colloques et séminaires

ETHNOPHARMACOLOGIE
SOURCES, METHODES, OBJECTIFS

ETHNOPHARMACOLOGY
SOURCES, METHODS, OBJECTIVES

Textes réunis et présentés par
Jacques FLEURENTIN, Pierre CABALION, Guy MAZARS, José DOS SANTOS et Chafique YOUNOS



Premier colloque européen d'ethnopharmacologie
Metz, du 23 au 25 mars 1990

ORSTOM Editions

Société Française d'Ethnopharmacologie

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie

Proceedings of the1st European Symposium on Ethnopharmacology

METZ
Centre International des Congrès
23-25 mars/march 1990

Organisé par / Organised by
SOCIETE FRANCAISE D'ETHNOPHARMACOLOGIE

ETHNOPHARMACOLOGIE SOURCES, METHODES, OBJECTIFS

ETHNOPHARMACOLOGY SOURCES, METHODS, OBJECTIVES

Editions de l'ORSTOM

INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT EN COOPERATION

ET

SOCIETE FRANCAISE D'ETHNOPHARMACOLOGIE

Société Française d'Ethnopharmacologie
1, rue des Récollets, F-57000 METZ
Tél : (33) 87.75.41.14 Fax : (33) 87.36.41.98

ORSTOM
213, rue Lafayette, F-75010 PARIS
Tél : (33) 48.03.77.77 Fax : (33) 48.03.08.29 Fax Dépt. Santé : (33) 42.09.32.75

COMITE DE REDACTION

BALANSARD Guy	Professeur de Pharmacognosie, Université de Marseille Vice-Président de la Société Française d'Ethnopharmacologie
CABALION Pierre	Pharmacien Botaniste, Unité de recherche 4G, Substances Naturelles d'intérêt Biologique, Département Santé, ORSTOM
DOS SANTOS José	Anthropologue, Directeur de la Fondation NEMO Vice-Président de la Société Française d'Ethnopharmacologie
FLEURENTIN Jacques	Maître de Conférences de Pharmacognosie, Université de Metz Président de la Société Française d'Ethnopharmacologie
JOYEUX Michel	Médecin, Chercheur, Université de Metz
LANHERS Marie-Claire	Docteur en Pharmacognosie Chercheur, Université de Metz
LEJOSNE Jean-Claude	Professeur de Linguistique, Université de Metz
MAZARS Guy	Secrétaire Général du Centre Européen d'Histoire de la Médecine (U. de Strasbourg) Chargé de conférences à l'Ecole des Hautes Etudes de Paris Vice-Président de la Société Européenne d'Ethnopharmacologie
MISSLIN René	Professeur de Psychopharmacologie, Université de Strasbourg
MORTIER François	Professeur de Pharmacognosie, Université de Nancy
PARIS Michel	Professeur de Pharmacognosie, Université de Paris XI Vice-Président de la Société Française d'Ethnopharmacologie
ROLLAND Alain	Docteur en Pharmacognosie, Institut Européen d'Ecologie Chercheur, Université de Metz
SOULIMANI Rachid	Chercheur, Université de Metz
YOUNOS Chafique	Professeur de Pharmacognosie, Université de Metz

NDLR : *Les articles et leur contenu engagent la responsabilité des auteurs et ne reflètent pas toujours le point de vue de la rédaction.*

SOMMAIRE

AVANT PROPOS / FOREWORD 11
FLEURENTIN J., MAZARS G., CABALION P.

REMERCIEMENTS 15

ALLOCUTIONS D'OUVERTURE

CROS J., MINISTERE DE LA RECHERCHE ET DE LA TECHNOLOGIE 17

DURAND D., PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE METZ 19

PELT J.M. 20
L'ETHNOPHARMACOLOGIE A L'AUBE DU TROISIEME MILLENAIRE

L'ETHNOPHARMACOLOGIE : UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE 26
DOS SANTOS J. et FLEURENTIN J.

I. UN ETAT DES LIEUX / A STATE OF THE ART

1. L'ETHNOPHARMACOLOGIE EN EUROPE 43
   MAZARS G., MORTIER F.
2. COOPERATION INTERDISCIPLINAIRE EN MILIEU UNIVERSITAIRE, COMPTE RENDU DE LA TABLE RONDE 48
   DELAVEAU P., PARIS M., YOUNOS C., PHILIANOS S.
3. LES PLANTES MEDICAMENTS: EVOLUTION DE LEUR UTILISATION ET DE LEUR LEGISLATION 50
   VERAIN A.
4. ETAT D'EVOLUTION DE L'ETHNOPHARMACOPEE AFRICAINE 61
   ADJANOHOUN E.J.
5. WHO AND TRADITIONAL MEDICINE: AN OVERVIEW 66
   AKERELE O.

II. TRAVAIL DE TERRAIN / FIELD WORK

a) Méthodes et résultats / Methods and Results

1. METHODOLOGIE D'ENQUÊTE SUR LES PLANTES MEDICINALES DANS LE CADRE DE L'ETHNOSCIENCE : EXEMPLES INDONESIENS 77
   FRIEDBERG C.
2. THE ETHNOGRAPHIC APPROACH TO ETHNOPHARMACOLOGY, A CRITIQUE 87
   BISSET N.G.
3. MISUNDERSTANDING BETWEEN ETHNOLOGISTS, PHARMACOLOGISTS AND PHYSICIANS IN THE FIELD OF ETHNOPHARMACOLOGY 95
   PRINZ A.
4. ESPACES DES MAUX, ESPACES DES REMEDES: ETUDE D'UNE PHARMACOPEE LOCALE EN TERMES D'ESPACES D'ATTRIBUTS 100
   DOS SANTOS J.R.
5. NAISSANCE D'UNE PHARMACOPEE CARAIBE: FRUIT D'UNE INTER-DISCIPLINARITE ET D'UNE CONTINUITE ENTRE LE RECENSEMENT, L'EVALUATION ET LA DIFFUSION DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE 115
   ROBINEAU L. et WENIGER B.
6. ACUTE POISONING IN ZULU AND XHOSA TRADITIONAL MEDICINE 123
   HUTCHINGS A.

b) Systématisation des données / Systematisation of Data

1. NEMOBASE: SYSTEME D'INFORMATION SUR LES USAGES POPULAIRES DE LA FLORE DOS SANTOS J.R. 133
2. LE PROJET AYURBASE 146
MAZARS G.
3. PHARMEL: BANQUE DE DONNEES DE MEDECINE TRADITIONNELLE ET DE PHARMACOPEE 152
WAECHTER P. et LEJOLY J.

c) Posters / Short Communications

1. ETHNOPHARMACOLOGIE ET DIFFICULTES DE TERRAIN 155
CABALION P.
2. ESPECES DE LA FLORE CANARIENNE EMPLOYEES COMME FEBRIFUGES, ANALGESIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES 158
DARIAS V. et Coll.
3. ESPECES LAXATIVES ET PURGATIVES DE LA FLORE CANARIENNE 161
DARIAS V. et Coll.
4. ESPECES DE LA FLORE DES ILES CANARIES EMPLOYEES DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES 164
DARIAS V. et Coll.
5. ETHNOBOTANICAL INVESTIGATION IN ANDALUCIA (SPAIN) 166
GONZALEZ TEJERO M.R. et Coll.
6. ETHNOBOTANICAL RESEARCH IN THE ABRUZZO AND LATIUM (CENTRAL ITALY)..... 168
GUARRERA P. et TAMMARO F.
7. ETHNOBOTANICAL SURVEY ON CENTRAL AND SOUTHERN ITALY 171
LE PORATTI M.L. et PAVESI A.
8. CROP-WEEDS ETHNOPHARMACOLOGY IN NORD - PAS-DE-CALAIS REGION, FRANCE... 173
DUPONT F. et DELELIS-DUSOLLIER A.
9. INVENTORY OF MEDICINAL PLANTS USED IN HUNGARIAN ETHNOMEDICINE 175
BABULKA P.
10. THE DIURETIC PLANTS OF THE MARCHE (CENTRAL ITALY) 177
BELLOMARIA B. et ARNOLD H.J.
11. THE ANTIRHEUMATIC PLANTS OF CYPRUS 179
ARNOLD N. et Coll.
12. SURVEYING OF SANSKRIT MEDICAL TEXTS FOR CARDIOLOGICAL INFORMATION..... 182
KUMAR SURESH D. et PRABHAKAR Y.S.
13. ANTHELMINTHIC AFRICAN PLANTS 184
LEJOLY J. et VAN ESSCHE K.
14. LA CONNAISSANCE DES VENDEURS AMBULANTS DE PLANTES MEDICINALES DANS LA ZONE URBAINE DE LA VILLE DE PORTOALEGRE - RS - BRESIL: UNE ETUDE ETHNOBOTANIQUE ET ETHNOPHARMACOLOGIQUE 187
SIMOES C.M.O. et Coll.
15. EFFICACITE PROPRE AU MODE D'ADMINISTRATION DANS LES REMEDES DE LA DOULEUR ET LES SOINS AU NOUVEAU-NE (CHEZ LES GOURO DE CÔTE D'IVOIRE ET LES GBAYA DE CENTRAFRIQUE) 189
HAXAIRE C.
16. ETHNOBOTANICAL REPORT ON THE TREATMENT OF SNAKE-BITES IN OAXACA, MEXICO 191
HEINRICH M. et Coll.
17. PRODUCTION OF DRUGS FROM RWANDESE MEDICINAL PLANTS 194
VAN PUYVELDE L.
18. "MUNKOYO" UNE PLANTE, UN ALIMENT 195
DELAUDE C. et Coll.

III. METHODES EXPERIMENTALES EN PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE EXPERIMENTAL METHODS IN PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

a) Conférences / Lectures

1. PREPARATION DES EXTRAITS DESTINES A L'EVALUATION PHARMACOLOGIQUE 199
   MORTIER F.
2. TOXICO-PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE DES PLANTES MEDICINALES 210
   SERRANO J.J.
3. SIGNIFICATION DU CONCEPT D'ANXIETE CHEZ L'ANIMAL DANS LES MODELES ANIMAUX UTILISES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE 224
   MISSLIN R.
4. ANALYSE CRITIQUE DES PROTOCOLES PHARMACOLOGIQUES UTILISES POUR LA RECHERCHE D'EXTRAITS ET DE SUBSTANCES PURES D'ORIGINE VEGETALE A PROPRIETES ANTIBACTERIENNES OU ANTIPARASITAIRES 229
   BALANSARD G.
5. LES METHODES PHARMACOLOGIQUES D'EVALUATION DES PROPRIETES ANTIDIABETIQUES DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE 242
   CALLEJA SUAREZ J.M.
6. LES TESTS *IN-VIVO* ET *IN-VITRO* DANS L'EVALUATION DES PROPRIETES ANTI-HEPATOTOXIQUES DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE 248
   FLEURENTIN J. et JOYEUX M.
7. RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE 270
   MARIN PARES E.
8. DES POISONS DE FLECHES AUX SUBSTANCES NATURELLES ANTIMITOTIQUES 279
   QUETIN-LECLERCQ J.
9. IMMUNOMODULATORY ACTIVITY STUDIES ON SINGLE PLANT CONSTITUENTS AND COMPOUND EXTRACTS 291
   LABADIE R.P.
10. EVALUATION OF MUTAGENIC EFFECT AND ANTIMUTAGENIC POTENTIALS OF PLANT EXTRACTS AND NATURAL SUBSTANCES 298
    DUMENIL G.

b) Posters / Short Communications

1. MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE NEUROTROPHIQUE D'UN HEXACOSANOL: *HYGROPHILA ERECTA* 307
   BORG J. et LUU B.
2. ETUDE DE L'EFFET SEDATIF ET ANXIOLYTIQUE D'*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.: PLANTE UTILISEE TRADITIONNELLEMENT EN AMERIQUE CENTRALE 309
   ROLLAND A. et Coll.
3. ACTIVITE ANALGESIQUE D'*EUPHORBIA PILULIFERA* L. (EUPHORBIACEAE) 313
   LANHERS M.C. et Coll.
4. NEUROTROPIC ACTION OF HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF *MELISSA OFFICINALIS* L. IN THE MICE 316
   SOULIMANI R. et Coll.
5. NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS ON BACOSIDES FROM *BACOPA MONNIERA* 319
   SINGH. H.K. et Coll.
6. ALKALOIDIC FRACTIONS RESPONSIBLE FOR THE DEPRESSOR ACTIVITY OF THE LEAF OF *GLAUCIUM FLAVUM* CRANTZ. IDENTIFICATION OF GLAUCINE BY HPLC 322
   CABO J. et Coll.
7. *CENTAUREA CORCUBIONENSIS* L.: ACTION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM 326
   GATO A. et Coll.

8. EFFECTS OF THE BROWN ALGAE *HIMANTHALIA ELONGATA* ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM 331
LAMELA M. et Coll.
9. ETUDE DE LA *VISNEA MOCANERA* 337
HERNANDEZ-PEREZ M. et Coll.
10. CHEMICAL BASIS FOR THE TRADITIONAL USES OF *KIGELIA PINNATA* 339
AKUNYILI D.N. et Coll.
11. EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF *EUCALYPTUS GLOBULUS* AND *URTICA DIOICA* TRADITIONALLY USED IN DIABETES THERAPY 341
BAURENS J. et DECLUME C.
12. ETUDE CHEZ LE RAT NORMAL DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE D'UNE PLANTE *SCLEROCARYA BIRREA* ET D'UN CHAMPIGNON *COPRINUS COMATUS* PROPOSES TRADITIONNELLEMENT DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE 345
BAURENS J. et DECLUME C.
13. EFFECT OF SATHAVARI *(ASPARAGUS RACEMOSUS* WILLD.) ON BLOOD GLUCOSE LEVEL OF ALBINO RATS
NAGARAJU N. et Coll. 347
14. HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF *COCHLOSPERMUM TINCTORIUM* RHIZOMES: IDENTIFICATION OF SOME ACTIVE CONSTITUENTS 351
DIALLO B. et Coll.
15. HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF *BACCHARIS ARTICULATA* EXTRACTS AGAINST CCl_4 TOXICITY IN FRESHLY ISOLATED RAT HEPATOCYTES 357
MARIORELL M. et Coll.
16. ACTION PROTECTRICE ET CURATIVE DE *WITHANIA FRUTESCENS* VIS A VIS DE L'HEPATOTOXICITE PAR CCL_4 360
MONTILLA M.P., CABO J., NAVARRO M.C., RISCO S., JIMENEZ J., ANEIROS J.
17. ANTIRADICALAR, ANTILIPOPEROXIDANT AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF NINE PLANT EXTRACTS USED IN CARIBBEAN FOLKMEDICINE 365
JOYEUX M. et Coll.
18. COMPARAISON DE L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DE LA PLANTE ENTIERE ET DES JEUNES POUSSES DE *ROSMARINUS OFFICINALIS* A L'AIDE DE TECHNIQUES *IN VIVO* ET *IN VITRO* 370
JOYEUX M. et Coll.
19. ANTI-HEPATOTOXIC ACTION OF *EUPATORIUM CANNABINUM* AGAINST CARBON TETRACHLORIDE AND D-GALACTOSAMINE TESTED *IN VITRO* ON RAT AND HUMAN HEPATOCYTES IN CULTURE 374
ARVIS P.Y. et Coll.
20. *CHRYSANTHELLUM*: DE L'ETHNOPHARMACOPEE A L'EVALUATION PHARMACOLOGIQUE 377
GUILLOT B. et Coll.
21. ANTIDIARRHEIC ACTIVITY OF *LANNEA MICROCARPA* BARK 379
GALVEZ J. et Coll.
22. ANTIDIARRHEIC ACTIVITY OF *EUPHORBIA HIRTA* WHOLE PLANT 383
GALVEZ J. et Coll.
23. CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLE DE TUNISIE: ACTIVITE ANTI-ULCEREUSE DE *AJUGA IVA, RHUS OXYACANTHA* ET *TEUCRIUM POLIUM* 387
HABIB J. et Coll.
24. *ECBALLIUM ELATERIUM* (L) A. RICHARD. III ASSESSMENT OF ITS ANTI-INFLAMMATORY BEHAVIOUR 389
AHMAD AGIL M. et Coll.
25. ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *HETEROTHECA INULOIDES* CASS. AND *QUINCHAMALIUM CHILENSE* MOL. 393
GENE R.M. et Coll.
26. ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE D'UN EXTRAIT DE *PEUMUS BOLDUS* MOLINA *(MONIMIACEAE)* 395
LANHERS M.C. et Coll..

27. ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PLANTS IN TRADITIONAL MEDICINE: *CORDIA MYXA* L., *C.FRANCISCI* TEN., *C. SERRATIFOLIA* H.B.K. 399
BARBERA R. et Coll.
28. ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF C-GLYCOSYLFLAVON FROM *ALMEIDEA GUYANENSIS* AND *GALIPEA TRIFOLIATA* (RUTACEAE) 404
BAKHTIAR A., DECLUME C. GLEYE J., FOURASTE I.
29 COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY RESPONSE FROM VARIOUS MEDICINAL FORMS PREPARED WITH BLACK-CURRANT (*RIBES NIGRUM*) LEAVES 406
DECLUME C.
30. A PROPOS DE L'ETUDE DU CARTHAME: UTILISATION TRADITIONNELLE ET ETUDES PHYTOCHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES 409
MYUNG-NYU K., LANHERS M.C., ROLLAND A., JOYEUX M. PARIS M.
31. MUTAGENIC AND ANTIMUTAGENIC ACTIVITIES OF *UNCARIA TOMENTOSA* AND ITS EXTRACTS 413
RIZZI R. et Coll.
32. ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF SOME SAPONINS FROM *CALENDULA OFFICINALIS* L., *C. ARVENSIS* L. AND *HEDERA HELIX* L. 416
DE MEO M. et Coll.
33. CHARACTERIZATION OF CYTOTOXIC PROTEINS FROM MISTLETOE (*VISCUM ALBUM* L.) 420
JUNG M.L et Coll.
34. SUR LES EFFETS CICATRISANTS DE *MARSDENIA CONDURANGO* REICHB. 423
LECLERCQ E. et Coll.
35. ANTI-PLATELET EFFECTS OF WATER SOLUBLE EXTRACTS FROM CULTURED MICROALGAE 426
LAGUNA R. et Coll.
36. THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN VASCULAR RELAXATION OF OLIVE LEAVES (*OLEA EUROPAEA*) 431
DUARTE J. et Coll.

IV. AUTRES APPROCHES / OTHER APPROACHES

Posters / Short communications

1. EVALUATION DE LA BIOTRANSFORMATION DE POLYPHENOLS DANS LA FEUILLE D'HAMAMELIS EN PRESENCE D'EAU OU DE MELANGES EAU-ALCOOL AU MOYEN DE DOSAGE DE L'ACIDE GALLIQUE ET DU GALLATE D'ETHYLE 437
MAILLARD C. et Coll.
2. COMPOSITION CHIMIQUE DES HUILES ESSENTIELLES DE TROIS ORIGANS ENDEMIQUES DU MAROC: *ORIGANUM COMPACTUM* BENTH., *ORIGANUM GROSII* PAU ET F.Q., *ORIGANUM ELONGATUM* EMB. ET MAIRE 440
BELLAKHDAR J. et IL IDRISSI A.
3. CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE: ETUDE DE *RHUS OXYANCANTHA* SCHOUSB. 446
HABIB J. et Coll.
4. PHARMACOPEE TRADITIONNELLE AU MAROC. MARCHE POPULAIRE DE YACOUB EL MANSOUR 448
CLAISSE R.
5. GUERISSEURS ET PLANTES MEDICINALES DE LA CRETE ZAIRE-NIL AU BURUNDI 450
BAERTS M. et LEHMANN J.
6. GUN: PLANTES A ACTION TONIFIANTE ET STIMULANTE CHEZ LES YORUBA, EN AFRIQUE ET AU BRESIL 452
VERGER P. et ANTHONY M.
7. BOUQUETS DE PROTECTION DANS LES PYRENEES 454
FOURASTE R. ET FOURASTE I.

8. DRUG INDUSTRY VERSUS ETHNOIATRY 457
SILVA F.
9. ANTIFUNGAL AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF TWO APOCAROTENOIDS ISOLATED FROM *COCHLOSPERMUM TINCTORIUM* RHIZOME 459
NKIANI IBWALA N.Y. et Coll.
10. PROPRIETES ANTIFONGIQUES DE QUATRE HUILES ESSENTIELLES DE *PELARGONIUM*; ROLES DU GERANIOL, DU CITRONELLOL ET DU GUAIADIENE 6,9 460
CHAUMONT J.P., MAGNENET C., MILHE A., LEGER D.
11. CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE D'*ALCHORNEA CORDIFOLIA* 461
SCHNEIDER K. et KUBELKA W.
12. INVESTIGATIONS ON *NIMBA ARISHTA*, AN AYURVEDIC DRUG OBTAINED BY FERMENTATION WITH IMMUNOMODULATING PROPERTIES 462
KROES B.H. et Coll.
13. FERMENTATION IN TRADITIONAL MEDICINE: THE IMPACT OF *WOODFORDIA FRUTICOSA* FLOWERS ON THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY, AND ALCOHOL AND SUGAR CONTENTS OF *NIMBA ARISHTA* 463
KROES B.H. et Coll.
14. ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU BOUTON FLORAL DE *MYRTUS COMMUNIS* 464
GUEYOUCHE R. et Coll.
15. THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF α-PINENE 465
JIMENEZ M.S. et Coll.

CONCLUSIONS 467
FLEURENTIN J.

INDEX DES AUTEURS 469

INDEX DES ESPECES VEGETALES ET ANIMALES 471

INDEX DES NOMS LATINS DE CRYPTOGAMES 471

INDEX DES NOMS LATINS DE PTERIDOPHYTES ET PHANEROGAMES 471

INDEX DES NOMS D'ANIMAUX 487

INDEX DES NOMS VERNACULAIRES 488

AVANT-PROPOS

Nous sommes particulièrement heureux de présenter le recueil des travaux du Premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie qui s'est déroulé au Centre International des Congrès de Metz (France), les 22, 23 et 24 mars 1990. Ce Colloque, qui a réuni plus de 250 participants venus d'une vingtaine de pays, a mis en évidence tout l'intérêt suscité par l'ethnopharmacologie, nouvelle science interdisciplinaire pour laquelle nous avons proposé une définition: l'ethnopharmacologie serait l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives ou diagnostiques (Dos Santos et Fleurentin, ce volume).

Organisée par la Société Française d'Ethnopharmacologie, avec le concours de nombreux organismes internationaux et nationaux, publics et privés, cette rencontre internationale est l'aboutissement d'un long cheminement scientifique et le début d'un nouveau développement de cette jeune discipline, à l'interface des sciences de la Nature et des sciences de l'Homme, pour laquelle des recommandations méthodologiques devaient être clairement énoncées.

Le Comité Scientifique du Colloque avait pensé que la rencontre de Metz devait permettre d'apporter des éléments de réponse aux questions suivantes : où en sont les recherches européennes et l'enseignement dans le domaine de l'ethnopharmacologie ? Quelles sont les perspectives européennes de développement de médicaments issus de différentes traditions ? Quelle place accorder aux médecines traditionnelles dans les pays en voie de développement ? Quelles méthodes utiliser pour développer la connaissance des thérapeutes vernaculaires sur le terrain et quelles méthodes pour évaluer l'activité pharmacologique des drogues qu'elles utilisent ?

Après avoir situé l'ethnopharmacologie dans le contexte scientifique, législatif et politique au niveau européen et international, une large place a été consacrée aux problèmes méthodologiques des recueils de données sur le terrain et des protocoles pharmaco-toxicologiques du laboratoire.

Les conférences, communications et résumés de posters publiés dans les pages qui suivent donneront un aperçu des recherches qui se sont développées ces dernières années dans ce domaine prometteur.

Dans le cadre de ce Premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie, l'Institut Européen d'Ecologie proposait aussi diverses manifestations ouvertes au public : une rencontre avec les conférenciers et des tradi-praticiens de l'Inde, de Chine, du Congo et de la Guyane française; une exposition "Drogues, médicaments, poisons", en collaboration avec le Musée de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris ; des projections de films sur le thème "Plantes et médecines traditionnelles".

Un événement marquant de ces journées a été la création, le 23 mars 1990, de la Société Européenne d'Ethnopharmacologie. Cette Société regroupe différentes associations et organismes nationaux d'Europe réunis par une convergence de préoccupations et représentant plus de 1500 spécialistes (médecins, pharmacologues, botanistes, historiens de la médecine et de la pharmacie, anthropologues...).

Le projet en avait été élaboré à la suite d'une réunion internationale qui s'est tenue à Metz, les 1er et 2 juillet 1989, à l'initiative de la Société Française d'Ethnopharmacologie. Des dirigeants de plusieurs associations présents à cette réunion avaient alors jugé nécessaire et opportun de faire converger leurs efforts et de contribuer au développement de l'ethnopharmacologie, en créant un réseau européen fédérant les organismes intéressés par l'étude et la mise en valeur des pharmacopées traditionnelles auxquelles l'Organisation Mondiale de la Santé et beaucoup de pays accordent aujourd'hui la plus grande importance.

L'objectif principal de la nouvelle association internationale est de promouvoir la coopération européenne dans le domaine de l'ethnopharmacologie :

a) en facilitant les échanges d'informations,
b) en contribuant à favoriser l'harmonisation des activités de recherche des spécialistes européens,
c) en organisant ou en participant à l'organisation de réunions scientifiques internationales,
d) en facilitant l'établissement et l'exécution de projets multilatéraux de recherche,
e) en oeuvrant en faveur de la coopération avec les pays en voie de développement.

Elle encouragera aussi la création d'associations nationales dans les pays d'Europe où les spécialistes se réclamant de l'Ethnopharmacologie ne sont pas encore organisés. Elle admettra également en son sein des membres correspondants (personnes physiques et morales) représentatifs de la discipline hors d'Europe.

La Société Européenne d'Ethnopharmacologie a son siège à Strasbourg où elle compte établir un secrétariat permanent ainsi qu'un centre d'information et de documentation. Au cours de l'Assemblée constitutive du 23 mars, la Société s'est dotée d'un Conseil d'Administration de 18 membres appartenant à une dizaine de pays et présidé par Ekkehard SCHROEDER, Président de l'Arbeitsgemeinschaft Ethnomedizin (R.F.A.). Les autres membres du Conseil sont : L. ANGENOT (Belgique), Ph. ANTOINE (Belgique), P. BABULKA (Hongrie), G. BALANSARD (France), N.G. BISSET (U.K.), P. CABALION (France), J.M. CALLEJA-SUAREZ (Espagne), J.R. DOS SANTOS (Portugal/France), J. FLEURENTIN (France), M. HEINRICH (Allemagne), C. KLETTER (Autriche), R.P. LABADIE (Pays-Bas), G. MAZARS (France), S. PHILIANOS (Grèce), A. PRINZ (Autriche), S. RAGUSA (Italie), K. SCHNEIDER (Autriche).

La Société Européenne d'Ethnopharmacologie apportera son concours à l'organisation du IIe Colloque Européen d'Ethnopharmacologie qui se tiendra en principe à Heidelberg (R.F.A.), au mois de septembre 1992, conjointement avec la XIe Internationale Fachkonferenz Ethnomedizin. A la suite d'une réunion organisée à Strasbourg le 6 juin 1990, les thèmes suivants ont été proposés :

- "Des usages vernaculaires aux protocoles pharmacologiques et cliniques : efficacité et évaluation";

- "L'aliment et le remède : approches ethnopharmacologiques";

- "Les phytomédicaments en Europe : évolution, problèmes actuels et perspectives";

- "Du laboratoire au terrain : valorisation des travaux ethnopharmacologiques dans le cadre des systèmes de santé".

Au cours de cette même réunion, ont été aussi évoqués les problèmes liés aux instruments de communication à mettre en place: à travers notamment la publication d'une Newsletter. Il a été suggéré d'organiser, à intervalles réguliers, des séminaires techniques européens.

En définitive, presque tout reste encore à faire dans un domaine si vaste et si neuf. Nous espérons néanmoins que le présent ouvrage stimulera l'intérêt pour l'ethnopharmacologie et pour un développement de la coopération entre ethnologues, linguistes, historiens, botanistes, pharmacologues et médecins dans l'étude et la mise en valeur des pharmacopées traditionnelles.

J. FLEURENTIN
Univ. de Metz

G. MAZARS
Univ. de Strasbourg - E.P.H.E

P. CABALION
O.R.S.T.O.M.

FOREWORD

We are very pleased to produce the proceedings of the First European Symposium on Ethnopharmacology which took place at the International Congress Centre in Metz, France, from March 22 to 24,1990. This Symposium, which was attended by more than 250 participants from about 20 countries, showed the great interest in ethnopharmacology, a new interdisciplinary science. An attempt was made to provide a definition for this field of research: ethnopharmacology could be defined as the inter-disciplinary and scientific study of the whole set of natural substances of vegetable, animal or mineral origin, and related forms of knowledge or practice, as implemented by vernacular cultures to modify the condition of living organisms for therapeutically curative or preventive purposes, or to make a diagnosis (DOS SANTOS, FLEURENTIN, this volume).

This meeting was organized by the French Society of Ethnopharmacology, with the assistance of several public and private, national and international institutions, as a result of a long process and, at the same time, the beginning of new developments for this young discipline, between natural sciences and humanities, for which methodological recommendations had to be clearly made.

The Scientific Committee of the Symposium thought that this meeting in Metz could provide answers to the following questions: what is the position of European research and teaching in the field of ethnopharmacology ? Is there in Europe a future for drugs from vernacular traditions ? What kind of role should traditional medicine play in developing countries ? Which methods should we use to develop the knowledge of tradi-practitioners, and which methods should be used to evaluate the pharmacological activities of the drugs they use ?

First, it was dealt with the situation of ethnopharmacology in the scientific, legislative and political context at European and international level. Then great attention was paid to the methodology of data collection and to the pharmaco-toxicological protocols in the laboratory.

The lectures and short communications published in this volume will give an idea of research work done in the past decade in this promising field.

During the Symposium, an additional programme was proposed to the public: a meeting with the invited speakers and tradi-practitioners from India, China, the Congo, and French Guyana; an exhibition on "Raw drugs, Remedies and Poisons" in cooperation with the Museum of Materia Medica of the Faculty of Pharmacy of the University of Paris; films on "Plants and Traditional Medicine".

Another major event was the foundation of the European Society of Ethnopharmacology on March 23, 1990. This Society is composed of National European associations having a common interest in the study of traditional pharmacopoeias and representing more than 1500 specialists (medical doctors, pharmacologists, botanists, historians of medicine and pharmacy, anthropologists, etc.).

The project was initiated at an international meeting held in Metz on July 1 and 2, 1989, following a suggestion from the French Society of Ethnopharmacology. Officers of several associations attending this meeting considered it appropriate to join efforts and to contribute to the development of ethnopharmacology by creating an European network encompassing the associations interested in the study and improvement of traditional pharmacopoeias - which are considered as very important by the World Health Organization and many countries.

The major goal of the new Society is to promote cooperation within Europe in the field of ethnopharmacology by:

a) facilitating the exchange of information,

b) promoting the harmonization of the research activities of European specialists,

c) organizing or participating in the organization of international scientific meetings,

d) helping to establish and carry out joint research projects,

e) promoting cooperation with developing countries.

The Society will also encourage the creation of national associations or branches in those European countries where specialists interested in ethnopharmacology are not yet organized. The Society will be open to corresponding members (individuals and associations) representing the discipline outside Europe.

The Headquarters of the Society are in Strasbourg, where a permanent secretariat will be established, together with an Information and Documentation Centre. During the constitutive meeting held on March 23, 1990, the Society elected a Council consisting of 18 members belonging to 11 countries. Ekkehard SCHROEDER, chairman of the Arbeitsgemeinschaft Ethnomedizin (Germany) was elected the first chairman of the new Society. The other members of the Council are: L. ANGENOT (Belgium), Ph. ANTOINE (Belgium), P. BABULKA (Hungary), G. BALANSARD (France), N.G. BISSET (U.K.), P. CABALION (France), J.M. CALLEJA-SUAREZ (Spain), J.R. DOS SANTOS (Portugal/France), J. FLEURENTIN (France), M. HEINRICH (Germany), C. KLETTER (Austria), R.P. LABADIE (The Netherlands), G. MAZARS (France), S. PHILIANOS (Greece), A. PRINZ (Austria), S. RAGUSA (Italy), K. SCHNEIDER (Austria).

The European Society of Ethnopharmacology will participate in the organization of the 2nd European Symposium on Ethnopharmacology to be held in Heidelberg, Germany in September 1992, at the same time as the XIth International Conference on Ethnomedicine. At a meeting held on June 6, 1990 in Strasbourg, the following topics were submitted:

- "From traditional uses to pharmacological and clinical protocols : efficacy and evaluation";

- "Foods and medicines : the ethnopharmacological approach";

- "Herbal medicines in Europe : their evolution, current problems and future developments";

- "From the laboratory back to the field : the utilization of ethnopharmacological findings within the framework of health systems";

Questions of administration and communicating between members of the E.S.E., e.g. newsletters, were also discussed. It was also suggested that European workshops should be held at regular intervals.

Finally, much remains to be done in such a vast and new field of research. However, we hope that the present book will stimulate the interest in ethnopharmacology and promote the cooperation between ethnologists, linguists, historians, botanists, pharmacologists and physicians in the study and improvement of traditional pharmacopoeias.

J. FLEURENTIN
Univ. de Metz

G. MAZARS
Univ. de Strasbourg - E.P.H.E

P. CABALION
O.R.S.T.O.M.

REMERCIEMENTS

La Société Française d'Ethnopharmacologie tient à exprimer ses vifs remerciements à tous les organismes qui ont contribué, par leur soutien moral et financier, au succès du Premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Rappelons que ce Colloque s'est déroulé sous le Haut Patronage de plusieurs institutions internationales et nationales: Organisation Mondiale de la Santé (OMS, Genève), Commission des Communautés Européennes (Bruxelles), Ministère de la Recherche et de la Technologie, Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale, Ministère de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports, Ministère de la Culture et de la Communication, Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM), Région Lorraine et Ville de Metz. Ont également apporté leurs concours : l'Université de Metz, l'Institut Européen d'Ecologie, l'Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT), la Société des Etudes Ayurvédiques, l'Association Française pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie (AFERP), la Fondation NEMO.

Nous assurons de notre gratitude, pour leur aide financière, les organismes et laboratoires suivants : Commission des Communautés Européennes, Ville de Metz, Région Lorraine, Département de la Moselle, Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération, Ministère de la Culture et de la Communication, Ministère de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports, Université de Metz, Institut Européen d'Ecologie, Fondation de France, Agence de Coopération Culturelle et Technique, Société des Etudes Ayurvédiques, Coopération Pharmaceutique Française, Laboratoires ARDEVAL, CARVIN, des GRANIONS, LAPHAL, LILLY, LEHNING, PIERRE FABRE, RHONE-POULENC, WELLEDA.

Nous voudrions aussi remercier pour leur aide matérielle : le laboratoire BIOPHYLAND, le laboratoire SOCHIBO, la Poste, le Républicain Lorrain, sans oublier la Banque Populaire de Lorraine, pour sa contribution financière à l'exposition "Drogues, Médicaments, Poisons", P. VALCK et les Conservatoires et Jardins botaniques de Nancy, les espaces verts de la Ville de Metz, l'Association Science Frontières et J.-Y. CASGHA.

Nous ne saurions terminer sans remercier également ceux et celles qui ont contribué à la réussite de la rencontre, tout particulièrement :

Les Membres du Comité Scientifique International: E. ADJANOHOUN (France), T. ADZET (Espagne), O. AKERELE (Suisse), L. ANGENOT (Belgique), N. ARNOLD (Italie), G. BALANSARD (France), H. BECKER (R.F.A.), N.G. BISSET (Royaume-Uni), P. CABALION (France), J.M. CALLEJA-SUAREZ (Espagne), P. DELAVEAU (France), J. DOS SANTOS (France), A. EPELBOIN (France), J. FLEURENTIN (France), C. FRIEDBERG (France), R.P. LABADIE (Pays-Bas), G. MAZARS (France), F. MORTIER (France), M. PARIS (France), J.M. PELT (France), S. PHILIANOS (Grèce), A. PRINZ (Autriche), L. RIVIER (Suisse), A. ROLLAND (France), E. SCHROEDER (R.F.A.), J.J. SERRANO (France), P.U. UNSCHULD (R.F.A.), A. VERAIN (France), C. YOUNOS (France);

Le Comité local d'organisation: Mmes J. JEANMAIRE et A. LEXA-ROBIN, pour les relations publiques, Mmes et Mlles F. KLEIN, C. KERIGNARD, M. SPENA, O. GEORGIN, I. DRUM, L. LEVY, pour le Secrétariat, Mlle M.C. LANHERS, MM. J. FLEURENTIN, M. JOYEUX, A. ROLLAND, F. MORTIER, G. MAZARS, J.M. PELT, R. SOULIMANI, C. YOUNOS, pour la coordination scientifique, ainsi que MM. G. BALANSARD et P. CABALION pour leur aide au Comité local d'organisation;

Les tradi-praticiens qui ont répondu à l'invitation des organisateurs: Vaidya Bhagwan DASH (New Delhi, Inde), Jean-Baptiste MABIALA (Brazzaville, Congo), Louis TOPO (Guyane Française), RUI-CHAO LIN (Pékin, Chine).

Enfin pour l'aide apportée dans la réalisation même de cet ouvrage, nous adressons nos remerciements très sincères aux Editions de l'ORSTOM et à tous ceux, membres ou non de la Société Française d'Ethnopharmacologie, qui ont consacré beaucoup de temps à la mise en forme et à la relecture des actes du Colloque, et plus particulièrement, Mme B. LEJOSNE, MM. J.C. LEJOSNE, C. YOUNOS (Université de Metz), P. CABALION (ORSTOM) et la sympathique équipe qui a entouré le Secrétariat de la Société Française d'Ethnopharmacologie à Metz.

ALLOCUTIONS D'OUVERTURE

CROS J.

Ministère de la Recherche et de la Technologie, Département de Biologie, Médecine & Santé,
1, rue Descartes, 75231 PARIS Cédex 05 (France)

Monsieur le Maire,
Messieurs les Présidents,
Mes chers Collègues
Mesdames, Messieurs,

Monsieur Hubert CURIEN, Ministre de la Recherche et de la Technologie, m'a chargé de vous transmettre ses voeux les plus chaleureux pour la réussite du ler Colloque Européen d'Ethnopharmacologie.

Attentif à tous les nouveaux champs de recherche, désireux de rapprocher les disciplines du savoir en faisant tomber quelques murs obsolètes et déjà fortement fissurés, Monsieur CURIEN a le souci constant de réunir les recherches fondamentales et appliquées dans un terrain commun où chercheurs et ingénieurs mènent côte à côte un seul combat au service de la science et de l'économie.

Mais le partage du savoir n'est pas seulement une affaire nationale ou européenne. Permettre aux pays en voie de développement un meilleur accès à la culture scientifique, les aider à prendre leur part des progrès technologiques pour assurer un développement plus harmonieux de l'ensemble de l'humanité, est devenu une nécessité.

Votre jeune société, Monsieur le Président FLEURENTIN, répond à ses défis par les objectifs qu'elle s'est fixée. En effet, l'ethnopharmacologie, qui se veut à l'interface des sciences pharmacologiques et des sciences humaines, a pour objet de recenser plantes médicinales et produits naturels utilisés dans les pharmacopées traditionnelles et de comprendre les pratiques vernaculaires relatives à la santé et à la maladie. Mais, votre société se veut également mécanistique avec comme objectif l'évaluation rigoureuse de l'activité des produits d'usage traditionnel.

Ainsi, l'ethnopharmacologie devrait contribuer, souhaitez-vous, à l'avènement de solutions alternatives aux problèmes sanitaires des pays les plus économiquement démunis.

Il est logique que METZ accueille aujourd'hui tous les représentants européens de l'ethnopharmacologie, compte-tenu du rôle important que joue l'Institut Européen d'Ecologie dont je suis heureux de saluer, le président, Monsieur le Professeur J.M. PELT.

Maintenant, permettez-moi, chers collègues, de m'adresser à vous en tant que pharmacologue soucieux, comme vous l'êtes, du dynamisme de la recherche dans notre domaine, seul garant de la réussite en matière d'innovation médicamenteuse.

La qualité des travaux que vous effectuez doit être reconnue par toute la communauté scientifique et ne faire l'objet d'aucune suspicion. Votre tâche, "notre tâche est de dépouiller les faits de toutes les interprétations mystérieuses, pour n'admettre que ce que l'expérience nous prouvera directement". Ainsi s'exprimait Claude BERNARD, en 1864, dans l'une de ses études sur quelques poisons américains. "Il n 'y a de biologie que quantitative" se plaît encore à dire aujourd'hui un de nos illustres contemporains.

Ainsi, par exemple, il ne doit pas être question d'adapter des modèles pharmacologiques ou toxicologiques en fonction de l'origine du produit (à tester), mais il faut les sélectionner en fonction de

leur fiabilité, de leur reproductibilité et surtout de leur prédictibilité clinique. Vous aborderez d'ailleurs ce sujet au cours de vos travaux et je serai très heureux d'en connaître les conclusions.

Un autre aspect d'ordre législatif européen fera également partie de nos discussions. L'Europe, en effet, s'édifie; il faut être aux avant-gardes pour tisser la trame porteuse de cette construction. Le développement de médicaments à base de plantes peut être une pierre à l'édifice de l'économie européenne. Cette économie, notre économie, ne peut se développer que par l'augmentation de nos capacités de recherche et de développement.

En favorisant la valorisation de la recherche et les rapprochements laboratoires-entreprises, le Ministère de la Recherche et de la Technologie entend jouer pleinement son rôle de coordination et d'impulsion.

Au sein du département "Biologie, Médecine et Santé", l'action qui est menée dans le domaine du médicament rejoint vos préoccupations: découvrir de nouvelles molécules, de nouveaux médicaments actifs.

L'approche réductionniste de la biologie moléculaire et des technologies qui s'y rattachent est irréversible comme source de médicaments très spécifiques pour une pathologie bien définie.

Mais je suis également conscient que les richesses encore largement inexplorées de notre planète en matière de plantes médicinales, associées aux connaissances ancestrales des cultures vernaculaires, peuvent être pour longtemps encore, une autre source de molécules bioactives.

Sans doute, la race est-elle éteinte de ces colporteurs qui, au siècle dernier, allaient de ferme en ferme vendre des almanachs imbattables sur les vertus du cresson de fontaine, de l'héliotrope, de la vierge-du-porteur ou de la mélisse serpentine. On ne peut nier pour autant l'existence et même l'efficacité d'une phytothérapie qui est loin d'avoir livré tous ses secrets. Mais combien d'abus et de charlatanisme menacent la santé publique; ces abus naissent souvent de l'obstination des médicastres à confondre thérapeute et thaumaturge, à faire croire que l'oignon guérit l'angine de poitrine, que la sauge guérit les nausées ou que les jaunes d'oeufs frais mêlés à du gros sel chassent la folie.

A vous ethnopharmacologues, à nous pharmacologues de démontrer l'activité de bien des plantes encore inconnues de notre civilisation.

Peut-être ainsi *"Trouvera-t-on qu'on n'a rien perdu au merveilleux de ces histoires naturelles et que les vérités scientifiques"* toujours selon Claude BERNARD, *"quand nous pouvons les entrevoir ne sont pas moins merveilleuses que les créations romanesques de notre imagination"*.

Mesdames, Messieurs, voici quelques réflexions personnelles qui m'amènent à être très attentif à vos travaux et à vous souhaiter trois jours fructueux et pleins de succès.

DURAND D.

Président de l'Université de Metz, Ile du Saulcy, 57012 METZ (France)

Mesdames et Messieurs,

Le Président de l'Université de Metz est heureux de vous accueillir pour ce premier colloque européen d'ethnopharmacologie.

Je voudrais simplement vous présenter notre université qui est très jeune. Très jeune, parce qu'elle a moins d'un quart de siècle d'existence. Mais cette université a montré très vite son intérêt pour tous les problèmes qui touchent à l'environnement et ceci grâce à l'impulsion du Professeur Jean-Marie Pelt qui, il y a vingt ans, était un pionnier en la matière. Le Professeur Jean-Marie Pelt qui sait si bien nous enchanter lorsqu'il décrit la vie des plantes dans des émissions télévisées célèbres dans le monde entier.

C'est aussi à Metz que s'est créé l'Institut Européen d'Ecologie, institut privé, qui accueille les laboratoires de l'Université de Metz dans le domaine de l'environnement.

La situation particulière de Metz au carrefour des différentes civilisations qui ont fait l'Europe lui confère une vocation européenne et l'exemple de ce congrès aujourd'hui est typique.

L'Université de Metz est en plein essor, elle vient de passer le cap des 10.000 étudiants et elle progresse à un rythme de 10 % l'an. 10.000 étudiants c'est encore un cadre humain, mais 10 % d'augmentation par an ce n'est pas toujours facile à gérer.

L'Université de Metz est une université pluridisciplinaire, où presque tous les secteurs sont représentés à l'exception de la médecine et de la psychologie. On y trouve le droit, l'économie, la gestion, les lettres, les langues, les sciences humaines, les sciences exactes, les sciences naturelles, la formation technologique et professionnelle. L'Université de Metz, c'est actuellement 350 enseignants environ, 600 chercheurs, 30 laboratoires, qui développent des compétences dans de nombreux domaines: l'environnement et l'écologie, aussi la mécanique en plein accord avec les spécificités de la Lorraine, les matériaux, les télécommunications, les sciences humaines de la communication, les langues, la gestion, le commerce.

L'Université de Metz développe enfin un partenariat avec son environnement, notamment les pays riverains de la Lorraine. La Lorraine est la seule région française qui a trois pays voisins sur ses frontières: la République Fédérale d'Allemagne avec la Sarre, le Luxembourg, la Belgique.

L'Université de Metz a développé un certain nombre de diplômes communs et Metz est au centre d'une province d'Europe que l'on appelle chez nous le Sar-Lor-Lux. Elle entend jouer un rôle dans le développement culturel, économique, social et humain de cette région.

Je n'en dirai pas plus. Je vous souhaite un bon séjour dans notre cité. Je vous souhaite un séjour fructueux en cette période printanière où la nature refleurit.

Bon Travail !

L'ETHNOPHARMACOLOGIE A L'AUBE DU TROISIEME MILLENAIRE

PELT J.M.

Institut Européen d'Ecologie et Université de Metz, 1 rue des Récollets, 57000 METZ (France)

Si le terme d'ethnopharmacologie est d'usage récent, le concept qu'il recouvre est aussi ancien que l'homme lui-même qui, depuis toujours et dans toutes les ethnies, se soigne par des drogues issues de la nature. Ethnie et drogue: on retrouve les deux racines qui fondent en grec le terme d'ethnopharmacologie. En revanche, l'approche et la connaissance de ce patrimoine thérapeutique mondial, et plus particulièrement des pharmacopées traditionnelles, par la science contemporaine n'en est encore qu'à ses premiers balbutiements. Et pourtant la rapide érosion écologique de la planète l'a contraint à agir vite et sur tous les fronts pour capitaliser le patrimoine universel du savoir traditionnel dans les mémoires des bibliothèques et des ordinateurs avant qu'il n'échappe à la mémoire des hommes. Dans le monde entier en effet, les détenteurs du savoir populaire disparaissent en même temps que les connaissances qu'ils détiennent et que les plantes qu'ils utilisent. Si 80 % des habitants de la planète se soignent encore plus ou moins complètement par les plantes, faute de pouvoir accéder à la médecine moderne, la banalisation et la standardisation généralisées des cultures dévalorisent peu à peu le patrimoine culturel propre à chaque ethnie. Ce qui n'est pas le moindre des maux que la civilisation planétaire d'essence européenne afflige à tous les peuples du monde ! Et tandis que le "savoir des anciens" s'éloigne de nous, les plantes auxquelles ils se réfèrent subissent une érosion parallèle puisque l'on estime à 65 000 le nombre de ces espèces de plantes à fleurs aujourd'hui menacées de disparition à brève échéance de par le monde. Quand on sait que 15 % et plus peut-être des 300 000 plantes à fleurs connues ont un emploi thérapeutique traditionnel, on apprécie l'ampleur des amputations que cause la perte de la diversité génétique du monde végétal et plus particulièrement des flores tropicales, les plus riches en plantes actives; à quoi s'ajoute enfin un manque d'intérêt fréquent des grands organismes de recherche pour les enquêtes de terrain et l'étude des organismes et populations végétales ou animales. De sorte qu'en France au moins, reléguées par la promotion de la biologie moléculaire et des biotechnologies à une position marginale dans la communauté scientifique, botanistes et ethnobotanistes ne cessent de voir leurs rangs s'amenuiser, au moment même où la tâche qu'ils ont à entreprendre exigerait des moyens sans commune mesure avec ceux qui leur sont octroyés..... Recul des savoirs traditionnels, perte de la diversité génétique par extinction d'espèces nombreuses, déficit sans cesse accru de spécialistes compétents, tel est le triste bilan qu'il convient de dresser avec le ferme espoir toutefois que l'Ethnopharmacologie suscitera des vocations nouvelles qui contribueront dans la mouvance de l'écologie, "courant porteur", à inverser la tendance. Mais il est nécessaire de situer d'emblée cette discipline nouvelle dans le contexte intellectuel de notre temps, de la positionner dans l'environnement culturel et scientifique contemporain.

Pendant des siècles et jusqu'à la Renaissance, l'Ethnopharmacologie coïncidait avec la pharmacopée grecque enrichie par les apports arabes et persans, eux-mêmes pénétrés par osmose de plusieurs drogues venant des pharmacopées de l'Inde. Mais c'est à la Renaissance, avec la promotion de la navigation au long cours et de la découverte des terres lointaines, que ce patrimoine s'enrichit de façon significative. En Amérique Latine par exemple, conquistadors et missionnaires entrent en contact avec des civilisations jusqu'alors inconnues: grâce à eux de nombreuses drogues pénétrèrent en Europe comme le tabac, les curares -que les conquistadors découvrirent à leurs dépens- puis les quinquinas, le boldo, la coca, les ipecas et, plus tardivement, le jaborandi, pour ne signaler que les plus importantes et dans l'ordre chronologique de leur intégration aux thérapeutiques occidentales. Toutes ces drogues possèdent des alcaloïdes, donc des effets physiologiques remarquables. Elles vinrent renforcer un arsenal thérapeutique encore modeste à l'époque; la médecine occidentale connaissait déjà, et de fort longue date, l'opium et le

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

chanvre indien car on savait soulager la douleur bien avant de savoir guérir les maladies qui l'occasionnent. L'opium était en ce temps-là la drogue dure de la pharmacopée occidentale, au même titre que le colchique et l'aconit, utilisées il est vrai avec beaucoup de circonspection en raison de la sévérité de leurs effets. En revanche, nos pharmacopées ne comptaient alors aucun cardiotonique, si ce n'est la scille utilisée dans l'hydropisie, ancienne dénomination des atteintes cardiaques avec oedèmes des membres inférieurs. Souvenons-nous encore qu'à l'époque aucune Solanacée n'était utilisée en thérapeutique, leur usage étant réservé aux pratiques très confidentielles de la sorcellerie. L'ergot de seigle n'était pas davantage repéré comme étant le responsable de ces fameuses épidémies de "mal des ardents" et du "feu de Saint-Antoine". Dans ce contexte les apports exogènes latino-américains ont représenté une introduction importante de drogues majeures -drogues à alcaloïdes, drogues héroïques, drogues dures- qui ont résisté jusqu'ici à la concurrence des molécules de synthèse qui souvent d'ailleurs en sont les descendantes. Ainsi en est-il des grandes familles pharmacologiques telles que les antipaludiques de synthèse ou les anesthésiques locaux dérivant de la cocaïne.

Pour en rester à l'exemple des apports latino-américains, on notera que d'autres drogues présentes sur ce continent ne nous ont pas atteints, et si des recherches récentes en ethnopharmacologie ont pu nous les révéler, elles n'ont pas pour autant intégré les thérapeutiques modernes. Tel est le cas des nombreux anticonceptionnels utilisés par les Indiens d'Amazonie et dont, semble-t-il, les conquistadors ou les religieux de l'époque se sont désintéressés. Il est vrai que l'Occident pratiquait -inconsciemment à l'époque- une méthode de régulation des naissances infiniment plus cruelle: la mortalité infantile par sélection naturelle se donnant libre cours, les familles nombreuses à l'époque voyaient rapidement se restreindre le nombre des survivants, tandis que bien des mères mouraient en couches, comme celle de Thérèse d'Avila décédée à la naissance de son onzième enfant.

Les Espagnols ne ramenèrent pas davantage d'hallucinogènes, pourtant repérés sur place mais considérés comme des drogues diaboliques. On ne vit donc ni le peyotl, ni les psilocybes, ni la riche panoplie des hallucinogènes sud-américains atteindre l'Europe. C'est au contraire une stratégie inverse qui fut adoptée à leur égard, visant à les faire disparaître des pratiques des ethnies qui en usaient. Cette méthode s'avéra relativement efficace puisque les psilocybes ne furent redécouverts qu'il y a à peine un demi siècle et n'ont toujours pas trouvé, à l'instar des autres drogues hallucinogènes, le moindre usage probant en thérapeutique.

Bref, lors des conquêtes et au hasard des découvertes l'on adopte ce qui soulage ou guérit d'effectives maladies, tels le quinquina, l'ipéca ou la coca, et l'on élimine ce qui fait peur, comme les hallucinogènes, ou ce qui n'entre pas dans les concepts culturels et spirituels de l'Occident de l'époque qui vit sous la règle du "croissez et multipliez-vous...", comme les anticonceptionnels. Quant à la sélection naturelle, elle fait aussi son oeuvre sur les drogues et élimine spontanément des plantes dépourvues d'effets majeurs comme le baume de Copahu ou la salsepareille.

Un phénomène analogue se passe en Afrique qui fournit également des drogues majeures, comme les strophantus, l'ouabaio, la cola, le yohimbe, drogues dures également par leurs hétérosides ou leurs alcaloïdes majeurs.

Ainsi s'intègrent à la thérapeutique moderne de l'Occident de nombreuses drogues nouvelles venues des quatre coins du monde, généralement à effet pharmacologique marqué. Mais l'on s'aperçoit vite que de la dose utile à la dose toxique il n'y a souvent qu'un pas et que le mode d'administration doit également être approprié. On se souvient des déboires causés par l'utilisation thérapeutique du tabac en lavement, alors que ce mode d'emploi ne figurait pas dans les pratiques des Indiens d'Amérique Centrale: d'où une rapide désaffection pour cette drogue qui n'a guère relevé d'ailleurs sa réputation dans ses usages actuels, tout aussi contestables.

Mais lorsque débute avec le 19ème siècle naissant l'âge d'or de la science, chacune de ces drogues commence à livrer ses secrets, c'est-à-dire ses principes actifs. Il devient alors possible d'évaluer quantitativement leur composition chimique et leurs effets, d'où des utilisations plus aisées à risques réduits.

Jusque-là ce furent essentiellement des missionnaires cultivés et curieux des civilisations autres que les nôtres, souvent des Jésuites, qui effectuaient les premiers repérages, voire même introduisaient les drogues en Occident comme ce fut le cas pour le quinquina. Quelques médecins et explorateurs s'illustrèrent également, mais d'ethnologues point encore..... Les découvertes s'effectuent au hasard des observations, mais il n'existe aucune prospection systématique; peut-être simplement parce qu'il ne vient pas à l'esprit l'idée que des ethnies étrangères à l'Occident européen puissent détenir un savoir authentique. Malgré la preuve du contraire dont attestent tous les apports cités, il était inconcevable que "les sauvages" puissent être vraiment "meilleurs que nous" !

Avec le 20ème siècle, la démarche s'inverse; anthropologues et ethnologues réhabilitent les sociétés traditionnelles et insistent sur leur potentiel, leurs valeurs et leurs richesses. Richesses décrites et inventoriées non dans le but de leur exploitation par l'Occident, mais dans le seul souci de connaissance et de respect des autres peuples. Une sensibilité qui, certes, n'est pas toujours partagée par tous ceux qui entendent bien exploiter économiquement et au plus vite les biens et les ressources ainsi mis à jour. D'où, au sein même de l'ethnopharmacologie, ces confrontations parfois sévères entre ethnologues vivant sur le terrain et pharmacologues liés aux grandes industries pharmaceutiques ou chimiques. Le travail des uns et des autres aboutit cependant à dresser des inventaires et des répertoires des pharmacopées de chaque culture, de chaque ethnie et l'on constate qu'émergent alors de très nombreuses plantes dont les extraits, et plus tard les principes si on parvient à les isoler dans des "soupes" souvent très complexes, vont devenir des médicaments sans pour autant livrer toujours toutes les molécules. Tel fut le cas du *Centella asiatica*, du *Pygeum africanum*, du *Ginkgo biloba* pour ne citer que les exemples les plus connus. Tel sera le cas peut-être demain des armoises chinoises expérimentées dans la lutte contre le paludisme partout renaissant.....

Mais ces plantes sont souvent fort différentes de celles qui apparurent plus tôt dont la composition comprenait toujours quelque alcaloïde ou hétéroside majeur. Celles-ci sont plutôt des "plantes douces" qui vont devoir se confronter aux médicaments souvent très durs, produits de synthèse totale dominant massivement les pharmacopées contemporaines. Et cette confrontation est au coeur même de l'ethnopharmacologie. Si l'on voit fort bien comment intégrer un nouvel anti-cancéreux ou une plante anti-sida, il est plus difficile d'intégrer une plante douce dans des conditions économiques crédibles (remboursement par le Sécurité Sociale) dans l'arsenal déjà très riche produit par l'industrie du médicament. Aussi la polémique est-elle vive entre les tenants de la molécule et ceux qui pensent que celle-ci ne doit pas nécessairement exclure les totums ou les extraits de plantes, même si ceux-ci n'ont pas toujours une efficacité comparable à doses égales; ce qui doit être accepté comme une évidence en raison de la dilution des principes au sein de la matière vivante végétale. Tel est l'un des grands défis que l'ethnopharmacologie se doit d'affronter. Largement respectée lorsqu'elle conduit à des molécules héroïques, voire à des extraits aux effets puissants et incontestables, elle est au contraire vigoureusement contestée lorsqu'elle propose souvent en gélules, de nombreuses plantes sous forme d'extraits aux effets parfois contestables.

Il est donc urgent que l'ethnopharmacologie, et plus généralement la médecine par les plantes, se positionnent par rapport à la thérapeutique contemporaine; ce qui l'amène à plusieurs objections.

La première concerne la notion de totum, beaucoup moins facilement acceptée par les administrations et les gestionnaires de la santé que la molécule chimiquement définie. En effet depuis un siècle et demi tout le mouvement de la recherche va de la plante à la molécule; à l'inverse les extraits, les teintures et

tous les galéniques n'ont cessé de reculer. Ils ont subi en France par le décret de juillet 1989 visant à ne plus rembourser les préparations magistrales à base de plantes, un coup sévère dont on mesure mal l'impact psychologique et les retombées négatives sur l'ensemble de la filière des plantes médicinales et des médicaments végétaux. De plus, ce texte dévalue fâcheusement l'acte pharmaceutique en le vidant littéralement de son contenu, car que devient un pharmacien dès lors qu'il ne lui appartient plus de réaliser des préparations magistrales ?

Rares sont jusqu'à ce jour les travaux mettant en évidence le mode d'action synergique des principes souvent mineurs isolés d'un totum. Rappelons à cet égard les travaux sur l'artichaut et, plus récemment, sur l'ail. Les extraits de ces deux plantes furent finalement décortiqués et mirent en évidence les étonnantes synergies et les phénomènes de potentialisation résultant de la coexistence de plusieurs molécules, selon un modèle que l'on pourrait comparer aux écosystèmes résultant des interactions entre diverses espèces vivantes. L'expérience nous a appris que nombreuses sont les plantes de ce type, actives par la totalité ou par un grand nombre de leurs principes et qui ne livreront jamais un principe isolé doté de la même activité. Car certains principes ne manifestent aucune activité en eux-mêmes, mais seulement en participant à des synergies complexes avec d'autres molécules. D'autres possèdent une activité propre, souvent très différente de celle de totum: ils pourront néanmoins être isolés, voire valorisés en fonction de cette activité pouvant à terme justifier une utilisation en tant que principe actif, en ayant éventuellement subi des modifications moléculaires par hémisynthèse.

Aussi, poser le problème en terme de dualité "molécule ou totum" serait une fâcheuse erreur; il convient ici d'être pragmatique et de raisonner au cas par cas, puisque chaque plante est une entité propre illustrant l'extraordinaire diversité du monde vivant. D'où l'impossibilité des extrapolations systématiques et la vanité de règles de conduite et d'utilisation qui prétendraient être également valables pour toutes les plantes ! Au moment où le screening des médicaments chimiques ne produit qu'une molécule médicamenteuse sur 20.000 molécules testées -rendement très modeste-, il est indispensable de laisser ouverte la banque de l'ethnopharmacologie qui, avec ses 300.000 phanérogames, ses champignons et ses algues, demeure le plus grand réservoir de matières premières médicamenteuses potentielles du monde. Qui pourrait dire aujourd'hui le nombre de molécules que nous fourniront encore les plantes ? Et qui, par drug design, donneront naissance à de nombreuses molécules filles à partir d'une molécule mère, comme le firent jadis la quinine et la cocaïne ? Par ce biais l'ethnopharmacologie enrichira notre potentiel de molécules, dans lequel les pharmacologues iront puiser les futurs médicaments. Combien d'extraits manifesteront des effets positifs et seront introduits sur le marché avec des autorisations lourdes ou légères, selon les opportunités, enrichissant ainsi la phytothérapie de nouveaux médicaments? En abordant une plante nouvelle, il importe donc de rester pragmatique et de mener la recherche sans une idée préconçue du résultat; sera-ce un totum, sera-ce une molécule ou plusieurs molécules, ou ne sera-ce rien du tout ? Pour le savoir, il convient d'avancer sur les deux lignes afin de cerner au plus près l'effet thérapeutique et ce qui le produit. D'où un affinement des techniques pharmacologiques nécessaires à une très précise appréhension des effets. Car l'ethnopharmacologie se doit de faire la part égale à la recherche sur le terrain et à l'expérimentation en laboratoire visant à valider les réputations traditionnelles recueillies.

Mais, dira-t-on, ces médicaments ne pourront jamais se positionner en rivaux d'une "molécule dure" ! C'est ici qu'une deuxième remarque s'impose. Les populations des pays développés sont de plus en plus surmédicalisées: antibiotiques, corticoïdes, tranquillisants sont le lot commun des prescriptions courantes; à cette surcharge médicamenteuse s'ajoute la charge chimique globale des environnements (de l'air, de l'eau, du sol, de l'alimentation), l'ensemble contribuant à cette perte de rusticité et de résistance si évidentes dans le monde moderne, quand elle n'induit pas des maladies iatrogènes ou les effets pervers de la chimie diffuse ou, pire encore, quand elle ne favorise pas le déclenchement de maladies plus graves comme le cancer. En diminuant la résistance spontanée de l'organisme, en atténuant ses moyens de défense et ses ressources en minant le terrain, la médecine moderne ne finit-elle pas par aboutir à des résultats inverses de ce qu'elle escompte ?

Il est difficile dans ce contexte d'intégrer les concepts des médecines et des pharmacopées traditionnelles où la résistance et le renforcement du terrain sont toujours essentiels dans les stratégies thérapeutiques, où le facteur temps est considéré comme un allié, où l'on considère que la nature doit faire son travail, où enfin on ne recourt au guérisseur que lorsqu'il apparaît que ce travail ne se fait pas spontanément dans le bon sens. Celui-ci est alors sensé faire un miracle, peut-être par ses plantes, mais sans doute aussi par son verbe. Bref, des stratégies thérapeutiques à caractère non technique se développent dans le cadre de valeurs et de traditions qui ne sont plus les nôtres et qui par là-même nous déroutent et s'intègrent difficilement dans la stricte rationalité cartésienne ambiante.

Car si les sociétés occidentales orientées vers le progrès scientifique et le développement fonctionnent essentiellement avec la logique analytique du cerveau gauche, les sociétés traditionnelles laissent une place beaucoup plus large à l'expression et aux valeurs du cerveau droit, siège des intuitions, des images mentales, des "révélations" et des pouvoirs. Sans doute ne dira-t-on jamais assez qu'en médecine traditionnelle, ce n'est pas seulement la plante qui guérit mais aussi celui qui la prescrit et qui détient grâce à elle des pouvoirs et des savoirs qui échapperont à jamais à notre rationalité. Le spirituel se substituant ici au rationnel, c'est à une trilogie plante-guérisseur et mode de relation entre l'une et l'autre qu'il convient de se référer, en prenant soin de ne point trop hâtivement procéder au réductionnisme en vigueur qui retient la plante en oubliant le tradipraticien, et ses pratiques.

Mais les valeurs du cerveau droit sont, hélas, méprisées et laminées par les sociétés dites "de progrès". Et pourtant, qui sait si ces pratiques qui nous sont aujourd'hui si étrangères ne confèrent point quelque valeur héroïque à des plantes qui à nos yeux ne le sont pas ! Et pourtant ce sont ces valeurs-là qui font aujourd'hui le succès des médecines douces et qui, en réalité, ne le sont pas toujours- dans nos sociétés où la santé est devenue une industrie lourde et coûteuse.

Mais une autre remarque s'impose encore: s'il y a compétition entre une molécule et un extrait, ce dernier présentant des effets "insuffisants", n'est-ce pas parce que nous sommes déjà si chargés chimiquement que les médicaments plus doux manquent de prise ? Il semble urgent de redresser la barre, de reconnaître l'originalité unique de chaque personne, donc de chaque terrain, ce que font généralement les guérisseurs, bien différents en cela de cette "médecine de clone" si souvent pratiquée de nos jours !

Mais ici encore il est impossible de systématiser: chaque tradition, chaque culture a ses valeurs propres. On insistera donc plus ou moins sur tel ou tel aspect d'une réalité et d'une vérité que nul ne saurait prétendre englober totalement. Aussi la médecine occidentale n'a-t-elle pas à s'opposer aux médecines traditionnelles: bien au contraire, c'est de l'équilibre entre celle-ci et les autres que devrait dans le futur s'inspirer la prospective des stratégies en matière de santé publique. 80 % de la population mondiale se soigne aujourd'hui en faisant appel aux ressources des flores et des pharmacopées locales. C'est ce savoir qu'il faut inventorier et valider par des expérimentations pharmacologiques en laboratoires, représentant l'autre versant de l'ethnopharmacologie. Elles permettront d'éliminer les traditions fautives et au contraire de repérer les plantes les plus actives ou les mieux adaptées aux pathologies locales. Car les médecines traditionnelles ne doivent pas seulement prétendre alimenter le thésaurus de la pharmacopée internationale moderne; elles doivent avant tout être utilisées dans les meilleures conditions de validité et d'efficacité dans leur pays d'origine; ce qui suppose une autre optique du développement plus pragmatique qu'idéologique et surtout une autre éthique du développement, plus apte à épouser les réalités du terrain, parfois appelé "développement alternatif", "écodéveloppement" ou "développement durable". Un type de développement qui contiendra puis, espérons-le, brisera la progression tentaculaire de la civilisation planétaire bâtardisée et standardisée, aboutissant in fine à des ethnocides, voire des génocides généralisés issus des prodigieuses performances technologiques de cerveaux prométhéens, tout épris de leur propre autosatisfaction ! Cette civilisation qui se développe au mépris de toutes les lois de l'écologie et de la vie ne peut qu'aboutir à une impasse, comme on le voit déjà avec les innombrables inadaptés et laissés pour compte du progrès.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

La biologie enseigne que les grandes nouveautés repartent des racines des phylae; ainsi en fut-il pour chaque nouvelle poussée évolutive s'alimentant de la sève contenue dans les souches archaïques et s'exprimant en multiples et diverses formes par le jeu des radiations évolutives. De même, toutes les civilisations sont issues de peuples anciens et l'on sait que leur évolution ne fut jamais linéaire. L'heure vient, à l'aube du troisième millénaire, où doit naître et va naître sans doute, à partir de la sensibilité et de l'éthique écologiques, un nouveau monde. Nul doute que l'ethnopharmacologie s'inscrira avec d'autres disciplines dans les grands axes scientifiques qui contribueront à en définir les contours.

