

De la plante au médicament : Une passerelle entre tradition et science

La recherche de traitement des maladies débute chez les primates comme le chimpanzé qui s'alimente avec une plante aux principes amers du genre *Vernonia* (Asteraceae) pour se débarrasser des vers intestinaux qui gonflent son estomac. Cette plante ne fait pas partie de son régime alimentaire lorsqu'il n'est pas malade.

Depuis, l'homme, par un apprentissage fait sans doute de beaucoup d'échecs et de quelques réussites, a expérimenté sur lui-même des remèdes tirés du monde végétal et parfois du monde animal. Certains de ces remèdes sont devenus des classiques de la pharmacopée moderne. Nous citerons le principal remède contre la douleur, la morphine extraite du pavot (*Papaver somniferum*, Papaveraceae) et celui contre le paludisme, la quinine extraite des quinquinas (*Cinchona* spp, Rubiaceae). Ces succès ont autorisé des recherches au XXe siècle sur les substances naturelles qui ont abouti à partir de plantes médicinales ou vénéneuses à l'isolement de deux grandes classes d'anticancéreux, les alcaloïdes bi-indoliques comme la vinblastine isolée de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*, Apocynaceae) et le taxol isolé des ifs (*Taxus* spp, Taxaceae) ou une nouvelle classe d'antipaludiques, les dérivés de l'artémisinine (cf. J. Bruneton).

Leurs structures chimiques ont servi également de modèles à la synthèse de dérivés moins toxiques et parfois plus puissants comme le taxotère et la navelbine (cf. Sévenet). Cette opération d'amélioration des performances des produits par la synthèse appelée chimie médicinale nécessite des aller-retour permanents entre les laboratoires de chimie et ceux de pharmacologie.

Deux grandes voies d'exploration pharmacologique de la biodiversité ont été utilisées pour aboutir à ses résultats :

– La première passe par la connaissance des pharmacopées traditionnelles qui est l'inventaire des plantes médicinales utilisées par un groupe culturel donné.

– La seconde est le criblage systématique de la flore et de la faune d'un écosystème.

Ces deux approches nécessitent de la même manière une confirmation de l'intérêt médicinal de la préparation testée. Cela passe par des modèles biologiques qui miment autant que possible la maladie humaine ou des mécanismes de mise en place ou de fonctionnement de cette maladie.

Plantes médicinales et médicaments

Dans la recherche pharmaceutique moderne, l'homme n'est le cobaye final de ces médicaments qu'après de très nombreuses étapes de validation pharmacologiques et surtout toxicologiques aboutissant aux essais cliniques.

Dans le cas des plantes médicinales qui traitent des affections bénignes, ces étapes peuvent être raccourcies (législation européenne sur le médicament de phytothérapie).

L'inventaire ethnobotanique nécessite la collaboration étroite entre plusieurs disciplines. Cela doit être un modèle de dialogue transdisciplinaire entre les tradipraticiens, l'ethnologue, l'ethnopharmacologue et le médecin.

Les inventaires des plantes médicinales des Guyanes (Guyane française, Surinam), de Bolivie, du Paraguay ou du Pacifique illustrent ces démarches intégratives.

Les travaux expérimentaux en chimie et en pharmacologie sur ces plantes médicinales peuvent aboutir à des validations d'usage comme dans l'exemple de *Pogonopus tubulosus*, plante antipaludique de Bolivie ou des propositions de nouvelles structures bio-actives comme dans le cas de *Galipea longiflora*, plante antileishmanienne des indiens Chimanés de Bolivie.

Elle peut également être l'occasion de propositions d'intervention en santé publique lorsque l'usage d'une plante très consommée, comme peut l'être la coca (*Erythroxylum* spp, Erythroxylaceae) dans les Andes ou le kava (*Piper myristicum*, Piperaceae) en Mélanésie, a des répercussions sociales fortes.

La connaissance de l'usage traditionnel de plantes médicinales contre une intoxication peut être également l'occasion d'une campagne de diffusion d'informations sanitaires dans le cas de l'intoxication par la chair de poisson qui concentre une toxine, la ciguatératoxine (Nouvelle-Calédonie).

