

# Colchiques dans les prés

## PHARMACOGNOSIE VÉGÉTALE

*L'homéopathie aime les plantes. La pharmacognosie végétale, beaucoup plus encore. Depuis plus longtemps, en tout cas. Des médecines traditionnelles à l'isolement de molécules végétales destinées à lutter contre des fléaux comme le cancer ou le SIDA, elle n'a jamais végété...*

■ Tout médicament s'assimile à un poison potentiel, tout poison peut se muer en médicament. Rien n'est jamais absolu; il ne s'agit que d'une question de dose. Du chasseur tapi dans la brousse africaine, se dressant soudain pour décocher une flèche empoisonnée, au pharmacographe travaillant dans l'univers clos de son laboratoire à la mise au point d'un nouvel antimittotique à base végétale, il n'y a parfois qu'un pas à franchir. En effet, il arrive au second de suivre la flèche du premier... La pharmacologie classique a d'abord centré son attention sur des substances réputées pour la rapidité de leur action. Prenons l'exemple des poisons de chasse. Ne projettent-ils pas la mort dans le royaume de l'instantanéité? S'y intéresser perpétue donc une démarche coutumière. Luc Angenot, professeur de pharmacognosie à l'Université de Liège, est de ceux qui bouclèrent leurs valises pour l'enfer vert de l'Afrique centrale. Objectif: détecter les végétaux utilisés dans la fabrication des poisons de flèches, trouver des remèdes à ceux-ci, métamorphoser les substances mortelles en substances thérapeutiques capables de s'attaquer à tel ou tel mal.

C'était compter sans les statistiques, qui vinrent perturber le jeu, orienter les recherches vers un pôle insoupçonné. Une étude américaine assez récente soulignait un fait curieux: c'était des poisons et, plus particulièrement, des poisons de chasse que se

dégageaient les plus grandes probabilités de mettre le doigt sur des agents anticancéreux. Dès lors, dans l'approche des substances antitumorales d'origine végétale, mieux vaut se focaliser sur les extraits de plantes entrant dans la préparation des produits employés par les chasseurs que de se lancer dans une prospection systématique de la flore.



*Strychnos variabilis*, plante toxique du Bas-Zaïre, source de nouvelles molécules anti-inflammatoires.

Or, Luc Angenot avait eu l'occasion d'observer la confection de poisons non encore répertoriés. Une voie inédite se profilait pour ses recherches. «Nous avons sélectionné quelques molécules, confirmé leur action sur le mélanome, l'hépatome et une tumeur sanguine. Nous essayons de comprendre leur mode d'action. Cela dit, nous avons découvert un élément trou-

blant: ce ne sont pas les molécules responsables de la mort foudroyante de l'animal chassé qui freinent le développement de la mitose sauvage, mais d'autres molécules, voisines des premières et intervenant dans leur biosynthèse. Raison pour laquelle il s'avère indispensable de travailler non sur des extraits totaux, mais sur des substances pures».

Plus généralement, la pharmacognosie végétale (étude des médicaments issus du règne végétal) se heurte habituellement à cette obligation. De la sorte, elle prend ses distances vis-à-vis de la médecine traditionnelle qui, plagiant la nature, repose sur des mélanges de produits, non standardisés de surcroît. De fait, les plantes ne métabolisent pas en permanence les mêmes quantités de métabolites secondaires, puisque ces sécrétions constituent, en partie, la réponse à des agressions. 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 ne doivent plus être appréhendés comme des éléments secondaires mais comme des molécules produites au prix d'un gros effort énergétique, afin de lutter contre des prédateurs macroscopiques (herbivores...) ou microscopiques (bactéries, champignons, virus...). «On se rend compte aussi, ajoute le professeur Angenot, qu'il existe une compétition entre graines, que des plantes sécrètent des substances inhibant la germination d'autres végétaux, ceci pour conserver leur terrain».

### Sus aux mollusques!

Sous les tropiques, le rythme des saisons et le gel hivernal figurent sur la liste des abonnés absents: ils n'épauleront pas la plante dans son combat contre les prédateurs. Est-ce pour cette raison que les régions chau-

des, telle l'Afrique centrale, regorgent de substances à la toxicité très affirmée? Est-ce pour cette raison qu'elles nous ont offert beaucoup plus de médicaments que leurs homologues en proie aux crises de nerfs du thermomètre, voire à la loi du froid? Certes, en Europe, l'aconit ou le colchique — au pouvoir antimittotique puissant — sont des poisons redoutables. D'autres végétaux aussi. Mais ils sont plus rares que sous les climats tropicaux et leurs molécules présentes en moins grande concentration.



Professeur Luc Angenot.