L'ETHNOPHARMACOLOGIE : UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE

DOS SANTOS J.R.[1], FLEURENTIN J.[2]

1. Fondation NEMO, 30460 LASALLE (France)
2. Société Française d'Ethnopharmacologie & Laboratoire de Pharmacognosie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

A. Le domaine de l'ethnopharmacologie

A l'origine de l'intérêt considérable dont a bénéficié ces dernières années l'ethnopharmacologie, se trouvent trois faits majeurs :

- La fréquente pertinence des indications thérapeutiques de remèdes vernaculaires qui a frappé les scientifiques occidentaux, médecins, pharmacologues, ethnologues.
- Une conséquence technologique et économique de la première constatation: comment trouver de nouvelles substances naturelles intéressantes dans un milieu naturel dont on sait que, pour les seuls végétaux, il contient plusieurs dizaines de milliers d'espèces, dont chacune peut produire plusieurs dizaines, voire centaines, de molécules différentes ? Comment décider du choix des espèces à étudier, sachant combien de telles recherches sont coûteuses ? A ces questions, l'ethnopharmacologie apporte une réponse originale, en amont de la mise au point de nouveaux produits. Voilà la démarche dont la productivité est aujourd'hui de plus en plus largement reconnue.
- La prise de conscience, au niveau mondial, à la fois de l'*ampleur des problèmes sanitaires demeurés sans solution*, et même de leur constante aggravation, dès que l'on sort du domaine restreint des seuls pays développés. Partout, l'espoir de faire partager aux peuples les plus pauvres les avancées considérables de la médecine technologique occidentale, a été déçu.

La prise en compte de chacun de ces ensembles de faits, qui ouvrent sur autant de problèmes non résolus, ne s'est pas faite de façon unitaire, ni immédiate. La mise en relation des problèmes émergeant de ces différents domaines, pour tenter de leur donner une formulation unifiée susceptible de conduire vers des solutions qui tiennent compte d'un contexte si complexe, a exigé une maturation qui s'est poursuivie sur plusieurs décennies, avant que s'amorce sa formalisation au sein d'une nouvelle discipline: l'ethnopharmacologie.

L'ethnopharmacologie peut ainsi intervenir à deux niveaux différents, et y apporter des contributions originales: dans le domaine de la connaissance elle associe de façon nouvelle les compétences propres à diverses disciplines jusque-là fort éloignées les unes des autres, d'une part, et ouvre la voie à *l'échange entre ordres différents de savoir* (scientifiques et non-scientifiques), d'autre part ; dans le domaine de l'action, elle peut contribuer à l'avènement de solutions alternatives aux problèmes sanitaires des pays les plus démunis du point de vue de l'économie mondiale.

Ce sont ces facteurs, leurs conséquences, et la contribution qu'apporte l'ethnopharmacologie, qui nous concerneront ci-dessous.

Le choix qui a été le nôtre en introduisant ce volume - un des tout premiers en son genre - consacré en entier à l'ethnopharmacologie, où sont mises en avant les préoccupations méthodologiques, a consisté à proposer une vue de synthèse sur la constitution de la discipline, de façon à permettre la poursuite d'une réflexion sur *l'état actuel* des travaux, et sur ce qu'on appellera le *programme* de cette jeune science. En effet, il n'y a pas de discipline scientifique s'il n'y pas de *programme*. Celui-ci doit bien entendu être

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

compris dans son sens le plus large : *c'est l'ensemble des problèmes dont les praticiens de la discipline s'accordent à dire qu'ils constituent, à un moment donné, les fronts décisifs sur lesquels doivent porter les efforts.*

Notre démarche ici consistera à situer tout d'abord l'ethnopharmacologie dans son contexte scientifique, à travers l'examen de sa définition. On considérera ensuite l'ethnopharmacologie dans son état actuel et dans son ouverture vers l'avenir, on passera en revue les solutions qu'elle propose pour *la mise en relation* des divers niveaux de recherche qui interviennent (terrain, laboratoire, applications), ses objectifs, ses méthodes. Pour ce qui est des résultats, on se référera à l'ensemble des communications présentées dans ce volume.

A.1. Autour d'une définition : qu'est ce que l'Ethnopharmacologie ?

Les premières tentatives pour définir l'ethnopharmacologie, en tant que discipline autonome, datent du début des années 80, et ce fait exprime la situation quelque peu paradoxale qui préside à sa consécration publique. A considérer, en effet, l'une de ces définitions, on s'aperçoit que l'acte de "baptême" de l'ethnopharmacologie ne coïncide pas, loin s'en faut, avec l'inauguration du type de travaux correspondant à la nouvelle définition.

L'ethnopharmacologie, lit-on, consiste en *"l'exploration interdisciplinaire des agents biologiquement actifs traditionnellement employés ou observés par l'homme"* (1).

Malgré son apparente simplicité, cette définition soulève plus de questions qu'elle n'est en mesure d'en résoudre. Elle n'est donnée ici qu'à titre illustratif, car, à travers l'examen des difficultés qu'elle recèle, on peut identifier les obstacles que nous devrons franchir un à un, pour situer correctement la place, le rôle, et les objectifs de l'ethnopharmacologie.

Qu'est-ce, tout d'abord, qu'un "agent" ? Est-ce un *mélange* de plantes, une *plante* entière, ou l'une de ses parties, une préparation spéciale, un "principe actif", une molécule ? Mais, s'il s'agit de considérer tout ce qui *peut agir* sur le niveau biologique, la manipulation des corps ou encore une prière, qui peuvent avoir des effets biologiques réels, sont-ils aussi des "agents" ? Et si l'ethnopharmacologie n'étudiait que les "agents" qui *sont* "biologiquement actifs", comment ferait-on pour les déterminer à l'avance ? Etablir si oui ou non des "agents" possèdent ce que l'on appelle une "activité" est, à l'évidence, l'une des tâches majeures de la recherche ethnopharmacologique, et l'un de ses préalables absolus.

Clair seulement en apparence est aussi l'emploi du terme "traditionnel": qu'apporte-t-il dans cette définition ? que "l'emploi ou l'observation" doivent être *anciens* ? Ou qu'ils se réfèrent aux cultures autrefois dites "traditionnelles", parce qu'on ne savait y voir que stagnation et transmission à l'identique, en dehors de ce qui caractériserait les cultures "non traditionnelles" - la nôtre et elle seule - c'est à dire invention, recherche, transformation des savoirs ?

De surcroît, cette définition met ainsi l'accent sur les "agents" et non sur l'*étude des usages* dont font l'objet ces "agents", là où il est clair que c'est *l'usage* qui guide. En effet si *Ethno*-Pharmacologie il y a (PRINZ, ce volume), au delà de la Pharmacologie tout court, c'est bien parce que la recherche se fait, non pas sur l'ensemble des matières disponibles dans le monde naturel, mais sur celles qui font l'objet d'usages *vernaculaires*[1], et en considérant ces derniers comme des éléments essentiels pour la recherche des "activités", ou, plus largement, des *propriétés* de ces matières.

---

1 Nous utiliserons ici, de préférence, le terme plus exact de ***vernaculaire*** pour désigner tous les usages qui ont lieu en dehors de toute formalisation scientifique. Ce terme n'implique nullement qu'ils soient "traditionnels" - ils incorporent, au contraire nombre d'adaptations de savoirs anciens et d'innovations locales - ni qu'ils proviennent exclusivement des sociétés exotiques, puisque les usages populaires des pays développés en font partie *au même titre* que tous les autres.

Par conséquent, l'objet que se donne l'**ethnopharmacologie**, serait sans doute mieux décrit comme ***l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives, ou diagnostiques.***

A.2. Spécialisation et agrégation de compétences

L'ethnopharmacologie présentera d'emblée des caractéristiques originales, si on la compare à d'autres domaines de recherches. Le mouvement qui voit les disciplines scientifiques modernes se constituer au sein et sur la base de savoirs préexistants s'analyse, si on l'examine de plus près, en un certain nombre de processus précis: *systématisation*, *formalisation* et *professionnalisation* croissantes. Une vue rapide ajouterait à ceux-là le processus de *spécialisation*. En effet, dans la plupart des cas, la constitution d'une nouvelle discipline s'opère par découpage, à l'intérieur d'un champ plus large tenu auparavant par une discipline plus ancienne, d'un sous-domaine toujours plus étroit de problèmes, de méthodes et d'objectifs.

Cependant, si les trois premiers processus sont toujours à l'oeuvre, certaines disciplines se constituent non pas par spécialisation, mais à travers le processus inverse d'*agrégation de compétences*. Ce qui définit ces "nouveaux chantiers", c'est donc d'une part la multiplicité des compétences indispensables à l'élaboration ne fût-ce que du projet scientifique, et d'autre part l'incapacité reconnue de chacune de ces spécialités à assumer à elle seule ce nouveau projet. Il se trouve, en outre, que les disciplines dont l'apport au projet ethnopharmacologique s'avère indispensable sont particulièrement nombreuses comme nous le verrons.

B. La formation de l'ethnopharmacologie: principaux apports et problèmes de collaboration

La reformulation moderne d'une démarche ancienne

La principale caractéristique de la nouvelle discipline est le double aspect qu'elle revêt, de continuité avec une perspective ancienne et de reformulation, en profondeur, des objectifs et des méthodes. Dans la mesure où les usages des substances naturelles font partie de savoirs préexistants, notamment vernaculaires, la pharmacognosie et la pharmacologie modernes ont eu à affronter dès le départ les tâches de type "ethnopharmacologique" : déterminer les ingrédients constituant tel remède ou tel poison vernaculaire, cerner les modes de préparation ; analyser, pour chaque ingrédient, avec les moyens disponibles à chaque époque, sa composition chimique ; tenter de repérer, dans chaque cas, la "substance" ou le "principe actif" qui pourrait être responsable de l'activité constatée et en décrire les mécanismes.

B.1. Les apports

B.1.1. La botanique : un système de référence

Les pharmacognostes ont depuis toujours eu partie liée avec la botanique, au point que l'on peut dire que cette dernière émerge, en tant que discipline indépendante, d'une matière médicale végétale où *l'usage* guide les classifications et les descriptions botaniques, rarement entreprises pour elles-mêmes. Le détachement tardif d'une botanique "désintéressée", étudiant les plantes d'un point de vue formel, indépendant de leur utilité, loin de contrarier l'essor de la pharmacognosie, lui apportera un instrument *immédiatement* utilisable, et universellement perçu comme indispensable pour l'identification des drogues.

La question se pose, pour l'ethnologie, de façon radicalement différente. Le recours à la botanique n'est utile que dans certains types de travaux, non dans tous. Mais même dans le traitement de thèmes pour lesquels l'on admet aujourd'hui qu'elle est indispensable, l'approche ethnologique n'a pas toujours su s'associer les compétences de spécialistes de la botanique, ou a été amenée, du fait des contraintes diverses du travail de terrain comme de l'état des questions, à se contenter d'une identification sommaire des végétaux, souvent limitée au genre ou définie par le seul nom vernaculaire, lorsqu'elle n'était pas erronée. Cependant, ce sont les premiers résultats accumulés, malgré leurs défauts, qui ont fait apparaître la fécondité des recherches dans ce domaine, et contribué à poser la nécessité de l'amélioration de la qualité des recueils, même lorsqu'ils se donnent pour seul objectif, modeste seulement en apparence, de procéder, dans une première phase, à l'engrangement des données (approche ethnographique).

Le recours à des botanistes spécialisés s'avère donc nécessaire dès les premières étapes de la recherche ethnologique. Si la botanique est l'alliée naturelle de l'ethnologie dans les perspectives de l'ethnopharmacologie, elle devient le point d'ancrage de toutes les disciplines liées à cette dernière.

B.1.2. L'ethnologie et la pharmacologie

Parmi toutes les disciplines qui sont appelées à coopérer dans ce nouveau chantier, il en est deux qui jouent un rôle tout à fait central dans la constitution de l'ethnopharmacologie : l'ethnologie et la pharmacologie, et ce sont leurs rapports qu'il faut à présent passer en revue. La première, l'ethnologie, est une approche scientifique des sociétés et des cultures ; la pharmacologie est l'étude scientifique des effets du milieu chimique environnant sur la matière vivante et en particulier des médicaments, de leurs effets biologiques, de leur mode d'action et de leur emploi.

L'ethnopharmacologie tente donc de rassembler dans une approche complémentaire deux disciplines qu'a priori tout sépare : les conceptions vernaculaires de la santé et de la maladie, des remèdes, de leur mode d'emploi et de leur efficacité, et enfin du retour à l'état d'équilibre ou de santé, relèvent de l'ethnologie et s'inscrivent le plus souvent dans une conception relativiste de la culture. L'identification botanique, zoologique ou minérale des remèdes vernaculaires, l'évaluation de leur impact sur un organisme vivant, la recherche de leur mode d'action, de l'influence de la dose ou du mode de préparation du remède, qui sont les tâches propres à la pharmacologie, s'inscrivent dans une conception positive, voire positiviste, du savoir, qui est la philosophie dominante dans le champ des sciences, et de la biologie en particulier.

Le projet qui consiste à combiner deux points de vue, culturel et biologique, exige une réflexion de fond et l'élaboration de méthodologies qui puissent mettre en valeur la complémentarité entre les deux disciplines, et agir en retour sur chacune d'entre elles, en leur apportant de nouvelles questions, de nouvelles connaissances.

B.1.3. L'histoire : réseaux d'influences et transmission des savoirs médicaux entre civilisations

La reprise des recherches sur les savoirs non-scientifiques ou pré-scientifiques contemporains [2] a entraîné également un regain d'intérêt pour les savoirs anciens, qui ne sont accessibles qu'à travers des documents historiques le plus souvent hérités des traditions savantes (grecs, latins, perses et arabes, indiens, tibétains, chinois...).

L'exploitation de ces sources est l'affaire des historiens, et, pour la perspective ethnopharmacologique, la contribution des historiens des sciences s'avère, elle aussi, capitale. On conçoit l'intérêt, pour l'étude de tel type de poison, ou pour la caractérisation de telle famille de plantes, de la comparaison inter-culturelle

2 Si l'on donne au terme "science" le sens restreint qu'on utilise ici, pour désigner les disciplines scientifiques modernes.

que permet l'ethnographie récente ; mais on se gardera de sous-estimer ce qu'apporte, comme possibilités de mise en perspective des usages actuels, un examen systématique des sources anciennes (parfois millénaires) par des spécialistes de ces sources[3].

Là même où les choses semblaient le mieux assurées, au sein de traditions académiques vénérables, comme c'est le cas de l'utilisation des "classiques" par les sciences pharmaceutiques naissantes, ce sont d'importantes lacunes que l'on découvre.

Ainsi l'érudition des hellénistes et des latinistes, lorsqu'elle est associée à une formation botanique très poussée, est-elle en mesure de jeter une nouvelle lumière sur les savoirs anciens, où il est à parier que bien des données intéressantes étaient passées inaperçues, et à propos desquels les contresens qui demandent à être rectifiés sont peut-être plus nombreux qu'on ne l'a imaginé.

Nous avons récemment montré comment l'attribution de certaines propriétés aux "armoises", identifiées comme l'ensemble des espèces appartenant au *genre Artemisia*, du fait que ce mot désignait, chez les auteurs gréco-latins, certaines plantes consacrées à Artémis, conduisait aux pires approximations, et à de fausses conclusions. Ce que l'on tend à oublier, en l'occurrence, c'est que le *genre linnéen Artemisia*, qui inclut actuellement plus de deux cents espèces, est un produit du XVIIIème siècle, plusieurs fois remanié depuis lors. Sa projection dans le passé n'est donc qu'anachronisme. Ainsi, les textes gréco-latins analysés par J. André, nous ont permis de retrouver, en synonymie avec le *mot* "artemisia", plusieurs dizaines d'espèces, relevant de six genres (au sens actuel) différents, voire appartenant à d'autres familles que celle des Composées (Labiées, Aristolochiacées, etc.) (2-3).

Il est intéressant de constater que le réexamen des sources classiques elles-mêmes, dans une perspective ethnopharmacologique, aboutit elle aussi à des projets de grande ampleur, où le caractère systématique est, là encore, dominant. On pense naturellement aux travaux de la Société d'Etudes Ayurvédiques sur les sources indiennes (Mazars, ce volume), ou encore, au projet "Theorema" (dépouillement et informatisation de l'ensemble des sources latines de l'Antiquité et du Moyen Age jusqu'au Xe siècle) (33).

Les travaux des chercheurs de la Société Française d'Ethnopharmacologie concernant la médecine arabo-persane, en rapport avec nos recherches de terrain au Yémen, confirment l'intérêt d'une démarche qui met systématiquement en relation les données de terrain et les informations fournies par les textes historiques de ces traditions savantes (5-8).

B.2. Avantages réciproques et difficultés de la collaboration: sciences de l'homme et sciences de la nature

Contrairement à ce qu'un exposé de principe pourrait laisser croire, la mise en commun des projets, approches et instruments de recherche propres aux différentes disciplines impliquées dans le domaine de l'ethnopharmacologie est une tâche difficile, de longue haleine. Elle ne va jamais de soi, et c'est un constant effort qui est nécessaire pour mettre en relief les avantages des collaborations, pour dépasser les difficultés de communication dues aux différences de langage et d'habitudes intellectuelles, pour éviter la tendance au confortable et sécurisant repli sur soi qui explique la lenteur de la mise en place d'une réelle interdisciplinarité. (PRINZ, ce volume).

---

3 Les problèmes de déchiffrement, les difficultés propres à l'état des manuscrits originaux auxquels il faut recourir, si on veut éliminer les erreurs accumulées et transmises sans critique, la multiplicité des copies et leurs divergences, les difficultés linguistiques, etc., excluent, de façon plus évidente encore que dans d'autres domaines, que l'on s'improvise historien des sciences...

B.2.1. Du savoir pharmacologique à l'anthropologie des savoirs

Les rapports entre l'ethnologie et la pharmacologie sont le plus souvent analysés comme un aller simple du terrain au laboratoire. De là provient pour une bonne part, le malaise qui règne entre certains secteurs des sciences humaines et des sciences de la nature. Les premières répugnent à juste titre à jouer les pourvoyeuses d'informations dont le devenir scientifique, (pour ne pas parler des aspects industriels et sociaux que revêt l'insertion du médicament moderne dans les systèmes vernaculaires de santé dont proviennent les informations...), leur échappe entièrement.

La rétroaction manquante dans ce tableau, paraît cependant moins difficile à envisager sur le plan scientifique que sur les autres plans : c'est *l'examen des pharmacopées vernaculaires en fonction des résultats du laboratoire*. Et cependant, la confrontation des contenus de savoirs d'ordres différents, comme le sont les sciences biologiques et les savoirs vernaculaires, reste indispensable pour faire apparaître certaines caractéristiques des uns et des autres, et en tout premier lieu, celles, tout à fait centrales dès lorsqu'il s'agit de *savoirs*, qui concernent les procédures de détermination de la vérité ou de la fausseté des propositions, de l'évaluation de l'efficacité des pratiques, et enfin, des stratégies de découverte.

B.2.3. L'apport de l'ethnologie à la pharmacologie

Dans la recherche ethnopharmacologique, l'ethnologie est indiscutablement une discipline de l'amont. Son apport se situe principalement à deux niveaux.

- au niveau *ethnographique*, sa mission est de donner la description des usages médicinaux, et cela de façon aussi détaillée et fidèle que possible.
- au niveau *ethnologique*, elle contribue à la mise en relation des usages entre eux, afin de restituer les principes d'organisation des pharmacopées, et, plus largement, des systèmes thérapeutiques étudiés.

Sur ces données ethnographiques, ethnologues et pharmacologues, *conjointement*, entreprendront alors l'interprétation des usages en fonction des objectifs de recherche définis en commun. La connaissance du contexte culturel dont sont issues les données ethnographiques, est alors confrontée avec les interrogations propres à la pharmacologie, comme on le verra plus loin.

Mais l'anthropologie est appelée à intervenir également *en aval* du travail de recherche ethnopharmacologique proprement dit, dès qu'il s'agit de diffuser, en retour, certains résultats vers les sociétés qui ont fourni les informations de départ. Car alors, l'intégration des nouvelles propositions dans les contextes sociaux et culturels, leur pertinence, la justesse des moyens et du langage utilisés, dépendront pour une grande part, de la bonne connaissance des sociétés concernées (12).

B.2.4. Du terrain au laboratoire : un sens unique ?

Les travaux de laboratoire, guidés par les usages vernaculaires relevés sur le terrain par l'ethnologue, vont tenter dans un premier temps de constater le bien-fondé de l'usage en démontrant les effets biologiques par des techniques pharmacologiques. C'est à partir de ce constat qu'une stratégie de développement industriel va tenter d'identifier la substance active qui expliquerait l'effet constaté; dans ce cas, au delà de l'enquête ethnologique utilisée comme simple inventaire ou "recensement", l'usage vernaculaire du remède disparaît. Ce qu'il en reste, c'est une *matière* (par exemple une plante), dont l'analyse chimique et pharmacologique prend entièrement en charge le devenir: séparation des composants, fractionnement, étude pharmacologique.

La distance entre le point de départ et le remède final ne cesse de s'accroître ; chaque phase d'élaboration (technique, commerciale, médicale) l'éloigne un peu plus du savoir vernaculaire où il a eu sa lointaine origine, et de la société qui l'a produit. On est là devant un paradoxe considérable : c'est

l'efficacité constatée au départ au sein des systèmes vernaculaires, qui a motivé l'injection de la matière première dans les circuits pharmaceutiques, mais ceux-ci ne peuvent aboutir qu'à la mise sur le marché d'une substance dont les caractéristiques (jusqu'aux modalités et conditions d'utilisation) interdisent, dans la quasi totalité des cas, son insertion dans les systèmes thérapeutiques vernaculaires. Si, dans certains types de collaboration avec l'industrie pharmaceutique, le sens unique est un fait, force est de constater que les programmes de recherches ethnopharmacologiques prennent en compte cet aspect fondamental, qui est le retour de l'information vers les informateurs: c'est-à-dire la diffusion des travaux de laboratoire au niveau du terrain (ROBINEAU et WENIGER, ce volume).

B.2.5. Diversité des stratégies de découverte

Il faut rappeler que la recherche pharmaceutique développe ses stratégies de découverte à partir de sources très diverses, dont les savoirs vernaculaires ne représentent qu'une partie limitée, bien souvent d'ailleurs utilisée par les chercheurs sans qu'ils aient conscience de l'origine de l'information.

On peut, en suivant Farnsworth et Kaas (4), situer l'ethnopharmacologie parmi les diverses méthodes alternatives qui s'offrent au chercheur; "Les trois approches fondamentales qui sont actuellement employées pour la sélection d'inhibiteurs antitumoraux efficaces à usage humain "..." parmi les 750 000 espèces végétales candidates" sont les suivantes :

- sélection au hasard pour les analyses chimiques ("random selection screening").
- utilisation d'informations provenant des médecines vernaculaires, ("traditional medicine"), "afin de soulever des pistes à partir des préparations indigènes" ;
- exploitation des données expérimentales publiées qui indiquent une activité antitumorale pour les extraits de plantes".[4]

En comparant le rapport entre les coûts et les résultats de chacune de ces approches, les auteurs concluent : "De ces données, il apparaît que l'on multiplierait, (si on compare avec les résultats du screening au hasard) par un facteur deux le nombre d'espèces végétales présentant, *in vitro* ou *in vivo*, une activité cytotoxique ou antitumorale, si les plantes étaient sélectionnées sur la base de leur utilisation en tant que remèdes supposés être des anticancéreux. De même, la sélection des plantes censées être utilisées comme anthelminthiques, multiplierait la probabilité de trouver une activité antitumorale par un facteur trois, les plantes utilisées comme poisons de pêche par un facteur d'environ quatre, et les plantes censées être utilisées comme poisons de flèche, par un facteur d'environ cinq".

Cette démarche systématique est restée, il faut le reconnaître, exceptionnelle, jusqu'à ces dernières années, ce qui a rendu difficile une appréciation correcte de l'apport des savoirs vernaculaires comme sources de remèdes efficaces.

C. L'ETHNOPHARMACOLOGIE : METHODES

C.1. Précisions terminologiques : techniques, méthodes et théories

Chacune de ces phases met en oeuvre des méthodologies spécifiques. Avant de passer en revue les problèmes méthodologiques, une mise au point terminologique s'impose.

Les questions que l'on désigne globalement comme "méthodologie" se distribuent sur trois niveaux distincts, aussi bien pour les recherches anthropologiques que pour la partie pharmacologie. Ces niveaux sont ceux des *techniques*, des *méthodes*, et des *théories*.

4 Les alternatives que ces auteurs définissent ne diffèrent d'ailleurs pas essentiellement de celles qu'indiquait, quelque dix ans plus tôt, R.E. SCHULTES (14).

On appellera *techniques les procédés isolés qui permettent de réaliser des tâches partielles.* Ainsi, pour le travail de terrain, la récolte et la conservation de spécimens végétaux, la détermination botanique, la constitution d'un herbier, les procédés d'enregistrement des données : cahiers, fichiers, grilles de recueil de données, enregistrement sonore, la photographie, le film, sont des "techniques". Pour ce qui est de la recherche pharmacologique, on parlera de "techniques" pour désigner le mode d'élaboration d'un extrait, un test déterminé (culture de certaines cellules *in vitro*, ou organe isolé, etc.), ou encore un procédé de mesure (quantification de l'activité comportementale chez l'animal *in vivo*). Dans ce dernier domaine, la "technique" prendra parfois l'aspect d'un appareil, d'un *instrument.*

Les *méthodes* sont tout d'abord des *assemblages de techniques*, dont le choix et la forme sont directement liés aux objectifs de la recherche. Mais les méthodes sont surtout des *démarches qui fixent les conditions et les modalités de pertinence et de validité des techniques utilisées.* Enfin, au domaine de la méthode ainsi défini, appartiennent également les étapes de mise en forme, et de description des données. Mise en relation des données d'un herbier avec les informations recueillies sur des usages, comparaison de systèmes de nomination vernaculaires avec la classification botanique, analyse des notions vernaculaires qui décrivent les maladies ou les buts d'utilisation, ce sont des tâches qui mobilisent, chacune, diverses techniques, ou leurs produits. Leur ordre et leur mode d'utilisation sont fixés par la méthodologie retenue. Les méthodes pharmacologiques procèdent de même : combinaison ou essai successif de plusieurs techniques d'extraction, de fractionnement, de tests d'activité, interprétation des résultats issus d'une technique au regard de ceux d'une autre, etc. La notion de *protocole* recouvre assez bien ce niveau méthodologique: suite ordonnée de procédés mis au point pour une stratégie de recherche.

Enfin, le niveau théorique peut être compris de deux façons différentes. En tant qu'*ensemble de concepts, de présupposés ou de postulats* de base, la théorie se trouve bien souvent en deçà du seuil de conscience du chercheur. Elle est formée de catégories *implicites* qui fonctionnent en arrière-plan de la recherche proprement dite. En tant qu'ensemble d'*hypothèses mises à l'épreuve* dans un protocole particulier, ou, plus souvent sans doute, dans une famille de protocoles, la théorie s'attache à définir la structure et les contours, les problèmes, d'un champ scientifique donné.

Le niveau de discussion qui nous intéresse au premier chef ici, parce qu'il est, dans la phase de développement actuel de l'ethnopharmacologie, tout à fait stratégique, est le *niveau intermédiaire* entre les techniques et la théorie, celui des *méthodologies.* En effet, à l'heure actuelle, pratiquement chaque groupe de recherche utilise des protocoles qui lui sont propres. La diversité des techniques utilisées ne permet pas d'études comparatives.[5]

C.2. Les méthodes de terrain

Les problèmes que l'ethnographie rencontre sur le terrain tiennent avant tout à la difficulté de cerner exactement la sémantique des termes utilisés par les informateurs. Il ne faut pas oublier que les gens ne classent pas les données du monde naturel selon les critères des scientifiques. Le mode de nomination des plantes, par exemple, qui *suppose* l'existence de classes d'objets végétaux, en même temps qu'il participe à leur constitution, ne suit de toute évidence *jamais* l'exacte classification botanique. Les notions employées pour décrire le monde des affections susceptibles de frapper hommes ou animaux, de leur côté, n'empruntent pas la structure ni le vocabulaire de la moderne nosologie.

Plus qu'un dictionnaire, c'est bien une encyclopédie du savoir vernaculaire que l'ethnologue est amené à établir, pour tel ou tel domaine du savoir.

Mais cette tâche est beaucoup plus ardue qu'il n'y paraîtrait à première vue.

---

5 Notons que c'est l'absence de méthodologies recommandées qui a incité la Société Française d'Ethnopharmacologie à organiser à Metz le premier Colloque Européen d'Ethnopharmacologie, qui a été essentiellement consacré aux problèmes de méthode.

C.2.1. Repérer l'espace de variation des usages

Un même terme peut avoir des significations différentes pour différents informateurs ; le même objet peut être nommé de plusieurs façons différentes, peut être contradictoires. Bien que très souvent négligée (voire plus ou moins consciemment dissimulée) par des enquêteurs que le désaccord entre informateurs perturbe, la dissension sur des points essentiels est tout aussi constitutive des savoirs vernaculaires que de n'importe quel autre type de savoir. Seulement, il s'agit d'établir la *méthode* de traitement du couple accord/désaccord au sein d'une culture vernaculaire, problème équivalent à celui qui se présente au sein d'une discipline scientifique lorsqu'on tente de se donner les moyens (spécifiques au domaine), de régler les controverses.

C.2.2. Décrire les catégories indigènes

Nul doute qu'à l'autre bout du processus d'utilisation, où sont désignés les maux que soigne "la plante", le même travail soit à faire, sur la portée sémantique des terminologies (FRIEDBERG, ce volume). Une plante présentée comme efficace contre "le mal de coeur" relève selon les références culturelles de l'informateur d'une manifestation cardiaque (tachycardie, arythmie), d'une pathologie digestive (nausée) ou d'un problème affectif. Il est donc essentiel de comprendre le sens de l'usage thérapeutique dans son contexte socio-culturel, avant d'entreprendre une recherche pharmacologique, afin d'éviter les contre-sens dans l'utilisation de l'information recueillie.

Du reste, c'est tout au long du processus d'usage, conçu comme un *cycle opératoire complet*, que la variation est à prendre en compte. L'amplitude même de cette variation, si différente d'un usage à un autre, est un précieux indicateur du statut de chaque usage dans l'ensemble des pratiques thérapeutiques. Certains usages sont rigoureusement codifiés pour ce qui est de l'ingrédient (une plante, toujours la même sur toute l'étendue culturelle étudiée, précisément définie). D'autres le seront pour ce qui est de la posologie, par exemple, ou pour le mode d'application, mais non pour l'espèce utilisée...

C.3. Exploitation des données de terrain

Les questions préliminaires que doit résoudre l'ethnopharmacologue sont les suivantes :

- comment choisir, parmi toutes les informations provenant du travail de terrain, (on a vu qu'elles peuvent être extrêmement nombreuses), celles qui mériteront de donner lieu à des tests pharmacologiques ?
- comment, le choix étant arrêté sur certains usages vernaculaires associant à chaque espèce ou "complexe de plantes", une ou plusieurs utilisations thérapeutiques, élaborer un protocole de recherche pharmacologique à partir de ces informations ?

C.3.1. Le choix des usages à tester

Comment, dans cette masse d'informations potentiellement pertinentes, choisir celles qui ont les meilleures chances de produire des tests positifs ? D'un syndrome et des facteurs susceptibles d'intervenir dans ses mécanismes ou dans son déclenchement, l'ethnopharmacologue est remonté vers les *groupes de termes* qui se réfèrent à chacun de ces facteurs, à l'intérieur des comptes-rendus des recherches de terrain. La présence de ces termes dans la description d'un usage l'aura conduit à retenir ce dernier en première approche. C'est donc un grand nombre d'usages qui forment le résultat de cette première phase.

Il s'agira désormais de *pondérer* chacun des usages en fonction de certains critères, afin de les classer selon leur degré d'intérêt potentiel. Un de ces critères pourra être celui des "convergences" pour commencer par celui qui est le plus souvent cité. Une même plante sera indiquée dans des contextes culturels différents, pour soigner le syndrome "asthme", ou une affection dont on soupçonne qu'elle recouvre ou recoupe "l'asthme" : c'est la *convergence directe*.

Mais cette même plante peut être utilisée par exemple pour soigner l'un des syndromes susceptibles d'être provoqués par l'un des facteurs dont la physiopathologie indique qu'ils interviennent dans l'asthme... C'est une *convergence indirecte*. Enfin, des espèces différentes, mais proches (même genre, voire même famille), sont utilisées soit pour le syndrome central de la recherche, soit pour l'un des facteurs associés. La chimiotaxonomie permet de prévoir dans une certaine mesure, la proximité chimique d'espèces qui sont proches au point de vue de la classification botanique. L'existence de ce type de convergence (*convergence chimiotaxonomique*) accentuera l'intérêt pour l'espèce de départ, mais aussi pour les espèces chimiquement et botaniquement proches (10). Ainsi, par itérations successives, tantôt s'élargit, tantôt se resserre le champ de la recherche, en se concentrant sur un nombre toujours plus restreint d'usages.

C.3.2. De la description de l'usage au choix du protocole de test

On aura donc choisi l'usage vernaculaire à tester, avec ses variations et variantes. Dès lors, dans cette unité qu'on appelle "*un* usage vernaculaire", il faudra bien, pour que la recherche pharmacologique puisse s'effectuer, découper des *séquences opératoires partielles*, qui correspondent à autant d'*hypothèses* quant à l'identité des ingrédients, à leur mise en oeuvre, à l'identification du symptôme, du syndrome ou de l'affection soignée.

Le nombre de combinaisons théoriquement possibles entre tous ces éléments protocolaires pour un seul usage s'élève très rapidement au dessus du millier. Et si l'on peut, à la rigueur, envisager d'épuiser toutes les combinaisons possibles à propos *d'un usage*, il est définitivement exclu que l'on procède ainsi sur la totalité d'une pharmacopée. Le choix d'un test particulier est tout à fait décisif, car on peut, en faisant le "mauvais choix", passer à côté de l'activité d'une espèce, ou de l'activité la plus intéressante. Beaucoup "d'invalidations" d'usages vernaculaires ne sont vraies que pour la séquence opératoire choisie.

En pratique, le pharmacologue devra choisir *un nombre restreint de protocoles de test*. La pertinence d'un tel choix repose avant tout sur la précision des données de terrain, sur l'éventuelle possibilité de recueils complémentaires, il exige, en un mot, la collaboration de l'ethnographe.

C.3.3. La recherche bibliographique et la confrontation des textes anciens et des enquêtes de terrain

Lorsque les recherches précédentes justifient l'évaluation pharmacologique d'une espèce, une recherche bibliographique exhaustive fera le point sur les connaissances scientifiques actuelles sur cette espèce, dans les domaines de la chimie, de la pharmacologie, de la toxicologie et de la clinique.

Lorsqu'il existe une tradition savante écrite (médecine grecque, arabo-persane, âyurvédique, chinoise...), la confrontation des données récoltées sur le terrain avec les textes anciens de référence renseignera sur l'originalité des indications thérapeutiques d'une espèce. Il peut s'agir par exemple d'une espèce dont les propriétés étaient déjà décrites et largement connues dans les textes anciens ou au contraire d'indications nouvellement proposées. Dans les deux cas une évaluation pharmacologique peut s'avérer opportune.

La confrontation des textes anciens avec les informations recueillies sur le terrain permet d'intéressants rapprochements. Parfois, les enquêtes contemporaines permettent d'établir l'identification botanique d'une plante citée dans les textes anciens, sans que l'on soit certain de l'identité de l'espèce décrite ; parfois ce sont ses indications thérapeutiques qui sont précisées. Inversement, la connaissance des textes permet de déterminer le statut historique de certaines informations recueillies sur le terrain : données qui se transmettent depuis des siècles, versions nouvelles et récentes d'usages anciens, ou innovations.

C.4. Les méthodes Toxico-Pharmacologiques

Cette enquête préalable de faisabilité débouche sur la rédaction d'un protocole d'évaluation qui comprendra plusieurs étapes :

- la réalisation d'un extrait selon le mode de préparation traditionnel ;
- l'évaluation de l'activité pharmacologique de cet extrait selon les indications thérapeutiques traditionnelles revendiquées ;
- le fractionnement chimique de l'extrait et l'évaluation pharmacologique des fractions.

Cette démarche permettra de cerner l'activité pharmacologique de l'extrait et de guider le chimiste vers la sélection de la fraction active et vers l'identification des molécules responsables de l'activité.

C.4.1. La réalisation d'un extrait selon le mode de préparation "traditionnel"

L'expérimentation pharmacologique des remèdes traditionnels requiert au préalable une mise en forme galénique facilitant son administration à l'animal *in vivo* ou à des cellules isolées *in vitro*. Toutes les étapes préalables ou concomitantes à la réalisation d'un extrait seront en mesure de générer une variabilité infinie.

En effet la partie de la plante utilisée (feuille, écorce de tige, racines, fruit, etc.), la période de récolte (floraison, maturité, etc.), son état (frais ou sec), les techniques de séchage ou de conservation (température), le solvant (eau, éthanol, mélange hydro-alcoolique), le mode de préparation de l'extrait (macération, décoction, infusion, expression à froid...), le temps d'extraction (5 minutes, 4 heures, 1 semaine...), la dose administrée, sont autant de facteurs qu'il convient de définir pour chaque plante car pour une même espèce ils modifient considérablement l'activité pharmacologique (BALANSARD, MORTIER, ce volume).

Face à cette grande diversité des protocoles expérimentaux et dans l'impossibilité d'en vérifier l'ensemble on s'attachera, dans un premier temps, à rester le plus près possible de la tradition. Mais tenter de respecter intégralement la technique d'extraction des tradipraticiens (ou plus largement, des utilisateurs vernaculaires), conduirait à multiplier à l'infini les protocoles, rendant difficile par conséquent toute étude comparative. D'autre part, le choix consistant à standardiser un certain nombre d'opérations comme le broyage des matières premières, le temps de décoction ou la température d'une macération, s'il permet de contourner les inconvénients de la variabilité, éloigne inévitablement l'ethnopharmacologue de l'usage vernaculaire constaté. En pratique, un compromis peut s'avérer utile, qui consiste à puiser dans l'usage vernaculaire entre autres le choix du solvant et le choix de la technique d'extraction puis de standardiser les techniques; enfin, on pourra faire appel à la lyophilisation, technique non traditionnelle, ajoutée, qui facilite la conservation d'un extrait; en effet la plupart des extractions faites et utilisées sur le terrain sont rapidement exposées à la contamination microbienne et inutilisables pour l'expérimentation pharmacologique.

Il conviendra de caractériser chimiquement l'extrait obtenu par l'identification d'un composé connu ou par la réalisation d'une "empreinte digitale" à l'aide des techniques chromatographiques (chromatographie couche mince, phase gazeuse, haute pression liquide...). Car si une plante est une entité botanique avec ses caractéristiques microscopiques et macroscopiques, elle n'est en aucun cas une entité chimique, et encore moins une entité pharmacologique; c'est l'extrait bien défini précisant la partie de la plante, le mode de préparation, la caractérisation chimique et le protocole d'administration qui constituent l'entité pharmacologique.

C.4.2. L'évaluation de l'activité pharmacologique d'un extrait

L'étude pharmacologique consiste à mettre en évidence un effet, à quantifier cet effet par l'étude des relations dose/effets et effets/temps, à rechercher les effets secondaires et à étudier le mécanisme d'action; ces étapes, décrites dans les ouvrages de pharmacologie, ne seront pas abordées dans ce chapitre. Par contre nous mettrons en exergue les spécificités et les particularités de la pharmacologie appliquée à l'étude des extraits végétaux.

C.4.2.1. La recherche de la toxicité

Classiquement, en présence d'une substance inconnue la première étape dans la recherche d'une activité pharmacologique débute par l'étude de la toxicité et en particulier par l'évaluation de la dose létale 50 (DL 50), c'est à dire la dose qui provoque la mortalité de 50 % des animaux. On administre ainsi à l'animal, rat ou souris, des doses croissantes d'extraits jusqu'à l'obtention de la mortalité. Cette technique, fort discutée d'un point de vue éthique, apporte néanmoins des renseignements de qualité:

1. elle détermine en premier lieu la toxicité de la substance ainsi que la marge thérapeutique, c'est à dire le rapport entre la dose active et la dose toxique pour l'espèce animale testée: c'est une étape indispensable à l'utilisation de toutes substances à des fins thérapeutiques.

2. l'observation des premiers symptômes de la toxicité rend compte des organes cibles, c'est à dire ceux qui sont préférentiellement atteints par le toxique; la toxicité est d'ailleurs un excellent critère d'orientation de la recherche d'activité pharmacologique: le curare induit une paralysie progressive des muscles striés, on l'utilise aujourd'hui en chirurgie abdominale pour obtenir une bonne relaxation musculaire. La plupart des plantes toxiques ont donné de grands médicaments: on doit à la digitale, à la belladone, ou au colchique respectivement des cardiotoniques, des atropiniques ou des myorelaxants. La frontière entre médicament et toxique est floue, c'est bien souvent une question de dose; la plupart des médicaments sont, à dose élevée, toxiques et inversement certains toxiques à faible dose sont utilisés en tant que médicaments.

Si cette stratégie très féconde à prévalu au 19ème et au 20ème siècles, la toxicité n'est plus un critère de premier choix dans la démarche de l'ethnopharmacologie: l'orientation nous est apportée par l'usage traditionnel qui a su au fil des siècles sélectionner des espèces intéressantes. Dans ces perspectives nouvelles la recherche de la toxicité, toujours nécessaire, n'est pas indispensable en première intention car la grande majorité des extraits végétaux expérimentés ne sont pas toxiques.

C.4.2.2. La sélection d'un protocole d'évaluation pharmacologique

Si la recherche de la toxicité d'une substance ne pose plus de problèmes méthodologiques car les protocoles et les techniques sont normalisés, il n'en est pas de même pour le pharmacologue qui bien souvent n'a que l'embarras du choix face à des techniques nombreuses et diversifiées.

Les techniques *in vivo* s'adressant à un animal entier vivant, sont particulièrement adaptées pour la mise en évidence d'un effet global; c'est le cas par exemple de la mesure du volume urinaire excrété par le rat maintenu dans une cage à métabolisme: ce test sert à objectiver l'activité diurétique d'extraits végétaux; les paramètres mesurés sont alors la résultante d'un grand nombre de facteurs, mais la réponse pharmacologique est quantifiable; elle ne permettra pas cependant de préjuger du mode d'action qui pourrait être un accroissement de la filtration glomérulaire, une activité antihormonale (anti-aldostérone), une modification de la réabsorption des ions... Ces techniques *in vivo* présentent aussi l'avantage d'être plus facilement extrapolables à l'homme. Il faut remarquer qu'elles mettent en présence deux organisations complexes: celle de l'animal avec ses mécanismes régulateurs et celle de l'extrait végétal constitué de dizaines voir de centaines de molécules chimiques. L'inconvénient majeur découle de

l'utilisation d'un grand nombre d'animaux vivants qui ne servent que pour une seule expérimentation : chaque extrait est expérimenté à plusieurs doses, chaque dose représente un lot de 10 à 20 animaux; de plus il est nécessaire d'y adjoindre un lot placebo et un lot de contrôle recevant un produit de référence.

Les techniques *in vitro*, dites de substitution, qui présentent un premier avantage, celui de diminuer fortement la consommation d'animaux vivants, posent d'emblée un problème de fond: celui de la confrontation entre un mélange complexe, l'extrait, et un système simplifié réduit à une cellule, ou une fraction subcellulaire; on comprendra de suite, d'une part les différences de biodisponibilité, de métabolisme et de transport qui se présentent suite à l'administration de molécules *per os* ou par voie intrapéritonéale, véhiculée au foie par voie sanguine et un contact direct entre des hépatocytes et des molécules de l'extrait; d'autre part la réponse biologique diffère d'une cellule artificiellement isolée de son environnement organique normal par rapport à une cellule au sein d'un organe dans lequel elle maintient des interactions constantes avec les cellules voisines ou avec tout l'organisme. Quant aux techniques d'étude sur sites récepteurs, on comprendra là aussi les risques d'interférences entre les agonistes ou les antagonistes éventuels et les molécules complexes de l'extrait qui peuvent interférer sur la spécificité de la réaction. Ceci a été démontré lors de la recherche de l'affinité de molécules végétales sur les sites récepteurs aux benzodiazépines (13). En fait les techniques *in vitro* sont des outils pharmacologiques précieux à condition qu'ils soient utilisés à bon escient ; la mise en pratique de techniques empruntées à la pharmacologie moderne nécessite des études préalables de vérification méthodologique et d'adaptation, car on ne travaille pas de la même manière avec des molécules isolées et avec des extraits complexes. Certaines techniques sont adaptables, d'autres ne le sont pas.

Il faut signaler aussi l'obtention de résultats contradictoires entre les techniques *in vivo* et les techniques *in vitro* dans la recherche des activités antiparasitaires (BALANSARD, ce volume). Il reste enfin le problème de l'interprétation des expériences et la nécessité d'obtenir des résultats convergents sur différents tests (SERRANO, ce volume).

C.4.2.3. L'harmonisation des méthodologies et le problème des doses

A l'heure actuelle il est difficile de proposer un protocole standard d'évaluation, de la même manière qu'il n'existe pas de critères objectifs pour orienter les tests vers des techniques *in vivo* ou *in vitro*.
Ces techniques *in vivo* et *in vitro* s'avèrent avantageusement complémentaires pour la recherche d'une activité hépatoprotectrice par exemple; les techniques *in vitro* sont utilisées les premières suivies par des techniques *in vivo*; c'est l'inverse lorsqu'il s'agit de mettre en évidence l'effet antalgique d'une substance.
Le travail qui reste à accomplir dans ce domaine est considérable ; la première étape restera néanmoins l'harmonisation des techniques pharmacologiques qui permettra de classer les plantes en fonction de leur efficacité thérapeutique : car à l'heure actuelle il est presque impossible de comparer entre eux les travaux publiés dans la littérature scientifique car les méthodes d'études sont différentes, ainsi que l'expression des doses utilisées par l'expérimentateur. Trop souvent ces doses sont exprimées en milligrammes d'extrait sans que l'on connaisse le rendement de l'extraction; il serait là aussi souhaitable que toutes les doses soient exprimées en milligrammes de plantes sèches par exemple; enfin il faut remarquer que les doses employées dans certaines expérimentations sont beaucoup trop élevées (10 ou 20 g/kg par exemple) et totalement incompatibles avec les doses utilisées en thérapeutique (FLEURENTIN et JOYEUX, ce volume).

C.4.3. Le fractionnement chimique de l'extrait et l'évaluation pharmacologique des fractions

Si l'activité pharmacologique est comparable, voire supérieure à celle d'un produit de référence, l'évaluation pharmacologique des fractions obtenues guide le chimiste vers la sélection de la fraction active et vers l'identification éventuelle des molécules responsables de l'activité. Cette étape de fractionnement s'avère souvent nécessaire pour l'étude des mécanismes d'action de l'extrait.

L'application de méthodes ethnopharmacologiques a jusqu'à ce jour été très féconde et les résultats obtenus témoignent d'une efficacité incontestable ; comparés à des médicaments moléculaires de référence les extraits végétaux se révèlent être dans bien des cas au moins aussi efficaces (9). Mais l'absence d'activité pharmacologique d'un extrait déterminé ne permet en aucun cas de conclure à l'inactivité de l'espèce, car l'approche pharmacologique de la plante est réductionniste par nature. Les spectres pharmacologiques d'une espèce et même d'un extrait sont très larges et un effet biologique sur un système est rarement isolé ; en effet chaque fois qu'un travail très consistant a été consacré à une seule espèce, dans le cadre d'une thèse par exemple, on s'aperçoit que celle-ci possède 3 ou 4 propriétés pharmacologiques, certaines étant plus marquées, d'autres étant considérées comme des effets secondaires, l'ensemble de ces effets ne regroupant pas forcément les données du terrain; c'est le cas d'*Euphorbia hirta* qui est analgésique, sédative et anti-inflammatoire (11).

La découverte d'une molécule et de son site récepteur, si confortable qu'elle puisse être pour notre esprit cartésien ne saurait masquer l'incroyable complexité des systèmes mis en cause : la biochimie et la pharmacologie, arrivent par empilements successifs de systèmes simplifiés et par le jeu des interactions multiples à approcher des ensembles hautement complexes. Le schéma - une plante / un effet - est une vue de l'esprit mais dans le spectre d'activité pharmacologique d'une espèce il est possible de hiérarchiser les effets et de définir un couple fonctionnel principal: un extrait / un effet dominant. Dans ces conditions il est possible d'établir une classification des végétaux en fonction de leur efficacité thérapeutique.

Références

(1) BRUHN J.G., HOLMSTEDT B., (1981) *Ethnopharmacology, Objectives, Principles and Perspectives* in BEAL, J.L. and REINHARD, E., (eds.), *Natural Products as Medicinal Agents*, Stuttgart, Hippocrates Verlag, 405-430.
(2) DOS SANTOS J., MOLINA J., *NEMOBASE, Système d'information sur les Usages Populaires de la Flore*, Rapport pour le Ministère de la Culture, et le Ministère de la Recherche, Mars 1989, 138 p., + annexes techniques, 80 p.
(3) DOS SANTOS J., *"Anthropologie et histoire des pharmacopées vernaculaires: les Artemisia et leurs avatars"*, Communication présentée au Colloque International de "History and Computing", Montpellier, septembre 1990, (sous presse).
(4) FARNSWORTH N.R., KAAS C.J., (1981) *"An approach utilizing information from traditional medicine to identify tumor-inhibiting plants"*, *J. Ethnopharmacology*, 3: 92.
(5) FLEURENTIN J., PELT J.M., (1982) *Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen, J. Ethnopharmacol.*, 6: 85-108.
(6) FLEURENTIN J., MAZARS G., PELT J.M., (1982) *Cultural background of the medicinal plants of Yemen, J. Ethnopharmacol.*, 7: 183-203.
(7) FLEURENTIN J., PELT J.M., (1983) *Additional information for a repertory of drugs and medicinal plants of Yemen,. J. Ethnopharmacol.*, 8: 237-243.
(8) FLEURENTIN J., MAZARS G., PELT J.M., (1983) *Additional information on the cultural background of drugs and medicinal plants of Yemen, J. Ethnopharmacol.*, 8: 335-344.
(9) FLEURENTIN J., PELT J.M., (1990) *Les plantes médicinales, La Recherche*, 222: 810-818.
(10) GOTTLIEB O.R., (1982) *"Ethnopharmacology versus chemosystematics in the search for biologically active principles in plants"*, *J. Ethnopharmacology*, 6: 227-238.
(11) LANHERS M.C., *Contribution à l'étude ethnopharmacologique et étude pharmacologique d'Euphorbia hirta L.: propriétés psychotropes, analgésiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires*, Thèse Univ. Metz, 1988, 629 pp.
(12) PERRIN M., (1982) *Anthropologos y Médicos frente al arte Guajiro de curar*, Caracas, Univ. Catolica "Andrés Bello", 136 p.
(13) ROLLAND A., (1988) *Etude pharmacologique et contribution à l'étude botanique et chimique d'Eschscholtzia californica Cham.*, Doctorat de l'Université de Metz, mention pharmacognosie, 441 pp.
(14) SCHULTES R.E., (1972) *"From Witch Doctor to Modern Medicine: Searching the American Tropics for Potentially New Medicinal Plants"*, *Arnoldia*, 32, 5: 198-219.

Chapitre I

UN ETAT DES LIEUX / STATE OF ART

L'ETHNOPHARMACOLOGIE EN EUROPE

MAZARS G.[1], MORTIER F. [2]

1. Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise Pascal - 67000 -STRASBOURG (France)
2. Faculté de Pharmacie, Université de Nancy I , 5, rue Albert Lebrun, - 54000 - NANCY (France)

ABSTRACT

In this paper, the authors present the results of an inquiry which was conducted with the help of corresponding members of the French Society of Ethnopharmacology in different european countries. The main objective of this inquiry was to collect information on teaching and research in the field of ethnopharmacology in Europe. Although the survey is not exhaustive, it gives an idea of the present condition of this new discipline in Europe.

Une enquête réalisée avec le concours des correspondants de la Société Française d'Ethnopharmacologie dans différents pays d'Europe a permis de réunir un ensemble d'informations sur les enseignements et les recherches en rapport avec l'ethnopharmacologie, les organismes publics et privés intéressés par cette nouvelle discipline et les moyens qui lui sont consacrés. Les résultats obtenus, forcément incomplets, permettent néanmoins de se faire une idée de la situation actuelle dans plusieurs pays d'Europe en même temps qu'ils témoignent d'un intérêt croissant pour l'étude des pharmacopées traditionnelles, intérêt qui se traduit par la multiplication des travaux scientifiques, l'élaboration d'enseignements originaux, la création de groupes de travail et d'associations de spécialistes dans plusieurs pays d'Europe (Allemagne, Autriche, France, Espagne...), parallèlement à un développement de la phytothérapie et à son organisation au plan européen (création de l'ESCOP, European Scientific Cooperative for Phytotherapy) (1).

L'ENSEIGNEMENT ET LA RECHERCHE

L'analyse des réponses à notre questionnaire montre que c'est surtout dans les départements et laboratoires de pharmacognosie, en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en France, en Grande Bretagne, en Grèce et en Italie notamment, que se manifeste le plus d'intérêt pour l'ethnopharmacologie. Botanistes, phytochimistes et médecins appartenant à des universités ou des centres de recherche scientifiques sont de plus en plus nombreux à s'intéresser aussi à ce domaine. Les autres spécialistes qui collaborent à des travaux d'ethnopharmacologie sont des ethnologues, des linguistes ou encore des historiens. Malheureusement, en raison des cloisonnements entre disciplines, il n'existe pas, à notre connaissance, de groupements de laboratoires ou de structures universitaires réunissant ces différents spécialistes. L'ethnopharmacologie n'est pas reconnue en tant que discipline officielle. Les collaborations, lorsqu'elles existent, sont informelles et ponctuelles, et il apparaît le plus souvent que ce sont les pharmacognostes qui en prennent l'initiative en faisant appel à des chercheurs des autres disciplines. C'est dire aussi, d'après les informations que nous avons pu réunir, qu'il n'existe pas de formation universitaire ni de diplôme de 3^{e} cycle en ethnopharmacologie, sauf rare exception comme à la Faculté de Pharmacie d'Utrecht (2) où l'ethnopharmacologie peut être choisie comme sujet d'étude pour la préparation d'un doctorat.

En revanche, en dehors du domaine propre à la pharmacognosie, nous avons pu relever l'existence d'enseignements et d'orientations de recherches dans divers secteurs, à mi-chemin entre les sciences naturelles et les sciences humaines, qui intéressent directement l'ethnopharmacologie : notamment en ethnomédecine, en ethnobotanique, en histoire de la médecine et de la pharmacie. Il faut aussi signaler l'activité déployée depuis quelques années, dans le domaine de l'ethnopharmacologie, par un certain nombre de sociétés savantes, principalement en Allemagne et en France.

En Allemagne, le développement de l'histoire de la médecine, reconnue comme une discipline à part entière, est à l'origine de bien des initiatives en faveur de l'ethnomédecine, de l'ethnobotanique et de l'ethnopharmacologie. Des enseignements et des recherches sur l'histoire du médicament, l'ethnomédecine, l'histoire des médecines traditionnelles ont figuré ou figurent encore aux programmes de plusieurs départements et instituts d'histoire de la pharmacie (Braunschweig (3), Marburg(4)) ou d'histoire de la médecine (Düsseldorf (5), Freiburg (6), Würzburg (7)...). Il faut aussi rappeler l'existence de plusieurs associations très actives, qui organisent régulièrement des colloques et publient des bulletins : l'Arbeitsgemeinschaft Ethnomedizin (8), le Würzburger Arbeitskreis Ethnomedizin (9), la Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung et la Gesellschaft für Phytotherapie (10). Ces dernières années, des membres de la première association, éditrice du journal "Curare" (F. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig), se sont beaucoup investis dans le domaine de l'ethnobotanique et de l'ethnopharmacologie. C'est aussi l'Arbeitsgemeinschaft Ethnomedizin qui a organisé, en 1980, un colloque international d'ethnomédecine consacré à l'ethnobotanique et dont les actes ont été publiés en 1985 (11).

En France, la situation est un peu particulière en raison de l'existence d'établissements d'enseignement supérieur dont on ne connait pas d'équivalent ailleurs en Europe, comme l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE) (12) ou l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales (EHESS) (13) à Paris. Depuis plusieurs années, ces deux écoles offrent divers enseignements sur les médecines traditionnelles africaines, américaines, océaniennes, asiatiques (Inde, Chine, Tibet) qui conduisent aux diplômes propres à ces écoles, à des diplômes d'Etudes Approfondies (DEA) ou à des thèses de doctorat. Des thèmes touchant à l'ethnopharmacologie sont également abordés dans les enseignements d'anthropologie médicale dispensés au Département d'ethnologie de l'Université de Paris X à Nanterre (14). Les enseignants sont des historiens, des anthropologues, des orientalistes, des africanistes, des médecins justifiant souvent d'une double formation en sciences humaines et en sciences de la santé. Il convient aussi de citer ici une initiative de la Faculté de Médecine de Bobigny (Université de Paris-Nord) (15) où il est possible de préparer un diplôme Universitaire de Médecine Naturelle (DUMENAT). Parmi les équipes de recherche ayant inscrit à leur programme l'étude de thèmes en rapport avec l'ethnomédecine ou l'ethnopharmacologie, figurent deux unités de recherche (UR) du Département Santé de l'Institut français de recherche scientique pour le Développement en coopération (ORSTOM) (16) : l'Unité de recherche "Substances naturelles d'intérêt biologique" et l'Unité de recherche "Systèmes de santé et représentation de la maladie". Il faut mentionner aussi le Laboratoire d'Ethnobiologie-Biogéographie du Muséum National d'Histoire Naturelle (17), l'Unité de Recherche Associée 882 "Appropriation et Socialisation de la Nature" (APSONAT) (18) du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), le Laboratoire de Langues et Civilisations à Tradition Orale (LACITO) (19) du CNRS. A Toulouse, le Centre pour les Equipes de Recherche et d'Etude des Situations Interculturelles (CERESI) (20), rattaché à l'Université de Toulouse II, nous a signalé une coopération ponctuelle et informelle entre ethnologues et pharmacognostes sur le thème "Clinique de l'identité culturelle". Enseignants, chercheurs et étudiants avancés se retrouvent au sein de sociétés savantes ou professionnelles. A côté de la Société Française d'Ethnopharmacologie (21) existent en effet plusieurs associations dont les activités intéressent directement ou indirectement l'ethnopharmacologie : l'Association Française pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie (AFERP) (22), la Société d'Ethno-Zoologie et d'Ethno-Botanique (SEZEB) (23), la Société d'Ethnomédecine (24), la Fondation NEMO (25), la Société des Etudes Ayurvédiques (26), la Société d'Histoire de la Pharmacie (27), l'Association Emile Brumpt (28). Deux

d'entre elles, la Fondation NEMO et la Société des Etudes Ayurvédiques travaillent à la réalisation de bases de données sur les plantes médicinales.

En Espagne, des recherches sur les pharmacopées traditionnelles sont en cours dans plusieurs laboratoires universitaires de pharmacognosie. Il faut aussi souligner l'intérêt des chercheurs espagnols pour l'histoire de la médecine et de la pharmacie. Il y a déjà longtemps, par exemple, que l'Institut d'Histoire de la Pharmacie de l'Université de Grenade (29) a inscrit à son programme l'étude de la médecine et de la pharmacopée arabes. A l'Institut d'Histoire de la Médecine de Valence (30), des chercheurs ont entrepris des travaux sur la matière médicale dans les pays hispanophones d'Amérique. L'histoire de la pharmacie fait aussi l'objet d'enseignements et de recherches à l'Université de Madrid (31). Les membres de la Sociedad Espanola de Historia de la Farmacia (32) sont également très actifs.

En Italie des travaux sur les plantes médicinales se poursuivent dans divers laboratoires universitaires à Messine, Verone, Naples, Milan... Parmi les associations actives dans le même domaine, signalons l'Organizzazione Interdisciplinare Sviluppo e Salute (ORISS) (33) et la Società Italiana per lo Studio degli stati di coscienza (34). Cette dernière association a projeté la réalisation d'une base de données sur les plantes psycho-actives.

En Autriche, les spécialistes qui se réclament de l'ethnopharmacologie se rencontrent à l'Institut de pharmacognosie (35) ou à l'Institut d'histoire de la médecine (36) de l'Université de Vienne. Une section d'ethnopharmacologie existe au sein de l'österreichische ethnomedizinische Gesellschaft (37) qui organise régulièrement des conférences consacrées aux médecines traditionnelles.

En Hongrie, deux organismes de Budapest, l'Institut National pour l'Education à la Santé (38) et la Fondation de naturothérapie Sanitatis (39) s'efforcent aussi de promouvoir l'étude des médecines traditionnelles. Le premier de ces organismes a prévu de réaliser une base de données bibliographiques sur les médecines naturelles.

Depuis plusieurs années, des universitaires polonais poursuivent aussi des recherches en Ethnopharmacie. Deux recueils de travaux ont été publiés en 1986 et 1989 par le Laboratoire d'Histoire de la Pharmacie de l'Académie Polonaise des Sciences (40).

Dans plusieurs laboratoires universitaires, en Grande Bretagne, aux Pays Bas et dans les pays scandinaves aussi sont réalisés des travaux qui relèvent de l'ethnopharmacologie, mais ils restent le fait de spécialistes isolés qui ne sont pas encore organisés au plan national.

LES SOURCES DE FINANCEMENT

Les recherches en ethnopharmacologie sont rarement financées directement par des fonds publics ou privés. Les grands organismes nationaux de recherche n'ont pas de ligne budgétaire spécifique à ce domaine. Des soutiens ont été néanmoins accordés, ici et là en Europe, par différents ministères ou l'industrie pharmaceutique, à des travaux en sciences humaines ou en pharmacologie ayant des rapports avec l'ethnopharmacologie, notamment pour des enquêtes ethnobotaniques, la réalisation de banques de données, des investigations scientifiques sur des plantes utilisées dans les médecines traditionnelles des différents continents.

LES ORIENTATIONS DE L'ETHNOPHARMACOLOGIE

Pour la plupart de nos correspondants, les objectifs principaux de l'ethnopharmacologie sont le

recensement et l'étude des plantes médicinales et des substances d'origine naturelle utilisées par les médecines traditionnelles. Ils considèrent que ces objectifs sont très vastes et très prometteurs et que l'ethnopharmacologie est une discipline d'avenir tant pour la recherche de nouveaux médicaments que pour la valorisation des médecines traditionnelles. A l'intérieur de ce champ, les orientations de recherches sont très diverses. Elles dépendent des orientations générales et des spécialités des laboratoires universitaires où ont été lancés des travaux dans ce domaine. D'autres facteurs sont aussi déterminants : intérêt propre des chercheurs pour l'étude de pharmacopées traditionnelles, existence de financement dans le cadre de projets nationaux ou internationaux, possibilités de collaboration entre des spécialistes de sciences humaines et des spécialistes des disciplines de santé, etc.

LA POSITION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

La position des industries pharmaceutiques vis à vis de l'ethnopharmacologie n'est pas univoque. Certaines d'entre elles ne connaissent pas la signification de cette appellation. D'autres observent la nouvelle discipline d'un regard incrédule. D'autres enfin considèrent avec intérêt les travaux relevant de l'ethnopharmacologie. La motivation est de découvrir des activités d'extraits ou des molécules éventuellement originales. D'une façon générale l'industrie n'a pas joué jusqu'ici un grand rôle dans le développement de l'ethnopharmacologie. Les industries pharmaceutiques multinationales se sont montrées prudentes. Les relations universités-industries sont peu ou pas développées. Par contre, on observe beaucoup d'intérêt de la part de petits laboratoires privés ayant leurs activités dans le domaine de la phytothérapie, voire de l'homéopathie. Des travaux d'ethnopharmacologie ont été financés dans plusieurs pays européens pour des projets spécifiques, la principale motivation des milieux industriels, sinon la seule, étant surtout un intérêt commercial pour le développement de nouveaux médicaments. Mais il faut aussi souligner le grand intérêt manifesté par les organismes internationaux et nationaux engagés dans la coopération nord-sud, afin de valoriser les pharmacopées traditionnelles et les ressources des pays du sud.

CONCLUSION

Cette tentative de recensement des activités scientifiques autour de l'ethnopharmacologie n'est qu'une première étape. Elle demandera à être complétée avec le concours de tous ceux qui voudront bien s'associer à cette initiative, pour mieux connaître la situation et les besoins de l'ethnopharmacologie et faciliter ainsi les échanges et la coopération entre les partenaires européens.

Notes

(1) European Scientific Cooperative for Phytotherapy, ESCOP, De Weijert 8, NL-7991 BP DWINGELOO, Pays Bas.
(2) Rijksuniversiteit te Utrecht, Faculteit der Farmacie, Sectie Farmacognosie, Catharijnesingel 60, NL-3511 GH UTRECHT, Pays Bas.
(3) Abteilung für Geschichte der Pharmazie und der Naturwissenschaften der Technischen Universität, Pockelsstrasse 14, D-3300 BRAUNSCHWEIG, Allemagne.
(4) Institut für Geschichte der Pharmazie der Universität Marburg, Roter Graben 10, 3550 MARBURG, Allemagne.
(5) Institut für Geschichte der Medizin der Universität, Moorenstrasse 5, D-4000 DÜSSELDORF, Allemagne.
(6) Institut für Geschichte der Medizin der Universität Freiburg, Stefan-Meier-strasse 26, D-7800 FREIBURG im BREISGAU, Allemagne.
(7) Institut für Geschichte der Medizin der Universität Würzburg, Koellikerstrasse 6 (Rückgebäude), D-8700 WÜRZBURG, Allemagne.
(8) Arbeitsgemeinschaft Ethnomedizin (AGEM), Völkerkundemuseum, Hauptstrasse 235, D-6900 HEIDELBERG, Allemagne.

