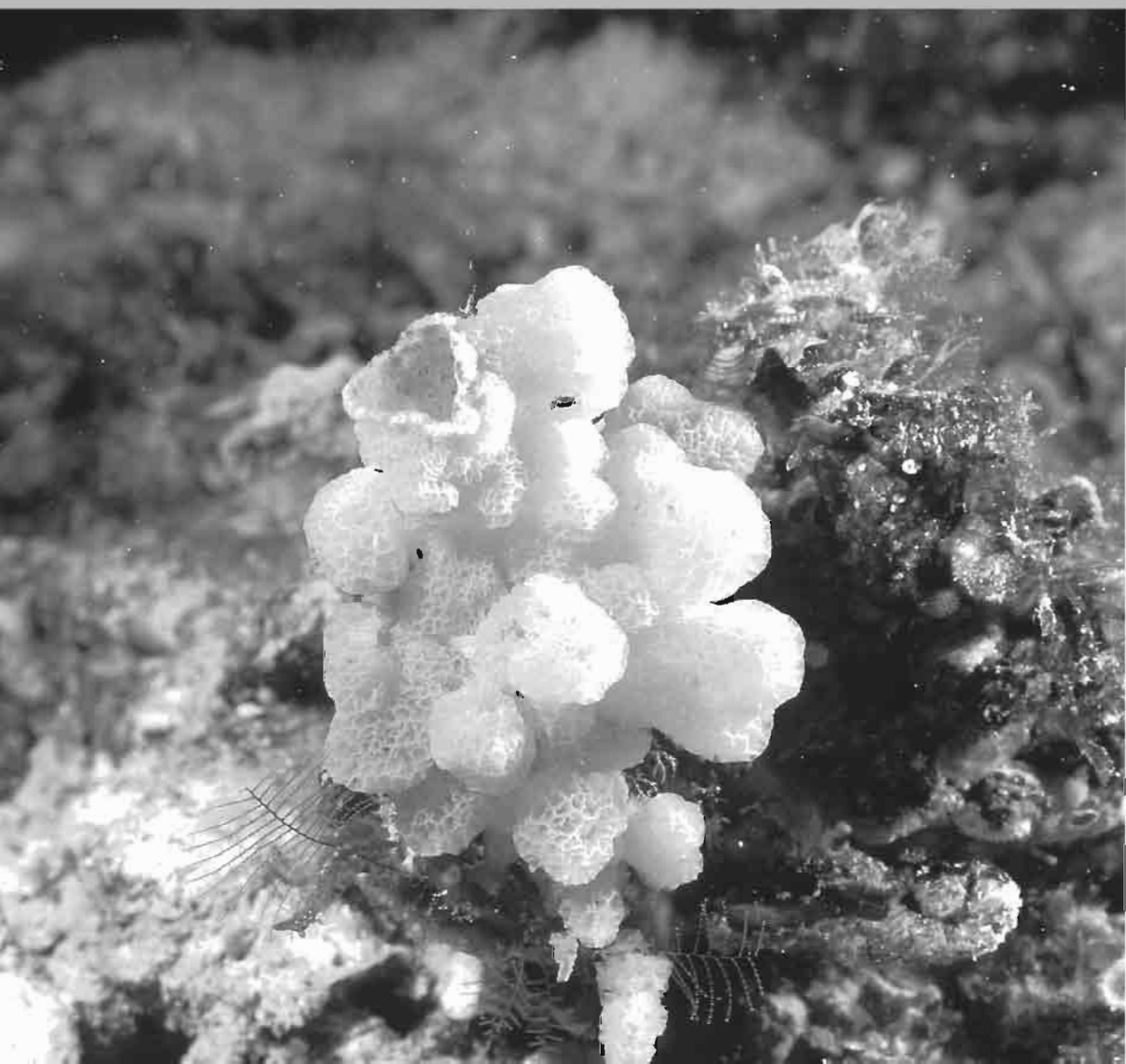


Chapitre 14

Dominique CORTADELLAS, Marta ANDRIANTSIFERANA,
Pierre LABOUTE, Louissette RAZANAMPARANY

Les substances naturelles d'intérêt pharmacologique



Introduction

Les mots « substances naturelles » ne renvoient pas seulement aux médecines douces ou à la diététique, mais aussi à l'industrie pharmaceutique et à sa cousine la cosmétologie. Ces industries commercialisent des molécules de synthèse qui n'ont toujours pas de meilleurs modèles que les molécules produites par les organismes vivants : l'imagination créatrice de la nature, liée à l'évolution, dépasse de loin celle de l'homme. Les substances naturelles produites par les végétaux, les animaux ou les microbes sont ainsi à l'origine d'environ 70 % des molécules biologiquement actives utilisées en pharmacie. La recherche, tant privée que publique, continue donc à financer des programmes destinés à récolter, identifier, tester et analyser des organismes vivants, de préférence originaux et susceptibles de fournir des modèles moléculaires inédits possédant des propriétés thérapeutiques innovantes. Les biotopes où la biodiversité reste importante sont explorés en priorité. Souvenons-nous que la quinine, extraite de l'écorce du *Cinchona succirubra* Pavon., « l'arbre de la fièvre » des Incas du Pérou, et introduite en Europe au XVII^e siècle sous le nom de « poudre des Jésuites », est toujours utilisée dans certains cas de paludisme résistant aux quinines de synthèse (AUBRY, 2005).

