

LES ACTIVITES DU DEPARTEMENT DE CHIMIE
DU C.N.R.P. (*)

par

Monsieur Philippe RASDANAIVO
Chef du Département de Chimie

En 1972 a eu lieu l'inauguration des bâtiments et laboratoires d'Androhibe, destinés à l'exploitation des plantes médicinales de notre pays. C'est seulement cinq ans plus tard que cet établissement, dénommé Centre National de Recherches Pharmaceutiques (ou C. N. R. P.), commença pratiquement à fonctionner. Son objectif principal est la valorisation scientifique de la pharmacopée et de la médecine traditionnelles. La création de ce Centre trouve sa justification dans la richesse et la diversité de notre flore qui a déjà livré de médicaments de toute haute valeur.

A l'heure actuelle où la nécessité d'avoir des médicaments en quantité suffisante et à la portée de la bourse de la masse populaire constitue une des priorités nationales, il est nécessaire de faire le point sur les activités de ce Centre, et plus particulièrement, du Département de Chimie. Cette communication comprendra deux parties :

- La première se rapportera aux problèmes d'ordre général, inhérents à l'exploitation des plantes médicinales ;

- La deuxième sera consacrée à la contribution du Département de Chimie aux thèmes de recherches du C. N.R.P.

* *
** **

Il est normale de s'attendre à différents problèmes lorsqu'on se fixe un objectif aussi important que la valorisation scientifique de la médecine traditionnelle. Le premier problème a trait au choix de la démarche à suivre.

Doit-on exploiter les médicaments extraits de nos plantes et déjà mise au point par des firmes pharmaceutiques étrangères ou faut-il chercher de nouveaux produits actifs ?

(*) Communication présentée à l'Académie malgache

La première idée qui viendrait à l'esprit d'un profane, de part l'existence de ce Centre, d'ailleurs tant attendues, est de mettre fin à l'exportation de nos plantes médicinales. N'est-il pas grand temps d'exploiter nous-mêmes nos propres richesses ? Le décret de création du C. N. R. P. souligne d'ailleurs son caractère industriel et commercial. On connaît des plantes, certaines originaires de Madagascar, dont les produits extraits sont vendus comme médicaments dans les pharmacies ou utilisés dans les hôpitaux européens. Il serait fastidieux de les énumérer ici ; des publications antérieures en font largement état. Il y a le système de brevet qui protège ces préparations pharmaceutiques ; leur validité a des limites et certaines sont déjà tombées dans le domaine public. Aussi intéressante que puisse être cette idée, elle a dû être laissée de côté, peut-être momentanément, faute de matériel adéquats. Fidèle alors à sa dénomination de Centre National de Recherche, l'établissement opte pour sa seconde idée, c'est-à-dire, la recherche de nouveaux produits actifs. C'est une très vaste entreprise, aussi, dès le début, nous nous sommes demandés à quelle catégorie de médicaments devons-nous nous intéresser en priorité ?

Les médicaments de pointe (genre anticancéreux, immunostimulants) ou les médicaments classiques (antitussifs, cicatrisants etc ...). Ce choix, dont la solution est d'apparence simple, est en fait plus complexe ; en fait, c'est ce choix l'objet de maintes critiques et controverses. Le Centre se limitera-t-il à la fabrication des produits à usages locaux afin de réduire les importations, ou a-t-il des visés régionales, voire même internationales ? Il a été difficile de trancher immédiatement cette question ; de plus, l'affluence des guérisseurs qui apportent des plantes, réputées efficaces et dont certaines sont même qualifiées de miraculeuses, a rendu le problème encore plus compliqué. Il s'est écoulé près d'une année pour arriver à définir une méthodologie d'approche et à choisir des thèmes de recherche qui seront étagés dans la deuxième partie de cet exposé.

