

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.

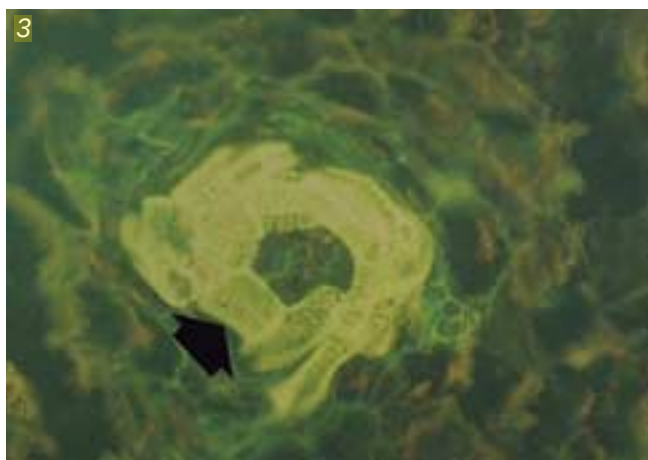
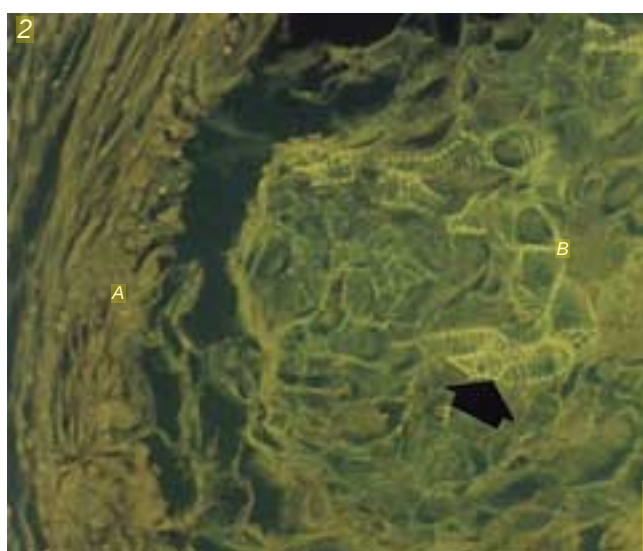
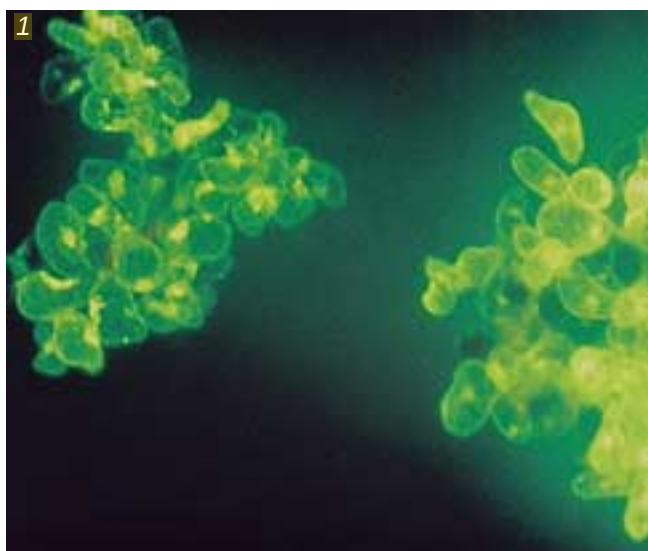
La stratégie orientale tenait compte de sa propre culture médicale, préservée durant des millénaires, et améliorait ses connaissances sur l'utilité curative des plantes. La science pratiquée par les Chinois du XX^e siècle cherchait à corroborer et à étendre cette connaissance populaire ; pour ce faire, 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).

le cas des flavonoïdes, des pigments, des tanins et d'autres produits qui n'étaient pas considérés à leur juste valeur par les laboratoires.

Qinghao, un médicament redécouvert

L'un des meilleurs exemples de l'habile stratégie chinoise fut la recherche menée sur l'*Artemisia annua* (qinghao), un médicament utilisé contre la malaria : il résolut le problème de la résistance à la quinine et à ses dérivés. Dans un premier stade de la recherche, on utilisa l'extrait original, selon les méthodes de la médecine traditionnelle chinoise. En 1973, l'extrait fut administré par voie orale à 2 099

malades atteints de la malaria, lors d'une étude effectuée sous un contrôle strict dans 12 hôpitaux ; 98 pour cent des patients guérirent. Au vu de résultats aussi spectaculaires, des informations détaillées sur l'effet observé furent réunies, et l'on isola le composant actif au cours des six mois suivants. Après une année consacrée à la synthèse des composants et des divers dérivés et quatre ans pour l'étude de leur mécanisme d'action, les pharmacologues chinois produisirent deux dérivés les plus efficaces, l'artémisine et l'artémètre, ce dernier permettant de soigner la malaria cérébrale par voie intraveineuse.

Dans le rapport final, publié en 1979 dans le *Chinese Medical Journal*, on pou-

vait lire : «Le qinghao a été utilisé en Chine pendant 2 000 ans. Sa première description remonte au livre *Shennong Bencao Jing*, publié un siècle avant notre ère, et il est mentionné dans des ouvrages de médecine traditionnelle datant de près d'un millénaire. Son action contre la malaria a été redécouverte en 1971 et un médicament moderne encore plus efficace a été mis au point.»

La mise au point de médicaments ne s'est pas inspirée que des principes actifs dont l'usage en médecine traditionnelle était bien documenté, mais aussi des plantes utilisées par la population actuelle. Cette approche fit naître une industrie phytothérapeutique qui commercialisa des extraits, tisanes, mélanges et combinaisons d'herbes ; l'efficacité de ces produits avait été corroborée par des travaux menés directement sur les patients dans les hôpitaux et qui avaient ensuite fait l'objet d'études chimiques et pharmacologiques.

C'est ainsi qu'apparurent, en quelques années, le DS-201 (extrait de *Salvia miltiorrhiza*) pour le traitement des insuffisances cardiaques, le TMPZ-2 (extrait de *Ligusticum oxyacantha*) pour le traitement des angines de poitrine, un extrait de *Crataegus oxyacantha* pour les accidents cérébrovasculaires, le danggui (extrait d'*Angelica sinensis*) pour le traitement des ischémies, la changroline (antiarythmique), l'indirubine (antileucémique), le bu-wang (anticholestérolémiant) et bien d'autres encore, qui constituent aujourd'hui un nouveau groupe de médicaments d'«herboristerie».

L'intérêt renouvelé pour les pratiques populaires

Ce modèle de recherche a inspiré d'autres pays, d'abord le continent asiatique, ensuite l'Europe. Le milieu universitaire s'est rangé à l'évidence. Dans un premier temps, il a critiqué l'abandon de la flore médicinale, puis stigmatisé le désintérêt pour l'étude des pratiques populaires et pour l'utilisation de plantes médicinales. Motivés par les découvertes chinoises et sous les auspices de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui créa, en 1975, le Programme de promotion et de développement des médecines traditionnelles, des milliers de jeunes biologistes d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine

Les phytomédicaments les plus demandés sur le marché des médicaments

Actuellement, les médicaments élaborés à partir de plantes sont des extraits, des fractions séparées par chromatographie, des mélanges ou des ensembles de composants dont l'action pharmacologique dépend de la combinaison des principes actifs tirés des végétaux ; ils constituent une nouvelle catégorie de produits pharmaceutiques appelés phytomédicaments.

Plante	Effet observé	Utilisation en cas de :
<i>Allium sativum</i>	Antiplaquettaire	Artériosclérose et dysfonctionnement des plaquettes
<i>Arnica montana</i>	Anti-inflammatoire	Blessures et lésions
<i>Artemisia annua</i>	Antiparasitaire	Malaria
<i>Angelica sinensis</i>	Protection hépatique	Hépatite et cirrhose hépatique
<i>Astragalus radix</i>	Immunostimulant	Grippe
<i>Centella asiatica</i>	Collagène actif I	Blessures et brûlures
<i>Crataegus oxyacantha</i>	Meilleure perméabilité vasculaire	Maladies cardio-vasculaires
<i>Echinaceae purpurea</i>	Immunostimulant	Infections respiratoires
<i>Ginkgo biloba</i>	Antioxydant	Insuffisance cérébrovasculaire
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Active les prostaglandines	Ulcère gastrique et duodénal
<i>Matricaria chamomilla</i>	Inhibe les prostaglandines et les leucotriènes	Inflammation viscérale
<i>Opuntia ficus-indica</i>	Hypoglycémiant	Diabète sucré
<i>Panax ginseng</i>	Adaptogène et tonique	Affaiblissement et stress
<i>Plantago psyllium</i>	Hypocholestérolémiant	Prévention des infarctus
<i>Psidium guajava</i>	Antagoniste du calcium	Antidiarrhéique
<i>Tanacetum parthenium</i>	Antisérotoninergique	Migraine
<i>Thymus vulgaris</i>	Antimicrobien	Pharyngite et amygdalite
<i>Zingiber officinal</i>	Antisérotoninergique	Migraine et nausée

se lancèrent dans l'étude des connaissances médicales autochtones.

La recherche scientifique sur les plantes médicinales en Occident a tiré parti des progrès techniques de la chimie (chromatographie de haute résolution, dispositifs de séparation et spectrométrie en ligne), de la biologie cellulaire (culture biotechnologique de cellules végétales et production de composants dans des réactifs) et de la biologie moléculaire (détermination de récepteurs cellulaires avec sondes et marqueurs).

En Allemagne, ces chercheurs revalorisent cliniquement l'emploi de la camomille (*Matricaria recutita*), pour ses effets anti-inflammatoires et immuno-stimulants (qualificatif d'un produit pharmaceutique provoquant une augmentation non spécifique des mécanismes de défense de l'organisme). En Angleterre, on récupère la tisane de tanaïs (*Tanacetum parthenium*), afin de soulager les migraines et l'on découvre le mode d'action de ses lactones sur le mécanisme sérotoninergique de déclenchement des migraines. Les polysaccharides de l'*Echinacea purpurea* se sont révélés utiles, comme l'ont prouvé des études cliniques, dans l'accroissement des défenses immunitaires face aux infections telles que le rhume commun et les troubles viraux. L'*hypericum perforatum* est considéré comme un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) et aurait des effets antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques, bien que l'action de plusieurs de ses principes actifs soit encore inconnue.

L'extrait de *Ginkgo biloba* a été diffusé partout dans le monde pour le traitement de troubles cérébrovasculaires, des dépressions et la maladie d'Alzheimer. Il est élaboré et dosé à partir de la concentration d'un ensemble de flavonoïdes. En provenance du Tiers-Monde, le *Psidium guajava* (la si populaire goyave), est utilisée depuis l'époque précolombienne comme traitement des diarrhées et des colites nerveuses, tandis que l'*Ononis spinosa* a la réputation d'être un médicament antirhumatismal. Néanmoins, en dépit des progrès effectués en matière de techniques d'extraction, de séparation (techniques chromatographiques) et d'instrumentation analytique et spectroscopique, nous en savons toujours très peu sur le métabolisme

secondaire de la majorité des espèces végétales supérieures, et en particulier sur la flore des forêts tropicales humides.

Transplantations végétales dans l'animal

La biotechnologie utilise aussi les plantes médicinales. Les chercheurs tentent déjà de transplanter des cellules végétales dans des organismes animaux pour qu'elles y exercent leur action curative. Les transplantations entre règnes ont montré que les cellules végétales pouvaient séparer des composants actifs dans le flux sanguin ou dans les organes d'un animal. Les cellules de plantes médicinales préparées *in vitro* et injectées ensuite à un animal de laboratoire restent viables d'un point de vue métabolique durant des mois dans le corps d'un animal. De plus, nous avons démontré, dans mon laboratoire de l'*Instituto Mexicano de Seguro Social*, que la réponse immunitaire de l'hôte n'empêche pas la survie et l'adaptation du tissu végétal.

Le marché des phytomédicaments a-t-il un véritable avenir? Assistons-nous au retour des plantes médicinales? Dans certains pays, oui ; dans d'autres, non. La science médicale universitaire reste peu touchée. La recherche menée sur les plantes médicinales ne se modifiera que dans la mesure où le progrès de la technique permettra d'élaborer de nouveaux paradigmes.

Xavier LOZOYA dirige le Laboratoire de biotechnologie des plantes médicinales de la ville de Mexico. Il a consacré sa vie à l'étude des médecines traditionnelles mexicaines.

N.R. FARNSWORTH, O. AKERELE et al., *Medicinal Plants in Therapy*, in *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 63, n° 6, pp. 965-981, 1985.

Ethnopharmacological Investigation in Chinese Medicinal Plants, CIBA Foundation Symposium 185, John Wiley & Sons, in *Ethnobotany and the Search for New Drugs*, pp. 169-178, New York, 1994.

X. LOZOYA, I. MADRAZO et al., *Survival of Cultured Plant-Cells Grafted into the Subcutaneous Tissue of Rats*, in *Archives Medical Research*, vol. 26, n° 1, pp. 85-89, 1995.

Vers une conception rationnelle des médicaments

GERD FOLKERS • HUGO KUBINYI

Les progrès de la biologie moléculaire, de la chimie et de l'informatique permettent une conception rationnelle des médicaments. Aujourd'hui ceux-ci servent moins à combattre les symptômes qu'à lutter contre les maladies dont on connaît les mécanismes moléculaires.