(9) Würzburger Arbeitskreis Ethnomedizin, Postfach 338, D-8700 WÜRZBURG 11, Allemagne.
(10) Gesellschaft für Phytotherapie, c/o Prof. REUTER, Siebendurger Allee 24, D-5000 KÖLN 41, Allemagne.
(11) Ethnobotanik. Beiträge und Nachträge zur 5. Fachkonferenz Ethnomedizin, Braunschweig/Wiesbaden, Fried. Vieweg & Sohn, 1985, 447 p. (Curare, Sonderband 3/1985).
(12) Ecole Pratique des Hautes Etudes, IVe Section, 45-47, rue des Ecoles, F-75005 PARIS, France.
(13) Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales, 54, boulevard Raspail, F-75006 PARIS, France.
(14) Département d'Ethnologie, Université de Paris X, 200, avenue de la République, F-92001 NANTERRE Cédex, France.
(15) Université Paris-Nord, Faculté de santé, médecine et biologie humaine, 74, rue Marcel Cachin, F-93012 BOBIGNY Cédex, France.
(16) ORSTOM, 213, rue La Fayette, F-75480 PARIS Cédex 10, France.
(17) Laboratoire d'Ethnobiologie-Biogéographie du Muséum National d'Histoire Naturelle, 57, rue Cuvier, F-75231 PARIS Cédex 05, France.
(18) Même adresse.
(19) LACITO, Université de Paris X, France.
(20) C.E.R.E.S.I., Université de Toulouse-Le Mirail, 5, allée Antonio Machado, F-31000 TOULOUSE Cédex, France.
(21) Société Française d'Ethnopharmacologie, 1, rue des Récollets, F-57000 METZ, France.
(22) Association Française pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie (AFERP), Laboratoire de Pharmacognosie-Homéopathie, Faculté de Pharmacie, 27, boulevard Jean-Moulin, F-13385 MARSEILLE Cédex 5, France.
(23) Société d'Ethno-Zoologie et d'Ethno-Botanique (SEZEB), Muséum National d'Histoire Naturelle, 57, rue Cuvier, F-75231 PARIS Cédex 05, France.
(24) Société d'Ethnomédecine, Muséum National d'Histoire Naturelle, 57, rue Cuvier, 75231 PARIS Cédex 05, France.
(25) Fondation NEMO, Filature du Pont de Fer, F-30460 LASALLE, France.
(26) Société des Etudes Ayurvédiques, 27, boulevard d'Anvers, F-67000 STRASBOURG, France.
(27) Société d'Histoire de la Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, F-75270 PARIS Cédex 06, France.
(28) Association Emile Brumpt, Cours d'Ethnomédecine, Laboratoire de Parasitologie, CHU Necker-Enfants Malades, 156, rue de Vaugirard, F-75015 PARIS, France.
(29) Departamento de Historia de la Farmacia, Faculdad de Farmacia, E- GRANADA, Espagne.
(30) Catedra de Historia de la Medicina, Faculdad de Medicina, Avenida Blasco Ibanez, 16, E-46010 VALENCIA, Espagne.
(31) Departamento de Farmacia y Tecnologia Farmaceutica (Historia de la Farmacia y Legislacion Farmaceutica), Faculdad de Farmacia, Universidad Complutense, E-28040 MADRID, Espagne.
(32) Sociedad Espanola de Historia de la Farmacia, Faculdad de Farmacia, Ciudad Universitaria, MADRID 3, Espagne.
(33) ORISS, CP 1, Casciana Alta, I-56030 PISA, Italie.
(34) Società Italiana per lo Studio degli stati di coscienza, Museo di scienze naturali di Rovereto, ROVERETO, Italie.
(35) Institut für Pharmakognosie der Universität Wien, Währingerstrasse 25, A-1090 WIEN 9, Autriche.
(36) Institut für Geschichte der Medizin der Universität Wien, Währingerstrasse 25, A-1090 WIEN 9, Autriche.
(37) Oesterreichische ethnomedizinische Gesellschaft, c/o Institut für Geschichte der Medizin der Universität Wien, Währingerstrasse 25, A-1090 WIEN 9, Autriche.
(38) Orszagos Egészségnevelési Intézet, Népköztarsasag utja 82, 1062 BUDAPEST, Hongrie.
(39) Fondation de Naturothérapie SANITATIS, Pf. 74, H-1631 BUDAPEST, Hongrie.
(40) Polska Akademia Nauk, Instytut Historii Nauki, Oswiaty i Techniki, Pracownia Historii Farmacji, Nowi Swiat 72, PL-00-330 WARSZAWA, Pologne.

COOPERATION INTERDICIPLINAIRE EN MILIEU UNIVERSITAIRE COMPTE RENDU DE LA TABLE RONDE

DELAVEAU P.[1], PARIS M.[2], YOUNOS C.[3], PHILIANOS S. [4].

1. Laboratoire de Pharmacognosie, 4, avenue de l'Observatoire - Université de Paris VI, 75270 PARIS (France)
2. Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Pharmacognosie, 5, rue Jean-Baptiste Clément - Université de Chatenay Malabry- 92296 CHATENAY-MALABRY Cédex (France)
3. Laboratoire de Pharmacognosie, 1, rue des Récollets Université de Metz, Centre des Sciences de l'Environnement, 57000 METZ (France)
4. Laboratoire de Pharmacognosie, Kononos 83, ATHENAI 87 (Greece)

Pierre DELAVEAU rappelle tout d'abord la définition qu'a donné J. KERHARO de l'ethnopharmacognosie ou "étude scientifique du recueil écrit de drogues identifiées avec les formules et recettes pour préparer les médicaments".

Un constat, s'impose, selon P. DELAVEAU: il n'existe pas d'enseignement d'ethnopharmacologie et il n'y a pas de structure universitaire correspondante; en bref, il est possible d'affirmer que cette discipline n'a pas de statut public, pas de recherches individualisées et pratiquement pas de débouchés.

Cependant, des collaborations se sont établies et s'établissent entre laboratoires sur la base d'actions ponctuelles, souvent à l'initiative des pharmacologues (c'est le cas à Metz); les industriels s'intéressent peu à ce domaine sauf quelques-uns en Allemagne, en Autriche, en France, et aux Pays-Bas ; quelquefois l'ethnopharmacologie dépend de l'histoire de la Pharmacie: en Espagne, en Grèce... En France, des enseignements sont faits dans le cadre de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales et du diplôme universitaire des médecines naturelles de la Faculté de Médecine de Bobigny; enfin, un enseignement dépend du Laboratoire d'ethnobiologie et biogéographie du Museum d'Histoire Naturelle à Paris. Quelques bourses de recherches peuvent être attribuées par le Ministère de l'Education Nationale au niveau maîtrise et doctorat mais sur des sujets très pointus...

Le problème de l'exercice de la Botanique systématique est alors posé alors que cet enseignement périclite aussi bien dans les Facultés de Pharmacie que dans les Facultés des Sciences alors que l'importance et l'intérêt de la Botanique ne sont plus à prouver: les véritables taxonomistes se font rares; souvent maintenant des travaux sont réalisés sur des plantes mal ou non identifiées, la nomenclature latine binaire n'est pas toujours respectée.

Si des liens existent enfin entre les pharmacologues et les chimistes, les équipes travaillent rarement avec des linguistes et des historiens.

EXEMPLES DE COOPERATION EN MILIEU UNIVERSITAIRE

Michel PARIS, dans un premier temps, résume quelques éléments de sa collaboration avec l'Institut Européen d'Ecologie de Metz qui a accepté de réaliser la pharmacologie d'extraits de fleurs de Carthame, plante utilisée en médecine traditionnelle coréenne. Ce travail doit déboucher sur une thèse à la fin de l'année mais n'a reçu aucun soutien ni pour le chercheur (pas de bourse...), ni pour les laboratoires concernés. Ce même travail fait l'objet d'une communication séparée lors du présent Colloque.

Pierre DELAVEAU, pour sa part, s'attaque au "mythe" des "recherches pluridisciplinaires" lancé dans la foulée de 1968-69. Certes, il y a eu des espoirs mais bien souvent déçus; et de citer son expérience sur les bâtonnets frotte-dents africains et autres produits pour les soins de l'oropharynx. Il cite encore le cas des anticonceptionnels de Polynésie.

Skevos PHILIANOS (Grèce) parle ensuite dans le même sens en soulignant le nombre important d'idées et de projets et en déplorant le manque de réalisation faute de moyens convenables à part quelques cas.

Chafique YOUNOS, pour sa part est surtout inquiet du manque d'approfondissement de certaines recherches phytochimiques; souvent les études phytochimiques restent superficielles et les chercheurs ne peuvent pas ou ne veulent pas aller jusqu'à l'isolement et la détermination de structure des composants qui pourraient constituer le support de l'activité ; dans un certain sens, cela peut-être dévalorisant pour l'ethnopharmacologie tout entière.

CONCLUSION

L'ensemble des participants est unanime pour dénoncer les difficultés d'un bon travail en ethnopharmacologie.

Il existe cependant, grâce à l'existence de la Société Française d'Ethnopharmacologie, la possibilité de connaître les principales clés; une des premières conditions de réussite est certainement de réaliser une pharmacologie globale d'extraits et il est heureux que les pharmacologues commencent à s'y intéresser ; ensuite il faut se garder d'une transposition hâtive et tenir compte de toutes les données des enquêtes de terrain.

Plusieurs laboratoires de pharmacognosie sont en réalité spécialisés dans diverses directions: botanique, chimie, pharmacologie et toxicologie; certains peuvent atteindre la taille critique pour mener à bien des recherches appuyées en ethnopharmacognosie, en liaison avec des équipes d'enquêteurs.

L'optimisme ne semble pas être la règle pour la poursuite des recherches en milieu universitaire ; néanmoins, la pharmacognosie semble réellement bien placée pour susciter des recherches pluridisciplinaires. Il est alors possible de s'interroger: sur les retombées financièrement exploitables, à qui reviennent les avantages: université, laboratoires impliqués, organismes qui ont permis le choix et les récoltes des matières premières (ORSTOM, CNRS, etc.), quelle est la part des uns et des autres ?

Le principal souci est d'alerter les organismes et autorités de tutelle distributeurs de crédits en faisant ressortir l'intérêt de telles recherches.

Dans tous les cas, c'est bien une affaire de volonté de la part d'universitaires qui n'ont pas été habitués, ces derniers temps, à la facilité. Les temps changent et le temps de l'ethnopharmacologie est à venir ; il est toujours difficile d'être en avance sur son temps.

LES PLANTES MEDICAMENTS : EVOLUTION DE LEUR UTILISATION ET DE LEUR LEGISLATION

VERAIN A.

Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie, Avenue de Verdun, 38240 MEYLAN (France)

ABSTRACT

After an introduction on the evolution of plants with medical application in the world – particularly in Europe, the author points out at:

- the differences and similitudes existing between the various EEC Member States for
- the requirements when applying for a marketing authorization,
- the form of application for the pharmaceutical authorization which is comparable in the various States because of the multi-State procedure,
- the form of application for the therapeutical authorization which is a real stumbling block between the Member States,
- and the opinion expressed by the various countries which is required as it is a reflection of the form of response. These specificities should be maintained in a united Europe.

As a conclusion, Europe is seen to be favorable to the use of plants and has accepted the idea that some plants can be considered as real medicine.

INTRODUCTION

Du début de l'humanité au cataclysme final signant la fin du monde, les peuples parleront plantes, se nourriront, se soigneront par les plantes et apprendront à les connaître dans leur intimité profonde; ils les transformeront même par voie génétique pour le plus grand bien de l'humanité.

Que d'inconnues à découvrir et quels secrets recèlent-elles encore?

Il est logique de dire que le fait d'être entré dans le monde du médicament a énormément fait progresser la connaissance des plus simples d'entre elles.

EVOLUTION

Jusqu'au XVIIIème siècle, l'homme, pour les médicaments, a employé essentiellement les plantes; il suffit d'admirer les fresques égyptiennes ou nos magnifiques livres iconographiques du Moyen-Age ou encore ces pots de pharmacie sans prix. Elles étaient alors utilisées en l'état ou sous forme de préparations galéniques intermédiaires. A la fin du XVIIIème siècle les pharmaciens surent en extraire les grands principes tels les alcaloïdes, les hétérosides.... . Puis le XIXème siècle apparaît avec le développement de la grande industrie chimique et la chimie de synthèse se met en place apportant à l'homme des molécules nouvelles de structure inconnue dans la nature et qui dans l'esprit des malades supplantaient la plante. Les tisanes cependant resteront fort employées, d'ailleurs les drogues végétales aussi puisque 45 à 50 % des spécialités du Dictionnaire Vidal en contiennent.

Il est possible de dire que c'est à partir de ce moment que la recherche dans le règne végétal prend deux chemins:

l) la recherche extractive et chimique appliquée aux plantes connues pour leur activité thérapeutique mais aussi toxicologique. De cette recherche furent recensées toutes les plantes "majeures" que nous connaissons, digitale, belladonne, *Rauwolfia.* C'est donc des disciplines telles que la chimie extractive, structurale, analytique qui permirent à ce domaine de se développer .
2) d'un autre côté la recherche ethnobotanique, proposée en 1896 par l'Américain J.W. Harshberger faisait son chemin. Ce terme ne fut utilisé pour la première fois en France qu'en 1943 par A.G. Haudricourt et L. Hédin. Il suffit de voir la Société Française d'Ethnopharmacologie et le thème de ce colloque pour se rendre compte que cette discipline a pris droit de cité à part entière.

En effet très tôt la recherche en ethnobotanique s'est intéressée aux plantes médicinales et à leurs usages locaux particulièrement en pays et sociétés exotiques, aire d'élection des recherches de l'ethnologie, d'abord et durablement "Science coloniale" (Jacques Barrau).

Très vite l'emploi en médecine des plantes se développa mais il fallait sans nul doute évoquer la relation du toxique et du curatif "affaire de dosage" comme le disait au XVIème siècle Paracelse.

Cela mérite d'être rappelé de nos jours car une certaine mode bioécologiste tend à faire considérer par nombre de nos contemporains tout végétal à propriété médicinale comme "doux" et n'exigeant pas de précautions dans son emploi.

L'ethnobotanique, dans le domaine du phytomédicament, se transforme en ethnopharmacologie car il est évident, comme il est fait ici à Metz, que les recherches pharmacologiques permettront dans un deuxième temps de mettre en place des essais cliniques. Ainsi l'ethnopharmacologie fait de plus en plus preuve de son efficacité. Il est bon de savoir que des pays l'ont utilisée à grande échelle; ainsi l'URSS a pratiqué dans tous les états de l'Union Soviétique des enquêtes ethnobotanicopharmacologiques, les plantes ainsi inventoriées étant soumises à des screenings phytochimiques. On assiste ainsi à la réalisation d'importants programmes de réévaluation scientifique "à l'occidentale" d'anciennes pharmacopées codifiées, celle de la Chine ou de l' Inde par exemple. De même de nombreux pays - l'Amérique Latine entre-autre - entreprennent des travaux pour officialiser des phytopharmacopées traditionnelles.

Or voici qu'en cette fin du XXème siècle, les plantes reviennent à grands pas dans l'arsenal thérapeutique de l'homme malade. Ce retour cependant n'est pas exactement superposable dans tous les pays d'Europe, chaque peuple réagissant selon son tempérament.

- L'Allemagne, de par sa philosophie, est certainement le pays qui a toujours fait une large place au monde végétal. Elle n'a cessé d'utiliser les plantes et en possède de surcroît un très gros marché fort bien organisé.
- La Hollande aussi adhère à cette thérapeutique et possède un important marché mais pas aussi bien structuré que le précédent.
- La France vient ensuite; cependant le phénomène de renouveau est récent et si par des voies parallèles les Français s'intéressent aux plantes, la France cartésienne essaye de faire rentrer les plantes traditionnellement utilisées dans nos campagnes et nos villes dans la structure du médicament, elle le fait d'une manière restrictive comme nous le verrons.
- L' Angleterre, elle aussi, a utilisé les plantes sans qu'elles soient des médicaments. A l'heure actuelle elle les intègre de plus en plus dans l'arsenal thérapeutique mais d'une manière totale en faisant des monographies complètes (contre-indications, précautions d'emploi).
- La Belgique ne les reconnaissait pas officiellement jusqu'en Septembre 1989; à l'heure actuelle elle suit les autres pays dans la voie des plantes médicaments.

Donc ce que l'on peut dire actuellement c'est que l'Europe entière reconnaît la plante médicament tant et si bien que le Groupe Qualité de la CEE en a donné une définition "Les médicaments à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des substances végétales et/ou des préparations à base végétale". Arrivé à ce point, il est donc nécessaire de faire une distinction entre la spécialité contenant des plantes associées à des produits chimiques pour laquelle un dossier complet d'AMM (Autorisation de Mise sur le marché des Médicaments) est réclamé, la plante n'étant alors qu'un des constituants du médicament, et le phytomédicament qui peut bénéficier d'un dossier allégé d'AMM c'est à dire ne pas avoir besoin de dossiers ni toxicologique ni thérapeutique. Que vont donc demander les divers pays européens pour la reconnaissance de la plante-médicament ?

1. le dossier pharmaceutique

Ce dossier multiétat, après de longues discussions, a été accepté par tous les pays et entrait en France à la date de Novembre 1987, date à laquelle il devenait officiel; immédiatement le Groupe Qualité de la CEE rédigeait des notes explicatives indiquant ce qui était réclamé pour les divers types de médicament :

- radio pharmaceutique
- biotechnologies
- plantes "Herbal remedies"

C'est la notice explicative "Herbal remedies" qui a permis d'adapter la procédure multiétat aux plantes. Les industriels du phytomédicament possédaient ainsi tous les éléments pour bâtir leur dossier d'AMM.

La documentation chimique et pharmaceutique est très importante pour de tels médicaments; elle les définit parfaitement et permet leur reproductibilité dans le temps.

La structure de cette partie comprend :

A - Composition de la spécialité.
B - Préparation.
C - Contrôle des matières premières.
D - Contrôle des produits intermédiaires.
E - Contrôle du produit fini.
F - Stabilité.
Ce sont les items A et C qui sont les plus cruciaux pour la plante.

1.1. La composition

Ce point est primordial car ici doivent apparaître non seulement les excipients liés à la fabrication de la spécialité pharmaceutique mais aussi les excipients intervenant dans la forme galénique intermédiaire. Nous voulons dire les adjuvants de nébulisation ou de lyophilisation ou encore de coulabilité ainsi que les solvants d'extraction ou de purification. De plus, que la drogue soit utilisée dans son intégralité ou qu'il s'agisse d'une préparation à base de cette drogue, ce sera toujours la plante d'où elle est issue qui sera considérée comme matière première; ce fait est valable que les constituants qui en déterminent les propriétés thérapeutiques soient connus ou non.

Si le principe actif n'est pas connu, le tableau est présenté de la manière suivante.

NOM DES COMPOSANTS	FORMULE ET/OU EN POURCENTAGE	FONCTION	REFERENCE AUX NORMES
PRINCIPES ACTIFS Exemple: extrait sec aqueux de X	M mg	Principe actif	Analysé selon pharmacopée ou monographie
ADJUVANTS DE FABRICATION Exemple: lactose	m mg	Adjuvant	"
AUTRES COMPOSANTS Exemples: stéarate de magnésium	X mg	Excipient	"

Si la ou les molécule(s) active(s) sont connues, c'est par rapport à la concentration de ces principes actifs qu'il faut établir la formule.

NOM DES COMPOSANTS	FORMULE ET/OU EN POURCENTAGE	FONCTION	REFERENCE AUX NORMES
PRINCIPES ACTIFS Séné feuille en poudre	830 à 1000 mg correspondant à 25 mg de glucosides hydroxy anthracénique exprimés en sennosides	Principe actif	Analysé selon la Pharmacopée Française
ADJUVANTS DE FABRICATION		Néant	"
AUTRES COMPOSANTS Lactose	zéro à 170 mg suivant la quantité de feuille de Séné	Excipient	Pharmacopée

1.2. la préparation

Le processus de fabrication de la spécialité doit être parfaitement décrit et validé et un schéma des différentes étapes est requis.

1.3. Contrôle des matières premières

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux *principes actifs.* Ils peuvent être :
- soit la plante elle-même, fraîche ou sèche, soit la drogue.
- soit la forme galénique intermédiaire.

Cette partie est majeure car pour garantir la bonne qualité de produits d'origine végétale, il est indispensable de définir avec rigueur et précision les matières premières, notamment en ce qui concerne l'identification botanique spécifique de la matière végétale utilisée. Il est également important de connaître l'origine géographique et les conditions de production de la drogue végétale afin de maintenir la constance de la qualité de la matière première donc de la forme galénique intermédiaire enfin de la spécialité délivrée au public. De toutes les manières, quelle que soit la préparation réalisée, le demandeur doit remonter à la plante.

***La plante**

Elle doit répondre à la monographie de la pharmacopée européenne ou du pays en cause si elle existe. Sinon le demandeur devra établir une monographie similaire. Il faudra donc faire figurer :

- la nomenclature en latin,
- la description,
- la partie employée
- la production.
  - Nom et adresse du ou des producteurs et / ou des fournisseurs. .
  - La provenance de la plante:
    - origine géographique,
    - le lieu de la récolte,
    - époque de la récolte,
    - utilisation ou non de pesticide,
    - qualité microbiologique,
    - présence ou non de radioactivité,
    - recherche des substances étrangères (alcaloïdes)
    - dosage des composants actifs avec les limites à retenir ou d'un traceur si nécessaire.

*** Formes galéniques intermédiaires**

- Description du procédé, sa validation.
  (Un schéma est ici utile).
- Caractéristiques de la forme
- Essais d'identification
- Qualité microbiologique (si elle n'a pas été faite)
- Taux de résidus de pesticide (s'il n'a pas été fait)
- Radioactivité
- Solvants
- Métaux toxiques
- Identification des principes actifs et/ou des traceurs
- Dosage du ou des principes actifs
- Mode de normalisation pour un taux établi de principe.

1.4. Contrôle des produits intermédiaires si nécessaire

1.5. Contrôle du produit fini

- Spécification du produit et contrôle de routine avec les méthodes de contrôle validées.
- Données scientifiques.

1.6. stabilité

- Essai de stabilité du ou des composants actifs. Une "empreinte digitale" permettra de montrer que le ou les principes actifs sont stables ainsi que les autres substances.
- Essai de stabilité du produit fini.

2. Les éléments de thérapeutique

Les 12 pays de la CEE, pour les plantes ne contenant pas de molécules majeures et pouvant ainsi bénéficier d'un dossier allégé d'AMM, établissent depuis quelques années pour éviter les débordements, des listes de plantes avec leur indication thérapeutique reconnue par l'expérience voire la tradition.

2.1. Les listes de plantes

* en France

Il y a maintenant huit ans, grâce à des réunions hebdomadaires, la France commençait à établir en se référant à une bibliographie informatisée d'envergure, une liste de plantes en allant des plantes les plus simples aux plus complexes. Cependant, il y a, en France, une séparation nette entre les plantes à principe actif majeur pour lesquelles un dossier d'AMM dans sa totalité est réclamé (ces plantes telles le gui, le datura... ne paraissent donc dans aucune liste), et d'autre part, les drogues utilisables pour les pathologies mineures, celles-ci contenant le plus souvent un "totum actif". Pour ces dernières, la liste est longue puisque elle est passée de 72 à 112 puis à 175. Les 112 plantes ont paru dans l'avis 86/20 bis avec les propositions françaises; vous le connaissez tous. Il est utile de dire que ces listes sont évolutives.

Il est aussi à signaler que les plantes figurent dans les listes sans leur nom latin ni leur famille car ce sont les noms, seuls officiels, de la Pharmacopée qui doivent être adoptés. Nous vous citerons quelques plantes de la liste française: Ache des marais, Airelle, Ail, Aloes, Arnica, Capucine, *Harpagophytum*, Laitue, Noisetier, Noyer, Olivier, Rhubarbe ainsi que les 3 plantes suivantes ayant la même indication thérapeutique.

Nom de la plante	Partie employée	Indications thérapeutiques
Angélique	Souche radicante Fruits	Trad. ut. pour faciliter la digestion et calmer les douleurs abdominales d'origine digestive.
Aspérule odorante	Partie aérienne	Pour réduire la nervosité des adultes et des enfants
Basilic	Feuille	

* en Allemagne

Les Allemands utilisent beaucoup plus de plantes que les autres pays - 1200 environ - mais leur raisonnement est inverse car si la liste française progresse toujours en nombre, les Allemands font regresser la leur. Un exemple amusant l'Allemagne a retiré le figuier alors que la France l'a rajouté !

Ainsi, actuellement leur liste est moindre de 82 plantes environ et de plus y figurent 16 plantes pour thérapeutiques majeures qui ne font donc pas partie de la liste française quoique très utilisées dans notre pays. En définitive la liste allemande ne contient que 66 plantes (82-16).

Les plantes de la liste allemande reconnues en France dans les thérapeutiques majeures sont: Aconit, Adonis, Belladone, *Berberis*, Café, Colchique, Ergot de Seigle, Gui, Laurier rose, Muguet, Noix Vomique, Petite pervenche, *Rauwolfia*, Scille, *Scopolia*, Yohimbe. Les plantes existant dans la liste allemande et non dans la nôtre sont entre autres *Agnus castus*, *Ammi visnaga*, Aneth, Avoine (parties aériennes et chaumes), Baume de tolu, Baume du Pérou, Camphre, Chélidoine...

De plus, de nombreuses plantes figurant dans leur liste sont en cours d'étude: *Corydalis*, Bryone, *Chrysanthemum*, *Cimicifuga*, Cynoglosse, *Echinacea*, Gingembre, Pivoine, Raifort, Santal, Tussilage, Zédoaire. Comme nous le voyons, l'Allemagne, elle aussi, quoique très férue en plantes, a encore beaucoup de travail à réaliser.

* en Angleterre

La Grande Bretagne n'a pas encore de liste officielle. Elle possède seulement 11 plantes à visée neuroleptique: Camomille romaine, Matricaire, Houblon, Hysope, Laitue, Mélisse, Passiflore, *Piscidia*, Scutellaire, Valériane, Verveine.

2.2. Présentation

Au niveau du choix des indications thérapeutiques imposées, existe un grand débat entre la France et l'Allemagne; c'est dans ce choix que les différences apparaissent, chaque pays réagissant avec sa philosophie, sa sensibilité.

Les universitaires français ont beaucoup réfléchi dans des groupes multidisciplinaires (galénistes, pharmacognostes, toxicologues, médecins) et ont basé les indications thérapeutiques sur un trépied constitué de l'apport de la tradition, des résultats d'expériences pharmacodynamiques et de la modélisation structure-activité selon les molécules contenues dans la plante. De plus, ils se sont opposés à ce que des maladies telles que l'hypertension, l'infarctus, puissent être ainsi traitées. Enfin tous les termes obsolètes ont été éliminés (carminatif, béchique). Aussi une activité thérapeutique proposée se présente comme suit:

Information du Corps Médical	Information du Public	Voie orale	Voie locale
Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux.	Traditionnellement utilisé dans les toux bénignes occasionnelles. Attention si la toux persiste consulter le médecin.	*	

* les plantes répondant à cette indication sont: Coquelicot (pétale), *Erysimum* (fleur, sommité fleurie, fraîche ou sèche), *Grindelia* (sommité fleurie), Guimauve (racine, feuille, fleur).

Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau, (le terme diurétique rénal est exclu).	Traditionnellement utilisé pour faciliter l'élimination rénale de l'eau.		*

* Maté (feuille), Olivier (feuille), Ortie dioïque (partie aérienne, racine), Pissenlit (racine, feuille).

L'Allemagne qui est très avancée dans ce domaine fait appel à l'expérience et non à l'expérimentation. Pour elle l'expérience de l'utilisation de nombreuses plantes remontant à des milliers d'années lui fait admettre l'indication transmise et refuser catégoriquement la mention "traditionnellement utilisé dans".

Pour chaque plante des listes acceptées, les scientifiques allemands - industriels ou universitaires - accumulent les renseignements et sont en train de rédiger des notices thérapeutiques. Pour ce travail ils ont commencé par les plantes les plus faciles à mettre sous forme de fiches, c'est à dire les plantes laxatives.

Cependant l'Allemagne avec sa liste de plantes existantes a déjà une mini-notice et nous prendrons comme exemple l'Arnica.

ARNICA	
Nom	Arnica *Arnica montana* L.
Parties	Capitules floraux
Indications	Hématome Irritation des muqueuses de la bouche
Risque	Allergie, eczéma
Précautions d'emploi	
Contre indications	
Propriétés pharmacodynamiques*	

* Parfois, pour ces dernières propriétés, les auteurs allemands indiquent en face de l'item :"non prouvé". Comme nous le voyons, les auteurs allemands sont beaucoup plus brefs dans leur indication. Nous vous citerons :

Prêle	Antiseptique urinaire (adjuvant). Oedème traumatique.
Lin	Constipation.

De nombreuses indications sont identiques en France et en Allemagne, la France ayant donc "traditionnellement utilisé dans " en supplément.

Indications identiques en France et en Allemagne

Eucalyptus	Au cours des affections bronchiques aigües bénignes. Attention si les troubles persistent, consulter le médecin.
Fumeterre	Facilite l'élimination de la bile et facilite la digestion. Stimule les fonctions d'élimination de l'organisme. (Allemagne: calme les douleurs abdominales d'origine digestive).
Mélilot	Diminue les sensations de jambes lourdes ou les désagréments des hémorroïdes. Manifestation de la fragilité des petits vaisseaux de la peau.
Mélisse	Pour faciliter la digestion. Réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas de trouble du sommeil. Calme les douleurs abdominales d'origine digestive.
Polygala	Dans les toux bénignes occasionnelles. Risque: (Allemagne) irritation de l'intestin et de l'estomac. Propriété: mucosécréteur, expectorant.
Sauge	Facilite la digestion. Soulage temporairement les maux de gorge. Allemagne: sudorifique.

Malheureusement de nombreuses indications sont différentes:

Indications différentes en France et en Allemagne

	Allemagne	France
Bourse à Pasteur	Trad. uti. en vue de diminuer les sensations de jambes lourdes ou les désagréments des hémorroïdes légères. Epistaxis.	Nettoyage des petites plaies après lavage abondant. Menorrhée et métrorrhagie.
Chicorée	Trad. uti. pour faciliter l'élimination de la bile, faciliter la digestion, faciliter l'élimination rénale de l'eau, faciliter la perte de poids, faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme.	Stimuler l'appétit. Faciliter la digestion.
Lamier blanc	Trad. uti. pour faciliter l'élimination rénale de l'eau, faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme.	Toux bénignes occasionnelles. Soulagement temporaire des maux de gorge. Adoucissant pour calmer les démangeaisons de la peau.
Aubépine	Trad. uti. Réduire la nervosité des adultes en cas de perception exagérée des battements cardiaques (palpitations) après que toute maladie cardiaque ait été écartée. Réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas du trouble du sommeil.	non
Pensée sauvage	Dans les toux bénignes occasionnelles soulager temporairement les maux de gorge ou les enrouements passagers. Calmer les douleurs abdominales d'origine digestive.	En usage local, comme traitement d'appoint. Adoucissant et calmant des démangeaisons.

. Position des divers pays

Ainsi que nous l'avons vu, les deux pays leaders dans le domaine des plantes sont l'Allemagne de par ses positions écologistes profondément ancrées et la France de par son esprit démocratique qui veut respecter la pensée de chacun. Au départ leurs positions étaient assez éloignées mais beaucoup d'efforts ont déjà été faits et se feront encore pour arriver à une entente et faire coïncider aussi bien les listes que les activités thérapeutiques. L'Angleterre quant à elle n'a publié jusqu'à ce jour aucune liste (sauf les onze neuroleptiques) mais est en train de préparer une liste pour dossier allégé d'AMM.

Le ministère de la santé anglais poursuit actuellement la validation des spécialités et en particulier celles à base de plantes. Deux cas se présentent aux rapporteurs:

1) Celui des spécialités dont l'indication peut être acceptée en automédication; pour la toxicopharmacologie une bibliographique récente sera validante. L'étiquetage devra préciser "Herbal

remedies" traditionnellement utilisés pour le traitement symptomatique de ... Si les symptômes persistent, consulter votre médecin". Le mot symptomatique peut être omis s'il ne convient pas.

2) Celui des spécialités dont l'indication ne relève pas de l'automédication. La validation est alors soumise aux mêmes règles que pour les autres produits (AMM normale).

Pour le dossier pharmaceutique, la procédure multiétat doit être parfaitement suivie en ce qui concerne les substances d'origine végétale que la spécialité soit de phytothérapie ou un mélange avec d'autres principes (huiles essentielles - extraits fabriqués avec d'autres solvants que l'eau et l'alcool). Dans les spécifications, une pharmacopée étrangère est admise. Sont à rechercher, si nécessaire, les métaux lourds, les résidus phytosanitaires ou de contaminations radioactives. L'empreinte digitale peut être faite soit par HPLC comme en France mais aussi par chromatographie sur couches minces. Si d'autres solvants d'extraction sont utilisés, un essai limite est prévu. Plusieurs drogues peuvent être utilisées en même temps pour faire des extraits ou des teintures complexes; il n'est alors pas possible d'identifier tous les produits et encore moins de les quantifier. Aussi la qualité du produit fini va-t-elle dépendre:

- de la qualité des matières premières,
- de la parfaite description du procédé de fabrication,
- de l'application rigoureuse des PBF (Pratiques de Bonne Fabrication).

Un contrôle microbiologique n'est prévu que pour les formes liquides et les crèmes dermiques à moins que l'on ait démontré l'efficacité des conservateurs. Pour la stabilité enfin, la recherche d'une contamination microbienne n'est applicable que pour les préparations liquides et dermiques.

La Belgique est en train d'établir une liste de drogues pour lesquelles une procédure allégée d'AMM serait demandée. Mais:

1) Des dossiers bibliographiques de toxicologie, de pharmacologie et de clinique doivent être présentés. Ils seront critiques et actualisés.
2) Les indications thérapeutiques bien que non démontrées selon les critères d'évaluation actuelle doivent être celles établies sur la liste positive, par exemple "traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité des adultes et des enfants dans les cas des troubles du sommeil".
3) Les parties d'une même plante ou les formes galéniques d'une même drogue ne peuvent être mélangées. Par exemple feuilles et racines de pissenlit, teinture et extraits de racine de pissenlit.
4) Pour les associations, il ne faut pas réunir plus de trois plantes et ce mélange doit être justifié. Par contre ces médicaments peuvent contenir une huile essentielle à condition qu'un dossier toxicologique complet soit réalisé.
5) Le dossier pharmaceutique est celui de la procédure multiétat mais en citant d'abord la partie scientifique puis le dossier de routine. Cependant nous devons dire que cette inversion n'est pas conforme au texte CEE. Le dossier scientifique quant à lui prévoit la recherche des contaminants (pesticides, microbes), ceux-ci n'étant pas exigibles en contrôle de routine. Pour le produit fini le dosage précis des constituants est exigé.
6) Enfin la stabilité est étudiée sur deux lots.

Enfin, une association européenne mixte (industriels du phytomédicament, phytothérapeutes, universitaires), s'est mis en place et travaille pour que des fiches communes non officielles soient réalisées; elle ne fait que des propositions, mais les autorités de la CEE seront certainement heureuses de les trouver et de s'en servir le moment voulu.

CONCLUSION

Sans vouloir jouer les voyantes avec leur boule de cristal, on peut dire que les différents membres de la CEE font des efforts louables pour harmoniser leur point de vue. Naturellement, certains pays utilisant les plantes comme médicaments depuis plusieurs décennies ont pu réfléchir à la question tandis que d'autres découvrant le problème de la Phytothérapie sont pris au dépourvu et ont tendance à suivre ceux qui ont de l'expérience dans la matière.

Par conséquent ce n'est pas faire preuve d'un optimisme exagéré d'espérer que les petites différences existant entre les conceptions des divers états puissent s'aplanir et qu'on arrive ainsi à un consensus général qui serait celui de la reconnaissance de l'utilisation Européenne des Plantes.

Nous espérons de tout coeur que ce Congrès permettra de réaliser cette union avec la bonne volonté de tous. C'est tout au moins notre voeu le plus cher.

ETAT D'EVOLUTION DE L'ETHNOPHARMACOPEE AFRICAINE

ADJANOHOUN E.J.

Président du Comité Interafricain de l'OUA / CSTR pour les Plantes Médicinales et la Médecine Traditionnelle
38, rue du Bois Grammont, 33320 EYSINES (France)

ABSTRACT

Various ways are currrently investigated in Europe and in Africa, with the assistance of inter african and international organizations, for a renovation and a rehabilitation of the combined concept "traditional medicine-pharmacopoeia" as practised by 80% of African peoples.

The research to investigate medicinal plants has been partially supported by the national governments for less than 30 years. Its prime concern is to collect data about the plants used by the native populations, the specific features of natural environments, the modes of preparation and the form of administration of the medicine, the diseases and the symptoms for which the medicine is recommended, the physiological, secondary, medico-magic effects and all other therapeutical indications. This task, which is enormous in relation to the basic investigation, is in itself a consistent programme which is making progress with the method of ethno-botanical and floristic inquiries. The results obtained, which also concern the receipes that are best known and most widely used in popular medicine, are then written down in an illustrated registre which is actually an "ETHNOPHARMACOPOEIA". It is still necessary to develop and improve it and its use is still limited as it does not yet take into account all complementary research in relation with phytochemistry, phytotechnology, pharmacology, pharmacodynamics, toxicology and chemical experimentation. Nevertheless, other scientists in increasing numbers in Africa, academics, researchers and highly qualified personnal invest time and money into research on these various disciplines in a pluridisciplinary spirit.

The paper deals with the complex network of research ranging from ethnopharmacopoeia to African pharmacopoeia *stricto sensu*, in its evolution and with the assistance of various actions.

Par ETHNOPHARMACOPEE AFRICAINE, il faut entendre RECUEIL des médicaments et autres ingrédients africains utilisés en MEDECINE POPULAIRE TRADITIONNELLE.

Elle est différente de la pharmacopée française et des pharmacopées nationales des pays industrialisés, parce qu'elle ne dispose pas des mêmes moyens d'investigation pour se hisser à un niveau scientifique équivalent. Elle court, en ce moment, des risques de rester différente, longtemps encore, car son évolution rapide, malgré la demande de plus en plus pressante des utilisateurs potentiels et malgré de gros efforts déployés, reste plus ou moins freinée par le sous-développement économique du continent africain.

Cependant, les autorités africaines responsables de ce programme sont conscientes de la nécessité et de l'urgence d'élaborer coûte que coûte des pharmacopées conventionnelles officielles pour fixer des normes médicopharmaceutiques et sanitaires précises, pour proposer des médicaments d'usage courant, efficaces et appréciés partout. Avec l'aide et le concours des organisations interafricaines et internationales, se poursuit résolument, en Afrique comme en Europe, la recherche des voies appropriées

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

de revalorisation et de rénovation du complexe "médecine traditionnelle – pharmacopée" pratiqué par 80 % des populations africaines.

L'Afrique, de surcroît, est le continent de l'éclosion de plusieurs centaines de groupes ethniques et linguistiques différents qui se côtoient dans un environnement tropical fort diversifié. Les ressources naturelles sont estimées très importantes mais elles sont insuffisamment connues. La végétation se répartit dans d'innombrables écosystèmes; celle des régions humides forestières et côtières connaît une ambia ce et une exubérance impressionnantes dues à une flore extrêmement riche; sont dénombrées en Afrique près de 50 000 espèces de plantes supérieures vascularisées sur les 250 000 espèces existant dans le monde entier; la flore vasculaire phanérogamique française, considérée comme la plus riche d'Europe, ne compte que 4 300 espèces environ. L'on comprendra pourquoi la médecine traditionnelle africaine est essentiellement basée sur une utilisation massive et prioritaire des ressources d'origine végétale, et pourquoi la connaissance scientifique de l'abondant matériel disponible est loin d'être achevée.

Les recherches mises en place pour explorer les plantes médicinales sont partiellement prises en charge par les nationaux et cela, depuis moins de 30 ans. Elles concernent avant tout le recensement des plantes utilisées par les autochtones, les particularités écologiques des divers milieux naturels, les modes de préparation et d'administration du médicament, les maladies et les symptômes pour lesquels le médicament est proposé, les effets physiologiques, secondaires, médico-magiques et toutes autres indications thérapeutiques. Ce travail gigantesque relatif aux investigations de base constitue à lui seul tout un programme cohérent, qui avance grâce à la méthode des enquêtes ethnobotaniques, ethnopharmacognosiques et floristiques.

Les résultats de ces enquêtes, qui recensent également les recettes les mieux connues et utilisées en médecine populaire, sont consignés dans un recueil illustré qui n'est rien d'autre que l' "ETHNOPHARMACOPEE". Des ethnopharmacopées nationales partielles sont déjà publiées pour les pays privilégiés d'Afrique comme le Bénin, Centrafrique, Congo, Gabon, Ghana, Kenya, Mali, Niger, Nigéria, Sénégal, Togo, Tunisie et autres pays membres de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) comme les Comores, l'Ile Maurice et les Seychelles. Leur élaboration et leur perfectionnement sont nécessaires, mais il n'empêche que leur exploitation est fort limitée dans la mesure où elles ne prennent pas en compte les recherches complémentaires relatives à la phytochimie, à la phytotechnie, à la pharmacologie, à la pharmacodynamie, à la toxicologie et à l'expérimentation clinique. Néanmoins d'autres hommes de science, de plus en plus nombreux en Afrique, Universitaires, Chercheurs ou Techniciens de haut niveau, s'investissent dans les recherches concernant ces spécialités connexes, dans une optique pluridisciplinaire.

C'est l'ensemble de cet énorme système de recherches qui va de l'ethnopharmacopée, pour tendre vers la pharmacopée africaine *sensu stricto* qui évolue avec l'aide des organisations régionales et internationales auxquelles j'ai déjà fait allusion et dont je voudrais présenter ici quelques types précis d'action.

Au niveau de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA), suite au premier symposium sur les pharmacopées traditionnelles et les plantes médicinales africaines sis à Dakar en Mars 1968, la Commission Scientifique, Technique et de Recherche (CSTR) responsable de l'exécution des recommandations et résolutions, met en place un programme conjoint de recherche (PC 27) pour lequel les universités de Ife et du Caire sont de véritables pionniers. Bientôt, le Conseil Scientifique Africain (CSA) propose une liste de drogues ou de plantes médicinales prioritaires à étudier; il s'agit des plantes efficaces pour le traitement des cancers, de la malaria, de l'hypertension, de la drépanocytose, des diabètes, des dermatoses, des plantes anthelminthiques, antibiotiques, anti-virales, insecticides et celles utilisées contre les affections cardio-vasculaires coronariennes. L'Afrique est subdivisée en 4 zones et 5 centres régionaux de recherches y sont créés; il s'agit de l'Afrique du Nord (centre du Caire), de l'Afrique Occidentale (centres de Dakar et de Ife), de l'Afrique Orientale et Centrale (centre de Kampala), des îles

de l'Océan Indien (centre de Tananarive). Un Comité interafricain comprenant une vingtaine de scientifiques des Etats membres voit le jour dès 1972 et doit assurer la coordination des actions et des programmes. C'est lui qui organise les symposia de la CSTR / OUA au Caire (1975), à Abidjan (1979) et à Abuja (Nigéria 1988). C'est également lui qui rédige la première Pharmacopée Africaine dont le volume 1 relatif aux monographies d'une centaine de plantes médicinales africaines célèbres est paru en 1985, en français et en anglais; le volume 2 qui traite des méthodes d'analyses, est paru en 1986 en anglais, et en 1989 en français.

Sur le plan médical, l'OMS établit à partir de 1975, des priorités et des plans fermes pour les soins de santé primaires, avec le concours de la médecine traditionnelle, afin de faire accéder toute la population mondiale au droit à la santé. En 1978 à Alma-Ata en URSS, a eu lieu la première conférence internationale de l'OMS qui confirme l'opportunité d'intégrer la médecine traditionnelle dans les services de soins primaires; à cette occasion est proclamé l'impératif de la "Santé pour tous en l'an 2000". En 1979, à l'occasion de l'année internationale de l'Enfance, l'OMS et l'UNICEF, à la suite d'un constat d'échec et de carence de la médecine curative hospitalière, trop coûteuse et calquée sur celle des pays développés ou industrialisés, décidèrent d'inciter les pays du tiers-monde à bouleverser leurs politiques sanitaires et à accorder une large part à la médecine traditionnelle qui constitue un paramètre puissant de leur environnement. Du 2 au 7 Juillet 1984, la direction du bureau régional de l'OMS à Brazzaville effectua une consultation sur la coordination des activités de médecine traditionnelle dans la région africaine, dans le but d'édifier un mécanisme de solidarité et un plan d'action tenant compte des responsabilités des différents organismes intéressés. Enfin, des programmes de recherche spécifiques devront être élaborés et leur exécution confiée à certains centres collaborateurs de l'OMS; pour la région africaine, fonctionnent le centre de recherches en plantes médicinales de Mampong-Akwapim au Ghana, le centre de recherches pour la pharmacopée de Bamako au Mali, le collège de médecine de l'Université de Lagos au Nigéria, le département de pharmacognosie de l'Université de Ife au Nigéria, le conseil de recherches médicales de Khartoum au Soudan et le centre de recherches pharmaceutiques d'Androhibe à Antananarivo à Madagascar ... etc.

L'organisation de grandes rencontres de concertation des chercheurs africains pour la valorisation de la médecine traditionnelle et de la pharmacopée n'est pas le monopole de la CSTR / OUA, ni celui de l'OMS seules. Le Conseil Africain et Malgache de l'Enseignement Supérieur (CAMES)* qui regroupe 15 Etats membres francophones, s'est engagé également dans les réunions biennales de colloques spécifiques. Sept de ces dernières se sont déjà déroulées, au Togo (1974), au Niger (1976), au Rwanda (1977), au Gabon (1979), au Congo (1982), au Mali (1984) et au Benin (1986); elles regroupèrent de nombreux chercheurs motivés qui s'investissent résolument dans des recherches qui concernent directement le patrimoine végétal, au service de la santé des populations du continent africain.

Au titre des faits marquants concernant l'approvisionnement en médicaments "bon marché", il faut rappeler que c'est l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel (ONUDI) qui a pris officiellement position en Septembre 1969 au cours de la 22e Assemblée mondiale de la Santé; par sa résolution WHA 22-54, elle insiste sur la nécessité de procéder à des recherches scientifiques préalables sur les immenses ressources de la médecine traditionnelle en vue d'assurer une couverture plus adéquate des besoins en médicaments des populations du Tiers-monde. Cette résolution intervenait à la suite d'une réunion organisée à Budapest par l'ONUDI sur les possibilités d'implantation d'industries pharmaceutiques dans les pays en développement.

C'est bien plus tard, en Septembre 1977 à Genève, à la 31ème Assemblée mondiale, dans le cadre de son programme de politique et de gestion pharmaceutique qui constitue une nouvelle approche socio-économique des problèmes posés par lanpénurie des médicaments dans les pays en développement, que

---

* - Le CAMES dont le siège est à Ouagadougou au Burkina-Faso, est dirigé par un Secrétaire Général. (B.P. 134 Ouagadougou)

l'OMS met sur pied un programme d'étude des plantes médicinales. Une résolution (WHO 31 - 33) a été adoptée à cet effet.

L'assistance de l'ONUDI, dont le siège est à Vienne en Autriche, sera désormais sollicitée notamment par l'OMS et les Chefs d'Etats de l'OUA pour la mise en place des industries pharmaceutiques dans différents pays.

Le bilan de ces actions reste cependant assez modeste, car si l'on relève par-ci, par-là le montage de quelques petites unités fonctionnelles, il n'existe nulle part en Afrique noire une grosse firme pharmaceutique montée par l'ONUDI, susceptible d'exploiter les produits issus des innombrables plantes médicinales disponibles et de résoudre les problèmes sanitaires et économiques existants.

Quant à l'Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT), elle est désormais célèbre par les actions dynamiques et largement positives qu'elle soutient au profit de ses Etats membres et pour la communauté scientifique internationale, depuis une douzaine d'années, en matière de valorisation des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle. Les programmes privilégiés développés concernent essentiellement les inventaires ethnobotaniques et floristiques, la diffusion de l'information scientifique et technique sur la médecine traditionnelle et la pharmacopée, l'élaboration d'une synthèse sous forme de banque de données informatisée, susceptible d'identifier les médicaments traditionnels directement utilisables.

En effet, de véritables expéditions de recherches sur les plantes médicinales et l'utilisation de celles-ci en médecine traditionnelle ont été réalisées dans plusieurs Etats membres depuis 1977. Pour chacune d'elles, l'équipe des chercheurs internationaux et nationaux sélectionnés, au nombre d'une vingtaine environ, effectue les enquêtes ethnobotaniques et floristiques et rédige des ethnopharmacopées résultant des différentes catégories d'inventaires. Les travaux spécifiques de ce genre, déjà publiés par l'ACCT, portent sur 11 des pays africains déjà cités. Le lot des données recueillies s'élève à près de 2000 pour les espèces médicinales et à plus de 5 000 pour les recettes de la médecine traditionnelle.

De même, dans le souci de permettre à l'ensemble des spécialistes de terrain et de laboratoires de resserrer leurs liens, de s'informer mutuellement et de publier des articles scientifiques, l'ACCT a créé en 1986, le BULLETIN DE LIAISON "MEDECINE TRADITIONNELLE ET PHARMACOPEE", revue faisant cruellement défaut dans les pays du Sud. Il s'agit d'un périodique semestriel soutenu par des antennes nationales et dont les numéros publiés sont actuellement distribués gratuitement.

Enfin, les inventaires des plantes médicinales et de leurs biotopes, ceux des maladies traitées, les recensements des recettes avec une multitude de modes d'emploi et de posologies, les relevés des dénominations locales, les listes des thérapeutes traditionnels, les références bibliographiques ... etc méritent d'être stockés, ordonnés et exploités; d'où la mise en place par l'ACCT de la BANQUE DE DONNEES DE MEDECINE TRADITIONNELLE ET PHARMACOPEE dénommée PHARMEL. Le centre de traitement fonctionne depuis 1987 à l'Université Libre de Bruxelles, au Laboratoire de Botanique Systématique et de Phytosociologie. Elle est présentée ici à Metz par mes collègues LEJOLY, WAECHTER et RICHEL.

Tout ce long "discours" n'est pas sans vous lasser peut-être, car le thème de mon intervention est connu de la plupart d'entre vous : c'est celui du système médico-social et pharmaceutique du Tiers-monde et de l'Afrique en particulier, à la recherche de son développement et de son intégration dans un autre système, plus évolué, tout en sauvegardant son identité et ses valeurs intrinsèques.

A l'heure actuelle l'OUA, par l'entremise de la CSTR, encourage l'élaboration d'ethnopharmacopées dans les Etats membres qui en sont dépourvues.

L'exécution de ce programme a débuté l'an dernier quand nous avons eu l'honneur de conduire une mission pluridisciplinaire avec des chercheurs africains de grande renommée au Nigéria Occidental, en pays Yoruba.

Comme pour tous les manuels déjà édités, il s'agit toujours de produire des modèles partiels ne couvrant pas la totalité des plantes médicinales nationales; l'extension du travail est conseillée et devra conduire à la rédaction de documents plus complets. Certains auteurs publient dans leur ethnopharmacopée des informations bibliographiques, plus ou moins incomplètes, sur la composition chimique, la pharmacologie et la toxicologie concernant certaines plantes médicinales; le modèle du genre est "la pharmacopée sénégalaise traditionnelle de KERHARO et ADAM (1)".

Dans un souci d'efficacité il nous paraît plus opportun de regrouper d'un côté, ce qui relève des enquêtes de terrain et de l'autre, les acquis scientifiques convenablement expérimentés. C'est dans cet esprit que nous encourageons les recherches sur l'ethnopharmacopée de base et que, simultanément, nous avons conduit la rédaction de la première pharmacopée africaine continentale et moderne, parue en 1985. Elle présente les monographies d'une centaine de plantes africaines suffisamment étudiées, la plupart ayant fourni des médicaments célèbres et irremplaçables à l'humanité toute entière. Les recherches sont en cours pour compléter la première liste à 250 monographies par adjonction de 150 autres plantes convenablement étudiées. A cet acheminement final participe largement l'ACCT, qui publie dans chacun de ses Bulletins de Liaison de Médecine Traditionnelle et Pharmacopée une fiche-espèce consacrée à la monographie d'une plante médicinale tropicale ou africaine de grande réputation.

Références

(1) KERHERO J., ADAM J. G., (1974) *La pharmacopée traditionnelle sénégalaise*, Ed. Vigot Frères, Paris.

WHO AND TRADITIONAL MEDICINE : AN OVERVIEW

AKERELE O.

World Health Organization, Unit of Traditional Medicine, 20, Av. Appia, 1211 GENEVA 27 (Switzerland)

RESUME

Les organismes directeurs de l'OMS et les Etats membres ont depuis longtemps reconnu l'importance de la médecine traditionnelle comme une possibilité importante de soigner les populations. Ils ont compris que si l'on veut obtenir une réelle amélioration de l'état sanitaire des populations défavorisées dans le monde, il convenait d'exploiter ce potentiel, à la fois humain et matériel. Cette idée est fondamentale concernant la médecine primaire. Cet exposé rappelle quels sont les principes de la politique de l'OMS en matière de médecine traditionnelle. Il passe en revue les tendances et les perspectives, et étudie les actions que les Etats membres pourraient engager pour tirer profit du potentiel existant en médecine traditionnelle. De plus, l'auteur s'attache à illustrer et discuter les avantages économiques et culturels de la politique mise en œuvre par l'OMS à cet égard. Enfin, il dessine quelques-unes des activités patronnées par l'OMS au titre du Programme pour la Médecine Traditionnelle.

INTRODUCTION

The WHO Eighth General Programme of Work covering the period 1990-1995 (1) defines traditional medicine which is widespread throughout the world, as comprising of practices based on beliefs that were in existence, often for hundreds of years, before the development and spread of modern scientific medicine and which are still in use today. As its name implies, it is part of the tradition of each country and employs practices handed down from generation to generation. Its acceptance by a population is largely conditioned by cultural factors and much of traditional medicine is therefore not easily transferable from one culture to another.

While no definition can be entirely satisfactory, this one has the advantage of simplicity while at the same time excluding practices of more recent origin, for example "alternative medicine", which to some extent represent a reaction to high technology medicine. This stated position also helps to keep the area of study discrete.

In traditional medicine, WHO aims at encouraging countries to exploit those aspects of it that provide safe and effective remedies for use in health care system.

WORLD HEALTH ASSEMBLY

Acknowledging the potential value of traditional medicine for the expansion of health services, the World Health Assembly has passed a number of resolutions. In 1976, it drew attention to the manpower reserve constituted by traditional practitioners (resolution WHA 29.72). In 1977, it urged countries to utilize their traditional systems of medicine (resolution WHA 30.49). In 1978, it called for a comprehensive approach to the subject of medicinal plants (resolution WHA 31.33). In 1987, the Fortieth World Health Assembly (resolution WHA 40.33) reaffirmed the main points of the earlier resolutions and the related recommendations made by the Alma-Ata Conference in 1979.

In 1988, an International Consultation on the Conservation of Medicinal Plants was convened in Chiang Mai, Thailand by WHO in association with the International Union for the Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN) and the World Wildlife Fund (WWF).

One outcome of this meeting was the adoption of the Chiang Mai Declaration "Save Plants That Save Lives" which placed medicinal plants, their rational and sustainable use and conservation, firmly in the area of public health policy and concern.

Subsequently, in May 1988, the Forty-first World Health Assembly (resolution WHA 41.19) drew attention to this Consultation and the Chiang Mai Declaration and endorsed the call for international cooperation and coordination to establish basis for the conservation of medicinal plants, to ensure that adequate quantities are available for future generations.

In 1989 (resolution WHA 42.43) recalled earlier resolutions and noted that together they constitute a comprehensive approach for the subject of utilization of medicinal plants in health services. The resolution urged Member States to :

* make a comprehensive evaluation of their traditional systems of medicine;
* make a systematic inventory and assessment (pre-clinical and clinical) of the medicinal plants used by traditional practitioners and by the population;
* introduce measures for the regulation and control of medicinal plant products and for the establishment and maintenance of suitable standards;
* identify those medicinal plants, or remedies derived from them, which have a satisfactory efficacy/side effect ratio and should be included in the national formulary or pharmacopoeia;
* encourage collaboration between universities, health services, training institutions and relevant international organizations in the scientific appraisal of traditional forms of medical treatment and their application, where indicated, in modern health care. This resolution provided a fresh mandate for future action in this field.

It is important to point out that this Declaration does not amount to a blind endorsement of all forms of traditional medicine as some of the critics of WHO have claimed. Perhaps the most conservative of critics would simply have preferred to see an outright condemnation of any forms of medicine other than modern. They clearly could not be content with the formulation chosen at Alma-Ata. Be that as it may, the Declaration opened the door for traditional medicine but with the proviso that it contribute to "scientifically sound and socially acceptable methods and technology". This was our official mandate for the development of the WHO Traditional Medicine Programme.

HEALTH CARE DELIVERY SYSTEM

The adoption of safe and useful traditional practices in the design and implementation of national health systems makes good economic and cultural acceptability sense. However, this means, in many instances, putting traditional medicine on a scientific basis by making a critical examination of its *materia medica* and practices, accurately identifying plants and other natural substances employed, and deciding which remedies and practices are useful and suppressing those which are patently ineffective or unsafe.

In some countries, traditional medicine is an integral part of the formal health system, on an equal footing with modern medicine. In other countries, this is not the case and traditional medicine, although important for individuals and communities, remains a form of private practice outside the formal health system, one that cannot easily be organized by government.

However what governments can do in all countries is to ensure that the practice of traditional medicine is not harmful, and to foster what is useful in it and in keeping with the believings of people.

A few countries - notably China, the Democratic People's Republic of Korea, India, Nepal and Sri Lanka - have found effective means of recognizing and legitimizing their traditional medicine. Some African countries have attempted to bring traditional medicine into the mainstream of the health services but with little success. For example, one country, at independence, tried to correct the inherited situation by adopting policies and promulgating legislation that were encouraging to traditional health practitioners. But, unfortunately, this alienated the medical profession and the existing gap between the two types of practitioner was further widened. However, in recent times, many African countries are reexamining the situation and are adopting realistic approaches to the subject.

The lack of a clear policy and legislation authorizing traditional health care has so far made progress towards full collaboration between the two systems slow and occasionally even impossible. Action is still required at regional and country levels to examine traditional practices and, where their value is proven, to promote their incorporation into the formal health care system.

MEDIUM TERM PROGRAMME

A general idea of WHO's priorities in this field for the next few years may be obtained from the Medium-Term Programme for Traditional Medicine which is our point of reference. It describes objectives, targets, approaches, programme management and resources, monitoring, evaluation and indicators. Activities are grouped into 5 main areas of concern, namely :

NATIONAL PROGRAMME DEVELOPMENT,
HEALTH SYSTEMS AND OPERATIONAL RESEARCH,
CLINICAL AND SCIENTIFIC INVESTIGATIONS,
EDUCATION AND TRAINING, AND
EXCHANGE OF INFORMATIONS.

Each of these main areas includes a number of principal fields of activity which I shall outline briefly. Copies of the Medium Term Programme are available.

In the area of national programme development, WHO collaborates with Member States in the review of national policies, legislation and decisions on the nature and extent of the use of traditional medicine in their health systems.

This includes assisting Ministries of Health in establishing appropriate mechanisms for the introduction of traditional remedies into health care system, in assessing safety and efficacy and in ensuring adequate supplies of raw and processed materials and quality control.

Research is a broad area of endeavour that includes health systems, clinical and scientific research. Health systems and operational research involves studies on the potential and limitations of the use of traditional practitioners in primary care in district health systems, surveys of traditional medical practices, and inventories of medicinal plants and other natural substances used. Comparative studies of modern and traditional medicine compare the relative advantages, clinical, economic and cultural acceptability of the two systems.

Clinical and scientific investigations are also needed, as they are for Western medicine, in order to monitor their use and ensure safety. National establishments engaged in research on traditional medicine are being identified and contacted by WHO.

Within the context of an overall health research strategy, these establishments will be encouraged to investigate the safety and efficacy of many of the remedies used in traditional medicinu from the point of view of ethnobotany, medical anthropology, experimental pharmacology, and clinical practice, as well as to conduct epidemiological studies.

They will undertake clinical evaluation of traditional methods of treatment, pharmacological and toxicological studies on commonly-used medicinal plants, and the standardization of improvement of traditional remedies.

In the area of education and training, WHO promotes the acquisition of knowledge and skills not only by traditional practitioners themselves but also by other health workers. In advocating the re-orientation of traditional practitioners, WHO places emphasis on developing the knowledge and skills of such individuals within the framework of continuing education in primary health care, (whether they are part of the formal health system or not) and providing them with an opportunity to share their experience with others. The incorporation of elements of traditional medicine into training schemes for other health workers and the provision of communities with educational materials about valid traditional health practices are also being actively encouraged.

Another aspect of the work to be done is the production of guidelines, manuals and other teaching and reference material on: the recognition, preparation and use of medicinal plants; the clinical indications for acupuncture therapy ; national formularies for herbal medicines and other natural substances ; the cultivation, collection, distribution, storage and processing of medicinal plants ; and the methodology of surveys.

Support is given to advanced training in special disciplines related to traditional medicine, which include: clinical and toxicological evaluation and standardization of remedies ; and acupuncture and other non-drug therapies.

Finally, the exchange of information is a vital constitutional role that WHO plays not only in traditional medicine but in virtually every aspect of public health. In this, it is ably supported by its reference and Collaborating Centres. The International Traditional Medicine Newsletter published by the Chicago Collaborating Centre provides an opportunity for exchange of information on the subject, reporting both on the work of Collaborating Centres and also on country experiences. This Newsletter has a valuable role to play since it provides individuals and institutions a means of keeping in touch with developments in other parts of the world. Although its existence is widely known, there is a shortage of suitable material. The editors would welcome succinct articles on national activities in this field.

Although traditional methods of treatment are usually specific to national situations, some of them, such as acupuncture, are used worldwide. The need to standardize acupuncture nomenclature is well recognized. To facilitate teaching, practice and research on acupuncture a standard acupuncture nomenclature developed by the Western Pacific Region has been adopted by a Scientific Group (1989) for international use.

WHO COLLABORATING CENTRES

There are 26 Collaborating Centres for Traditional Medicine throughout the world : 5 in the African Region, 3 in the American Region, 1 in the Eastern Mediterranean Region, 2 in the European Region, 3 in the South-East Asia Region and 12 in the Western Pacific Region.

At a meeting of Directors of Collaborating Centres in 1981, a recommendation was made which is

still fully relevant today, being a guiding light for all our planning, priority setting and programming :

"All the activities and efforts in research and studies made by the Centres should always be oriented toward the transfer of the results to primary health care".

But, I would go even further and suggest that the major emphasis of the work the Collaborating Centres for Traditional Medicine should be on the practical application in community health of what is already known. There is, of course, always a need for research and this can safely be left to the many institutions working in this field. What the WHO Programme in Traditional Medicine needs is the concerted action of its Collaborating Centres to make an impact on primary care and the state of public health.

NEW ORIENTATIONS

Over the past decade, there has been a major reorientation in the work of WHO in general and this change has also influenced the directions and priorities of the Traditional Medicine Programme.

However, certain problems still exist. Recognition of the value of traditional medicine is still slow . The support given by governments and institutions and associations of modern medicine is still not enough. Traditional medicine should not be integrated into health systems just because it is fashionable to do so or because other countries have adopted it. It has to be integrated into a national health system in the light of each country's unique circumstances. The safety and efficacy of traditional medicine have yet to be fully validated in many countries. Its rational use has still to be defined. The training of traditional medicine practitioners needs to be strengthened and at the same time the training of modern medicine practitioners in traditional medicine needs to be further promoted. Dissemination and exchange of information are also not well developed and need to be improved.

The Traditional Medicine Programme has often been held back in the past for lack of adequate financial support but now it seems that our efforts to secure additional external funds will begin to bear fruit.

MEDICINAL PLANTS

The use of medicinal plants, which is the focus of your meeting, is currently in the news and I should like to speak on this subject in a little more detail.

In most developing countries, where coverage by health services is limited, it is to the traditional practitioner or to folk medicine that the majority of the population turns in sickness and the treatment is, in large part, based on the use of medicinal plants.

The attention paid by health authorities and administrations to the use of medicinal plants has increased considerably, although for different reasons.

In developing countries, this has largely resulted from a decision to take traditional forms of medicine more seriously and to explore the possibility of utilizing them in primary health care. In other countries, health authorities have been compelled to exercise closer surveillance because of the growth in the popular use of herbs and plants in self-treatment and in the health food industry.

It is often claimed, and is widely believed, that remedies of natural origin are harmless and carry no

risk to the consumer. We should keep in mind that nothing could be further from the truth, particularly where there is a risk of toxic plants being used by mistake or where "herbal preparations" are marketed with the addition of undeclared potent synthetic substances.

In China, traditional medicine is an integral part of the formal health system and is utilized in about 40 per cent of cases at the primary care level. Supplies are assured by the state-owned Chinese Crude Drugs Company which has branches in all provinces, autonomous regions, municipalities and counties. Formerly, crude drugs were mostly collected in the wild state but, with more land being brought under cultivation, natural sources are becoming depleted.

Special encouragement has, therefore, been given for the cultivation of medicinal plants and agricultural departments at all levels take part in formulating policy and establishing plantations, which now cover more than 400 000 hectares (2).

It was with a view to sharing experience in this area that, in 1985 (3), WHO sponsored an Inter-regional Seminar on the Role of Traditional Medicine in Primary Health Care in China. It gave senior administrators, responsible for national health policy in 19 countries, an opportunity of studying the utilization of traditional medicine in primary health care and of examining the possibility of adopting comparable approaches in their own health services. The response to the Seminar was prompt, several of the countries represented (Bangladesh, India, Nepal, Philippines, Sri Lanka and Sudan) taking action to make better use of their traditional systems of medicine.

In India, the Ministry of Health and Family Welfare took the valuable step of holding, in 1986, four regional seminars on medicinal plants, their collection, cultivation, exploitation, conservation and rational use. Participants were representative of the various disciplines, occupations and institutions concerned. This important and interesting initiative could very well be taken by other countries. It would create greater awareness of the extent of their wealth of medicinal plants and would stimulate the different departments involved to work together.

As part of our concern with establishing the safety of medicinal plants, WHO/DANIDA Inter-Regional Workshops on Appropriate Methodology for Selection and Use of Traditional Remedies in National Primary Health Care Programme were held in Bangkok, Thailand, in 1985 (4), and Kadoma, Zimbabwe in 1989 (5). The Workshops were intended to address problems of safety and efficacy of traditional remedies, including related issues of standards, stability and dosage formulation. The overall objective of these Workshops was for participants to acquire the methodology needed for the introduction and utilization of natural substances in health services.

A visit was subsequently made to three countries in South-East Asia, Indonesia, Nepal and Thailand to assess the impact of this workshop in improving methodology and the application of newly acquired knowledge to the use of medicinal plants in primary health care. All three countries have conducted satellite workshops for their nationals and have proceeded to select a number of single plant remedies for use in their health services.

Another workshop will be held in South East Asia to follow up the Bangkok meeting and will address some of the problems identified by participants. WHO is now planning similar evaluation for countries of East, Central and Southern Africa and another workshop for the West African countries.

At the Fourth International Conference of Drug Regulatory Authorities co-sponsored by the Ministry of Health and Welfare of Japan and WHO and held in Tokyo in 1986 (6), a workshop was held on traditional herbal medicines. It was acknowledged that these medicines play an important part in health care in many countries, developed as well as developing. It was noted that truly traditional practices are

more amenable to influence through education and training than to statutory control. The workshop also concentrated on the exploitation of traditional medicine through over-the-counter sales of labelled products on a commercial basis and addressed the need for legislation, quality, standards, and information.

Countries are being assisted in taking necessary steps to develop and introduce appropriate national policies, regulations and control measures to ensure the safety of remedies. This was the subject of a workshop at the 5th International Conference of Drug Regulatory Authorities, Paris (1989) (7), and which will be followed up by a series of meetings and consultations.

That many traditional remedies are of therapeutic value is no longer open to doubt. The manufacture of herbal products - which is on the increase and products moving in international commerce should be governed by the same standards of safety and efficacy as are required for modern pharmaceutical products. However, proof of safety should take precedence over establishing efficacy, and accuracy in labelling the constituents of medicinal plant remedies is critical for safety evaluation and drug control.

Where safe and simple medicinal plant remedies have been employed traditionally for a long time in the treatment of minor self-limiting conditions, establishing efficacy may not be so important, provided their composition is known.

A number of natural products used traditionally had demonstrated anti-HIV activity *in vitro*. Some of them had been tested in limited clinical trials. A meeting was organized by Global Programme on AIDS (GPA) and Traditional Medicine Programme (TRM) (Geneva, 1989) (8) to consider the systematic and scientific assessment of anti-retroviral activity *in vitro*, as screen to identify products with potential anti-HIV activity for further clinical evaluation.

Countries wishing to make full use of their heritage of traditional medicine and the wealth of medicinal plants which most of them possess, have a special interest in sponsoring ethno-medical studies, bringing together botanists, clinicians, pharmacologists and offers for the purpose and in making adequate resource available.

A first step would be to review, on a national basis, the utilization of medicinal plants in general and of medicaments derived from them in particular. Such an examination might reveal opportunities for making greater use of safe and effective galenical preparations which might stimulate local cultivation and production and at the same time permit necessary economies to be made, saving scare foreign currency. In any event, experience in the preparation and utilization of galenicals is a necessary prerequisite for clinical evaluation of traditional remedies, when these have been identified as meriting further study. Such evaluation may present many problems, particularly with compound medicines, containing several ingredients.

An important feature of many traditional remedies, particularly Chinese therapy is the preference of practitioners for compound prescriptions over single substances, it being held that some constituents are effective only in the presence of others. This renders assessment of efficacy and, eventually, identification of active principles much more difficult than for simple preparations. The whole subject of the rationale for compound prescriptions of medicinal plants offers a vast field and an existing opportunity for research. The addition of modern synthetic drugs to traditional remedies complicates the matter of evaluation even further and should therefore be avoided.