Quelle que soit la catégorie de médicaments, la recherche de nouveaux produits actifs, comme dans tout domaine de recherche, exige le choix d'une méthodologie d'approche adaptée aux réalités du pays. Pour mieux situer le problème, il m'a paru intéressant de mentionner ici, rapidement, les cinq techniques d'approche en chimie thérapeutique :

- La première, la plus ancienne, est la méthode extractive ; elle est généralement basée sur des prémisses empiriques, comme par exemple, l'exploitation de la pharmacopée traditionnelle ; on sait, à titre d'exemple, que la morphine provient du pavot connu depuis des siècles pour ses vertus somnifères et antalgiques.

- La deuxième méthode est l'exploitation d'observations fortuites, source importante de nouveaux médicaments comme la pénicilline, les sulfamides, etc ...

- La troisième méthode est l'hémisynthèse ou la synthèse d'analogues structuraux de produits actifs ; on introduit de façon artificielle des modifications dans les structures afin d'améliorer les performances ou de pallier les efforts secondaires indésirables.

- La quatrième méthode, la plus empirique de toutes, est représentée par le tri, criblage ou screening de molécules au moyen de tests bien

définis ; cette méthode requiert un équipement scientifique très coûteux de synthèse organique et d'expérimentation biologique.

- La dernière méthode, la modulation chimique, consiste, non plus à trouver des molécules par hasard, mais à les façonner à priori en fonction d'un but que la biologie fondamentale permet de fixer.

Cela va sans dire, le C. N. R. P. a choisi la méthode extractive. Néanmoins, il y a plusieurs façons d'utiliser cette méthode. A titre d'exemple une des pratiques courantes des phytochimistes étrangers est la spécialisation vers l'étude d'une famille chimique bien définie des plantes comme les alcaloïdes, les flavonoïdes, les saponosides etc ... Cette approche fournit un nombre important de nouveaux produits. Dans cette pratique, les tests pharmacologiques sont souvent délaissés, négligés au profit d'une importante investigation chimique. D'ailleurs, il faut souligner que des chercheurs malgaches qui viennent de terminer leur thèse à l'étranger ont tendance à poursuivre dans leur pays d'origine les thèmes de recherche des équipes ou des laboratoires européens. Au lieu de suivre cette démarche, le C. N. R. P. a choisi de valoriser directement la méthode empirique des guérisseurs ; la décoction (ou tambavy) préparée rigoureusement selon la recette traditionnelle est lyophilisée puis soumise aux différents tests pharmacologiques indiqués dans l'utilisation empirique. Si ces tests sont concluants, le Département de Chimie effectue d'abord un screening phytochimique afin de déterminer les familles chimiques présentes dans la décoction puis commence une série de fractionnement de ces familles chimiques et de leurs composants jusqu'à identification des principes actifs, ou du moins, de la fraction active. L'élucidation de la structure de ces principes actifs n'est entreprise qu'après résultats poussés et concluants des tests pharmacologiques. Dans cette voie d'approche, on ne choisit plus d'avance la famille chimique à analyser ; on étudie le produit actif ou la fraction active de la décoction quelle que soit sa nature chimique. Cette méthode d'approche, qui paraît si exaltante, soulève quand même quelques problèmes à tous les échelons de recherche.

D'abord, il est quelquefois difficile de dégager des points positifs aux méthodes empiriques, car les tradipraticiens ne livrent pas toujours leur secret.

Autre chose, selon les régions, il y a plusieurs façons d'utiliser la même plante ; de plus, certains guérisseurs ont la manie de donner une préparation susceptible de guérir plusieurs maladies à la fois. Il y a aussi le problème de l'association de plantes ; une seule plante est-elle active, les autres servant uniquement de couverture, ou bien, existe-t-il des phénomènes de synergie ? La question demeure délicate à résoudre.

Du point de vue chimique, la décoction est une extraction sélective. Seuls les hétérosides, les polysaccharides et les peptides sont solubles dans l'eau. La chimie de ces composés est relativement complexe ; leur purification est souvent difficile. L'obtention d'un produit pur nécessite une série de fractionnements qui risque d'être coûteuse, ce qui fait que, dans certains cas, on est resté au stade de la fraction active.

