

LA VALORISATION DES PLANTES MÉDICINALES

par Bernard Marin (1) et Hervé Chrestin (2)



Les pays en développement se heurtent quotidiennement aux problèmes posés par les grandes endémies et le manque chronique de soins de santé primaire apportés aux populations locales. Dans la plupart des cas, les solutions retenues sont originales et efficaces.

Ainsi, aussi paradoxalement que cela puisse paraître, les plantes médicinales de ces pays constituent encore de nos jours la source principale de la pharmacopée africaine. Par ailleurs, l'emploi de certaines plantes africaines dans la pharmacopée moderne des pays industrialisés est chose admise. Les plantes médicinales restent la source la plus importante des molécules entrant dans la composition des médicaments (voir le tableau). Ainsi, il est estimé qu'aux Etats-Unis, près du quart des produits prescrits proviennent d'un végétal. Cette situation est assez générale. Mais, il est difficile de savoir dans quelle mesure les Etats africains bénéficient des retombées économiques de l'ensemble de cette activité scientifique et industrielle particulièrement active dans le contexte actuel. De toute évidence, bien que fort peu de statistiques existent dans ce domaine, certains pays tropicaux comme l'Inde, l'Egypte, le Soudan, le Mexique, mais aussi la Chine se partagent le marché mondial qui dépasse le milliard de dollars par an. Or, dans de nombreux cas, le principe actif contenu dans ces plantes est connu. Il en est extrait et c'est ce produit que l'Afrique importe, ce qui accroît l'écart entre le savoir-faire occidental et celui des pays tropicaux, africains ou non. Par ailleurs, pour des raisons fort complexes et multiples, il devient de plus en plus difficile d'obtenir des quantités suffisantes de végétaux pour isoler ces principes actifs indispensables à l'élaboration des médicaments. C'est l'une des raisons pour lesquelles un certain nombre d'Etats africains se sont intéressés aux différents aspects de la valorisation des plantes médicinales. Une telle préoccupation est clairement affichée parmi les objectifs prioritaires du plan scientifique quinquennal ivoirien redéfini en 1984.

Or, de par sa vocation même, l'ORSTOM détermine ses programmes scientifiques en fonction des besoins du développement des

pays situés en zone intertropicale dans le but fondamental de mettre fin à leur sous-développement et à leur dépendance. La plupart de ces recherches, par essence finalisées, s'enracinent dans le fondamental pour aller jusqu'à l'appliqué. Dès lors, tout naturellement, dans le cadre des nouvelles orientations prises, dès 1983, il a été pris en compte le développement d'un projet multidisciplinaire sur la valorisation des plantes médicinales par l'emploi de méthodes modernes. Cette valorisation peut prendre de nombreux aspects. Les techniques les plus séduisantes relèvent de la biotechnologie végétale.

Ainsi, en vue de valoriser les plantes médicinales par des méthodes modernes, la biotechnologie s'avère utilisable dans au moins deux secteurs d'exploitation : soit la culture traditionnelle de la plante, soit la culture en bioréacteurs de tissus, de cellules ou d'organes provenant de ce végétal. La plupart de ces technologies mises en œuvre peuvent être exploitables aussi bien au niveau cellulaire qu'au niveau de la plante entière. La culture traditionnelle fera appel à la propagation végétative conforme de génotypes performants, la fixation de génotypes par haplométhodes et l'augmentation de la variabilité par variations somaclonales, mutagenèse et hybridation somatique. L'emploi des technologies relevant du génie génétique impose nécessairement l'acquisition préalable d'une meilleure connaissance des principes actifs, des molécules concernées qu'ils contiennent, de leurs voies de biosynthèse et de leur déterminisme génétique. Cependant, toute analyse faite, la solution la plus élégante susceptible de résoudre au mieux les problèmes posés par la valorisation des plantes médicinales s'avère être la mise en œuvre de cultures expérimentales de cellules végétales in vitro, dans des bioréacteurs, et les processus de transformation qui leur sont associés. D'ores et déjà, selon les conditions employées, cette technologie s'avère produire une grande variété de substances utiles à l'homme. Leur application industrielle devient une réalité économique que les pays en développement sont capables d'assumer pleinement dans un très proche avenir. En effet, le principal facteur limitant son transfert était le prix de revient des produits obtenus de la sorte. La mise au point et le perfectionnement de cette technologie ont été si rapides que, dès maintenant, il est raisonnablement prévu que l'abaissement des coûts aura pour effet de rendre tout à fait rentable ce mode de pro-

duction pour un nombre croissant de molécules utiles à l'homme.