«Quoi qu'il en soit, précise Luc Angenot, le pharmacographe commence de plus en plus à se pencher sur des produits moins toxiques». Et de citer l'exemple de son laboratoire qui, à côté de recherches sur les anticancéreux, s'investit dans l'élaboration d'anti-inflammatoires à partir de plantes des régions tempérées. Voilà même que nos grands-mères viennent à la rescousse! Le saule, la reine-des-prés, le frêne..., tous ces végétaux utilisés en médecine traditionnelle pour soigner les rhumatismes sont réévalués.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens proviennent de molécules de synthèse (donc artificielles), parfois inspirées de la nature. Leurs effets secondaires néfastes (ulcères,

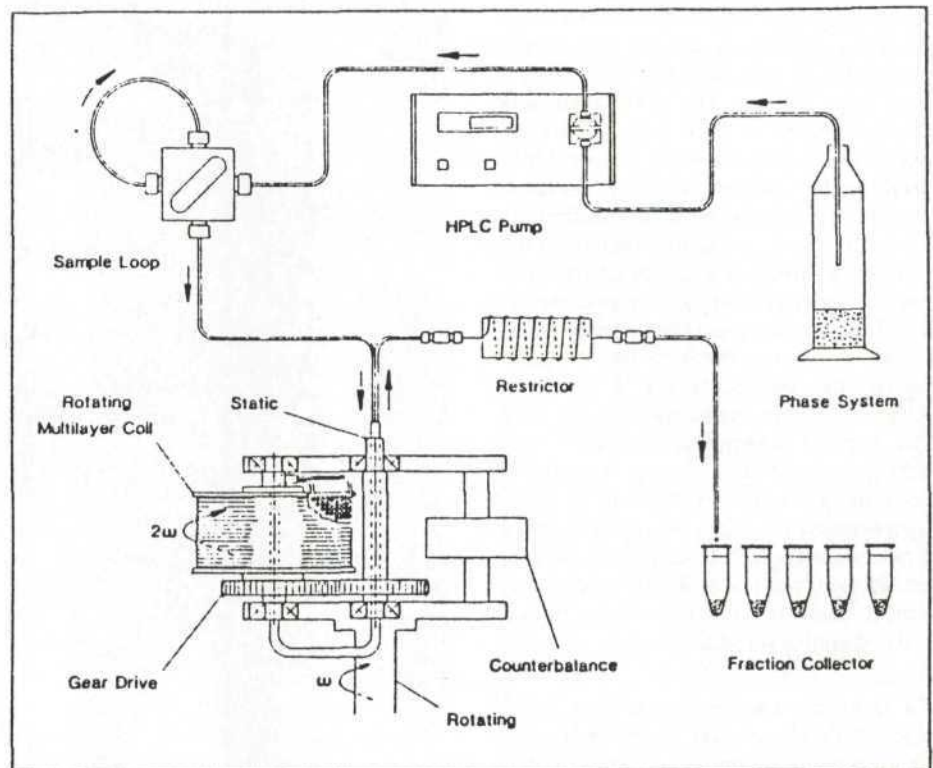
modifications de la formule sanguine...) disparaissent chez les animaux de laboratoire autopsiés, quand on leur substitue certaines molécules issues de végétaux dont les propriétés anti-inflammatoires ont été mises en évidence. Il s'agit, par exemple, des flavonoïdes, ces pigments jaunes participant, par leur action antimicrobienne et antifongique, à la protection des plantes qui les synthétisent.

Le professeur Kurt Hostettmann, de l'École de pharmacie de l'Université de

1989 dans un article intitulé *Plant-Derived Molluscicides of Current Importance*. Il insiste également sur la nécessité de préparer des extraits standardisés — une obligation pour les études de toxicité à long terme et de l'impact sur l'environnement du projet qu'il nourrit.

### Coopération

Dans les pays occidentaux, 40% des médicaments (y compris les antibiotiques, d'ori-



Lausanne, a su saisir la balle au bond, profiter des moyens d'autodéfense dont sont armés les végétaux. Son but? Mettre hors d'état de nuire les mollusques responsables de la transmission de la bilharziose, ce fléau qui touche deux cent millions d'individus partout en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie orientale. Son idée? Débusquer les plantes molluscicides, en dégager les extraits actifs pour les appliquer aux poches d'infection. En clair, il s'agit d'exterminer les mollusques, de «vider» les plans d'eau des vecteurs de la maladie.

«Les extraits de plantes destinés à être employés dans les sites infectés proviendraient de parties qui se régénèrent, tels les fruits et les feuilles, de sorte que la plante elle-même n'est pas détruite lors de la collecte des matières végétales», écrivait-il en

Schéma du système de séparation chromatographique par centrifugation à contre-courant. Les substances purifiées sont récoltées dans des tubes avant d'être analysées en spectroscopie.

gine naturelle) sont à base de plantes. Ils coexistent avec une majorité de produits nés de molécules de synthèse. Mais vérité d'ici n'est pas vérité d'ailleurs. Plus des deux tiers de l'humanité recourent à des médecines traditionnelles, où la plante est reine et cohabite avec de rares remèdes minéraux et animaux. Malheureusement, on l'a dit, les conditions d'exploitation de ces substances méconnaissent la standardisation. D'où la croisade actuelle de l'O.M.S.

