une double tare: rareté et coût. Vérité vérifiée pour la vinblastine et la vincristine, deux alcaloïdes issus de la pervenche de Madagascar qui permirent de limiter sensiblement le nombre des décès d'enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques. Vérité vérifiée également pour le taxol, un antimitotique issu des écorces d'if. Deux chiffres témoignent des difficultés d'extraction de ces substances anticancéreuses présentes dans la flore. Primo, le coût d'un gramme de vinblastine ou de vincristine s'élèverait à 350 000 francs. Secundo, il fallut abattre récemment 12 000 arbres aux Etats-Unis pour leur arracher 2,5 kilos de taxol.

C'est ici que le chimiste est appelé à la rescousse, qu'on attend

de lui des synthèses totales (produits purement artificiels) ou partielles, de substances difficilement accessibles.

Déjà au 1er siècle av. J.-C., Pline l'Ancien avait rapporté que des tonneaux en bois d'if avaient empoisonné le vin qu'ils contenaient. Quant aux Gaulois, ils concoctaient des poisons de flèches au départ de cet arbre à la longévité légendaire - 600 à 1000 ans. Partant du principe que tout poison est un médicament potentiel, des chercheurs américains réussirent en 1971 à mettre en lumière les propriétés anticancéreuses d'un extrait alcoolique de l'écorce d'if. Depuis lors, une vingtaine de laboratoires se sont échinés à élaborer une synthèse totale du médicament. Sans succès! Récemment, cependant, une équipe de l'Institut de chimie des substances naturelles (CNRS) opta pour une autre voie. Les chercheurs passèrent au crible tous les produits qu'ils purent dégager des diverses parties de l'arbre et constatèrent qu'un composé extrait des feuilles d'if menait au taxol après intervention de la

main experte du chimiste. Sur le chemin conduisant à cette hémisynthèse (synthèse partielle), ils tombèrent sur un dérivé de structure très proche du taxol, qui révéla une activité biologique encore plus intéressante que ce dernier. Il fut baptisé Taxotère et en est actuellement au stade des essais cliniques sous la férule de Rhône-Poulenc.

C'est également à l'Institut de chimie des substances naturelles de Gif-sur-Yvette que fut obtenue la Navelbine, dérivé semi-synthétique de la vinblastine. Les Malgaches utilisaient la pervenche de Madagascar comme "coupe-faim" lors de leurs longs voyages en mer. On pensait donc y déceler des propriétés anti-diabétiques. Il n'en fut rien, puisqu'on sait aujourd'hui qu'elle n'influe en rien sur la glycémie. Par contre, on s'est aperçu que deux de ses alcaloïdes (la vinblastine et la vincristine) induisaient une forte diminution des globules blancs. D'où leurs vertus antileucémiques. Commercialisé sous le nom de Vinorelbine, le dérivé de la vinblastine est d'ores et déjà à la disposition du corps médical. Pour moins de 350 000 francs le gramme...

Ph.L.