Most developing countries have an abundance of medicinal plants which are used in their traditional forms of medicine. The planning of pharmacological and clinical studies to assess their safety and therapeutic efficacy, the decision to cultivate them commercially, and the development of policies for

their conservation all require some form of priority ranking or assessment of their relative values and importance. There is, however, no simple way of making such comparisons ; thus :

- certain plants may be common but are widely and safely used in folk medicine which, presumably, makes them important;
- other plants may be used in treating serious conditions and are important because of their therapeutic value ; while
- still others may be of great economic importance as items of internal trade or export, and so on.

Furthermore, within the same geographical area, a medicinal plant may be considered to have very important properties by some communities but not by others. Obviously, any conclusion about the relative importance of a particular medicinal plant must depend on the criteria applied and the context in which it is considered.

CONCLUSION

Making full and proper use of their traditional systems of medicine represents an important step for countries that are attempting to improve the health of their peoples. The WHO Programme on Traditional Medicine continues its close collaboration with countries that are already taking or have expressed the intention of taking such a step.

Traditional medicine has been with the world for the last several thousand years of recorded and unrecorded history. It has found its place in the WHO programme only in the last twelve years. While acknowledging that WHO is a newcomer, WHO intends and in accordance with it's constitutional responsibility the support and collaboration of its Member States to exercise the leadership needed to make the most of traditional medicine for the sake of the world's health.

References

(1) *Eighth General Programme of Work covering the period 1990-1995*, (1987), pp. 149-151, World Health Organization, Geneva.
(2) LI CHAOJIN, (1987) *The American Journal of Chinese Medicine,* Supplement Number 1, 39 - 41.
(3) AKERELE O., STOTT G., LU WEIBO (editors), (1987) *The American Journal of Chinese Medicine*, Supplement Number 1, *The Role of Traditional Medicine in Primary Health Care in China.*
(4) *The Selection and use of Traditional Remedies in Primary Health Care,* Report of an Inter-Regional Workshop held in Bangkok, Thailand, 25 November - 4 December, 1985 (TRM/86/1).
(5) *Inter-Country Workshop on the Selection and Use of Traditional Remedies in Primary Health Care,* Harare, Zimbabwe, 26 June - 6 July, 1989 (in press).
(6) *Proceedings of the 4th International Conference of Drug Regulatory Authorities*, Tokyo, July 6-11, 1986.
(7) *Fifth International Conference of Drug Regulatory Authorities*, Paris, 10-13 October 1989 (in press).
(8) *In vitro screening of traditional medicines for anti-HIV activity: Memorandum from a WHO meeting*, (1989) Bulletin of the World Health Organization 67 (6), 613 - 618.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Chapitre II

TRAVAIL DE TERRAIN / FIELD WORK

a) Méthodes et résultats / Methods and Results

b) Systématisation des données / Systematization of Data

c) Posters / Short communication

METHODOLOGIE D'ENQUETE SUR LES PLANTES MEDICINALES DANS LE CADRE DE L'ETHNOSCIENCE: EXEMPLES INDONESIENS.

FRIEDBERG C.

Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire d'Ethnobiologie-Biogéographie, Directeur de l'URA 882 du CNRS: APSONAT (Appropriation et socialisation de la nature: pratiques, savoirs, représentations), 43, rue Cuvier, 75005 - PARIS (France)

ABSTRACT

The success of pharmacognosy and pharmacology studies are conditioned by the manner in which field data and materials are collected. This paper will demonstrate how field study methodology developed within the context of ethnoscience over a period of several decades applies to ethnopharmacology.

These methods are based on the analysis of indigenous semantic categories. The first step is to collect the terminology used locally in the scientific fields in question. Ethnopharmacology encompasses a number of fields covering several types of nomenclature: plants or other objects used in therapeutic techniques, their preparation methods, usages and diseases which they cure or ward off.

Yet, collecting terminology is only the preliminary step. Next, one must try to understand how these different elements intervene, how they operate as a system, that is to say, how they act in relationship to one another, without relying on the locals to be necessarily conscious of the system nor able of explaining it.

To identify an isolated medicinal plant and determine its usage does not shed light on the effects anticipated by its users. For that, it is necessary to understand local conceptions of the body's functioning or dysfunctions, their ideas on the origin of diseases and their perception of how these medicinal preparations act. The results of this analysis, made within the framework at local reasoning, must then be compared with those furnished by our scientific tools. We must attempt to translate the diseases and symptoms furnished by informants into medical concepts. We must determine what pharmacological actions can be expected from the preparation, once the ingredients and application methods have been discerned.

This paper presents different types of problems sometimes encountered in the course of ethnopharmacological field studies. Two examples are given, both from Indonesia: the Bunaqs of Central Timor, a population where knowledge is only transmitted orally, and in Bali, where written traditions also exist.

This article shows the fragility of data collected too quickly without the necessary multiple inquiries. It exposes the limits of information presented in the form of lists of vernacular names accompanied by their usage, or botanical specimens of medicinal plants isolated from context. To determine what effects the informants expect from a plant, it is necessary to understand how they imagine its impact on bodily functions. To understand what their concepts signify in this field, we must inevitably question them on their ideas about the organization of the world and society. Only through such precautions in conducting field studies can we hope to grasp the effectiveness of a medicinal plant and to efficiently orient the analysis in order to determine the principle effects and possible applications.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

INTRODUCTION

La façon dont sont recueillis les données et matériaux de terrain qui serviront aux études pharmacognosiques et pharmacologiques conditionne, tout le monde en est d'accord, la réussite de ces dernières. Le but de cet exposé est de montrer comment les méthodologies d'enquête mises au point depuis plusieurs décennies dans le cadre de l'ethnoscience s'appliquent à l'ethnopharmacologie.

Examinons tout d'abord ce qu'il faut entendre par "ethnoscience". Ce terme est apparu dans les années 50 pour désigner "étude des savoirs et connaissances des différentes ethnies existant dans le monde [1]. Cependant, construit sur le même modèle, le terme ethnobotanique qui existait depuis la fin du siècle précédent [2] avait, tout d'abord, comme signification: l'étude de l'utilisation des plantes chez les peuples primitifs [3]; ce n'est que par la suite qu'il a pris le sens de "savoir botanique indigène".

Le sens du terme ethnoscience a lui même évolué et de plus il ne signifie pas exactement la même chose dans les différentes traditions anthropologiques. Dans la tradition anglo-saxonne il désigne surtout l'étude des savoirs et des classifications populaires alors qu'en France on y inclut également les savoir-faire. Mais pour les uns et les autres, les principes méthodologiques restent les mêmes: les savoirs et les pratiques sont analysés:

1) à partir des catégories sémantiques des populations étudiées puis
2) ces catégories sont confrontées à celles que nous fournissent les différentes disciplines scientifiques auxquelles on doit faire appel et qui appartiennent aussi bien aux sciences biologiques qu'aux sciences humaines: botanique, chimie, linguistique.[4]

Il ne sera question ici que de l'enquête de terrain qui devra donc débuter par le recueil de la terminologie utilisée localement dans les domaines concernés. Pour l'ethnopharmacologie, ces domaines sont multiples et recouvrent plusieurs types de nomenclature: celles des plantes ou de tout autre objet entrant dans les techniques thérapeutiques, des maladies qu'ils guérissent ou permettent d'éviter, de leurs modes de préparation et d'utilisation.

Mais le recueil de ces terminologies n'est que l'étape préliminaire du travail. Il faut ensuite comprendre de quelle façon ces différents éléments interviennent, comment ils font système, c'est-à-dire comment ils sont mis en relation les uns avec les autres sans que les acteurs en soient toujours conscients et donc capables de l'expliciter.

Il est d'abord essentiel de mettre en évidence les concepts locaux sur le fonctionnement et le disfonctionnement du corps. Pour saisir le savoir sur le bien-être et le mal-être, l'ethnologue dispose de plusieurs types de discours et de pratiques dont l'analyse révèle souvent les aspects contradictoires.

---

1 Le terme "ethnoscience" a été semble-t-il utilisé pour la première fois dans l'index de l'édition révisée de Outline of cultural material publiée par Murdock et al. pour désigner dans le fichier qu'il organisait sur les différentes cultures humaines (Human Relations Area Files), la section 82 consacrée aux "Idées au sujet de la nature et de l'homme". H.C. Conklin fut sans doute le premier à déclarer faire oeuvre "d'ethnoscience" dans l'introduction de sa thèse: The Relation of Hanonoo Culture to the Plant world (1954).

2 Le terme "ethnobotanique" a été créé par Hargsberger, en 1895, pour désigner, à l'intention des archéologues auxquels il faisait une conférence à Philadelphie, l'étude des plantes utilisées par les populations primitives, éclairer la répartition et la diffusion de ces plantes dans le passé et suggérer d'autres usages mieux adaptés aux temps actuels.

3 Voir en particulier dans les Bulletins du Bureau of American Ethnology (Washington, D.C.), les ouvrages consacrés à l'ethnobotanique des Indiens des Etats-Unis.

4 Cette distinction entre ces deux types de catégories est souvent présentée comme une différence entre deux types d'approche l'une qualifiée d'emic et l'autre d'etic par référence à la linguistique. En effet les catégories sémantiques sont considérées les unes par rapport aux autres commme les sons du langage à l'intérieur du système phonologique propre à une langue (phonemic en anglais); c'est ce que les Anglo-Saxons appellent l'approche emic d'une culture à partir des seuls concepts que cette dernière retient. Par opposition l'approche etic se fait à partir de la réalité telle qu'elle est perçue de l'extérieur (analyse phonétique).

Ce sont :

- les discours explicites sur le fonctionnement du corps,
- les discours sur l'origine des maladies,
- les descriptions des maux pouvant atteindre les individus,
- les commentaires sur l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques
- et, enfin, la pratique: les pratiques quotidiennes pour se maintenir en bonne santé et ce que l'on fait réellement quand on estime qu'il y a dérèglement. Nous présenterons ici les différents types de problèmes qui peuvent surgir au cours de l'enquête, à travers deux exemples pris tous les deux en Indonésie; l'un dans une population où le savoir s'est transmis uniquement oralement, les Bunaq du centre de Timor; l'autre à Bali où il existe également une tradition écrite.

UTILISATION DES PLANTES MÉDICINALES CHEZ LES BUNAQ

Chez les Bunaq, le discours explicite sur le fonctionnement du corps est très réduit, même de la part des plus savants qui peuvent réciter des textes mythiques et généalogiques en vers pendant plusieurs nuits de suite [5].

Les Bunaq connaissent les différents organes, mais ils ne leurs prêtent aucune fonction spécifique. Le corps est considéré comme un tout. Il n'y a même pas de lieu particulier où l'on situe les sentiments; par exemple, "ravir le coeur" se dit *gimil urit* "prendre son intérieur", ce que les Bunaq traduisent par l'expression indonésienne *ambil hati* "prendre le foie". Pour être en bonne santé, il faut tout d'abord que ce corps ait suffisamment de "froid" qui est, dans cette culture, associé à l'eau et considéré comme source de vie. Ceci est exprimé par des images empruntées au monde végétal: *i etel huruk* "j'ai une racine froide" ou *i etel legul* "j'ai une racine longue", expressions signifiant respectivement "être en bonne santé" et "avoir une grande espérance de vie". Dans l'une et l'autre, il est fait référence au fait qu'une plante pousse bien si sa racine parvient à atteindre l'eau, c'est-à-dire le"froid".

Voyons maintenant sur quelques exemples d'utilisation de plantes les différents types de difficultés que l'on peut rencontrer au cours de l'enquête. Cette dernière commence généralement par le recueil d'un échantillon botanique. Ainsi les informateurs déclarent à propos d'un arbre appelé *hotel tie gio* "arbre fiente de poule": il est utilisé dans la maladie *gole meaq gol* "mal de nourrisson".

Tout d'abord il est nécessaire d'analyser le terme d'appellation de la plante: c'est un terme de base composé, de type descriptif, faisant allusion à son odeur [6] Il faut alors demander s'il existe plusieurs arbres de ce type; la réponse est: il en existe deux sortes, l'une *belis* "blanche", c'est-à-dire à feuillage clair, et une autre *guzu* "noir", c'est-à-dire à feuillage foncé; la première est utilisée en inhalation, la deuxième en friction, *geze*, à ne pas confondre avec *kose* qui désigne le massage. Les échantillons de ces deux formes, fournis par la suite, se révèleront appartenir à la même espèce *Micromelum minutum* (J.R. et G. Forster) Wight et Arnott (Rutacées) qui, selon les botanistes, est d'aspect très variable.

Viennent ensuite les interrogations sur la maladie que ces plantes sont censées guérir. *Gole mea gol*, "maladie (des) enfants" est une maladie à laquelle les Bunaq font souvent allusion. Contrairement à ce qu'elle pourrait suggérer, cette expression ne désigne pas toutes les affections pouvant atteindre les enfants, mais un seul type, qui peut d'ailleurs également se manifester chez les adultes et surtout chez les

---

5 Pour avoir plus de données sur les concepts des Bunaq concernant les techniques thérapeutiques on pourra consulter Friedberg 1983 (6).

6 Un terme d'appellation peut être composé d'un terme de base seul, c'est le cas en français de platane ou bouleau, ou accompagné d'un ou plusieurs déterminants: chêne + liège ou carotte + rouge + longue + de Croissy. Le terme de base peut être simple, comme dans les cas que nous venons de donner, ou composé: herbe aux femmes battues, bouton d'or ou reine des prés

vieillards. C'est une maladie que l'on craint beaucoup parce qu'elle prend chez les nourrissons une forme très grave pouvant entraîner la mort en une seule nuit. Les Bunaq caractérisent cette maladie par un seul mot *gogil*, "le souffle". Il semble en effet que sa manifestation la plus frappante soit la respiration haletante de celui qui en est atteint. En même temps, se déclare une forte fièvre; on tousse et un râle constant s'échappe de la gorge. Le souffle peut devenir si fort, disent les Bunaq, que les os des côtes s'ouvrent; en même temps les yeux se renversent. Les enfants peuvent être atteints pendant leur sommeil et l'on voit alors la salive sortir de leur bouche, le halètement se manifeste immédiatement et les yeux se retournent. Il ne faut alors surtout pas les bouger de place, sinon ils meurent. Quand la maladie atteint un vieillard, on la désigne plutôt, selon le type de râle émis, par l'un des trois termes désignant la toux asthmatique. Il s'agit là d'un syndrome recouvrant sans doute des affections diverses avec effets pulmonaires.

L'étape suivante de la recherche consiste à demander s'il y a d'autres plantes utilisées pour la même maladie; on me répond que l'on peut aussi préparer un remède à inhaler avec des bourgeons de *kaha zon*.
A nouveau il faut analyser le terme d'appellation: il est composé de *kaha* qui est un terme de base simple, n'ayant aucun autre sens dans la langue, et d'un déterminant *zon* terme désignant le sanglier et qui, utilisé comme déterminant dans les noms de plante, indique que celles-ci sont sauvages. Les *kaha* cultivés sont des *Ocimum, kahazon* est *Hyptis suaveolens* Poit. qui est également une Labiée contenant une huile volatile dont Burkill (1) signale l'usage contre le catarrhe.

A partir de ces quelques informations on peut commencer à réfléchir sur ce que nous apprend le mode d'utilisation de ces plantes. Pourquoi sont-elles employées uniquement en usage externe ? C'est, disent les informateurs, parce qu'on ne peut pas faire ingérer par la bouche un remède à un nourrisson .
Cependant, en poursuivant l'enquête on s'aperçoit que de nombreuses plantes sont utilisées en usage externe et pas seulement pour les enfants en bas-âge. Ce phénomène est peut-être lié au fait que les Bunaq considérant le corps comme un tout, sans y distinguer des fonctions particulières attribuées à des organes précis, il leur semble également nécessaire de le traiter comme un tout en traitant la partie où se manifeste la douleur par des massages à base de plantes. Mais, en outre, la réputation de toxicité de certains végétaux incite à en éviter l'ingestion.

Voyons par exemple le cas des plantes considérées comme "amères". Il existe, pour les Bunaq, trois degrés dans l'amertume. D'une façon générale ces plantes sont utilisées contre les fièvres; mais seules les plantes *mal* c'est-à-dire ayant le degré le plus bas sont utilisées en usage internes sous forme de décoction que l'on boit en grande quantité (c'est le cas des feuilles de papayer, *Carica papaya* L., ou de *Melia azedarach* L.) pour celles qui ont le degré d'amertume supérieur, *pelaq*, on préfère les utiliser en usage externe ou sinon en très petite quantité ce qui est le cas des bourgeon de *Ficus*. Enfin pour les plantes ayant l'amertume le plus forte, *molok*, et qui, pour cela, sont considérées comme chaudes, c'est le cas de *Hyptis suaveolens* Poit. évoqué plus haut, seul l'usage externe est retenu; on peut, par exemple, les employer en décoction sous forme de bains destinés à faire sortir la chaleur du corps: dans ce cas, le chaud est utilisé pour chasser le chaud.

Ceci nous amène à examiner le cas des plantes dont l'action est liée au fait qu'on les considère comme "chaudes" ou "froides", phénomène que l'on retrouve dans la plupart des pharmacopées et qui est lui même associé à une classification des maladies en "chaudes" et "froides". Si on veut comprendre, dans chaque cas précis, la signification d'une telle classification, il est nécessaire d'analyser les données avec une grande minutie. Ainsi, dans le cas des Bunaq, il existe différents types de plantes froides qui ne sont pas toutes utilisées comme remèdes. Certaines figurent dans les mythes comme symboles de la pluie et du froid parce que ce sont des plantes d'altitude, mais elles ne sont pas utilisées comme remèdes. D'autres sont considérées comme froides parce qu'elle résistent à la sécheresse; parmi ces dernières les unes sont utilisées dans des rituels de refroidissement, c'est le cas de *Ficus septica* Burman f., mais elles n'ont pas d 'applications médicinales; d'autres, comme le vétiver, *Vetiveria zizanioides* (L.) Nash., sont utilisées

contre certaines fièvres, maladie "chaude", par excellence. D'autres enfin font partie des remèdes magiques de guerre que possède chaque maison et sont considérées comme "froides" parce qu'elles guérissent les blessures reçues au combat, contexte considéré comme le type même du "chaud" par les Bunaq.

De la même façon il existe plusieurs types de plantes chaudes: en plus des plantes *molok* "très amères" considérées comme toxiques déjà évoquées plus haut, il y a les plantes irritantes pour la peau ou piquantes au goût; il y a aussi celles qui ne poussent que dans des lieux particulièrement chauds dans la classification bunaq, c'est-à-dire qui sont aussi très secs.

Cependant peu de ces plantes sont utilisées comme remèdes; par contre on en trouve d'autres, également qualifiées de chaudes, et qui ont une utilisation thérapeutique, le plus souvent pour combattre le froid. C'est le cas de *kalan (Phyllanthus reticulatus* Poir.) utilisée en application externe pour calmer les douleurs d'une femme qui accouche. En effet on considère que ces douleurs sont provoquées par une accumulation de sang qui s'est figé parce que le corps de la parturiente était trop froid.
Par ailleurs on trouve chez les Bunaq un autre principe thérapeutique classique dans les médecines traditionnelles: le remède est censé remplacer ce que la maladie élimine. Ainsi dans le cas de diarrhée sanguinolente ou de crachement de sang on prendra des plantes dont certaines parties sont de couleur rouge; par exemple la racine et les feuilles de *Acalypha amentacea* Roxb. subsp. *wilkesiana* forma *wilkesiana* Muell. Arg. (Syn. *Acalypha wilkesiana* Muell. Arg.) ou les bourgeons terminaux de goyavier, *Psidium guajava* L., de la variété rouge ou écorce du *Ficus sp.* apellé *pur buleqen* "banian rouge" .

Dans l'enquête il faut cependant faire la part entre la théorie et la pratique. Ainsi, chez les Bunaq, si on m'a indiqué un effet thérapeutique pour une centaine de plantes, j'en ai vu utiliser réellement beaucoup moins. De plus il faut distinguer deux sortes de plantes médicinales: celles dont l'usage est tombé dans le domaine public et celles utilisées par les *etel tara* "les racines connaître" qui sont les guérisseurs spécialisés. Leur savoir leur a été transmis soit à travers un rêve, soit par un parent; il ne s'applique qu'à un certain type de maladie et n'implique généralement qu'un nombre limité de plantes pouvant même se réduire à une seule. Ce savoir est secret et je n'ai pu en recueillir qu'une petite partie.

Les techniques thérapeutiques des *etel tara* s'accompagnent de pratiques rituelles destinées à s'assurer de l'efficacité des plantes. Ainsi il faut déposer, en guise de contre-don, une piécette d'argent au moment où on cueille la plante. En outre afin d'assurer la "racine" du patient, siège de sa vitalité, il faut donner une autre piécette à un membre de la maison dont est issu le matrilignage auquel il appartient.
Cependant il est des maladies qui ne relèvent pas de l'usage des plantes médicinales: transgression d'interdits ou de serment d'alliance, perte de l'âme due, en particulier, à l'action de *puan*, êtres malfaisants qui ont généralement l'aspect d'humains ordinaires mais qui peuvent se transformer en n'importe quel animal pour voler des âmes. Quand un traitement par les plantes ne réussit pas, il faut utiliser une des techniques de divination connues des Bunaq pour connaître la véritable cause de la maladie et accomplir les rituels nécessaires. On peut ensuite à nouveau reprendre la cure thérapeutique.

EXEMPLE D'UNE CULTURE A TRADITION ÉCRITE

Quand on entreprend une étude des techniques thérapeutiques dans une culture où existe une tradition écrite il est tout d'abord nécessaire de délimiter le rôle joué par cette dernière. Dans le cas de Bali il est a priori très important dans la mesure où le recours à la médecine traditionnelle passe par les guérisseurs, les *balian*, et que ceux-ci se réfèrent toujours, pour fonder leur savoir, à des manuscrits, les *lontar*, écrits sur des palmes de *Borassus flabellifer*. Même s'il existe à Bali, comme ailleurs, des pratiques domestiques d'utilisation thérapeutique des plantes, celles-ci se révèlent conformes à ce que disent les manuscrits.

Dans ce domaine il existe deux sortes de textes: les traités de plantes médicinales les *Taru Pramana*, "les qualités des plantes" et les traités médicaux ou *usada*[7].

Si l'on en croit ces derniers et les commentaires de certains Balinais sur l'origine des maladies, on est rapidement submergé par des explications faisant appel aux différents démons qui peuvent s'attaquer à la santé[8]. En effet les Balinais ont une vision classificatoire du monde fondée sur des associations de type analogique dans lesquelles à chaque élément du macrocosme, *buana agung*, correspond un élément du microcosme, *buana alit*, que constitue notre corps; le schéma ci-contre fournit les principales correspondances[9]

Chaque divinité figurant dans ce schéma peut se présenter sous diverses formes positives ou négatives et dans ce dernier cas elles peuvent être la cause de maladies; mais le recours à ce type d'explication extérieure au corps ne prend d'importance que s'il s'avère nécessaire d'accompagner la cure par des offrandes rituelles. Si on se contente de préparations à base de plantes, le traitement est fondé sur les qualités des plantes médicinales, telles que les décrivent les *Taru Pramana*. Or ces derniers ne prennent en compte que la nature (*daging*) de chacune des parties des végétaux utilisés définie comme *nyem* "froide", *tis* "fraîche", *dumelada* "tempérée", *angat* "chaudes, *panas* "très chaudes, ou enfin maladies qui sont elles-mêmes classées comme "chaudes" ou "froides".

Cependant la notion de maladie "froide" ou "chaude" n'est pas directement associée avec les sensations de chaud et de froid. Elle est liée à la façon dont est interprétée l'interaction entre les trois éléments qui dans la conception balinaise régissent le fonctionnement du corps: le feu, l'eau et le vent[10].

Pour être en bonne santé, il faut, disent les Balinais, que ces trois éléments agissent ensemble de façon harmonieuse: *pemargin api, yeh, angin mangde pateh* " régler le feu, l'eau et le vent afin qu'ils soient ensemble".

---

7 Ces textes sont écrits en balinais ou en vieux javanais dans une écriture dérivée du sanskrit. Il est difficile de dire de quelle époque ils datent. En effet les feuilles de *lontar* sur lesquelles ils sont écrits étant périssables, surtout dans les conditions climatiques balinaises, on peut donc supposer qu'ils ont été recopiés à plusieurs reprises sans que l'on puisse savoir de quand datent les premières versions. Elles sont évidemment postérieures à l'indianisation de Bali attestée par des inscriptions datant de la fin du IXème siècle mais qui a sans doute commencé avant.

8 On trouve, en particulier ce type d'explication dans l'oeuvre de Weck W. (11).

9 Il s'agit là d'un aperçu très schématique dont on trouvera une version plus complète dans Friedberg 1985 (7). Ces données sont le produit d'un travail qui s'est échelonné sur plus de vingt ans; elles ont été principalement recueillies lors de séjours dans les banjar Sindhu et Taman Sari à Sanur et plus particulièrement chez des brahmanes de la descendance Mas suci à laquelle appartient mon principal informateur : Ida Bagus Ketur Sudiyasa.

10 Malgré la présence de ces trois éléments, les conceptions balinaises sont différentes de celles de l'Ayurvéda. D'ailleurs c'est plutôt avec la tradition Siddha du sud de l'Inde qu'il faudrait chercher une parenté.

kaja (amont)
Wisnu
eau
noir
bile

nord-ouest
rate

nord-est
inaban "les fontanelles"(point par où le souffle entre et sort)

pointe du coeur

kauh (couchant)
Mahadeva
vide
jaune
intestin

centre
Siwa
multicolore
reins

kangin (levant)
Iswara
vent
blanc
cœur

pointe du foie

sud ouest
ventre

sud-est
poumons

kelod (aval)
Brahma
feu
rouge
foie

- Classification des dieux, des éléments, des couleurs et des parties du corps

Quand c'est le sang qui est en avance, on est trop chaud, et trop froid si c'est l'eau. Si c'est le vent qui circule mal, le coeur ne travaille pas assez, on manque de sang et on a également une maladie froide. On peut aussi inverser les propositions et dire que si le corps est trop froid le sang ne circule plus.

Ainsi, même si le feu, l'eau et le vent figurent dans le système de correspondances analogiques présenté dans le schéma, la classification des maladies se résume à une opposition chaud/froid et le *Taru Pramana* ne fait aucune allusion à ces trois éléments. Il se contente de donner la nature (*daging)* de la plante entière ou de chacune de ces parties en indiquant la "température" qui leur est affectée.

Celle-ci ne semble pas reliée aux caractéristiques écologiques de cette plante comme on le constate dans d'autres cultures; par contre certaines copies du *Taru Pramana* font état d'une relation température/consistance et couleur de la sève. Il existe également un manuscrit connu de certains lettrés qui établit des correspondances entre la couleur des feuilles, des fruits, la morphologie des feuilles, la consistance du bois, et cette même "température".

Le premier travail du guérisseur balinais est donc de diagnostiquer si le patient a une maladie froide ou chaude. Par exemple si un bébé est chaud et qu'il transpire toutes les nuits c'est parce qu'il souffre d'une maladie chaude. La preuve en est que le matin le blanc de son oeil est bleu, ses paupières collées; s'il avait eu une maladie chaude ses yeux auraient été rouges ou jaunes avec du pus.

Voici comment les informateurs expliquent la façon dont peut s'installer une maladie: quand il pleut durant les mois de juillet et d'août lorsque le vent souffle du sud, le froid pénètre dans le corps où il déclenche une maladie chaude, laquelle provoque une sensation de froid. Ainsi une maladie chaude peut donner l'impression que l'on a froid. Pour mieux expliquer ce phénomène, un informateur fit la comparaison suivante: quand on met du riz chaud dans un récipient que l'on ferme avec un couvercle, il se forme sur ce dernier des gouttes d'eau froide.

Une fois qu'il a fait son diagnostic, le guérisseur choisit sa thérapie en fonction des connaissances qu'il a puisées dans le *Taru Pramana* et les différents traités médicaux, les *usada*. Le repérage des plantes qu'il faut utiliser se trouve compliqué du fait de la déformation des termes d'appellation dans les copies successives qui ont été faites des manuscrits et parce qu'il existe plusieurs façons de désigner une même plante; en particulier elle peut être désignée par une métaphore ou une expression vaguement descriptive en ancien balinais ou en vieux javanais. Il existe des sortes de listes d'équivalence mais certaines expressions demeurent très ambigues; certaines constituent de véritables jeux de mots: ainsi *Garuga floribunda* Decne appelé *buu*, terme qui signifie "épuisé" peut être désigné dans les manuscrits par des mots vieux javanais ayant le même sens. Il en est de même pour le *Leea sp.* appelé *gegirang* ce qui signifie "heureux" et qui est également désigné par le terme vieux javanais *urirungan* qui a le même sens.

Le terme *galing galing* qui n'a pas de sens en balinais désigne, selon les lieux, des plantes lianescentes différentes: *Vitis trifolia* L. ou *Hoya* sp. mais dans les textes, l'appellation en vieux javanais peut être encore plus ambiguë: *lung lungan* qui signifie simplement "liane". Dans certains cas il s'agit sans aucun doute d'un langage ésotérique destiné à conserver le savoir entre initiés.

Parvenu à ce point de l'enquête il est nécessaire de revenir à la distinction entre les différents niveaux de connaissance; celui théorique des lettrés, celui pratique mais spécialisé des guérisseurs; et d'examiner enfin le cas des plantes qui sont tombées dans l'usage courant.

Une contre-enquête à partir des échantillons botaniques peut alors se révéler très fructueuse et permettre, en particulier, de préciser les correspondances terme d'appellation/ usage en reprenant la méthode déjà indiquée plus haut du repérage des termes de base et des déterminants.

Parallèlement il faut également poursuivre des observations sur les pratiques quotidiennes pour vérifier ce que l'on y retrouve des concepts et des usages présents dans les textes. Ceci ne préjuge évidemment en rien du sens dans lequel a pu se faire la transmission du savoir de la tradition écrite à la tradition orale ou inversement.

Voici à titre d'exemple ce que j'ai pu observer sur une forme très courante d'utilisation des plantes: une préparation appelée *boréh*, à base d'éléments végétaux crus, écrasés sur une meule en pierre et destinée à être appliquée sur le corps.

La femme âgée qui fabriquait devant moi un *boréh* m'expliqua qu'il s'agissait d'un mélange de plantes chaudes dont certaines font partie de *angat angatan,* fragments secs de plantes vendues au marché, graines de *Myristica fragrans* Houtt., rhizome d'*Acorus calamus* L., clous de girofle (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perry), auquel on ajoute de l'ail (*Allium sativum* L.) et du gingembre (*Zingiber officinale* Rosc.). Elle étalait ensuite ces plantes écrasées mélangées à de l'eau sur ses bras et

ses jambes de façon à combattre le froid qu'elle ressentait durant la saison froide; certaines parties de ses membres séchaient immédiatement montrant ainsi que le médicament avait fait son effet; d'autres endroits demeuraient humides, en particulier les pieds, prouvant qu'ils étaient encore froids. Elle recommença le traitement chaque jour jusqu'à ce que tous ses membres soient secs. Elle ajouta qu'elle pratiquait cette cure depuis qu'avec l'âge elle ne supportait plus la saison froide aussi bien que dans sa jeunesse .

Poursuivant l'enquête sur ce type de *boréh* (ou *odak* en haut balinais) il est apparu qu'on pouvait également l'utiliser dans le cas de maladie appelée *pemali*, qui sont des douleurs provoquées par des troubles du vent, afin de savoir quelle partie du corps en est atteinte: le guérisseur, balian, crache le mélange sur tout le corps : là où la peau reste humide se trouve l'endroit qui reste froid et où le vent ne peut passer. Ce type d'observations permet donc de corroborer les informations recueillies sur les rapports entre le chaud, le froid et les trois éléments dont dépend le fonctionnement du corps.

Les observations sur les pratiques quotidiennes permettent également de mettre en évidence les techniques destinées à prévenir les maladies; il s'agit de l'ingestion de suspensions de plantes écrasées crues appelées *loloh*, terme dont l'équivalent javanais est *jamu*. Jadis ce type de préparation, consommée à titre curatif aussi bien que préventif, était confectionné à la maison; actuellement des vendeuses de *jamu* javanais, de fabrication artisanale ou industrielle, passent dans les cours des habitations et proposent des mélanges équivalents à ceux que les Balinais préparaient.

Ceci nous amène au dernier point de l'enquête qu'il ne faut pas négliger: l'analyse du rôle des apports extérieurs à la culture locale qu'ils soient issus de cultures voisines ou que ce soit ceux de la médecine moderne.

CONCLUSION

Cet exposé rapide dans lequel on a tenté d'examiner tous les pièges d'une enquête ethnopharmacologique à travers deux expériences de terrains différentes démontre, s'il en était besoin, la fragilité de données qui seraient recueillies trop rapidement sans les multiples questionnements nécessaires; il dénonce les limites des informations se présentant sous forme de listes de noms vernaculaires accompagnées d'usages, ou d'échantillons botaniques de plantes à usage médicinal isolés de tout contexte.

Il faut souligner l'importance du recueil des termes vernaculaires non seulement pour les noms de plantes mais aussi pour les maladies, les préparations médicamenteuses et toutes les notions qui y sont liées. En particulier, plus les concepts nous paraissent obscurs et plus il est nécessaire de les analyser à partir de leur expression en langue vernaculaire. Ceci implique une pratique suffisante de cette dernière ou à défaut une connaissance approfondie de la culture locale. En effet ce n'est qu'à cette condition que l'on peut saisir le sens donné localement à des qualifications, que l'on pourrait considérer au premier abord comme universelles, comme celles de chaud et de froid.

Pour déterminer ce que les informateurs attendent de l'action d'une plante il faut savoir comment ils imaginent son impact sur le fonctionnement du corps. Pour comprendre ce que signifient leurs concepts dans ce domaine, on doit inévitablement en venir à les interroger sur ce qu'ils pensent de l'organisation du monde et de la société.

Enfin il faut tenir compte des niveaux de savoir: faire la différence entre la médecine de spécialistes et la médecine domestique, entre ce qui est écrit et ce qui est oral, entre ce que l'on dit et ce que l'on fait.

C'est au prix de telles précautions dans les enquêtes de terrain que l'on peut espérer cerner le type d'efficacité d'une plante médicinale et donc orienter efficacement les analyses permettant de mettre en évidence ses principes actifs et ses possibles applications.

Références

(1) BURKILL I.H., (1935) rééd. (1966) *A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula.* 2 vol., 444 p., Kuala Lumpur, Ministry of Agriculture & Cooperatives.
(2) CONKLIN H.C., (1954) *The relation of Hanunoo culture to the plant world,* Ph.D dissertation in Anthropology Yale University, New Haven, 471p.
(3) FRIEDBERG C., (1968) *Les méthodes d'enquêtes en ethnobotanique. Comment mettre en évidence les taxonomies indigènes.* JATBA, vol. XV, (7-8): 297-3-4.
(4) FRIEDBERG C., (1970) *Analyse de quelques groupements de végétaux comme introduction à l'étude de la classification botanique bunaq,* in: Echanges et Communications, Mélanges offerts à Claude Lévi-Strauss, vol.II: 1092-1131.
(5) FRIEDBERG C., (1974) *Les processus classificatoires appliqués aux objets naturels et leur mise en évidence. Quelques principes méthodologiques, JATBA,* vol. XXI, (1012): 313-334.
(6) FRIEDBERG C., (1983) *Ethnomédecine et ethnoscience: nosologie et étiologie chez les Bunaq de Timor (Indonésie), Bull. d'Ethnomédecine,* 24: 37-58.
(7) FRIEDBERG C., (1985) *La santé à Bali: le plein, le tempéré et le juste milieu.* Actes du ler Colloque d'Anthropologie médicale, CNRS, Nov. 1983, in: *L'Ethnographie,* tome LXXXI, 96-97 (2-3) numéro spécial "Causes, origines et agents de la maladie chez les peuples sans écriture": 141-157.
(8) FRIEDBERG C., (1986) *Classifications populaires des plantes et modes de connaissance,* in: L'ordre et la diversité du vivant. Quel statut scientifique pour les classifications biologiques? P.Tassy, édit. Fondation Diderot, Fayard, Paris: 22 49.
(9) FRIEDBERG C., (1987) *Les études d'ethnoscience,* in: "Images des sciences de l'homme. Ethnologie, Préhistoire, Anthropologie en France". *Le Courrier du CNRS,* suppl. au n°67: 19-24.
(10) FRIEDBERG C., (1990) *Le savoir botanique des Bunaq. Percevoir et classer dans le Haut Lamaknen (Timor Indonésie),* Paris, *Mémoires du Muséum,* série Botanique.
(11) WECK W., (1937) *Heilkunde und Volkstumm auf Bali,* Stuttgart, 248 p. La médecine à Bali, revue *Ciba,* 68:2354-2392.

THE ETHNOGRAPHIC APPROACH TO ETHNOPHARMACOLOGY A CRITIQUE

BISSET N.G.

Pharmacognosy Research Laboratories, Chelsea Department of Pharmacy, King's College London, Manresa Road, LONDON SW3 6LX (UK)

RESUME

Plusieurs exemples empruntés à des ouvrages d'ethnographie, de pharmacie et de chimie permettent d'illustrer les nombreux pièges qui menacent le chercheur en ethnobotanique spécialisé dans les plantes médicinales et toxiques lorsqu'il tente d'utiliser des documents anciens: récits de voyages, d'explorations, sources ethnographiques anciennes. Il convient d'être très prudent lorsqu'il faut évaluer les informations collectées et leur fiabilité, surtout lorsqu'on ne peut s'appuyer sur une documentation scientifique solide, qu'il s'agisse d'observations ou de preuves matérielles. Les études doivent être faites sur la base de la pluridisciplinarité, en s'entourant d'un maximum de documentation à tous niveaux et en prenant soin de bien comprendre les autres points de vue et les connaissances livrées par les disciplines voisines.

Introduction

In attempting to make use of the ethnographic literature as a source of information on medicinal and poisonous plants a variety of problems may be encountered. These stem from a number of different causes which are illustrated in the topics discussed below. Few ethnographers have had the required range of knowledge to carry out in-depth studies of Man's relations with his surrounding vegetation. Chemists, pharmacologists, and others have also exhibited their fair share of misunderstanding ethnological and anthropological work. Today, ever-increasing specialization means that such studies have necessarily come to involve several disciplines. Nevertheless, it is possible to learn from the past, and the examples chosen for discussion highlight some of the difficulties that have to be faced by those who undertake this type of work. Though most of the examples selected come from the literature on arrow and dart poisons, that dealing with medicinal plants is likely to be just as fruitful a source of examples.

Argemone

Several plants with yellow- to red-coloured stems, roots, or latex have been applied as remedies for diseased eyes, including the *Argemone* of Dioscorides; mostly they have belonged to the Papaveraceae or Fumariaceae. When at the end of the 16th century the prickly poppy came to Europe from the New World, it was recognized as being related to the poppies and given the name *Papaver spinosum*. In herbals and botanical works of the period poppies had descriptive names starting with *Argemone*. In due course, poppies acquired the genus name *Papaver*, and, unfortunately, the prickly poppy being sufficiently different was placed in a separate genus *Argemone* with the name *A. mexicana* L. Association of the name with the *Argemone* used for the treatment of eye diseases led the Portuguese to introduce the plant into East Africa and later into Goa in India from where it spread widely to become a weed.

In India, the supposed value of *A. mexicana* in treating eye diseases resulted in a second, and equally unfortunate, interpretation. Early Sanskrit medical works by *Caraka*, *Susruta*, and *Vagbhata*, for example, recommended *svarnaksiri* golden milk or latex, for skin and eye diseases, but the identity(ies) of the plant source(s) had been lost.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Practitioners of indigenous medicine then proceeded to equate *A. mexicana* with *svarnaksiri* which nowadays is taken as a Sanskrit synonym of the vernacular names applied to *A. mexicana*. All parts of the plant are used in Ayurvedic, Unani, and Siddha systems of medicine. The reason for the use of the word "unfortunate(ly)" is that in India contamination of cooking oils with *Argemone* seed oil has been responsible for outbreaks of epidemic dropsy and glaucoma, resulting in hundreds of deaths and permanent injuries. The causative agent is thought to be the isoquinoline alkaloid sanguinarine, up to 0.9% of which may be present in *Argemone* seed oil. It has been calculated that a daily intake in human beings of as little as 0.02 ml of the oil or 0.11 mg of the alkaloid could lead to the development of clinical symptoms of epidemic dropsy. Similar phenomena have been observed in other parts of the world and are believed to be due to similar causes.

For a more detailed discussion of the topic, see Bisset (1) and the references cited therein. The original *svarnaksiri* is thought to have been derived from various species of *Euphorbia* and *Garcinia* (2).

It is evident that without a proper understanding of the background to a supposed medicinal plant, cultural transfers of this kind can have disastrous long-term effects.

Ipoh akar and *lampong*

Not the least of the ethnographer's problems is quite simply whether the information he is acquiring is reliable or not. A case in point is the investigation by Leonard Wray Jr., a man of wide interests and, among other things, geologist in the Malaysian State of Perak in the 1890s. He investigated two dart poisons of the *Batang Padang Semai Senoi* aborigines and made collections, not only of the plant sources but also of the equipment and products, which were sent to the (Royal) Pharmaceutical Society, London, and the Royal Botanic Gardens, Kew. Both collections are now in the Banks Museum of Economic Botany at Kew. Pharmacological examination soon after suggested that the poisons had curare- and digitalis-like activity, findings which did not agree at all with the information or the plant specimens obtained by Wray.

Re-examination of Wray's materials in the 1970s confirmed the original pharmacological findings, while chromatographic studies of the two prepared poisons, *ipo hakar* and *lampong*, and the plant materials from which they had supposedly been made, revealed discrepancies. It was concluded that: (a) both poisons contained alkaloids (tertiary and quaternary) and cardiac glycosides; (b) the dominant activity of the highly toxic *ipo hakar* was convulsant, while that of the weaker *lampong* was curarizing; (c) the alkaloids of the poisons were derived probably from *Strychnos ignatii* P.Berg. and not the *S. vanprukii* Craib to which the accompanying botanical specimens belonged; (d) the source of the cardiac glycosides in the two poisons was *Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch., but a different tree in each case; and (e) the quaternary alkaloids of both *S. ignatii* and *S. vanprukii* are curarizing.

For a more detailed discussion of this topic, see Bisset (3) where full references to the original literature can be found.

Here, evidently, the purely ethnographic approach was insufficient, and it was not until the information could be cross-checked by methods from other sciences that a correct assessment of the situation could be gained. Whether the aborigines deliberately misled the investigator, i.e. whether the aborigines considered the materials they gave to Wray to be (relatively) worthless substitutes, cannot now be determined. According to later research, *S. vanprukii* has been used in dart poisons made by the nearby Temuan aborigines (4).

In this connection, it may be noted that during the Phytochemical Survey of Malaysia in the early 1960s a Temuan collector and informant, *Gadoh anak Umbai*, distinguished more varieties of *Strychnos* than did the taxonomist who identified the specimens obtained.

But descriptions of the different kinds obtained beforehand from the aborigine did not always match the specimens he subsequently collected (4). Of course, the criteria utilized by him to determine whether he had the right species for the poison he wished to prepare were different from those of the taxonomist. It would require further work to establish more precisely what criteria the aborigine was using and whether they were as unreliable as they appear to have been. On the other hand, hunters in East Africa have been able to select the form of *Acokanthera schimperi* (A.DC.) Schweinf. best suited for their purpose - that in which the water-soluble ouabain or acolongifloroside K is the major cardenolide present; forms which have the much less soluble acovenoside A yield a poison which is slower in its effects (5). From a purely taxonomic point of view, the forms of the plant that the hunters are able to distinguish do not appear to differ sufficiently for them to merit special taxonomic status (6).

Curare
Macushi dart poison

This point of the reliability of ethnographic data has been raised in connection with early researches into the plant sources of Macushi curare, at one time perhaps the most famous or notorious of the South American curares. Among other things, it has been asserted that the curare based on *Strychnos toxifera* Rob. Schomb. ex Lindley (Loganiaceae) which the Schomburgk brothers (and before them the missionary the Reverend Thomas Youd) saw prepared in the first half of the 19th century was not the usual form of the poison and that the vernacular names attributed to some of the component plants were simply nonsense words. The grounds for these statements are not clear since no supporting evidence is presented[1] (7). All three investigators saw the poison made by the same curare maker - in 1838, 1839, and 1842 - so it is hardly surprising that their descriptions of the preparation are very similar (8,10,11).

It seems that one of the grounds on which the foregoing criticisms are based is that there is evidence for the inclusion of *Cissampelos ovalifolia* DC. (Menispermaceae) as a major component of Macushi curare. The first published evidence for this dates from 1939 (12) and the information came from Father H. C. Mather, who spent long years in Guyana and who learned of the use of this plant in the 1920s. In the herbarium at Kew there are two collections of the plant - dating from 1938 and 1958[2] - which also document this, and it is clear that the information given in the annotations again came through the intermediary of Father Mather and it is also evident that his information derived from a single curare maker. It has been shown that an ethanolic extract of the root does indeed have muscle-relaxant activity.

It has also been asserted (7) that Richard Schomburgk resorted to "trickery" in order to obtain the information he wanted. From his paper (11) it seems that the supposed "trickery" was nothing more than to increase the presents ("more powder and knives") offered to the curare maker to induce him to demonstrate how the poison was made.

Biocca (13) has pointed out that the description of curare making usually ascribed to Richard Schomburgk was antedated by that given in a detailed letter written by the Reverend Thomas Youd (8) and he supposedly vindicates the missionary as having the merit of having given the first description. Biocca has also suggested (13) that it is very doubtful whether Richard Schomburk really succeeded in seeing the preparation of the poison by the Indians, for the self-esteem *(orgulho)* of the two brothers prevented them from understanding the psychology of the Indians.

The fault does not lie with the Schomburgk brothers and their supposed lack of understanding of the Indian psychology - a point not actually discussed by Biocca. In all their publications they are careful to

1 It should be pointed out that the vernacular names for the component plants came originally from the Reverend Youd (8). He understood and spoke the Macushi language well enough to preach in it and to act as an interpreter (9).

2 *A. C. Smith* 3229 (coll. 12-22/3/38): Guyana, Savanna between Takutu River and Kanuku Mountains. "Roots one of the chief ingredients of Macusi Urari (information from Father Mather S. J. [of the St. Ignatius Mission], from a recently deceased old Macusi)".

mention the large part played by the Reverend Youd in obtaining the observations reported in their papers. Rather, it is because later writers have neglected to mention his name. Whatever defects the Schomburgk brothers may have had, there is no reason to doubt that Richard saw the preparation of curare, and the fact that his description is largely the same as that previously given by the Reverend Youd is simply because they both employed the same curare maker.

Evidently, the information on the preparation of Macushi curare gathered in the 1830s/40s and in the 1920s/50s came in each case from a single curare maker. The question thus arises whether the *Strychnos* only and the *Strychnos/Cissampelos* combination are due to the individual preference of the curare makers or whether one or other (or both) is the result of attempts to mislead the enquirers or whether there is some other reason for the difference[3]. It is unlikely that the point can be resolved, since the last Macushi Factising curare maker died over 30 years ago. Assessment of the original observations on the preparation of Macushi curare in the light of subsequent reports is unsatisfactory and both sets of observations require to be examined in a more objective, and less pejorative, light.

Classification

The classical researches of Boehm carried out towards the end of the 19th century led him to classify curares according to the type of container they were stored in - the three most important types being calabash, tube, and pot curare (14,15). This classification proved convenient in use over a period of more than 60 years, since it turned out that, in general, curare in calabashes was usually obtained from Loganiaceae *(Strychnos);* curare in bamboo tubes were derived from Menispermaceae *(Chondrodendron,* etc.); and pot curares were mixed Loganiaceae /Menispermaceae products. For some time past it has been evident that some tribes may keep their curare in more than one kind of container or even in tin cans or bottles which happen to be at hand. An added complication is the inter-tribal trade in curare - it may travel hundreds of kilometres from where it was originally made. More recently, Vellard (16) put forward a geographical classification, based primarily on the botanical sources of the active ingredients, and, at about the same time, as a result of extensive chromatographic studies, Bauer (17) proposed a chemical classification, based on the main active alkaloids present. It largely parallels the botanical one discussed by Vellard.

In certain cases, Bauer (17) attempted to reason back from the alkaloid composition to the botanical source(s) of the product.

Unfortunately, the outcome cannot be considered successful, as: (a) little is known about the alkaloids of many of the species incorporated into curares; (b) insufficient account was taken of more recent information on the distribution of the members of the Loganiaceae and Menispermaceae utilized in preparing curares[4] ; and (c) insufficient account was taken of the little that is known about the variation in alkaloid composition of the plants concerned.

Collaboration with a specialist taxonomist might well have helped to establish more plausible proposals concerning the origins of these curares.

---

3 Bauer (17) found only *Strychnos*-derived alkaloids in calabashes from the Guyana region and although he would have recognized tubocurarine, if it had been there, how the (doubtless) related alkaloids of *Cissampelos ovalifolia* would react with the same detecting agent is not known.

4 B. A. Krukoff, together with H. N. Moldenke, published a monograph on the "American *Menispermaceae*, with special reference to species used in preparation of arrow-poisons" (Brittonia 3, 1-74 (1938)). It was followed by 18 supplements, the final one being co-authored with R. C. Barneby (Phytologia 51, 458-462 (1982)).
Krukoff, together with J. Monachino, also published a monograph on the "American species of *Strychnos*" (Brittonia 4, 248-322 (1942)). It was followed by 21 supplements, the last one being by Krukoff alone (Phytologia 51, 433-439 (1982)).

But it must be appreciated that there is another side to the coin. In the 1930s, in the pharmaceutical literature a paper appeared in which it was reported that species of *Strychnos* which occur only in Africa or in South-East Asia entered into the composition of Brazilian curares (18). A similar example is to be found in the ethnological literature, in which it is indicated that "the following have been recorded as ingredients of Bushman poisons": the European *Digitalis purpurea* L. and the South American *Strychnos toxifera* (19).

On their own, when lacking guidance by botanists, ethnologists and others have been prone to making erroneous suggestions as to the identities of plants entering into the composition of arrow (dart) poisons. Undoubtedly, help from a taxonomic botanist would have eliminated the above anachronisms. It reinforces, yet again, the case for an interdisciplinary approach to the study of the poisonous and medicinal plants found in the environment of peoples who are in closer contact with nature.

Karsten-Santesson Polemic

In the years 1928-1931 the Swedish pharmacologist/toxicologist Santesson published several papers (20-22, 24) in which he demonstrated that the principal activity of certain arrow (darts) poisons from the New World was on the heart, i.e. they acted in the same way as the cardiac glycosides of *Digitalis, Strophanthus, Antiaris,* etc., and were thus entirely different from the better known muscle-relaxant curare poisons. This work elicited papers from the Finnish ethnographer Karsten (23, 25, 26) in which he claimed that Santesson had not shown that the poisons were "different from other arrow poisons hitherto known from South America", adding at the same time (23) that "the purely pharmacological and chemical question . . . falls outside the scope of [his] article." Santesson's work was, of course, pharmacological, so in effect Karsten was trying by ethnological arguments to show that the conclusions Santesson had drawn from his experiments regarding the nature of the poison were incorrect - a manifestly absurd position. The controversy rumbled on for several years and, since Santesson included ethnographic information relating to the poisons in order to place his findings in context, the controversy later also came to involve the Swedish ethnographer Wassen (27).

The reader is referred to the original papers for more detail. What the affair showed very clearly was that it is essential to have an appreciation of the points of view and limitations of disciplines other than one's own.

Prestonia amazonica and *yage*

In 1957 Hochstein and Paradies (28) reported the isolation of N,N-dimethyltryptamine from a supposedly Peruvian plant *Prestonia amazonica* (Benth.) J.F. MacBr., a member of the Apocynaceae. Subsequently, in the course of a chemotaxonomic study of the alkaloids occurring in this family, Raffauf and Flagler (29) noted that the presence of a simple indole base seemed sufficiently out of place to warrant investigation of the origin of the material examined. Schultes and Raffauf (30) pointed out that what was examined was simply an aqueous extract of the leaves, the hallucinogenic drink *yage*, stated by a botanist on the basis of this vernacular name to have been derived from *P. amazonica;* there was no accompanying herbarium material to document the plant source. In unravelling the state of affairs surrounding the supposed association of *Prestonia* with hallucinogenic drinks it was established that there was no evidence to support the view that *P. amazonica* was a major ingredient in the western Amazonian hallucinogenic drinks *ayahuasca, caapi,* or *yage*. It was the explorer/botanist Spruce who suggested, on the basis of a sterile specimen he had collected, that a minor component of *caapi-pinima,* might perhaps be a *Prestonia (Haemadictyon)* species (Apocynaceae), but he also mentioned that the plant was not necessary for the hallucinogenic activity of the *caapi*. When Wallace came to edit his diary for publication (31) he read more into what Spruce had written than was justified, and he proposed the

identification as P. *(H.) amazonica.* Friedberg (32) has given an excellent discussion of the problem and its subsequent history.

The rare *P. amazonica* was originally collected by Spruce in 1849 - on the lower Amazon and not Peru - and quite independently of his collection of the *caapi-pinima* plant which he encountered when on the Rio Uaupes in north-west Brazil. There appears to be a somewhat similar situation with regard to the plant source of the rather mysterious Venezuelan arrow poison *guachamaca* (33, 34). Its purported identity is another rare Apocynaceae, *Malouetia nitida* Spruce ex Muell. Arg., obtained by Spruce in 1851- in Brazil and not Venezuela. In this case, however, more recent collections have indicated species of *Malouetia* (other than *M. nitida)* and *Tabernaemontana* as the probable sources of *guachamaca* (35).

These two examples show how important it is to have adequate documenting herbarium material, so that if problems arise the identity of the material being investigated can be checked. But they also show that collaboration with a taxonomic botanist, preferably one who is a specialist in the particular group of plants being studied, is essential in arriving at a reliable identification.

Culture Element Survey of Native western North America

In the early 1930s, at the University of California, Kroeber initiated the Culture Element Survey of Native North America in which data were collected from the Indian tribes, particularly those of the south-west, regarding all aspects of their culture (36, 37). The project arose out of a desire to obtain sufficient and reasonably uniform data to allow a comparative statistical study to be undertaken. A questionnaire was compiled, which, as the project developed, grew to encompass several thousand elements. Since by the time the survey was being undertaken much of the original cultures of the Indians had vanished, the graduate students making the enquiries had to rely on older members of the tribes and to make extensive use of interpreters.

Obviously, under such conditions - with quite often only a few elderly, sometimes very elderly, people being questioned indirectly through others of their own (or neighbouring) tribe(s) who would not necessarily be conversant with the cultural situation of long ago - the value of the data acquired varied considerably.

The ability of the informants and their willingness to participate were other factors that had to be taken into account. In spite of these problems, and the lack of precision in many of the answers, the results finally allowed a fairly detailed cultural picture to be drawn.

Among the questions put were some about the use of hunting poisons. Some tribes denied their use and others gave widely differing formulas comprising plant, animal, and mineral ingredients. In a few exceptional cases, botanical specimens were identified; in others, vernacular or local names were offered; but mostly there were few clues as to the identities of the components.

Contrast this with the work of the doyen of ethnobotanists, Richard Evans Schultes, who in the course of nearly half century has spent many years in close contact with the tribes of the north-west Amazon carrying out very detailed investigations into their use of the surrounding vegetation. This has resulted in over 24,000 plant collections and notes on the uses of some 2000 species, as well as numerous publications based on properly identified botanical specimens. The ethnobotanical work carried out by his students must also be remembered.

Both approaches are valid under the particular conditions of the enquiry being made, they illustrate the need to adapt the style of the enquiry to the conditions prevailing.

The arrow poison that never was

How simple and easy it is for scientists in one discipline to misunderstand something from another discipline, and thereby give rise to the birth of a myth, is illustrated by a very recent case. In the book *Ecosistemas brasileiros* (38) it is indicated that the venom of the frog *Dendrobates leucomelas* is used by some Amazonian tribes in preparing poison for their deadly arrows. During a symposium which the writer attended in late 1989, *Brazil at Kew*, the same thing was mentioned by one of the speakers, a botanist, in discussing the 1986/88 Maraca Rainforest Project [5]. The use of the skin secretion of *Phyllobates* species by the Choco Indians of Colombia is well known (39), but use of the much less toxic secretion from a *Dendrobates* species some 1800 kilometres to the east came as a surprise to the writer. There are no reports in the literature that Indians living in the region where Venezuela, Guyana, and Brazil meet, where dendrobatids are relatively rare, have had a similar custom. On making enquiries (40), it turned out that, after he had captured some specimens of *D. leucomelas*, the herpetologist attached to the project in the enthusiasm of discussing the find with his colleagues pointed out that the frog he had rather unexpectedly come across belonged to the family of the "arrow-poison" or "poison-dart" frogs - the Dendrobatidae, to which both *Dendrobates* and *Phyllobates* belong. Thus, through a misunderstanding, the impression was gained that the captured frogs were of a species used as a source of arrow (dart) poison by Indians living near the locality of the project, and a myth was born which subsequently found its way into print.

The real culprit is, in fact, the unfortunate habit that researchers studying the chemistry and pharmacology of dendrobatid secretions have had of referring to the dendrobatid group of amphibians as poison-dart or poison-arrow or dart-poison or arrow-poison frogs, whether used for the purpose or not. There is surely a lesson to be learned here!

Conclusions

If we accept the definition of ethnography as the scientific description of nations or groups of man, their customs, habits, and differences (41) and of ethnopharmacology as being the interdisciplinary scientific exploration of biologically active agents traditionally employed or observed by man (42), it follows that any investigation into the medicinal and other plants used by man has to be based on many different disciplines. In the past, few people have had the required range and depth of knowledge, and with today's ever-increasing specialization, such studies have necessarily come to involve several disciplines. A recent discussion of methods for ethnopharmacological fieldwork emphasizes this interdisciplinary requirement (43).

The examples that have been discussed above highlight a number of the pitfalls that are likely to be encountered in carrying out work relating to the ethnobotany of medicinal and poisonous plants. Not only must ethnographers themselves be wary of their understanding of data outside their own discipline, but also workers in other disciplines must exercise caution in interpreting ethnobotanical data. Great care is needed in assessing acquired information and its reliability, especially when unsupported by adequate scientific documentation - material and/or observational. Wherever possible, studies should be undertaken on an interdisciplinary basis, but with full documentation at all stages and with mutual understanding of the different disciplines and viewpoints involved.

---

5 Maraca is a riverine island, covering an area of approx. 100,000 hectares, in the Rio Uraricoera, a headwater of the Rio Branco in Roraima, Brazil, close to the Venezuelan border. One of the main aims of the project was to inventory the plants and animals of the island as part of an over-all ecological survey.

References

(1) BISSET N. G., (1985) *Plants as a Source of Isoquinoline Alcaloids,* in: *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids.* PHILIPSON, J. D., ROBERTS, M. F., ZENK, M. H. (eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, pp. 1-22.
(2) SINGH B., CHUNEKAR K. C., (1972) *Glossary of Vegetable Drugs in Brhattrayi, Chowkhamba Sanskrit* Series Office, Varanasi, pp. 461-462, cf. 64, 71, 90,127, 441.
(3) BISSET N. G., BASER K. H. C., PHILIPSON J. D., BOHLIN L., SANDBERG S., (1972) *Lloydia* 40: 546-560.
(4) BISSET N. G. and WOODS M. C., (1966) *Lloydia* 29: 172-195.
(5) REICHSTEIN T., (1965) *Planta Med.* 13: 382-399.
(6) KUPICHA F. K., (1982) *Kew Bull.* 37: 41-67.
(7) MOODY D. P., (1965) *Proc. Roy. Anthropol. Inst.*, pp. 33-45.
(8) SCHOMBURGK Rob. H., (1841) *Ann. & Mag. Nat. Hist.* 7: 407-427, 416.
(9) VENNESS W. T., (1875) *Ten Years of Mission Life in British Guiana*; Being a Memoir of the Rev. Thomas Youd, Society for Promoting Christian Knowledge, London; Pott, Young, New York, pp. 95, 107-108, 112.
(10) SCHOMBURGK Rob. H., (1856/57) *Pharm. J. & Trans.* 16: 500-507, 504.
(11) SCHOMBURGK Rich., (1879) *On the Urari: The Deadly Arrow-Poison of the Macusis,* E. Spiller, Acting Government Printer, Adelaide. pp. 1-18. (The first nine pages of this pamphlet are a slightly corrected version of a newspaper article published under the same title in the Sydney Morning Herald of Saturday, June 2,1866.)
(12) KRUKOFF B. A., SMITH A. C., (1939) *Bull. Torrey Bot. Club* 66: 305-314.
(13) BIOCCA E., (1954) *Rev. Mus. Paulista* [n.s.] 8: 165-226,190.
(14) BOEHM R., (1895) *Abhandl. Math.-Phys. Cl. Konigl. Sachs. Ges. Wiss.* 22: 201-238 + Fig. 1-2.
(15) BOEHM R., (1895) *Abhandl. Math.-Phys. Cl. Konigl. Sachs. Ges. Wiss.* 24: 3-52 + Tab. 1-4.
(16) VELLARD J., (1965) *Curare,* Gallimard, Paris, pp. 138-139.
(17) BAUER W. P., (1965) *Baessler Arch.* [n.s.] 13: 207-253.
(18) FREISE F. W., (1933) *Pharm. Z.* 78: 852-853.
(19) SHAW E. M., WOOLLEY P. L., RAE F. A., (1963) *Cimbebasia* 7: 2-41.
(20) SANTESSON C. G., (1928) *Acta Med. Scand.* 68: 287-304.
(21) SANTESSON C. G., (1929) *Skand. Arch. Physiol.* 55: 230-257.
(22) SANTESSON, C. G., (1931) *Compar. Ethnol. Stud.* 9: 155-187.
(23) KARSTEN R., (1934) *Soc. Sci. Fenn. Comm. Human. Litt.* 6,4: 1-15.
(24) SANTESSON G., (1934) *Soc. Sci. Fenn. Comm. Human. Litt.* 6,5: 1-10.
(25) KARSTEN C. G., ((1934) *Soc. Sci. Fenn. Comm. Human. Litt.* 6,7: 1-12.
(26) KARSTEN R., (1936) *Ethnol. Stud.* 2: 68-77.
(27) SANTESSON C. G., WASSEN H., (1936) *Ethnol. Stud.* 3: 330-358.
(28) HOCHSTEIN F. A., PARADIES A. M., (1957) *J. Amer. Chem. Soc.* 79: 5735-5736.
(29) RAFFAUF R. F., FLAGLER M. B., (1960) *Econ. Bot.* 14: 37-55, 38.
(30) SCHULTES R. E., RAFFAUF R. F., (1960) *Bot. Mus. Leafl. Harvard Univ.* 19: 109-122.
(31) SPRUCE R., (1908) *Notes of a botanist on the Amazon & Andes: Being Records of Travel on the Amazon and its Tributaries . . . During the Years 1849-1864,* Wallace, A. R. (ed.), Macmillan, London, 2: 414-425.
(32) FRIEDBERG C., (1965) *J. Agric. Trop. Bot. Appl.* 12: 1-139.
(33) BISSET N. G., (1958) *Ann. Bogor.* 3: 105-236, 119-120.
(34) BISSET N. G., (1961) *Ann. Bogor.* 4: 65-144, 76.
(35) KHUONG-HUU-LAINE F., BISSET N. G., GOUTAREL R., (1965) *Ann. Pharm. Franc.* 23: 395-409.
(36) KROEBER A. L., (1936) in: Gifford, E. W., Nimek, S., Univ. Calif. Publ. Amer. Archaeol. Ethnol. 37: 71-100.
(37) KROEBER A. L., (1939) *Anthrop. Rec.* 1: 435-440 + map.
(38) RIZZINI C. T., COIMBRA FILHO A. F., HOUAISS A., (1988) *Ecosistemas Brasileiros / Brazilian Ecosystems,* Editora Index, Rio de Janeiro, pp. 21, 29, 47.
(39) MYERS C. W., DALY J. W., MALKIN B., (1978) *Bull. Amer. Mus. Nat. Hist.* 161: 307-365.
(40) O'SHEA M., (1989/90) *Personal correspondence.*
(41) *Shorter Oxford English Dictionary,* 3rd ed. (1983) Oxford University Press, Oxford, 1: 685.
(42) HOLMSTEDT B., BRUHN J. G., (1983) *J. Ethnopharmacol.* 8: 251-256.
(43) LIPP F. J., (1989) *J. Ethnopharmacol.* 25: 139-150.

MISUNDERSTANDING BETWEEN ETHNOLOGISTS, PHARMACOLOGISTS AND PHYSICIANS IN THE FIELD OF ETHNOPHARMACOLOGY

PRINZ A.

Institute for the History of Medicine, Währinger Straße 25, 1090 WIEN (Austria)

RESUME

Le vaste domaine qui s'étend de l'ethnopharmacologie en tant que "Behavioral Dimension of Indigenous Plant Utilization" à l'ethnopharmacologie en tant qu'étude des drogues traditionnellement utilisées, réalisée selon des critères "scientifiques" renferme un grand nombre de malentendus possibles entre les experts concernés. Les ethnologues, comme représentants de la position "ethnologique" considèrent souvent notre domaine comme la seule ethnographie des notions, des effets et de l'emploi des plantes médicinales dans un "contexte culturel et social", tandis que, pour les scientifiques de l'école 'pharmacologique', le fait que certaines plantes s'utilisent dans les médecines ethniques ne remplace souvent que le principe de hasard quand ils soumettent ces plantes à des analyses chimiques ultérieures.

L'accord ne se fait que pour dire qu'il est urgent de collecter les plantes des divers groupes ethniques avant qu'elles ne soient perdues par suite de l'avancée rapide de la transculturation. Mais, même sur ce point, les divergences d'opinion sont considérables. Alors que les ethnologues sont prêts à reconnaître des plantes médicinales en tant que telles seulement, si elles ont été documentées dans des études pratiques minutieuses, les scientifiques se contentent souvent de simples interrogations et de listes de plantes vite établies. D'autre part, les ethnologues manquent fréquemment des connaissances élémentaires sur les possibilités et limites des études pharmacognosiques. Ainsi, des parties de plantes qui n'ont pas été identifiées sont rapportées des expéditions, sans aucune documentation d'herbier. La déception est grande lorsque les analystes refusent ensuite d'étudier cette matière inconnue parce qu'ils pensent que cette étude sera inutile.

Il est de notre devoir d'éliminer ces malentendus. Tous les experts concernés doivent comprendre que le terme "ethnopharmacologie" ne doit pas servir seulement à recueillir les connaissances des herboristes, mais qu'ils ont au contraire le devoir de se préoccuper de tous les aspects de notre domaine, c'est-à-dire des aspects ethnologiques, scientifiques et aussi médicaux. Ils devraient réaliser que l'ethnopharmacologie est un domaine interdisciplinaire au sens que chacun devrait s'informer au moins au niveau élémentaire sur les possibilités, méthodes et résultats de toutes les sciences concernées. C'est seulement quand cette condition préliminaire principale sera satisfaite que nous aurons le droit de nous appeler des vrais "ethnopharmacologues".

The wide field extending from "ETHNO"- pharmacology, as the "Behavioral Dimension of Indigenous Plant Utilization (1)" to ethno-"PHARMACOLOGY", as the "study of traditionally utilized drugs, carried out according to scientific criteria (2) ", involves an enormous number of possible misunderstandings between the experts concerned. Ethnologists as representatives of the "ETHNOLOGICAL" point of view often regard our field merely as an "ethnography of human concepts concerning the effects and uses of medicinal plants in a cultural and social context", while on the part of the scientists of the "PHARMACOLOGICAL" school, the fact that certain plants are used in ethnic medicines frequently just replaces the random principle in their selection of plants for further chemical analyses.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

There is agreement only to the point that the ethnic groups' knowledge of plants must be recorded before it is lost as a consequence of rapidly progressing transculturation. Yet there exists a considerable difference of opinions in this respect as well. While ethnologists regard medicinal plants only as such if they have been thoroughly documented in field work, natural scientists often content themselves with mere interviews and quickly set-up lists of plants. On the other hand, ethnologists in many cases lack even the most elementary knowledge of the possibilities and limits of pharmacognostic examinations. Thus, undefinable parts of plants without any herbal documentation are frequently brought back from field work. Disappointment ensues when analysts decline further examination of this obscure material as presumably fruitless.