Trois étapes, la prospection de la flore et de la faune, l'étude en laboratoire, l'enquête ethnobotanique, scandent la recherche sur les substances naturelles. Toutes les trois ont connu d'importantes évolutions méthodologiques, voire des révolutions théoriques. Depuis 60 ans, l'effort de prospection a porté sur la végétation tropicale terrestre située au niveau du sol ou facilement accessible. Puis, en 1986, le professeur Francis Hallé invente le radeau des cimes pour explorer la canopée de Guyane : à 40 m de haut, les chercheurs trouvent des floraisons et des épiphytes inconnus, mais aussi tout un peuple d'insectes, d'araignées, de batraciens et de reptiles dont l'inventaire systématique et pharmaco-chimique s'est étendu depuis à d'autres écosystèmes. Ainsi, le nord-ouest de Madagascar a fait l'objet en 2001 d'une campagne de prospection du radeau des cimes. Pour la prospection de la faune sous-marine, le scaphandre autonome modernisé en 1943

par Jacques-Yves Cousteau a été une véritable révolution. Il a permis d'inventorier les récifs coralliens, ces « forêts sous la mer ». Dès 1950, de nombreuses substances pharmacologiquement actives sont isolées d'organismes marins (BEUCHET, 1998). En 1984, la girolline, extraite d'une éponge néo-calédonienne, sera brevetée pour ses propriétés anti-tumorales (LABOUTE *et al.*, 1984).

Au laboratoire, jusque dans les années 1980, la recherche de substances naturelles était centrée autour du criblage chimique des plantes ou des animaux. La fonction d'une molécule étant très liée à sa forme, ce criblage a permis le repérage de groupes taxonomiques qui métabolisaient des catégories spécifiques de substances actives recherchées pour leur activité particulière : la famille des Apocynaceae, par exemple, métabolise des alcaloïdes anti-tumoraux (SPICHTER *et al.*, 2002). La création de banques de molécules a permis d'établir des liens statistiques entre la constitution chimique et la phylogénie, ce qui a provoqué d'importantes révisions systématiques. Entre 1980 et 1990, la piste biologique se développe : la plante ou l'organisme entier sont essayés sur différents modèles biologiques et, en cas d'activité, la famille chimique responsable est recherchée, la molécule active purifiée et testée plus avant. L'émergence de nouvelles problématiques de santé et l'élargissement du champ de la recherche pharmaceutique, en particulier aux maladies émergentes ou devenues résistantes aux traitements connus, ont amené cette véritable révolution théorique. La prospection s'étend à de nouvelles familles de molécules actives. Dans cette nouvelle approche pharmaco-biologique, les enquêtes ethnobotaniques prennent toute leur place. Les connaissances traditionnelles s'avèrent comme de précieuses indications à condition d'être correctement décodées.

En 1896, HARSHBERGER, inventeur du terme, avait défini l'Ethnobotanique comme l'étude de « l'usage des plantes par les peuples aborigènes ». L'École française d'ethnobotanique a été formalisée vers 1950 par Roland Portères, premier titulaire de la chaire d'ethnobotanique au Muséum d'histoire naturelle, et par André-Georges Haudricourt, fondateur en 1954 du *Journal d'Agriculture et de Botanique Appliquée* (JATBA). L'ethnobotanique analyse les « inter-relations entre l'homme et le végétal à partir de l'étude des aspects culturels et techniques de cette relation » (BARRAU, 1976). Cette analyse permet d'éviter des erreurs d'interprétation entre la tradition et la modernité.

Dans l'étude des traditions thérapeutiques, trois domaines de connaissance doivent être pris en considération : la biologie (anatomie et physiologie), la médecine, le symbolisme (facteurs religieux et/ou surnaturels). Ces domaines ne sont pas étanches. Ainsi, la connaissance de la biologie humaine est à la fois empirique et symbolique : les organes ont une fonction pratique connue de tous et une autre fonction plus ésotérique, connue des seuls thérapeutes initiés (BOURRET, 1981-1982). Par ailleurs, la moindre anomalie peut révéler une intervention surnaturelle qui sanctionne une transgression (LÉVI-STRAUSS, 1962). L'anomalie peut être physique (maladie, mort) ou psychique : dépression, folie, comportements compulsifs (BOURRET et ZELDINE, 1978). À l'extrême, les phénomènes de « possession » permettent d'évacuer la pression exercée par les sociétés traditionnelles, extrêmement codifiées et contraignantes. Ils peuvent être spontanés

ou faire l'objet d'un « projet thérapeutique » : ils sont alors provoqués par des drogues. Les symptômes sont toujours culturels et ritualisés. Ils sont apaisés par des traitements adaptés à la manifestation du trouble (JAOFELO-DZAO, 1996).

Les médecines traditionnelles sont basées sur les humeurs, le chaud et le froid, le masculin et le féminin, les phases de la lune, les saisons, la théorie des signatures, etc. Dans ce système, une maladie dite « froide » sera traitée par des plantes « chaudes » ou « froides », ou préparées et administrées de façon « chaude » ou « froide » selon que les symptômes indiqueront un déficit ou au contraire un excès de l'« humeur » en cause. La théorie des signatures y a sa place : une feuille à l'épiderme bulleux soignera le poumon qu'elle évoque. La « qualité » du malade et du thérapeute (i.e. leur sexe, âge, position sociale) est prise en compte : la partie de plante médicinale qui sera administrée, ainsi que son mode de préparation, varieront selon ces « qualités » (BOURRET, 1981-1982). Il ne faut pas pour autant en déduire que les thérapeutes traditionnels ignorent l'action des principes actifs synthétisés par les végétaux et les animaux. Les « sorciers », qui ne sont qu'une variété dévoyée des thérapeutes (BOURRET, 1981-1982), ont une connaissance expérimentée des poisons que les « guérisseurs » contrecarrent par leurs antidotes, les uns et les autres principes actifs puissants (DELAVEREAU, 1974).

Ces généralités, qui s'appliquent à Madagascar comme ailleurs, montrent que connaître la culture de la population étudiée est nécessaire à la bonne interprétation des données recueillies. La connaissance de la langue vernaculaire est ici un atout. Cette analyse, si elle est bien menée, permet d'optimiser la recherche pharmacologique en la recentrant sur les bons objectifs. Si elle est mal conduite, elle décrédibilise l'enquête ethnobotanique.