Dans de nombreuses sociétés, les plantes médicinales ont un rôle de soins préventifs, d'entretien du corps voire d'embellissement. Ces usages peuvent faire l'objet de valorisations industrielles (plantes cosmétiques de Nouvelle-Calédonie). Les usages traditionnels des plantes ne sont pas seulement médicaux. Elles peuvent servir de colorants (colorants en Guyane), d'insecticides pour les cultures. Les valorisations de ces connaissances doivent être proposées dans le respect de la propriété intellectuelle des détenteurs de l'information première (applications de la Convention sur la Diversité Biologique : réglementations et éthiques en Nouvelle-Calédonie et en Bolivie).

Criblage de la biodiversité

Cette seconde approche ne tient pas compte des savoirs ancestraux. Le premier grand criblage remonte aux années 60 du XXe siècle où le National Cancer Institute et l'industrie pharmaceutique américaine se sont associés pour cribler des pans entiers de la flore mondiale contre le cancer en utilisant des modèles cellulaires. Cette recherche a abouti par exemple à la mise en évidence de l'intérêt du taxol – isolé des ifs – comme antitumoral potentiel.

Cette recherche a évolué en fonction des avancées de la biologie qui est passée de l'échelle physiologique, à l'échelle cellulaire puis moléculaire.

La dernière révolution a été la description du génome humain et de celui de ses principaux agents infectieux dont

notamment l'agent du paludisme humain. A partir de cette description, une cartographie de la fonctionnalité des gènes est en train de se mettre en place qui aboutit à la possibilité dans certains cas, de mettre en évidence le fonctionnement d'une voie métabolite originale et spécifique liée à une pathologie.

C'est ainsi que l'on peut ensuite, à partir de ce mécanisme biochimique, construire une cible enzymatique sur laquelle on pourra cribler des substances organiques de toutes origines. La synthèse peut fournir à partir d'archétypes structuraux de très nombreuses variantes (plusieurs millions de composés ont déjà été synthétisés). Mais la plus grande originalité structurale vient de la nature avec ces millions d'espèces végétales et animales dont seulement quelques pourcentages sont connus taxonomiquement et bien moins d'un point de vue chimique.

Dans ce cadre, nous avons établi une collaboration avec le CNRS et l'industrie pharmaceutique dans le but d'étudier, avec les nouveaux outils de la biologie et de la robotique, la biodiversité tropicale.

Nous avons ainsi mis en place trois dispositifs de terrain (en Guyane et en Bolivie pour les flores et en Nouvelle-Calédonie pour la faune marine) qui permettent la collecte systématique de la flore et de la faune locale avec une garantie d'identification taxonomique, d'approvisionnement tout au long du long processus d'isolement et de caractérisation d'une molécule bioactive.

La seconde étape de ce processus est d'identifier des cibles potentiellement intéressantes pour les pathologies sur lesquelles nous travaillons. Dans le cadre du partenariat avec le CNRS et Pierre Fabre Médicaments, des cibles sur diverses pathologies sont criblées sur nos chimiothèques d'extraits.

Dans le cas des maladies parasitaires, grâce à nos travaux (métabolisation de l'hémoglobine) ou d'équipes associées (signalisation cellulaire avec l'Inserm), nous avons proposé des cibles pour des criblages dans des dispositifs robotisés permettant le criblage de plusieurs dizaines de milliers d'extraits en quelques semaines.

Le travail suivant consiste à isoler les substances naturelles responsables de l'activité de l'extrait de départ.

Ces travaux sont encadrés par des contrats liant tous les partenaires y compris les gouvernements dans le cas d'organismes issus d'un pays tiers.

Pour en savoir plus

Des sources du savoir aux médicaments du futur, éditions IRD – SFE, Paris 2002.

Bruneton : *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales*, Editions Lavoisier, Paris 1993.

Sévenet : *Plantes, Molécules et Médicaments*, Editions Nathan – CNRS, Paris 1994..

Michel Sauvain : michel.sauvain@ird.fr