

ORSTOM

actualités

LES
SUBSTANCES
NATURELLES
D'INTERET
BIOLOGIQUE

La campagne
"CALSUB"

Recherches
au Bangladesh.

Brésil :
Vila Remo

Fonds Documentaire IRD

Cote : Bx21493 a Ex: 1

Bx21496

INSTITUT FRANÇAIS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT EN COOPÉRATION

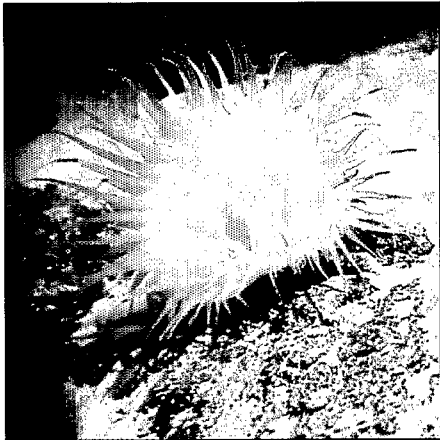
N° 26 - Octobre - Novembre - Décembre 1989

7

L'action spécifique programmée ORSTOM/CNRS. Reprise de leur coopération dans le domaine des sciences sociales.

8

Plongées en submersible dans les eaux néo-calédonniennes du 17 février au 14 mars 1989. Un matériel zoologique considérable a été collecté.



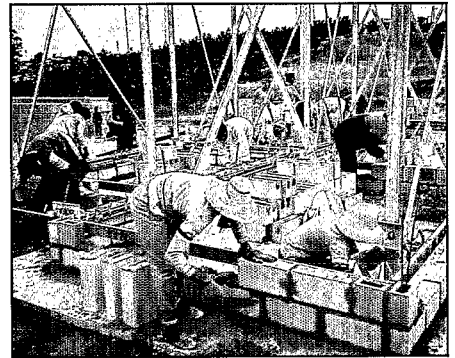
15

Missions de recherche au Bangladesh. Trois chercheurs ont mené des recherches sur la malnutrition des enfants, l'anthropologie du travail et l'anthropologie de la santé de 1983 à 1989.



18

Qu'est-ce qu'un mouvement populaire d'habitation ? Un exemple : celui de Vila Remo, zone sud de Sao Paulo au Brésil.



20

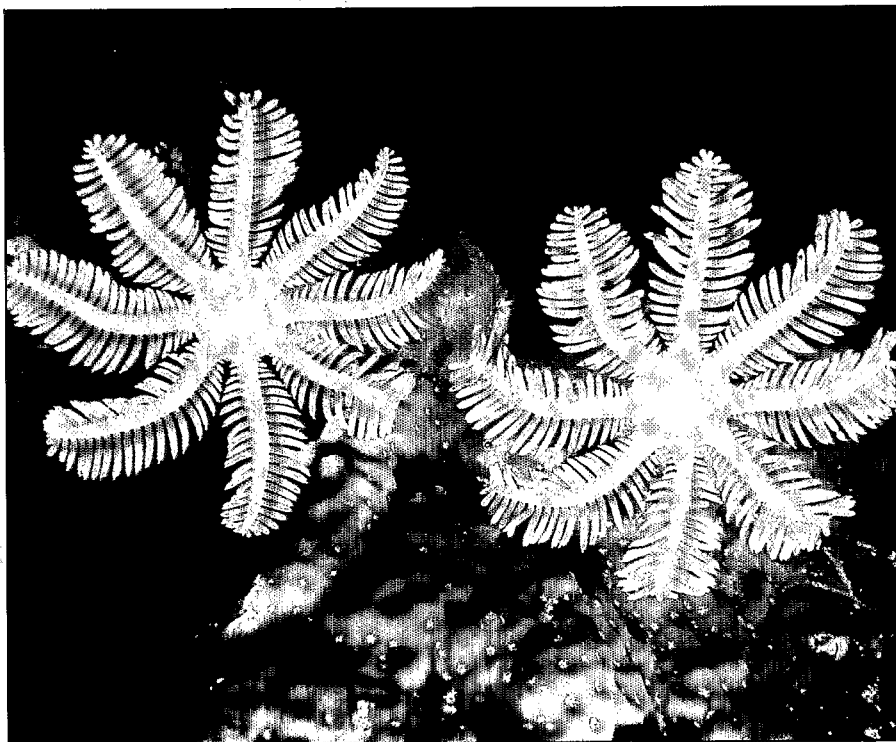
Informations.