L'exceptionnelle biodiversité de Madagascar

Madagascar, la quatrième plus grande île du monde, est actuellement considérée comme une des dix régions prioritaires pour la conservation de la biodiversité. L'originalité de sa flore et de sa faune est connue depuis longtemps. Elle tient à son histoire géologique. Au Paléozoïque (- 750 millions d'années), ce qui devait devenir Madagascar faisait partie du Gondwana oriental, qui regroupait l'Afrique et l'Asie actuelles. Entre - 200 et - 160 millions d'années (Trias-Jurassique supérieur), la dislocation du Gondwana oriental a isolé Madagascar, ce qui a permis l'évolution d'une flore et d'une faune uniques au monde (MERCIER *et al.*, 1999 ; RAJIERARISON, 1996). Philippe de Commerson, grand naturaliste voyageur, visita Madagascar en 1770-1771. Il écrit (*in* MICHEL, 1998) : « C'est à Madagascar que je puis annoncer aux naturalistes qu'est la terre de promission pour eux. C'est là que la nature semble s'être retirée comme dans un sanctuaire particulier pour y travailler sur d'autres modèles que ceux auxquels elle s'est asservie ailleurs... Les formes les plus merveilleuses s'y rencontrent à chaque pas ».

L'endémicité est en effet exceptionnelle. Elle a fait classer Madagascar parmi les « hot spots » définis en 1988 par Norman Myers¹. Pour la flore, on dénombre 8 familles endémiques sur 200, environ 1 500 genres (taux d'endémicité 20 %) et 12 000 espèces (taux 85 %). De nouvelles découvertes y ont toujours lieu : un nouveau genre de palmier de la famille des Chuniophoeniceae vient d'y être décrit². Beaucoup de ces espèces présentent des caractères archaïques remontant au Crétacé et ne se trouvent ailleurs qu'à l'état de fossiles. Pour la faune, la hiérarchie systématique s'établit au niveau du sous-ordre avec les Lémuriens et de la sous-famille avec les grenouilles Mantellinae. 98 % des amphibiens de Madagascar sont endémiques. Les insectes, qui nous intéressent également, dépassent les 99 % d'endémicité. La faune sous-marine sédentaire, encore mal connue malgré les travaux menés sur les récifs coralliens par le programme Substances actives marines de Madagascar (Samm), semble également très riche. Madagascar a établi dès 1980 une convention de protection de l'environnement, restée sans grand effet, faute de moyens. En 1997, une Monographie nationale sur la biodiversité a été publiée. Madagascar est membre de la Cites (Convention sur le commerce international des espèces sauvages) et a participé ou participe à plusieurs programmes internationaux sur la biodiversité (Man and Biosphere – MAB/Unesco, World Wild life Foundation – WWF). En 2006, Madagascar était l'invitée d'honneur des Entretiens science et éthique. Le 26 mars 2007, la convention de co-coordination du GDRI-BDDM, Groupement de recherche international sur la biodiversité et le développement durable de Madagascar, a été signée à Antananarivo entre les organismes de recherche de Madagascar (laboratoires de recherche des universités et Centre national de la recherche de Madagascar) regroupés en dix Unités de recherche, d'une part et, d'autre part, les institutions de recherche de France : Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Muséum national d'histoire naturelle (MNHN), IRD, Centre international de recherche en agronomie pour le développement (Cirad)... associant 19 universités françaises. Cette flore et cette faune phylogénétiquement originales et biologiquement exceptionnelles renferment des substances naturelles dont on peut espérer que la structure et l'activité sont elles aussi originales et exceptionnelles.

Les débuts de la recherche sur les substances naturelles de Madagascar

L'apport de la médecine traditionnelle malgache

La diversité ethnique de Madagascar est importante avec 18 ethnies, arrivées, depuis le VII^e siècle et par vagues successives, de l'Asie du Sud-Est, d'Afrique

1. <http://www.sustainability.com/about/profile.asp?id=63>

2. http://www.kew.org/science/news/new_palm_genus.html

de l'Est et de la péninsule arabique. Elles auraient fait disparaître une population primitive devenue quasiment mythique, les *Vazimba* (OTTINO, 1986). Fédérées par l'unité linguistique et religieuse imposée par les rois merina au XIX^e siècle (RASOANAIVO, 2005), ces populations ont créé un peuple caractérisé par la diversité de ses cultures.

Les anciennes coutumes et croyances se retrouvent dans les fondements de la médecine traditionnelle malgache. La transgression du respect des ancêtres, de la reproduction des rapports sociaux, du culte des esprits et de l'observance des interdits (*fady*) provoque maladie et mort qui ne sont jamais considérées comme naturelles (RAMISIRAY, 1901). Cette conception, un classique de l'anthropologie déjà évoqué en introduction de cet article, justifie le recours à des pratiques de diagnostic rituelles (devins *mpisikidy* utilisant le jeu *sikidy*) et psycho-magiques (mediums de la *tromba* ou *bilo* ou *salamanga*) (DECARY, 1951).

Les thérapeutes, *mpimasy*, *omasy* ou *ombiasy*, guérissent par le *hasy* (Andriantsiferana M., non publié). *Hasy* dérive de *hasina*. *Hasina* est synonyme de pouvoir, force, vertu dont est doté un objet « inanimé » (plante, pierre, eau, animal, lieu-dit, etc.) ou une personne. *Hasina*, comme le *mana* des Polynésiens, confère la capacité de vaincre, guérir, améliorer l'avenir, le présager. Ces capacités suscitent le respect, la croyance, l'obéissance.

Roakandro est l'art de connaître les plantes et leur(s) pouvoir(s) sur l'être humain, pour guérir ou pour nuire. Cet art, et le savoir-faire qui l'accompagne : collecte, conservation, préparation, administration, sont transmis dans des lignées familiales. Les traitements administrés par les *mpisikidy* (devins), les *mpitsabo* (sages-femmes) et les *ombiasy* le sont le plus souvent en décoctions, soit par voie orale (*tambavy*, ou *mangidy* lorsqu'elles sont amères), soit en bains ou autre voie externe (DEBRAY, 1975).

La tradition reconnaît quatre niveaux de savoir. Deux concernent notre propos :

- le *mpimasy* ou *ombiasy* « simple » agit en tant que guérisseur ;
- le *mpimasy ody* intervient pour contrer les effets d'un empoisonnement ou, au contraire, pour empoisonner (sorciers *mpamosavy*).