Ainsi, dans la littérature récente, il est possible de noter plusieurs exemples remarquables. Les recherches sur la shikonine sont les plus caractéristiques. Cette molécule est utilisée pour ses propriétés bactéricides et anti-inflammatoires. Elle est extraite de la racine de *Lithospermum erythrorhizon*. Sa teneur, relativement faible, n'excède guère 2 à 3% du poids de matière sèche, pour une plante âgée de 5 à 7 années. Or, actuellement, malgré les progrès considérables caractérisant la chimie fine et les processus de synthèse organique, on ne connaît aucune méthode permettant d'élaborer cette molécule. En 1984, ce produit se vendait 4 500 \$ le kilogramme. A l'évidence, il était primordial de trouver une méthode biotechnologique permettant de la synthétiser et de la produire à moindre coût. Plusieurs équipes ont réussi à accroître de 12 à 15% la production de cette molécule par des cultures de cellules isolées de cette plante. Les progrès aidant, après une phase de scaling up réussie, correspondant au passage du stade pilote au stade industriel de production à grande échelle, elle est désormais produite dans des réacteurs d'une capacité de plusieurs milliers de litres. Actuellement, la production de ces cultures de cellules optimisées de *L. erythrorhizon* est de l'ordre de 60 mg par gramme de cellule et par semaine. Toute considération faite, en prenant en compte le facteur temps, cette productivité s'avère plus de 1 000 fois supérieure à celle des racines de la plante entière. Une équipe ORSTOM basée en Côte d'Ivoire et à Montpellier développe cette technologie pour la production de substances d'intérêt thérapeutique à haute valeur ajoutée (antimitotiques, stéroïdes précurseurs de contraceptifs oraux et de corticoïdes) et d'insecticides, en bioréacteurs. Les résultats obtenus s'avèrent particulièrement encourageants.

L'emploi de ces techniques permet de résoudre en partie les difficultés liées à la production même de la matière végétale, source des produits ayant une valeur ajoutée accrue. Il devient possible de se dégager des contraintes liées à la culture traditionnelle qu'elles soient d'ordre climatique, quantitatif ou qualitatif. Jusqu'à présent, même pour les espèces les plus utilisées, peu d'efforts ont été fournis pour l'amélioration variétale ou encore pour celle des pratiques culturales. Leur approvisionnement est souvent saisonnier et fort aléatoire, dépendant en partie des conditions climatiques. Par ailleurs, il faut te-

(1) Unité Fonctionnelle « Métabolisme et physiologie cellulaires », Centre ORSTOM de Montpellier.

(2) Laboratoire de physiologie et de biotechnologie végétales, Centre ORSTOM d'Adiopodoumé (Côte d'Ivoire).



nir compte de la grande hétérogénéité des teneurs en principes actifs souvent observée dans le matériel récolté. Il est beaucoup espéré de l'amélioration variétale pour résoudre ce problème. Toutefois, il ne faut pas sous-estimer pour autant l'existence de tout un ensemble de problèmes liés à la présence de produits uniquement synthétisés par les cultures de cellules isolées ou encore l'impossibilité de produire le produit espéré par ces technologies. Par ailleurs, il s'agit aussi de cultures à risque, sujettes à de brutales fluctuations du marché actuel.

La biotechnologie de la cellule végétale emploie l'ensemble des méthodes qui utilisent les propriétés de la cellule végétale, provenant d'un matériel différencié ou non, les propriétés de la plus petite structure vivante capable de se reproduire de façon autonome. De façon générale, dans ce type de technologie, il est nécessaire d'employer des cellules compétentes, des cellules rendues aptes à effectuer une activité donnée, la conversion d'une substance en un ou plusieurs produits, grâce aux enzymes qu'elles contiennent. Actuellement, c'est l'un des problèmes majeurs de la biologie cellulaire végétale qu'il faut résoudre au mieux. Il s'agit de transformer une population de cellules totipotentes, des cellules non encore différenciées, capables de se multiplier, en une population de cellules différenciées, capables de synthétiser la molécule recherchée. Dès lors, il faut trouver les conditions qui permettront d'orienter la différenciation grâce à l'apport de facteurs de croissance dans le milieu de culture ou encore en modifiant le milieu extérieur (lumière, température, ...). Dès lors, les cellules végétales auront acquis leurs fonctions et leurs caractéristiques, dont l'utilisation est envisagée à des fins industrielles, dans un bioréacteur, dans une enceinte où sont mises en œuvre ces bioconversions.