D'une certaine manière, le chercheur du Nord, prisonnier des subsides publics ou octroyés par l'industrie, est enserré dans le carcan des soucis mercantiles de ses bailleurs de fonds. Combien sont-ils à s'intéresser à l'éradication des maladies tropicales sévissant dans les pays du tiers monde?... D'une part, les maîtres mots se déclinent comme suit: cancer, SIDA, inflammation, sénescence, immunothérapie, dépression. D'autre part, les industries pharmaceutiques inscrivent leurs recherches dans des créneaux déterminés, abstraction faite de tous les autres. Aussi, les nouvelles molécules mises en exergue par les scientifiques ne bénéficient-elles qu'exceptionnellement d'un large criblage. Or, si la faillite d'un extrait végétal en tant qu'antimitotique, par exemple, est prononcée, rien ne prouve qu'il n'offre pas des qualités évidentes en tant qu'hypotenseur ou qu'antidiabétique. Toutefois, le tir est partiellement rectifié, eu égard à l'esprit de coopération qui transparaît au travers des relations qu'entretiennent les pharmacologues au niveau international. « Nous ne cherchons pas à disposer de remèdes secrets, insiste le professeur Angenot. Primo, nous publions les résultats de nos travaux. Secundo, si des collègues perçoivent des relations structurales entre nos molécules et celles qu'ils testent dans un autre domaine, nous n'hésitons pas à nous dessaisir d'une partie de notre capital. Plusieurs de nos molécules sont actuellement analysées aux Etats-Unis, dans le cadre d'études sur le SIDA ».

La flore n'a encore livré qu'une infime fraction de ses secrets; les croisades de la pharmacognosie l'ont laissée vierge à 95%. Les chemins du savoir se perdent dans des dédales, desquels il paraît utopique de vouloir s'extirper par le biais d'une prospection systématique, très ardue et trop aléatoire. Deux voies méritent d'être empruntées. D'abord, une approche chimiotaxonomique (classification chimique des éléments) qui, ainsi que le souligne Luc Angenot, « permet d'orienter et de limiter les travaux préliminaires afin de sélectionner des espèces riches en une classe phytochimique particulière ». Ensuite, l'étude des pharmacopées traditionnelles (voir notre interview du professeur Pierre Delaveau), a conduit à réexaminer scientifiquement les pratiques ancestrales. D'où, entre autres, une ouverture prometteuse vers l'élaboration de thérapeutiques médicamenteuses standardisées, efficaces et peu coûteuses dans les pays du Sud, au départ de la flore indigène.



Chasseur Banyambo (Afrique Orientale - Tanzanie, Rwanda) utilisant les poisons de chasse à base de *Strychnos*.

### Eviter les portes ouvertes

Les poisons de flèches n'ont pas empoisonné la vie de l'équipe du professeur Angenot. Au contraire! Ils l'ont placée sur la piste d'une molécule assez singulière, dont le mode d'action se dévoile totalement différemment de celui des autres alcaloïdes connus. En effet, elle agit sur une cible ori-

ginale, la membrane cellulaire. Mieux: ses affinités la poussent vers la membrane des cellules cancéreuses. Des espoirs se dessinent, certes encore embrumés d'incertitude, néanmoins légitimement fondés. « Il est fréquent que de nouveaux modèles balisent la route pour toute une série de dérivés semi-synthétiques ou synthétiques », explique Luc Angenot.

