

5

COLLOQUE DU CAMES SUR LES PHARMACOPEES ET LA MEDECINE
AFRICAINES TRADITIONNELLES

LCME 19-22 Novembre 1974

L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PLANTES
ENTRANT DANS LES PHARMACOPEES TRADITIONNELLES AFRICAINES

par

J. KERHARO
(Dakar)

Rien ne peut arrêter, semble-t-il, la progression de nos connaissances relatives aux plantes médicinales et toxiques car elles ont toujours été à travers tous les temps, tous les pays, toutes les races, au centre des préoccupations humaines en face de la maladie et de la mort.

Or, dans ce domaine, les espèces tropicales occupent une place prépondérante en raison des résultats déjà obtenus dans le passé et des espoirs de découvertes nouvelles qu'on peut placer, à juste titre, dans l'avenir.

Leur étude scientifique qui peut déboucher immédiatement sur la réalisation de préparations galéniques thérapeutiquement actives et aboutit, en tout état de cause, à la mise en œuvre industrielle, fait appel à plusieurs disciplines et pose nombre de problèmes complexes, interdépendants. Ceux-ci, pour la clarté de l'exposé, peuvent être classés selon l'ordre chronologique des recherches en trois grands groupes :

- 1- Travaux botaniques et ethnobotaniques ;
- 2- Recherches chimiques, pharmacodynamiques et cliniques ;
- 3- Exploitation des ressources végétales.

Chacun de ces groupes constitue, à des degrés divers, un maillon indispensable de la chaîne conduisant à l'obtention de drogues standardisées et à l'utilisation thérapeutique de principes actifs purs d'origine végétale.

Les problèmes du premier et du troisième groupe sont spécifiquement africains et leur rôle schématisé à l'extrême consiste à découvrir et à fournir la matière première.

Les études du deuxième groupe par contre, sont dif es.

et délicats qu'elles soient, entrent dans un cadre connu de recherches à partir d'une matière première fournie. Elles peuvent donc, le cas échéant, être poursuivies en tous lieux disposant de formations scientifiques adéquates.

I Problèmes du première groupe : Travaux botaniques et ethnobotaniques.

Le point de départ est la prospection réalisée en vue soit de dresser l'inventaire des drogues entrant dans les pharmacopées locales, soit de dresser des cartes phytogéographiques. Dans le second cas il s'agit toujours d'espèces bien précisées et déjà estimées pour la valeur de leurs principes actifs ou encore supposées dignes d'intérêt en raison des hypothèses de recherches pouvant être fondées à leur sujet : affinités botaniques avec des espèces déjà exploitées en d'autres régions, affinités de structure chimique de nouveaux constituants mis en évidence avec d'autres principes chimiques dont la valeur ~~est~~ ~~est~~ connue.

A la lumière des buts ainsi fixés, il apparaît que la prospection peut être systématique (établissement d'une pharmacopée traditionnelle) ou dirigée (inventaire des représentants d'un même genre, d'une même famille, reconnaissance sur le terrain de plantes déjà répertoriées ou connues comme médicinales).

La structure des services de ce groupe doit comprendre alors :

- un centre de documentation botanique et ethnopharmacologique ;
- un service de prospection et de récolte ;
- un centre d'identification botanique des plantes chargé de la constitution d'un herbier-droguier ;
- un laboratoire de préparation des matériaux d'étude pour les services du deuxième groupe.

II Problème du deuxième groupe : Recherches chimiques, pharmacodynamiques et cliniques.

1°/ Les recherches chimiques peuvent faire l'objet des activités de trois laboratoires spécialisés dans les domaines des essais préliminaires, de la chimie extractive et de l'analyse structurale.

a - Les essais préliminaires consistant à orienter les travaux ultérieurs s'attachent à pratiquer les analyses fondamentales de teneur en eau, en essences, en matières minérales et organiques, les screenings, c'est-à-dire la recherche systématique de principes généralement actifs (alcaloïdes, hétérosides, saponosides, stérols, etc.) ainsi que la détermination des principes actifs par les procédés courants (chimie, physico-chimie, chromatographie, électrophorèse, etc.).

b - La chimie extractive met en oeuvre (avec la collaboration de la pharmacodynamie) les différents procédés d'extraction par solvants et autres tendant à l'obtention d'extraits, voire de produits actifs purs.

c - L'analyse structurale consiste à déterminer pour les molécules nouvelles découvertes les constantes physiques, la composition centésimale, les poids moléculaires, les structures en faisant appel à des techniques délicates physico-chimiques comme par exemple la RMN (Résonance magnétique nucléaire).

2^o/ Les recherches pharmacodynamiques consistent d'abord à déterminer la toxicité sur l'animal de la drogue entière, des extraits et, plus tard, des principes actifs proprement dits qui auraient pu être mis en évidence.

Sous forme de gammes de tests variés sur les animaux et les organes isolés, ces recherches interviennent aussi pour déceler l'activité spécifique des différents extraits végétaux. Elles interviennent encore au fur et à mesure de l'avancement des recherches cliniques pour contrôler la présence de principes actifs dans les fractions d'extraits de plus en plus sélectives. Elles interviendront enfin, avec une précision accrue si un corps pur a été obtenu pour en fixer l'action.

3^o/ Les recherches cliniques interviennent en dernier ressort. Elles entrent dans le cadre complexe, délicat, mais classique de l'expérimentation humaine des médicaments nouveaux.

III Problèmes du troisième groupe : Exploitation des ressources végétales.

Pour les recherches précédentes, la matière première fournie par le produit de cueillette est largement suffisant,

mais pour la mise en oeuvre à l'échelle industrielle des végétaux retenus, l'insuffisance d'un approvisionnement réalisé uniquement par le ramassage des espèces sauvages apparaît à l'évidence, sauf dans de rares cas.

L'exploitation des ressources végétales nécessite la mise en place d'un réseau "agro-médicinal" articulé sur les services agricoles et forestiers. Il aurait au principal pour mission :

- La protection des gîtes médicinaux naturels ;
- Les essais de mises en culture et de traitements à appliquer aux plantes ;
- L'étude écologique et génétique visant à obtenir de meilleurs rendements et à créer, le cas échéant, des variétés ou races nouvelles à forts pourcentages en principes actifs ;
- La fourniture de drogues à l'industrie en quantité suffisante pour les besoins des marchés.

Secondairement le réseau "agro-médicinal" pourrait également s'intéresser à l'introduction en Afrique d'espèces exotiques (stricto sensu) exploitées avec profit dans d'autres régions tropicales du globe.

En conclusion, l'étude et l'exploitation des ressources médicinales végétales de l'Afrique peuvent être considérées comme des objectifs majeurs de recherches méritant de retenir l'attention ; particulièrement celles des autorités responsables de la Santé Publique et de l'Economie.

Les difficultés des réalisations sont certes grandes, mais les compétences ne manquent^{pas} pour entreprendre dans un esprit de collaboration une oeuvre de longue haleine qui non seulement serait source de vie pour les populations démunies de médicaments, mais aussi source de découvertes utiles nouvelles et de débouchés commerciaux importants pour l'Afrique.

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR
L'APPORT DE LA PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE AFRICAINE
EN CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

Professeur P. DUMONT Ecole de Pharmacie
Université de Louvain : Belgique

I.

- Avant d'entamer mon propos, je voudrais remercier Monsieur le Secrétaire Général du C.A.M.E.S. le Professeur KI-ZERBO ainsi que les autres responsables et les membres de cette dynamique organisation, de leur invitation à participer aux travaux du présent Colloque. Qu'il me soit aussi permis d'adresser à celle-ci le salut le plus cordial des Ecoles de Pharmacie de Belgique: et leurs vœux ardents pour la prompte réalisation de tous les objectifs que s'est assigné le C.A.M.E.S.

- Les quelques considérations que je me propose de vous présenter visent à deux objectifs : - s'interroger sur l'apport actuel de la pharmacopée traditionnelle africaine à la recherche de nouveaux agents thérapeutiques ainsi que sur ses perspectives d'avenir,

- illustrer ces réflexions par l'un ou l'autre exemple choisi délibérément en dehors de ceux considérés désormais comme classique.