D'où la nécessité, à court terme, de franchir tout un ensemble d'étapes, constituant un préalable indispensable avant toute application industrielle de cette technologie. Ainsi, dans un premier temps, il est procédé au criblage (screening) des espèces végétales tropicales offrant des possibilités intéressantes pour étudier l'une des trois voies essentielles de la synthèse de substances naturelles, utiles à l'homme : la voie mévalonique, la voie phénylpropanoïde et la synthèse des alcaloïdes. Parallèlement, il est réalisé la sélection et le clonage rapide des espèces, des variétés pour les plantes entières et des souches pour les cellules isolées, s'avérant les plus performantes pour la production des substances recherchées (ciblées). Cela fait appel à l'ensemble des technologies employées par la génétique moderne mais aussi par la biologie moléculaire.

Par la suite, dans une étape ultérieure, il est conçu des bioréacteurs assurant la culture des suspensions cellulaires, dûment sélectionnées, assurant dans des conditions bien déterminées la production optimisée,

Les dix produits les plus prescrits provenant de plantes médicinales

Principe actif	Activité	Matériel d'origine
Stéroïdes dérivés de la diosgénine	Contraceptif oral	<i>Dioscorea deltoïdea</i>
Codéine	Analgésique	<i>Papaver somniferum</i>
Atropine	Anticholinergique	<i>Atropa belladonna</i>
Résérpine	Antihypertenseur	<i>Rauwolfia serpentina</i>
Hyoscyamine	Anticholinergique	<i>Hyoscyamus niger</i>
Digoxin	Cardiotonique	<i>Digitalis lanata</i>
Scopolamine	Anticholinergique	<i>Datura stramonium</i>
Digitoxine	Cardiovasculaire	<i>Digitalis purpurea</i>
Pilocarpine	Cholinergique	<i>Pilocarpus jaborandi</i>
Quinidine	Antipaludéen	<i>Cinchona ledgeriana</i>

(in M.W. Fowler, Plant-cell culture : Natural products and industrial application, Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, 2, 41-67, Intercept Ltd., 1984)

génétiquement et physiologiquement, en continu, de substances naturelles d'intérêt thérapeutique, à haute valeur ajoutée ou non.

Il est évident qu'avec l'évolution actuelle des techniques du génie génétique et des méthodes nouvelles introduites par la biologie moléculaire, il est possible d'accroître la capacité de synthèse cellulaire pour un métabolite déterminé. Ce type de recherche, certes pointue, peut, sans aucun problème particulier, s'effectuer en Afrique. L'exemple du centre ORSTOM d'Adiopodoumé (Côte d'Ivoire) est remarquable à ce propos où des recherches de ce type sont en cours.

De tels objectifs sont développés sur la base d'un projet concerté entre l'ORSTOM et ses partenaires africains. Un tel projet associe le laboratoire de biotechnologie végétale du centre ORSTOM d'Adiopodoumé avec d'autres structures francophones ou non ayant des préoccupations voisines. A la limite, afin de renforcer l'efficacité des intervenants, pour accroître le potentiel scientifique indispensable pour la réussite de ce type de recherche, il est souhaité la constitution de tout un réseau spécialisé dans ce domaine entre les différents centres de recherche situés dans la zone intertropicale et des structures de recherche spécialisées dans cette problématique.