Thus, it is our task to eliminate these misunderstandings. All experts concerned must come to understand that they, far from merely applying their own specialized ideas to the term "ethnopharmacology", rather have the duty to confront all aspects of our field of study, i .e. the ethnological as well as the scientific and medical ones. They should realize interdisciplinary in the sense that everyone should have at least some basic knowledge of the opportunities, methods and results of all scientists active in this field. Only when this precondition is fulfilled, we will be entitled to call ourselves "ethnopharmacologists".

The ethnological dimension of ethnopharmacology

The greatest difficulty of understanding existing between ethnology and natural science lies in the definition of illness and medicine. In traditional societies, the term "illness" covers a broader spectrum than in our modern medical world; not only physical, psychological and social disturbances are regarded as illnesses, but frequently economic and ecological problems as well. Thus, the Azande in central Africa regard lack of luck in hunting, bad crops, marriage problems, childlessness, deterioration of living conditions, as illnesses, just as well as diseases which require treatment, like a cold or lepra. Plants are used in all these contexts and so have to be defined as medicinal plants from the ethnological point of view.

An Indian ethnologist once explained to me in a conversation. "we don't use medicinal plants, we create relationships with them". The internalized, profound attitude towards plants documented by this expression is a typical characteristic of traditional medicine. Whether the "signature", the sign of God is looked for in the plant, whether it is called upon to help or is kept in the ancestor-shrine for strengthening by the spirits, it is personalized and regarded as a being like the mandrake root of our own medieval medicine. Man lives in harmony with his remedies. In accord with his cultural and religious conception of himself, he creates reciprocal relationships between himself and the plant ; relationships, which become stronger during illness and weaker in times of health, but are never completely severed.

Therefore, medicinal plants are not just consumed and thrown away when they seem useless; rather, their use is subject to rules and regulations marked by the typical characteristics of magic : manipulation of certain materials, which can be learned and is backed by the firm conviction to be able to achieve or change something for the benefit of the user. Here it is not important and indeed, does not make any principal difference, whether this manipulation is carried out in a permitted, positive way, as "white" magic, or for evil, destructive purposes, as "black " magic. Occasionally, the same procedure can be alternately "black" or "white".

There are procedures in all societies where one and the same plant can be used both as remedy and poison. Many ethnic groups, e.g. the Azande, designate poison and medicine by the same name. Moreover, the use of a plant as poison need not always be necessarily attributed to "black" magic; the same goes for its use as a remedy in "white" magic. What counts here is simply the fact whether its use is

sanctioned by society or not. Thus, the poisoning of a wrongdoer can be a good thiny, while healing a person punished with illness by God or the spirits may be a bad one.

This magical element is inherent in each and every use of medicines. Our medicine, too, practically displays some magical character; administration of medicines following a defined ritual, colour magic for pills and capsules (e.g. green = acts on respiration, red = activating, brown = good for the liver, blue = calming) and, above all, the physician's and the patient's almost demanding expectation that the correct execution of the procedure will prove effective.

Real effectiveness in the scientific sense can be interpreted for the ethnological angle as a rational attitude towards magic. "ETHNO"-pharmacology is, however, not primarily concerned with the study of these effects. Its task is rather to research the various ethnic groups'concepts of the effects and uses of medicinal plants in a cultural and social context.

So if ethnologists enter this profound traditional edifice of concepts, studying these transcendental ideas for months or even years, it is hardly astonishing that their own thoughts become also tinged by these ideas. Ethnologists frequently believe in the existence of a "plant's soul", in supernatural forces residing in drugs etc. If such a scientist discusses the medicinal plants of his/her field of study with a positivist pharmaceutist or botanist, misunderstandings can easily arise, leading sometimes even to mutual personal aversion.

The lack of knowledge about the methods of plant analysis, which is often displayed by ethnologists, also leads to situations that complicate cooperation. Honestly convinced of having found a "wonder drug" in his/her ethnic group and enthusiastically praising its miraculous properties, the ethnologist confronts the pharmacognostic with some undefinable powder or clod and is subsequently deeply disappointed if the natural scientist shows a marked lack of enthusiasm for this "treasure" and instead declares coolly his/her complete disinterest in this stuff.

Ethnopharmacology in the positivist-scientific view

The history of medicine which is still locked in cultural evolutionism, as far as the early developments of medicine are concerned, often postulates an original instinctive healing (3); like sick animals, man is supposed to have possessed the ability to identify instinctively the right means to heal an illness or wound. According to this hypothesis, it was only in the further course of history, together with the development of social authority structures, that a separate class of healers emerged. The "natural" means of healing, which were known to everybody were, however, not suited to cement the monopoly of authority of this new class. Therefore supernatural and magical practices were needed, the adroit management of which is supposed to have safeguarded this monopoly. In cultural-historical style, reports of ethnologists about "primitive" medicine were drawn on in support of this thesis - an unjustifiable approach.

Of course, the division of the traditional materia medica into medicinal plants and magic plants, which is often made by natural scientists, fits very well into this concept. If the effects of a plant seems plausible in the pharmacological sense, it is classed with the former, if the magical aspect is dominant, with the latter. This petty dichotomy of positivist-oriented natural science regarding itself as the highest authority of knowledge has but rarely been so utterly reduced to absurdity as by HIMES' statement, commenting on the use of contraceptive plants by South Sea islanders, "These are undoubtedly ineffective since no drug taken by mouth is known to Western science that will prevent conception. (4)". It should only be added that this sentence was necessarily deleted in the second edition of the book (1956).

In this sense, ethno-"PHARMACOLOGY " is usually limited to "the interdisciplinary scientific exploration of biologically active agents traditionally employed and observed by man (5)" ; its tasks comprise merely "the observation, identification, description and experimental investigation of the ingredients and the effects of indigenous drugs (6)". Its interdisciplinary basis is formed by botany, pharmacology and chemistry. Although some importance is accorded to the contributions of other sciences, e.g. anthropology, they are regarded merely as ancillary to natural science; following its methods, these other sciences are expected to provide adequately collected and documented material suited for further scientific analysis. By way of self-criticism I want to state that I, too, was until recently an adherent to this narrow natural-scientific view of ethnopharmacology (2).

As a concession to traditional medicine and as justification of the self-styled name "ethnopharmacology", not the examination of the plant drug per se is given priority, but the detection of active ingredients in the traditional preparations. It is hoped to uncover evidence of scientifically duplicatable effects by establishing a concomitant control of traditional therapies through trained pharmacologists in the field (6), which demand all but lacks any practical significance. For this purpose, extensive equipment as well as investigations that might disturb the therapeutic process and endanger the object of research would be needed. An observer trained in the basics of practical medicine and combining ethnomedical experience with a careful methodology of better suited to ascertain first indications of the existence of active substances.

Another point of interest is the evaluation given by the individual sciences concerned, depending on the author's field of specialization. The botanist R.E SCHULTES calls ethnopharmacology "...an interdisciplinary field, basically botanical...(7) ", for the toxicologist B. HOLMSTEDT and the pharmacognostic J.G. BRUHN, it is "...based on botany, pharmacology and chemistry...(6) ", while the pharmacognostic P. P. LABADIE believes that the term should be changed to "ethnopharmacognostics" (personal communication).

Modern physicians and traditional materia medica

Physicians take an intermediary position between these two stances. Since they are themselves confronted with the "magic" aspects of medicines, sometimes even aware of the ethno-medical origin of the key substances of modern pharmacotherapy and know about the limits of their own therapeutic possibilities, they are often willing enough to believe in the effectiveness of traditional drugs. What they are concerned about, are not so much the possible ingredients of medicines, but their dosage. Every traveller who has ever had a conversation with physicians working in tropical countries knows of such (or similar) statements as, "yes, the healers know good and very effective drugs, but they don't know anything about dosages". In spite of all this, physicians are only very seldom willing to devote themselves to ethnopharmacology, although they would indeed be very well suited to take the part of mediator between ethnologists and natural scientists.

CONCLUSION

My very general statement. for which I hope I will be excused, is not meant to imply that there are no representatives of our field of study that display this comprehensive understanding of all aspects of ethnopharmacology. It is, however, of crucial importance to bear in mind that this field of study is indeed a broad one, extending the spectrum of interdisciplinary cooperation from ethnology and cultural geography over botany, pharmacognostics and phytochemistry, to mention just a few sciences involved, to pharmacology. Yet interdisciplinary work means not only cooperation, but integration as well; if an ethnologist reports on the traditional utilization of a drug, while a pharmacognostic describes the drug

ingredients in the second part of the same work, we are not faced with any interdisciplinary approach but just with two studies from different fields, united by the same title.

An interdisciplinary approach would be reached if the ethnographical data were analysed in context concerning their chemism. This will only become possible, if every person active in the field of ethnopharmacology disposes at least of some basic information regarding the methods, objects and results of all sciences involved. Only when ethnologists do not confuse pharmacology with pharmacognostics any more, when they are able to prepare herbal examples *lege artis* and provide useful material for analysis, and when pharmacologists accept the fact that their concept of an active substance is not identical with that of another ethnic group, when they are willing to judge drugs not only according to their ingredients but also according to the transcendental role they play in a community, then we will no longer have to distinguish between an "ETHNO"- pharmacology on the one hand and an ethno-"PHARMACOLOGY" on the other.

Then we will be fully entitled to call our field "ETHNOPHARMACOLOGY", and every scientist, from ethnologists to pharmacologists, will have his/her place in it.

I hope and wish that this "1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie" will contribute to attain this common goal.

References

(1) ETKIN N. L., (1986) *"Multidisciplinary perspectives in the interpretation of plants used in indigenous medicine and diet"* in: N. L ETKIN (Ed) Plants in indigenous medicine and diet: Biobehavioral approaches, pp. 2-29. Redgrave, Bedford Hills New York.
(2) PRINZ A., (1988) *"Key word: Ethnopharmakologie"* in: W. Hirschberg (Ed): Neues Worterbuch der Völkerkunde, p 134, Dietrich Reimer, Berlin.
(3) NEUBERG M., (1908) *"Einleitung"* in: 0. Hovorka & A Kronfeld, "Vergleichende Volksmedizin", Strecker & Schröder, Stuttgart.
(4) HIMES N. E., (1936 re-ed 1956) *"Medical History of Contraception"*, p. 25, Williams & Wilkins, Baltimore.
(5) BRUNS J. G., HOLMSTEDT B., (1982) *"Ethnopharmacology: objectives, principles and perspectives"* in: E. Reinhard and J. L. Beal (Eds), Natural Products as Medicinal Agents, pp. 405-430, Hippokrates, Stuttgart.
(6) HOLMSTEDT B., BRUNS J. G., (1983) *J. Ethnopharmacology,* Vol 8, pp. 251-256.
(7) SCHULTES R. E., (1984) "From ancient plants to modern medicine", Britannica yearbook of sciences and the future. pp. 172-187.

ESPACE DES MAUX, ESPACE DES REMEDES : ETUDE D'UNE PHARMACOPEE LOCALE EN TERMES D'ESPACES D'ATTRIBUTS.

DOS SANTOS J.R.

FONDATION NEMO, 30460, LASALLE (France)

ABSTRACT

On the basis of field work data about a vernacular pharmacopoeia in Southern France (Cévennes), it is argued that a methodology using the concept of *property space* (in the study of diseases and remedies), may overcome the limitations of most ethnopharmacological reports, which give simple lists of remedies and their uses, and thus ignore both *intracultural variation*, the complexity of *local definitions* of *diseases*, and the practical aspects of vernacular uses of remedies, namely the *strategies* for choice amongst different remedies. "Patterns of uses" for each individual plant are cross-analysed with the notions of "utilization domain ", and "therapeutical insight", as a method to uncover the conceptual and pragmatic structure of this local pharmacopoeia.

Introduction : de la liste de remèdes à la structure de la pharmacopée.

Les pharmacopées vernaculaires [1] sont présentées, dans de très nombreuses études, sous des formes simplifiées qui rendent impossible la compréhension de leur fonctionnement, et donnent par là-même une image faussée des usages des remèdes.

Les faits que laissent nécessairement de côté les *listes d'usages* (ou de propriétés) des remèdes, en particulier des plantes, que ces listes se présentent sous la forme de notices isolées remède par remède, de tableaux, sont de trois ordres :

a) la *variation des usages à l'intérieur d'une même culture*, variation qui va parfois jusqu'à la contradiction et à l'incompatibilité, et illustre souvent la coexistence de plusieurs sous-systèmes d'usages vernaculaires, organisés selon des logiques différentes, voire concurrentes ;

b) la *complexité de la définition des maux* sur lesquels on intervient au moyen des remèdes ;

c) les *diverses stratégies* (3) susceptibles d'être adoptées pour leur faire face.

Si l'ethnologie laisse de côté trop souvent ces caractéristiques des savoirs vernaculaires c'est que son intérêt se porte avant tout vers l'étude des groupes sociaux de faible dimension, souvent relativement isolés. Ce type d'objets conduit le chercheur à faire, consciemment ou non, l'hypothèse de l'homogénéité

1 Un certain nombre de termes employés dans ce texte posera peut-être des difficultés de lecture aux non-anthropologues; c'est également le cas d'une foule de termes spécialisés que l'on trouvera dans les textes des pharmacologues insérés dans ce volume. Ne pouvant à la fois écrire un texte anthropologique et définir l'ensemble du vocabulaire utilisé, ce qu'au demeurant nous ne demanderons pas non plus à nos collègues pharmacologues, on se bornera à fournir, chaque fois que cela semblera nécessaire, les références permettant au lecteur profane de retrouver le sens exact de la terminologie. Les termes "vernaculaire" et "pharmacopée" en sont les premiers exemples. "Vernaculaire" est utilisé dans le sens universellement reconnu par les linguistes, et repris par les anthropologues. Il remplace le terme erronné de "traditionnel" que l'on trouve encore dans la littérature. (14) "Pharmacopée" est employé dans son sens premier, proche de l'étymologie ("production des remèdes"), de *l'ensemble des remèdes dont on constate l'usage à un moment donné dans une société donnée*, et non, cela va de soi, au sens de recueil officiel, normatif, des remèdes reconnus par "la Faculté"... Pour les deux termes, voir aussi le Dictionnaire "Petit Robert".

isolés. Ce type d'objets conduit le chercheur à faire, consciemment ou non, l'hypothèse de l'homogénéité culturelle du groupe [2]. Au départ option méthodologique limitée, le fait de considérer que les groupes restreints ont une certaine unité culturelle, devient un écran idéologique qui rend imperceptibles les différences, et les contradictions internes à ces groupes. L'usage qu'on fait trop souvent de la notion de "communauté" tend donc à ignorer que toute unité recouvre, dans tous les cas, un réseau complexe de rapports sociaux, et des formes différentes de savoir.

Un autre type d'obstacle [3] s'oppose à la prise en considération des variations intra-culturelles de la part des chercheurs qui, rattachés au départ aux sciences de la nature (pharmacologie, chimie ou botanique), se sont intéressés à l'étude des savoirs vernaculaires sur le terrain (19).

Si le type de scientificité des différentes disciplines se définit avant tout par la manière dont chacune opère la réduction de l'incertitude (sur les données, les mesures ou les interprétations), cette deuxième façon de faire de l'ethnopharmacologie se définirait d'une part, comme une recherche systématique des données faisant objet du consensus maximal entre les informateurs, et correspondant, d'autre part, le mieux possible avec des propositions établies par les sciences modernes [4]. On rendra compte de "principaux usages", ou des "principaux remèdes", sans voir qu'ainsi on laisse dans l'ombre l'usage minoritaire qui rend peut-être compte d'un aspect essentiel, (qui peut aussi bien correspondre à une visée thérapeutique spéciale), ou encore le remède moins usité qui peut être le remède des cas-limite, celui du spécialiste local, ou, enfin, celui de la situation exceptionnelle.

On se contentera, le plus souvent, de fournir une liste d'indications et de remèdes, sans indiquer ni les rapports entre ces indications (complémentaires, alternatives, concurrentes, etc.).

1. Méthodes : un traitement systématique des différences intra-culturelles

La méthode susceptible de pallier les inconvénients de ces approches, consiste à traiter systématiquement les différences intraculturelles, de façon à retirer de la variation et de la différence, de nouvelles informations et une vue renouvelée des pharmacopées vernaculaires.

1.1. Les données

Les données utilisées ici ont été recueillies en Cévennes [5] (sud de la France), en 1985 et 1986, en 90 entretiens semi-directifs enregistrés au magnétophone, et transcrits sur papier [6]. Dépouillés selon une grille mise au point par notre équipe, ces textes sont à l'origine de la base de données "Cévennes", réalisée avec le logiciel "Sigmini" [7]. L'unité documentaire de base est "l'attestation d'usage". Comptages et statistiques sont faits à partir de tableaux extraits de la base[8].

---

2 Pourtant, dès 1969, Tyler et al. avaient fait de la prise en compte de la variation intra-culturelle l'un des points forts du programme de l'anthropologie cognitive. (18) (10). On se souviendra, par ailleurs, du fait que depuis des décennies la sociologie a développé une méthodologie d'analyse fine des variations culturelles à l'intérieur d'une société donnée, au point d'en faire l'un des points de passage obligés de toute recherche dans ce domaine. C'est également à des sociologues que l'on doit l'élaboration du concept d'*espace d'attributs* (ou *espace de propriétés*. Voir notamment les travaux des sociologues de l'Ecole de Chicago, et, en France ceux de Raymond BOUDON. Pour la définition, voir BARTON A. (2) ; (6) (18) (20).

3 Notion d' "obstacle épistémologique" : définie dans BACHELARD (1), p.17

4 Les exemples en sont innombrables ; ils représentent une composante majoritaire dans la littérature ethnopharmacologique de ces vingt dernières années, ce qui, à défaut de pouvoir en citer un nombre suffisant, rend inutile d'en citer quelques uns.

5 Enquête financée par la Mission du Patrimoine Ethnologique (Ministère de la Culture), que j'ai codirigée avec M.H. Piault, à laquelle ont collaboré F. Clavairolle, F. Debelle, M. Du Pasquier. Compte-rendu dans (7).

6 Le recueil de données s'est accompagné, chaque fois que c'était possible, de la collecte de spécimens. Leur détermination botanique a été effectuée par J. Molina, botaniste, membre de l'équipe.

7 Ecrit par l'Ecole N. S. des Mines de Paris. Cf. dans ce même volume, la description de NEMOBASE.

8 Il sont traités avec le logiciel SAS, au Centre de Calcul du CNUSC, à Montpellier.

1.2. La démarche analytique

Les usages des remèdes sont considérés selon une série de points de vue complémentaires :

1) L'examen des mentions multiples[9] permet de dessiner le *spectre des utilisations* de chaque remède, qui est la configuration des usages du remède, leur répartition selon des *domaines d'utilisation* préalablement définis par une étude sémantique du discours vernaculaire concernant le "mal", ses figures[10], les parties ou lieux corporels concernés, etc.
   Lorsque le nombre de mentions est suffisant, une quantification indicative est opérée, faisant apparaître la différence d'intensité des divers usages d'un remède[11]. Sur le *spectre des usages* du remède, s'inscrivent des composantes qui permettent de comparer le poids relatif des indications correspondant à chaque domaine d'utilisation.
2) Seconde perspective, complémentaire de la première : celle de l'ensemble des remèdes utilisés pour un même mal ou un même *domaine d'utilisation.*
3) Enfin, la mise en relation de ces deux angles d'analyse selon un troisième point de vue, celui des *visées thérapeutiques,* d'analyser les stratégies d'utilisation qui expliquent le fonctionnement pratique de la pharmacopée locale.

1.3. Le "spectre d'utilisation" des remèdes

La notion de "spectre" énoncée ci-dessus recouvre deux réalités distinctes.

Elle désigne, d'une part, les *différents usages* auxquels un *même informateur* déclare pouvoir consacrer le remède[12] : l'ensemble ainsi constitué correspond à une conception individuelle des "qualités" du remède, et des rapports entre ces qualités et les "maux" qu'il est appelé à soigner.

Elle se réfère, d'autre part, à l'*ensemble des usages* auxquels l'*ensemble des informateurs*, provenant d'une même société locale, estime pouvoir consacrer le remède. Cet ensemble est évidemment d'un autre ordre que le premier. L'hypothèse de cohérence, qui peut être retenue dans le premier cas, ne peut plus l'être ici. Les différences observées peuvent aussi bien décrire une situation de désaccord entre informateurs, que des différences dans le degré de leur savoir, ou encore que chacun d'eux possède une partie différente de l'ensemble des utilisations "légitimes" du remède à l'intérieur d'une culture donnée...[13]

Le cas le plus difficile reste celui où différents interlocuteurs désignent différents usages pour le même remède: ne faut-il pas penser, alors, à réduire volontairement la discordance entre les différentes indications ?

Nous montrerons qu'il s'agit, au contraire, d'exploiter au mieux l'information implicite que contiennent ces faits divergents.

1.4. La pharmacopée comme système de rapports

Cette démonstration ne peut être faite qu'en partant de l'hypothèse qu'*un remède n'est pas un objet isolé au sein d'une pharmacopée*,[14] mais il est au contraire lié par un ensemble de rapports à de

9 On ne traitera ici que les usages qui sont mentionnés plus d'une fois au cours des enquêtes, en laissant de côté les mentions uniques, car seule la multiplicité des mentions permet les opérations de mise en relation que l'on exposera ici.

10 Les "figures" remarquables dans l'ensemble des maux ; cette notion est utilisée dans nos recherches au sens que donne (17) au terme "prototype". Voir aussi (6), (18).

11 Sur les notions de quantification "qualitative", et d'"intensité, voir (12), (13).

12 L'ensemble des usages pour lesquels on *déclare* utiliser le remède est évidemment différent de celui de ses usages effectifs. Il ne faut pas oublier que ce qu'on analyse ici est un *discours* des remèdes...

13 L'analyse doit, bien entendu, faire la part de chacun de ces cas de figure, afin de pouvoir interpréter complètement les données ; on ne pouvait en tenir compte ici.

14 C'est vrai pour toute pharmacopée, savante ou vernaculaire.

nombreux autres éléments de la même pharmacopée, auxquels il est fait référence, de multiples manières, lors des choix pratiques qui s'imposent à ceux qui l'utilisent[15].

L'étude du spectre d'utilisation d'un remède suppose par conséquent que l'on identifie la place qu'il occupe au sein de différents sous-domaines dans l'ensemble des usages. Etant donné que ce Colloque a choisi de mettre l'accent sur les questions méthodologiques, il a semblé préférable d'exposer la constitution de deux groupes limités de plantes du point de vue de leurs usages. On peut ainsi entrer dans le détail de l'analyse et de ses méthodes, quitte à ne donner qu'une vue très partielle de la pharmacopée locale, plutôt que d'essayer de résumer les résultats de l'analyse pour l'ensemble de cette pharmacopée.

On prendra deux séries d'exemples, concernant les plantes réputées comme *calmants* et celles qui sont réputées *dépuratives*. On a choisi ces deux groupes de plantes, parmi bien d'autres (les *digestifs*, les *diurétiques*, les *antiseptiques* ou les alimentaires, etc.), parce qu'ils correspondent à deux types d'indications bien distinctes, *a priori* sans relations entre elles.

Pour nos informateurs, un *calmant* est un remède qui agit d'abord sur des phénomènes appartenant au domaine *nerveux* : la *douleur*, *l'énervement*, *les nerfs*...

De son côté, le terme *dépuratif* dénote principalement une idée de nettoyage; *dépurer*, *nettoyer*, ou *purifier*, sont des termes courants au sens relativement clair, à condition de ne pas leur demander ce qu'ils ne peuvent pas donner, c'est à dire une référence exacte à un processus biologique bien déterminé dans le cadre conceptuel scientifique actuel[16].

De même que le mot *calmant* évoque d'emblée le domaine *nerveux*, le mot *dépuratif* évoque des domaines préférentiels qui, pour être peut-être plus larges que le domaine "nerveux", n'en sont pas moins marqués : la sphère digestive (en connotant le *nettoyage* en rapport de similitude avec la *purge*) et le domaine du *sang* (connotation "purificatrice" de la *dépuration*)[17].

Ce sont donc deux domaines d'application différents et des types d'usage qui semblent fort éloignés, aussi indépendants l'un de l'autre que peuvent l'être deux parties du même ensemble organique[18]. (Fig. 1 : *Les calmants*)

2. Calmants et dépuratifs: les rapports entre le domaine "nerveux", le *froid*, le *sang*, et la *"digestion"*

2.1. Les *calmants*

Le "spectre" du tilleul est assez simple (il ne comporte que deux composantes), et fait l'objet d'un fort consensus. Plante banale[19], le tilleul[20] est cité quinze fois comme *calmant* dans les entretiens, et

15 On suivra donc, sur ce point, F. Dagognet, lorsqu'il écrit à propos de la place de chaque remède individuel dans les pharmacopées savantes, que "ce remède lui-même n'existe pas isolément, il appartient à un ensemble ramifié, il s'insère dans une famille avec une riche arborescence d'éléments en filiation les uns avec les autres." (5) p. 56.

16 Ce que l'on affirme ici, c'est que la terminologie vernaculaire n'est pas sans rapports avec les notions savantes ; mais il ne faut pas essayer de leur trouver des correspondances exactes, ni même terme à terme.

17 Dans un sens proche, pour la •Provence, (14).

18 J'ai évité l'emploi du terme "classification" à propos de l'organisation des remèdes et de celle des maux, pour ne pas avoir à exposer les différences méthodologiques qui séparent l'approche proposée des approches "taxonomiques". Voir cependant à ce sujet (20) pp. 146-148.

19 Dans ce texte, les noms de végétaux en français, comme "camomille", ou en occitan, comme "bourratch", désignent l'espèce ou le groupe d'espèces botaniques que la nomenclature vernaculaire regroupe ainsi. Le terme "plante" désignera toujours l'entité botanique vernaculaire ; le terme "espèce" se réfère toujours à l'espèce au sens des botanistes (7).

20 On désigne en Cévennes, sous le nom de "tilleul", au moins trois espèces : *Tilia parvifolia* Ehrh., *Tilia platyphylla* Scop. et *Tilia tomentosa*, un "tilleul argenté", connu surtout comme arbre ornemental.

mentionné à quinze autres reprises, pour soigner les "maux du froid", maux dont on précisera ci-dessous la nature.

On est en droit de se demander, vu le degré de convergence, s'il ne s'agit pas de deux façons de dire la même chose, malgré la différence évidente du sens des deux expressions : dire du tilleul qu'il est "bon pour les froids", ne revient-il pas à dire qu'il "calme"... les *maux du froid* ? Pour répondre à ces questions, nous interrogerons le spectre d'utilisation de quatre autres "plantes" également mentionnées comme *calmantes* : le "bourratch" (*Borago officinalis* L.; *Echium vulgare* L. *Echium pustulatum* L.) le "serpolet" (*Thymus serpyllum* L. ; *Thymus nitens* L.; *Thymus sp.*), le "coquelicot" (*Papaver rhoeas* L.; *Papaver sp.*), la "camomille" (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. [21]; *Matricaria chamomilla* L.; *Anthemis nobilis* L. ...).

Leurs spectres se divisent en trois groupes ; d'un côté, les *calmants* qui sont des plantes du *froid*, comme le "tilleul" et le "bourratch" ; d'un autre côté, des "calmants" "bivalents", utiles pour le *froid*, mais aussi pour la *digestion* (groupe "serpolet"), ou le *sang* (le "coquelicot") ; enfin, le groupe d'espèces portant localement le nom de "camomille", calmant dont le spectre d'utilisation concerne les *yeux*, le *sang* et la *digestion*.

On peut ainsi répondre négativement à la question posée ci-dessus : la forte convergence observée chez le tilleul entre l'usage comme *calmant* et l'usage *pour le froid*, qui se retrouve, à un degré encore plus affirmé chez le "bourratch", n'est pas triviale. Il ne s'agit pas simplement de deux façons différentes de nommer la même réalité, mais bien d'un rapport entre deux types d'indications *liés mais distincts*. Le groupe d'espèces dénommées "serpolet", calmant du *froid* lui aussi, est réputé actif sur les maux de la *digestion*, tandis que le "coquelicot", *calmant* du *froid*, agit sur le *sang*.

Le cas des "camomilles" nous aide à compléter ce tableau, et lui donne une portée plus générale. Ici, ce n'est plus le *froid* et la *digestion* qui sont mis en rapport, ou le *froid* avec le *sang*. La composante *froid* disparaît complètement, au bénéfice du *sang* et de la *digestion*, seuls usages internes, et du domaine ophtalmique, en usage externe.

Pour qu'une plante *calmante* agisse sur le domaine du *froid* et *non* sur celui de la *digestion*, ces "domaines" doivent être, au moins en partie, différents et indépendants ; mais le fait que d'autres plantes calmantes agissent à *la fois* sur le domaine du *froid* et sur d'autres domaines (la *digestion*, le *sang*) indique que ces domaines entretiennent bien certains rapports entre eux.

On peut ainsi commencer à mieux comprendre comment se déclinent les différents *calmants*. On attribue au tilleul et au "bourratch" la propriété de calmer les inflammations, les irritations consécutives à des infections etc., dans le *domaine respiratoire*.

Le "serpolet", semble capable d'agir en outre dans le domaine digestif : mais là aussi, ce sont apparemment des phénomènes d'irritation ou d'inflammation (susceptibles d'être *calmés* ou "adoucis") qui sont visés.

Quant au "coquelicot", son profil l'écarte de ces domaines d'action mais lui attribue une activité sur le *sang* : mais à quoi se réfère-t-on ici sous le nom de *sang* ? [22]. Le retour aux données de terrain montre qu'il se réfère encore au domaine *nerveux*. En effet, ce que soigne ici le coquelicot est le "sang tourné", le "san birat", un état particulier du *sang* qui serait comme "caillé" à la suite d'une émotion trop forte : le coquelicot, ce *calmant*, "recoupe le *sang*", le remet en état de circuler. En tant que *calmant*, le

21 Nouvelle nomenclature d'après Flora Europaea ; ancien *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh. (pro parte).
22 Sur la notion fort complexe de sang, et ses déterminations dans la médecine vernaculaire cévenole, voir (8).

"coquelicot" est donc en rapport avec le domaine respiratoire, siège privilégié des affections du *froid*, et avec le domaine *nerveux*, qui apparaît, ou se cache ici sous la dénomination de *sang*. Mais son action sur les maux du *froid* demande à être éclaircie. Par quel biais le rapport entre froid et *sang* s'établit-il ? Pour le comprendre, il faut se référer à la description que l'on donne localement des effets du *froid* sur l'organisme : il peut provoquer un "sanglacement", un "san glaçat", dans lequel le *sang* s'épaissit et perd la faculté de circuler. Le coquelicot aurait donc la propriété, mise à profit en d'autres circonstances citées plus loin, de "recouper le *sang*", de lui permettre de circuler à nouveau librement.

On soulignera qu'il n'est jamais indiqué pour un autre domaine [23].

Remarquablement absentes du domaine respiratoire sont les espèces rassemblées sous le nom de "camomille". Calmantes, sans doute, mais avant tout pour la *digestion*, elles font apparaître une relation avec le domaine du *sang*. Mais il s'agit cette fois de "l'encrassement" du *sang*, de ces processus d'accumulation des impuretés qui appellent la *dépuration*, mais génèrent, elles aussi, des *maux* que l'on doit *calmer*.

Les "camomilles" semblent intervenir pour calmer les maux de la *digestion*, en favorisant la digestion, en *faisant circuler*, en *nettoyant*. Quant à leur action externe, on prétend qu'elles *calment* les irritations des yeux.

Ces indications ne peuvent se lire complètement qu'en mettant en regard celles qu'elles *excluent* : les indications vernaculaires de ces *calmants* ne se répartissent pas au hasard sur *l'ensemble* des domaines possibles, mais au contraire se concentrent sur un *petit nombre* de domaines, de façon originale dans chaque cas. Et encore, toutes les combinaisons *possibles* ne sont pas réalisées ; certaines sont *exclues* - par exemple, pour ce qui est des calmants, la combinaison *sang - froid - digestion*. (Fig. 2 : *Les dépuratifs*)

2.2. Les dépuratifs

Le second groupe de plantes, celui des *dépuratifs*, nous aidera à préciser le sens de la démarche suivie. Là aussi, nous trouverons plusieurs types de spectres permettant de définir des sous-groupes. En allant, cette fois, des spectres les plus complexes vers les plus simples, nous trouvons d'abord deux plantes principalement indiquées comme *dépuratives* : le "marrube" et le "noyer".

Si l'un et l'autre sont des *dépuratifs*, on leur reconnaît aussi de l'utilité dans les domaines du *froid*, du *sang*, de la *digestion*, de la *peau*, ou des maux de l'extérieur du corps.

Deux autres *dépuratifs*, le "thym" et le "petit chêne" (*Teucrium chamaedrys* L.), sont trivalents en plus de leur qualité dépurative. Les composantes *froid*, *digestion*, et *sang*, ont cependant des intensités fort différentes selon les plantes considérées.

Deux autres cas encore sont bien distincts: celui de la "pensée sauvage" et celui du "pissenlit", le premier établissant un lien entre la *peau*, la *digestion* et le *sang*, le second un lien bivalent entre la *digestion* et le *sang*.

En quoi la diversité de ces spectres d'utilisation des *dépuratifs* peut-elle nous aider à comprendre le fonctionnement de cette pharmacopée ?

---

23 Rien à voir par exemple avec la digestion, alors que, selon les conceptions scientifiques actuelles, des rapports objectifs existent entre le domaine digestif et le système nerveux, en particulier autonome...

On constate en premier lieu que *tous* ces spectres incluent les composantes *dépuration*, *digestion* et *sang* ; en second lieu, on observe que trois établissent le lien de *dépuration* entre la *peau* la *digestion* et le *sang* (le marrube, le noyer, et la pensée sauvage) ; enfin, il est à noter que quatre plantes sur six incluent dans leur sphère d'action le *froid*.

La constance du lien observé entre la *dépuration*, la *digestion* et le *sang* nous conduit à penser que la notion de *dépuration* se définit ici en priorité autour des rapports entre la sphère digestive et ses maux d'une part, et entre le domaine du *sang* et de ses affections d'autre part. L'étiologie locale des maux du *sang* , telle qu'on peut la recueillir *en dehors* de l'observation systématique des remèdes que nous proposons ici, ("l'encrassement", la "charge d'impuretés", la "faiblesse", etc., sont attribués pour une large part à l'alimentation et à la mauvaise digestion), pourrait sembler suffisante pour expliquer l'organisation des spectres des *dépuratifs*. La présence d'une composante relative aux *maux de l'extérieur du corps*, *maux de la peau* au sein de trois spectres sur six, viendrait, elle aussi, confirmer une théorie autochtone de *l'encrassement du sang*, bien qu'il s'agisse dans ce dernier cas d'une lecture symptomatique et non d'une étiologie. En effet, ces *maux de la peau*, que nous avons nommés dans les regroupements sémantiques *cutanés-endogènes*, sont les *éruptions de boutons*, les *humeurs*, le "mal qui vous sort" au visage ou ailleurs, les dartres, l'eczéma, etc.

Ce que les discours sur les maux eux-mêmes laissent de côté, et que seule la démarche centrée sur les remèdes permet de repérer, c'est le rapport entre les usages *dépuratifs* et le domaine du *froid* , qu'indique la présence d'une composante *froid* dans quatre spectres de *dépuratifs* sur six.

Il s'agit bien d'un facteur distinctif à l'intérieur du groupe des *dépuratifs*, puisque ni la "pensée sauvage" ni le "pissenlit" ne présentent cette composante. Aucun lien n'existe, à première vue, entre les maux du *sang* (encrassement, provoqué surtout, comme on l'a vu, par des causes liées à la *digestion*) et les affections respiratoires, rhumes, grippes, bronchites, etc. que l'on entend ici sous le nom générique de *froids*.

Or le *froid* apparaît, dans les théories indigènes, comme la cause - alternative par rapport à celles d'origine digestive - de *l'encrassement du sang*. On l'a évoqué à propos du coquelicot. En provoquant un *arrêt de la circulation*, un *épaississement du sang*, le *froid* peut provoquer ce qu'on appelle un *sanglacement* : il faut alors le *recouper*, le *fouetter*, le *nettoyer*. Car un *sang* qui *ne circule plus*, *s'encrasse*. C'est là qu'interviennent les *dépuratifs*. Pas dans tous les cas où le *froid* est impliqué, ni dans tous les cas *d'encrassement du sang* : seulement lorsque les maux du *sang* qui exigent une *dépuration* sont causés, non par la *digestion*, mais par le *froid*. Ce n'est donc pas non plus l'administration de n'importe quel *dépuratif* qui est pertinente. Certains semblent ne convenir à la "dépuration" que lorsque la *digestion* est seule en cause. (Fig. 3 : Répartition par *domaines d'utilisation*, comparaison.)

Ainsi s'explique, par contre-coup, le fonctionnement des *calmants*. Le rapport *calmant-froid-sang*, caractérise le spectre du coquelicot mais il est différent du spectre *calmant-froid-digestion* propre au serpolet. Il est l'équivalent *parmi les calmants*, du spectre *dépuratif-froid-sang*, qui différencie le groupe "marrube-noyer-thym-petit chêne", du groupe "pissenlit - pensée sauvage", qui ne concerne que les domaines *digestion-sang*.

Dans le groupe "petit chêne-thym-marrube-noyer", les deux premières plantes *dépuratives* (petit chêne-thym) occupent une place analogue (presque symétrique) à celle du coquelicot au sein des *calmants*.

Plus frappante encore est la similitude entre la place de la "camomille" parmi les *calmants* et celle du groupe pissenlit-pensée sauvage parmi les *dépuratifs*, ce qui permet de dire que la camomille est aux calmants ce que pensée sauvage et pissenlit sont aux dépuratifs.

L'examen conjoint des deux classes de remèdes fait apparaître des figures analogues dans l'une et dans l'autre. Comment rendre compte de cette récurrence dans deux ensembles de remèdes si différents? A cela répondra l'analyse des *visées thérapeutiques*.

Mais il faut, auparavant, examiner d'un peu plus près un maillon intermédiaire, que l'analyse précédente supposait acquis: la notion de *domaine d'utilisation*.

2.3. La structure des domaines d'utilisation (ou domaines d'intervention).

Une approche complémentaire à celle du "spectre d'utilisation" de chaque remède individuel, consiste à *construire une nouvelle unité d'observation*, le *domaine d'intervention* , et à inventorier tous les remèdes qui lui sont relatifs.

Un *domaine d'utilisation ou d'intervention*, désigne d'une part un ensemble de maux liés dans la théorie indigène soit parce qu'ils sont produits par un même type de causes, soit parce que les uns sont cause des autres, ou enfin parce qu'ils affectent des parties du corps déterminées, soit pour toutes ces raisons à la fois [24]. Le *domaine d'utilisation* peut, d'autre part se référer à un *domaine corporel*, sans évoquer la pathologie, comme c'est le cas des usages gastronomiques, cosmétiques, stimulants, etc.

L'exemple du *froid* permettra de prolonger l'analyse proposée ci-dessus, en étudiant la répartition des indications de quatorze plantes mentionnées plus d'une fois pour ce domaine d'intervention. (Fig. 4 : Le *domaine* du *froid).*

Les très nombreuses indications concernant le domaine du *froid* représentent plus du *tiers* du nombre total d'indications recueillies dans l'enquête et s'expriment dans un vocabulaire abondant, qui inclut plusieurs dizaines de termes différents. Nous les avons regroupées, après analyse sémantique, en cinq groupes: *la toux* qui inclut *bronches, bronchites*, etc., la *gorge, maux de gorge, angine*, etc., les *dent.* ("un *froid* qui vous procure un *mal de dents...*"). Ce sont des syndromes localisés, attribués au *froid.*

Deux autres groupes, nommés *froid* et *gros froid* incluent tous les termes génériques qui ne se réfèrent pas à une localisation donnée, comme *un froid, un rhume*, un *refroidissement* etc. *Gros froid* se distingue des autres groupes par le fait qu'il désigne les affections graves dont on suppose qu'elles sont causées par le *froid* : broncho-pneumonies, pneumonies, pleurésies, congestions pulmonaires, etc.

On observera tout d'abord l'existence d'un noyau central, constitué de quatre plantes, le "bourratch", le "serpolet", la "violette", la "mauve", qui s'appliquent aux trois formes les plus fréquentes du syndrome du *froid* : la *toux*, la *gorge*, le *froid.*

Ces quatre remèdes trivalents expriment les liens entre les trois notions citées, et montrent l'unité du domaine du *froid.* D'après ces seules indications, on pourrait penser qu'il s'agit en fait de trois manières différentes de nommer le même objet. Les quatre mêmes plantes, seraient donc indifféremment utilisées pour le *froid* sous ses diverses formes.

La présence du groupes de symptômes d'appel secondaires montre qu'il n'en est rien. Pour l'aubépine *(Crataegus monogyna* Jacq.), le tilleul et le coquelicot, les indications se répartissent le long d'un axe *toux - froid, à l'exclusion* des affections de la *gorge*, ou des *dents*, absentes, de même que les *gros froids.*

24 Sans distinguer pour ce propos limité entre domaines pathologiques et domaines thérapeutiques.

Sur un axe symétrique *gorge - froid*, l'aigremoine (*Agrimonia eupatoria* L.) et ronce (*Rubus fruticosus* L., *Rubus* sp.) sont mentionnées de très nombreuses fois, mais *jamais* pour la composante *toux* (et bronches). Le sureau (*Sambucus nigra* L.) a un profil proche, avec en plus, l'indication *dents* qu'il est seul à présenter. Enfin, sur l'axe *froid - gros froid*, s'appliquent des remèdes spéciaux : "l'antoune"[25], le pied de chat (*Antennaria dioica* Gaertn.), le petit chêne.

L'analyse de la répartition des indications des éléments de la pharmacopée locale, permet ainsi d'affiner, voire de corriger, les résultats de l'analyse sémantique de la terminologie.

Les quatre *dépuratifs* (petit chêne, thym, marrube, noyer[26]), ou les *calmants* (serpolet, "bourratch", tilleul, coquelicot), sont donc aussi des plantes du *froid*: ils ouvrent le diagramme vers les autres *domaines d'intervention*, comme la *digestion* ou la *peau*, eux aussi structurés de façon caractéristique. La mise en relation de la notion de spectre d'utilisation avec celle de *domaines d'intervention*, permet de prolonger l'analyse à l'ensemble des domaines et à l'ensemble des remèdes locaux.

2.4. Les visées thérapeutiques, ou les stratégies d'utilisation

L'espace de propriétés que l'on voit ainsi se dessiner comporte une troisième dimension, au delà des spectres d'utilisation des plantes prises chacune séparément, et de l'organisation des domaines d'utilisation selon les remèdes qui s'y appliquent. Cette dimension est celle des *visées thérapeutiques*. Nous en avons rencontré deux exemples : les *calmants* et les *dépuratifs*.

Un premier élément d'interprétation était fourni par la structure même du domaine. Dans le cas du *froid*, c'est la répartition des plantes sur les différents axes (pour la *gorge*, la *toux* ou pour l'affection générale) qui nous a guidés. Mais l'axe de symétrie opposant la camomille à la pensée sauvage, mais aussi l'ensemble des *calmants* aux *dépuratifs*, celui de l'opposition *calmer/dépurer*, seule l'analyse en termes de *visées thérapeutiques* peut en rendre compte.

La place des plantes qui agissent sur le même sous-ensemble de domaines d'utilisation est ainsi précisée par les visées thérapeutiques différentes qui président à leur usage. En soignant le *froid*, que veut-on faire ? Selon que le symptôme est localisé ou général, d'une part, et *la façon dont on veut agir* sur le symptôme, on sera amené à choisir un *calmant*, ou un *dépuratif* (pour en rester aux exemples présentés).

Sans entrer dans une description qui nous entraînerait trop loin, disons simplement, pour situer brièvement les *calmants* et les *dépuratifs*, qu'ils s'inscrivent dans un espace qu'organise un tout petit nombre de *schèmes d'action* [27]. Ceux-ci s'établissent comme les noeuds d'un treillis formé par des axes d'oppositions:

- entre l'action *continue* (dont le prototype est la "cure" prolongée), et l'action *discontinue* (qui est celle du remède drastique, "radical", qui *coupe la diarrhée* ou au contraire provoque une *purge*) ;
- entre la visée *modératrice* (calmer, *adoucir*), et la visée *renforçatrice* (stimuler, *fouetter le sang* etc.) ;
- entre l'action sur les *canaux* (les *circulations*, les canaux digestifs...), et l'action sur les *épaisseurs* (la dépuration en profondeur qui *fait sortir un mal* à travers la peau; *faire sortir l'eau qui est dans le corps*, pour les *gros froids*...).

---

25 On connaît en Cévennes sous le nom d'"*antoune*" quatre espèces: *Imperatoria ostruthium* L. (*Peucedanum ostruthium* Koch), *Aegopodium podagraria* L., *Levisticum officinale* Koch (Apiaceae), et *Ranunculus aconitifolius* L.(Ranunculaceae).

26 Respectivement, pour les trois derniers, *Thymus vulgaris* L., *Marrubium vulgare* L. et *Juglans regia* L.

27 Notion de "schèmes d'action" (4) (16) (3).

3. Conclusion: les remèdes comme *espace de propriétés* et les *stratégies d'utilisation*

Il est remarquable de voir que l'analyse des faits individuels, dispersés et indépendants, que sont les mentions d'usage des plantes, permet de comprendre la structure de la pharmacopée locale et de ses usages. Il fallait, pour cela, prendre au sérieux leur dispersion, sans essayer de la masquer. On constate dès lors qu'ils s'organisent selon une structure intelligible, celle de la pharmacopée et de ses usages.

En partant des plantes envisagées une à une, non comme des entités closes sur elles-mêmes, simplement douées d'une *liste* d'indications, mais comme des *espaces de propriétés organisés* de manière caractéristique et définis par rapport aux autres éléments de la pharmacopée, il a été possible de percevoir *l'organisation* interne de ces classes de remèdes qu'on appelle des *calmants* et des *dépuratifs*. Nous avons constaté en outre qu'ils se différencient selon leurs *domaines d'utilisation*, organisés selon une autre logique, celle de l'*espace des maux*, qui renvoit à la conception locale de l'organisation corporelle.

Mais nous avons vu que du tableau du *froid* partent des liens vers d'autres *domaines d'utilisation*, ce qui nous a conduit à examiner les *visées thérapeutiques* (rencontrées à travers les exemples des *calmants* et des *dépuratifs*), susceptibles de s'y appliquer. Leur prise en compte plus exhaustive montrerait qu'elles sont, à leur tour, organisées selon une logique propre, indépendante aussi bien des spectres des remèdes que de la structure des domaines ; elle permettrait de déployer, de proche en proche, l'ensemble de la pharmacopée, et de comprendre comment s'effectuent, au sein de la culture locale confrontée au mal, les choix pratiques qui président à l'usage effectif de la pharmacopée.

Il est permis de penser qu'une recherche pharmacologique sur ces "plantes", et sur les raisons de leur activité lorsque celle-ci peut être mesurée, pourrait tirer quelque profit d'une méthode de description fine de l'organisation des usages comme celle qu'on a exposé ci-dessus : une *ethno-pharmacologie*.

Références

(1) BACHELARD G., *La formation de l'esprit scientifique,* Paris, Vrin (1989) (14ème éd.).
(2) BARTON A., *"Le concept d'espace d'attributs en sociologie"*, in BOUDON R. et LAZARSFELD P., *Le vocabulaire des sciences sociales,* Paris, La Haye, Mouton (1965), pp. 148-170.
(3) BOURDIEU P., *Le sens pratique,* Paris, Minuit (1980), 475 p.; pp. 102-104 ; 115-121.
(4) CASSIRER E., *Philosophie des formes symboliques*, Paris, Minuit (1972), 3 vol.; vol 2, pp.112-128.
(5) DAGOGNET F., *La Raison et les Remèdes*, Paris, PUF (1964), (1984) 348 p.
(6) DENIS M., *Image et cognition,* Paris, PUF (1989), 284 p.; p. 234.
(7) DOS SANTOS J.R., *Savoirs de la Flore en montagne méditerranéenne, Notes de recherche,* Rapport pour la Mission du Patrimoine Ethnologique, Ministère de la Culture, (1985), 129 p., annexes, 80 p.
(8) DOS SANTOS J.R., *"Des plantes, du sang et des Cévennes", Savoirs, "Les plantes, le sang"*, n°1 (1988), pp. 98-132.
(9) DOS SANTOS J.R., MOLINA J., *Nemobase: Système d'Information sur les Usages Populaires de la Flore*, Rapport pour le Ministère de la Culture (1988), 138 p., annexes.
(10) DOS SANTOS J.R. et FLEURENTIN J., *"L'ethnopharmacologie, un nouvel espace scientifique"*, in *Encyclopédie des Médecines Naturelles*, Paris, Les Editions Techniques, (1989) sous presse.
(11) GAL S., *"Inter-informant variability in an ethnozoological taxonomy"*, in *Anthropological Linguistics,* Indiana University, 15, 4 (1973).
(12) GRANGER G.-G., *Pensée formelle et sciences de l'homme*, Paris, Aubier M. (1967), chap. V, "Qualité et quantité".
(13) GRANGER G.-G., *Pour la connaissance philosophique*, Paris, O. Jacob (1988), chap. 4, "Connaissance qualitative, connaissance quantitative".

(14) LIEUTAGHI P., *L'herbe qui renouvelle (Un aspect de la médecine traditionnelle en Haute-Provence*), Paris, MSH, Min. Cult. (1986), 374 p.
(15) MARTINET A., Eléments de linguistique générale, Paris, A. Colin (1967).
(16) PIAGET J., *"La psychogenèse des connaissances et sa signification épistémologique"*, in PIATELLI PALMARINI M. *Théories du langage théories de l'apprentissage*, Paris, Seuil, 1979, pp. 53 sq.
(17) ROSCH E., *"Classification of real-world objects : Origins and representations in cognition"* in JOHNSON-LAIRD P.N. and WASSON P.C., *Thinking, Readings in Cognitive Science*, Cambridge, Cambridge University Press (1977), p. 213.
(18) SPERBER D. and WILSON D., *Relevance, Communication and Cognition.* Oxford, Blackwell (1986), 279 p.; p. 88.
(19) TYLER S.A., *Cognitive Anthropology*, New York, Holt, Rinehart and Winston Inc (1969), 521 p.
(20) ZIMMERMANN F., *Le discours des remèdes au pays des épices*, Paris, Payot (1989), 310 p.

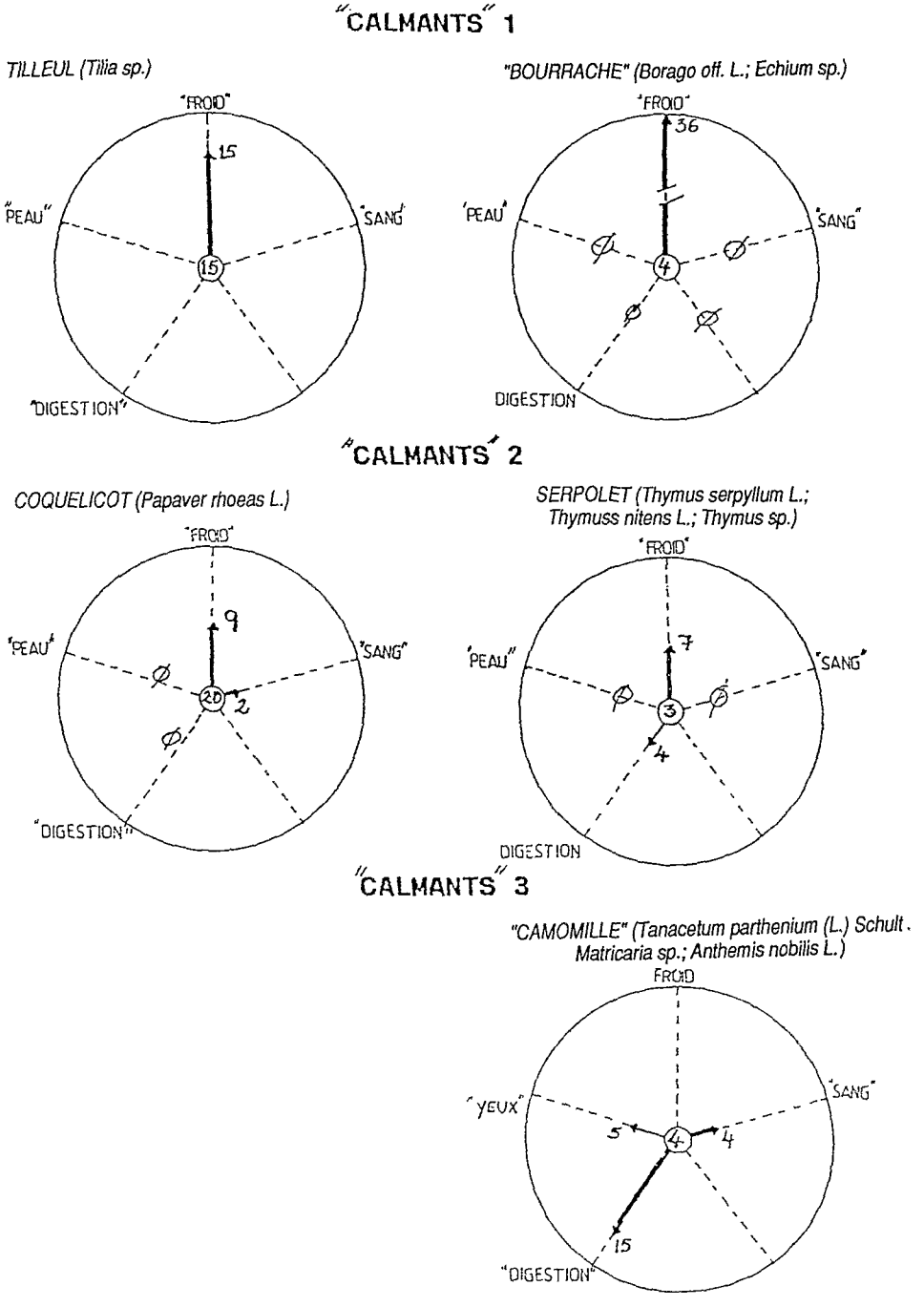


Fig. 1 : Les spectres de quelques plantes calmantes

Les vecteurs varient en fonction de la fréquence (intensité) et de la nature des usages.

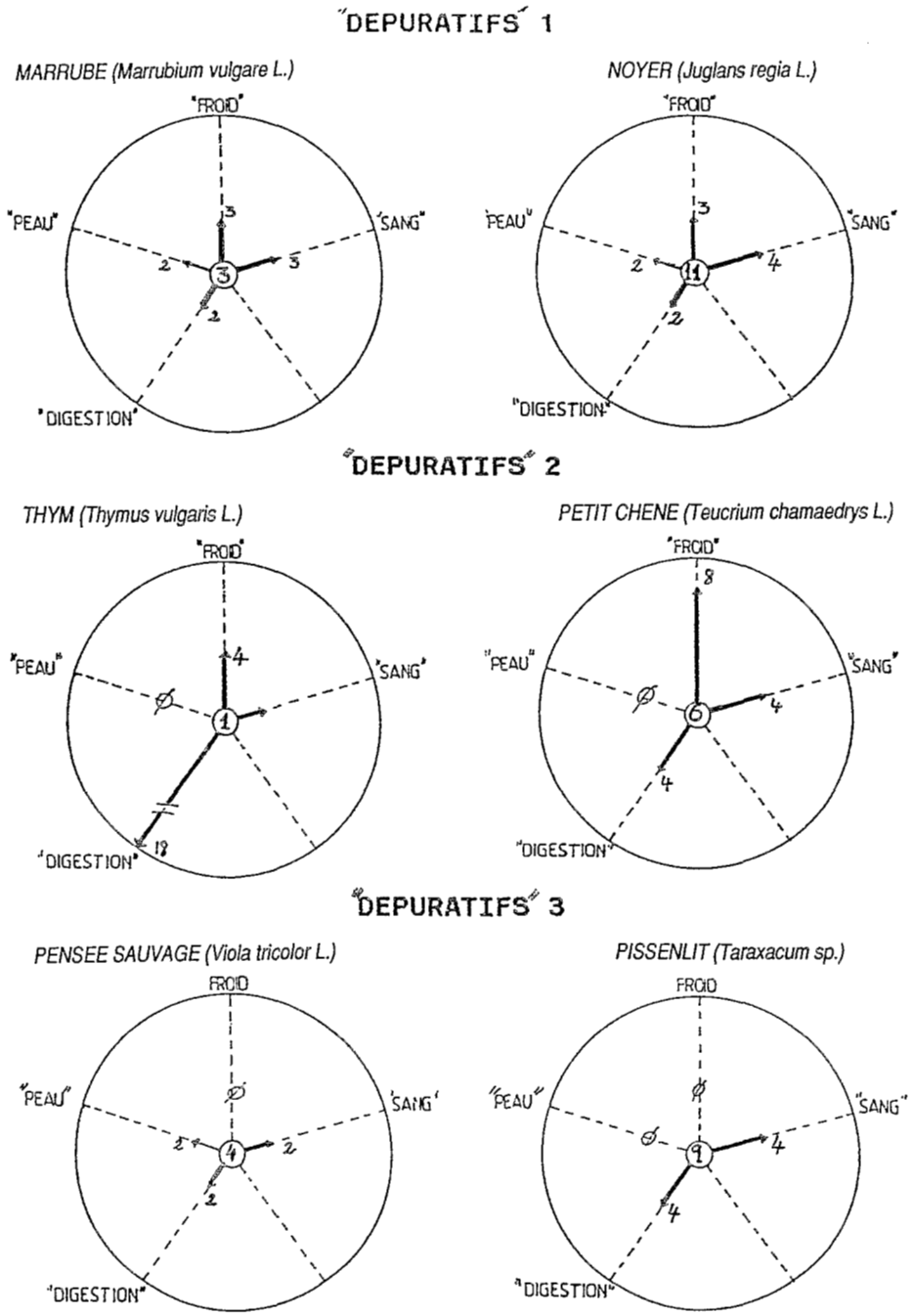


Fig. 2 : Les spectres de quelques plantes dépuratives

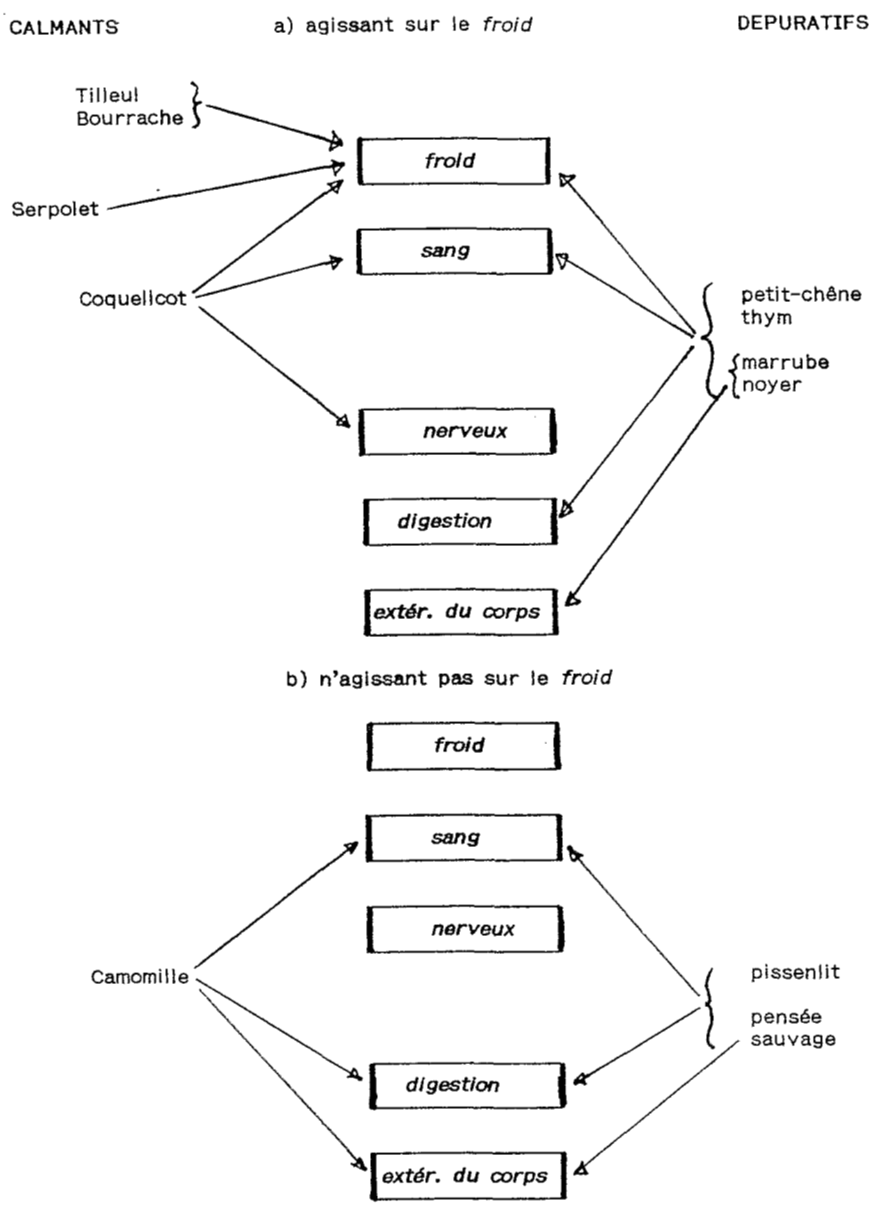
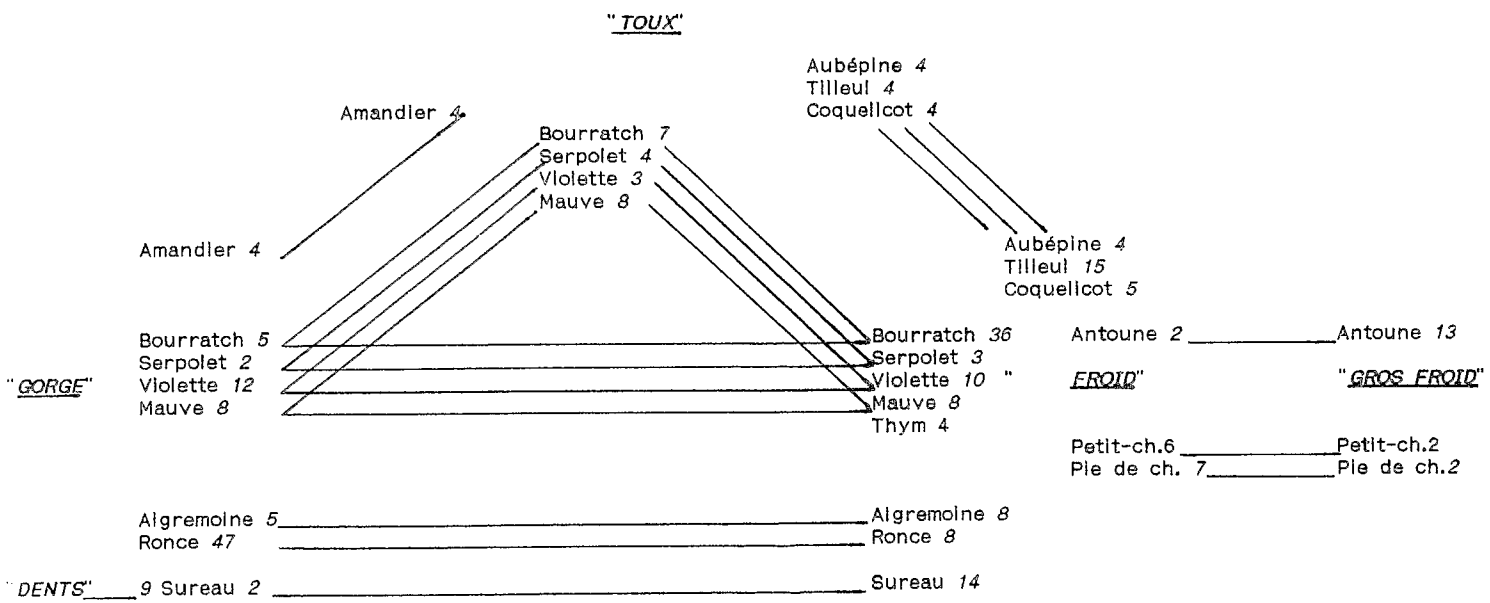


Fig. 3 : Répartition par domaines d'utilisation, comparaison

Fig. 4 : DIAGRAMME DES COMPOSANTES DU "*FROID*"



NB. : Le nombre total de mentions pour chaque plante dans ce tableau est dans certains cas, supérieur à celui qui lui est attribué dans les diagrammes précédents ; ceci résulte du fait que ce diagramme donne le **détail** *de toutes les mentions d'utilisation pour le* **froid** *; ainsi, lorsque sur une même référence on trouve : "pour le froid" et : "pour la gorge", nous en avons tenu compte ici comme des indications différentes. Par contre, pour les comparaisons à l'extérieur du domaine, nous avons compté* **une seule indication,** *qui signifie donc : "mentionnée par une personne pour le domaine du froid".*

NAISSANCE D'UNE PHARMACOPEE CARAIBE : FRUIT D'UNE INTERDISCIPLINARITE ET D'UNE CONTINUITE ENTRE LE RECENSEMENT, L'EVALUATION ET LA DIFFUSION DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

ROBINEAU L.[1] , WENIGER B.[2]

1. ENDA CARIBE, Apdo 21000 Huacal, SANTO DOMINGO (Dominican Republic)
2. Lab. de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, B.P. 24. 67401 ILLKIRCH Cedex (France).

ABSTRACT

A research programme applied to traditional pharmacopoeia and popular practices in medicine has been developed since 1982. The regional programme called TRAMIL was started in Haiti and the Dominican Republic; it was later extended to other countries in the region (Colombia, Costa Rica, Dominica, Guatemala, Honduras and Venezuela); its purpose is a rationalization of popular forms of therapy and the establishment of a Caribbean Pharmacopoeia. The method selected for the implementation of the various stages of this project is the result of a multidisciplinary reflection which comprises the collection of data and their chemical, pharmacological and toxicological evaluation, the circulation of information at both scientific and non-scientific levels, and the practical applications of the programme on the basis of a comprehensive approach combining a rigorous and original method with the need to address practical issues.