II.

- la richesse et la diversité de l'arsenal thérapeutique contemporain sont assurées par trois grands courants de recherches

- l'extraction de substances en provenance du règne animal ou végétal.
- la synthèse de ces mêmes substances ou de composés qui en sont une imitation plus ou moins lointaine.

.../

- . la synthèse de molécules dont la structure est le fruit d'une approche spéculative.

- La première de ces voies a fourni et continue à fournir des médicaments d'une valeur thérapeutique inestimable tels les hétérosides cardiotoniques et depuis trois décennies les antibiotiques. Cependant les rapides progrès de la chimie organique liés notamment à une compréhension de plus en plus fine des mécanismes réactionnels et à la découverte de méthodes sans cesse plus puissantes d'élucidation des structures moléculaires, ont fourni la possibilité de recopier fidèlement en la laboratoire beaucoup de substances d'origine naturelle et par le jeu de synthèses modificatrices de réaliser des composés analogues actifs en thérapeutique bien que ne conservant plus avec celles-ci qu'un lien de parenté parfois fort ténu. Ainsi la morphine est à l'origine des analgésiques de synthèse, la quinine des antimalariques, la cocaïne des anesthésiques locaux.

Quant à la troisième voie, la dernière en date, elle tend, dans la découverte de nouveaux médicaments à une approche rationnelle basée tantôt sur des essais de corrélation entre l'activité pharmacologique et certains paramètres moléculaires tantôt sur l'étude du mécanisme d'action de la drogue au niveau de l'enzyme ou du récepteur. Ainsi ce sont les concepts d'antimétabolite et d'inhibiteur enzymatique qui ont abouti à la synthèse de carcinostatiques majeurs tels la mercapto-6 purine et le méthotrexate.

- En regard des succès remportés par la synthèse organique, certains posent la question de l'avenir de la recherche de substances d'intérêt thérapeutique d'origine végétale. Des réserves sont souvent formulées et on ne peut les nier. Illustre celles-ci l'exemple cité par BURGER d'une firme qui aurait entrepris une campagne de prospection étalée sur 10 ans et portant sur l'examen de 600 plantes par mois, sans qu'aucun résultat tangible ait pu être enregistré.

- Diverses considérations incitent cependant à des vues

- a) plus optimistes, et en premier lieu la découverte depuis 1950 de plusieurs principes actifs d'un intérêt thérapeutique majeur tels la réserpine (1951) qui a contribué pour beaucoup à l'apparition et au développement d'une classe entièrement originale de médicaments, les neuroleptiques; la vincristine et la vinblastine (1959) substances douées d'une activité antileucémique remarquable ; la vincamine (1955) dont l'emploi comme vasodilatateur périphérique commence à se généraliser.
- b) Mais la recherche d'agents actifs présents dans les végétaux peut conduire à bien davantage qu'à l'isolement de tel ou tel remède, si valable soit-il ; elle est susceptible de déboucher sur la reconnaissance de structures chimiques ou d'activités pharmacologiques jusqu'ici ignorées et de fournir ainsi au chimiste thérapeute de nouvelles idées directrices dans l'élaboration du médicament. On comprendra tout l'intérêt potentiel de semblables découvertes si l'on considère l'état d'essoufflement relatif où se trouve en ce moment l'industrie pharmaceutique (Dia n°1) - le nombre de principes actifs nouveaux aux Etats-Unis est passé de 45 en 1961 à 11 en 1969, et si l'on se rappelle que l'apparition en thérapeutique d'une substance de synthèse originale représente en moyenne une dépense de 40 à 60 millions de FF lourds et exige de 6 à 8 ans d'efforts, 2 à 3 milliards francs C.F.D.
- c) Enfin et surtout, le projet de création d'organismes interafricains et nationaux chargés de l'étude des pharmacopées traditionnelles et des plantes médicinales fait apparaître pour la première fois la possibilité d'investigations de grande envergure, conduites par les africains eux-mêmes, selon un plan systématique et avec le concours d'équipes complètement intégrées de chercheurs rompus à des disciplines complémentaires, botanistes, chimistes, ethnologues, ingénieurs agronomes, pharmaciens, médecins. Un tel effort ne peut manquer de porter ses fruits : il doit être entamé et poursuivi et doit l'être sans tarder :

la tradition orale, unique vecteur de l'expérience accumulée pendant des millénaires par les populations de l'Afrique noire, ne peut que s'estomper avec le temps ; des espèces végétales peuvent aussi disparaître à jamais.