Tout naturellement, des relations privilégiées existent entre ce Laboratoire de biotechnologie végétale du Centre d'Adiopodoumé et l'unité fonctionnelle « Métabolisme et Physiologie cellulaire » du centre ORSTOM de Montpellier. Selon le directeur de ce dernier, l'une des préoccupations majeures de ce centre est de développer toute une stratégie de recherche finalisée concernant différents aspects de la biotechnologie de la cellule végétale. Par essence, dans le cas qui nous concerne, il s'agit de recherches complémentaires concernant les mécanismes biochimiques et physiologiques de la production végétale. L'émergence d'une solution biotechnologique à un problème industriel résulte dans la plupart des cas d'une re-

tombée de la recherche fondamentale, de la valorisation d'un produit de cette recherche. C'est en s'assurant d'une meilleure connaissance du métabolisme de la cellule végétale, des mécanismes de sa régulation, qu'il sera possible dans un proche avenir de créer des bioréacteurs synthétisant les différentes molécules intéressant l'homme. Trop souvent, il est mis en exergue les vertus du génie génétique. Certes, c'est un outil extraordinaire. Mais, il faut se rappeler que cette technologie n'est qu'un outil qui ne peut être appliqué qu'à des problèmes concrets, dans un environnement bien déterminé, qui en conditionne l'expression. La plupart des échecs constatés indique que les conditions physiologiques sont souvent peu connues voire ignorées. Dès lors, il importe que ce type de travail, la valorisation des plantes médicinales par des méthodes modernes, comme celles décrites dans cet article, soit développé par des équipes multi-disciplinaires. Ces études font appel à deux types de compétences scientifiques : la biologie végétale pour l'amélioration de la matière première, et la chimie pour son évaluation, qui nécessite une meilleure connaissance de l'extraction, du dosage et de l'analyse des principes actifs. Cela implique une certaine réorganisation des efforts de recherche dans ce domaine. Le centre ORSTOM de Montpellier doit être considéré avant tout comme le lieu privilégié où il est envisagé de renforcer toute activité d'ordre technologique et méthodologique difficile à poursuivre en milieu tropical, faute des moyens et des équipements adéquats.

En conclusion, bien que fort peu de choses soit connu sur la pharmacopée des pays tropicaux, un vaste sujet qui nécessite de nombreux moyens, et sur leur valorisation sur place, une orientation nouvelle et intéressante pour les pays en développement est proposée par l'ORSTOM. En effet, les pays tropicaux possèdent une pharmacopée extraordinairement riche en plantes médicinales susceptibles d'être mieux analysées en vue de l'extraction de leurs substances pharmaceutiquement actives. Des rapports

préliminaires le prouvent amplement. Dès lors, il est possible, à partir de substances naturelles, d'isoler et de produire, par des méthodes modernes, de nombreuses substances pharmaceutiques, connues ou nouvelles. Ce type de préoccupation, déjà pris en compte par certains Etats africains, peut être à l'origine d'une coopération nouvelle

entre les pays en développement et les pays industrialisés, dont l'industrie pharmaceutique est à la recherche de nouvelles molécules susceptibles d'être employées à des fins pharmacologiques. Toutefois, dès maintenant, certains Etats africains sont en mesure de mettre en place des programmes de recherche sur ce type de problématique, ten-

dant à les rendre, à court terme, eux-mêmes producteurs de ces substances à haute valeur ajoutée qu'ils importent actuellement. Dès lors, ils seront en mesure de rééquilibrer leurs échanges commerciaux entre le Nord et le Sud, fortement négatifs dans ce secteur.

Bernard Marin et Hervé Chrestin

UTILISATION POSSIBLE DE LA PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE DANS LES PVD

par Jean-Louis Pousset*

Dans certains pays comme la Chine, les médicaments utilisés sont souvent des mélanges de plantes qui ont une origine traditionnelle. En Afrique par contre, il existe une différenciation essentielle et parfois une opposition entre médecine moderne et médecine traditionnelle.

L'étude des plantes du tiers-monde est en plein développement; de nombreux chercheurs extraient des principes actifs qui seront peut-être les médicaments de demain. Après les enquêtes ethnobotaniques déjà effectuées pour la plupart, se créent des sociétés d'ethno-pharmacologie dont le but est l'étude de la toxicité, de l'activité et de la mise au point de nouveaux médicaments à partir de la pharmacopée traditionnelle.

Il faut rappeler qu'en Afrique par exemple, près de 80% des malades n'ont recours pour se soigner qu'aux tradipraticiens faute de médicaments et parfois de médecins dans les villages. Nous donnons ci-dessous quelques exemples de plantes africaines utilisées dans la pharmacopée traditionnelle et déjà étudiées.

Exemples

- L'antitussif *Guiera senegalensis* (étude de l'action antitussive comparée à la codéine, toxicité, étude classique sur trente ans, pas de principe actif).