- Expédition dans les eaux du coelacanthe ;
- Ibisus, le tiers monde en ligne ;
- Nos auteurs ont publié.



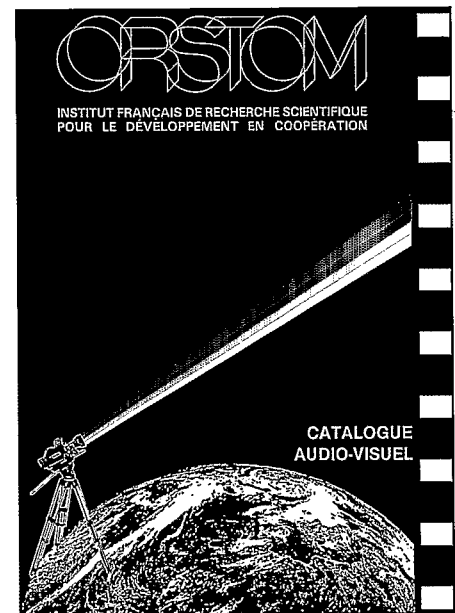
11

Dossier central : les substances naturelles d'intérêt biologique. L'imagination de la nature et les nouveaux médicaments.



24

Le catalogue audiovisuel vient de paraître.



LES SUBSTANCES NATURELLES D'INTERET BIOLOGIQUE

L'imagination de la nature et les nouveaux médicaments

Fonds Documentaire IRD

Cote : B * 21494 Ex : 1

L'Unité de Recherche "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique" cherche dans la flore et la faune les produits actifs que les chimistes s'évertuent à isoler et à copier, et dont les pharmacologues veulent percer les secrets pour en analyser les propriétés.

Fonds Documentaire IRD



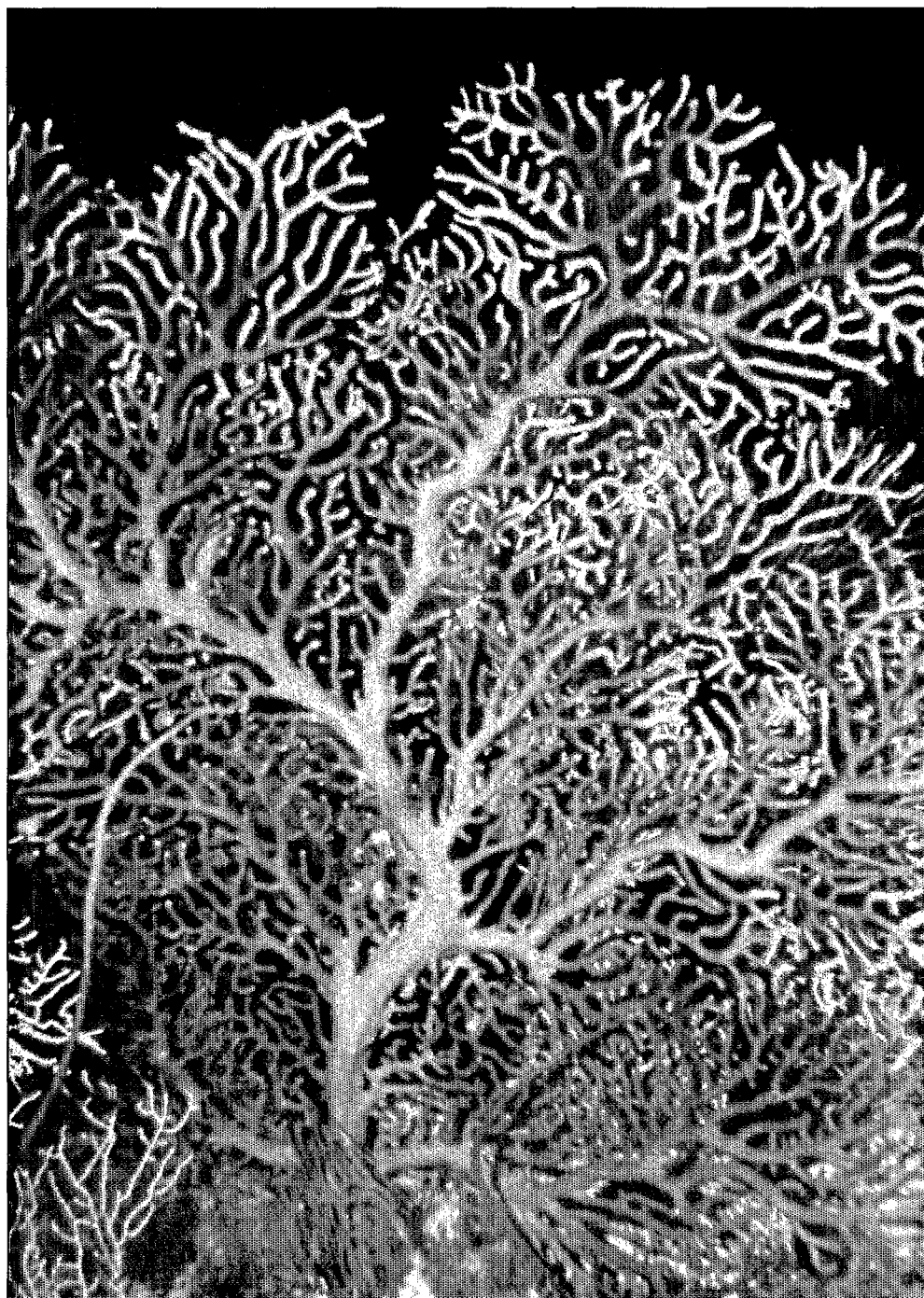
010021494

Euplexaura

NATURAL SUBSTANCES OF BIOLOGICAL INTEREST

An ORSTOM research team is probing flora and fauna in Africa, South America and the Pacific for the natural substances which chemists strive to isolate and copy, and whose properties pharmacologists would like to analyse after piercing their secrets. Called Natural Substances of Biological Interest, this ORSTOM research unit is present in Côte d'Ivoire, the Congo, Malagasy Republic, New Caledonia (the Marine Substances of Biological Interest - SMIB programme), Vanuatu, French Guyana and Bolivia, with the objective of discovering active agents to help develop new drugs to cure disease against which pharmacopia is ill-armed (cancers, leishmaniasis, Chagas'disease), to treat recent syndromes which remain incurable (AIDS), and to replace molecules rendered ineffective by the development of therapy-resistant strains. Research methods are determined by the type of results sought. They include the empirical experience of healers as well as sophisticated structural analyses, and are orchestrated by ORSTOM in collaboration with other scientific, commercial and academic partners, both local and European-based. Initial results have brought two patents to this project: one concerning a girolline with anti-tumoral properties, and another taken for a plant with anxiolytic properties. At the frontier of several disciplines, continents and languages, this research programme has been enhanced by computerized analysis of data obtained on-site, and by improved communications between dispersed teams, allowing for the decentralization of responsibilities and initiative. A quest for new, non-toxic substances, cheaper and more effective than anything available on the market.

ORSTOM Actualités N° 26



Mais ce n'est pas facile et le problème est de se demander quelles sortes d'activités ou quels types de substances on cherche. En effet, le choix de la méthode doit être déterminé en fonction du type de résultats espérés. Il faut donc se spécialiser à bon escient, tout en développant l'indispensable réseau de partenaires.

Le véritable objectif reste de trouver des médicaments pour guérir les maladies contre lesquelles la pharmacopée est mal armée (cancers, leishmanioses, maladie de Chagas), de traiter des syndromes qui viennent d'apparaître et que l'on ne sait pas encore soigner (SIDA), ou enfin de remplacer des molécules contre lesquelles se sont développées des résistances, comme dans le cas des antipaludiques. En résumé, il faut des substances nouvelles, douées d'efficacité, dénuées de toxicité et moins chères que celles du marché.

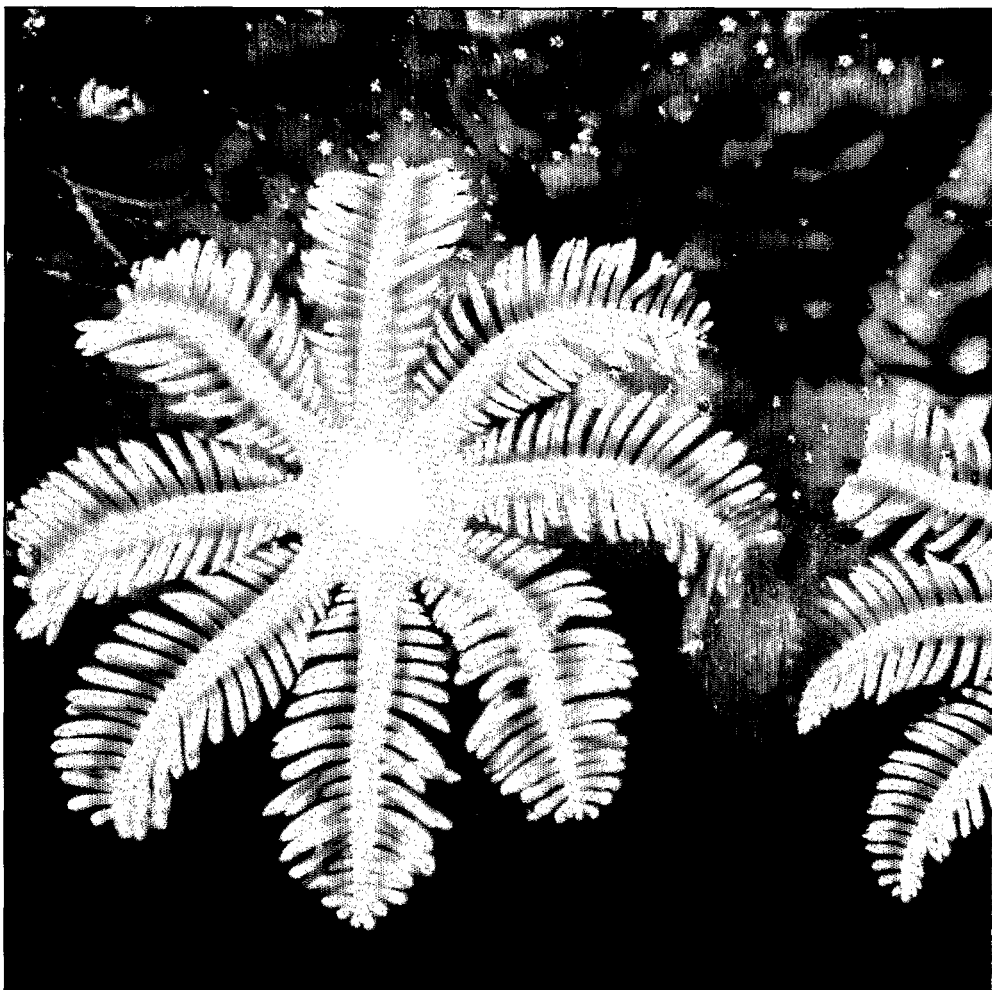
Cette définition a le mérite d'être belle sur le papier. Elle peut rarement s'appliquer au cas d'une seule substance mais elle illustre bien la manière dont la pharmacopée évolue dans son ensemble, que ce soit en pays développé ou non, par à-coups d'amplitude variable, orientés plus ou moins dans la même direction.

L'Unité de Recherche "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique"

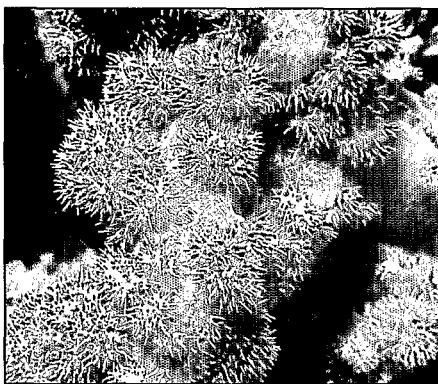
La place de l'ORSTOM dans cette recherche est assez originale et constitue un lien scientifique extrêmement fort, permanent, entre les tropiques et l'Europe. Pour sa part, l'UR "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique" s'est longtemps spécialisée dans l'étude de pharmacopées traditionnelles, non écrites, grâce à des inventaires ethnobotaniques et chimiques généraux. Ces travaux ont été menés en Afrique, principalement en Côte d'Ivoire, au Congo et à Madagascar, dans le Pacifique, en Nouvelle-Calédonie et à Vanuatu (ex Nouvelles-Hébrides), et enfin en Amérique, en Guyane française. Ils forment souvent la base des recherches ultérieures mais leur application s'est toujours heurtée au mur de la pharmacologie : les spécialistes préférant analyser l'activité de substances pures plutôt que celle des extraits complexes que nous leur proposons.

L'approche phytochimique

Dans les pays de tradition orale où nous avons travaillé, nous avons recueilli les plantes médicinales et les indications que voulaient bien nous donner les guérisseurs ou "tradipraticiens", héritiers de l'expérience empirique qui a sélectionné peu à peu les espèces utiles. Dans d'autres pays, Chine, Inde, Mexique par exemple, des documents écrits anciens, traités ou codex médicaux, permettent parfois d'éviter l'étape des enquêtes sur le terrain. La recherche des substances naturelles a profité des immenses progrès des techniques de chromatographie pour isoler les produits présents, et des méthodes physiques d'analyse des structures (spectrographie de masse, de résonance magnétique du proton et du carbone 13,



Clavaria



Dendronephthide



Récolte par plongée



La Paz - Bolivie - Marché aux plantes médicinales



de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) bi-dimensionnelle, de diffraction des rayons X, d'absorption dans l'Ultra-violet et l'Infra-rouge, etc).

La méthode biologique

Finalement, un tournant méthodologique décisif a été pris à l'occasion d'un nouveau programme d'étude des substances marines du lagon de Nouvelle-Calédonie : réaliser systématiquement des essais biologiques. Le SNOM (Substances Naturelles d'Origine Marine) comptait sur un partenaire lointain, à 20 000 km de Nouméa, pour sélectionner les extraits pharmacologiquement actifs. Après sa relance par l'ORSTOM sous le sigle SNM (Substances Naturelles Marines), le programme a finalement été baptisé SMIB, pour bien marquer sa vocation à étudier les "substances marines d'intérêt biologique". Le maximum de responsabilité est maintenant donné à l'équipe de Nouméa qui réalise la sélection des extraits actifs sur place. Cette opération se fait en association étroite avec le CNRS et la société Rhône-Poulenc, et avec divers autres partenaires.

Cette évolution vers la biologie est caractéristique des programmes marins, qui n'ont pas d'autre critère de sélection des espèces, comme l'ethnobotanique pour l'étude des plantes. En effet, le champ d'action de l'ethnozoologie marine est réduit par la rusticité des techniques traditionnelles de plongée (30 m de fond à peine) ou de pêche et il existe seulement là où les gens s'intéressent beaucoup à la mer et à ses habitants (Japon, Bretagne, Pays basque par exemple). Pour les espèces profondes (au-delà de 30-40m), les renseignements se font bien plus rares ou sont inconnus et il faut alors utiliser les essais biologiques comme unique critère de sélection.

De cette première appréciation, pharmacologique et toxicologique, dépend l'intérêt porté à une espèce animale ou végétale encore peu étudiée, et sa sélection pour y trouver des structures de substances thérapeutiquement intéressantes.

Les chances de découverte de principes actifs chez les espèces végétales sont augmentées grâce à l'ethnobotanique, qui valorise l'expérience ancestrale des guérisseurs et par la spécialisation des équipes vers des axes thérapeutiques choisis, comme le contrôle de la fertilité ou le cancer, par exemple. Cela permet d'augmenter le nombre d'échantillons traités, d'accroître les séries tout en diminuant les manipulations inutiles. On espère ainsi améliorer la qualité des résultats.

Deux brevets ont été pris récemment sur des résultats intéressants :

- la girolline a été extraite d'une éponge de Nouvelle-Calédonie et se trouve actuellement au stade des essais cliniques pour son activité antitumorale (collaboration avec Rhône-Poulenc et le CNRS) ;
- un brevet a été pris sur une plante à propriété anxiolytique en collaboration avec une université et un laboratoire pharmaceutique français.

Les équipes et les partenaires

Ces programmes sont conduits en collaboration avec de nombreuses autres équipes, en particulier les universités, européennes ou régionales, les instituts de recherche spécialisés et l'industrie pharmaceutique.

Les communications entre équipes géographiquement dispersées sont maintenant plus faciles, les liens pouvant être aisément assurés grâce à l'électronique qui s'est largement développée, ainsi que le traitement informatique des résultats de base.

L'expérience des botanistes de l'ORSTOM qui ont hiérarchisé leurs données par taxon, définition botanique ou zoologique d'un groupe naturel ou artificiel, nous est très utile pour utiliser au mieux nos données.

L'étape de 1992

En cinq ans environ, le visage de l'unité de recherche a complètement changé. Le guidage des recherches par les critères biologiques a modifié notre manière de travailler. L'informatique et les nouvelles facilités de communication ont permis de décentraliser largement les responsabilités. Il semble que cela favorise notre intégration locale et facilite les coopérations.