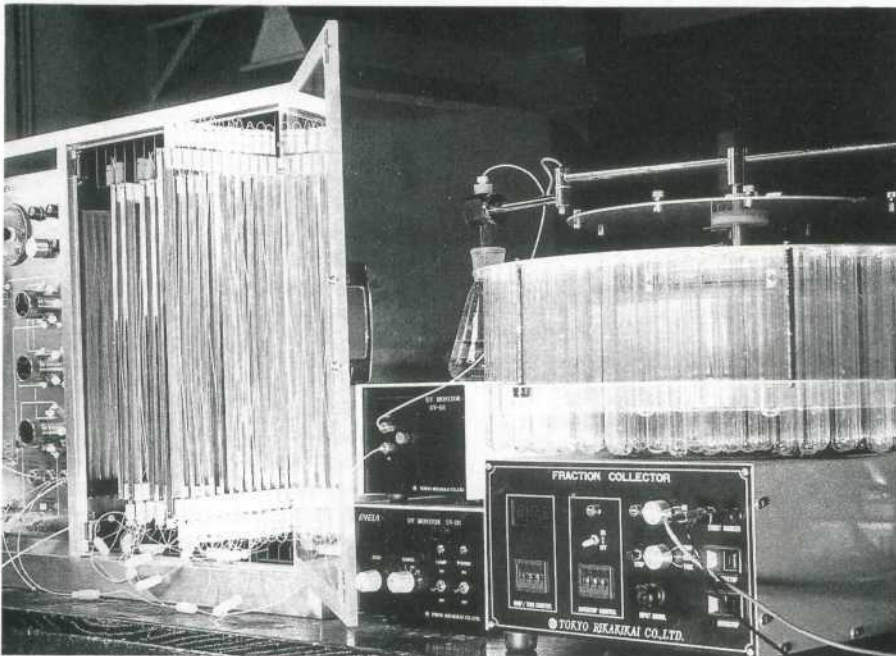
Le SIDA, lui aussi, fait l'objet de recherches conduites à partir de produits naturels. Aux USA, notamment. Toutefois, les alcaloïdes étudiés actuellement outre-Atlantique sont toxiques. On sait, par exemple, que ces extraits végétaux engendrent des intoxications du bétail. Pour autant que leur efficacité soit démontrée, l'idéal consisterait à les associer à des immunostimulants. En réalité, les immunomodulateurs naturels polarisent nombre de regards. Des produits issus de plantes asiatiques — des polysaccharides et des saponines — sont arrivés au stade des essais cliniques, tandis que le Japon vient de commercialiser des substances similaires à base de lentinal, un polysaccharide provenant d'un champignon macroscopique. Pour l'heure, les immunostimulants végétaux posent néanmoins un problème aigu. Nés de molécules de grande dimension, ils ne peuvent être administrés par voie orale. Le risque de réactions allergiques violentes — le choc anaphylactique — est multiplié en cas d'injection.

De la prospection sur le terrain à la conception de médicaments, la pharmacognosie végétale suit un itinéraire jalonné d'étapes obligées. Comment les choses se passent-elles?

En général, le chercheur travaille plutôt sur du matériel desséché que sur du matériel frais, ne fût-ce qu'en fonction de l'absence habituelle d'un laboratoire à proximité. Vous avez dit enfer vert?... A l'avenir, il est probable que des données chronobiologiques interviennent dans le choix du moment de la récolte des végétaux. En effet, la biosynthèse étant largement influencée par l'heure de la journée, il en résulte une variation de la teneur en principes actifs. Puisque les recherches en laboratoire se révèlent à la fois laborieuses et coûteuses, travailler sur des plantes parfaitement identifiées s'impose: on ne peut se permettre d'enfoncer des portes ouvertes. La connaissance de la « population » des grands herbiers — aucun ne possède toute la flore, d'autant qu'elle n'a pas encore été totalement explorée — permet d'obvier à ce risque.



*Strychnos usambarensis*, ingrédient principal d'un poison de flèche africain dont ont été extraites de nouvelles molécules anti-cancéreuses.



Chromatographe à contre-courant liquide/liquide utilisé pour séparer les principes actifs des végétaux étudiés.

Viennent ensuite une étude biologique «sommaire» et une analyse chimique. D'une part, les extraits totaux de la plante sélectionnée sont soumis à des tests d'activité. Agissent-ils sur des cellules cancéreu-

ses cultivées *in vitro*, sur tel microbe, sur tel virus...? Oui: le cap est maintenu. Non: autant virer de bord tout de suite. D'autre part, on procède à l'isolement des principes actifs par les techniques de la chromatographie et à l'identification de la structure des molécules, grâce à une batterie d'analyses spectrométriques. Molécules connues? Inconnues? La consultation de la littéra-

ture et de banques de données informatiques guillotine le doute.

Il s'agit alors de mettre en évidence les propriétés biologiques des substances pures sélectionnées *a priori* et ce, dans les créneaux choisis — hypertension, cancer, etc. Essais *in vitro*, essais *in vivo* (sur l'animal). Une attention décuplée se portera sur la toxicité des molécules concernées. Et, plus particulièrement, sur la LD 50, c'est-à-dire la détermination de la dose qui tue la moitié des animaux de laboratoire. Le rapport de cette LD 50 et de la dose efficace sur 50% des animaux malades fournit l'«index thérapeutique», dont la connaissance joue un rôle clé dans la possible exploitation pharmaceutique de toute substance. Phase ultime: les tests sur des volontaires.

Tout médicament s'assimile à un poison potentiel, tout poison peut se muer en médicament. Ne reste-t-il qu'à suivre la flèche? Peut-être. Mais l'explosion des biotechnologies et l'apparition de plantes transgéniques auxquelles le génie génétique s'évertue à insuffler la vie pourraient changer la face des choses. Non, la pharmacognosie végétale ne végète pas... ●

PHILIPPE LAMBERT