Afin de prouver la « véracité » (*ody sahy lapa*) de leurs drogues *ody* (DANDOUAU, 1913), un édit du roi Andrianampoinimerina obligea les *ombiasy* à subir l'épreuve du tanghin [*Tanghinia venenifera* Poir. (*Cerbera tanghin* Hook) ou *Cerbera venenifera* (Poiret) Steudel, Apocynacées]. Au cours d'une ordalie menée sous le contrôle d'un maître de cérémonie, le *mpanozondoha* ou *mpampinono*, le tanghin est administré à l'*ombiasy* ou *mpimasy* soupçonné de ne pas pratiquer une médecine « honnête » et d'user de remèdes frelatés ou inefficaces, de poison ou de sorcellerie. Le principe actif du tanghin, le tanghino-side, se fixe sur les fibres du myocarde et peut provoquer un arrêt cardiaque (NATARAJAN *et al.*, 1968). Un dosage moindre, un « cru » de tanghin moins actif ne provoquent que de violentes malaises. Si le thérapeute survit, il sera lavé de tout soupçon (BOURRET, 1981-1982).

Cet usage fut aboli en 1861 par le roi Radama II (BOITEAU et ALLORGE-BOITEAU, 1993), mais l'État malgache tente toujours de contrôler la médecine tradition-

nelle qui, de nos jours, est pratiquée en parallèle avec la médecine moderne. À Madagascar, d'après la banque de données informatisée de l'Institut malgache de recherches appliquées, l'Imra, plus de 6 000 plantes font l'objet d'un usage médical. Depuis quelques années, des préparations plus élaborées sont valorisées, et les véritables herboristes-guérisseurs se font d'autant moins nombreux sur les marchés que les plantes se raréfient, même si, à de rares exceptions près, elles ne sont pas endémiques.

Les connaissances de ces guérisseurs sont à l'origine des premières études scientifiques conduites à Madagascar sur les substances naturelles d'origine végétale.

L'apport des premiers botanistes, pharmaciens et chimistes

De nombreux botanistes ont étudié la flore malgache (cf. chapitre 13) : GRANDIDIER (1913), PERRIER DE LA BATHIE (1937-1958), HUMBERT (1938-1971), sont les plus connus avec Étienne DE FLACOURT qui, dès 1658, relève les premiers usages médicinaux des plantes malgaches. DANDOUAU publie en 1911 un « Catalogue des noms malgaches de végétaux » et, en 1913, dans le *Bulletin de l'Académie malgache*, les « Dialogues Français-Tsimihety (Région d'Analalava-Mandritsara) ».

La première étude chimique d'une plante malgache est celle de *Centella asiatica* (L.) Urb., une espèce pantropicale utilisée localement contre la lèpre (GRIMES, 1939). La découverte d'un principe actif (BONTEMPS, 1942) suscite l'intérêt et de nombreuses publications sur l'asiaticoside extrait de *C. asiatica* se succèdent (BOITEAU *et al.*, 1948). À partir de *C. asiatica*, A. Rakoto-Ratsimamanga met au point une pommade cicatrisante et, en 1957, crée l'Imra grâce aux retombées financières du brevet spécial de médicament n° 884M pris par les laboratoires Laroche-Navarron sur cette spécialité sous le nom de Madécassol® (PÉCHARD *et al.*, 2005).

En 1960, une ordonnance régleme l'Association malgache d'ethnopharmacologie, l'AME (qui sera légalisée en 2003). En 1961, l'Orstom installe à Tananarive un laboratoire de pharmacognosie que M. Debray dirige. De 1956 à 1971, des études chimiques spécifiques, des inventaires de plantes médicinales et des pharmacopées sont publiés. Citons : PERNET, 1957 ; PERNET et MEYER, 1957 ; BOST, 1961 ; RAKOTO-RATSIMAMANGA *et al.*, 1969 ; DEBRAY *et al.*, 1970.

Pour des raisons historiques, cette remarquable activité scientifique est arrêtée en 1972. Les scientifiques de l'Orstom et d'autres, comme P. Boiteau, quittent le pays dans des conditions dramatiques. Les études pharmaco-chimiques subissent une éclipse d'une quinzaine d'années, malgré la création du Centre national de recherches pharmacochimiques (CNRP) en 1976.

La publication en 1979 du « Précis de matière médicale malgache » de P. BOITEAU est, à l'initiative de l'auteur, une reprise des enquêtes menées par lui entre 1941 et 1943 à la demande des services hospitaliers de Madagascar confrontés, du fait de la guerre, à une pénurie de médicaments et désireux de pouvoir utiliser les ressources du droguier local (BOITEAU, 1979). Elle obéit à la même nécessité.

La période récente : 1985-2008

Pourtant, malgré ces aléas, la recherche de substances naturelles pharmacologiquement actives ne s'est jamais interrompue à Madagascar. On peut considérer qu'elle redémarre vraiment en 1983 avec la création, par Marta Andriantsiferana, du Laboratoire des produits naturels (LPN). En 1984, le premier DEA en chimie des produits naturels est soutenu à l'université d'Antananarivo (non documenté) ; il est suivi en 1986 d'une thèse de 3^e cycle (non documenté) et, en 1988, d'une première thèse d'État (RAKOTOVAO *et al.*, 1988). En 1986, Z. A. RABESA et A. DESCHEEMAER publient en malgache, le premier, une pharmacopée de l'Alaotra et le second, les « Ravi-Maitso » (ou « plantes médicinales »), traduits en 1990.

Les programmes régionaux

Les inventaires phyto-chimiques, quant à eux, sont réactivés avec le projet Plantes aromatiques et médicinales (Plarm, 1989-2000) dont l'objectif est le développement dans l'océan Indien des filières de production de plantes aromatiques, huiles essentielles et produits phytosanitaires. En même temps que le projet Plarm se met en place, l'Orstom initie, avec le projet SAM (Substances actives marines), une recherche régionale sur les substances naturelles d'origine marine.