- Le laxatif constitué de folioles de *Cassia italica* ou *Cassia alata* (dosage des sennosides selon la pharmacopée européenne).

- L'antidiarrhéique à base de plantes contenant des tanins: *Mangifera indica* (Manguier), *Psidium guyava* (Goyavier), *Cajanus cajan*. Ce mélange est spécialisé au Zaïre sous le nom de Manadiar et remplace l'enteriovoforme.

- On peut aussi citer des cholagogues (Kinkeliba), des protecteurs hépatiques, des antihypertenseurs, des antiinflammatoires,

des antiseptiques et antifongiques à usage externe.

Il ne faut pas oublier les cérémonies traditionnelles comme la Ndoep qui au Sénégal permet la réintégration au sein du village et de la famille de malades rejetés par la communauté et qui peut éviter des anxiolytiques et tranquillisants.

- La racine de *Fagara xanthoxyloides* utilisée en Afrique de l'Ouest comme frotte-dents. Elle a une saveur piquante très appréciée et utilisée pour calmer les douleurs et les infections. C'est d'ailleurs en examinant les propriétés antibactériennes d'un extrait de la plante sur un milieu de culture contenant du sang que le professeur Sofowora du Nigéria constata que le sang sur lequel il avait déposé un extrait de la plante restait rouge très longtemps. Il en déduit que la plante devait empêcher l'hémolyse des globules rouges. Depuis quinze ans plus de trente publications ont précisé l'action anti-drépanocytaire de la plante, c'est-à-dire le pouvoir important de redonner aux globules rouges leur forme ronde anormale chez les malades et de permettre un meilleur apport d'oxygène. Le principe actif a d'ailleurs été isolé. La toxicité de la plante est négligeable et trois grammes de poudre de racines données par jour à un homozygote SS font disparaître toutes les crises.

- L'*Euphorbia hirta*, petite plante dont la toxicité a été très bien étudiée. Par voie orale l'extrait est dépourvu de toxicité. La plante est réputée pour trois actions principales que l'on retrouve dans tous les pays tropicaux: antiasthmatique, antidiarrhéique et antiambien. In vitro, un extrait inhibe la prolifération des amibes. D'autre part, une étude clinique effectuée sur 53 malades a montré l'efficacité d'un extrait d'*Euphorbia hirta* pour enrayer une épidémie de dysenterie ambienne. De même à Dakar on a guéri dix cas avec trois fois dix grammes d'extrait lyophilisé de la plante. Le principe actif n'est pas connu mais la tolérance semble supérieure à celle du métronidazole chez l'homme.

Une fabrication facile

Tous ces produits ne sont pas commercialisés sous une forme moderne dans les pays africains mais pourraient être fabriqués facilement par une industrie locale sous forme de gélules, sirops, extraits.

C'est ici que se place la première difficulté. En effet peu d'industries sont capables à l'heure actuelle en Afrique de proposer des préparations simples sous une forme comparable aux produits importés. Les industries multinationales possèdent leurs propres produits et sont réticentes à la fabrication de médicaments traditionnels sans l'accord de leurs maisons-mères.

D'autre part, la législation de tous les pays en voie de développement copiée sur celle des anciens colonisateurs, demande à une commission de visa d'examiner les médicaments tirés de la pharmacopée traditionnelle. Or il faut rappeler que ce sont des produits simples où le principe actif n'est pas toujours connu et dont les recherches n'ont pu être aussi sophistiquées que pour les médicaments dits essentiels, même s'ils possèdent une étude minimale de toxicologie, de pharmacologie et un contrôle analytique semblable à celui effectué pour la phytothérapie européenne. En fait, il n'existe pas de législation adaptée à ce genre de produits dans les pays en voie de développement. Dans les pays où la législation est la plus relâchée, l'on assiste à la création de médicaments comme pour le Manadiar au Zaïre où il n'existe pas de commission de visa.

Pour conclure sur une note optimiste, il semble qu'une prise de conscience de ce problème est de plus en plus importante dans les pays en voie de développement et que l'on s'achemine vers la création de médicaments à partir de la pharmacopée traditionnelle. Cela permettra d'alléger le coût des importations des médicaments et favorisera l'autonomie de tous ces pays.

* Professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers.