

# LES SUBSTANCES NATURELLES VEGETALES, LEUR INTERET BIOLOGIQUE, LEURS PERSPECTIVES D'APPLICATION

Colloque: Les Plantes, matières premières pour l'industrie:  
une ressource à gérer. (Mulhouse, 2-5 oct 1990)  
Bull. Soc. Industr. Mulhouse, No 4, 1990, No 819: 65-69

Pierre CABALION (1)

L'homme s'intéresse aux plantes depuis toujours, et l'histoire des substances naturelles s'identifie en partie à celle de la pharmacie, dont une discipline, la pharmacognosie, étudie les poisons et les remèdes naturels, ou par extension la plupart des substances biologiquement actives.

Compte tenu de l'importance croissante d'une meilleure conservation du patrimoine naturel, quelles sont les perspectives actuelles?

## LES ENJEUX

Doit-on considérer les plantes médicinales et les substances naturelles qu'elles contiennent comme des "ressources renouvelables" ou ainsi que l'indique leur nom, comme des "ressources naturelles"?

La définition reste discutée, comme l'a montré le congrès récent "Recherche et environnement" (tenu à Strasbourg les 24 et 25.9.1990) (1) qui faisait le point des diverses perceptions, par la communauté scientifique française, des questions en suspens en la matière.

Il m'a semblé qu'une constante se dégageait des discussions, à savoir que la "nature sauvage" serait de moins en moins assimilée à ce que le droit romain définissait comme "*res nullius*", n'appartenant à personne en propre et dont chacun pouvait se servir sans limitation.

Apparemment, elle est de plus en plus considérée comme un bien commun, patrimonial, dont nous avons seulement la concession, et à la condition expresse de ne pas l'amoinrir.

Pour simplifier, l'exploitation des substances naturelles dépend de trois paramètres principaux:

- la volonté humaine: que veut-on obtenir, et dans quel but?
- l'état de la nature et de la recherche: quelle intensité d'exploitation la nature peut-elle supporter?
- la technique: quelles sont les différentes solutions techniques; les législations et les financements présents en permettent-ils l'application?

Les limites sont des contraintes définies par la dimension des populations ou des gisements, et par un consensus entre l'opinion publique et la recherche, le droit et la politique jouant le rôle d'arbitrage (Schéma 1). Ce problème intéresse donc tout à la fois les sciences humaines et les sciences exactes.

Il sera illustré ici par l'exemple des plantes médicinales et des recherches sur les substances d'intérêt biologique.

Un exemple actuel est celui du taxol, antitumoral prometteur sur lequel travaillent plusieurs équipes dans le monde. Pour l'instant, cette substance manque. Faut-il couper certains ifs en quantité suffisante (*Taxus brevifolia*, *T. cuspidata* et non *T. baccata*) (2), sous prétexte qu'actuellement seule la nature sache fabriquer économiquement ce composé dont nous avons besoin? Quelles autres solutions avons-nous que l'extraction à partir des gisements naturels (limitée par la taille de ces peuplements et par leur renouvellement spontané), la culture (qui dépend des procédés de multiplication, végétative, par graines ou *in vitro* puis aux champs) et la synthèse chimique ou biotechnologique?

Faute de quoi faudrait-il abandonner l'espoir soulevé par les premiers résultats?

## L'EVOLUTION DES METHODES

L'exemple précédent expose les contraintes auxquelles s'est heurtée l'humanité pour utiliser la nature le mieux possible, et non le plus possible. Des solutions ont été élaborées localement en matière d'alimentation, d'artisanat ou de médecine. L'ethnopharmacologie essaie de s'inspirer de ces

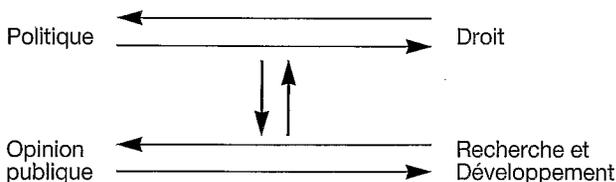


Schéma 1: Relations censées régler les problèmes éthiques ou consensuels sur l'exploitation de la nature (donc des substances naturelles).

(1) Colloque RECHERCHE et ENVIRONNEMENT, Programme Interdisciplinaire de Recherche "Environnement", CNRS, Strasbourg, 24-25 septembre 1990.

(2) Profile: Taxol - Thirty Tears in the Wings, Washington Insight, III, 3:7, (15 sept. 1990).

30 OCT. 1991

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 84.557.44.d

Cote : B

p58

acquis, obtenus empiriquement au cours des âges par essais et erreurs successifs, pour les appliquer scientifiquement au domaine du médicament.

### ETHNOPHARMACOLOGIE

Cette science s'intéresse aux usages médicaux des plantes ou des animaux chez les groupes humains vivant très près de la nature. Le but est de découvrir de nouvelles espèces ou de nouvelles substances biologiquement actives, mal connues et peu employées jusqu'à présent, pour en développer l'utilisation.

Cette démarche a fait l'objet en 1990 de divers congrès en France (3) (4) et ailleurs. Elle s'applique en pays tempéré (5) ou dans les zones tropicales où la flore est bien plus riche et où la population vit souvent en sociétés traditionnelles dont les connaissances sur les usages de la nature restent vivaces (6).

L'ethnobotanique et l'ethnopharmacologie permettent ainsi de connaître les valorisations de la flore et de la faune et de nous en inspirer, aussi bien dans le domaine général de l'utilité pour l'homme que de celui des applications médicales.

Il reste ensuite à valider scientifiquement, ou à invalider, ces réputations locales "traditionnelles", pour tenter d'en percer les secrets, s'il y a lieu.

## LA VALIDATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES PLANTES MEDICINALES

En une trentaine d'années, les outils du chercheur se sont tellement perfectionnés et ce d'une manière exponentielle, que toutes les méthodes en ont été bouleversées. Tant en chimie qu'en pharmacologie des substances naturelles, que dans le domaine des biotechnologies, les récents développements techniques ont déterminé trois approches différentes, pour simplifier, ce sont celles de la chimie, de la pharmacologie et des biotechnologies.

### CHIMIE

Les recherches chimiques sur les substances naturelles s'appuient sur des techniques de séparation des constituants (chromatographie) et de leur détermination structurale (spectrographie).

L'isolement des produits contenus dans les mélanges faisait surtout appel il y a quarante ans à la cristallisation fractionnée, longue et hasardeuse. Aujourd'hui, les multiples possibilités de chromatographie sur des supports de plus en plus différenciés permettent d'isoler sans difficultés insurmontables des produits autrefois inaccessibles. Il s'agit par exemple de substances de polarité forte comme les ammoniums quaternaires, ou de poids moléculaire élevé, comme les peptides ou les protéines.

Les caractéristiques de toutes ces substances sont analysables de plus en plus finement, pour des quantités de plus en plus faible de produit pur disponible, grâce aux appareils sans cesse plus performants que l'on trouve sur le marché.

Cette évolution ressemble à celle de l'informatique. Il y a eu accroissement considérable de la puissance et de la finesse d'analyse. La détermination de structure des molécules est donc de plus en plus facile, mais elle devient aussi, et de plus en plus, l'affaire de spécialistes maîtres de tout petits créneaux techniques, et nantis d'un matériel très onéreux. Ils savent analyser la structure des divers groupes chimiques mis en évidence, et les identifier parfaitement au niveau de la molécule. Cette connaissance ne permet cependant pas de préjuger de l'activité biologique des molécules isolées, ni de celle des organismes vivants dont elles sont tirées. Elle décrit leur identité chimique, jouant là le même rôle que la systématique pour le monde vivant.