Le programme Plarm³ (1988-1997)

Le programme Plarm, mis en place en 1988 à l'initiative d'enseignants-chercheurs des universités de Montpellier et de la Réunion (« projet Airdoi » de l'Association inter-régionale pour le développement de l'océan Indien, 1985), a été soutenu financièrement par le Fonds européen de développement (FED) *via* la Commission de l'océan Indien (COI). Les résultats de Plarm ont fait l'objet de plusieurs rapports intermédiaires (ANDRIANTSIFERANA et RAMIARISON, 1993 ; ANDRIANTSIFERANA *et al.*, 1994) et d'une évaluation finale publiée en 1997 par la Direction des programmes de coopération extérieure de la Commission européenne⁴.

En 2000, un CD-ROM intitulé « Plantes aromatiques et médicinales de l'océan Indien, Comores, Madagascar, Maurice, Seychelles » a été édité par les participants au projet Plarm sous l'égide du ministère des Affaires étrangères de Maurice (GURIB-FAKIM et GUEHO, 2000). Cet ouvrage référence et analyse 975 plantes, parmi lesquelles 215 sont communément utilisées dans la région.

Pour Madagascar, Plarm a permis, sur huit ans, la collecte de données botaniques et ethnobotaniques concernant près de 700 espèces, dont 25 endémiques ; près de

3. À Madagascar, les interlocuteurs du programme Plarm ont été : (1) l'université d'Antananarivo, avec les Établissements d'enseignement supérieur des sciences (EESS) : i/ Laboratoire de botanique et de biochimie de la regrettée professeur Lala Rakotovoao, coordinatrice régionale du projet ; ii/ Laboratoire de chimie organique « Produits naturels » du professeur Marta Andriantsiferana, coordinatrice nationale de l'équipe malgache Plarm ; iii/ Laboratoire de physiologie végétale, et d'enseignement supérieur polytechnique (EESP) : Département de chimie et École supérieure des sciences agronomiques) ; (2) le ministère de la Recherche scientifique et technique, avec le Centre national de recherche sur l'environnement (CNRE) et le Centre national de recherche industrielle et technique (CNRIT) ; (3) le ministère de la Santé (Service de pharmacopée traditionnelle).

4. http://www.ec.europa.eu/europeaid/how/evaluation/eval_reports/reports_before_2000/acp_reports.htm

400 fiches de type Pharnel (Pharmacopée plantes médicinales traditionnelles), élaborées dès 1986 pour alimenter la banque de données de l'Agence de coopération culturelle et technique (ACCT), ont été remplies et l'activité anti-diarrhéique de 20 espèces a été décrite. Le criblage phytochimique de 700 extraits, et la chromatographie en phase gazeuse de 60 espèces aromatiques endémiques ont été réalisés sur place. Dix monographies, totalisant près de 400 pages, ont été écrites par l'équipe malgache. Les espèces à huiles essentielles et les épices ont fait l'objet d'une attention particulière compte tenu de leur potentiel économique : en 2002, leur exportation avait rapporté à Madagascar près de 200 millions de dollars (RAMBOTIANA, 2002).

Le programme Samm (1991-1994)

Madagascar participait déjà à une recherche sur les algues dans la région de Toliary. La Direction générale de la recherche scientifique et technique malgache accepta donc en 1989 de s'impliquer dans un autre programme régional (Madagascar, Seychelles, île Maurice, Comores, France) initié par D. Bourret⁵ (Orstom) et ayant pour objectif la recherche de substances naturelles d'origine marine. Ce programme, initialement baptisé SAM pour « Substances actives marines », était inspiré des programmes Snom (Substances naturelles d'origine marine) et Smib (Substances marines d'intérêt biologique) successivement conduits depuis 1972 en Nouvelle-Calédonie. Bien que la richesse des récifs et des lagons de l'océan Indien le justifiait, ce programme ne fut finalement pas financé par la COI. Cependant, en accord avec le ministère de la Recherche malgache, il donna naissance au programme « Substances actives marines de Madagascar » (Samm), uniquement centré sur Madagascar et confié à D. Bourret.

Madagascar avait désigné comme partenaire de l'Orstom le Centre national de recherches océanographiques (CNRO). Le choix du CNRO, situé à Nosy-Bé dont le lagon est mondialement connu pour sa richesse et sa diversité biologique, était parfait pour la récolte des organismes marins, conduite sous la responsabilité de Pierre Laboute (Orstom), assisté par Jean Maharavo (CNRO). Mais, pour de multiples raisons tenant essentiellement à l'isolement et au manque de capacités de recherche du CNRO, l'étude pharmacochimique de ces organismes s'est rapidement avérée irréalisable *in situ* et a dû être menée à l'EESS sous la direction de Louissette Razanamparany, biochimiste à l'université d'Antananarivo.

Début 1993, le Dr Jean Roux, directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar, permettra à Louissette Razanamparany de conduire avec le Dr Jambou des essais antipaludiques sur cultures cellulaires à partir des extraits d'organismes marins. Seuls les extraits ayant montré une activité antipaludique seront analysés. Sur les 22 premiers organismes récoltés, 3 montreront une activité antipaludique *in vitro*. Deux protéines actives seront isolées. Pour élargir le spectre chimio-analytique, Marta Andriantsiferana, directrice du Laboratoire des produits naturels et de biotechnologie (LPNB), impliquera le Dr Yvonne Ranarivelo dans le programme Samm. Les participants du programme Samm publient au V^e sym-

5. Auteur de cet article sous le nom de D. Cortadellas.

posium Napreca (Natural Products Research network for Eastern and Central Africa) sur « Antimalarials from marine invertebrates of Madagascar » (RAZANAMPARANY *et al.*, 1993). C'est la première fois qu'il est fait état de protéines d'origine animale ayant une telle activité, qui sera confirmée l'année suivante (RAZANAMPARANY *et al.*, 1994). La même année, P. Laboute publie sur la biodiversité marine de l'ouest malgache (LABOUTE, 1994 a, b). Malgré l'originalité de ces premiers résultats obtenus dans des conditions particulièrement difficiles, le programme Samm sera interrompu en 1994.