D'autres associations sont possibles pour mieux exploiter toutes les compétences des instituts de recherche nationaux dans le domaine des substances naturelles (essais biologiques) et mieux orienter les programmes vers les urgences présentes (nouvelles incitations). L'étape de 1992 approche et devrait peu à peu faciliter les rapprochements des programmes de coopération en cours au niveau européen, tant avec des institutions que des organismes de recherche et de l'industrie.

Cela promet encore de nombreuses années de discussions passionnées et de modifications dans l'intérêt de la réalisation des programmes.

La situation de l'UR, à la frontière de plusieurs disciplines, de plusieurs continents et de plusieurs langues, constitue probablement pour nos recherches un excellent atout pour l'avenir. Il y a donc de bonnes raisons d'être optimiste.

Pierre Cabalion, pharmacien

NOUMEA - LE PROGRAMME SMIB

A ce programme participent des chercheurs et techniciens de l'ORSTOM, du CNRS et de l'INSERM.

Son but : l'étude des substances marines d'intérêt biologique. La détection des extraits actifs se fait grâce aux essais suivants, dans le domaine de la santé, en relation principale avec Rhône-Poulenc Santé :

- Test antibactérien : sur *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus alpha-hemolyticus* ;
- Test de cytotoxicité (activité antitumorale) : sur cellules Kb, et par la suite sur cellules P388, (un produit est actuellement aux essais cliniques) ;

-Test anti-herpès : sur Herpes simplex cultivé sur cellules de rein de singe ;

-Test enzymatique : sur trypsine et élastase, en relation avec une unité de l'INSERM à Montpellier ;

-Test antispasmodique : sur iléon isolé de cobaye, spécialement pour activité sur récepteurs cholinergiques, histaminiques, sérotoninergiques et de type musculotrope, en relation avec les Laboratoires DEBAT ;

-Test prévu sur champignons pathogènes chez l'homme : peut-être sur *Candida* sp ;

D'autres essais sont destinés à la mise en évidence de substances utiles en agrochimie, en relation principale avec Rhône-Poulenc Agrochimie.

-Test antifongique : sur *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium sativum*, *Phytophthora hevea* ;

-Test de phytotoxicité : sur la germination de graines d'*Amaranthus caudatus* ou "queue de renard" ;

-Test acaricide : sur larves de tiques de bovins, *Boophilus microplus* ;

-Test de toxicité générale : sur larves d'*Artemia salina*, un petit crustacé ("brine shrimp").

- Des essais sur nématodes parasites de ruminants (avec l'INRA) et sur nématodes phytopathogènes sont aussi prévus.

Les collaborations

Elles se font avec les océanographes du centre ORSTOM de Nouméa, le Muséum National d'Histoire Naturelle, le CNRS (Institut de chimie des Sciences Naturelles, de Gif-sur-Yvette), l'INSERM (Lille, Montpellier, Paris, Villefranche), les Universités d'Angers, de Marseille, de Montpellier, de Nantes, de Paris XI, de Perpignan, de Reims, de Naples et de Trente en Italie, de Townsville en Australie, la Société Rhône-Poulenc (Santé et Agrochimie), et les Laboratoires DEBAT.

Contact : Centre ORSTOM de Nouméa - BP A5 - Nouméa Cedex - Nouvelle-Calédonie.

L'ANTENNE DE MONTPELLIER

Elle se trouve située à la Faculté de Pharmacie et participe :

- au programme SMIB (isolement et étude structurale de produits marins actifs, comme complément aux recherches menées à Nouméa), en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Organique Pharmaceutique et avec le Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université de Nantes ;

- au programme antiparasitaire mené en Bolivie : essais in vivo sur la maladie du sommeil de substances naturelles actives sur *Leishmania* spp. et sur la maladie de Chagas, en collaboration avec l'unité de recherche "Trypanosomiasis et Leishmanioses" du Centre ORSTOM de Montpellier.

Cette antenne sert aux membres et aux stagiaires de l'unité de recherche affectés en France et qui profitent ainsi de la proximité de l'Université et du Centre ORSTOM.

NOUMEA - PROGRAMME CIGUATERA

A ce programme participent des chercheurs et techniciens de l'ORSTOM, de l'INSERM et de l'Institut Malardé de Papeete.

