

fabrication industrielle des médicaments d'origine végétale avait déjà commencé au cours des dernières décennies du siècle dernier, parallèlement au développement de la chimie, principalement allemande et française. Pour les habitants des villes, en nombre croissant, la fabrication traditionnelle d'infusions et de tisanes médicinales à partir de plantes était plus difficile que pour les habitants des campagnes. Apparurent alors les premières officines pharmaceutiques, qui préparaient des sirops, des extraits, des teintures, des pommades et des emplâtres. Cette industrie pharmaceutique naissante concoctait des extraits de valériane, de quinine, de digitale, d'ipéca, de coquelicot, d'ergot ; elle gardait en mémoire l'importance historique des remèdes naturels et se fondait sur l'ensemble des connaissances en botanique, systématique, anatomie végétale, chimie organique et physiologie. Les produits chimiques étaient extraits par l'eau ou par des solvants organiques.

Ainsi, l'industrie balbutiante fabriquait en quantité des produits extraits des «simples», que les citadins achetaient à prix d'or. Au début du XX^e siècle, guerres et Sécurité sociale accrurent tant la demande qu'il fallut trouver d'autres principes de fabrication : le meilleur exemple est l'aspirine. La mise au

point de la synthèse de l'acide acétylsalicylique et l'extraction des salicylates analgésiques de l'écorce du saule imposèrent une nouvelle stratégie : la synthèse totale des principes actifs présents dans les plantes et la conception de dérivés plus efficaces et plus puissants.

L'aspirine, produite en laboratoire, résolvait un problème : il n'était plus nécessaire de cultiver et d'extraire la matière première végétale.

La synthèse présentait d'autres avantages. La fabrication en masse réduisait le coût du produit fini, ce qui augurait d'un avenir où les médicaments seraient à la portée de toutes les bourses, tout en rapportant des gains substantiels aux entreprises. En outre, le dosage du produit était commode et surtout précis, ce qui permettait un meilleur contrôle de la médication et, partant, du traitement. Le mode d'action de l'aspirine est resté inconnu jusque vers 1974 : le médicament inhibe l'enzyme qui libère les prostaglandines, des substances à l'origine de la fièvre et de divers symptômes inflammatoires (rougeur due à une vasodilatation) ; les prostaglandines interviennent aussi dans la chaîne des réactions de coagulation du sang. La méconnaissance de la toxicité et du mécanisme d'action de l'aspirine n'a pas empêché l'acide acétylsali-

cyclique d'être le premier produit de toute une liste qui allait achalander l'énorme marché mondial des médicaments.

La science du début du siècle enseignait – à tort – qu'une fois le principe actif d'une plante médicinale connu, cette dernière perdait tout intérêt économique. On croyait que les plantes médicinales ne contenaient qu'un seul principe actif et que les autres molécules sécrétées par la plante étaient dépourvues d'effet curatif. La chimie progressa. Les quantités de produits prescrits passèrent du gramme au milligramme, voire au microgramme. Ainsi, l'extrait, la teinture, la potion ou l'infusion furent dépréciés : ces mélanges étaient impurs, mal dosés, et leurs effets, difficiles à évaluer.

Aussi pensait-on leur substituer partout des gélules, des comprimés et des produits injectables élaborés à partir du composant pur, le principe actif identifié dans la plante. Dans les forêts tropicales, les explorateurs pharmaciens recherchaient de nouveaux principes actifs et non les plantes elles-mêmes. Les industriels synthétiseraient les principes actifs découverts s'ils se révélaient intéressants. La systématique et la botanique disparurent du cursus médical : le futur médecin devait utiliser le «Diction-



1. PLANTES UTILISÉES par la médecine populaire. Leur emploi a été a posteriori justifié par l'étude du mécanisme d'action de leur principe actif : antimigraineux dans *Tanacetum parthenium* (a), sédatif dans *Valeriana officinalis* (b), et antidépresseur dans *Hypericum perforatum*.