- Les objectifs assignés à ces organismes et les moyens dont ils doivent être dotés ont été définis et précisés par les plus hautes compétences. Je pense notamment à la remarquable contribution apportée en ce domaine par le Professeur J. KERHARO. Découvrir de nouveaux agents thérapeutiques, isoler des substances qui peuvent servir de point de départ dans l'hémisynthèse de molécules complexes, maintenir en survie et cultiver des espèces botaniques riches en principes actifs sont autant de buts à atteindre. Pour ce faire, une approche multidisciplinaire doit être assurée, qui repose sur l'ethnobotanique et l'ethnopharmacognosie, la chimie et la pharmacologie.

- Qu'il me soit néanmoins permis d'apporter une modeste contribution à ce problème sous la forme de deux réflexions :

1. Si l'on considère les succès remarquables enregistrés ces dernières décennies par la recherche thérapeutique, il est apparent que ceux-ci sont liés sans doute à la stupéfiante habileté qu'à l'organicien de synthétiser de nouvelles structures moléculaires mais aussi à l'analyse de plus en plus fine de leur spectre d'actions pharmacologiques chez l'animal d'abord, chez l'homme ensuite. La pharmacologie expérimentale a même conduit à ramener à l'avant-plan certains médicaments en passe d'être considérés comme périmés. La pharmacologie clinique a de son côté fait apparaître des formes d'activité qu'aucun essai sur organe isolé ou sur animal entier n'aurait pu mettre en évidence. Nous pensons notamment au cas de divers psychotropes d'utilisation courante dans la thérapeutique actuelle.

.../

Aussi nous paraît-il qu'à côté du triage chimique auquel serait soumis tout échantillon végétal, il serait indispensable de veiller à la mise en place d'une batterie de tests pharmacologiques, simples afin de pouvoir être appliqués à de grandes séries mais suffisamment nombreux et diversifiés pour couvrir la plus large gamme d'activités possibles. De même et pour autant que toutes les garanties de sécurité aient au préalable été prises - l'évaluation thérapeutique d'une drogue nouvelle devrait pouvoir être entreprise sans tarder par un médecin interniste particulièrement averti, rompu aux exigences et aux méthodes de la pharmacologie clinique.

2. L'histoire d'un médicament ne fait que commencer avec sa découverte. La chimie va ^{s'en} emparer pour en reconstruire la molécule puis en faire dériver d'autres structures ; la toxicologie pour en préciser notamment le métabolisme ; la pharmacologie biochimique et moléculaire pour tenter d'en saisir le mécanisme d'action. Les résultats de ces études serviront à leur tour de guide dans l'élaboration de nouveaux composés, de structure plus ou moins voisine et d'indice thérapeutique amélioré. Pour atteindre à une pleine valorisation de leur découverte, les pays producteurs de principes actifs devraient disposer sur leur territoire de laboratoires possédant les compétences et l'équipement nécessaires à l'accomplissement de semblables recherches. Nul doute que ceci n'exige un effort long et dispendieux ; nul doute non plus qu'un tel effort ne soit une contribution importante à l'indépendance économique et scientifique de chaque pays.

III.

En guise de conclusion, j'aimerais vous entretenir brièvement de quelques substances possédant une structure d'acide aminé ou de protéine, isolées récemment du règne végétal, d'activité pharmacologique assez inédite. Elles focalisent en effet l'attention sur une classe de composés qui en regard des alcaloïdes et des hétérosides n'a encore été que peu étudiée par le phytochimiste. Elles illustrent d'autre part l'impact que peuvent avoir des approches biochimiques et pharmacologiques sur les recherches ayant trait à des substances actives d'origine naturelle.