Cependant, Samm aura des suites. En 1995, le mémoire de DEA de Louis Lebalana (LPNB) fait état de la purification de quatre produits cytotoxiques isolés de deux éponges malgaches récoltées lors du programme Samm. En 1997, le LPNB publiera à Athènes la structure d'un composant d'une de ces deux éponges, *Biemna laboutei n. sp.*, nouvelle espèce nommée d'après P. Laboute, son inventeur (RANARIVELO *et al.*, 1997). Cette éponge continue à être étudiée (BERLINCK *et al.*, 2008). La synthèse de ses composants est réalisée (BLUNT *et al.*, 2008).

Le programme Samm a eu aussi d'importantes retombées faunistiques. Pierre Laboute a répertorié, situé, photographié, récolté plusieurs centaines d'organismes marins, qu'il a identifiés ou fait identifier par des spécialistes du MNHN ou étrangers. Une quarantaine d'ascidies, dont une dizaine d'espèces nouvelles, parmi lesquelles *Eudistoma laboutei n. sp.* et *Synoicum laboutei n. sp.*, ont fait l'objet de publications (MONNIOT et MONNIOT, 2006). Autant d'éponges sont encore à l'étude et fourniront elles aussi de nouvelles espèces, comme *Biemna laboutei* déjà citée plus haut.

Les programmes nationaux actuels

Les acteurs du secteur public

À Madagascar, trois acteurs institutionnels principaux agissent actuellement dans le domaine de la chimie des substances naturelles : le CNARP, le CNRE et l'Université.

Le Centre national de recherches pharmacologiques (CNARP), officialisé en 1992, a succédé au CNRP. À ce jour, et grâce à une collaboration initiale avec le projet pilote MAG/84/017 de l'Onudi (ONU Développement industriel), 2 200 espèces végétales ont été sélectionnées par le CNRP-CNARP pour leurs propriétés thérapeutiques ; 6 spécialités ont été mises sur le marché ; une dizaine d'autres sont prêtes à être commercialisées. Ces spécialités bénéficient d'une procédure d'AMM allégée (ANDRIANTSIFERANA et RAMIARISON, 1993).

Le CNRE a une approche plus fondamentale et travaille avec des partenaires comme le MNHN français ou des universités de différents pays. Dans le domaine qui nous intéresse, les études du CNRE ont porté principalement sur la systématique et la toxicité des champignons.

L'université d'Antananarivo participe à ces recherches à travers celles de l'EESS et du LPNB, l'ancien LPN créé en 1983. Le LPNB conduit i) des études chimio-taxonomiques et pharmacochimiques de plantes endémiques et d'algues marines (en collaboration avec la France) et de termites, arthropodes et grenouilles *Mantella* (en collaboration avec les USA et le Japon – ANDRIAMAHARAVO *et al.*,

2005), ii) des programmes nationaux d'intérêt pratique (plantes antiseptiques, ichtyotoxiques utiles aux élevages de crevettes, insecticides). En tant que laboratoire universitaire, le LPNB a permis, depuis sa création, la soutenance de 65 DEA, 13 diplômes de 3^e cycle et d'une dizaine de thèses d'État ou équivalentes. En outre, il vient en appui au secteur privé, notamment à la filière plantes aromatiques et à huiles essentielles de Madagascar. À la demande du Syndicat des producteurs et exportateurs d'arômes de Madagascar (Sypeam) qui regroupe 22 entreprises, un label « Produits naturels de Madagascar » a été créé en 2003. Sous la coordination du Pr M. Andriantsiferana, cinq laboratoires publics ou privés (LPNB, CNARP/Chimie, ministère de l'Industrie et du Commerce MIC/Chimie, École supérieure des sciences de l'agriculture Essa/IAA Industrie agro-alimentaire, Imra), agissant comme laboratoires d'appui au Sypeam, ont édité en juin 2003 le fascicule « Label Natiora » (« NATIORA » 2003). Ce label normalise, valorise et protège quelques plantes à huiles essentielles et épices, ainsi que le *Centella asiatica (L.) Urb.*, matière première du Madécassol®.

Les acteurs du secteur privé

L'Imra est le principal organisme de recherche privé malgache dans le domaine des substances naturelles, avec une quarantaine de drogues végétales commercialisées. Le centenaire posthume de son fondateur a été célébré en juillet 2007 par un colloque international organisé à Antananarivo sous les auspices du ministère de la Santé de Madagascar. L'Imra, Centre de référence en ethnopharmacologie pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et Centre régional de recherche pour l'Organisation de l'unité africaine (OUA), compte à son actif plusieurs brevets productifs, comme le Madécassol® déjà cité et le Madéglucyl®, antidiabétique extrait d'*Eugenia jambolana Lamarck* et déposé par Sanofi-Aventis en 1984, ou, comme un antipaludique extrait de *Strychnopsis thouarsii Baill.* en 1992, en cours de développement avec le soutien du programme PALudisme 2002 du ministère de la Recherche français et de l'International Foundation for Science (IFS).

Plusieurs autres laboratoires privés œuvrent dans le domaine. Citons Homéopharma, créé en 1992 comme antenne de Boiron dont il s'est séparé en 2003 et spécialisé en aromathérapie, Farmad spécialisé en phytothérapie, Phaël Flor spécialisé en cosmétiques, etc.

Conclusion

Héritière d'une longue tradition, la recherche sur les substances naturelles de Madagascar, fondamentale ou appliquée à l'économie comme à la santé, participe à la mise en valeur de la remarquable biodiversité de l'île. De nombreuses passerelles en relient les disciplines ainsi que les acteurs publics et privés. La formation scientifique et la protection de l'environnement sont pour elle un gage de pérennité.