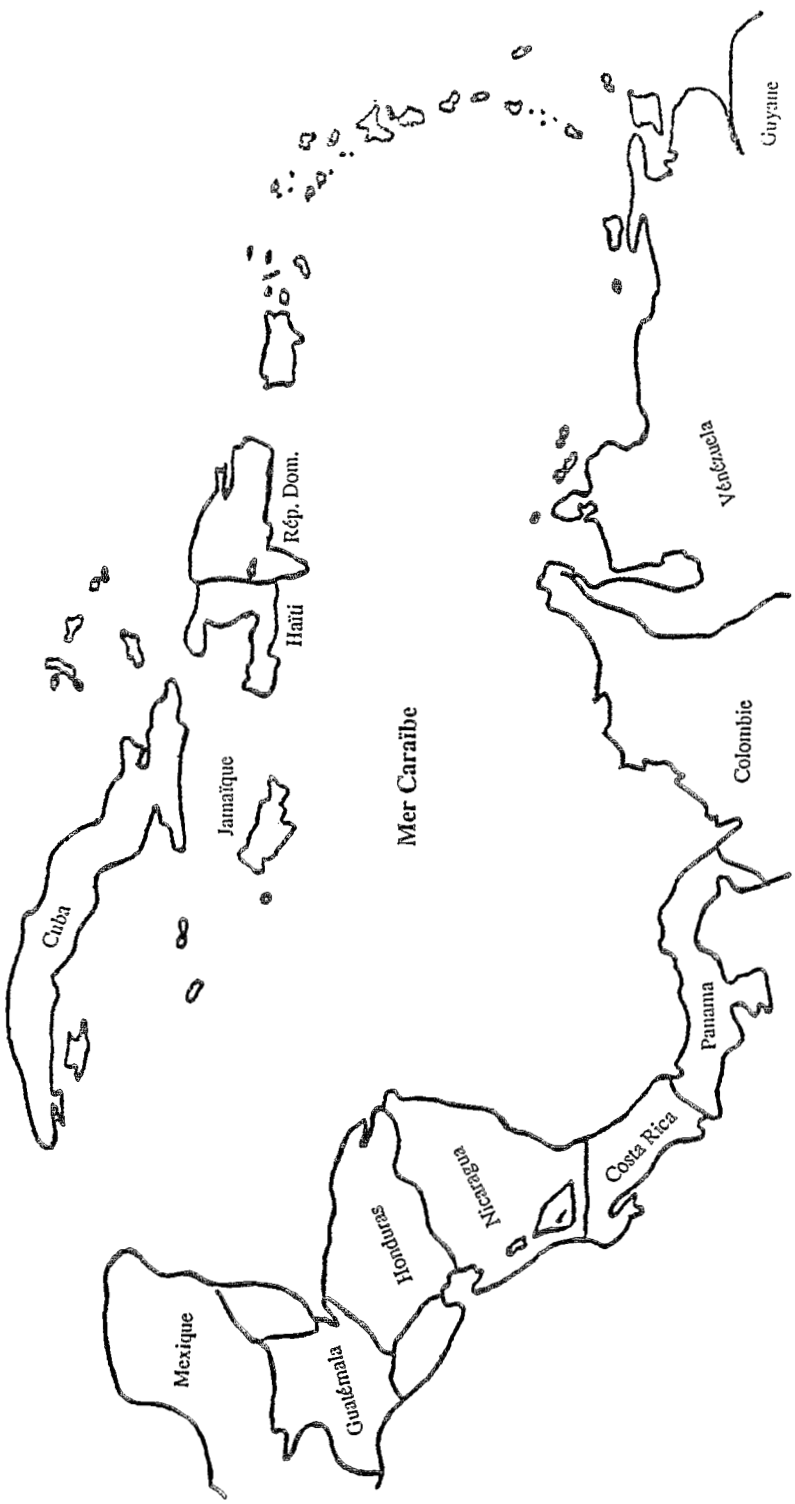
INTRODUCTION

Un ensemble de constatations socio-économiques et culturelles montre que les populations défavorisées du bassin caraïbe, hélas majoritaires, ne disposent que d'un accès réduit aux soins de santé institutionnels dans un contexte de pathologies où la malnutrition, les maladies infectieuses et parasitaires demeurent très présentes.

Les services de santé demeurent largement insuffisants et le coût des médicaments est devenu prohibitif pour de larges secteurs de la population, particulièrement en zone rurale et dans les pays où n'existe aucune protection sociale.

On trouve parallèlement, dans toute cette zone géographique, une automédication familiale, basée sur la théorie humorale antillaise et latino-américaine, dont les racines se trouvent à la jonction de trois grands courants culturels: le courant amérindien, le courant européen et le courant négro-africain (1,2). Cette automédication se caractérise, pour l'essentiel, par l'emploi de thérapeutiques à base de plantes médicinales.

Les genres et familles botaniques endémiques ne représentent qu'une partie restreinte de la végétation de la région (3). De nombreuses convergences d'utilisation thérapeutique ont également pu être mises en évidence, les plantes les plus utilisées étant souvent communes aux différentes îles et pays de la région (4).



LE PROGRAMME TRAMIL DANS LES ANTILLES
ET EN AMÉRIQUE CENTRALE

Mais ce savoir populaire, accumulé de générations en générations, se trouve à l'heure actuelle mis en danger par la pénétration de cultures exogènes qui perturbent les structures sociales, fragilisent les savoirs traditionnels et font régresser les cultures orales au profit de nouvelles connaissances plus attirantes. La transmission orale entre générations est de moins en moins assurée, et les menaces bien réelles de la déforestation font du sauvetage de ce patrimoine culturel une tâche d'autant plus urgente.

C'est dans ce contexte qu'a été initié en 1982 un programme de recherche appliqué à la pharmacopée traditionnelle et aux pratiques de santé populaires, mené par quatre institutions forts différentes mais complémentaires: la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Port-au-Prince et le Service Oecuménique d'Entraide et son dispensaire rural de Thomonde, en Haïti, d'une part, la Fédération d'Associations de paysans de Zambrana, en République Dominicaine et l'antenne caraïbe de l'organisation internationale ENDA (environnement et développement), d'autre part. Ce programme régional, appelé TRAMIL, s'est ensuite étendu à d'autre pays de la région (Colombie, Costa Rica, Dominique, Guatémala, Vénézuela et Honduras) avec de nouveaux partenaires.

La demande des communautés, qui fut déterminante dans notre motivation, n'était évidemment pas d'étudier les plantes, mais d'envisager des alternatives à l'inaccessibilité croissante des médicaments, même essentiels. Nous avons considéré qu'un certain nombre de problèmes de santé pouvaient être résolus à très faible coût, grâce à l'environnement végétal et culturel, à condition d'opérer une rationalisation des thérapeutiques populaires, par un travail de validation scientifique faisant la part de ce qui est favorable, indifférent ou nuisible, afin de vérifier l'efficacité de ces pratiques de santé tout en garantissant leur inocuité.

Le programme TRAMIL n'a donc pas été conçu, a priori, pour la recherche de nouvelles molécules, ni même d'ailleurs pour l'isolement et l'identification systématique des principes actifs des plantes considérées. En se limitant aux espèces rencontrées dans les zones d'enquêtes, le programme ne cherche pas non plus à réaliser des tranferts culturels par l'introduction de plantes médicinales exogènes dans une collectivité donnée. Enfin, cette recherche est volontairement circonscrite à la médecine populaire, car nous avons choisi de ne pas aborder les connaissances et pratiques des tradipraticiens dont la spécificité, nous semble-t-il, nécessite d'autres moyens d'approche.

Méthode

Né d'une réflexion pluriculturelle et interdisciplinaire associant ethnologues, botanistes, pharmacologues, phytochimistes, médecins et animateurs populaires de différents pays, le programme TRAMIL a voulu, avant tout, axer ses efforts sur des besoins réels. Les différentes phases du programme s'inscrivent dans cette perspective concrète et se définissent de la manière suivante :

- Une phase d'enquête, consacrée au recensement, à la sélection et à la détermination des espèces végétales utilisées au niveau local ou régional.
- Une phase d'étude, caractérisée par la constitution du dossier bibliographique de ces espèces et, le cas échéant, la réalisation de recherches scientifiques complémentaires.
- Une phase de décision, intégrant l'évaluation et l'élaboration de recommandations concernant les espèces considérées.
- Une phase de diffusion qui privilégie le retour de l'information aux populations et l'exploitation des connaissances acquises.

Par quoi se caractérise la méthodologie du programme TRAMIL utilisée lors des enquêtes ethnopharmacologiques?

Tout d'abord, l'une des originalités du programme se trouve dans l'approche qualitative et quantitative de l'usage populaire actuel de plantes médicinales comme remèdes domestiques au moyen d'enquêtes pluridisciplinaires intégrant botanistes, médecins, pharmaciens et animateurs de terrain. Ce recensement est réalisé par l'usage de questionnaires précis, standardisés, élaborés à partir des problèmes de santé de l'aire d'enquête (5). Ce point est capital, car il illustre l'objectif principal du programme, à savoir l'amélioration des conditions de santé des populations considérées.

La description des problèmes de santé répond au système de représentation traditionnelle des maladies, mais des corrélations avec le système biomédical sont établies quand cela s'avère possible. La liste des affections répond au contexte des pathologies de la zone d'enquête choisie. La revalorisation d'éventuelles thérapeutiques populaires contre des maladies graves et complexes, telles que cardiopathies, tuberculose ou troubles psychiatriques n'est pas abordée.

La localisation géographique, la dimension de l'échantillon et les dates des enquêtes réalisées dans le cadre du programme sont les suivantes:

• Colombie:	Bosa (bidonville de Bogota)	100 questionnaires	1988
• Dominica:	huit municipalités de la côte	230 questionnaires	1988
• Guatémala:	Livingston (côte atlantique)	403 questionnaires	1988
• Honduras:	côte atlantique	211 questionnaires	1988
• Haïti:	quatre enquêtes	700 questionnaires	1983 à 1987
• République Dominicaine:	six enquêtes	600 questionnaires	1983 à 1986

De nouvelles enquêtes sont actuellement en cours d'achèvement au Vénézuela, au Costa Rica, à Ste-Lucie et en Martinique.

La détermination botanique des espèces considérées est une étape cruciale qui demande l'intervention de spécialistes des flores locales. En ce qui concerne Haïti et la République Dominicaine, l'identification des espèces a été réalisée en collaboration avec le Département de Botanique du Jardin Botanique National de Saint-Domingue.

L'objectif du programme n'étant pas de faire un catalogue exhaustif des thérapeutiques populaires rencontrées dans une région, la phase de décision débute, pour des raisons pratiques, par une sélection des espèces recensées, choisies en fonction de leur fréquence d'utilisation dans les différentes affections prises en considération.

Une recherche bibliographique approfondie permet de faire le point sur les connaissances relatives aux plantes considérées. Les espèces pour lesquelles la littérature scientifique est réduite sont retenues pour faire l'objet de travaux de validation scientifique dans les domaines phytochimiques, pharmacologiques et toxicologiques, dans le cadre d'une collaboration avec des laboratoires universitaires et des instituts de recherche de la Caraïbe, d'Europe et d'Amérique, dont nous citerons les principaux :

- Agence de Coopération Culturelle et Technique
- Centre d'Etude Mésoaméricain de Technologie appropriée (Guatémala)
- Centre National de la Recherche Scientifique (France)
- Institut de Médecine Légale, Lausanne (Confédération Helvétique)
- Max-Planck Institut (R.F.A.)
- Station Expérimentale de Plantes Médicinales (Cuba)
- ORSTOM (France)
- Royal Tropical Institute (Pays-Bas)
- Université Nationale P. H. Ureña (République Dominicaine)

- Université Antilles-Guyane
- Université de Cali (Colombie)
- Université de Costa Rica
- Universités de Caen, Metz, Toulouse, Strasbourg (France)
- Université de Dakar (Sénégal)
- Universités de Groningue et Leyden (Pays-Bas)
- Université d'Haïti
- Université de l'Illinois (U.S.A)
- Université du Honduras
- Université du Panama

Depuis 1984, un groupe pluridisciplinaire de scientifiques se réunit régulièrement pour échanger ses expériences et évaluer les usages populaires retenus dans les différentes enquêtes ethnopharmacologiques réalisées dans le cadre du programme, en prenant en compte les données bibliographiques et, le cas échéant, les résultats des travaux de validation scientifique. Le premier de ces séminaires s'est tenu à Port-au-Prince (Haïti) en 1984, le second à Saint-Domingue (Rép. Dominicaine) en 1986, puis ce fut La Havane (Cuba) en 1988, Tela (Honduras) en 1989 et Livingston (Guatémala) en 1990.

Durant ces réunions sont formulées, sous forme de propositions, des recommandations d'utilisation ou de non utilisation, au moyen d'une classification des usages traditionnels en trois catégories. Ces trois catégories A, B et C répondent aux critères suivants :

- A : Plante susceptible d'effets toxiques dans l'usage décrit. Son utilisation est à proscrire.
- B : Plante pour laquelle l'information scientifique est inconsistante ou contradictoire. Des recherches complémentaires de validation sont souhaitées. Cette catégorie est évolutive car les résultats des recherches complémentaires sont susceptibles d'apporter des éléments d'information autorisant une nouvelle classification de l'espèce en A ou C.
- C : Plante connue comme efficace et sûre dans l'usage traditionnel décrit. Son utilisation est conseillée dans l'indication correspondante.

Relativement à ces catégories, il est clair qu'il ne peut s'agir que de propositions de classement, et que les scientifiques réunis autour du programme ne sauraient se substituer aux autorités sanitaires des différents pays concernés, seules autorisées à émettre des recommandations d'utilisation ou de non utilisation.

La quatrième phase du programme, qui s'inscrit dans la continuité des trois autres, consiste dans l'exploitation des acquis scientifiques par la circulation de l'information et la gestion des nouvelles ressources de santé dégagées. En effet, les résultats des travaux de validation réalisés dans le cadre du programme ne demeurent pas confidentiels, mais, au contraire, font l'objet d'une large diffusion, aussi bien au niveau scientifique qu'au niveau populaire.

La publication d'un ouvrage de référence en français, espagnol et anglais donnant une vue générale sur le programme est intervenue récemment (4, 6, 7). Cet ouvrage fait le point sur les recherches entreprises et propose une liste d'une centaine de monographies constituant le fondement d'une pharmacopée caraïbe, dont l'élaboration progressive suivra son cours dans les années qui viennent.

Le retour de l'information aux populations et au personnel médical de base se fera au moyen de techniques de diffusion adaptées prennant la forme d'une éducation pour la santé par des fiches techniques illustrées, des livrets illustrés et des programmes audio-visuels. Plusieurs ateliers de travail populaires se sont tenus en 1989 et 1990, au Honduras, au Guatémala, et à la Dominique.

En République Dominicaine, par ailleurs, à la suite d'une recherche agro-écologique menée parallèlement, a été mis en chantier un programme communautaire de jardins pour la santé où sont cultivées des espèces de la catégorie C. Ce programme ne prévoit pas l'introduction de circuits commerciaux, même locaux.

Résultats

Parmi les nombreux travaux de recherche réalisés dans le cadre du programme, une part importante a traité de l'activité biologique. En ne considérant que ces derniers travaux, il se dégage que dans les 2/3 des cas, les résultats vont dans le sens d'une validation des utilisations traditionnelles.
Prenons l'exemple de quelques résultats scientifiques, dont la plupart ont été obtenus depuis la mise en oeuvre du programme :

Crescentia cujete L. est un arbre de la famille des Bignoniacées pouvant atteindre 10 m de haut dont le fruit ellipsoïde est la calebasse. La sève de la feuille s'utilise traditionnellement en République Dominicaine en instillation contre les maux d'oreille. La littérature scientifique fait état de l'activité antibactérienne de la feuille sur *Staphylococcus aureus*. Une recherche de l'activité anti-inflammatoire réalisée à l'Université de Panama, utilisant le modèle de l'oedème de la patte du rat induit par le formaldéhyde, a révélé l'existence d'une forte activité anti-inflammatoire se maintenant 24 heures après l'administration de l'extrait de feuille (4). Une évaluation relative à une éventuelle toxicité externe est actuellement en voie de réalisation. Si aucune toxicité externe n'est mise en évidence, l'usage de la feuille dans l'indication citée sera très probablement classé dans la catégorie C.

Par contre, l'usage de la pulpe du fruit, employée en Haïti par voie interne contre la gonorrhée, est à proscrire, et a été classé en catégorie A. En effet, les données bibliographiques relatives à cette partie de la plante indiquent la présence de dérivés cyanogénétiques et le risque de provoquer l'apparition de tumeurs cancéreuses chez la souris.

Cuscuta americana L. est une liane de couleur jaune, assez répandue dans toute l'aire caraïbe. En Haïti, la plante entière est utilisée par voie interne contre la jaunisse, selon la doctrine des signatures. Des médecins haïtiens avaient observé une corrélation apparente entre l'usage de cette espèce et des complications hépatiques sévères consécutives à une hépatite. L'évaluation de la toxicité de l'espèce sur des hépatocytes isolés de rat a donné des résultats concordants (8), et l'utilisation interne de cette espèce en cas de problèmes hépatiques a été classée en catégorie A.

Apprécié pour son fruit, l'avocat, *Persea americana* Mill. est un arbre couramment cultivé dans les régions tropicales. Une décoction des feuilles ou du fruit est employée par voie orale en République Dominicaine dans les cas d'aménorhée. Des travaux réalisés en Colombie ont permis de mettre en évidence que l'extrait aqueux de fruit et de feuille stimule d'une manière significative l'utérus isolé de rat. Les toxicités aigüe et subaigüe par voie orale se montrent très basse (4). Ces résultats ont permis de classer l'usage interne de cette espèce dans l'indication citée en catégorie C.

Prosopis juliflora (Sw.) DC. est une Mimosacée des régions tropicales du continent américain. En Haïti, on utilise la sève de la feuille, en instillation, dans les affections oculaires. L'extrait éthanolique de feuille montre une remarquable activité bactérienne, *in vitro*, sur *Escherichia coli, Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*. Des travaux récents attribuent cette activité à la présence d'alcaloïdes, particulièrement la juliiflorine, qui présente une activité contre les bactéries (gram+) à des doses proches des antibiotiques courants utilisés contres ces germes (9).

Psidium guajava L. est un arbuste, souvent cultivé dans les régions tropicales et sub-tropicales pour son fruit, la goyave. Les enquêtes ethnopharmacologiques réalisées en Colombie, République

Dominicaine et Haïti ont révélé un usage convergent de l'espèce, et particulièrement des feuilles et des fruits, contre la diarrhée. La littérature scientifique ne faisant pas état de références relatives à cette indication, des recherches de validation ont été menées à Cuba et au Guatémala. Elles ont permis de mettre en évidence une activité antibactérienne des feuilles sur plusieurs souches responsables d'infections gastro-intestinales, ainsi qu'un effet de ralentissement significatif du transit intestinal chez la souris, avec une relation dose-effet (10). En conséquence, l'usage interne des feuilles de cette espèce contre la diarrhée a été classé en catégorie C.

Parmi les plantes couramment rencontrées dans les enquêtes se retrouvent également des espèces bien connues pour lesquelles l'information scientifique disponible est suffisante pour prendre position sur leurs usages sans recherche complémentaire. Nous avons ainsi pu constater que les savoirs traditionnels populaires de l'aire caraïbe n'ignoraient pas les effets antifongiques et antihypertenseurs de l'ail, de l'activité anti-asthénique de la betterave rouge, de l'activité anti-asthmatique de la feuille et de la fleur de *Datura*, des propriétés carminatives du fenouil et de l'effet diurétique du style de maïs, pour ne citer que ces quelques exemples.

Discussion

Les enquêtes ethnopharmacologiques menées dans les pays du bassin caraïbe selon la méthodologie décrite plus haut ont permis de mettre en évidence l'usage courant de plus de 280 espèces médicinales. Il est intéressant de noter qu'un nombre important de ces plantes se caractérise par une répartition botanique large sur l'ensemble des Antilles et de l'Amérique centrale, et qu'elles sont, pour la plupart, relativement abondantes dans les pays considérés.

Après le dépouillement de plus de 2200 questionnaires et au fur et à mesure que les enquêtes de terrain progressent, de nombreuses convergences d'utilisation se font jour, et ceci en dépit de la distance géographique et des spécificités historiques, culturelles et linguistiques des pays concernés. Prenant en compte les données bibliographiques et/ou les recherches complémentaires de validation, le groupe des scientifiques réunis autour du programme a été en mesure d'exprimer, dans 60% des cas, des propositions de recommandations relatives aux usages considérés. Dans 47% des cas, ces avis allaient dans le sens d'une recommandation d'utilisation (catégorie C), dans 13% des cas, par contre, ces avis préconisaient la prudence et l'abandon du remède (catégorie A).

La méthodologie du programme TRAMIL a, il est vrai, une limitation spécifique, car elle ne permet pas de détecter les raretés botaniques, pouvant présenter un intérêt potentiel pour la recherche fondamentale. Mais ce programme n'a, à aucun moment, été conçu comme un criblage visant à la découverte de molécules actives originales à partir d'espèces botaniques nouvelles. Par ailleurs, nous sommes tout-à-fait convaincus de l'utilité qu'il y aurait à vérifier à nouveau l'efficacité thérapeutique de certaines espèces bien connues, qui ont fait l'objet d'études anciennes, mais que la recherche contemporaine a délaissées.

Comme l'écrit fort justement Jean Benoist (11), les méthodes et les préoccupations de l'ethnopharmacologie en font de moins en moins une "ethno" et de plus en plus une pharmacologie. Le programme TRAMIL, pour sa part, a voulu valoriser le savoir des individus et leur système culturel. Nous sommes bien conscients que l'établissement de correspondances systématiques entre les sémiologies vernaculaire et scientifique est une fausse démarche, par trop schématique. Dans les systèmes traditionnels de représentation du monde, la maladie n'est pas seulement un état biologique, mais également un phénomène social, culturel et psychologique. Comment évaluer non seulement l'efficacité propre d'un traitement, mais l'efficacité telle qu'elle est vécue, du côté du malade? Peut-on se contenter des seuls critères de validation des sciences dites objectives, telles la chimie et la pharmacologie?

Cette difficulté ne doit toutefois pas nous faire oublier l'urgence des réponses à apporter aux problèmes de santé des populations défavorisées du Tiers-monde, quand l'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'aujourd'hui seule une minorité des cinq milliards d'habitants qui peuplent la planète ont accès aux systèmes de soins institutionnels.

Nous sommes convaincus que seule une intégration, dans un esprit de complémentarité, des remèdes traditionnels sûrs et efficaces dans les soins de santé primaires, pourra apporter dans un avenir pas trop lointain une amélioration de cette situation. Mais les efforts certes louables d'organisations travaillant au niveau local ne sauraient être fructueux à long terme si les décisions politiques visant à l'élaboration de politiques de santé nationales, qui donneraient un cadre légal aux pratiques de santé traditionnelles, ne sont pas prises. Les contacts positifs pris entre les acteurs du programme TRAMIL et les responsables de la santé de certains pays concernés, comme Cuba, le Guatémala et le Honduras, même s'ils ne constituent qu'un début, n'en sont pas moins un encouragement dans ce sens.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier l'Agence de Coopération Culturelle et Technique, le Comité Contre la Faim et pour le Développement, l'Agence Allemande de Coopération Sociale et Technique, la Fondation de France, le Ministère Français de la Coopération, Misereor et l'UNESCO pour leur appui financier.

Références

(1) GOLDWATER C., (1983) *La Médecine traditionnelle en Amérique latine*, pp. 37-50 in: *Médecines Traditionnelles et Couverture de soins de Santé*, OMS, Genève.
(2) BOUGEROL C., (1983) *La Médecine Populaire en Guadeloupe*, Karthala, Paris
(3) LIOGIER A., (1976) Anuario Acad. Ciencias Rep. Dominicana 2,17-46
(4) WENIGER B., ROBINEAU L., (1989) *Eléments pour une Pharmacopée Caraïbe*, Enda-caribe, Sto Domingo, Rép. Dominicaine.
(5) WENIGER B., ROUZIER M., DAGUILH R., FOUCAUD J., ROBINEAU L., ANTON, R., (1986) *Journal of Ethnopharmacology* 17, 1-11 .
(6) WENIGER B., ROBINEAU L., (1989) *Elementos para una Farmacopea Caribe*, Enda-caribe, Sto Domingo (Dominican Rep.).
(7) WENIGER B., ROBINEAU L., (1990) *Elements for a Caribbean Pharmacopoeia*, Enda-caribe et Univ. of Illinois, Sto Domingo (Dominican Rep.).
(8) FLEURENTIN J., (1990) *Phytotherapy* 31, 7-13.
(9) AHMAD V.U. et al., (1986) *Z. Naturforsch.* 338, 347-350.
(10) WENIGER B., (1990) *Phytotherapy* 31,17-20.
(11) BENOIST J., (1990) *La Revue du Praticien* 84, 59-64.

ACUTE POISONING IN ZULU AND XHOSA TRADITIONAL MEDICINE

HUTCHINGS A.

Zulu Folk Medicine Research, Dept. of Botany, University of Zululand. Private Bag X1001, 3886 - KWA DLANGEZWA (Republic of South Africa)

RESUME

Nous présentons un tableau sur l'usage ethnomédical fait par les Zoulous et les Xhosas d'un groupe de plantes potentiellement dangereuses. Les principaux syndromes dont il a été fait état dans des cas d'empoisonnements graves dus à l'administration probable de remèdes végétaux sont mis en relation avec les résultats obtenus à la suite d'une enquête menée dans un hôpital local. Les patients sont souvent très discrets à cause de l'attitude très négative affichée par le personnel médical devant l'emploi des herbes. Les cas d'empoisonnements ne sont pas aussi fréquent qu'on aurait pu le craindre, ce qui pourrait être dû aux précautions dont les guérisseurs font preuve. Le rôle que les botanistes pourraient jouer est illustré par quatre cas d'empoisonnement. Certains solutions pourront être trouvées lorsque la médecine traditionnelle sera reconnue comme faisant partie des méthodes de soins à offrir à la Communauté. Parmi les mesures à prendre, on citera l'enquête sur l'histoire du passé en matière de prises de plantes médicinales, l'établissement d'une documentation sur les observations faites par les praticiens, la présentation d'affiches à valeur préventive. Nous faisons état de la réaction des ethno-praticiens et des patients devant deux affiches de ce type.

INTRODUCTION

Botanists in Southern Africa sometimes receive strange requests, as in the case of the curator of a herbarium who received the following letter :

Dear Madam, I am sending you the contents of an ostrich's stomach, on ice, through the post. Please can you tell me what killed it?

The story illustrates one of the problems encountered by botanists asked to identify plants suspected of causing poisoning. Little bits and pieces of information are presented in the hope that they can be put together to provide an answer. In this paper the ethnomedical usage of potentially harmful plants by the Zulu and Xhosa is tabularised and some of the problems presented in cases where unknown herbal medicines are suspected of causing of acute poisoning are outlined. The possible contribution botanists can make to solving the problem by using some of the bits and pieces of information at their disposal is illustrated.

Potentially harmful plants used in traditional Zulu and Xhosa medicine

The following calculations are made from the list of medicinal plants reported in my survey and analysis of Zulu medicinal plants as used by the Zulu, Xhosa and Sotho (1). Of a total of 794 species, 161 (21%) have been known or suspected to cause morbid or fatal poisoning in humans or animals (Group

"A" in Table 1). This is an extremely conservative figure as closely related species, which may well contain the same or similar poisonous principles, were not included. Stock poisoning is better documented than human poisoning in South Africa and many of the listed plants have not been tested for toxicity and much of the data used to calculate the figures in the Table 1 came from records of stock animal poisoning. Animals and humans vary in their susceptibility to poisoning from plants, although toxic principles found in families such as the Apocynaceae and Euphorbiaceae and in the genus *Senecio* affect the same organs in both groups. Animals tend to ingest larger quantities and sometimes different parts of plants from dose used in medicine. Factors which may account for relatively low number of human morbid and fatal cases in the short period survey below would include :

a., The amount of plant material used. Medicines are often made from very small quantities of material. Healers often prescribe very low doses deliberately in order to avoid overdosage.
b., Method of preparation. Heating involved in preparing decoctions, snuffs and inhalent would probably destroy some of the toxic principles. In addition, concentrations of active principles in infusions may be low.
c., Routes of administration. Many medicines are taken as emetics, wich would limit the time for absorption. Snuffs are taken to induce sneezing and would also be quickly expelled.

Table 1 : ETHNOMEDICINAL USAGE OF ZULU MEDICINAL PLANTS

AILMENTS	No. of plant used	Proportion
(As purges /for diarrhoea, parasites, bile etc)	82	50%
RESPIRATION & FEBRILE (coughs, colds, influenza and other fevers)	59	36%
PROCREATION-RELATED (lovecharm, emetics, fertility, sterility, venereal disease, pregnancy & childbirth)	54	33%
PROTECTIVE CHARMS (externally applied sprinkled, worn or grown)	41	25%
NERVOUS COMPLAINTS (hysteria, mental confusion purification, trance inducing)	40	25%
PAIN (headaches, toothache, joints etc)	36	20%
RENAL	18	11%
SKIN (wounds, sores, rashes)	26	16%
SNAKE-BITE	18	11%

d., Variation in levels of toxicity. These may be determined by natural factors such as stage of plant development, habitat, season and stress.These factors certaintly influence outbreaks of stock animal poisoning and would probably also account for the sporadic outbreaks of human poisoning that are sometimes observed in the hospitals. Unfortunately little detailed documentation on the preparation, dosage and administration of herbal medicine in South Africa is available.

Over 50% of group "A" in Table 1 are used for gastro-intestinal purposes, mostly as purges (including emetics) and 36% are used for respiratory and febrile ailments. The apparent discrepancy in the percentages given in the table is explained by the fact that a medicinal plant is often used to threat more than one type of ailment. Of the plants listed in the survey (1), 40% are used for gastro-intestinal purposes and 27% for respiratory and febrile ailments. Emetics are frequently used for gastro-intestinal purposes, febrile complaints, procreation related ailments and nervous complaints (1). Snuffs and inhalants are widely used for headaches, respiratory ailments and nervous complaints (1).

Reported acute Poisoning in Black South Africans and the results of a short-period survey in a Zululand hospital

The following figures are taken from a recently published investigation of acute poisoning in Black South Africans (3). The highest percentage of acute poisoning cases is caused by paraffin (61%), followed by traditional medicine, which accounts for 12.1%. The three major clinical syndromes observed are :

a. Gastro-intestinal irritation.

b. Hepatic or renal toxicity or both.

c. CNS involvement, where cerebral irritation is observed and patients are confused or suffer from hallucinations.

The results of a short survey conducted for this study by a doctor at a Zululand hospital for the months of October and November 1989 are shown in table 2. A total of 2402 patients were admitted to four wards and the Resuscitation Unit. Of these, 137 were thought to have been given herbal enemas or other traditional medicine. In 24 cases the need for hospital admission was attributed to the use of traditional medicine and nine of these patients died. Five of these deaths occurred in the Resuscitation Unit, where the patients were all critically ill on admission. Dehydration, vomiting, diarrhoea, abdominal cramps, renal failure, tachycardia, shock, hypotension, cyanosis, semi-coma and coma were observed before death in these patients. The results in the other wards related to the above main syndromes as follows :

a. Gastro-intestinal irritation

It is not always possible to distinguish the cause of gastro-intestinal irritation. Gastro-enteritis is commonly treated in traditional Zulu and Xhosa medicine with an orally administered medicine, followed by the administration, sometimes a few days later, of an enema, which is often made of the same plant material as the first medicine (1). Soap enemas are also frequently used. this practice is so common that it was assumed by nursing staff that all 137 were soap enemas. These were thought to have been the cause of intoxication in two cases among the adults admitted. The administration of herbal enemas was admitted in four of the children under the age of three and one of these children died. Treatment of patients with gastro-enteritis is symptomatic and standard. Oral and intravenous rehydration is used where necessary and half Darrows, Ringer Lactate Saline and Plasmolyte B among the preparations used. In cases of shock, plasma is given and acidosis corrections takes place and in cases such as the child who died, life-support systems are employed. The need for such extreme measures is more frequent among infants but, in the view of the doctor who assisted me in the survey, not common.

b. Hepatic or renal toxicity

Two adults admitted to the wards suffered hepatorenal failure attributed to herbal medicine. One of these died seven days after admission. She was unable to give a history of what she had taken but was thought to have had an enema or orally administered medicine. The other patient had taken a mixture of herbs orally five days before admission. He recovered after haemodialysis.

c. CNS involvement

Mental confusion was observed in one adult patient who was thought to have been given an enema.

Table 2 : SHORT PERIOD SURVEY IN A ZULULAND HOSPITAL

Admissions oct & nov. 1989	Resuscitation unit	Children		Adults	
		over 3 years	3 years and under	female	male
No of admissions	669	368	447	429	473
Cases attributed to herbal medicine	15			5	4
Death atributed to herbal medicine	5	0	3	1	0
No of patients with gastro-enteritis		1	115	13	4

TOTAL NO OF DEATHS ATTRIBUTED TO HERBAL MEDICINE 9 i.e 0.4% NO OF ADMISSIONS = 2402

NO OF CASES ATTRIBUTED TO HERBAL MEDICINE 24 i.e. 1%
NO OF DEATHS ATTRIBUTED TO HERBAL MEDICINE 9 i.e. 0.4%

Percentages of patients using traditional medicine and mortality rates

The number of patients using traditional medicine is difficult to calculate. Dr M.V. Gumede (pers. comm.) estimates that 80% of Zulu patients seen by Western trained doctors also consult traditional healers. Sources of supply among Black patients suffering from acute poisoning are reported to be traditional healers (83%), herbal shops (11%) and self-collected (1%) (3). Self-medication by traditional medicines was reported as rare but in the rural areas the percentage of self-collected plants is likely to be much higher and many common ailments in the family are treated by grandmothers (4). Of deaths from acute poisoning in Black patients, 51.7% have been attributed to traditional medicine (3). Mortality rates of 15.6% and approximately 25% for patients admitted with a diagnosis of traditional medicine poisoning have been reported (3,5). Traditional healers have indicated an awareness of some of the toxic effects of their medicines (3, 6). Precautions taken by them relate to dosage and preparation of medicine and they have sometimes referred to side effects in personal discussions with me.

DISCUSSION

When the high percentages of patients likely to be using traditional medicine and of potentially harmful plants used are considered, the number of cases attributed to traditional medicine in the short-

period survey seems relatively low. Before an adequate understanding of the deleterious role of traditional medicine could be reached, more information would need to be documented and a number of factors considered. Some of these are discussed below.

Problems faced by the doctor, the botanist and the patient.

a. The doctor

In cases of suspected herbal medicine poisoning, the doctor is faced with a problem of diagnosis, as it is often difficult to determine whether symptoms are due to the original disease for which the patient took medicine or to the remedy itself. As the symptoms are usually severe, treatment has to be symptomatic. It is rarely possible to give specific antidotes even when the substances used are known (3).

b. The botanist

Botanists are trained to identify plants by the fruit or flowers and have problems with material lacking at least one of these features, unless the plant falls within his or her own particular field of expertise. Medicinal plants are often collected in a sterile state by healers, who have their own means of recognising the plants (4). Frequently only parts of the plant such as bark, roots or leaves are used. When no material is available, common plant names do not always help as the same name may apply to different and sometimes quite unrelated species. African names are quite often phonetically spelled by non-native speakers, which makes tracing them, even with the aid of a computer, difficult.

c. The patient

Even if a patient knows what the medicine is called, he or she will probably not know the ingredients. A further problem facing patients is that hospital staff are often seen to be unsympathetic and even condemning in their attitude to traditional medicine.

Traditional healers interviewed by me in Transkei complained that nurses were their biggest enemies. James McCord, a missionary doctor who came to Zululand at the turn of the century and worked with obvious care and love among the Zulu for many years, expressed what appears to be a commonly held attitude among hospital staff when he wrote: herbalist's preparations may or may not contain poisons; with practically no pharmaceutical knowledge these drugmixers would have no way of knowing. They use formulae learned from other herbalists unaquainted with the properties of drugs, adding whatever leaves, barks or roots strike their fancy (7).

Herbalists' selection of plant material is more ordered than McCord suggests.

Referral to a traditional healer by a doctor is actually against the law in South Africa (Clause 36 of the Medical, Dental and Supplementary Health Services Professions Act, N° 56 of 1974, states that it is an offence for any registered practioner to practise in collaboration with a non-registered person, and for a non-registered person to perform acts pertaining to the medical or dental professions).

The role botanists could play

Botanists in South African herbaria appear to be little consulted in cases of suspected poisoning by herbal medicine. A short telephone investigation of the number of poisoning queries received per year by eight herbaria in the Eastern Cape, Ciskei, Transkei, Natal and the Transvaal revealed that only three of them receive ten or more queries per annum where material is brought in for identification in suspected plant poisoning. These queries relate mainly to stock poisoning or to the ingestion of plants, usually garden exotics, by children. No requests for the identification of material thought to have been used for

medicine were reported. A couple of queries had been made by herbalists about the identification of plants, but these did not relate to poisonous properties. The problems in identification outlined above may be the reason why botanists in herbaria are so seldom consulted. A positive identification is helpful to doctors only in prognosis (3). The production of lists of potentially poisonous plants is not very helpful in the treatment of patients. John Kingsbury wrote :

To establish a list of any set number of "important" poisonous plants is irresponsible on the basis of present knowledge if it results in others being overlooked when poisonings or ingestions are diagnosed (8).

In cases where possible causes of poisoning would be helpful in adopting preventative measures, botanists can, however, make a positive contribution. Four illustrations of how possible determinations can be made from slender evidence are given below. Two of these arose from literature and in the other two cases I was approached by concerned doctors. In the last three cases, no parts of a plant were available and there was therefore no positive identification possible.

1. The man who could not speak

James McCord recorded the case of a male patient who arrived at his surgery the day after a visit to a herbalist (7).

The patient was grey and shaky, with such acute salivation that he could not speak. He had brought with him one ingredient from the medicine. McCord, doubting that this was poisonous because of its resemblance to sugar cane, tasted it himself.
He immediately experienced a pungent sensation over his tongue and throat, with a heavy mucus discharge so irritating that swallowing was difficult and he too was unable to speak on account of excessive salivation. After an intensely uncomfortable night, the symptoms abated and the doctor's recovery was complete. The patient also needed no further treatment, the medicine having acted as a purgative, which was what he had been to the healer for in the first place.

Various *Gnidia sp.* are used medicinally and some are reported to produce irritation of the throat when a tiny pinch of the green plants brought into contact with the tongue (9). Other *Thymelaceae sp.* are also known to have extremely irritant effects, but none of these is likely to have been confused with a piece of sugar cane. The cause was likely to have been a member of the *Araceae* family. Many aroids produce intense irritation of the oral tissues, caused by the proteolytic enzymes and needle-like crystals of calcium oxalate present in the plant (8). *Zantedeschia, Colocasia* and *Stylochiton sp.* are all used in Zulu medicine *Zantedeschia* and *Colocasia sp.* are also widely eaten cooked in the Transkei, KwaZulu and Natal. Dr Mary Anderson (pers. comm.) says she has often seen Zulu patients with the described symptoms.

2. Infants with breathing problems

Records of severe respiratory distress in 26 infants between the ages of three and 12 months are cited in a paper on morbid and toxic effects of Xhosa medicine (10). The effects of some *Hyacinthacea sp.* used as medicine and known to have caused human or animal poisoning are discussed in my paper on toxic Liliiflorae (6). The effects include several instances of acute *dyspnoea* in animals and the plants include spp. from the genera *Albuca, Eucomis, Ledebouria, Scilla,* and *Urginea,* all of which grow in the area where the hospital concerned is located and in the adjacent area of Transkei. Six species from the family are used specifically for infants and another six for fevers and chest or stomach complaints and so could easily have been the cause of the poisoning. On one occasion at which I was present in the Transkei, a small child was sent out to collect a well known infant purgative. He quickly brought back a

Ledebouria sp., having had no difficulty in identifying the plant from its Xhosa name. The healer who had sent him out said that the plant should not be given to babies under the age of five months as it was "too strong".

3. An outbreak of acute liver failure

In February 1989 a doctor from a hospital near Durban appealed for help in tracing the possible causes of an outbreak of liver failures, which had resulted in the sudden deaths of eight patients thought to have taken herbal medicine. They had all apparently been treated for colds and influenza by traditional healers. The doctor wished to know of possible causes so that he could alert local healers to the dangers. Obviously this is a problem that should have been further investigated. The causes of liver failure are complex and plant ingestion is only one of many causes. Many plants used in Southern African traditional medicine are known to have hepatotoxic properties and they include the following :

Asteraceae :	*Callilepis laureola* DC., *Senecio sp.*
Cycadaceae :	*Encephalartos sp.*
Euphorbiaceae :	*Ricinus communis* L., *Jatropha curcas* L.
Fabaceae:	*Abrus precatorius* L., *Crotalaria sp.*
Liliaceae :	*Gloriosa superba* L., *Bowiea volubilis* Harv. ex Hook. f.
Passifloraceae :	*Adenia sp.*
Solanaceae :	*Withania somnifera* (L.) Dun.

While *C. laureola* is a well known cause of death from a hepatotoxic principle in Natal, this usually affects children, mostly under the age of three, and the syndrome can apparently be easily distinguished from fulminant hepatic failure (11). Plants containing pyrrolizidine alkaloids are referred to in a recent review (12). These plants have been known to cause various outbreaks of veno-occlusive disease and include *Senecio* and *Crotalaria sp.*, some of which are used in Zulu and Xhosa medicine. In Southern Africa *Senecio sp.* have been implicated in poisoning outbreaks of acute liver failure by contamination of flour. Given the method in which many medicinal herbs are now collected, not by the healers themselves but in mixed bags by collectors who are paid by the bag, contamination could easily take place. *Senecio sp.* have also been thought to be the possible cause of outbreaks of acute veno-occlusive disease in babies given herbal medicine at weaning (13, 14).

Alkaloid content varies with the stage of developement of the plant and is highest in the budding stage in *Senecio sp.* (pers. comm. Dr Ben-Erik van Wyk). Cognisance of this factor is probably not taken by healers who have often used the plant without ill effect. By chance, in the same week that the query from the hospital was received, a specimen of *S. serratuloides* DC. was sent to me for identification by a farmer in the area who was interested in the local use of the plant for febrile conditions. A *Crotalaria sp.* has also been reported to be used for the same conditions (15).

4. Half a name and haemorrhagic cystitis

In July 1989 a patient at the Ga-Rankuwa hospital in the Transvaal presented with a haemorrhagic cystitis and said he had taken the pounded roots of "letsebe" (pers. comm. Dr R.F. Ingle). The African name for *Adenia fruticosa* Burt Davey is reported to be "lestebe" (9). This name was probably recorded by a non-native speaker and may well be a misspelling as the cluster "tse" frequently appears in Sotho and Twsana names but is not familiar to English speakers. *A. fruticosa* is reported to be possibly used as an African tuberculosis remedy. The name "letsebe" is also likely to refer to other *Adenia sp.* as the same African name is often used for all members of a genus used for the same purpose. The tuber of *A. digitata* (Harv.) Engl. is sometimes mistaken for an edible tuber and has caused toxic effects, while acute nephritis and liver haemorhages and death have been produced in children who have eaten the fruit (9).

A. *gummifera* (Harv.) Harms. is suspected of producing an acute centrilobular necrosis of the liver in the Zulu (9). It is reported to be used by the Zulu as a tonic and for fevers (15). Part of the plant is used to treat sharp pains in the chest (pers. comm. from a group of Zulu traditional healers; plant not seen by me).

The means employed to determine possible causes of the four incidences of poisoning referred to above were :

a. Known characteristic biological effects of groups of plants.
b. Knowlege of the regional flora and usage thereof.
c. Records of local names.
d. Documentation of similar outbreaks of poisoning.

Possible Preventive measures

Once positive communication is established between traditional healers and hospitals, preventive measures to curb the incidence of poisoning from traditional medicine can be initiated.

These measures would include the presentation of posters for discussion with healers and for display in hospitals and clinics. It would also be useful to record herbal histories together with other medicines taken in routine admission procedures. Documentation of healers observations would provide further useful information.

Although official policy has not changed since 1974, a number of publications have appeared advocating communication with, and even a possible role in the health care system for traditional healers (17-21). Recently established contact between staff of a teaching hospital and a group of healers has led to the setting up of a library of traditional medicine at the Medical University of South Africa (3). It is hoped that an extensive information bank will eventually be established from the library of traditional medicine. This would create an opportunity for inter-disciplinary collaboration, and is an area where botanists could help. Exciting research in chemotaxonomy over the past two decades has broadened our knowledge of plant characteristics and relationships. Known family and genus characteristic chemical constituents and biological properties can indicate possible causes of poisoning or of rational usage. Records of local usage and names can be kept, probably best by regional herbaria. Information gained could provide a framework for discussion with traditional healers.

Two preventative posters were made by me following the deaths with rapidly developing hepatomegaly of three toddlers in St Elizabeth's hospital at Lusikisiki (14). It was thought that the children, who were all well-fed, had probably been given herbal enemas. The plants depicted were *Senecio coronatus* (Thunb.) Harv., and *Ranunculus multifidus* Forrsk., both of which have been used as ritual infant purges at birth or weaning in the area. *S. coronatus* is one of the species thought to contain pyrrolizidine alkaloids (13) and *Ranunculus sp.* are well-known for their vesicant properties. The posters were displayed at out-clinics and also given to three healers. The healers were all willing to display the posters, which were of plants not used by themselves or not used by them for the purposes shown. Grandmothers visiting the clinics admitted to having used *S. coronatus* in enemas for infants for many years and did not believe it caused any damage. One of the healers was shocked that *R. multifidus* was used for enemas and said that the plant should never be used internally as it would "burn". Another healer reported that the posters had excited much comment from his patients, including usage of the plants that he himself had been unaware of. He had been able to explain to his patients that toxicity levels in plants sometimes varied with season, a feature he occasionally took account of in his own practice. He reported that he avoided using *Viscum anceps* E. Mey. when it was in flower or fruit as it made the medicine "too strong" and could also cause excessive drowsiness. He uses the plant for hysteria and skin complaints (4).

CONCLUSION

When traditional healing is seen to be acknowledged as part of existing community health care, such potentially helpful measures as the routine taking of herbal histories of patients and the displaying of posters can be initiated. One report contends that, given the importance of drug poisoning and adverse drug reactions, traditional medicines probably do less harm in developing communities than modern medicine in the first world (3). An acceptance of the role of traditional medicine, with an open mind to its potential positive role as well as to its hazards, could be of great benefit to an integrating and culturally rich society. Traditional healers could themselves be involved in bringing about a reduction in the numbers of acute poisoning cases if co-operation was encouraged by other professional workers.

Acknowledgements

I wish to thank the organisers of the first European Symposium of Ethnopharmacology for inviting me to attend and speak at this event. The opportunity for interdisciplinary communication provided was exciting and very welcome.
The University of Zululand is thanked for financial help. The De Beers Chairman's Fund Educational Trust are thanked for their support of the Zulu Folk Medicine project. I wish to thank Prof. P. Joubert of the Department of Pharmacology and Therapeutics and Dr. R. Ingle, of the Department of Family Medicine, both at the Medical University of South Africa and Dr B-E. van Wyk, Botany Department at the Rand Afrikaans University, for their advice and help. I wish also to thank Dr Mary Anderson and Dr M.V. Gumede for their help in medical matters and the curators of the various herbaria for their help in supplying data on poisonous plant queries.

References

(1) HUTCHINGS A., (1989) *A survey and analysis of traditional medicinal plants as used by the Zulu, Xhosa and Sotho.*, Bothalia 19, 1: 111-123.
(2) KELLERMAN T.S., COETZER J.A.W. & NAUDE T.W., (1988) *Plant poisoning and mycotoxicoses of livestock in Southern Africa,* Oxford University Press, Cape Town.
(3) JOUBERT P. H., MATHIBE L., (1989) *Acute poisoning in developing countries. Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning,* Oxford, 8, 3: 165-178.
(4) HUTCHINGS A., (1989) *Observations on plant usage in Xhosa and Zulu medicine,* Bothalia 19, 2: 225-235.
(5) JOUBERT P., (1984) *Acute poisoning with traditional African medicines,* Medicine International S.A.: 5925-5926.
(6) HUTCHINGS A. and TERBLANCHE S.E., (1989) *Observations on the use of some known and suspected toxic Liliiflorae in Zulu and Xhosa medicine,* South African Medical Journal 75: 62-69.
(7) MC CORD J., (1946) *My Patients were Zulus,* Frederick Muller, London.
(8) KINGSBURY J.M., (1969) Phytotoxicology, I. *Major problems associated with poisonous plants,* Clinical Pharmacology and Therapeutics: 163-169.
(9) WATT J.M., BREYER BRANDWIJK M.G., (1962) *The medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa,* 2nd ed. Livingstone, London.
(10) SOLLEDER G., (1974) *Clinical observations on toxic effects of Xhosa medicine,* South African Medical Journal 48: 2365-2368.
(11) WATSON A.R., COOVADIA H.M., BHOOLA K.D., (1979) *The Clinical Syndrome of Impila (Callilepis laureola) in children,* South African Medical Journal 55: 290-291.
(12) MATTOCKS, (1986) *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids,* Academic Press, London.
(13) ROSE E. F., (1972) *Senecio Species: Toxic Plants used as Food and medicine in the Transkei,* South African Medical Journal 46: 1039-1041.
(14) SAVAGE A., HUTCHINGS A., (1988) *Poisoned by Herbs,* British Medical Journal, 295: 1650-1651.

(15) BRYANT A.T., (1966) *Zulu Medicine and medicine-men*, C. Struik, Cape Town.
(16) INGLE R.F., (1973) *An experience of Amaquira*, South African Medical Journal 47: 333-334.
(17) HOLDSTCOK T.L., (1979) *Indigenous healing in South Africa: A neglected potential*, South African Journal of Psychology 9: 118-124.
(18) South African Medical Journal Editorial, 1982 *Doctors and healers*. South African Medical Journal 61 (1).
(19) FARRAND D., (1984) *Is a combined Western and traditional health service for Black patients desirable?* South African Medical Journal 66: 779-780.
(20) DE VOS A., (1988) *Scientists and Sangomas*, Odyssey, August/September, 18-19.
(21) BRUYERE R., (1988) *Alleviating side-affects*, Odyssey, August/September, 19.

NEMOBASE : SYSTEME D'INFORMATION SUR LES USAGES POPULAIRES DE LA FLORE

DOS SANTOS J.R

Fondation NEMO, 30460 LASALLE (France)

ABSTRACT

Original Data Bases on vernacular uses of plants are presented.
A short inventory of existing similar tools is given.
Methods for information coding, technical options and possibilities are described. Different data types are grouped in several independent bases:
1) Field work data, from an in-depth research on a local pharmacopoeia (South of France);
2) Result of ethnographic text analysis, about French peasant societies;
3) Data concerning an extensive thematic research (worldwide) (analysis of texts contents);
4) Bibliographic data;
A Proposal is made for International Cooperation in this area, with scientific support from E.S.E. (European Society for Ethnopharmacology).

I. VERS LA SYSTEMATISATION DE L'ACCES AUX DOCUMENTS

I.1. Un bref état des lieux

On sait aujourd'hui que les données sur les utilisations populaires des végétaux, qui constituent avant tout de précieux témoignages sur les cultures vernaculaires quelles qu'elles soient, et ont à ce titre depuis longtemps intéressé les sciences humaines, sont susceptibles d'être mises en valeur au delà du cadre des disciplines anthropologiques. C'est le cas notamment des professionnels et des décideurs de domaines tels que la gestion des ressources naturelles et de l'environnement, et de la mise au point de produits dérivés des substances naturelles, au premier rang desquelles se situent les matières premières végétales (industries pharmaceutiques, alimentation, usages technologiques).

Cependant, dans l'état actuel des documents disponibles, toute recherche sur les utilisations ou les représentations liées à telle ou telle espèce végétale dans les différentes régions ne pouvait se faire jusqu'à ces dernières années qu'en traitement manuel, extrêmement lent, coûteux et recommencé à chaque fois par les chercheurs intéressés.

Les outils d'accès systématisé à l'information qui ont tout d'abord été disponibles dans ces domaines, se sont présentés sous la forme de bases de données *bibliographiques*.

LOUB et FARNSWORTH recensaient, en 1984 (1), une dizaine de Bases de Données contenant des informations pertinentes dans le domaine de l'utilisation des végétaux pour la mise au point de "produits utiles". Parmi ces Bases, les auteurs en signalent tout particulièrement quatre, qui intègrent les données de type anthropologique [1] :

- la base de l'IMEPLAM [2], contient des références bibliographiques, et des données factuelles sur

1 Données qui ne sont pas forcément toutes extraites de textes anthropologiques au sens strict.
2 Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales.

l'utilisation des végétaux en médecines clinique et populaire, extraites d'une quarantaine d'ouvrages; concerne les plantes mexicaines exclusivement.
- la base de l'Université Chinoise de HONG-KONG: contient des références bibliographiques et des résumés analytiques sur les pratiques de la médecine chinoise traditionnelle.
- la base de l'USDAEBL[3]: références bibliographiques, et données numériques et textuelles sur : écosystèmes, cultures, climat et nutrition, information ethnomédicale.
- enfin, NAPRALERT[4]: références bibliographiques, données numériques et textuelles dans les domaines suivants: "bio-chimie, pharmacologie et traditions populaires". [5]

Les plus anciennes de ces bases datent des années 1969-1970; la plus récente (NAPRALERT) de 1975. Plus près de nous, il faut signaler les Bases FRANCIS ETHNOLOGIE, et HISTOIRE (CNRS FRANCE), contenant des références bibliographiques et des résumés analytiques dont une partie concerne les utilisations populaires des végétaux. A l'intérieur de ce domaine, ce sont les données sur les usages *médicinaux* de la flore qui occupent la place la plus importante. Cette dominance s'explique par les enjeux financiers que représente la mise au point de nouveaux médicaments.

Ces systèmes informatisés touchent à des degrés divers et selon les optiques différents à la recherche anthropologique sur les usages de la flore. Ils sont, comme on le voit, peu nombreux à l'échelle mondiale, et ne représentent qu'une part très faible des réalisations de ce type (bases de données), tous domaines confondus [6].

I.2. Objectifs

Ces dernières années, cependant, le besoin s'est fait sentir d'un type d'instruments de manipulation de l'information qui ne se limite pas à permettre l'accès à des références bibliographiques, fussent-elles assorties de résumés. Car ce dont le chercheur a désormais besoin, c'est de pouvoir accéder *au contenu même des ouvrages*, de pouvoir comparer, trier, les informations sur les usages des végétaux, de façon détaillée.

C'est à ce souci qu'a voulu répondre le Système d'Information "NEMOBASE", élaboré par notre équipe à partir de 1986. En outre, il doit être à même de remplir plusieurs fonctions. Il doit être :
- un outil de recherche,
- un moyen d'information professionnelle,
- un outil de vulgarisation scientifique.

I.3. Publics visés

En tant qu'outil de recherche, "NEMOBASE" s'adresse aux chercheurs des différentes disciplines concernées, et notamment :
- aux Anthropologues, Historiens, Linguistes ;
- aux Biologistes, Pharmacologues, Pharmacognostes ;
- aux Botanistes et Ecologues ;
- aux Agronomes et Economistes.

---

3 United States Department of Agriculture-Economic Botany Laboratory.
4 NAPRALERT : Natural Product Alert (Information sur les Produits Naturels).
5 D. LOUB and Norman R. FARNSWORTH, "Utilisation de l'informatique pour la mise au point de produits naturels", *Impact*, (Science et Société), n° 136, pp. 373.
6 Nous ne mentionnons pas ici des projets plus récents, mais qui sont soit inachevés, soit inaccessibles au public des chercheurs, soit enfin lorsqu'ils sont présentés ici même par leurs promoteurs.

En tant que moyen d'Information Professionnelle le système est au service des professions impliquées dans la valorisation des produits d'origine végétale :

- Laboratoires galéniques et homéopathiques ;
- Industries de Transformation utilisant des matières premières végétales ;
- Phytothérapeutes praticiens, médecins prescripteurs ;
- Pharmaciens, et Pharmaciens-herboristes ;
- Décideurs et acteurs dans le domaine de la gestion des ressources naturelles et de l'Environnement ;
- Agents de développement agricole ;
- Les cultivateurs et cueilleurs de plantes médicinales et aromatiques.

En tant qu'outil de **vulgarisation scientifique**, le système jouera un rôle de **support pédagogique** et **d'animation culturelle.**

II. LA NOTION D'"USAGES POPULAIRES DES PLANTES" ET SA MISE EN OEUVRE DANS LA BASE

II.1. La notion d'usage, définition

Nous avons été amenés à donner une définition à la fois *large* et *abstraite* du concept "d'usage" d'une plante.

Une approche qui définirait l'utilisation dans une acception étroite, qui est celle du sens commun, tendrait à restreindre la notion d'usage à celle d'*utilité instrumentale* (*e.g.* un "usage alimentaire ou médicinal"), en laissant de côté les contextes où des éléments végétaux apparaissent sans qu'on puisse véritablement parler d'utilisation. Sont dans ce dernier cas les nombreuses références aux végétaux dans les contes ou légendes populaires, où l'analyse en termes d'utilisation d'un objet, d'un végétal par un sujet en vue d'un but n'est pas forcément pertinente. Cependant, il est clair que le traitement systématique de ces références aux végétaux permettra une lecture renouvelée de nombreux matériaux, y compris dans le cas où le contenu instrumental de l'usage peut être au centre des préoccupations des utilisateurs du Système d'Information.

La notion d'usage ainsi définie englobe donc à la fois le rapport instrumental matériel, l'insertion dans les contextes symboliques, et le rapport de nomination.

On couvre ainsi l'ensemble des contextes de mise en oeuvre (dans les pratiques ou les discours) d'un élément végétal, sans imposer, dès le départ, une classification des usages fondée sur des critères dont le choix est toujours déterminé par un point de vue particulier; on permet, par là, un nombre illimité de classifications ou d'organisations différentes des matériaux, correspondant aux visées de recherche des utilisateurs de la Banque de Données.

II.2. Stratégie de description

Nous considérons, pour chaque ***attestation d'usage*** (qui reste l'entité de base), les angles potentiels de description ci-après, qui s'inscrivent, au niveau de la grille d'analyse, comme autant de "chapitres" contenant les différentes rubriques.

1. La source

Ce "chapitre" renvoie de façon abrégée à la référence bibliographique complète; il définit :

- **L'auteur** de la publication dont est extraite la "référence", ou des données *non publiées* ;
- **L'année** de publication (si c'est le cas) ou de recueil;
- **Le numéro de document** non publié: exemple, numéro d'interview, de fiche de terrain etc.
- **La page** (numéro de page de la publication ou du document non publiés).
- **L'origine des données**: c'est la source utilisée par l'auteur, une information que l'auteur cite à partir d'un autre ouvrage, du discours d'un informateur, etc).

Un second groupe d'éléments donne une indexation **géographique** de l'information; sont pris en compte :

- Continent (pour la Base "exotique")
- Pays (correspondant aux états nationaux)
- Région
- Département
- Commune [7]

L'utilité de l'indexation géographique des usages est évidente; la nécessité de l'utilisation d'un code géographique standard l'est peut-être moins, sauf si l'on pense aux avantages du traitement cartographique des données, possibilité à laquelle nous attachons beaucoup d'importance.

2. Les nomenclatures

Dans les textes qu'exploite la Banque de Données, on trouve deux types principaux de noms de plantes: les noms botaniques (latins), qui se réfèrent à un système de nomination scientifique, et les noms vernaculaires. A son tour, chaque type inclut des objets (noms) au statut très divers.

Contrairement à ce que le profane pourrait penser, le problème de la détermination de la plante n'est pas toujours entièrement résolu du moment qu'on dispose d'un nom latin. La terminologie botanique a beaucoup varié et évolué au cours des siècles, jusques et y compris pendant les dernières décennies.

La traductibilité des diverses terminologies employées, les unes vis-à-vis des autres, n'est pas une mince affaire. C'est à une véritable recherche qu'il faut très souvent se livrer pour déterminer la Flore de référence à laquelle a recours l'auteur du texte.

L'élément "nom botanique de référence", est le nom attribué par le botaniste de l'équipe, après étude des conditions dans lesquelles l'auteur d'un texte a lui-même décidé de mettre en correspondance un ou plusieurs noms vernaculaires avec un "nom latin".

La Botanique apparaît ici comme système *externe* de référence. Elle se présente comme un système extérieur à un double degré: les auteurs l'utilisent pour coder leurs données de terrain ou autres, (mise en correspondance de termes, dont ils constatent l'usage, avec des noms botaniques); notre équipe code les noms latins relevés dans les textes, comme s'il s'agissait d'*usages vernaculaires particuliers*, en les mettant en correspondance avec un "nom botanique de référence".

Le "nom botanique de référence", extrait d'une seule Flore pour ce qui est de l'Europe[8] est attribué pour chaque cas individuellement, après contrôle du contexte.

---

7 Relativement clairs lorsqu'il s'agit des définitions administratives actuelles ces trois derniers éléments posent néanmoins des problèmes pour ce qui est des documents anciens, et pour les pays autres que la France.

8 *Flora Europaea* ; Le traitement des espèces exotiques est évidemment beaucoup plus complexe ; dans certains cas, il n'existe pas encore de Flore de référence, ou bien le travail est très incomplet. Il a donc, semblé nécessaire de s'en tenir pour l'instant aux noms latins que proposent les auteurs, sans donner de "Nom botanique de référence".

Quant aux "noms vernaculaires" au sens restreint, notion qui englobe tout nom de plante autre que le "nom botanique latin", mis à part le fait que l'occurrence enregistrée d'un nom de plante est indexée géographiquement, la *langue* dans laquelle ce nom est donné est à prendre en compte.

Le problème technique qui pose l'enregistrement de plusieurs noms différents en plusieurs langues dans la même référence est aisément résolu avec SIGMINI. Par le jeu des "opérateurs de structure", il est facile d'attribuer une langue à chaque nom, sans que confusion ou ambiguïté s'ensuivent. On signalera en passant, pour donner la mesure du chantier que représente le traitement des noms vernaculaires, que le nombre d'occurrences différentes de noms de plantes dans la Banque s'élève actuellement à environ 15000.

3. Perception

Le chapitre 3 de la grille accueille les informations concernant la perception que l'on peut avoir de la plante. Les données organoleptiques (goût, toucher, odeur, couleur, forme) sont prises en compte; mais on a également réservé des éléments de description pour les données de "comparaison" qui s'avèrent intéressantes dès que l'on essaie de comprendre comment s'opère la *reconnaissance* des différentes plantes, comment s'établissent l'équivalence ou les "contrast sets" qui organisent le savoir vernaculaire.

Données de temps (association de la plante à un moment de la journée et/ou de l'année, etc.) d'espace (localisation, association à certains lieux), de rareté ou d'abondance, ou encore proverbes relatifs à la plante en tant que telle, on été réunis dans ce chapitre. Il occupe une place particulière dans la grille de description, car il concerne la plante en tant que telle, indépendamment de l'usage ou des usages auxquels on la consacre.

Il va de soi que ces éléments descriptifs s'avèrent d'autant plus pertinents et utiles que l'on est proche de l'enquête de terrain. Selon la nature de la sous-base, le nombre d'informations qui le concernent peut être élevé (sous-base "Cévennes"), rare (sous-base "France") ou nul (sous-base "Exot").

4. L'acquisition

Avec ce "chapitre" commence la description de la mise en oeuvre de la plante dans "l'usage", son cycle opératoire. Le détail de la grille parle de lui-même. Il n'est donc guère besoin de le commenter davantage [9].

5. 6. 7. Première transformation, préparation, utilisation finale

Ces trois grands groupes d'informations demandent à être commentés ensemble.
La notion de "Première Transformation" est une notion éminemment relative; elle décrit le décalage technique et temporel entre le moment de la *préparation* et celui de *l'utilisation*. Si ces deux derniers se succèdent sans décalage remarquable, on n'aura pas de "première transformation". Celle-ci n'intervient que dans le cas où l'utilisation est différée, par rapport *au moment* où la préparation intervient, ou bien lorsqu'une phase *technique* bien distincte existe entre l'acquisition et la préparation pour usage immédiat. Tels sont les cas de préparation d'une macération que l'on met en réserve pour s'en servir à l'occasion, ou du *séchage* des plantes avant utilisation: opérations distinctes, préliminaires, donnant lieu à un cycle technique qui a ses propres composants: temps, lieux, procédés, ingrédients, ustensiles.

La notion de "Préparation", telle qu'on la définit ici recouvre donc une double réalité: *le processus* de préparation dans son ensemble, que décrit un certain nombre de variables (qui ? avec quoi ? comment ?

9 Il était impossible d'inclure dans le texte les fac simile de la grille.

La notion de "préparation" en ce second sens, substantif, résulte d'une construction du même ordre que celle qui est à l'origine de la notion "d'usage".

En effet, pour la Banque de Données, une "préparation" est *le produit matériel quelconque d'un processus de manipulation d'un élément végétal.*

Sont des "préparations", en ce sens substantif et technique, un "bouquet", une "infusion", un "panier", un "mai", un "jouet" ou un "mets". Ce qu'il fallait obtenir, là aussi, c'était une notion à la fois suffisamment abstraite et suffisamment précise dans sa définition pour pouvoir rendre compte de la très grande diversité des contextes et procédures de mise en oeuvre des éléments végétaux.

Troisième volet de la description du cycle opératoire de l'usage, l'"utilisation finale" pourrait être perçue comme "l'usage" au sens strict[10] ; cette phase de l'usage est décrite selon le jeu de variables que nous avons déjà rencontré: qui, quand, comment, où, avec quoi, etc. Mais il y apparaît des éléments de description spécifiques: le but, les propriétés (de la plante mise en oeuvre), le "mode d'application", les parties du corps impliquées dans l'usage, la description du "mal".

Le "but" y fait l'objet d'un double traitement: on distingue ce qu'en dit l'informateur de ce qu'en dit l'auteur du texte. La relation entre ces deux niveaux de discours est complexe: l'auteur *traduit* le langage de son informateur ("le "froid", c'est à dire un rhume", "les "oripels", autrement dit les oreillons" etc.) et il importe de lui en laisser la responsabilité, tout en ne perdant ni l'une ni l'autre de ces *deux* informations.

Parfois, en revanche, les notions proposées par l'auteur opèrent des classements des notions vernaculaires; le vocabulaire de l'auteur propose des catégories générales censées regrouper diverses catégories vernaculaires ("usage alimentaire" pour une liste de noms de plats, etc.). Ces couplages, qu'ils soient des *équivalences* (traductions) ou des *classements* proposés par les auteurs présentent un très grand intérêt.

Exploités systématiquement, ils peuvent constituer une "base de connaissances" susceptible d'entrer dans la production d'un système expert d'aide à la recherche et à la consultation[11].

Le "mode d'application" est compris ici comme le mode de mise en rapport de la *préparation* avec un support matériel. Il peut le plus souvent être ramené à l'infinitif: "manger", "boire", "appliquer", "brûler", "porter sur soi", "accrocher", "suspendre"...

Pour certains modes d'application il est utile de garder un vocabulaire établi ("compresses", "cataplasmes", "bains") qui se réfère à des techniques précises d'application de produits sur le corps. On restera attentif à l'écart sémantique de cette notion par rapport à son sens usuel: sont des "modes d'application" *planter* - pour un "mai" - *répandre* -pour une "jonchée"- ou *jeter derrière soi* - dans tel usage pour la guérison des verrues.

"Partie du corps" désigne l'organe, ou le lieu corporel concerné par l'usage comme localisation du mal, comme *cible* de l'intervention, ou bien comme lieu d'*application*. Dans "bains de pieds contre les maux de tête, on codera en "partie du corps" *à la fois* "pied" et "tête".

Au delà du "but", qui désigne le plus souvent un "mal" lorsqu'il s'agit d'usages médicinaux, -mais il peut s'agir de cosmétiques, de décoration...- on se donne ainsi les moyens d'explorer la distribution

---

10 On aura suffisamment souligné qu'en ce qui concerne la conceptualisation que nous proposons, c'est déjà utiliser un végétal que de le *transformer*, *préparer*, etc. dût-on ne jamais... "s'en servir" au sens courant du terme.

11 Il en va de même pour le système des nomenclatures ; cette idée a été développée dans DOS SANTOS J. et MOLINA J., 1988.

corporelle des usages, ou les affinités de chaque plante avec des lieux corporels déterminés : une cartographie corporelle des usages est rendue possible.

8. L'effet ou action de la préparation

Le chapitre 8 de la description reprend l'usage par le biais de ses effets, de son action, des possibles explications de cette dernière. Il est une prise en compte de l'après-coup, y compris dans l'évaluation de l'efficacité de la plante dans l'usage décrit[12] . La rubrique "Composants chimiques" est incluse dans ce "chapitre" de la grille.

9. La transmission du savoir sur l'usage

Enfin, le chapitre 9 est consacré à la *transmission* du savoir: la source dont il a été acquis, et les circonstances de l'acquisition que résument les questions que nous avons énumérées pour d'autres chapitres: qui, quand, où, comment etc. On y précise si le savoir sur l'usage est librement transmissible (à qui ?) ou s'il est réservé, secret. On se place ici, d'évidence, à un autre niveau de description, qui est un niveau externe, plus englobant.

II.3. Structure de l'Information

On se réfère ici à la manière dont on a défini *l'unité documentaire* et à l'organisation de l'information à l'intérieur de celle-ci.

Les logiciels qui ont été testés définissent de façon semblable l'unité fondamentale pour l'organisation de l'information: le "document" ou "unité documentaire".

La façon dont ces "documents" sont signalés, stockés et manipulés du point de vue informatique nous concerne moins, ici, que les conséquences que ne peut manquer d'avoir sur les performances (l'utilité) de la Banque de Données le découpage des unités de sens dans les textes. Il est clair que, dans la mesure du possible, "l'unité documentaire" (qui est une unité de manipulation informatique) doit coïncider avec une "unité de sens", et il peut sembler évident que cette dernière doive suivre la définition de "l'usage".