Angela Romo

2. LE GINKGO BILOBA, venu d'Orient, est une plante médicinale d'où sont extraits des terpènes prescrits pour le traitement de l'asthme. On connaît son efficacité depuis 2 000 ans.

naire des spécialités pharmaceutiques commerciales», véritable *vade-mecum* dont l'édition et la mise à jour étaient permanentes.

Coûteuses synthèses

Cette désaffection pour la recherche et l'exploitation de plantes médicinales prévalut durant des décennies. Elle fut très coûteuse : si les miraculeux antibiotiques (provenant de diverses espèces de champignons) n'avaient pas fait leur apparition dans les années 1940, les laboratoires pharmaceutiques auraient massivement fait faillite, leur stratégie de synthèse des principes actifs des extraits de plantes n'ayant pas remporté le succès espéré. La surprenante et révolutionnaire efficacité des antibiotiques, en particulier de la pénicilline, concrétisa le rêve scientifique et économique de l'industrie, rêve qui devint un dogme.

Pour le monde académique des années 1940, l'utilisation de plantes médicinales était la pratique empirique des ignorants, herboristes, sages-femmes et charlatans. De tels remèdes «de bonnes femmes» constituaient, pensait l'Académie, un danger pour la santé de la population ; ce n'est qu'à travers un processus minutieux de recherche et l'utilisation précise (parce que quantitative) des

médicaments extraits des plantes que l'on pouvait garantir la santé du patient.

Cette vision du processus de recherche a déterminé, à son tour, les voies méthodologiques. Tout d'abord, il fallait sélectionner un végétal sur la base de «on-dit» ou de recettes anciennes, puis déterminer l'endroit de la planète où poussait le produit souhaité. Dans l'étape suivante, on analysait les composants du végétal, pour isoler les molécules intéressantes, de préférence celles qui appartenaient aux groupes chimiques dont l'action biodynamique avait été démontrée, tels les alcaloïdes. Ensuite, il convenait de concevoir un modèle d'expérimentation pharmacologique, toxicologique et pharmaceutique. Enfin, des études cliniques garantissaient l'efficacité et la sécurité du composant découvert.

Cette vision fut confirmée par la découverte d'une plante de la flore mexicaine, que les habitants des forêts de Veracruz appelaient *barbasco* ou bouillon-blanc, un tubercule de la *Dioscorea composita*. Ils l'employaient pour empoisonner les marais et les lagunes. L'eau contenant le *barbasco* devenait savonneuse et tuait les poissons qui remontaient en surface. Les chimistes isolèrent et identifièrent le principe toxique, la diosgénine, d'où furent synthétisés les stéroïdes qui ont donné

naissance à l'important marché pharmaceutique des hormones.

Au cours des années 1940 et 1950, la recherche pharmaceutique se concentra sur ces deux domaines : antibiotiques, hormones, et leurs analogues synthétisés.

Malgré les progrès de la chimie, la synthèse de médicaments était plus difficile que prévu. N. Farnsworth, de l'Université de Chicago, a démontré que, sur le total des prescriptions établies par les médecins aux États-Unis entre 1959 et 1980, près de 30 pour cent contenaient encore des extraits de végétaux ou des principes actifs obtenus grâce à des plantes supérieures. Au moins 119 composants modernes étaient directement extraits de 91 espèces botaniques cultivées dont on extrayait la matière première, purifiait le principe actif et choisissait un mode d'administration.

Cette exploration médicinale ne donna que peu de médicaments réellement novateurs. La vincristine et la vinblastine, provenant de *Carthartus roseus*, utiles dans le traitement de la leucémie, furent la seule découverte importante durant plusieurs décennies. Certaines institutions gouvernementales, tel l'Institut américain de cancérologie, avaient encouragé durant des années l'étude systématique de composants antitumoraux extraits de plantes médicinales recueillies partout dans le monde. Néanmoins, après avoir soumis des milliers de ces produits médicinaux à des tests de cytotoxicité *in vitro*, les résultats étaient peu encourageants. La quasi-totalité des produits médicinaux d'origine naturelle utilisés par la médecine occidentale étaient l'héritage du siècle passé – laxatifs tirés de *Cassia senna* et de *Plantago indica*, cardiotoniques tirés de *Digitalis purpurea*, amœbicides tirés de *Cephalis ipecacuanha*, sédatifs tirés de *Valeriana officinalis*, antispasmodiques tirés de *Atropa belladonna*, antipaludéens tirés de *Cinchona calisaya*, réserpine tirée de *Rauwolfia serpentina*, etc.