Du point de vue pharmacologique, on a observé, dans certains cas, qu'une purification de plus en plus poussée des constituants de l'extrait

brut entraîne la perte progressive de l'activité pharmacologique de départ, ou bien, fait apparaître de nouveaux effets différents des premiers et qui peuvent prendre des dimensions importantes. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces anomalies : ou bien le produit se dégrade après chromatographie, ou bien, il est retenu par l'adsorbant, ou bien il se forme des artefacts après purification, ou bien, il existe un phénomène de synergie difficilement contrôlable ? Tout ceci a entraîné la querelle d'école souvent évoquée entre partisans des extraits bruts et ceux des produits purs comme médicaments, source de maintes critiques et controverses. Je pense qu'il est imprudent de radicaliser la position et qu'il serait plus raisonnable de traiter les plantes cas par cas. Une objection majeure pour l'emploi d'un extrait brut réside dans les difficultés à effectuer un dosage commode et correcte des hétérosides ; pourtant, leurs quantités varient selon les régions et les lieux de récolte, ce qui constitue un danger pour leur utilisation incontrôlée.

Enfin, pour les essais cliniques, un point de divergence apparaît dans leur réalisation. Il y a d'un côté, les cliniciens qui exigent un dossier pharmacologique et chimique exhaustif avant les essais cliniques ; de l'autre côté, il y a certains qui estiment que pour des plantes qui ont déjà fait leur preuve depuis de longue date en médecine traditionnelle, des essais cliniques sont à entreprendre après confirmation de l'activité empirique et étude de toxicité ; les cliniciens et les pharmacologues pourront se communiquer leur résultats et apporter des éclaircissements réciproques.

Voilà donc les différents problèmes rencontrés avec la méthodologie d'approche que nous avons choisie pour exploiter nos plantes médicinales. Cette exploitation rationnelle ne peut être que l'oeuvre d'une équipe pluridisciplinaire composée de chimistes, biochimistes, pharmacologues, pharmaciens, botanistes et cliniciens. Dans cette équipe, le rôle du Département de Chimie du C. N. R. P., suivant le décret de création, est l'isolement des principes actifs, la détermination de leur structure et, éventuellement, leur hémisynthèse. Avec le temps qui m'est imparti, je ne pourrai pas rentrer dans les détails de ce rôle ; je me contenterai donc de donner les points importants.

Comme j'ai souligné plus haut, la décoction renferme essentiellement des hétérosides, des polysaccharides et des peptides. Parmi les hétérosides présents dans les décoctions, les saponosides et les hétérosides non classiques ont donné des résultats probants. Les polysaccharides ont révélé des activités pharmacologiques variées.

Cinq thèmes de recherche ont été développés jusqu'ici au C. N. R. P. :

Le premier thème concerne les maladies de la peau, en particulier, les plaies, les brûlures et les ulcères. Parmi les plantes sélectionnées pour cette étude, une a donné des résultats concluants. Elle a été utilisée depuis de longue date en médecine traditionnelle pour ses propriétés cicatrisantes. Selon les enquêtes menés auprès des guérisseurs, il paraît même que certains animaux qui se blessent courent vers cet arbre, mâchent les feuilles et les appliquent sur la plaie. L'expérimentation scientifique a largement confirmé le bien-fondé de ces traditions. Un fractionnement de plus en plus poussé, suivi en parallèle de tests pharmacologiques, a permis d'isoler le principe actif identifié à un saponoside ; sa structure est complètement élucidée ultérieurement, la purification s'est arrêté au stade de la fraction active, contenant

trois produits dont 65 % du principe actif. Cette fraction a servi aux différents tests pharmacologiques et cliniques selon une forme galénique adéquate. L'hémisynthèse du principe actif est en cours.