Bibliographie

- ANDRIAMAHARAVO N. R., ANDRIANTSIFERANA M., STEVENSON P. A., O'MAHONY G., YEH H. J. C., KANEKO T., GARAFFO H. M., SPANDE T. F., DALY J. W.**
2005 – A Revised Structure for Alkaloid 235C Isolated from Skin Extracts of Mantellid (*Mantella*) Frogs of Madagascar. *J. Nat. Prod.*, 68, 1743-1748.
- ANDRIANTSIFERANA M. et al.**
1994 – *Botanique et ethnobotanique : inventaire et étude des plantes aromatiques et médicinales des États de l'océan Indien* (Coordination Plarm/Madagascar). Antananarivo, Travaux inédits.
- ANDRIANTSIFERANA M., RAMIARISON C.**
1993 – *Réunion sous-régionale de l'océan Indien, médecine traditionnelle et pharmacopée – environnement et développement durable*. Antananarivo, Madagascar, 26-30 avril, Éd. Tsipika.
- AUBRY P.**
2005 – « Histoire du paludisme. Le paludisme à Madagascar ». Enseignement de médecine tropicale des pays de l'océan Indien (+ 9 réf. Biblio.). Publié sur le site <http://medecinetropicale.free.fr/cours/histoirepalu.htm>
- BARRAU J.**
1976 – « L'ethnobiologie ». In Cresswell R., Godelier M. : *Outils d'enquête et d'analyse anthropologique*, Paris, Maspero : 73-83.
- BERLINCK R. G. S., BURTOLOSO A. C. B., KOSSUGA M. H.**
2008 – The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Nat. Prod. Rep.* (25) : 919-954.
- BEUCHET P.**
1998 – Stéroïdes sulfatés et autres molécules d'origine marine : acquis et perspectives pour les médicaments de demain. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 137 : 37-53.
- BLUNT J. W., COPP B. R., HU W. P., MUNRO M. H. G., NORTHCOTE P. T., PRINSEP M. R.**
2008 – Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* (25) : 35-94.
- BOITEAU P.**
1979 – *Précis de matière médicale malgache*. Antananarivo, Madagascar, La librairie de Madagascar, 97 p.
- BOITEAU P., ALLORGE-BOITEAU L.**
1993 – *Plantes médicinales de Madagascar*. Paris, Karthala Éd. coll. Économie et développement/Plantes médicinales.
- BOITEAU P., BUZAS A., LEDERER E., POLONSKY J.**
1948 – Sur la constitution chimique de l'Asiaticoside. *Nature*, 163 : 258, London. Communication au congrès de Chimie biologique, oct. 1948.
- BONTEMPS M.**
1942 – Sur un glucoside nouveau : l'Asiaticoside isolé à partir de *Hydrocotyle asiatica* (Ombellifères). *Gazette médicale de Madagascar*, 15 : 29-33.
- BOST R.**
1961 – Pharmacopée malgache (2^e note). *Mémoire. Inst. Sc. Madagascar* série B, X (2) : 159-234.
- BOURRET D.**
1981-1982 – Les raisons du corps – Éléments de la médecine traditionnelle autochtone en Nouvelle-Calédonie. *Cah Orstom, sér. Sci. Hum.*, XVIII (4) : 487-513.
- BOURRET D., ZELDINE G.**
1978 – La folie canaque (à propos de l'étiologie traditionnelle des maladies mentales en culture mélanésienne). *L'évolution psychiatrique*, XLIII (III) : 549-559, Toulouse, Éd. Privat.
- DANDOUAU A.**
1911 – *Catalogue des noms malgaches de végétaux*. Antananarivo, Imprimerie officielle.
- DANDOUAU A.**
1913 – Dialogues français-Tsimihety (Région d'Analalava-Mandritsara). *Bull. Acad. Malgache* XI (1913) : 229, Tananarive, Imprimerie officielle.

DEBRAY M.

1975 – Médecine et pharmacopée traditionnelles à Madagascar. *Études Médicales*, 1975 (1) : 69-83

**DEBRAY M., JACQUEMIN H.,
RAZAFINDRAMBAO R.**

1970 – Contribution à l'inventaire des plantes médicinales de Madagascar. Paris, Orstom, Travaux et Documents (8), 150 p.

DECARY R.

1951 – *Mœurs et coutumes des Malgaches*. Paris, Éd. Payot.

DELAVEAU P.

1974 – *Plantes agressives et poisons végétaux*. Horizons de France, imprimerie strasbourgeoise, coll. « La plante et l'homme ».

DESCHEEMAEKER A.

1986 – *Ravi-Maitso*, 6^e édition, août 1986. Madagascar.

DESCHEEMAEKER A.

1990 – *Plantes médicinales malgaches* : traduction française de Ravi-Maitso, 2^e édition. Madagascar.

FLACOURT É. DE

1995 [1658] – *Histoire de la Grande Isle de Madagascar*. Paris, Éd. Karthala,

GRANDIDIER G.

1913 – *Histoire de Madagascar (Botanique)*, manuscrit inédit.

GRIMES Ch.

1939 – Le traitement de la lèpre par l'*Hydrocotyle asiatica*. *Bull. Sté. Pathologie exotique* XXXII (6) : 692.

GURIB-FAKIM A., GUEHO J.

2000 – *Plantes aromatiques et médicinales de l'océan Indien : Comores, Madagascar, Maurice, Seychelles*. CD-Rom COI/EU.

HARSHBERGER J. W.

1896 – The purpose of ethnobotany. *American Antiquarian and Oriental Journal*, 17 (2) : 73-81.

HUMBERT H.

1938-1971 – *Flores de Madagascar et des Comores*. Paris, Typographie Firmin-Didot.

JAOFELO-DZAO R.

1996 – *Mythes rites et transes à Madagascar – Angano, jôro et tromba sakalava*. Paris, Karthala, 391 p.

LABOUTE P.

1994 a – *La biodiversité corallienne dans la région de Nosy-Bé : invertébrés marins*. Poster. Antananarivo, Académie malgache, cinquantenaire de l'Orstom.

LABOUTE P.

1994 b – *Les principaux faciès sous-marins du nord-ouest de Madagascar : région de Nosy-Bé*. Poster. Antananarivo, Académie malgache, cinquantenaire de l'Orstom.

**LABOUTE P., LAURENT D., AHOND A.,
POTIER P., POUPAT C., PUSSET M.,
PUSSET J., THOISON O.**

1984 – Brevet d'invention de la giroline Rhône-Poulenc Santé (contrat Orstom-CNRS-Rhône-Poulenc Santé).