### PHARMACOLOGIE

L'analyse chimique perdant de plus en plus son caractère techniquement limitant, bien sûr sans perdre son importance, les chercheurs intéressés par les substances naturelles ont tenté de plus en plus de sélectionner les plantes en fonction de leur activité biologique, celle de leurs extraits bruts d'abord.

Il s'agit particulièrement ici de leur activité pharmacologique. L'ethnopharmacologue cherche à contrôler l'efficacité réelle, sur tels ou tels symptômes

(3) Premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie, Société Française d'Ethnopharmacologie, Metz, 22-24 mars 1990.

(4) First International Congress on Ethnopharmacology, Strasbourg, 5-9 juin 1990.

(5) Travaux divers sur la pharmacopée vernaculaire des Cévennes, Fondation NEMO, 30460 LA SALLE.

(6) Les substances naturelles d'intérêt biologique: L'imagination de la nature et les nouveaux médicaments. ORSTOM Actualités, 26: I-IV, (oct.-déc. 1989).

ou syndromes, des remèdes empiriques vernaculaires ou indigènes, aussi appelés remèdes traditionnels si l'on suppose qu'ils sont issus des coutumes locales.

Il faut donc développer des modèles expérimentaux adaptés et fiables, utilisables en routine. Qu'il s'agisse d'essais sur organismes entiers, sur organes isolés, sur cellules, sur bactéries et virus, ou même sur molécules-cibles comme les enzymes, la question de la pertinence des modèles reste bien sûr posée en permanence.

Dans un catalogue de cellules disponibles pour essais (7), j'ai trouvé près de 140 lignées murines, 87 humaines, 71 lignées de cellules de rat, 12 de hamster, 11 de singes, 6 de bœuf, 3 hétérohybrides, 3 lignées porcines et 2 de chien, la plupart de ces cellules étant destinées aux essais de recherche d'antitumoraux. Cette liste n'est qu'un exemple parmi de nombreux autres.

Ici aussi, la spécialisation est bien nécessaire pour rester à la pointe de la nouveauté, dans un domaine bien précis, mais avec le risque de s'enfermer dans sa tour d'ivoire et de finir par trouver des substances (et donc des plantes) actives seulement sur les germes des éprouvettes et des boîtes de Petri et non plus sur les maladies correspondantes!

Parmi les pharmacologues en effet, deux écoles s'affrontent. L'enjeu est de connaître l'activité pharmacologique au niveau des récepteurs biologiques isolés, au niveau des organes ou des individus. Les molécularistes veulent savoir comment agit une substance sur une cible isolée pour en tirer une relation de cause à effet. Mais les comportementalistes pensent qu'il vaut mieux savoir ce qu'il en résulte au niveau général. En fait, les deux optiques sont complémentaires, mais cette controverse se retrouve dans le domaine des substances naturelles; faut-il les étudier et les utiliser sous forme pure ou bien en mélange à l'état d'extraits?

Quelles perspectives peut-on attendre, en fonction de l'évolution décrite ci-dessus, de la chimie à la pharmacologie?

## BIOLOGIE, BIOTECHNOLOGIES

Après avoir étudié la chimie, puis l'activité des plantes médicinales et de leurs extraits, le chercheur doit aussi se préoccuper de garantir à l'utilisateur une source permanente et suffisante de principes actifs, sans détruire les gîtes naturels productifs.

Objectif de Recherche	Sciences et Techniques mises en œuvre	Produits de valorisation
Substance Naturelle Pure	Chimie d'isolement, Analyse structurale et Pharmacologie	Produit pur identifié, dont des produits purs actifs
Substance Naturelle pure et Extraits	Pharmacologie systématique, Chimie d'isolement, Analyse structurale	Activités pharmacologiques d'extraits et de produits purs d'origine naturelle
Système vivant producteur de Substances naturelles	Biotechnologie (pharmacologie, chimie, analyse, et Génétique)	Production de la substance naturelle ou de clones de composition chimique connue et constante

**Tableau 1:** Interprétation de l'évolution des sciences et techniques en matière de recherche de médicaments ou substances actives d'origine naturelle.