Les résultats intéressants ainsi obtenus ont incité le C. N. R. F. à étendre le thème vers les ulcères d'estomac. Une autre plante, réputée en médecine populaire, a été également retenue pour cette étude. Sa décoction renferme des saponosides, comme la première, mais le fractionnement plus poussé a permis de découvrir des di et trisaccharides. L'activité pharmacologique décelée pour l'extrait brut semble diminuer, sinon disparaître, par fractionnement. L'éclaircissement de ce problème est en cours.

Le deuxième thème qui intéresse le C. N. R. F. est la recherche des médicaments contre les maladies cardiovasculaires, en particulier, l'hypertension artérielle. Quelques dizaines de plantes ont été récoltées pour screening pharmacologique préliminaire. Deux ont été retenues pour étude approfondie. Pour la première, le Physena madagascariensis, le principe actif a été isolé, sa structure élucidée en grande partie ; il s'agit d'un saponoside. L'étude de la deuxième plante qui renferme essentiellement des composés phénoliques est en cours.

Le troisième thème concerne les maladies des poumons. Deux plantes ont été choisies pour ce thème. La première, réputée pour calmer la crise d'asthme, possède comme constituants essentiels des hétérosides non classiques. La deuxième, utilisée comme antitussif, contient des polysaccharides en quantité importante. Ces deux plantes sont à essai pharmacologique et cliniques. Si l'activité se confirme dans les deux cas, le Département de Chimie entreprendra la purification des produits actifs et éventuellement la détermination de leur structure.

Puisque j'ai parlé de polysaccharide tout à l'heure, j'ouvre la parenthèse concernant ce type de composé qui semble prometteur en thérapeutiques. Deux plantes à polysaccharides méritent d'être mentionnées tout particulièrement :

- l'une, bien connue pour son utilisation contre les calculs reinaux est actuellement à l'essai clinique ;

- l'autre, l'Aloe Vahombe, possède des remarquables propriétés stimulantes et a déjà fait l'objet de quelques publications. Une technique pour isoler les polysaccharides à partir d'un extrait brut est l'extraction par polarité décroissante.

Le quatrième thème qui est récent est la recherche des antibiotiques à partir des végétaux supérieurs. Plusieurs plantes ont été utilisées en médecine populaire contre les maladies infectueuses (pneumonie, plaies, blennorragie, anthrax, etc ...) Les plantes antiblennorragiques ont été choisies comme point de départ. La blennorragie, en effet, est une maladie relativement répandue à Madagascar ; beaucoup de plantes sont donc utilisées en médecine populaire contre cette maladie, ce qui permet d'accéder à un choix plus large de matière première. D'autre part, selon les enquêtes, les malades urinent beaucoup après avoir pris ces préparations empiriques, ce qui laisse supposer que les plantes antiblennorragiques pourraient être également une source de diurétique. Parmi les plantes sélectionnées, une a donné des résultats encourageants. La purification des constituants de l'extrait brut a permis d'isoler le produit actif à l'état cristallisé. Il réagit positivement sur six germes diffé-

rents ; il s'agit encore là d'un test antibactérien in vitro ; l'étude in vivo se poursuit.

Enfin, je n'insisterai pas sur la recherche des vermifuges qui constitue le cinquième thème ; elle fait partie plutôt de l'activité du Département de Pharmacodynamie.

En conclusion, ces résultats prouvent le bien-fondé de l'efficacité de la décoction des guérisseurs. Malgré cela, il ne faut pas croire que tout tambavy guérit. En outre, j'attire l'attention sur le fait que la mise au point d'un nouveau médicament valable, tout au moins acceptable, n'est pas toujours facile ; une démarche trop hâtive risquerait d'entraîner de lourdes conséquences. Une expérimentation scientifique sérieuse doit être effectuée pour mieux cerner l'activité du produit, en connaître ses effets secondaires et surtout toxiques et évaluer les effets placebo et parasychologique lors des essais cliniques.

Avec le matériel F. E. D., le Département de Chimie pourra s'adonner à l'extraction de certains médicaments déjà connus selon les besoins des cliniciens intéressés.