Son but : cultiver le *Gambierlisca toxicus*, algue responsable d'une intoxication de la chaîne alimentaire, obtenir la toxine en quantité suffisante pour tester sur animal les plantes traditionnellement utilisées par les Océaniens comme remède contre cette intoxication de plus en plus répandue, pour isoler et identifier les principes actifs.

La multidisciplinarité de ce programme permet d'aborder la question de la ciguatera sous ses divers aspects et le projet d'une lettre d'information avec l'INSERM (Monique Durand) appelée "Ciguatera Newsletter" est déjà bien avancé.

Contact : Centre ORSTOM de Nouméa - BP A5 - Nouméa Cedex - Nouvelle-Calédonie.

LA PAZ - PROGRAMME "SNAP" : SUBSTANCES NATURELLES ANTIPARASITAIRES

A ce programme participent des chercheurs et techniciens français (ORSTOM) et boliviens (IBBA)

Son objectif : trouver des produits actifs sur les maladies parasitaires dues à des protozoaires comme les *Leishmania* spp. et les *Trypanosoma* spp. En Bolivie, la leishmaniose est bien reconnue comme maladie par la médecine traditionnelle, alors que les symptômes de la maladie de Chagas se confondent avec d'autres syndromes. Les enquêtes se font chez les Beni (Chimanes) dans l'Alto-Beni et dans la région du Chaparé, pour obtenir les informations ethnobotaniques nécessaires.

Essais biologiques in-vitro :

- sur trois souches de *Leishmania braziliensis*, *L. mexicana amazonensis* et *L. donovani chagasi*, trois souches provoquant des leishmanioses ;
- sur trois souches de *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas ;
- essai chez *L. mexicana amazonensis* sur macrophages de souris (race Balb/c.).

Essais biologiques in-vivo :

- sur *Leishmania mexicana amazonensis* (pH8 ou H-142) et prochainement sur *L. mexicana venezuelensis*, contre glucantime ;
- sur *Trypanosoma cruzi* : ce test sera réalisé à La Paz dès que possible ;
- sur *Trypanosoma gambiense* : essais réalisés à Montpellier en association avec l'unité de recherche "Trypanosomiasis et leishmanioses" de l'ORSTOM.

Les collaborations :

Institut Bolivien de Biologie d'Altitude (IBBA), Université de La Paz (UMSA) et de Cochabamba (UMSS), les herbiers de New York, Washington, Chicago, Saint Louis, Paris, Cayenne, Kew, Centres ORSTOM de Cayenne,

de Nouméa et de Montpellier, les Universités de Paris XI, de Reims et d'Angers.

Contact : ORSTOM, C.P. 8714 La Paz - Bolivie.

LE LABORATOIRE DE CAYENNE

Il est en phase transitoire. St Just Bergrave maintient les relations nécessaires aux travaux en cours avec divers partenaires. Le représentant de l'UR en Guyane, Jean-François Kodjoed, a mis son expérience à profit pour étudier le marché des plantes médicinales et aromatiques dont pourrait bénéficier la région. Un nouveau programme, lié aux plantes médicinales et aux substances naturelles actives, pourrait débiter si un accord se faisait avec d'autres instituts de recherche concernés.

Contact : ORSTOM, BP 165 - 97323 Cayenne-Guyane

LA REUNION

Un chercheur de l'ORSTOM s'intéresse à deux projets :

- collaboration ethnobotanique dans la recherche de molécules naturelles à Madagascar, en collaboration avec le Ministère malgache correspondant - étude de faisabilité de l'extension à l'océan Indien d'autres programmes de l'UR, en particulier du programme SMIB, en fonction des possibilités de collaborations régionales.

Contact : ORSTOM, Bois Court - 97438 Sainte-Marie - La Réunion

PARIS

Pierre Cabalion est responsable de l'UR 4G jusqu'en juillet 1990

Les collaborations :

Collègues de l'ORSTOM du département Santé, de la commission scientifique (Sciences biologiques et biochimiques appliquées à l'homme), du département Milieux et Activité Agricole et de la commission scientifique (Sciences du monde végétal) pour les relations avec la flore de Vanuatu, collègues de Port-Vila, de Nouméa, de Cayenne, et de La Paz, CNRS, INRA, INSERM, Herbiers de Port-Vila, Nouméa, Paris, Hawaii et Kew, Société Française d'Ethnopharmacologie, Universités de Paris XI pour préparation de thèse, de Lyon, de Metz, de Strasbourg et d'Angers.



Vanuatu, enquête en brousse