Pour obtenir en quantité suffisante la colchicine, le taxol, les peptides et les autres substances dont nous avons besoin, il faut aborder les choses d'un point de vue global pour ménager l'avenir. Les espèces intéressantes ou potentiellement intéressantes par leur activité doivent être domestiquées alors que les autres doivent être protégées. Ainsi seraient préservées toutes les espèces, celles qui nous servent et celles qui pourraient nous être utiles.

La méthode biotechnologique semble assez satisfaisante actuellement pour atteindre cet objectif. En effet, elle permet d'intégrer des données disparates de chimie et de pharmacologie, mais aussi de génétique et d'agronomie, l'approche globale étant pluridisciplinaire:

- multiplication des plantes sur lesquelles s'exerce une pression d'exploitation et de celles que l'on ne peut étudier sans les avoir multipliées au préalable (par exemple les orchidées ou les mousses),
- production directe in vitro ou in vivo des espèces et des substances exploitées,

(7) European Collection of Animal Cell Cultures. Catalogue 128 pp., 3<sup>e</sup> éd. (1988).

– préservation des réservoirs génétiques naturels, potentiellement utiles dans l'avenir à la suite de futures enquêtes ethnopharmacologiques.

## CONCLUSION

Les domestications d'espèces végétales sauvages qui nous intéressent devraient être développées au maximum. La mise en culture permet l'étude de nombreuses espèces rares ou de faible taille et d'activités biologiques encore inconnues (Bryophytes, bactéries, champignons...: voir les annexes).

La même remarque s'applique d'ailleurs au monde animal (arthropodes, nématodes, etc.) bien moins connu que le règne végétal.

L'avenir des substances naturelles biologiquement intéressantes passe bien sûr par la poursuite des études chimiques et pharmacologiques classiques en la matière, mais aussi par le développement des études biotechnologiques de domestication. Il n'est pas superflu d'insister une fois de plus sur l'importance primordiale de la systématique pour connaître parfaitement et identifier le matériel vivant. Sans elle, rien ne pourrait ici se faire intelligemment.

La dimension prométhéenne de l'homme le pousse à s'opposer aux dieux et à exploiter la nature au maximum. Dans son intérêt, il serait préférable de la ménager. Il en partage le sort.

### ANNEXES – COMMENTAIRES PRATIQUES

#### 1. *Les substances naturelles végétales:*

Où se trouvent celles que nous connaissons mal?

Dans les zones géographiques insuffisamment prospectées:

- cas de Vanuatu, (environ 1 herbier par km<sup>2</sup>, ce qui est loin des 50 par km<sup>2</sup>, norme des régions bien connues botaniquement);
- cas de la Nouvelle-Calédonie, dont les forêts contiennent jusque 76 % d'endémisme, et où l'on a trouvé récemment trois genres nouveaux d'Arécacées.

Chez les espèces peu accessibles à l'étude:

- celles par exemple qui fleurissent en saison des pluies ou dont les herbiers sont encombrants; les expéditions botaniques ont souvent lieu en saison

sèche et peu de botanistes généralistes récoltent des Pandanus ou les Palmiers dont les herbiers occupent une place démesurée;

– les espèces peu abondantes et d'aire de répartition restreinte que l'on ne sait pas bien (ou pas du tout) multiplier:

- taxons encore peu connus parmi les Bryophytes, les Champignons ou les Lichens par exemple. (Sur les 600 bryophytes de Vanuatu, aucun n'a été étudié pour sa composition chimique; 150 herbiers de Lichens de Vanuatu ont été récoltés mais restent non identifiés jusqu'à présent). (L'Université de Sarrebruck a réussi à cultiver une quinzaine de mousses, pour que l'étude phytochimique puisse se faire sur des échantillons d'identité garantie, disponibles en quantité suffisante).