L'exemple chinois

Au début des années 1970, un changement modifia la recherche de plantes médicinales : l'Organisation Mondiale de la Santé commença à s'intéresser aux succès obtenus par la Chine, qui était parvenue à résoudre en par-

tie les énormes problèmes de santé de ses populations. Le taux de mortalité, qui s'élevait à 25 pour 1 000 habitants en 1949, retombait à 6,2 pour 1 000 en 1970. Le taux de mortalité infantile, de 200 pour 1 000 en 1949, chutait à 12 pour 1 000 en 1970. L'utilisation de plantes médicinales jouait un rôle déterminant en Chine ; grâce aux plantes, les Chinois étaient autosuffisants en matière de médicaments, et les programmes de santé publique étaient couronnés de succès.

Cette politique d'industrialisation pharmaceutique a satisfait les besoins fondamentaux d'une population de près de un milliard de personnes, l'équivalent de la population conjuguée de l'Europe occidentale et de l'Amérique du Nord. Le modèle chinois utilisait à la fois la médecine autochtone et les connaissances médicales occidentales. Le résultat fut une combinaison pragmatique de moyens efficaces : tisanes, rayons X, acupunc-

ture et antibiotiques. Les plantes médicinales chinoises traditionnelles étaient cultivées intensivement dans de nombreuses industries agricoles étatiques qui produisaient économiquement des médicaments simples.

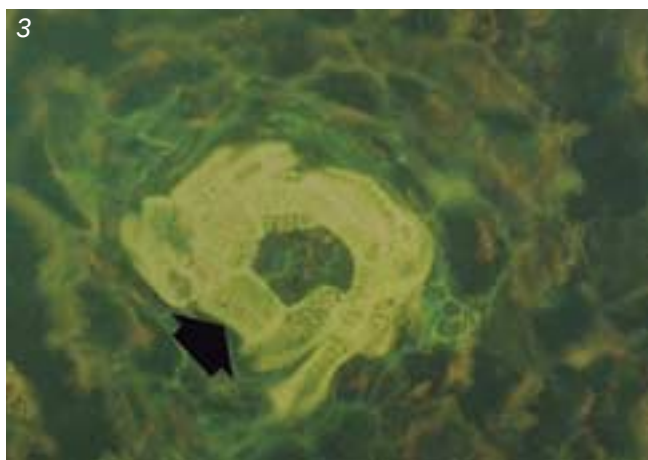
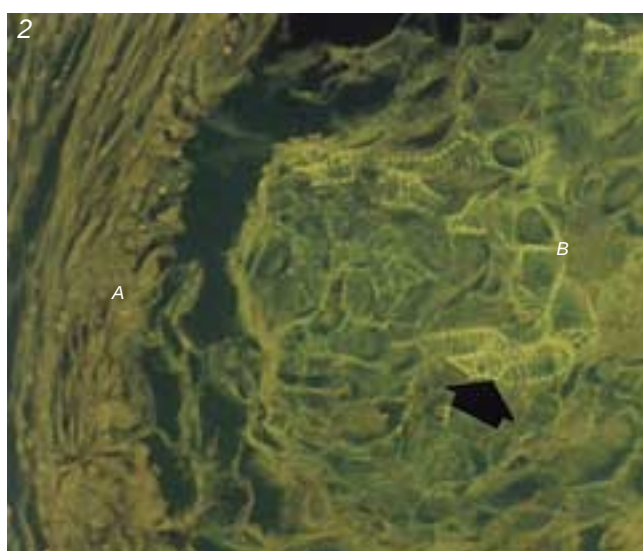
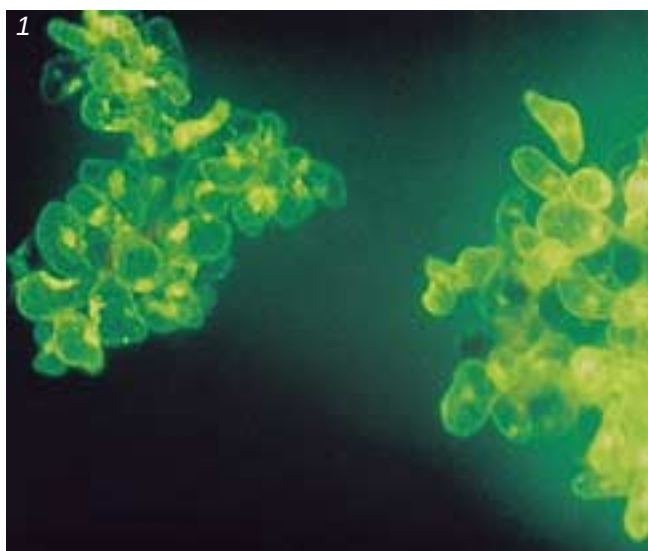
La stratégie orientale tenait compte de sa propre culture médicale, préservée durant des millénaires, et améliorait ses connaissances sur l'utilité curative des plantes. La science pratiquée par les Chinois du XX^e siècle cherchait à corroborer et à étendre cette connaissance populaire ; pour ce faire, les Chinois intégrèrent l'herboristerie à la médecine officielle, ce qui permit, outre la satisfaction des besoins quantitatifs, de vérifier cliniquement l'efficacité de centaines de plantes médicinales recommandées par la tradition.