Il y a un siècle, le chimiste allemand Emil Fischer (1852-1919) et le médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915) décrivaient les mécanismes moléculaires des interactions entre médicaments et structures de l'organisme. Fischer compara les principes actifs à des clefs, et leurs récepteurs à des serrures, tandis qu'Ehrlich imaginait le concept de boulet magique (voir la figure 1) : une partie d'un tel médicament acheminerait ce dernier jusqu'aux organes malades, où il exercerait ses effets sans léser les tissus sains. Les progrès de l'analyse physico-chimique, de l'informatique, de la biologie moléculaire et du génie génétique ont récemment concrétisé les visions de ces deux pionniers : la pharmacie progresse grâce à la compréhension moléculaire des maladies et à la conception rationnelle de molécules ayant une action spécifique.

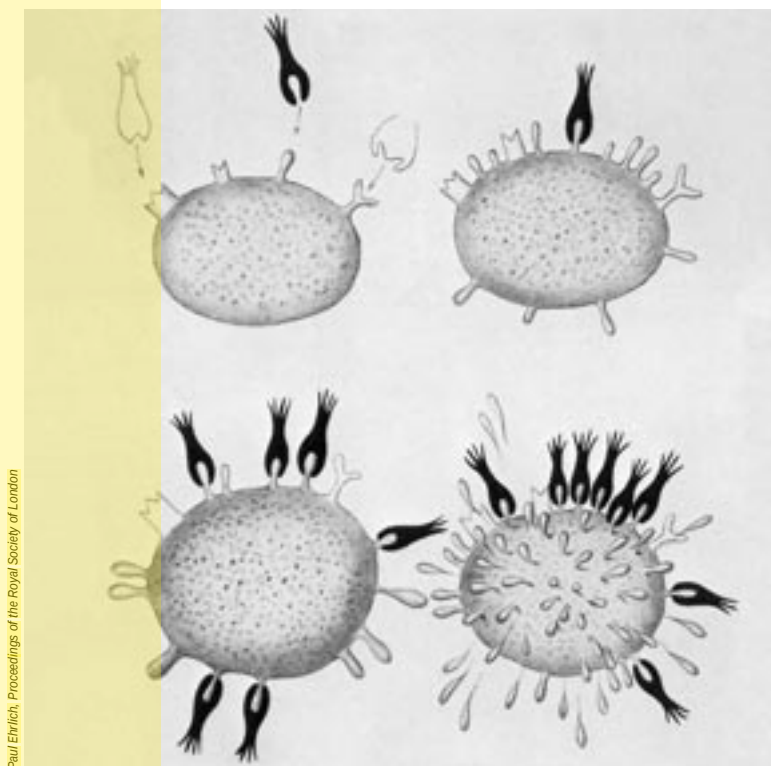
Quelle différence avec la méthode classique, par essais éclairés et par erreurs ! Naguère la pharmacie testait chaque année des milliers de composés de

synthèse ou d'extraits de plantes ; souvent elle devait choisir les molécules testées au hasard, et elle utilisait de nombreux animaux de laboratoire, sur lesquels on recherchait d'éventuels effets biologiques. La recherche rationnelle des médicaments, qui se fonde plutôt sur la connaissance des mécanismes

moléculaires de la maladie, a le double avantage de conduire à des médicaments mieux ciblés, par des tests d'efficacité effectués *in vitro*, sur des systèmes acellulaires ou sur des cellules cultivées.

Comment identifier les molécules associées à une déficience biochimique ? Les décou-

vertes récentes du génie génétique ont montré que de nombreuses maladies résultent de défauts génétiques ou de perturbations des mécanismes de régulation. Une fois que les gènes responsables de la maladie sont identifiés, on sait en produire un très grand nombre de copies par amplification de gènes (ou PCR, pour l'anglais *polymerase chain reaction*, soit « réaction en chaîne à la polymérase ») ; introduites dans des bactéries ou dans des levures, ces copies font produire aux cellules modifiées de grandes quantités de la protéine codée par le gène, de sorte qu'on peut ensuite analyser les relations entre la structure et la fonction des protéines. Ainsi on identi-



1. LES INTERACTIONS DE RÉCEPTEURS disposés à la surface des cellules et de ligands ont été décrites par le médecin Paul Ehrlich (1854-1915) en 1900. Les laboratoires pharmaceutiques cherchent aujourd'hui des ligands artificiels qui se fixent aussi spécifiquement que leurs homologues naturels sur des récepteurs déterminés, afin de traiter des maladies où interviennent ces récepteurs.