- Variétés et cultivars peu connus (recherches ethnobotaniques).

- Groupes chimiques difficiles à étudier. Le solvant de la chimie des peptides et des protéines est l'eau, et non les solvants organiques, plus maniables. Une certaine inertie technique empêche de passer rapidement de l'une à l'autre.

#### 2. *Les activités biologiques:*

Où se trouvent celles que nous connaissons mal?

Quelles sont celles que nous cherchons?

Chez les plantes citées ci-dessus, mais aussi dans les espèces les plus banales où un nouveau modèle d'expérimentation peut révéler des merveilles préalablement inconnues. Chaque nouveauté scientifique ou technique élargit le champ d'étude.

La recherche d'une activité pharmacologique peut se faire par triages pharmacologiques généraux en passant au crible toutes les espèces indiquées par les tradipraticiens, nouveau nom des guérisseurs, ou par triages orientés. La priorité est donnée aux substances actives sur des maladies graves encore mal soignées, cancers, SIDA, problèmes circulatoires, maladies parasitaires comme le paludisme, ou dans le domaine phytosanitaire aux grandes pathologies des plantes.

Les essais biologiques peuvent aussi se faire sur des espèces récoltées systématiquement ou au hasard. Le nombre de résultats positifs diminue, mais ils sont souvent plus originaux et inattendus.

### 3. Les perspectives d'application:

Le plus souvent, les produits nouveaux sont choisis comme les médicaments nouveaux, en fonction de certaines normes:

- être de meilleure qualité que les autres substances analogues,
- posséder un caractère de nouveauté qui les rend irremplaçables, par exemple les nouveautés thérapeutiques,
- être moins toxiques, moins chers, de qualité constante et d'approvisionnement non problématique,
- être brevetables.

Dans le domaine phytosanitaire, en cosmétique, en parfumerie, dans l'industrie alimentaire, les exigences en matière de produits nouveaux varient selon les habitudes de ces secteurs d'activité, mais en résumé, l'objectif est le même, pouvoir appliquer la formule "mieux qu'avant".

L'approvisionnement en produits d'origine naturelle devra de plus en plus se faire en tenant compte des contraintes écologiques: produits non pollués, obtenus sans destruction des gîtes naturels.

\*  
\* \*

### QUESTIONS – REPONSES

- *Est-ce que l'on connaît bien les plantes européennes (par les techniques que vous avez abordées); ne va-t-on pas chercher très loin ce que l'on a près de chez soi?* (Reduron).

● Le travail que je mène pour l'ORSTOM se situe forcément sous climat tropical, mais les nouvelles technologies s'appliquent à toute la flore, y compris la flore européenne. Beaucoup de données pharmacologiques restent inconnues sur les plantes européennes.

Il y a 8 000 plantes pour l'Europe, tandis qu'il y en a 14 000 pour la seule île de Madagascar; les flores tropicales ont une diversité sans pareil par rapport aux flores européennes et nord-américaines qui, ayant subi les glaciations, n'ont pas eu le temps de reconstruire leur richesse floristique (Allorge).

- *Doit-on donner priorité de protection aux îles tropicales compte-tenu de leur richesse végétale intrinsèque et les menaces d'extinction qui pèsent sur elle?* (Reduron).

● C'est exact; mais c'est un problème de moyens. Les prospections tropicales sont très coûteuses. Il est nécessaire de trouver un intérêt économique pour pouvoir faire en même temps des recherches fondamentales.

- *Trouvez-vous un intérêt à collaborer avec des conservatoires tropicaux ou tempérés?* (Reduron).

● Pour l'instant, nous n'avons pas collaboré. Pour Vanuatu, nous avons constitué l'herbier qui est de 8 000 échantillons actuellement et qui est désormais entre les mains du gouvernement de Vanuatu; il existait un conservatoire des variétés de kava (*Piper methysticum*), mais le cyclone de 1987 a tout détruit.

(1) ORSTOM – Paris.