L'hypoglycine A ou B - méthylène cyclopropylalanine (Dia n°2)

a été isolée pour la première fois de l'arille des fruits immatures de BLIGHIA SAPIDA, arbre de la famille des SAPINDACEES, cultivé à la Jamaïque. Elle fut ultérieurement identifiée comme l'agent responsable de l'intoxication appelée "vomiting sickness" consécutive à l'ingestion de tels fruits, dont le symptôme biochimique le plus net est la chute brutale de la glycémie. La possibilité de recourir à cette substance dans le traitement du diabète pouvait donc être envisagée ; elle dut être écartée en raison de sa grande toxicité. Néanmoins, une nouvelle voie d'approche dans la recherche d'antidiabétiques oraux s'est ainsi ouverte et de travaux sont actuellement en cours en vue d'élucider l'action de l'hypoglycine. Les mécanismes en paraissent complexes ; l'un des plus plausibles serait l'inhibition par l'hypoglycine elle-même ou l'un de ses métabolites de la B - oxydation des acides gras, conduisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme, à une consommation accrue en glucose. Un aspect complémentaire dans le traitement du diabète ainsi d'ailleurs que des états d'obésité est la nécessité de recourir à des agents édulcorants autres que le glucose et le saccharose. On sait depuis longtemps que de nombreuses molécules de synthèse de structures les plus diverses manifestent un pouvoir sucrant ; rares cependant sont celles qui ont résisté aux tests de toxicité et les rescapées, à savoir le cyclamate et la saccharine sont en ce moment remises en accusation sous le chef d'effets cancérogènes ou co-cancérogènes. D'autres efforts ont alors porté sur la prospection de substances d'origine naturelle. Ils ont abouti à la découverte du pouvoir édulcorant de composés terpéniques (glycyrrhizine ; stéviolside), de dérivés de flavones ainsi que de peptides et de protéines (Dia n° 3).

La saveur sucrée de divers acides aminés : glycine, D et L Alanine, D Leucine etc... étant bien connue mais s'avérait trop peu marquée pour permettre l'emploi de ces substances comme édulcorants. Récemment une observation fortuite a montré que la combinaison en un dipeptide de l'acide L aspartique avec divers acides aminés entraînait un renforcement considérable du pouvoir sucrant.

.../

Ainsi l'ester méthylique de la L-aspartyl-L-phénylalanine est environ 180 fois plus sucré que le saccharose. Il serait en passe d'être commercialisé. D'un intérêt potentiel, peut-être plus considérable encore est la découverte de trois protéines la monélline, la thaumatine et la miraculine isolées d'espèces végétales en provenance de l'Afrique occidentale. Le pouvoir édulcorant des deux premières est sur la base des masses moléculaires, respectivement de 90.000 fois et de 30.000 à 100.000 fois supérieur à celui du saccharose. Quant à la miraculine, ses propriétés sont plus étonnantes encore : dépourvue comme telle de saveur sucrée, elle confère cette saveur à tout ce qui est ingéré par la suite, fusse au fruit le plus acide, cet effet pouvant perdurer pendant plusieurs heures. Les applications pratiques de tels composés, bien qu'elles ne soient pas exemptes de difficultés sont évidentes. Mais ces protéines sont en outre des outils précieux pour explorer à l'échelle moléculaire le mode de fonctionnement de papilles gustatives. Leur action ne serait pas en effet du type agoniste-récepteur mais consisterait plutôt en une modification dans les propriétés du récepteur lui-même.

Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, me voici arrivé au terme d'un exposé qui, je l'espère, pourra être de quelque utilité à ceux qui ont le grand dessein de réaliser un Institut pour l'étude de la pharmacopée traditionnelle africaine et des plantes médicinales. Que cet organisme puisse se développer rapidement en un ensemble où collaborant en parfaite harmonie les disciplines botaniques, chimiques, biochimiques et pharmacologiques et dans lequel recherche appliquée et recherche fondamentale s'épaulent l'une l'autre à tout instant,

=====