En d'autres termes, les Chinois inversaient la méthode de recherche : ils commençaient par la phase clinique ! Ils étudiaient l'effet thérapeutique de

l'extrait, de la tisane ou de la potion d'usage courant et, à partir des informations cliniques obtenues, développaient un nouveau médicament après des études chimiques et pharmacologiques complémentaires.

La stratégie chinoise fit progresser la pharmacologie et la chimie des médicaments d'origine naturelle. L'efficacité d'un extrait dépendait de la saison, voire du jour ou de l'heure à laquelle cet extrait avait été recueilli. Dans la majorité des cas, le végétal contenait un ensemble de principes actifs, et l'action totale était bien supérieure à la somme des actions de chacun des composants.

Les principes actifs devaient souvent être extraits de fractions chimiques très solubles, ce qui rendait leur séparation et leur identification difficiles. On découvrit que des familles chimiques de composants considérés jusqu'alors comme inertes avaient une activité pharmacologique intense ; c'est



3. TRANSPLANTATION DE CELLULES végétales dans un tissu animal. La première transplantation sous-cutanée de cellules végétales dans un rat date de 1993. Les biologistes ont extrait des cellules de *Mimosa tenuiflora*, une espèce médicinale aux propriétés cicatrisantes ; celles-ci furent cultivées, puis injectées sous la peau des souris. Au cours des premières semaines, une certaine réaction inflammatoire non spécifique se traduisit par la prolifération de cellules polymorphonucléaires et de macrophages autour des cellules transplantées. Une telle réaction n'empêcha pas la survie des cellules végétales, qui sécrétèrent le principe actif. Ces expériences cautionnent les transplantations par inoculation directe de médicaments. Les illustrations révèlent l'évolution du comportement des cellules transplantées. Sur la photographie (1), on observe des cellules qui n'ont guère changé depuis leur transplantation. Trois mois plus tard (2), les cellules ont entamé un processus de différenciation sous la forme de trachéides fluorescents (A, capsule de collagène ; B, tissu végétal transplanté). Trois mois plus tard, c'est-à-dire neuf mois après la transplantation, les cellules végétales se sont organisées et différenciées (3).