LÉVI-STRAUSS C.

1962 – *La pensée sauvage*. Paris, Plon.

MERCIER A.,

**RAKOTONDRAZAFY M.,
RAVOLOLOMIANDRINARIVO B.**

1999 – Ruby mineralization in southern Madagascar. *Gondwana Research*, 2 (3) : 433-438.

MICHEL P.

1998 – *Présentation physique de la Grande Île de Madagascar*. Éd. FTM.

MONNIOT F., MONNIOT C.

2006 – Ascidiés (Polyclinidae, Pseudodistomidae et Polycitoridae) de l'ouest de l'océan Indien. *Zoosystema*, 28 (1) : 113-156.

NATARAJAN R.,

RAKOTOARIVELO J.,

BOST J.

1968 – Cardiotonic activity of total extracts of *Tanghinia venenifera*. *Thérapie*, 23 (1) : 39-49.

NATIORA PRONABIO Madagascar

2003 – Antananarivo, Éd. MINENV, MAELP, MICDSP, LDI.

OTTINO P.

1986 – *L'étrangère intime – Essai d'anthropologie de la civilisation de l'ancien Madagascar*. Tome I. Paris, Gordon & Breach Science Publishers S.A., Montreux (CH), Éd. Archives contemporaines, coll. Ordres sociaux.

PÉCHARD G., ANTONA M., AUBERT S., BABIN D.

2005 – Ressources phylogénétiques, contrats et application de la convention biodiversité de Madagascar : une approche prospective. *Bois et forêts des tropiques*, 284 (2).

PERNET R.

1957 – Les plantes médicinales malgaches. Catalogue de nos connaissances chimiques et pharmacologiques. *Mém. Inst. Sc. Madagascar, série B, tome VIII*, 154 p, 27 réf.

PERNET R., MEYER G.

1957 – *Pharmacopée de Madagascar*. Madagascar, IRSM, 86 p.

PERRIER DE LA BATHIE H.

1937-1958 – *Flore de Madagascar et des Comores*. Paris, Typographie Firmin-Didot.

RABESA Z. A.

1986 – *Pharmacopée de l'Alaotra*. Madagascar, CIDST, Imprimerie Tatsinanana.

RAJIERARISON C.

1996 – « Biogéographie des plantes malgaches – Aperçu bibliographique sur l'origine et les affinités de la flore malgache ». In Lourenço W. R. (éd.) : *Biogéographie de Madagascar* : 195-203, Éd. Orstom, Colloques et Séminaires.

RAKOTO-RATSIMAMANGA A.,

BOITEAU P., MOUTON M.

1969 – *Éléments de pharmacopée malagasy*. Antananarivo, Madagascar, Imra : 5-306.

RAKOTOVAO M., VOIRIN B., BAYET C., FAVRE-BONVIN J., ANDRIANTSIFERANA M.

1988 – 3'-O-, -Xylosyltricetin, a novel flavone glycoside from *Trema humbertii*. *Phytochemistry*, 27 (8) : 2655-2656.

RAMBOTIANA R.

2002 – *Agri-business Malagasy News*, Pronabio/Sypeam, jan-fév. n° 20. PNUD/Onudi, Éd. Magros-Print.

RAMISIRAY G.

1901 – *Croyances et pratiques médicales des Malgaches (ethnie merina)*. Thèse doct. en médecine, faculté de médecine de Paris, Maloine Éditeur, Paris.

RANARIVELO Y., LEBANA L.,

LABOUTE P., ANDRIANTSIFERANA M.

1997 – *Bioactivity of Madagascar sponge *Biemna* sp. and isolation of the major compound, a sterol cholesta-EN-5a-3b-OL*. Première euro-conférence sur les produits naturels marins, Athènes 2-6 novembre 1997.

RASOANAIVO Ph.

2005 – « Diversité culturelle et médecine traditionnelle à Madagascar : impasses et opportunités ». Colloque international « Pratiques soignantes, éthique et société », Unesco Lyon, Éd. L'Encyclopédie de l'Agora.

RAZANAMPARANY L., ANDRIANASOLO V. O., LABOUTE P., JAMBOU R.,

RANARIVELO Y., CORTADELLAS D.

1994 – *Les antipaludiques de la mer*. Communication pour le cinquantenaire de l'Orstom, Académie malgache, Antananarivo.

RAZANAMPARANY L., RANARIVELO Y.,

LABOUTE P., ANDRIANTSIFERANA M., CORTADELLAS D.

1993 – « Antimalarial from marine invertebrates of Madagascar ». V^e Napreca Symposium on Natural Products, Sept 9-13, Antananarivo, Extended abstracts 131 p.

SPICHTIGER R.-E., SAVOLAINEN V. V., FIGEAT M., JEANMONOD D.

2002 – *Botanique systématique des plantes à fleurs – une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales*. Presses polytechniques et universitaires romandes, coll. Biologie 3^e éd. revue et corrigée.

Éditeurs scientifiques

Christian Feller

Frédéric Sandron

Parcours de recherche à Madagascar

L'IRD – Orstom et ses partenaires



Parcours de recherche à Madagascar

L'IRD – Orstom et ses partenaires

Éditeurs scientifiques

Christian FELLER, Frédéric SANDRON

IRD Éditions

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

Marseille, 2010

Préparation éditoriale

Yolande Cavallazzi

Mise en page

Bill Production

Maquette de couverture

Michelle Saint-Léger

Maquette intérieure

Pierre Lopez, Catherine Plasse

Coordination, fabrication

Catherine Plasse

Photos de couverture : « Paysages de Madagascar »

De gauche à droite et de haut en bas : © IRD/J.-P. Rolland, P. Laboute, J.-P. Rolland, P. Laboute, M. Grouzis, B. Moizo, B. Moizo, P. Blanchon, B. Moizo, M. Grouzis, G. Giuliani, B. Moizo, M. Grouzis, B. Moizo, M.-N. Favier, B. Moizo, C. Chaboud, B. Moizo

La loi du 1^{er} juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.

© IRD, 2010

ISBN : 978-2-7099-1695-0