Cette option aurait pour effet de constituer une base dans laquelle chaque "document" (ou "fiche" ou "enregistrement" etc.) contiendrait la description *d'un seul* usage pour *une seule* plante. Ce cas, qui est le plus simple, nous laisse quelque peu dans l'embarras dès qu'il s'agit de traiter un usage où sont impliquées *plusieurs* plantes. On peut imaginer une réduction de ce cas au précédent, mais on ne saurait le faire sans redondance au moment de l'écriture, d'une part, ni sans gêne, pour ce qui est de la lecture d'autre part.

La solution qui consisterait à découper l'information en autant de "documents" qu'il y a de couples plante-usage entraînerait une atomisation du sens; elle se trouve donc à l'un des extrêmes d'une échelle dont le point extrême opposé, est occupé par une définition de l'unité documentaire qui tenterait de réunir tout les *usages d'une plante que contient* un même texte (article, livre, interview...), ou bien toutes les *plantes qui sont* susceptibles d'être mises en oeuvre pour un même type d'usages.

Le choix qui conduira à retenir l'une des solutions qui se situent entre les deux points extrêmes ("une plante-un usage" par opposition à "*tous* les usages d'une plante") est beaucoup plus important qu'il n'y paraît à première vue. Toutes les solutions envisagées sont cohérentes du point de vue de leur logique interne.

---

12 Le chapitre 9 est réservé aux **usages multiples** ; se référer à structure de l'information.

Ce qui fait la différence, c'est leur adéquation au mode d'exploitation des données, qui nous place d'emblée dans le domaine empirique, et nous force à concevoir l'unité documentaire en fonction de critères pratiques plutôt que logiques. De là découle toute la difficulté du choix, car les critères empiriques qu'il faut intégrer sont très nombreux et leur découverte est l'aboutissement d'un travail spécifique plutôt qu'un acquis a priori.

A cette question préliminaire s'ajoute celle de la structure *interne du document.* Car une fois que l'on a mis au point un compromis *pratique sur les définitions* de l'unité du sens, on constate que les documents *obtenus*[13] contiennent des informations dont il est indispensable d'établir la structure. Dans le cas le plus simple envisagé ci-dessus ("une plante-un usage"), la structure est en principe[14] à son degré zéro, la liste: ***toutes*** les informations que contient une unité documentaire se trouvent au même niveau hiérarchique.

L'exemple suivant illustre ce premier type de cas :

n=0002/
11=CHARRIE P./ 111=1982/ 112=139/ 12=ENQUETE AUTEUR/
121=BAS-VIVARAIS/131=ROCLES/132=ARDECHE/133=FR/
21=.../22=ARMOISE/222=FRANCAIS/
26=probable: *Artemisia* sp. L'auteur ne donne pas de nom botanique./261=JRS/
700="A Rocles on disait qu'elle empêchait d'enfanter"/
701=empêche d'enfanter/$ [15]

Dès que l'on s'écarte de ce cas simple, la hiérarchisation de l'information devient indispensable.
Ainsi, lorsque dans la même unité documentaire on doit décrire deux usages ayant certains points en commun, mais contenant, chacun, des informations spécifiques (ce qui précisément en fait deux usages distincts), il faut que la structure du "document" traduise les appartenances de chaque information élémentaire au sous-ensemble correspondant.

n=32171/
11=PONS T./111=1978/112=65/12=ENQUETE AUTEUR/133=FR/
21=*Artemisia mutellina*/(22=GENEPI/222=FRANCAIS/)
(22=gënëpi/222=APPELLATION DIALECTALE/)
(90=CONTRE LES FRISSONS, LE MAL DE MONTAGNE ET COMME DIGESTIF/
6021=infusion/
703=frissons/mal de montagne/digestif/)
(90=EN PREPARATION AVEC DE L'ALCOOL - LIQUEUR/
700=avec l'alcool, donne une liqueur/
603=alcool/
6021=liqueur/
703=boisson alcoolisée/)

C'est par le jeu du parenthésage que l'on va marquer les appartenances, qui expriment des *niveaux hiérarchiques.* Dans ce second exemple, toutes les informations qui se trouvent *en dehors* des parenthèses sont traitées comme appartenant au niveau hiérarchique supérieur; l'introduction d'une paire de parenthèses, a pour effet de faire "descendre" d'un niveau hiérarchique toute information qui s'y trouvera inclue.

---

13 C'est à dire la "fiche", ou "référence", l'"unité documentaire".
14 Mais pas dans tous les cas, comme on le verra plus loin.
15 Les "noms d'éléments" apparaissent ici sous une forme numérique ("22=", "222=") qui peut surprendre ; en fait, les noms d'éléments sont susceptibles de recevoir des *synonymes* ; on aurait pu écrire "Nom utilisé=" et "Langue=" : mais c'est plus long et on risque de commettre de plus nombreuses fautes de frappe. Que l'on écrive l'un ou l'autre des synonymes, le système les "traduit".

On passe de la structure zéro (liste) à la structure arborescente[16].

Dans le langage de la parenté que les informaticiens adoptent si volontiers pour exprimer ces relations hiérarchiques, on dira que les éléments de niveau supérieur (ici, par exemple, le nom de la plante) sont "pères" de ceux qui se trouvent au niveau inférieur (et réciproquement, ces derniers sont les "fils" des premiers).

Ces relations hiérarchiques sont des instruments très puissants d'organisation des informations[17].

II.4. Le langage documentaire

Le "langage documentaire" apparaît à deux niveaux: les "noms d'éléments" et les "valeurs des éléments".

Le dictionnaire des éléments.

Dans l'élaboration même de la grille, nous avons fait entrer des rubriques qui sont des *éléments* de description *construits*, qui reprennent des informations explicites ou *implicites* contenues, dans le texte original. La construction de ces éléments, qui est un ensemble de choix importants, est aussi la traduction *technique* de la "stratégie de description" adoptée, que l'on a brièvement évoquée ci-dessus.

"Chacun de ces éléments est susceptible de prendre différentes "valeurs".

Selon le degré d'élaboration et le *type* des valeurs possibles, les "éléments" sont classés (pour Sigmini) en:

- type "commentaire"
- type "standard"
- type "numérique"
- type "sémantique"

Dans le type "commentaire" nous avons des textes ou citations en "langage naturel". On peut considérer que chaque nouveau document ("référence", ou "enregistrement", ou "fiche") contiendra, pour un élément de type "commentaire" une valeur différente de celle de *tous* les autres documents de la Banque (jusqu'à 30 000 octets *par rubrique*).

Pour chacun de ces éléments "standard" nous avons donc un ensemble de "valeurs" qui varient fortement mais à l'intérieur d'un champ sémantique déterminé.

Ainsi, pour une interrogation concernant les matières et les techniques utilisées en médecine populaire pour modifier les états du système nerveux, par exemple, donc ce domaine vaste et complexe qui va du "calmant" au "tonique", à "l'excitant", au "sédatif" ou au "somnifère", etc., un problème se pose à l'évidence: celui des contenus sémantiques, et des correspondances (fort problématiques) entre les vocabulaires utilisés par les informateurs, par les auteurs et enfin, par le chercheur en neuropharmacologie qui pratique l'interrogation de la Base.

---

16 Ce que cet exemple illustre également, ce sont les points suivants :
- l'absence de l'attribution de la *langue* aux deux noms vernaculaires; on peut supposer qu'il s'agit d'un occitan d'Ardèche ; mais "armoise" se voit attribuer la langue "français"; à l'interrogation, pour obtenir tous les noms en français il faudra spécifier que le *nom* (22) doit être "jumeau" de *Langue* (ou 222) = *français*.
- le jeu des remarques signées : ici la signature "JRS" est logée dans l'élément "auteur des remarques" ou "261": on sait qui prend le risque de la correspondance avec un nom de genre latin.

17 Elles ont néanmoins leurs limites propres ; on ne sait pas, à travers elles, traiter des relations en réseau, et on doit obligatoirement parcourir "l'arbre"... en suivant ses "branches"... Ainsi, on ne sait pas désigner "le fils du frère du père", ou "neveu", et encore moins "le fils du fils du frère du père", ou "petit neveu". Le "neveu" est vu comme un "frère", car il est au même niveau hiérarchique. L'expression "petit neveu" ne peut être "comprise" par SIGMINI.

Certains éléments "standard" on été créés en vue de ce type de recherches, dans le but de permettre la comparaison - sinon la traduction[18] - entre les terminologies vernaculaires et celles des auteurs[19].

Les éléments de type "numérique", n'acceptent, comme leur nom l'indique, que des valeurs numériques. Leur intérêt particulier est de permettre des opérations de recherche avec les opérateurs "égal", "supérieur à" ou "inférieur à". On peut ainsi demander à consulter les documents dont la *date* est "inférieure" à 1900, ou "supérieure" à 1950, etc.

Le dictionnaire des valeurs

Les "**valeurs**" des "**éléments**" de type standard sont stockées au fur et à mesure du chargement de la Base dans un "Dictionnaire des valeurs".

Nous disposons ainsi, élément par élément, d'une liste de toutes les valeurs incluses dans la Base.

Un regard sur ces listes d'expressions permet une vue d'ensemble extrêmement éclairante sur le travail en cours, et prépare une systématisation du langage utilisé dans les codages.

Comme on pouvait s'y attendre, on trouve dans ce dictionnaire beaucoup de variantes inutiles d'un même terme.

Un premier travail a donc consisté à repérer les variantes inutiles, que l'on peut traiter de deux façons: si elles sont erronées et gênantes, elles sont éliminées du dictionnaire; lors d'un rechargement de la base les fiches qui les contiennent seront rejetées pour correction, à moins qu'on ne préfère les corriger une à une. Si on juge que la présence de ces expressions dans le dictionnaire peut au contraire améliorer l'interrogation en proposant des variantes intuitivement justifiées, elles sont alors *mises en synonymie*. Elles deviennent donc de stricts équivalents: interroger l'une de ces valeurs, c'est obtenir tous les documents qui contiennent cette valeur ou un quelconque de ses synonymes.

II.5. A propos du choix du logiciel: "SIGMINI"

Telles que nous pouvions les envisager a priori, les fonctionnalités dont devait disposer le logiciel se résumaient ainsi :

a) taille de l'unité documentaire et place occupée en mémoire de masse:

La taille devait être illimitée, en sorte qu'on puisse intégrer de très longs extraits d'un texte (ex: un récit sur l'utilisation d'une plante); la mémoire devait être gérée dynamiquement, c'est à dire que chaque rubrique et la somme de celles-ci n'occupent de place en mémoire qu'égale à la longueur effective de la chaîne qu'elle contient, et aucune si la rubrique est vide ou inexistante. Les logiciels tels DBASE IV, par exemple, réservent en mémoire un certain nombre d'octets par rubrique et par "document" (longueur déclarée à l'avance) quel que soit le nombre d'octets que l'on introduit effectivement à la saisie, dans chaque rubrique et dans chaque document.

Dans une base dont la grille est susceptible de contenir de nombreux "vides", le gaspillage de place en mémoire de masse peut devenir prohibitif.

---

18 cf. DOS SANTOS J.R., MOLINA J. et OLLIER C., 1985 op. cit. : "Le problème de la traduction".

19 Nous avons décrit de façon détaillée ces questions dans : DOS SANTOS J.R., MOLINA J., *"NEMOBASE, un Système d'Information sur les Usages Populaires de la Flore"*, Rapport pour le Ministère de la Culture (Mission du Patrimoine Ethnologique), 1988, 138 p., Annexes.

préoccuper de codages numériques qui sont source d'erreurs, aussi longues qu'elles puissent être, (ex.: "broncho-pneumonie infectieuse") en n'occupant en mémoire que de un à quatre octets.

La base "France", avec ses 18 000 fiches, qui correspondent à un volume de texte effectivement dactylographié d'environ 9 mégaoctets (soit une moyenne de 500 caractères par fiche), occupe un volume de 3,6 mégaoctets pour ce qui est des fichiers primaires de la base sur SIGMINI.

b) le logiciel devait être en mesure de gérer une information structurée:
les rubriques devaient pouvoir être organisées autrement que comme une liste, en groupes d'informations hiérarchisés; il était souhaitable de pouvoir ajouter, supprimer des rubriques dans la structure, à un niveau hiérarchique quelconque.

c) la gestion de thésaurus terminologiques, ou "dictionnaires" devait également être assurée.
Ce sont ces critères qui nous ont conduits à choisir SIGMINI, un logiciel écrit par l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris [20].

II.6 Le Corpus et les contenus.

Les critères de sélection du corpus ont été les suivants :
- préférence a été donnée aux documents rendant compte de *recherches de terrain*, ou, du moins, aux observations directes ;
- on a privilégié l'exploitation des thèmes liés à la "médecine et à la pharmacopée populaire" ;

Le premier de ces deux critères se justifie de lui même étant donné le projet. Chaque fois que cela s'est avéré possible, nous avons "remonté" le fil des citations et des reprises, réinterprétations, etc., pour approcher (et parfois atteindre) les sources de première main. Dans certains cas, nous avons contacté les auteurs des enquêtes dont les données sont utilisées et/ou citées; certains nous ont proposé l'accès aux documents de terrain originaux (travail qui reste à faire).
Le second critère explique l'importance relative des documents concernant les usages médicinaux des plantes, dans le corpus actuel, et s'explique à son tour par l'intérêt manifesté par certains membres du Groupement "*NEMOBASE*" pour ce domaine, en prise directe avec leur activité principale (pharmacognosie, pharmacologie, biotechnologies pharmaceutiques).
Aux deux extrêmes, la conception actuelle du Système d'Information vise à permettre de *traiter intensivement* des corpus de données provenant d'une enquête fine, qualitative sur une aire très restreinte (exemple de nos propres données sur les Cévennes) aussi bien qu'à permettre des *comparaisons extensives* selon des points de vue multiples, sur des aires culturelles hétérogènes, étendues, disjointes.
Dans les cas du premier type, aux données de la Banque le chercheur individuel peut ajouter les siennes, d'une part, et procéder, d'autre part, à des recodages ou surcodages, introduire ses propres commentaires, etc. sur les données existantes.
Dans les cas du second type, les chercheurs ou les équipes peuvent apporter à la Banque des informations concernant les aires culturelles non couvertes actuellement (autres pays européens, autres continents) et pratiquer leurs recherches sur l'ensemble des sous-corpus.

II.7. L'interrogation

L'interrogation des bases se fait selon des procédures "multi-critères", combinant la recherche de diverses "valeurs" pour plusieurs "éléments"; elle se fait "en conversationnel"; plusieurs questions successives peuvent être automatiquement enchaînées. Les "opérateurs logiques booléens" (et, ou, non) sont utilisés.

---

20 SIGMINI "tourne" sous Xenix SCO, ou sous Unix, ce qui lui permet d'utiliser directement de grandes quantités de mémoire vive, sans connaaître la limite des 640 ko du système MS DOS, et accélère notablement ses performances.

On obtient en sortie soit le texte complet des fiches qui répondent aux critères d'interrogation, (visualisé ou imprimé), soit des tableaux systématiques représentant les valeurs des éléments choisis, extraits des fiches sélectionnées. Par exemple, si on souhaite contrôler les mises en relation des noms latins et des noms vernaculaires d'après les différents auteurs, on peut obtenir un tableau à quatre colonnes: Nom latin de la plante, nom vernaculaire, pays, auteur. Les tableaux sont paramétrables: nombre de colonnes, largeur (nombre de caractères par colonne, etc). Ils peuvent être donnés en entrée à des logiciels de traitement statistique tels que SAS, etc.

III. LES REALISATIONS - Les bases.

Le Système d'Information se compose actuellement des bases - ou sous-bases - [21] suivantes :
- "Cévennes"
- "France"
- "Exotique"
- "Bibliographie"

La Base "Cévennes"

Issue de l'analyse des interviews réalisés lors de l'enquête en Cévennes en 1984-86, la mise au point de cette base nous a posé des problèmes particuliers. Elle se distingue de toutes les autres d'abord par la nature des textes, qui sont des transcriptions d'interviews. Contrairement aux textes produits par un travail d'écriture ils contiennent un discours qu'aucune systématisation n'a transformé. Le problème du découpage de l'unité documentaire se pose ici avec acuité: certains interviews contiennent plus d'une centaine de mentions d'espèces végétales, d'autres consacrent une vingtaine de pages (manuscrites) à un seul usage... On cumule les difficultés propres à toute analyse de discours oral avec celles du traitement systématique.

Cette Base contient deux mille références environ. Une version est opérationnelle, et en cours d'exploitation.

La Base "France"

La plus importante par le volume, cette Base contient à l'heure actuelle environ 18.000 références interrogeables, soit vraisemblablement aux alentours de 25.000 usages différents (par le jeu des références à usages multiples).

La Base "exotique"

L'accord conclu avec la Société Nationale Elf Aquitaine (Département Elf-Bio Recherche) et avec sa filiale SANOFI, nous engageait à orienter la constitution du Système d'Information dans une direction nouvelle: créer une Sous-Base thématique incluant des données de toute provenance géographique. Les thèmes retenus, qui exprimaient les préoccupations des industriels à la date de la commande, sont les suivants :
- le vieillissement,
- l'asthénie sexuelle,
- les stimulants du système nerveux central.

---

21 La terminologie importe peu: chaque "sous-Base" peut être manipulée comme une "Base" indépendante, ou bien elle peut être intégrée dans un ensemble de sous-Bases interdépendantes, selon les recherches à effectuer.

L'objectif qui nous était fixé consistait à recueillir un maximum d'informations sur des usages vernaculaires de plantes dont on pouvait penser qu'ils étaient liés à ces trois domaines d'action.
Une fois de plus se posait le problème de la mise en correspondance des vocabulaires hétérogènes (expressions vernaculaires *versus* langages scientifiques).

Un groupe de travail a été formé, incluant Mme Gleye, (Professeur de Pharmacie, Toulouse), et MM. J. M. Augereau (biologiste), P. Kean (neuropharmacologue), P. Steck (biologiste) et Mr. P. Villain (phytochimiste), outre les membres de notre propre équipe.

Une première approche a été tentée, à partir du choix d'un certain nombre d'expressions susceptibles de figurer dans les textes à analyser.

A partir de cette première liste d'expressions, quatre vingts textes (articles ou ouvrages) ont été analysés, en mettant à profit un travail de recherche bibliographique et d'obtention des documents assisté par la Base bibliographique existante. Elle contient quatre mille références environ, soit autour de douze mille usages.

La Base bibliographique

En premier lieu, à l'intérieur de la Base Bibliographique, la Sous-base "Médecine populaire" est opérationnelle, interrogeable. Les premiers tris destinés à une édition sur papier, ont été effectués.
Un projet d'édition d'une *"Bibliographie sur la médecine populaire en France"*, est actuellement étudié. Il devrait associer d'autres équipes en vue de produire une Bibliographie commentée (fût-ce brièvement). On tentera de donner aussi souvent que possible la *localisation* des documents. Outil de recherche, cette Bibliographie serait dotée d'une série d'index raisonnés produits à l'aide de la Base de Données.

IV. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT

Les lignes de force autour desquelles devra s'orienter le Projet sont les suivantes :
- **compléter** le travail en cours sur les Bases existantes, pour les mener à un degré satisfaisant d'opérationnalité;
- **réaliser**, à l'aide des Bases existantes, des recherches **illustrant** leurs modes d'utilisation et leur utilité. Des publications de recherches réalisées grâce au potentiel du Système d'Information sont en cours;
- **faire connaître** le système d'Information, susciter des collaborations et échanges avec des utilisateurs ou contributeurs, et en ouvrir l'accès à tous les chercheurs, institutions, etc., intéressés par le domaine.

Références

DOS SANTOS J. R., MOLINA J., OLLIER Ch., *"NEMOBASE, un Système d'Information sur les Usages Populaires de la Flore"*, (Compte Rendu de la Phase Préparatoire). Rapport pour le Ministère de la Culture (Mission du Patrimoine Ethnologique), (1985) 80 p., annexes.
LENCI M., (1974) *"Les bases de la codification sémantique"*, Paris, Ecole Nationale des Mines de Paris.
LOUB D. and FARNSWORTH N. R., (1984) *"Utilisation de l'informatique pour la mise au point de produits naturels"*, *Impact*, (Science et Société), 136: 371-381.
LOUX F. et RICHARD P., (1981) *"Recettes françaises de médecine populaire"*, *Ethnologie Française*, 11, 4: 369-374.
SEGUY J., (1953) *"Les noms populaires de plantes dans les Pyrénées Centrales"*, Barcelona, Monografias del Instituto de Estudios Pirenaicos, 444 p.

LE PROJET AYURBASE

MAZARS G.

Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise Pascal, 67000 STRASBOURG CEDEX (France)
Société des Etudes Ayurvédiques, 27, boulevard d'Anvers, 67000 STRASBOURG (France)

ABSTRACT

The AYURBASE project was launched in december 1987 with the assistance of the french Société des Etudes Ayurvédiques as the result of previous discussions. The aim of the project is to compile information on the traditional medicine of India and South East Asia.

The project which will take several years to complete is oriented primarily towards the compilation of a data bank relating to the plants used in Ayurveda, the most famous and most widely used system of traditional medicine in the Indian subcontinent.

Ayurvedic medicine which is known through an extensive scholarly literature, not only in sanskrit but also in other indian languages, has made use of more than 3000 plant species, of which at least a thousand are used in various forms in present day prescriptions.

The present paper is concerned mainly with the structure of the database, with its content, the different stages of its development and its applications.

Lancé en décembre 1987, sur la base d'une réflexion déjà ancienne et avec le concours de la Société des Etudes Ayurvédiques, le projet AYURBASE a pour objectif la réalisation d'un système d'information sur les médecines traditionnelles de l'Inde et de l'Asie du sud. Il s'inscrit donc aussi dans le programme d'inventaire et de valorisation des pharmacopées traditionnelles que s'efforcent de promouvoir des organismes comme la Société Française d'Ethnopharmacologie.

Le programme de ce projet, dont la réalisation devrait s'étaler sur plusieurs années, prévoit notamment la constitution d'une base de données sur les plantes de la médecine âyurvédique, la plus célèbre et la plus répandue des médecines traditionnelles du subcontinent indien.

Cette médecine âyurvédique, qui nous est connue par une abondante littérature savante, non seulement en sanskrit mais aussi en d'autres langues de l'Inde, a utilisé plus de 3000 espèces végétales dont un bon millier entrent, sous des formes diverses, dans la composition des remèdes composés encore prescrits de nos jours.

C'est surtout à cette base de données sur les plantes de la pharmacopée âyurvédique, à sa place dans la structure envisagée, à son contenu, aux différentes étapes de sa réalisation, à ses applications et à son état d'avancement actuel, dans le cadre du projet AYURBASE, que sera consacré l'essentiel de l'exposé.

LA PHARMACOPEE AYURVEDIQUE

Les principaux remèdes préconisés par l'Ayurveda sont à base de plantes. On note aussi l'emploi d'un certain nombre de substances d'origine animale ou minérale. Tous ces produits naturels ont servi à la confection de milliers de remèdes composés aux formules parfois très complexes. Cette complexité des compositions s'explique par le souci de combiner les différents ingrédients de manière à contrebalancer, d'accroître ou de prolonger les effets des uns par les propriétés des autres, conformément aux conceptions de la pharmacopée âyurvédique. D'autres substances figurent tout simplement dans les formules comme agents de sapidité ou comme excipients.

Quant à la multiplication de ces recettes au cours de l'histoire, elle peut s'expliquer par l'étendue de la période d'élaboration de l'Ayurveda (plusieurs siècles), par la multiplicité des lieux d'élaboration, sans doute aussi par le manque d'efficacité de certaines d'entre elles, qui a poussé les médecins indiens à en rechercher constamment de plus actives, tout en conservant des recettes anciennes. Ces dernières ont elles-mêmes subi au cours des siècles des modifications visant à en diversifier ou à en améliorer les effets, par des ajouts, des suppressions et des substitutions d'ingrédients ou des opérations supplémentaires. Ainsi des plantes chères ou introuvables ont été supprimées ou remplacées par des succédanés locaux ou meilleur marché.

Les formes médicamenteuses sont variées: poudres, infusions, décoctions, macérations, électuaires, pilules, liniments, onguents et autres. En dehors des préparations aqueuses, l'excipient habituel est l'huile ou le beurre clarifié (*ghi*), mais on utilise aussi le lait et le miel. Quant aux modes d'administration des remèdes âyurvédiques, ils dépendent de la nature du médicament et/ou de la localisation du mal. Un certain nombre de préparations sont administrées par voie orale ou rectale. D'autres sont réservées à l'usage externe. Ce sont les liniments, les pommades, les collyres, les pulvérisations.

Bien des plantes de la pharmacopée âyurvédique ont fait depuis longtemps la preuve de leur efficacité. Toutefois, ce n'est qu'à une époque relativement récente qu'on a entrepris de les étudier scientifiquement, tant en Inde que dans les pays occidentaux. Le recensement et l'identification de la plupart des plantes utilisées pour la préparation des remèdes décrits dans l'ancienne littérature médicale ont été achevés dans les années 1970. Parallèlement on en a entrepris l'étude chimique. C'est l'activité essentielle du "Central Drug Research Institute" de Lucknow où ont déjà été étudiées près de 3000 espèces végétales (1).

En Inde, l'expérimentation clinique des remèdes traditionnels représente une partie importante des recherches actuelles. Mais jusqu'ici ces recherches ont surtout porté sur des médicaments composés d'une seule plante. Or la plupart des préparations âyurvédiques comportent souvent plusieurs dizaines d'ingrédients. De plus, une même préparation peut être utilisée contre des affections très différentes. Il est difficile, dans ces conditions, de déterminer exactement les indications thérapeutiques de chaque ingrédient et d'en apprécier les effets possibles. Cependant, certaines plantes sont plus souvent indiquées pour une même affection ou contre des maladies se traduisant par des symptômes voisins. On peut alors leur supposer une action propre relativement spécifique qu'il reste à confirmer par des études en laboratoire.

Bien que les investigations chimiques et pharmacologiques se soient multipliées au cours de ces dernières années, on est encore bien loin d'avoir fait le tour de toutes les ressources de l'Ayurveda en matière de plantes médicinales, d'une part en raison même de la richesse de sa pharmacopée, d'autre part en raison de la complexité et des difficultés de ces recherches. Ainsi, faute de précisions concernant la nature de l'organe retenu, le moment de la récolte, la façon de transformer la drogue brute en médicament utilisé, ou encore l'affection réellement visée par le médicament, chimistes et pharmacologues ont souvent été abusés et ont perdu un temps précieux, les uns à isoler des substances sans intérêt, les autres à essayer en vain de mettre en évidence des effets mal définis (2). A quoi servirait-il d'identifier les ingrédients

d'anciens remèdes âyurvédiques si l'affection visée par ces remèdes n'est pas elle-même clairement identifiée ? Des informations recueillies sur les indications thérapeutiques des plantes médicinales de l'Inde ont souvent induit en erreur des chercheurs ignorants des conceptions étiologiques et nosologiques de l'Ayurveda et de l'évolution de ces conceptions au cours des siècles.

Jusqu'ici, l'abondance même des textes sanskrits, leur caractère répétitif et stéréotypé faisaient obstacle à la recherche. Par ailleurs, il s'agit de textes vivants qui ont été sans cesse remaniés, les rédacteurs successifs y ayant incorporé les fruits de leur propre expérience. La nécessité s'imposait donc depuis longtemps d'en entreprendre une synthèse sous la forme d'une banque de données informatisée.

STRUCTURE DE LA BASE DE DONNEES

Le noyau d'AYURBASE est constitué par l'ensemble des programmes de création, maintenance et interrogation des différents fichiers documentaires, bibliographiques ou de données (voir figure).

Dans cette structure, le fichier "Matière médicale végétale", le "Thésaurus des recettes médicales" et la "Banque de données bibliographiques" composent une sous-base "plantes médicinales".

METHODES ET CONTENU

Les documents pris en compte sont de deux types. Il s'agit, d'une part, des documents anciens et modernes relatifs aux médecines traditionnelles de l'Inde, d'autre part de la littérature secondaire.

Le premier type de documents comprend les textes anciens : traités généraux de thérapeutique, traités spécialisés, répertoires de matière médicale, recueils de recettes, ainsi que les publications modernes de médecine traditionnelle édités en Inde.

Le second type de documents regroupe les enquêtes ethnomédicales, les ouvrages et les articles scientifiques.

Suivant leur intérêt, ces documents font l'objet de différents types de dépouillement: texte intégral, courts extraits ou fiches analytiques.

Toutefois, en raison du volume de la documentation existante, il a bien fallu faire des choix, tout en veillant à ce que les critères adoptés permettent néanmoins un développement ultérieur du projet. C'est ce qui a entraîné la décision de "couvrir" les divers types de sources et de documents accessibles, afin d'inventorier les problèmes particuliers posés par chacun d'eux: traités généraux de thérapeutiques ou manuels spécialisés, répertoires de matière médicale (*nighantu*) et recueils de recettes, rapports d'enquêtes ethnologiques, etc...

Il a aussi été décidé, au moins dans un premier temps, de limiter l'exploration à la médecine âyurvédique tout en recherchant les solutions techniques qui permettent l'ouverture du système aux autres traditions médicales de l'Inde (médecines Siddha et Yûnânî) et de l'Asie du Sud. S'agissant de la médecine traditionnelle la plus répandue en Inde, la médecine âyurvédique est aussi celle sur laquelle nous disposons de la documentation la plus étendue et des informations les plus sûres. Ce choix offre donc tous les avantages et toutes les garanties qui résultent de l'existence d'une longue tradition à la fois savante et pratique bien établie, qui utilise, parfois depuis des siècles, un grand nombre de remèdes d'efficacité constatée et constatable, et qui connaît dans quels cas et dans quelles conditions ces remèdes doivent être employés.

L'ETAT DES TRAVAUX

Les premiers travaux ont débuté dès le lancement du projet, en décembre 1987, sur la base de réflexions et de recommandations déjà anciennes. En effet, les orientations du projet découlent des orientations et des priorités de la recherche dans le domaine des médecines traditionnelles de l'Inde, telles qu'elles ont été définies au cours de différentes réunions internationales depuis 1976[1].

Au début, il avait surtout été question de réaliser une base de données bibliographiques (3). Par la suite, en raison des progrès de l'informatique, il a été possible d'envisager un projet plus ambitieux mettant à profit les avantages offerts par les micro-ordinateurs qui permettent de stocker, trier, comparer de grandes masses de données, d'opérer des sélections, d'effectuer des recherches croisées, d'établir des corrélations, etc...

L'étude préliminaire (méthodologie, faisabilité, etc...) a eu lieu en 1988. Un premier travail a consisté à définir les objectifs, les utilisateurs, le type de données, les scénarios d'utilisation, les moyens nécessaires pour la création et le fonctionnement de la base de données. Parallèlement, la documentation disponible au début du projet a été complétée au cours de missions en Inde. L'analyse des documents et la saisie des données ont commencé la même année.

Recherches documentaires, analyse et saisie d'informations se sont poursuivies en 1989 et 1990 en même temps que l'élaboration du logiciel du noyau.

LES ASPECTS TECHNIQUES

Jusqu'ici, la saisie des données et les premiers essais ont été faits sur du matériel informatique compatible IBM PC/XT et AT.

Dès 1988, il a été possible de procéder à des tests de logiciels disponibles sur le marché avec de petits fichiers réalisés dans ce but. Au vu des résultats, il est apparu nécessaire de concevoir des programmes plus appropriés aux objectifs. C'est pourquoi, à partir de septembre 1988, de petits programmes ont été spécialement élaborés pour faciliter la réalisation de fichiers ou permettre certains types d'interrogation des données, ce qui a permis de procéder à de nouveaux tests dans le courant du printemps 1989. Les résultats de ces essais et de ceux qui ont suivi, les difficultés rencontrées et l'expérience acquise en essayant de les surmonter ont conduit, en définitive, à des améliorations notables du projet initial.

LA SOUS-BASE "PLANTES MEDICINALES"

C'est pour la réalisation de cette sous-base qu'il a été possible de rassembler jusqu'ici le plus de matériaux. Ils concernent plus de 2500 espèces végétales dont plus de 600, appartenant à 120 familles, sont fréquemment utilisées par les praticiens de l'Ayurveda.

En outre, ont pu être réunies des informations sur la composition, le mode de préparation, les indications, le mode d'administration et la posologie de plusieurs milliers de recettes anciennes et modernes de la médecine âyurvédique.

---

1 Notamment à l'occasion des colloques suivants: Table Ronde du Centre National de la Recherche Scientifique sur l'Apport des médecines asiatiques à la médecine universelle, Strasbourg, 21-23 mai 1976 - *Journées d'Etudes sur la médecine indienne*, Strasbourg, 19-20 juin 1978 - Colloques internationaux sur Les médecines traditionnelles de l'Asie, Paris, 11-12 juin 1979, et Strasbourg, 8-10 septembre 1980 - International workshop on "Priorities in the study of indian medicine", Groningen, 23-27 octobre 1983.

Le travail qu'il a été prévu d'effectuer sur cette sous-base jusqu'à la fin de l'année 1990 et dans les premiers mois de 1991 devrait permettre, dans un premier temps, la réalisation d'un module d'essai et de démonstration ne couvrant que quelques domaines de l'application des plantes médicinales en médecine âyurvédique.

Les fichiers de plantes médicinales et de recettes se présenteront comme des répertoires fournissant pour chacune des plantes et des recettes étudiées les différentes utilisations attestées, et pour chaque affection les plantes et recettes prescrites, ainsi que des tables de concordances.

Une fois constituée, cette base de données sera un puissant outil d'aide à la recherche grâce à la masse documentaire disponible, à la rapidité d'accès à cette documentation et aux multiples applications prévues. Il sera possible, par exemple, d'établir des listes de plantes par auteur et par époque, des synonymies, de faire apparaître les concordances entre différentes recettes, de fournir des listes de succédanés, etc... Ce qui devrait permettre notamment de faciliter la sélection de plantes médicinales pour la recherche pharmacologique. En effet, plutôt que de procéder au screening de centaines de plantes pour une utilisation thérapeutique particulière, il est à la fois plus rapide et moins coûteux de tester une plante dont les usages traditionnels laissent supposer une action propre relativement spécifique.

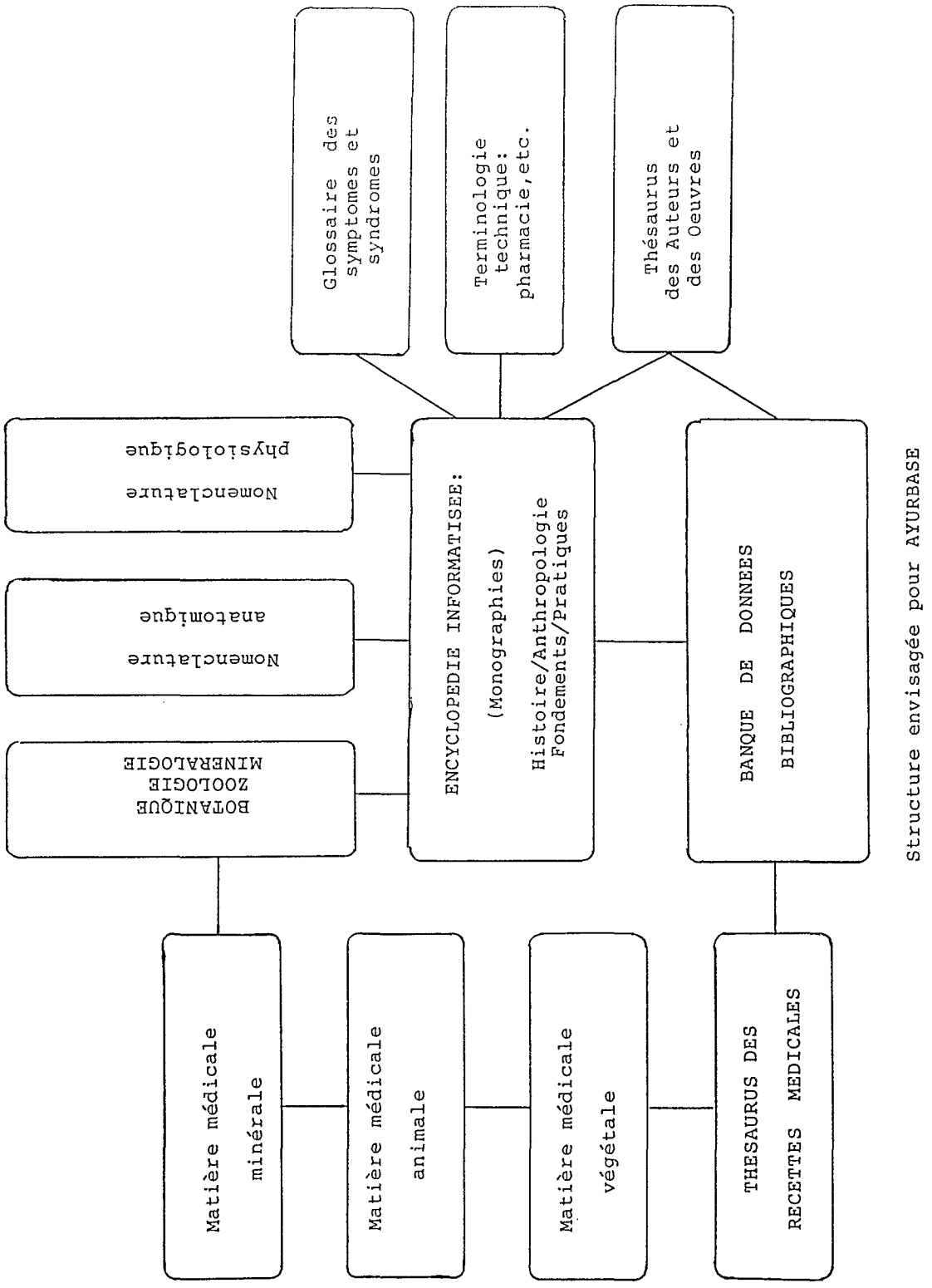
Par la suite, il sera possible de mettre à la disposition de la communauté scientifique internationale les logiciels, fichiers, thésaurus, et codifications mises au point pour AYURBASE, de façon à constituer un réseau de bases de données suivant des modalités qui restent à définir, en liaison avec les partenaires intéressés par le projet. Un dossier offrant plus de détails sur ce projet sera publié par la Société des Etudes Ayurvédiques.

References

(1) DHAWAN B.N., (1989) *"Strategies for scientific evaluation of indian medicinal plants"*, Research and Development of Indigenous Drugs, New Delhi, Institute of History of Medicine and Medical Research, pp. 15-20

(2) MAZARS G., (1989) *"Les plantes médicinales de l'Inde, de la tradition au laboratoire"*, *Mémoires de l'Académie de Lyon*, tome XLIII, pp. 105-107.

(3) MAZARS G., (1984) *"On the need for bibliographies in the study of indian medicine"*, Proceedings of the International workshop on Priorities in the study of indian medicine, Groningen, Rijksuniversiteit te Groningen, pp. 21-29.


Glossaire des symptomes et syndromes
Terminologie technique: pharmacie,etc.
Thésaurus des Auteurs et des Oeuvres
Nomenclature physiologique
Nomenclature anatomique
BOTANIQUE ZOOLOGIE MINERALOGIE
ENCYCLOPEDIE INFORMATISEE: (Monographies) Histoire/Anthropologie Fondements/Pratiques
BANQUE DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES
Structure envisagée pour AYURBASE
Matière médicale minérale
Matière médicale animale
Matière médicale végétale
THESAURUS DES RECETTES MEDICALES

PHARMEL: BANQUE DE DONNEES DE MEDECINE TRADITIONNELLE ET DE PHARMACOPEE

WAECHTER P.[1], LEJOLY J.[2]

1. Agence de Coopération Culturelle et Technique, 13, quai André Citroën, 75015 PARIS (France)
2. Laboratoire de Botanique systématique et de Phytosociologie, CP 169, Université Libre de Bruxelles, 28, avenue P. Héger, 1050 BRUXELLES (Belgium)

ABSTRACT

The traditional medicine and pharmacopoeia data bank (PHARMEL) was founded in 1986 with the assistance of the Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT).

The objective of PHARMEL is to i) collect data on ethnobotanical expeditions organised by ACCT to make a synthesis, ii) to promote a network of local data banks able to exchange data and thus extend the total volume of information.

PHARMEL currently proposes a standard methodology for the collection of data in enquiries, with a precise coding system for the definition of the vegetable material to be used as a basis for the pharmaceutical preparation, the modes of preparation and administration of the medicine and the therapeutical indications. A 124-page brochure was published in 1989 to present the codification system and models of "questionnaires for enquiry".

A software program has been written to enter data and thus store the information collected according to the above mentioned method. It is supplemented by a cross-reference system to refer to the names of the various medicinal species, their synonyms and the corresponding families. The program is very user-friendly and the indexes corresponding to the numerous items are updated automatically

INTRODUCTION

La banque de données dénommée PHARMEL a été mise en place en 1986 avec l'aide de l'Agence de Coopération Culturelle et Technique (ACCT) et a pour objet d'aider à recenser le patrimoine des plantes médicinales et des thérapies traditionnelles et de l'étudier scientifiquement. Ces acquis pourront être introduits sous une forme nouvelle dans la médecine moderne afin de mieux répondre aux besoins locaux prioritaires de santé.

La constitution de cette banque de données a été confiée par l'ACCT au Laboratoire de Botanique systématique et de Phytosociologie de l'Université Libre de Bruxelles. Un groupe d'experts a été constitué (E. ADJANOHOUN, G. CUSSET, ISSA LO, A. KEITA, M. LE BRAS, J. LEJOLY et P. WAECHTER) pour définir l'orientation de la banque, élaborer les fiches de saisie de l'information, établir la codification, etc... Les réalisations actuelles de PHARMEL concernent la publication d'une notice pour la récolte et l'entrée des données, la mise au point du logiciel de saisie des données et le stockage de données.

1. SYSTEME DE CODIFICATION

PHARMEL propose une méthodologie standard pour la collecte complète et homogène d'informations qui concernent l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales; un livret de 124 p. a été publié pour présenter ce système de codification (1).

Les diverses rubriques codifiées sont au nombre de 54 et ont été rassemblées en trois groupes correspondant chacun à une fiche de saisie :

- la fiche enquête qui concerne les données récoltées au moment d'une enquête ou qui résultent directement de celle-ci;
- la fiche nomenclaturale qui traite de la mise au point des noms latins de plantes admis dans les travaux récents, de leurs synonymes, du système de référence pour désigner les familles et de l'extension géographique des espèces;
- la fiche bibliographique qui permet l'encodage des données définissant, pour chaque plante médicinale, les références des publications et les aspects qui y sont traités.

Le système de codification permet d'utiliser les données accumulées dans les publications ethnobotaniques mais un deuxième rôle apparaît qui est d'améliorer la récolte des données dans les enquêtes futures en attirant l'attention sur les aspects quantitatifs des modes de préparation et d'administration (posologie) qui restent souvent très vagues dans beaucoup de recettes récoltées jusqu'à présent.

2. LOGICIEL DE SAISIE DES DONNEES

Le logiciel proposé a été élaboré pour faciliter la mise en mémoire des données récoltées selon la méthodologie standard décrite ci-dessus; il est convivial et permet la mise à jour automatique des index correspondant aux nombreuses rubriques envisagées. Il fonctionne sur IBM PC ou sur du matériel compatible muni d'un disque dur d'au moins 20 Mo de capacité. En plus de la saisie, le logiciel prévoit la correction des fiches, le transfert des fichiers, la recherche d'une information et l'examen des fiches à l'écran.

Le logiciel de saisie PHARMEL peut être obtenu sur demande adressée auprès de l'ACCT; il est livré avec une notice explicative (2) et est destiné à faciliter la tâche des nombreuses équipes confrontées avec le traitement de données ethnobotaniques. La diffusion de ce logiciel vise à favoriser la constitution de banques locales, indépendantes entre elles, mais pouvant néanmoins échanger leurs données car elles utiliseront les mêmes systèmes de codification des données et le même logiciel de saisie.
Ainsi un véritable réseau pourra être mis en place où les divers partenaires pourront conjuguer leurs efforts en vue d'accroître le plus vite possible le volume global des données gérées.

3. LES INFORMATIONS STOCKEES DANS LA BANQUE

Actuellement, les informations stockées dans la banque concernent uniquement les enquêtes ethnobotaniques organisées par l'ACCT depuis 1978 dans les 11 pays suivants: Bénin, Comores, Congo, Dominique, Gabon, Mali, Maurice, Niger, R.C.A., Seychelles et Togo (3).
Au total, 5000 recettes ont été introduites, faisant intervenir 1124 espèces de plantes différentes en citant pour chacune d'elles le pays, l'organe utilisé de la plante et la maladie soignée ou l'effet physiologique obtenu.

Le volume des données gérées est encore relativement faible au vu des centaines de publications contenant des recettes de phytothérapie et non encore informatisées jusqu'à présent. Néanmoins, des informations intéressantes quoique partielles peuvent déjà être fournies en interrogeant la banque; elles

concernent surtout les convergences d'emploi thérapeutique. Ainsi *Senna occidentalis* (syn.: *Cassia occidentalis*) est utilisé pour soigner les ictères dans les 5 pays suivants: Niger (1 recette), Bénin (9), Togo (1), Congo (2), Comores (2), soit au total 15 recettes. L'interrogation de PHARMEL permet aussi, dès à présent, d'obtenir l'inventaire des plantes pouvant être utilisées pour traiter une maladie ou symptôme déterminé.

CONCLUSION

Ainsi conçu, le système PHARMEL n'a d'autre ambition que de répondre aux objectifs de l'ACCT: (i) mettre à la disposition de ses membres des outils et moyens complémentaires de travail, (ii) promouvoir la circulation la plus large possible de l'information scientifique entre ses membres, (iii) favoriser l'effet multiplicateur des efforts déployés en développant un réseau coopératif de banques de données.

Références

(1) G., ISSA LO, KEITA A., LEBRAS M., LEJOLY J., WAECHTER P., (1989) *Banque de données de médecine traditionnelle et pharmacopée (PHARMEL), Notice pour la récolte et l'entrée des données,* ACCT, Paris, pp. 1-124.
(2) ADJANOHOUN E., CUSSET G., LEJOLY J., RICHEL T., WAECHTER P. (en préparation), PHARMEL. *Notice d'emploi du logiciel de saisie des données,* ACCT, Paris.
(3) LEJOLY J., (1988) *Liste de 1124 espèces médicinales utilisées dans 11 pays avec indication de la maladie soignée et du nombre de recettes par pays,* (Projet PHARMEL, ACCT), pp. 1-122, Labo. Bot. Syst. et Phytosoc., Univ. Libre Bruxelles.

ETHNOPHARMACOLOGIE ET DIFFICULTES DE TERRAIN

CABALION P.

Unité Substances Naturelles d'Intérêt Biologique, Dept. Santé, ORSTOM, 213, rue Lafayette, 75010 - PARIS (France)

L'objectif de l'ethnopharmacologie est de mieux connaître les remèdes médicinaux traditionnels pour tenter de s'en servir dans le but d'améliorer la santé.

Cette science étudie donc les médecines traditionnelles qui utilisent la nature telle qu'elle est perçue localement pour soigner des maladies dont la définition locale diffère de celles de la nosologie moderne, selon des traitements dont la mise en oeuvre comporte souvent un remède d'origine végétale, animale ou minérale.

La grille d'analyse que nous utilisons a une vocation universelle. En effet, la médecine moderne a pour vocation de soigner toutes les maladies de tous les hommes, la pharmacie conçoit et prépare des médicaments identiques pour tous les malades souffrant du même syndrome et la systématique a pour objet de comprendre et de nommer la diversité des espèces vivantes de l'ensemble du monde.

L'ethnopharmacologie est donc au coeur d'un système de traduction de données cohérentes et signifiantes seulement dans un espace limité, celui du groupe ethnique qui tient ce schéma pour vrai et efficient, pour leur trouver des explications de portée universelle.

Les difficultés, mais aussi les richesses que l'on peut tirer de cette dualité, se présentent à tous les interfaces entre les sciences qui visent à comprendre et décrire le fonctionnement du système vu de l'intérieur (ethnomédecine, ethnopharmacologie, ethnobiologie) et celles qui veulent en déduire des généralités (les mêmes, sans le préfixe). Ces difficultés sont celles de chacune des sciences (bonnes pratiques à respecter) et de plus celles que génère la confrontation des points de vue, des habitudes, des méthodes et des techniques. L'ethnopharmacologie est donc une science composée pour analyser des situations complexes.

Le schéma ci-dessous résume le point de vue de l'auteur sur cette question. Un article doit être publié prochainement pour donner plus de précisions.

SCIENCES ETUDIANT DES OBJETS COHERENTS LOCALEMENT :

(1) ETHNOBIOLOGIE
Conception locale de la nature
Ethnobotanique
Ethnozoologie

(2) ETHNOMEDECINE
Conception locale de la maladie et du corps
Ethnologie
Anthropologie

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

(3) ETHNOPHARMACOLOGIE
Conception locale du médicament et de son activité

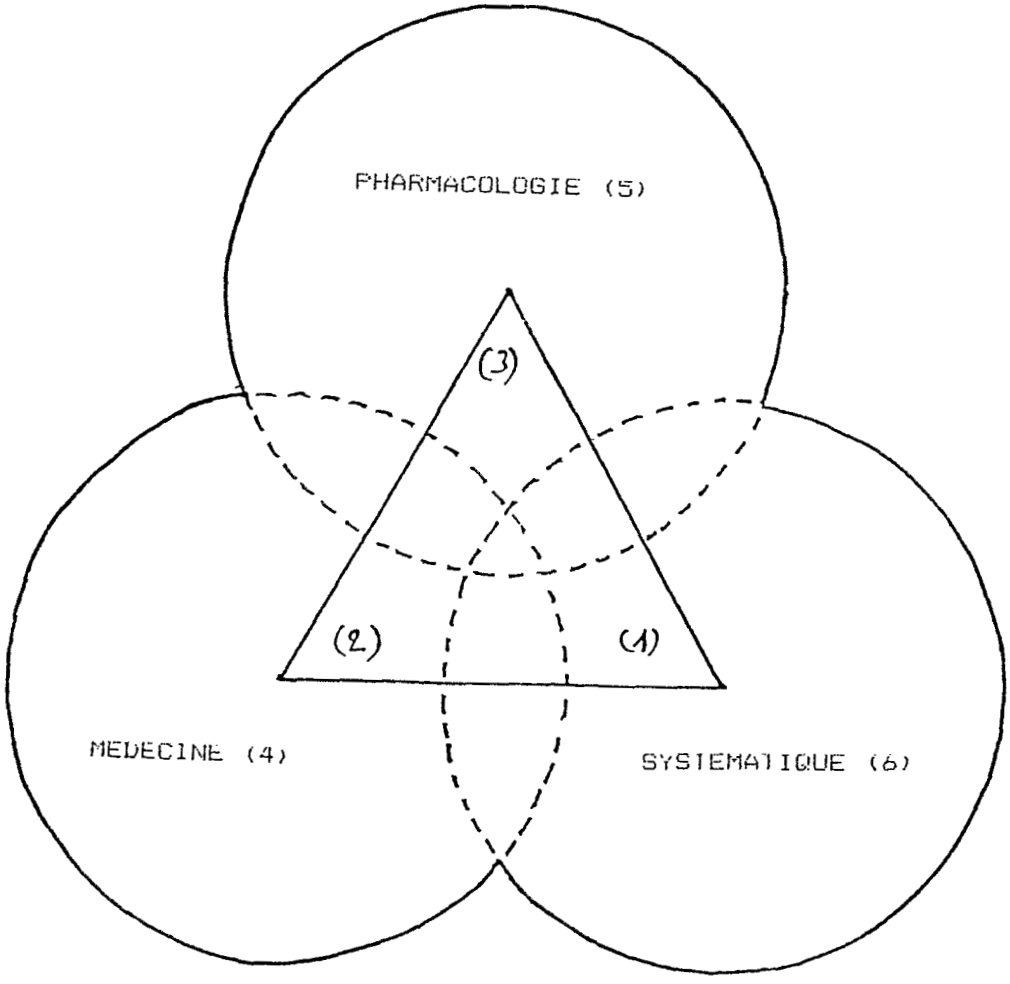
SCIENCES A VOCATION UNIVERSELLE:

(4) SYSTEMATIQUE
Classification de tous les organismes vivants, végétaux ou animaux

(5) MEDECINE
Symptomatologie et thérapeutique généralisables à tous les humains

(6) PHARMACOLOGIE
Conception "moderne" du médicament

Localisation des difficultés:
- le long des pointillés, entre sciences à vocation universelle,
- au contact entre les cercles et le triangle, entre sciences étudiant des systèmes à cohérence géographiquement limitée et sciences universalistes.



SCHEMA

ESPECES DE LA FLORE CANARIENNE EMPLOYEES COMME FEBRIFUGES, ANALGESIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES.

DARIAS V.[1,2], BRAVO L. [1], HERNANDEZ M.[1], GONZALEZ-LUIS R.M.[1], SANCHEZ-MATEO C.C.[1], LOPEZ-GARCIA R.E. [1]

1. Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna. TENERIFE (España).
2. Adresse pour correspondance

Parmi les 50 espèces employées en médecine populaire aux Iles Canaries contre la fièvre (20 espèces), la douleur (15 espèces) et l'inflammation (15 espèces), nous présentons ci-dessous les principales.

ESPECES FEBRIFUGES

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
**Aeonium canariense* L. (Crassulaceae)	*Oreja abad*	Jus de feuilles	Dermopathie
Dittrichia viscosa (L.) Greuter (Asteraceae)	*Altabaca*	Sommité fleurie	Vermifuge
**Forsskaolea angustifolia* Retz. (Urticaceae)	*Ratonera*	Sommité fleurie	Diurétique
**Laurus azorica* Seub. (Lauraceae)	*Loro*	Feuille Tige	Dermopathie Carminatif
**Neochamaelea pulverulenta* Vent. (Cneoraceae)	*Lena buena*	Fruit	Hypoglycémiant
Psoralea bituminosa L. (Fabaceae)	*Tedera*	Feuille	
**Salix canariensis* Chr. Sm. (Salicaceae)	*Sauce*	Ecorce	Anti-inflammatoire

ESPECES ANALGESIQUES

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
Agave americana L. (Agavaceae)	*Pitera*	Feuille	Anti-inflammatoire
Arundo donax L. (Poaceae)	*Canaveral*	Rhizome	Diurétique
Calendula arvensis L. (Asteraceae)	*Alpodadera*	Fleur	Spasmolytique Dermopathie
Dianthus caryophyllus L. (Caryophyllaceae)	*Clavel*	Fleur Feuille	Tranquillisant Cardiotonique

**Maytenus canariensis* Loes. (Celastraceae)	*Peralillo*	Jus de fruit Feuille	Dermopathie Anti-inflammatoire
**Monanthes laxiflora* DC. (Crassulaceae)	*Puntera*	Jus de feuilles Sommité	
Sida rhombifolia L. (Malvaceae)	*Té canario*	Feuille	Carminatif
**Sideritis canariensis* L. (Lamiaceae)	*Chajora*	Sommité fleurie	Astringent

ESPECES ANTI-INFLAMMATOIRES

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
**Aeonium lindleyi* Webb. (Crassulaceae)	*Gomereta*	Jus de feuilles	Vulnéraire
**Lobularia intermedia* Webb. (Brassicaceae)	*Mastuerzo marino*	Jus de fruit Feuille	Dermopathie
Reseda luteola L. (Resedaceae)	*Gualda*	Sommité	Colorant
Sedum rubens L. (Crassulaceae)	*Jabonera*	Feuille Tige	
Solanum nigrum L. (Solanaceae)	*Tomatillo*	Feuille	Tranquillisant
**Tamus edulis* Lowe (Dioscoreaceae)	*Norsa*	Racine	Dermopathie
Umbilicus horizontalis DC. (Crassulaceae)	*Sombrerillo*	Feuille	

* Espèces endémiques

Parmi les espèces botaniques connues pour leurs propriétés fébrifuges, nous pouvons citer *Neochamaelea pulverulenta* Vent. ou *Lena buena* (nom vulgaire), très fréquente dans les enterrements des anciens habitants des Iles Canaries (Guanches), et très riche en substances chromoniques antibactériennes et cytostatiques (1).

Parmi les principales espèces antalgiques, nous devons présenter *Sideritis canariensis* L. ou *Chajora*, pour ses propriétés anti-rhumatismales et cytotoxiques (2), et *Maytenus canariensis* Loes. ou *Peralillo*, qui contient des nor-triterpènes très cytotoxiques (3).

Parmi les anti-inflammatoires, nous citons 2 espèces endémiques: le *Tamus edulis* Lowe (*Norsa*) et *Aeonium lindleyi* Webb. (*Gomereta*). C'est de ce dernier que l'on obtient la lindleyine, un glucoside très utile et très connu comme anti-inflammatoire (4).

Références

(1) GONZALEZ A., DARIAS V., ESTEVEZ E., VIVAS J.M., (1983) *"Chemiotherapic study of chromones from Spanish Cneoraceae"*, Planta Medica 47: 56.

(2) DARIAS V., BRAVO L., RABANAL R., SANCHEZ-MATEO C.C., MARTIN-HERRERA, (1990) *"Cytostatic and Antibacterial Activity of some Compounds isolated from Several Lamiaceae Species from the Canary Islands"*, Planta Medica 56: 70.

(3) GONZALEZ A., DARIAS V., BOADA J., ALONSO G., (1977) *"Contribution to the study of the Cytostatic Activity of Iguesterin and other related compounds"*, *Planta Medica* 32: 282.
(4) DARIAS V., GONZALEZ A., BOADA J., FERIA M., MARTORELL F., (1978) *"Pharmacological study of Lindleyine"*, II Farmaco, 33: 462.

ESPECES LAXATIVES ET PURGATIVES DE LA FLORE CANARIENNE

DARIAS V.[1,2], BRAVO L.[1], RABANAL R.[1], ABDALLAH S.[1], SANCHEZ-MATEO C.C.[1], CRUZ-CARRILLO J.J.[1]

1. Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna. TENERIFE (Spain)
2. Adresse pour correspondance

Nous présentons ci-dessous une liste de 33 espèces de la Flore des Iles Canaries employées par les sociétés insulaires comme laxatives ou purgatives.

Par ordre alphabétique, nous présentons le nom populaire, la partie employée, et divers usages populaires de chaque espèce.

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
Aloë barbadensis Mill. (Liliaceae)	*Acibar*	Jus de feuilles	Pneumopathie
**Anagyris latifolia* Brouss. ex Willd. (Fabaceae)	*Oro de risco*	Sommité fleurie	Emétique
**Avena canariensis* Baum, Rajh et Samps. (Poaceae)	*Avena selvaje*	Graine	Diurétique
**Bryonia verrucosa* Dryand. in Ait. (Cucurbitaceae)	*Venenillo*	Fruit	Emétique
**Carlina canariensis* Pit. (Asteraceae)	*Cardo de Cristo*	Feuille	Spasmolytique
Chenopodium album L. (Chenopodiaceae)	*Cenizo*	Sommité	Nutrition
Citrullus colocynthis Schrad. (Cucurbitaceae)	*Coloquintida*	Fruit	Vermifuge
Colocasia esculenta L. (Araceae)	*Ñame*	Feuille Rhizome	Nutrition
Convolvulus althaeoides L. (Convolvulaceae)	*Correhuela*	Sommité	Vulnéraire
Convolvulus arvensis L. (Convolvulaceae)	*Garrotilla*	Sommité	Cholagogue
Cuscuta approximata Bab. (Convolvulaceae)	*Hebra de retama*	Sommité	Carminatif Hépatoprotecteur
**Euphorbia canariensis* L. (Euphorbiaceae)	*Cardon*	Latex	Révulsif
Hedera helix L. (Araliaceae)	*Hiedra*	Sommité	Vulnéraire

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
Lathyrus sativus L. (Fabaceae)	*Chicharo*	Fruit	Apéritif
**Launaea arborescens* Batt. (Asteraceae)	*Aulaga*	Fleur	Hépatoprotecteur
Malva parviflora L (Malvaceae)	*Malva*	Sommité	Emollient Antitussif
Mercurialis annua L. (Euphorbiaceae)	*Ortiguilla mansa*	Sommité	Pneumopathie
Mirabilis jalapa L. (Nyctaginaceae)	*Don-Diego-de-noche*	Racine	Ornemental
Opuntia ficus-barbarica A. Berger (Cactaceae)	*Tunera*	Feuille	Anti-inflammatoire
Patellifolia patelleris Moq. (Chenopodiaceae)	*Tebete* *Cagalerona*	Sommité	Carminatif
Periploca laevigata Ait. (Asclepiadaceae)	*Cornical*	Racine	
**Plocama pendula* Ait. (Rubiaceae)	*Balo*	Sommité fleurie	
**Rhamnus crenulata* Ait. (Rhamnaceae)	*Espino negro* *Lena negra*	Fruit	Colorant
Rumex obtusifolius L. (Polygonaceae)	*Alabaza*	Feuille Racine	Vulnéraire Nutrition
**Sambucus palmensis* Link (Caprifoliaceae)	*Sauco*	Fleur	Vulnéraire Diurétique
**Scrophularia smithii* Hornem. (Scrophulariaceae)	*Hierba barrera* *Hierba fistulera*	Sommité	Fistule
Selaginella denticulata L. (Selaginellaceae)	*Treintanudos*	Sommité	Hypoglycémie Vermifuge
**Smilax canariensis* Willd. (Liliaceae)	*Norza*	Sommité	Hypoglycémie Antiseptique urinaire
Tamarindus indica L. (Fabaceae)	*Tamarindo*	Fruit	Cholagogue
Trigonella stellata Forssk. (Fabaceae)	*Trebol aloroso* *Girdana*	Graine	Tranquillisant
**Viburnum rigidum* Vent. (Caprifoliaceae)	*Follao*	Feuille	Fébrifuge
**Withania aristata* Ait. (Solanaceae)	*Orobal*	Fruit	Diurétique
Zea mays L. (Poaceae)	*Grena de millo*	Stigmate	Diurétique Hallucinogène

* Espèces endémiques

Parmi les espèces endémiques nous pourrions citer, en plus d'autres espèces connues, *Periploca laevigata* Ait. (*Cornical*), *Plocama pendula* Ait. (*Balo*) ou *Scrophularia smithii* Hornem. (*Fistulera*).

Il faut aussi mentionner l'usage dangereux, mais rare, de purgatifs potentiels drastiques comme *Bryonia verrucosa* Dryand. in Ait. (*Venenillo*), *Anagyris latifolia* Brouss. ex Willd. (*Oro de risco*), *Hedera helix* L. (*Hiedra*) ou *Euphorbia canariensis* L. (*Cardon*), espèce pour laquelle les Iles Canaries ont été citées, pour la première fois, dans l'Histoire Naturelle de Pline.

Certaines des espèces recueillies sont inconnues du point de vue phytochimique ou pharmacologique comme *Smilax canariensis* Willd. (*Norza*), *Patellifolia patellaris* Moq. (*Cagalerona*), *Cuscuta approximata* Bab. (*Hebra de retama*) ou *Avena canariensis* Baum, Rajh et Samps. (*Avena salvaje*).

Références

(l) DARIAS V., BRAVO L., BARQUIN E., MARTIN HERRERA D., FRAILE C., (1986) *J. Ethnopharmacol.* 15: 169-193.
(2) DARIAS V., BRAVO L., RABANAL R., SANCHEZ-MATEO C.C., GONZALEZ-LUIS R.M., HERNANDEZ-PEREZ A.M., (1989) *J. Ethnopharmacol.* 25: 77-92.

ESPECES DE LA FLORE DES ILES CANARIES EMPLOYEES DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES

DARIAS V. [1,2], BRAVO L.[1], RABANAL R.[1], ABDALLAH S.[1], MARTIN-CONDE J.A.[1], HERNANDEZ-PEREZ M.[1]

1. Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna. TENERIFE (Spain)
2. Adresse pour correspondance

Résultat d'une importante recherche ethnopharmacologique des Iles Canaries réalisée par notre département, nous présentons une liste de 22 espèces de plantes employées en médecine populaire dans les infections hépatiques.

Les espèces recueillies sont bien distribuées géographiquement et présentent un important rôle thérapeutique.

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
Acacia cyclops A. Cunn. (Mimosaceae)	*Acacia majorera* *Mimosa*	Feuille Fleur	Astringent
Ageratina adenophora (Spreng.) King & Robins. (Asteraceae)	*Eupatorio*	Houppe	
Agrimonia eupatoria L. (Rosaceae)	*Agrimonia*	Feuille	Astringent
Amaranthus caudatus L. (Amaranthaceae)	*Moco de pavo*	Sommité	Diurétique
**Artemisia thuscula* Cav. (Asteraceae)	*Incienso*	Sommité fleurie	Diurétique
Capsicum annuum L. (Solanaceae)	*Pimiento*	Fruit	Eupeptique
Centaurea melitensis L. (Asteraceae)	*Abrepunos*	Fleur	Carminatif
Convolvulus arvensis L. (Convolvulaceae)	*Correhuela*	Sommité	Hypoglycémiant
Cuscuta approximata Bab. (Convolvulaceae)	*Hebra curativa* *Hebra de retama*	Sommité	Laxatif Carminatif
Cuscuta planiflora Ten. (Convolvulaceae)	*Rabia*	Sommité	Laxatif

Nom scientifique	Nom populaire	Partie employée	Usages divers
Fragaria vesca L. (Rosaceae)	*Fresa*	Sommité	Diurétique
	Morangana	Fruit	Nutrition
Fumaria officinalis L. (Fumariaceae)	*Pampina*	Sommité	Hypoglycémiant Diurétique
Heliotropium ramosissimum Lehm. (Boragaceae)	*Camella*	Sommité	Diurétique
**Ixanthus viscosus* Sm. (Gentianaceae)	*Reina del monte*	Racine	Apéritif
**Launaea arborescens* Batt. (Asteraceae)	*Aulaga*	Fleur	Laxatif
Marrubium vulgare L. (Lamiaceae)	*Marrubio*	Sommité fleurie	Expectorant
Opuntia ficus-barbarica A. Berger (Cactaceae)	*Tunera*	Fruit	Astringent
Silybum marianum L. (Asteraceae)	*Cardo de burro*	Sommité	Diurétique
Tamarindus indica L. (Fabaceae)	*Tamarindo*	Fruit	Colorant
Tamarix canariensis Willd. (Tamaricaceae)	*Tarajal*	Feuille	Hypoglycémiant
**Teline microphylla* (DC.) Gibbs & Dinggw. (Fabaceae)	*Retama amarilla*	Racine	Pneumopathie
Xanthium spinosum L. (Asteraceae)	*Cachurera*	Sommité fleurie	Diurétique
	Cardillo		Astringent

*Espèces endémiques

25% des espèces considérées sont des endémiques de la Flore Macaronésique. A ce pourcentage nous devrions ajouter quelques espèces employées seulement au niveau canarien comme hépatoprotectrices comme par exemple *Amaranthus caudatus* L. (*hoco de pavo*).

Certaines des espèces citées sont inconnues du point de vue phytochimique comme *Cuscuta planiflora* Ten. (*Rabia*) ou *Heliotropium ramosissimum* Lehm. (*Hierba camella*), ou pharmacologique comme *Ixanthus viscosus* Sm. (*Reina del monte*) pour lequel nous avons découvert deux nouvelles xanthones. D'autres espèces sont inconnues en pharmacognosie comme *Teline microphylla* (DC.) Gibbs et Dinggw. (*Retama amarilla*) ou *Launaea arborescens* Batt. (*Aulaga*).

Références

(1) DARIAS V., SAN ROMAN L., BARQUIN E., GOMEZ M.A., GARCIA M.C., ESTEVEZ E., (1980) *Planta Med.* 38: 258.
(2) DARIAS V., BRAVO L., RABANAL R., SANCHEZ-MATEO C., GONZALEZ-LUIS R.M., HERNANDEZ-PEREZ A.M., (1989) J. *Ethnopharmacol.* 25: 77.

ETHNOBOTANICAL INVESTIGATION IN ANDALUCIA (SPAIN)

GONZALEZ-TEJERO M.R., MOLERO MESA J. , CASARES PORCEL M., PEREZ RAYA F.

Departamento de Biologia Vegetal Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 GRANADA, (Spain)

With the state subsidy (Ministerio de Educacion y Ciencia, PB85-0426 and PB870874), it was possible to carry out two projects which have allowed to the field work on a great part of the Granada's province (Southern Spain), and nowadays in Jaen. It was the beginning of a more ambitious plan that will allow to pick up information about traditional uses of plants which still exist in Andalucia.

The methodology proposed (1, 2) is similar to that traditionally followed by several authors (3, 4). The information about the plants, popular names, medical uses and ways of utilization was picked up by means of many talks and interviews with the people, particularly with those estimated to have a valuable knowledge of the medicinal properties of the plants (old men, shepherds, forest guards, healers, etc). It is interesting to emphasize that the question papers ("encuestas"), done at the schools of the villages have been used as a way to close to the families with a bigger knowledge than others about how to use vegetables.

We have got the following results at 47 villages, during the last four years: we have collected 250 taxa; all of them are perfectly identified under a botanical and ecological point of view, as well as their popular uses. Most of the species belong to the Lamiaceae family (17.5 %).

In accordance with the use that the people have given, we have separate among human use (external, 35.52% and internal, 62.5%), veterinary (2.6%), and magic use (1.36%). The last two uses have a short rate as a result of a substantial lost of the ethnobotanical knowledge in the area.

We have considered twelve groups of diseases and we saw that 250 taxa have got 550 uses included in these groups; we took all specific applications of all the uses distributed in accordance with the following :

- Diseases of the skin and mucous membrane (23.11%);
- Digestive system (20.1%);
- Respiratory system (13.57%);
- Genito-urinary system (10.4%);
- Circulatory system (8.7%);
- Mouth's diseases (4.89%);
- Nervous system (4.4%) ;
- Metabolic disorders (4.16%);
- Antirrheumatics (3.5%);
- Analgesics (3.3%);
- Infectious diseases (2.81%);
- Febrifuges (1,34 %).

We showed in the study, the use of species unpublished in the phytotherapeutic litterature. We wished to emphasize those who belong to reduced places as :

Artemisia granatensis Boiss., *Arenaria tetraquetra* L. subsp. *imbricata* (Lag. ex Rodr..) Font Quer ex Lainz *Centaurea granatensis* Boiss., *Digitalis purpurea* L. var. *nevadensis* (Kunze) Amo,

Draba hispanica Boiss. var. *brevistyla* Pau, *Plantago media* L. var. *nevadensis* Willk., *Pterocephalus spathulatus* (Lag.) Coulter, *Senecio pyrenaicus* Loefl. subsp. *granatensis* (Boiss. ex DC.) Rivas Martinez, *Sideritis funkiana* Willk., *Sideritis funkiana* Willk. subsp. *talaverana* Socorro, Cano & Espinar, *Sideritis glacialis* Boiss., *Sideritis granatensis* (Pau) Font Quer, *Thymelaea tartonraira* (L.) Boiss. subsp. *angustifolia* Rivas Goday & Borja, *Thymus baeticus* Boiss. ex Lacaita, *Thymus granatensis* Boiss., *Thymus longiflorus* Boiss., *Thymus orospedanus* H. del Villar and *Thymus serpylloides* Bory.

References

(1) MOLERO-MESA J., GONZALEZ-TEJERO M.R., CASARES M., (1986) Proc. *"VI Jornadas de Plantas Medicinales, Aromaticas y Condimentarias"*, Leon, Spain.
(2) GONZALEZ-TEJERO M.R., (1989) *Unpublished Thesis*. Universidad de Granada, Spain.
(3) TAMMARO F., PIETROCOLA L., (1975) *Rivista Abruzzese,* suppl. al n° 3 .
(4) VILLAR L., (1984) *Act. Biol. Mont.* (IV), 467-472.

ETHNOBOTANICAL RESEARCH IN THE ABRUZZO AND LATIUM (CENTRAL ITALY)

GUARRERA P.[1], TAMMARO F.[2]

1. Plant sc. dept., Sect. Pharmaceutical Botany, University La Sapienza, ROMA (Italy)
2. Environmemtal Sc. Dept. Sect., Systematic Botany, University L'AQUILLA (Italy)

A research carried out for nearly twenty years has revealed that in several districts of Abruzzo and Latium, mostly in the mountainous areas, there is still living phytotherapic and phytocosmetic practice. It is also used in veterinary medicine, in the minor nourishment and in the religious and magic fields. The plants used are mostly spontaneous or cultivated for a long time and they are used in many ways (1,2,3). Over 300 plants either in Latium or in the Abruzzo are used.

Some of the main aspects of ethnobotany in these districts are illustrated in this paper.

- Treatment of human diseases (circulatory, digestive, cutaneous, etc..): Many uses are the same as used in other Italian (4) and European areas (5), but, in several treatments, plants and uses are strictly local. Some examples are the following ; for renal diseases, some plants such as *Centaurea solstitialis* (Asteraceae) and *Fraxinus excelsior* (Oleaceae) are just used for expelling vesical calculi; *Teucrium chamaedrys* (Lamiaceae) for the prostatic inflammation; *Celtis australis* (Ulmaceae) and *Malva sp.* (Malvaceae) for treating back pains (6) as well as several plants, whose use is known in other areas, such as maize, couch grass, wall pellitory, etc..(4,7,8).

- For malarial fevers, the shepherds used to apply a poultice of crushed garlic and saffron on the wrists and the armpits. In Abruzzo, they also used to drink some infusions of young branches of *Tamarix africana* (Tamaricaceae) (6).

- For burns an oinment prepared with *Sambucus nigra* (Caprifoliaceae) and bees wax was used in Abruzzo and Latium (6,9).

As an antiodontalgic *Pistacia terebinthus* (Anacardiaceae) is used as decoction of leaves for mouth-washes and similarly *Silene italica* (Caryophyllaceae) as a suffumigation of seeds (only in Latium) (9).
Other uses: *Rosa canina* (Rosaceae) in infusion of fruits for helping deliveries; *Leopoldia comosa* (Liliaceae) (syn. *Muscari comosum* Miller) in application of bulbs for the mastitis; roots of *Plumbago europaea* (Plumbaginaceae) in oil ointment for treating scabies (6); *Fraxinus ornus* (Oleaceae) in decoction of leaves as antiarthritic and antigout (6,10); *Cirsium arvense* (Asteraceae) in squeezing as haemostatic (Adriatic areas of the Abruzzo and Marche) (3,6,10).

VETERINARY MEDICINE

There are a great deal of veterinary uses. We report the following :

Kicxia elatine (Scrophulariaceae) (syn. *Linaria elatine* (L.) Miller) or *Verbascum* sp.pl. (Scrophulariaceae) - basal leaves - in decoction for washing the wounds of donkeys (in Abruzzo) (6); *Scrophularia canina* (Scrophulariaceae) in decoction for washing or application of ash in case of

pack-saddle wounds (6,9); *Rubia peregrina* (Rubiaceae) in large supply for helping cows and horses in the expulsion of the placenta (9); *Heracleum sphondylium* (Apiaceae) as a galactophorous (6) and *Salix alba* (Salicaceae) for restoring bovine and ovine rumination (9).

MINOR NOURISHMENT

Many plants are used in the minor nourishment (6,11) as salads *Reichardia picroides* (Asteraceae), *Taraxacum officinale* (Asteraceae), *Carlina acaulis* (Asteraceae), *Papaver rhoeas* (Papaveraveae), *Tordylium apulum* (Apiaceae), etc...; as boiled vegetables *Chenopodium bonus-henricus* (Chenopodiaceae), *Borago officinalis* (Boragaceae), *Tamus communis* (Dioscoreaceae), *Raphanus raphanistrum* (Brassicaceae) (12, 13) etc, or as fried vegetables *Clematis vitalba* (Ranunculaceae), *Humulus lupulus* L. (Cannabinaceae), *Urtica dioica* L (Urticaceae) (6, 12, 13) . The usage of *Centaurea solstitialis* (Asteraceae) basal leaves as a boiled vegetable - is only typical in the upper Maremma of Latium(9).

DYEING PLANTS

Such plants were used in the past for dyeing wool and its by products. Among the best - known *Isatis tinctoria* (Brassicaceae) - flowers - for dyeing material yellow; *Fraxinus ornus* (Oleaceae) (leaves) for dyeing material dark - green; *Alnus glutinosa* (Betulaceae) - bark - for dyeing hats black (6); *Linaria vulgaris* (Scrophulariaceae) - flowers - for dyeing cotton yellow(9).

PHYTOCOSMETICS

Some plants in infusion are mentioned such as *Calamintha nepeta* (Syn. *Satureja nepeta* Scheele) (Lamiaceae) - the whole plant - (9) or *Rosa canina* (Rosaceae) petals - for anti-inflammatory washing, (6) or *Punica granatum* (Punicaceae) - the juice of the fruits - as a home - made rouge (9). There are also a great deal of uses for hair cure and dyeing such as *Hedera helix* (Araliaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae), *Adiantum capillus - veneris* (Adiantaceae) (6,7,8).

RELIGIOUS AND SUPERSTITIOUS USES

The 'Infiorate' in the Latium are mentioned here such as those at Genzano, Bolsena (Latium) etc, where wide 'carpets' of thousands of spontaneous or cultivated flowers are prepared on the occasion of feasts, especially on Corpus Christi Day (14), and the *Narcissus poeticus* (Amaryllidaceae) feasts at Rocca di Mezzo (Abruzzo) and Rocca Priora (Latium). *Laburnum anagyroides* (Fabaceae) is a plant used for wedding wishes (in Abruzzo) (6); *Gymnadenia conopsea* (Orchidaceae) and *Arum italicum* (Araceae) are used for love spells (15) *Myrtus communis* (Myrtaceae) and *Juniperus sabina* (Cupressaceae) for well wishing purposes (6), and *Euphorbia helioscopia* (Euphorbiaceae) for a presumed male sexy vigour (16) .

References

(1) TAMMARO F., (1977) *Abruzzese*, XXX : 37- 53, Lanciano.
(2) TAMMARO F., PIETROCOLA L., (1975) *Ann. Bot.* (Roma), 34 : 269-290.

(3) TAMMARO F., (1976) *Piante officinali e practica della fitoterapia nel territorio del Gran Sasso d'Italia,* Riv. Ital. 58: 593-605, Milan.
(4) CASTALDO P., (1970-1978) *Fitoterapia* XLI-IL, pp. 523, Milano.
(5) TAMMARO F., XEPADAXIS G., (1986) *J. Ethnopharmacol.* 16: 167-174.
(6) TAMMARO F., (1985) *Flora Officinale d'Abrozzo, Regione Abruzzo.* pp. 296, Pescara.
(7) CHICHIRICCO G., CIFANI M.P., FRIZZI G., TAMMARO F., (1980) *Journ. Ethnopharmacol.* 2: 247-257, Lausanne.
(8) GUARRERA P., (1988) *Riv. Abruzzese* XLI: 17-44, Lanciano.
(9) GUARRERA P., (unpublished) *Le piante del Lazio nell' uso terapeutico, alimentare, domestico, religioso e magico.*
(10) GUARRERA P., (1981) *Riv. It.* EPPOS 63: 99-108. Milano.
(11) TAMMARO F., PIETROCOLA L., (1975) *Riv., Abruzzese* XXVIII, Quaderno 4, pp. 56, Lanciano.
(12) GUARRERA P., (1984) *Agricoltura Ambiente.,* 24,6: 47-64, Roma.
(13) GUARRERA P., (1989) *Storia e medecina popolare.,* VII.: 10-21, Roma.
(14) GUARRERA P., (1984) *Inform. Bot. Ital.* 16: 200-202, Firenze.
(15) TAMMARO F., (1980) *Piante nelle credenze popolari abruzzesi. Atti del Convegno: La ricerca folklorica in Abruzzo,* 55-58, Museo Tradizioni Popolari Abruzzesi, Pescara.
(16) TAMMARO F., PIETROCOLA L., (1974) *Riv. Abbruzzese* XXVII: 45-55, Lanciano.

ETHNOBOTANICAL SURVEY ON CENTRAL AND SOUTHERN ITALY

LEPORATTI M.L., PAVESI A.

Dipartimente di Biologia Vegetale, Universita di Roma "La Sapienza", ROMA (Italy)

Several country areas of central and southern Italy have been the object of an ethnobotanical investigation since 1983. These areas include the regions Umbria, Lazio, Marche, Abruzzo and Calabria (1,2,3,4).

From the beginning we realize that if in some areas popular phytotherapy is little more than a memory, swept away by pharmacological technology, on the contrary elsewhere it is still present in daily life as a way to relieve various, even serious, diseases such as arthritis and diabetes.

By collecting information from farmers, shepherds and elderly people we found a plentiful patrimony of medicinal plants. Many of these medicinal plants were recorded as remedies in human therapy such as : *Sambucus nigra* L., a decoction of the roots is drunk during attacks of gout (Abruzzo), *Malope malacoides* L. is used for cough and pharingitis (Umbria), *Inula viscosa* (L.) Aiton fights diarrhoea (Calabria), *Fumaria officinalis* L. acts against arthritis and atherosclerosis (Marche), or can be used for home made cosmetics, *Nasturtium officinalis* L., the juice is rubbed into the scalp to stop hair falling out (Umbria), *Saponaria officinalis* R.Br.is used to treat acne (Umbria) and also in veterinary medicine. Commonly people use not only wild plants, but also those usually cultivated in their own kitchen - garden; for example: *Vicia faba* L. to promote diuresis, *Pisum sativum* L. as a cosmetic face - pack, *Vitis vinifera* L. to fight haemorroids and varicose veins, *Foeniculum vulgare* Mill. against intestinal worms or *Cucumis melo* L. to combat catarrh (all these uses are practiced in Calabria). This latter habit is in our opinion significant, because it strengthens the idea that popular remedies easily available are really used by people.

It is interesting to point out that 131 plants, common in Italy, and better known for other diseases, have medicinal uses unknown or never mentioned by authors in Italian phytotherapic literature. Among these 131 species we chose seven examples that have a good reputation because they help to relieve serious illnesses.

In Marche two plants are used to reduce glycemia : *Salvia sclarea* L. and *Gentiana lutea* L. two well known species. *Salvia sclarea* L. is generally used to flavour wines of inferior quality; an infusion of the flowering tops is drunk in cases of diabetes, and furthermore is considered to have other properties : as a mouth - wash in cases of gengivitis, stomatitis and aphtae, it promotes diuresis and is emmenagogue. Recently some researchers in the Faculty of Pharmacy of Granada University have shown a hypoglycemic activity of a related species: *Salvia lavandulaefolia* (5).

Gentiana lutea L. is commonly used to produce spirits with digestive properties, in Marche the boiled rhizome or its powder is eaten to help people suffering from diabetes.

Hypericum perforatum L., altough commonly used in Italy for its dermatological qualities (many sun - tan lotions contain oil of *Hypericum*) was not so far been mentioned for its action against *Herpes simplex;* in Umbria people use it to heal lip ulcers due to this virus. They seak the flowering tops in olive oil and leave the mixture under the sun until it turns brick - red, they filter it again and apply the potion

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

locally on the ulcers. It is not easy to say if this remedy really kills the virus or acts only as a very strong effective cicatrizing agent of the skin. The necessary test should be carried out for several years on end.

Another interesting use is that of *Equisetum telmateja* Ehrh. (always in Umbria), an infusion of fresh plant is drunk in cases of pulmonar emphysema, a related species *Equisetum arvense* L. has been considered for a long time as a good remedy for pulmonar problems, especially to reconstruct the pulmonary cartilage.

In Calabria is used *Genista anglica* L. a very interesting plant both for botanists and for phytotherapists. It can be found in Italy only in a few limited sites of "Sila" and "Aspromonte" (two mountaneous groups in Calabria) between 1000 and 1700 m above sea level. This plant is mostly spread on northern areas of Europe and in a narrow strip of Marocco in front of the Atlantic.

The decoction of the roots is a strong diuretic and is drunk to remove renal calculi and against gastric ulcers. Still in Calabria a very common edible plant is used: *Phaseolus vulgaris* L.; its seeds are considered effective to reduce hypertension.

Last but not least, we want to mention *Artemisia absinthium* L. that has been often used in various kinds of diseases (against helmintiasis, as a emmenagogue, to make bitter - tonic spirits). People here drink a decoction of the fresh plant boiled in wine to fight malarial fever. This unknown use does not surprise us excessively, in China a related species: *Artemisia annua* L. has been used for some time in cases of quinine - proof malarial fever.

From this survey it can be seen that popular medicine is still a source of information that should be carefully considered and sifted out.

References

(1) LEPORATTI M.L., PAVESI A., POSOCCO E. (1985) *Journal of Ethnopharmacology* 14: 53-63.
(2) LEPORATTI M.L., POSOCCO E., PAVESI A. (1985) *Journal of Ethnopharmacology* 14: 65-68.
(3) LEPORATTI M.L., PAVESI A. (1989) *Webbia* 43 (2): 269-289.
(4) LEPORATTI M.L., PAVESI A. (1990) *Journal of Ethnopharmacology* (in press).
(5) JIMENEZ J., RISCO S., RUIZ T., ZARZUELO A. (1986) *Planta Medica 4:* 260-262 .

CROP-WEEDS ETHNOPHARMACOLOGY IN NORD-PAS-DE-CALAIS REGION, FRANCE

DUPONT F., DELELIS-DUSOLLIER A.

Laboratoire de Botanique, Faculté de Pharmacie. rue du Professeur Laguesse, Université de Lille II., 59045 LILLE Cédex (France)

INTRODUCTION

This work has been undertaken in the frame of an ethnobotanical approach to crop-weeds in my thesis (1).

CHOICE OF WITNESSES AND METHODS OF INQUIRY

Fourteen persons have been questioned throughout the (Departments of Nord and Pas-de-Calais) in 1989.

The age of persons is important to consider : most of people under 50 know very little about local use of medicinal weeds. Only elder people were questioned.

Two groups of witnesses can be distinguished :
- People between 50 and 70, mostly farmers or gardeners, questioned while working in the fields about present weeds, especially on their medicinal uses and local names.
- People over 70 met at home after appointment ; most of these are farm or garden retirees and tend to forget their knowledge about weeds.

To help them remember, a diaporama showed them a personalized choice of about one hundred local weed species. Questions ensured correct identities of plants showed by mean of transparencies. After a while, witnesses gave local names and medicinal uses of plants, whenever they knew it or remember. As a phytotherapy specialist in a pharmacy near Lille, I can add many personnal observations about medicinal plant sales and plants prescriptions from phytotherapists-doctors.

RESULTS

Medicinal uses in the countryside

Very few weeds found in the wild are still used traditionally by countrymen : only if well-known and easy to recognize. The case of *Malva neglecta* is unpublished : it is used against haemorroids in place of *M. sylvestris*, *Fumaria officinalis* (whole dried plant) : used for hepatobiliary disturbances. In the past, it was used to make the "Chiro d'chicorée", a local elixir. *Plantago major* (fresh leaves) is used for scratches or stings by local application. *Taraxacum officinale* (fresh rosettes) is still picked-up in spring for health salads.

Medicinal uses of commercialized weeds

The main medicinal use of weeds goes through pharmacists. Only eleven species present a notable importance, summarized as following (Table 1).

Three species have the greatest use: *Fumaria officinalis, Elymus repens, Equisetum arvense.*

Their culture is not necessary because these weeds are still abundant in the fields. Some farmers could find a notable money contribution in their own fields for the retail price of *Elymus repens* is much higher than for wheat, for example *(Elymus repens* : about 15 FF for 100 grams of dried rhizom).
Other weeds are of lesser use :

Artemisia vulgaris
Capsella bursa-pastoris
Centaurea cyanus
Galium aparine
Daucus carota
Heracleum sphondylium
Matricaria chamomilla
Polygonum aviculare
Senecio vulgaris
Sisymbrium officinale

All other weeds of the area (about 180 species) have no actual use for local phytotherapy.

DISCUSSION

Ethnobotanical study of medicinal weeds have given more results concerning commercialized plants than those found in the wild, those plants should merit further investigations. The urgency of that work is enhanced by the great age of witnesses and by disparition of many less-known weeds.

References

(1) DUPONT F. (1990) *Thèse de Doctorat en Sciences Pharmaceutiques*, Faculté de Pharmacie, Université de Lille II, pp. 145-153.

Name of plant	organ used	main medicinal use	single dry plants	composed ionfusions	single and composed powders, etc.	single and composed liquid forms
Achillea millefolium	Inflorescences	Feminine disturbances	+	x	+	
Arctium lappa	Roots	Skin disturbances	x	xx	++	++
Conyza canadensis (= Erigeron canadensis)	Plant	Rheumatisms	x	x	+	
Elymus repens (= Agropyron repens)	Rhizoms	Depuration and diaphoresis	++	++	+	+
Equisetum arvense	Plant	Remineralization Rheumatisms	+	+	+++	++
Fumaria officinalis	Plant	Depuration and Hepato- biliary disturbances	+	+	++	++
Papaver rhoeas	Petals		x	++	x	
Plantago major	Leaves	Allergy	+		++	
Taraxacum officinale	Roots	Depuration and diaphoresis	+	+	++	
Urtica dioica	Leaves	Remineralization	+		++	
Viola arvensis	Plant	Skin disturbances	+	+	++	

x = little use
+ = significant use
++ = important use
+++ = very important use

INVENTORY OF MEDICINAL PLANTS USED IN HUNGARIAN ETHNOMEDICINE

BABULKA P.

Institute of Pharmacognosy, Semmelweis Medical University, Budapest, 10 85 BUDAPEST (Hungary)

The origin of the therapeutical use of the Hungarian flora goes back several centuries in time. In folk medicine the application of herbs and/or medicines made of various plants in curing diseases has always been of outstanding importance. Intensive ethnographic research amongst Hungarians within the present borders of the country and beyond them was started after the Second World War. For ten to twenty years now it has also covered ethnobotany. The material surveyed so far covers approximately 15.000 ethnopharmacobotanical data collected in more than 200 localities in the Carpathian Basin between 1981 and 1987. The number of folk healers interviewed/consulted by ethnographers and/or other data collectors exceeds 1500. The richness of the phytotherapeutic knowledge of the Hungarians may be followed through some of my general statements summed up below :

1 Hungarians, living in the Carpathian Basin, used at least 500 plant taxa in the healing of humans and 150 ones in the treatment of animals.
2 After studying the application of the plant remedies used in Hungarian folk medicine it can be concluded that the number of medicinal plants used in the different therapeutical fields is varying between 20-200. The various fields of application together with the estimated number of species used are summarized in Table 1. (1-8).
3 The ways of producing various forms of vegetable drugs with the use of a variety of additives of plant, animal, mineral, and human origin offer evidence of great ingenuity, inventiveness and variability. Both the number of vegetable drug forms, and the number of additives of different origin are about 50.

Table 1 :

Most important fields of application of plant remedies

Fields of application	Number of species used in human practice	in veterinary practice
Wounds of different origin	200	40
Diseases of the digestive tract	150	90
Diseases of the respiratory system	120	20
Rheumatic diseases	80	-
Diseases of the urogenital system	70	30
Diseases of the heart and the circulatory system	40	-
Neurosis and other neurogenic complaints	30	-
Fever	30	x
Abortives, gynaecological complaints	30	x
Infectious diseases	x	25

x=not yet studied

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

References

(1) BABULKA P., OLAH A., (1983) *Curare* 6: 117-128.
(2) BABULKA P., OLAH A., BOTZ L., (1984) *Phytotherapeutic treatment of rheumatic diseases in Hungarian ethnomedicine.* 2nd International Congress of Traditional and Folk Medicine, Cuernavaca, Mexico.
(3) BABULKA P., (1985) *Medicinal plants in Hungarian ethnomedicine,* p. 63. Mimeographed lecture delivered at the Institute for Ethnography, University of Vienna, Vienna, Austria.
(4) BABULKA P., GRYNAEUS T., (1986) *Plant remedies of cough used in Hungarian ethnomedicine,* 7th National conference on Medicinal Plants, Sopron, Hungary
(5) TAMASI, J., BABULKA P., (1986) *Sedativ wirkende pflanzliche Heilmittel,* 7th National conference on Medicinal Plants, Sopron, Hungary.
(6) TAMASI J., BABULKA P., (1986) *Pflanzliche Heilmittel zur Therapie der Harnwege,* 7th National Conference on Medicinal Plants, Sopron, Hungary.
(7) VOHORA S.B., BABULKA P., BOTZ L., Saghir Ahmad (1987) *Curare* 10: 249-260.
(8) BABULKA P., BICZOK Gy., RUDA M., (1989) *A knowledge based system for the evaluation of the Hungarian ethnobotanical data,* 2nd Budapest Conference on Traditional Medicine and Healing Systems, Budapest, Hungary.

THE DIURETIC PLANTS OF THE MARCHE (CENTRAL ITALY)

BELLOMARIA B.[1], ARNOLD H.J.[2]

1. Department of Botany and Ecology, University of CAMERINO (Italy)
2. Laboratoire de Phamacognosie, Université de Metz , 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

For several years we collected in the field information on the use of medicinal plants in the Marche, a part of central Italy where specially old people have some relevant knowledge and where many old traditions are still alive. We listed so far more then 180 medicinal plant species and singled out here plants with diuretic or supposedly diuretic properties. We chose diuretics as we are investigating phytochemically and pharmacologically Eastern Mediterranean plants with the same action and will use the italian material for comparison later. Obviously also for this indication there are plants with a definite effect as a diuretic, whilst successes claimed for others might be due to a placebo effect. The present information has been collected from more than 70 mostly old people, all of them just simple people from the villages and not herbalists or traditional healers. Some information could be obtained from Capuchin monks from the Renacaveta convent near Camerino. The area covered in the Marche comprised about 25 villages. In our material 78 species from 32 families were used as a diuretic. Most plants belong to the Asteraceae 12, Liliaceae 6, Poaceae 6, Apiaceae 6 and Equisetaceae, Rosaceae and Urticaceae with 4 species each. Most widely used as a diuretic were: *Cynodon dactylon* reported from 5 different areas, followed by *Urtica dioica* and *Zea mays* from 4 and *Allium cepa*, *Apium graveolens*, *Asparagus officinalis*, *Equisetum telmateja* and *Parietaria officinalis* form 3 different areas each. The plants were mainly used as decoction, which was frequently drunk daily with large amounts of liquid. Main reasons for use were kidney stones, painful micturition and inflammation of the urinary system.

References

(1) BELLOMARIA B. and CELLA MORA L., (1985) *Novità nell'uso delle piante officinali per la zone di Matelica (Macerata), anche in confronto con altre zone delle Marche, Archivio Botanico e Biogeografico Italiano* 61: 1 - 2.
(2) GUARRERA P., (1981) *Ricerche etnobotaniche nelle province di Macerata e Ancona, Revista Italiana delle Essenze e Profumi* (EPPOS), 63: 99 - 108 and 220 - 222.
(3) LEPORATTI M.L., PAVESI A. and POSOCCO E., (1985) *Phytotherapy in the Valnerina Marche (Central Italy), Journal of Ethnopharmacology* 14: 53 - 68.
(4) PIGNATTI S., (1982) *Flora d'Italia,* Edagricole Calderini.

List of the diuretic plants of the Marche (Central Italy)

1. *Abies alba* Mill.	Pinaceae
2. *Achillea millefolium* L.	Asteraceae
3. *Agave americana* L.	Agavaceae
4. *Allium cepa* L.	Liliaceae
5. *Allium porrum* L.	Liliaceae
6. *Anethum graveolens* L.	Apiaceae
7. *Apium graveolens* L.	Apiaceae
8. *Asparagus acutifolius*	Liliaceae
9. *Asparagus officinalis* L.	Liliaceae
10. *Avena sativa* L.	Poaceae
11. *Borago officinalis* L.	Boragaceae
12. *Buglossoides purpureo -coerulea* (L.) I.M. *Johnston*	Boragaceae
13. *Bunias erucago* L.	Brassicaceae
14. *Capparis spinosa* L.	Capparidaceae
15. *Carlina acanthifolia* All.	Asteraceae
16. *Carlina acaulis* L.	Asteraceae
17. *Centaurium erythraea* Rafn.	Gentianaceae
18. *Cheiranthus cheiri* L.	Brassicaceae
19. *Cichorium intybus* L.	Asteraceae
20. *Citrus aurantium* L.	Rutaceae
21. *Colchicum lusitanicum* Brot.	Liliaceae
22. *Consolida sp.*	Ranunculaceae
23. *Conyza canadensis* (L.) Cronq.	Asteraceae
24. *Cucumis sativus* L.	Cucurbitaceae
25. *Cucurbita pepo* L.	Cucurbitaceae
26. *Cupressus sempervirens* L.	Cupressaceae
27. *Cynara scolymus* L.	Asteraceae
28. *Cynodon dactylon* (L.) *Pers.*	Poaceae
29. *Diplotaxis erucoides* (L.) DC.	Brassicaceae
30. *Echium vulgare* L.	Boragaceae
31. *Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv.	Poaceae
32. *Equisetum arvense* L.	Equisetaceae
33. *Equisetum palustre* L.	Equisetaceae
34. *Equisetum sp.*	Equisetaceae
35. *Equisetum telmateja* Ehrh.	Equisetaceae
36. *Eryngium campestre* L.	Apiaceae
37. *Eucalyptus globulus* Labil.	Myrtaceae
38. *Eupatorium cannabinum* L.	Asteraceae
39. *Foeniculum vulgare* Will.	Apiaceae
40. *Fraxinus excelsior* L.	Oleaceae
41. *Galium aparine* L.	Rubiaceae
42. *Hordeum vulgare* L.	Poaceae
43. *Juniperus communis* L.	Cupressaceae
44. *Juniperus oxycedrus* L.	Cupressaceae
45. *Laurus nobilis* L.	Lauraceae
46. *Linaria vulgaris* Mill.	Scrophulariaceae
47. *Lycopersicum esculentum* Mill.	Solanaceae
48. *Malva sylvestris* L.	Malvaceae
49. *Olea europaea* L.	Oleaceae
50. *Ononis spinosa* L.	Fabaceae
51. *Parietaria diffusa* M. et K.	Urticaceae
52. *Parietaria lusitanica* L.	Urticaceae
53. *Parietaria officinalis* L.	Urticaceae
54. *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertner	Asteraceae
55. *Petroselinum crispum* (Mill.) A.W. Hill.	Apiaceae
56. *Picea abies* (L.) Karsten	Pinaceae
57. *Plantago lanceolata* L.	Plantaginaceae
58. *Plantago media* L.	Plantaginaceae
59. *Polygonum aviculare* L.	Polygonaceae
60. *Prunus avium* L.	Rosaceae
61. *Prunus spinosa* L.	Rosaceae
62. *Punica granatum* L.	Punicaceae
63. *Rubia peregrina* L.	Rubiaceae
64. *Rubus ulmifolius* Schott	Rosaceae
65. *Ruscus aculeatus* L.	Liliaceae
66. *Salvia sclarea* L.	Lamiaceae
67. *Sambucus nigra* L.	Caprifoliaceae
68. *Sempervivum arachnoideum* L.	Crassulaceae
69. *Solidago virgo-aurea* L.	Asteraceae
70. *Sonchus oleraceus* L.	Asteraceae
71. *Spartium junceum* L.	Fabaceae
72. *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.-Bp.	Asteraceae
73. *Taraxacum officinale* Weber	Asteraceae
74. *Urtica dioica* L.	Urticaceae
75. *Viola reichenbachiana* Jordan	Violaceae
76. *Veronica beccabunga* L.	Scrophulariaceae
77. *Vicia faba* L.	Fabaceae
78. *Zea mays* L.	Poaceae

THE ANTIRHEUMATIC PLANTS OF CYPRUS

ARNOLD N.[1], ARNOLD H.-J.[2], GEHU J.-M.[3], GEHU-FRANCK J.[4]

1. University of CAMERINO (Italy) et NICOSIA (Cyprus)
2. University of METZ, Centre des Sciences de l'Environnement, Laboratoire de Pharmacognosie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France) et NICOSIA, B.P. 1187 (Cyprus)
3. University of Paris, PARIS (France)
4. University of Lille II, LILLE (France)

168 plant species from 55 families were and partly are used even to-day in Cyprus against rheumatic complaints. The most important families concerning the number of species are : Compositae 20, Labiatae 19, Cruciferae 11, Liliaceae 11 and Umbelliferae with 9 species. Amongst the material are 7 endemics. Four of them : *Origanum majorana* L. var. *tenuifolium* Weston, *Salvia willeana* (Holmboe) Hedge, *Teucrium micropodioides* Rouy and *Thymus integer* Griseb. have just been investigated phytochemically at the university of Camerino. 122 species were only used externally, 35 internally and 11 externally and internally. The most frequently used galenic form was the decoction but also infusion, fresh juices, oils and tinctures in zivania (cypriot vernacular name of alcohol distilled from grapes), fumigation and baths were applied.

Anacardiaceae
Pistacia lentiscus L.
Apiaceae
Apium graveolens L.
Apium nodiflorum (L.) Lag.
Carum carvi L.
Conium maculatum L.
Coriandrum sativum L.
Daucus carota L.
Ferula communis L.
Ferulago syriaca Boiss.
Petroselinum crispum (Mill.) A. - W. Hill
Araceae
Arum italicum Mill.
Asclepiadaceae
Cyprinia gracilis (Boiss.) Browicz
Aspleniaceae
Dryopteris pallida (Borg) Fomin *ssp. libanotica* (Rosenst.) Nardi
Asteraceae
Ambrosia maritima L.
Arctium lappa L.
Carlina pygmaea (Pest) Holmbee
Carthamus tinctorius L.
Cnicus benedictus L.
Conyza bonariensis (L.) Cronq.
Cynara scolymus L.
Helichrysum conglobatum (Viv.) Steudel
Inula conyzae (Griesselich) Meikle
Inula viscosa (L.) Aiton
Matricaria recutita L. var. *coronata* (Gay ex Boiss.) Gruenberg-Fertig
Senecio leucanthemifolius Poir. var. *vernalis* (Waldst.et Kit.) J. Alexander
Sonchus oleraceus L.
Sonchus tenerrimus L.
Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.
Taraxacum aphrogenes Meikle
Taraxacum hellenicum Dahlst.
Taraxacum holmboei Lindberg f.
Tussilago farfara L.
Xanthium spinosum L.
Capparidaceae
Capparis spinosa L. var. canescens Cossen
Caprifoliaceae
Lonicera etrusca Santi
Sambucus ebulus L.
Caryophyllaceae
Stellaria media (L.) Vill.
Chenopodiaceae
Chenopodium album L.
Chenopodium vulgare L.
Cistaceae
Cistus ladanifer L.
Cistus salviifolius L.
Cruciferae
Alliaria petiolata (M. Bieb.) Cavata et Grande
Brassica nigra (L.) Koch

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Cardamine hirsuta L.
Eruca sativa Mill.
Erysimum repandum L.
Lepidium sativum L.
Nasturtium officinale R.Br.
Raphanus raphanistrum L.
Raphanus sativus L.
Sinapis alba L.
Sinapis arvensis L.
Cucurbitaceae
Bryonia cretica L.
Ecballium elaterium L.
Citrullus colocynthis L. Schrad.
Dioscoreaceae
Tamus communis L.
Equisetaceae
Equisetum telmateja Ehrh.
Euphorbiaceae
Euphorbia falcata L.
Euphorbia helioscopa L.
Euphorbia peplus L.
Mercurialis annua L.
Ricinus communis L.
Fabaceae
Alhagi graecorum Boiss.
Glycyrrhiza glabra L.
Melilotus albus Medik
Ononis spinosa L. ssp. *leiosperma* (Boiss.) Sirjaev
Trigonella foenum-graecum L.
Vicia sativa L. var. *sativa*
Fagaceae
Quercus coccifera L. ssp. *calliprinos* (Webb) Holmboe
Guttiferae
Hypericum perforatum L.
Hypericum triquetrifolium Turra
Iridaceae
Iris albicans Lange
Lamiaceae
Ajuga chamaepitys L. ssp. *cypria* P.H.Davis
Ajuga chamaepitys L. ssp. *palaestina* (Boiss.) Bornm.
Lavandula angustifolia Mill.
Lavandula stoechas L.
Marrubium vulgare L.
Melissa officinalis L.
Mentha longifolia ssp. *cyprica* (H. Braun) R. Harley
Origanum dubium Boiss.
Origanum majorana L. var. *majorana* L.
Origanum majorana L. var. *tenuifolium* Weston
Origanum syriacum var.*syriacum* L.
Origanum vulgare ssp. *hirtum* (Link) Ietswaart
Rosmarinus officinalis L.
Salvia fruticosa Mill.
Stachys cretica L.
Teucrium kotschyanum Poech
Teucrium micropodioides Rouy
Thymus capitatus L. Hoffsgg. et Link
Thymus integer Griseb.
Lauraceae
Laurus nobilis L.
Liliaceae
Allium cepa L.
Allium porrum L.
Allium sativum L.
Allium scorodoprasum L. ssp. *rotundum* (L.) Stearn
Asparagus acutifolius L.
Asparagus stipularis Forssk.
Colchicum stevenii Kunth
Colchicum troodi Kotschy
Lilium candidum L.
Smilax aspera L.
Urginea maritima (L.) Baker
Linaceae
Linum usitatissimum L.
Malvaceae
Althaea officinalis L.
Lavatera cretica L.
Malva neglecta Wallr.
Malva sylvestris L.
Meliaceae
Melia azedarach L.
Myrtaceae
Myrtus communis L.
Psidium guajava L.
Oleaceae
Ligustrum vulgare L.
Olea europaea L.
Orchidaceae
Platanthera chlorantha (Custer) Reichb. ssp. *holmboei* (Lindberg f.) J.J. Wood
Papaveraceae
Glaucium flavum Crantz var. *leicarpum* (Boiss.) Stoj. et Stef.
Phytolaccaceae
Phytolacca pruinosa Fenzl
Plantaginaceae
Plantago lanceolata L.
Plantago major L.
Platanaceae
Platanus orientalis L.

Poaceae
Avena barbata Pott ex Link
Avena sativa L.
Hordeum vulgare L.
Lolium temulentum L.
Lolium perenne L.
Phragmites australis (Cav.) Trin. ex Steud.
Polygonaceae
Rumex cristatus DC.
Polypodiaceae
Polypodium cambricum L.
Portulacaceae
Portulaca oleracea L.
Primulaceae
Anagallis arvensis L.
Cyclamen cyprium Kotschy
Cyclamen persicum Mill.
Ranunculaceae
Clematis vitalba L.
Resedaceae
Reseda luteola L.
Rhamnaceae
Zizyphus spina-christi (L.) Willd.
Rosaceae
Fragaria vesca L.
Prunus domestica L.
Pyrus malus L. **Rubiaceae**
Galium aparine L.
Rubia laurae (Holmboe) Airy Shaw
Rubia tenuifolia Urv.
Rubia tinctorum L.
Rutaceae
Haplophyllum buxbaumii (Poir.) G. Don
Ruta chalepensis L.
Salicaceae
Populus nigra L. var. *afghanica* Aitch. et Hemsley
Salix alba L.
Scrophulariaceae
Verbascum blattaria L.
Verbascum sinuatum L.
Solanaceae
Capsicum annuum L.
Capsicum frutescens L.
Mandragora officinarum L.
Physalis alkekengi L.
Solanum nigrum L.
Solanum villosum Mill.
Withania somnifera (L.) Dunal
Thymeleaceae
Daphne oleoides Schreber
Tiliaceae
Tilia tomentosa Moench
Urticaceae
Urtica dioica L. ssp. *cypria* Lindberg f.
Urtica membranacea Poir.
Urtica pilulifera L.
Urtica urens L.
Verbenaceae
Lantana camara L.
Verbena officinalis L.
Violaceae
Viola sieheana W. Becker
Vitaceae
Vitis vinifera L.
Zygophyllaceae
Peganum harmala L.
Zygophyllum album L.

Références

(1) ARNOLD N., (1985) *Contribution à la connaissance ethnobotanique et médicinale de la flore de Chypre,* Université René Descartes Paris, 6. Volumes 1-5.
(2) ARNOLD N., BELLOMARIA B., VALENTINI G., RAFAIANI S.N., *Comparative study on essential oil of some Teucrium species from Cyprus, Journal of Ethnopharmacology* (in press).
(3) MEIKLE R.D., (1977) et (1985) Flora of Cyprus, 2 volumes, Bentham-Moxon Trust, Royal Botanic Gardens, Kew, England.

SURVEYING OF SANSKRIT MEDICAL TEXTS FOR CARDIOLOGICAL INFORMATION

KUMAR D.S., PRABHAKAR Y.S.

Departement of Physiology, International Institute of Ayurveda,
Ramanathapuram, COIMBATORE-641045 (India)

INTRODUCTION

The Indian medical system of Ayurveda is established on a set of unique concepts. Basing on the six schools of Indian philosophy, Ayurveda maintains that the states of health and diseases are influenced by three humours *vata, pitta* and *kapha*, collectively known as *tridosha*. As a part of our studies on the evaluation of ayurvedic medical litterature (1,2,3) we undertook an extensive search of seven Sanskrit medical texts for cardiological information.

MATERIALS AND METHODS

Susruta Samhita, Caraka Samhita, Ashtangahrdaya, Ashtangasamgraha, Cakraattam, Sarngadhara Samhita and *Bhaishaiyaratnavali* were examined in their entirety for information on all aspects of heart diseases. After analysis and categorisation of the drug formulae, frequency distribution of each constituent was determined. Chronology of the texts and method of identification of ingredients are described elsewhere (3).

RESULTS

All the seven authors unanimously state that heart diseases (*hrdroga*) is of five varieties viz., *vata*-dominant, *pitta*-dominant, *kapha*-dominant, occuring due to combinations of the *tridosha* and microbial (*krimija*). Detailed information on aetiology, symptoms and treatment of each of these types are also available in these texts.

The survey revealed 13 single drug remedies and 133 multicomponent formulations which are able to be administered as decoctions, spirituous liquors, powders, tablets, porridges, oils, clarified butters, electuaries, pastes and calcined powders. The 146 formulations involve 203 plants distributed in 69 families, 6 substances of animal origin, 5 inorganic compounds, 7 metals and 8 salts.
Frequency - distribution of 229 constituents showed that *Zingiber officinale* Rosc. (68.42%) and *Piper longum* L. (68.42%) are the two drugs having maximun incidence in recipes. They are followed by *Piper nigrum* L. (45.86%), *Plumbago zeylanica* L. (43.60%), *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (42 .85%), *Emblica officinalis* Gaertn. (36.84%) and *Terminalia bellerica* (Gaertn .) Roxb. (26.31%).

DISCUSSION

Evidence for Western medicine (4) suggest that the four major types of heart diseases discribed in Ayurveda may be groups of known cardiac ailments, *krimija hrdroga* being comparable to effective endocarditis. However, further research is required to clarify this point.

During the course of this survey, it was observed that in addition to the specific formulations prescribed in the sections on therapeutics of heart disease, almost every chapter of a text contained some useful data or formula which included heart disease among its many indications. For example, *Susruta* states in the chapter on the aetiology of urinary disorders of polyuric nature (*prameha*) that heart disease can be its secondary affliction. Moreover, in the chapters on the classification of abscess (*vidrahi*), *Susruta* and *Vagbhata* describe *Hrdayavidradhij* (5,6). It will be rewarding to ascertain whether the disease has any semblance with various tumours of the heart (7). It is therefore evident that a text needs to be surveyed in its entirety for gathering information on any specific point.

The present survey of ayurvedic texts has revealed numerous single and multiple component formulations for heart disease. However, in many instances the formulations are simply said to cure heart disease, no hints being given on the sub - group of the disease for which they are specially effective. Thus comparative clinical studies and comprehensive knowledge of the ayurvedic concepts of drug design are essential to evaluate the therapeutic utility of these formulations. Such studies will further the widespread use of ayurvedic medicines in the treatment of various types of heart disease described in Western medical literature.

References

(1) KUMAR D.S., PRABHAKAR Y.S., (1987) *J. Ethnopharmacol,* 20: 173 -190.
(2) PRABHAKAR Y.S., KUMAR D.S., (1988) *Plant. med. Phytother.,* 22: 173 -190 .
(3) PRABHAKAR Y.S., KUMAR D.S., (1990) *Fitoterapia* (in press).
(4) ANDERSON J.R., (1985) in Muir's Textbook of Pathology (Anderson J.R ed.), pp. 15.1-15.45, E. L. B. S./ Edwin Arnold, London.
(5) ATRIDEV (1975) *Susruta Samhita,* p. 256, Motilal Banarsidas, Delhi, India.
(6) UPADHYAYA Y., (1975) *Astangahrdaya,* p. 258, Chaukhamba, Sanskrit, Sansthan, Varanasi, India.
(7) COLUCCI W.S., BRAUNWALD E., (1984) in *Heart Disease* (Braunwald E. ed.), vol. 2, pp. 1457-1469, W. B. Saunders and Co., Philadelphia.

ANTHELMINTHIC AFRICAN PLANTS.

LEJOLY J., VAN ESSCHE K.

Laboratoire de botanique systématique et phytosociologie, Université Libre de Bruxelles, CP 169, Av. Paul Heger, 2!
B-1050 BRUXELLES, (Belgique)

The inventory concerning african anthelminthic recipes was based on bibliographical data. The zone distribution where they are used was confronted with the phytogeographical distribution of the concerned plants.

INVENTORY GENERAL CHARACTERISTICS

Within the 33 regions or countries where bibliographical references were found, 1374 anthelminthic indications were listed, mentioning 574 distinct plant species.

About fifty percent of our data originate from Burundi and Zaire, these regions will thus have a greater impact on the inventory, as compared with the 30 other regions.

METHOD

Our work was focused on medicinal recipes related with intestinal helminthiasis which includes sicknesses, symptoms and physiological effects listed in table 2. Data input was accomplished in accordance with code numbers from the 'Notice pour l'entrée des données', and was edited to constitute a data bank regarding traditional medicine and pharmacopoeia called Pharmel.

A synthesis of results was made, based on the subdivision of Africa into six regions (Fig.1).

RESULTS AND DISCUSSION

Relative importance of a few medicinal families in relation with anthelminthic indications of their species (in % of all the listed species) was pointed out (Fig.2). Aspidiaceae (*Dryopteris sp.)*, Chenopodiaceae (*Chenopodium ambrosioides*), Punicaceae (*Punica granatum*) are the three families from which species are best represented in our sample. They can thus be considered as typically anthelmintical.

Interpretation of the results is given in relation with two important aspects.

First, the repetitive character of the same therapeutical indication from region to region, considering there has been no information exchange between tradipractitioners.

Second, some biochemical and pharmacological references concerning plants studied the general result takes form as follow :

- Plants spreaded on a large area with anthelminthic indications within many countries and with biochemical informations. In this category, some have their anthelminthic effects confirmed by biochemical or pharmacological analysis and are not toxic such as *Carica papaya*, *Senna occidentalis*, *Chenopodium ambrosioides*,... Some have more other interesting properties such as *Balanites aegyptiaca* (Fig.3b), and *Xylopia aethiopica* (Fig.3c) which can also be used as molluscicide against *Bilharzia* vector. Others are well known for their toxicity and are dangerous to be used without carefull quantity determination, as *Securidaca longepedunculata.*

- Plants from small areas, locally well known for their efficiency and generally without biochemical and pharmacological references. This category is particularly interesting as these plants could be further studied from a chemical point of view and might constitute a medical resource potential. As example, *Plectranthus barbatus* from Burundi, and *Helichrysum gymnocephalum* from Madagascar.

- Plants from small or large area and scarecely indicated without biochemical references.

CONCLUSION

This work shows the rich potential of african flora to treat helminthiasis. This potential is only partially exploited and could be better developed with the collaboration of tradipractitioners, modern practitioners, pharmacologists, chemists and the people concerned by these sicknesses.

Fig.1

Alphabetical list of codes with country names

Africa map showing countries property to the six delimitated regions:
Northern, Western, Estern, Central and Southern Africa, and Indian Ocean Islands



Ac	Açores	Mr	Mauritania	So	Somalia
Ao	Angola	Mw	Malawi	St	Sao Tome & Principe
Bf	Burkina Fasso	Mz	Mozambique	Sz	Swaziland
Bi	Burundi	Na	Namibie	Td	Tchad
Bj	Benin	Ne	Niger	Tg	Togo
Bw	Botswana	Nq	Nigeria	Tn	Tunisia
Cf	Central African Republic	Re	Reunion Islands	Tz	Tanzania
Cg	Congo	Rw	Rwanda	Ug	Uganda
Ci	Ivory Coast	Sd	Sudan	Yd	Socotra
Cm	Cameroun	Sc	Seychelles	Za	South Africa
Co	Comores	Sh	Sta Helenea	Zm	Zambia
Cv	Cape Verde islands	Sl	Sierra Leone	Zr	Zaire
Dj	Djibouti	Sn	Senegal	Zw	Zimbabwe
Dz	Algeria				
Eg	Egypt				
Eh	Western Sahara				
Es	Canary Islands				
Et	Ethiopia				
Ga	Gabon				
Gh	Ghana				
Gm	Gambie				
Gn	Guinea				
Gq	Equatorial Guinea				
Gw	Guinea Bissau				
Ke	Kenya				
Ls	Lesotho				
Lr	Liberia				
Ly	Libya				
Ma	Marocco				
Mc	Maurice Islands				
Md	Madagascar				
Me	Maderes Islands				
Ml	Mali				

Tab.1 GENERAL RESULTS

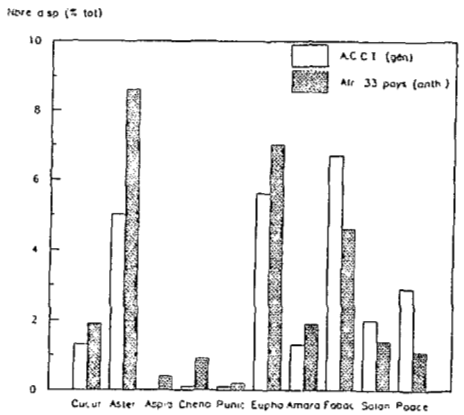
	numb. specif. spec.		numb. (tot.=	spec. 574)	numb. (tot.=	indic. 1552)	numb. réf. (tot.= 31)
regions	total	% tot.	total	% tot.	total	% tot.	
N.Afr.	5	0.9	7	1.2	9	0.6	3
W.Afr.	128	22.3	205	35.7	387	23.6	14
C.Afr.	151	26.3	221	38.5	758	48.8	11
E.Afr.	130	22.6	183	31.9	259	16.7	8
S.Afr.	8	1.4	19	3.3	25	1.6	6
Ind.Oc.	23	4.0	39	6.8	66	4.2	7
Afr.ns.	5	0.9	24	4.2	27	1.7	5

LEGEND:
N.Afr.: North Africa S.Afr.: South Africa C.Afr.: Center Africa
W.Afr.: West Africa Ind.Oc.: Indian Ocean E.Afr.: East Africa
Afr.ns.: not specified region of Africa
numb. specif. spec.: number of region specific species
numb. spec./ind.: number of region species/indications
nmb. ref.: number of references concerning the region.

Tab.2

sicknesses and symptoms		physiological effects	
123.3	taeniasis	130	Anthelminthic
126.1	ankylostomiasis	131	Vermifuge
127.0	ascaridiasis	132	Taenifuge
127.3	trichocephalosis	133	Vermicide
127.4	oxyurosis		
127.9	intestinal helminthiasis		
129	intestinal parasitosis		

Fig.2 Relative importance of a few medicinal families in relation with the anthelmintic indications of their species. (in % from all listed species)



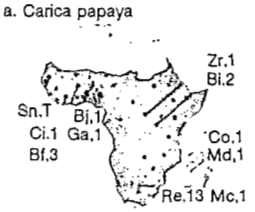
Cucur:	Cucurbitaceae,	Eupho:	Euphorbiaceae,
Aster:	Asteraceae,	Amara:	Amaranthaceae,
Aspid:	Aspidiaceae,	Fabac:	Fabaceae,
Cheno:	Chenopodiaceae,	Solan:	Solanaceae,
Punic:	Punicaceae,	Poace:	Poaceae.

In white Inventory corresponding to the 11 countries where ethnobotanical inquiries were organised by the "Agence de Coopération Culturelle et Technique" (A.C.C.T.) for all sicknesses (total: 1183 species).

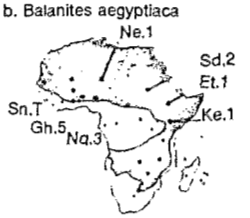
In grey Inventory corresponding to the 33 regions and countries where bibliographical research was done for anthelminthic plants as part of this study (total: 574 species)

Fig.3 Anthelminthic using distribution of for species in relation with their phytogeogrphical areas.

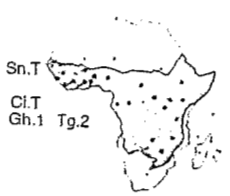
a. Carica papaya



b. Balanites aegyptiaca



c. Xylopia aethiopica



d. Plectranthus barbatus



in grey: specie phytogeographical ditribution
*: localisation of mentioned country in this work
bi,6: means 6 anthelminthical indications for the specie from Burundi (see tab.3)

Tab.3 Descriptive table showing several species with the number of anthelminthic indications in each country, the number of countries where they are cited as anthelmainthic and the number of references concerning them.

Plant	N Af Tn	W. Afr. Bj	Bf	Cl	Ga	Gh	Gn	Lr	Ml	Ne	Nq	Sn	Sl	Tg	ns	Est Afr. Et	Ke	Ug	Sd	Tz	ns	Centr.Afr. Bi	Cg	Ga	Cf	Zr	ns	South Afr. Za	Mw	Zm	Zw	ns	Ind. Oc. Co	Md	Mc	Sc	Re	AF	nbr cty	nbr ref.
Carica papaya L.	+	1	3	1	+	+	+	+	+	+	+	1	+	+	1	+	+	+	+	+	+	1	2	+	1	+	1	+	+	+	+	+	+	1	1	1	+	13	+	13	18
Senna occidentalis (L.) Link	.	.	.	T	.	2	+	+	+	+	+	T	+	+	1	+	+	+	+	+	+	+	34	.	+	+	+	+	+	.	+	.	3	+	+	2	1	+	1	9	10
Chenopodium ambrosioides L.	+	2	+	+	+	+	+	+	+	+	2	+	+	1	1	1	+	+	+	+	+	+	4	1	+	+	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	.	8	13
Balanites aegyptiaca (L.) Del.	.	.	+	.	.	5	.	.	.	1	3	T	.	.	+	1	1	.	2	.	+	.	.	.	.	+	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7	8
Securidaca longepedunculata Fr	.	+	+	+	+	+	1	+	1	+	+	T	+	1	T	.	+	+	+	+	+	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6	7
Xylopia aethiopica (Dunal) A.	.	+	+	T	+	1	+	+	+	+	+	T	+	2	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	.	.	.	.	.	.	5	6
Angeissus leiocarpus (DC.) Gu	.	.	.	+	+	+	+	.	2	+	3	T	.	+	T	+	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4	4
Helichrysum gymnocephalum (DC.)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	.	.	.	.	.	1	1
Plectranthus barbatus Andrews	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	+	.	+	.	.	6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1

LEGEND
nbr cty: number of countries
nbr ref.: number of references
ns: country not specified
T: species well known through the whole country as anthelminthic.
+: species present in the country but not mentioned as anthelminthic.

LA CONNAISSANCE DES VENDEURS AMBULANTS DE PLANTES MEDICINALES DANS LA ZONE URBAINE DE LA VILLE DE PORTO ALEGRE - RS - BRESIL : UNE ETUDE ETHNOBOTANIQUE ET ETHNOPHARMACOLOGIQUE.

SIMOES C.M.O.[1], MENTZ L.A.[2], SCHENKEL E.L.[2], AMOROS M.[3], GIRRE L.[3]

1. Laboratoire de Pharmacognosie - Département des Sciences Pharmaceutiques - Centre des Sciences de la Santé - Université Fédérale de Santa Catarina - FLORIANOPOLIS- SC - (Brésil)
2. Laboratoire de Botanique et Laboratoire de Phytochimie - Faculté de Pharmacie - Université Fédérale de Rio Grande do Sul- PORTO ALEGRE - RS - (Brésil)
3. Laboratoire de Pharmacognosie et mycologie - Faculté de Pharmacie - Université de Rennes I - 2, Avenue Léon Bernard 35043 RENNES - (France)

INTRODUCTION

En différents endroits de la ville de Porto Alegre - RS Brésil, nous avons pu observer un commerce parallèle de plantes médicinales qui a augmenté considérablement ces dernières années et est effectué par des gens de qualification inconnue.

Ce fait a été à l'origine d'une enquête sur l'identité des plantes vendues, leur état de conservation, les indications thérapeutiques fournies par les vendeurs à la population et les précautions d'emploi.
Nous avons ainsi réalisé une évaluation scientifique du bien fondé (ou non) de ces prescriptions en tenant compte de leurs implications sur la santé des consommateurs.

Pour chaque plante, nous avons rempli le questionnaire A, ainsi qu'un second concernant les caractéristiques personnelles de chaque vendeur (Tableau I).

METHODOLOGIE

Nous avons sélectionné plusieurs lieux de la ville de Porto Alegre - Etat de Rio Grande do Sul- Brésil, où les vendeurs ambulants ont l'habitude de commercialiser les plantes médicinales. A chacun d'eux, nous avons expliqué le but de notre travail et avons demandé l'autorisation de réaliser l'enquête.

Les plantes ont été identifiées et à partir des résultats obtenus pour chacune d'elle, nous avons préparé les tableaux II, III et IV.

QUESTIONNAIRE A

1) Nom (s) populaire (s) :
2) Nom latin et famille :
3) Partie (s) utilisée (s) :
4) Utilisation (s) populaire (s) :
5) Préparation, administration, dosage, rituel :
6) Lieu et époque de la récolte :
7) Validité et présentation du matériel végétal :
8) Connaissez - vous les contre- indications, les effets indésirables, les précautions d'emploi ou la toxicité de cette plante ?
9) Observations :

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons rempli 693 questionnaires. Le nombre moyen des différentes plantes vendues est de 70 par vendeur, exception faite du vendeur n° 2 qui en commercialisait plus de 200. D'après eux, ce nombre varie durant l'année.

Nous avons identifié 96 % des végétaux: 17 ont été identifiés jusqu'au genre et pour deux autres nous connaissons seulement la famille: Asteracceae et Cyperaceae.

Par rapport à l'identité botanique des plantes analysées, 88 % d'entre elles correspondent aux noms vernaculaires habituels au Brésil.

Nous avons constaté 23 cas d'attribution erronées de noms vulgaires, la majorité étant des noms universellement acceptés, ce qui caractérise des tentatives de falcification.

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les parties vendues des végétaux et celles qui sont citées dans la littérature.

60 % des plantes sont vendues fraîches, en faisceaux et les plantes séchées, emballées dans du papier ou du plastique. L'état de conservation a beaucoup varié : 20 à 30 % des plantes emballées étaient moisies et presque 40 % du matériel vendu en faisceau était sec, flétri et parfois contaminé par des insectes ou des champignons.

En ce qui concerne le lieu et l'époque de la récolte, les réponses ont été imprécises et divergentes : normalement les vendeurs récoltent les plantes dans les environs de la ville, certains cultivent quelques plantes et d'autres les achètent auprès des fournisseurs.

Les indications thérapeutiques fournies par les vendeurs sont assez élémentaires et ne coincident pas toujours avec celles de la littérature populaire et scientifique. Dans certains cas, ils n'ont pas su nous renseigner sur le sujet.

Très peu de vendeurs nous ont fourni des informations sur l'administration et le dosage des plantes et, quand ils le faisaient elles étaient imprécises. D'une façon générale, ils conseillaient l'utilisation à volonté. Aucun vendeur n'a su nous informer d'un rituel de préparation et / ou de l'administration des plantes. Le degré de connaissance des vendeurs vis à vis des effets secondaires des plantes, leur toxicité et les précautions pour leur utilisation laissent beaucoup à désirer, puisque ils ne connaissent pas du tout certains de ces aspects, ou alors, ils fournissent des informations très vagues et parfois même contradictoires.

Les résultats nous ont permis de conclure que les informations qui sont dispensées par les vendeurs à la population ne sont pas dues à un héritage culturel, mais sont la conséquence d'une connaissance souvent erronée, acquise de façon aléatoire et très superficielle. Parfois, ces vendeurs peuvent même être caractérisés comme des amateurs, puisqu'ils fondent leurs informations sur des livres publiés par des laboratoires phytothérapeutiques, et de plus, ils ont l'habitude d'amplifier les indications thérapeutiques des plantes et / ou d'omettre les précautions pour leur utilisation.

Même en respectant les facteurs culturels, nous ne pouvons pas accepter, sans discussion, que les plantes vendues comme médicaments ne soient pas soumises à des critères de qualité, en tenant compte de leurs implications sur la santé des consommateurs.

OBSERVATION

Les tableaux I, II, III, et IV peuvent être envoyés sur demande aux personnes intéressées. Ecrire aux auteurs.

EFFICACITE PROPRE AU MODE D'ADMINISTRATION DANS LES REMEDES DE LA DOULEUR ET LES SOINS AU NOUVEAU-NE (CHEZ LES GOURO DE CÔTE D'IVOIRE ET LES GBAYA DE CENTRAFRIQUE)

HAXAIRE C.

Laboratoire de langues et civilisations à tradition créole , 44, rue de l'Amiral Mouchez, 75014 PARIS (France)
- LACITO du CNRS-Université PARIS X (France)

L'étude des pharmacopées traditionnelles, menée dans la perspective de découvrir de nouvelles molécules, a le plus souvent mis l'accent sur l'identification correcte de drogues végétales, animales ou minérales, l'observation précise des techniques de préparation du remède ou du mode d'administration étant requise dans le but de fournir les informations nécessaires aux chimistes ou aux pharmacologues. Les ouvrages ainsi classés par familles botaniques et par plantes ne rendent évidemment pas compte de ce que peut être le remède dans la représentation qu'en à la population étudiée car ce n'est pas leur but.

Pourtant le pharmacologue n'est pas sans savoir que tant la bonne observance d'une prescription que l'effet placebo inhérent à toute intervention thérapeutique, résultent, entre autres, de la possibilité pour le malade et son entourage d'investir un acte, une préparation, comme thérapeutique. Cet investissement est d'autant plus aisé que ce remède possède une forme et un mode d'administration cohérents avec la représentation qu'ont les membres d'une société de la maladie, des perturbations du corps dont résultent ces symptômes. Il se peut alors que pour certaines populations, le mode d'administration ait en lui-même un effet thérapeutique qui peut conditionner dans une certaine mesure le type de préparation galénique, et cela indépendamment de la drogue utilisée.

Les soins appliqués à un ensemble de maladies se manifestant par des douleurs articulaires et musculaires dans deux populations africaines que nous connaissons (les Gouro et les Gbaya) et les soins donnés aux nouveau-nés chez les Gouro nous serviront à illustrer notre propos.

REMEDES DE LA DOULEUR

Ils sont administrés sous forme de bains de vapeur suivis d'aspersion du décocté tiédi et de massages pour les Gouro, tandis que les Gbaya utilisent de plus les branchages pour flageller le patient. Les Gbaya choisissent souvent des plantes aromatiques car "l'odeur chauffe". Ils réchauffent de même le siège de la douleur au moyen de fumigations. Les révulsifs et les scarifications sont également très employés.

Soins aux nouveau-nés

Depuis l'instant de leur naissance jusqu'à trois mois environ, tous les nouveau-nés gouro subissent biquotidiennement des massages énergiques pratiqués en pressant un chiffon imbibé de décoction sur chacune des articulations des membres tenus repliés vers l'arrière, sur la poitrine, le dos, la fontanelle, le crâne. La mère leur fait ingérer le décocté ou de l'eau fraîche puis les oint d'huile de palmiste ou de karité et, tout en les tapotant avec la paume des mains enduite de diverses pâtes médicamenteuses, les couvre littéralement de remèdes.

Représentations du corps et de la maladie qui sous-tendent ces pratiques

Pour les Gouro, le bon état du corps résulte de la circulation fluide de deux liquides dont les propriétés s'équilibrent: l'eau non fraîche, et le sang, chaud. Ces humeurs, pulsées par le souffle vital, empruntent un réseau de "vaisseaux-nerfs-tendons". Toute diminution de la masse circulante entraîne le dessèchement, la maladie, la vieillesse; toute stase provoque une coagulation, source de douleur puis de pourrissement; il se forme du pus. Un mauvais état des "vaisseaux-nerfs-tendons" altère le fonctionnement du réseau. Les Gbaya partagent avec les Gouro la représentation de la douleur comme résultant d'une accumulation pathologique de sang.

FONDEMENTS DE LA THERAPEUTIQUE

Remèdes de la douleur

Nous comprenons alors que les remèdes de la douleur visent à faire "fondre" le sang lorsqu'on le pense coagulé, à le faire circuler si on l'imagine stagnant. Les bains de vapeur, les fumigations, les plantes odorantes chauffent, liquéfient le sang comme on fluidifierait de la graisse figée, tandis que les massages, la flagellation au moyen de branchages, les révulsifs et les scarifications activent la circulation.

Chaleur Fluidification du sang	- bains de vapeur
	- bains de vapeur et /ou aspersions
	- fumigations
	- usage de plantes aromatiques
Circulation du sang	- scarifications
	- massages
	- flagellations

Soins aux nouveau-nés

Les massages énergiques dont bénéficient matin et soir les nouveau-nés Gouro durant les trois premiers mois de leur vie ont de même pour but d'assouplir ces "nerfs-vaisseaux-tendons" le long desquels circulent les fluides vitaux de façon à ce que la chair soit alimentée aisément, et que les bébés deviennent bien gros, bien résistants; de plus, grâce à ce travail sur les articulations, ils ne seront pas raides plus tard, ils seront des jeunes gens à l'aise dans leur corps. Les décoctés administrés de cette façon et dont une petite partie est donnée à boire à l'enfant, préviennent et soignent si nécessaire nombre de maladies infantiles dont les diarrhées si fréquentes et les déshydratations gravissimes qu'elles occasionnent.

Nerfs-vaisseaux-tendons assouplis -> bonne circulation->bonne alimentation du Corps.

Os et articulations "mis ensemble" -> force et souplesse.

Du point de vue de la médecine, outre l'intérêt probable de tels remèdes, il pourrait être utile de mettre à jour ce type de représentation de façon à ajuster au mieux les politiques de soins de santé primaire sur les pratiques déjà existantes.

Références

(1) HAXAIRE C., (1979) *Phytothérapie et médecine familiale chez les Gbaya-kara (R.C.A.)*, Thèse de 3° cycle Ecologie terrestre, option botanique tropicale, université des sciences et techniques du Languedoc, Montpellier.

(2) *"Vie et mort dans la représentation Gouro des fluides du corps"*, Actes du 110° Congrès National des sociétés savantes, (1985) Montpellier, Anthropologie, Ethnologie, 333-343.

(3) *"Les soins des nouveau-nés chez les Gouro de Côte d'Ivoire"*, communication prévue au 6° Colloque d'histoire au présent: Maladie, médecine et société, (16 au 19 Mai 1990).

ETHNOBOTANICAL REPORT ON THE TREATMENT OF SNAKE-BITES IN OAXACA, MEXICO.

HEINRICH M.[1], VELAZCO O.[2], RAMOS F.[3]

1. Inst. of. Pharm. Biol., Schänzlestr. 1, 7800 FREIBURG (Germany) (address for correspondence)
2. Inst. de Salubridad y Enfermedades Tropicales, MEXICO D.F. (Mexico)
3. Herbario Nacional, UNAM, MEXICO D.F. (Mexico)

INTRODUCTION

We report on the use of plants in the treatment of snake-bites by an elderly Chinantec healer, who has been living since his youth in the Zapotec community of *Jalahui* in northeastern Oaxaca (Mexico). His treatment is largely based on empirical procedures. Twelve *remedios* (remedies) he uses against the various symptoms of a snake-bite (e.g. pain of the wound, bitter taste in the mouth, thirst, lack of appetite) are based on plants which he collects around the community. The treatment, the remedies and some of the 53 plants utilized in his treatments are being described. No ethnopharmacologic evaluation of the plants has been started yet, but several of the plants might be of interest for future pharmacologic and phytochemical studies.

BACKGROUND AND METHODS

Don Pedro Hernandez is well known in the area for his knowledge in treating various disorders, but he is particularly famous for treating snake-bites. He demonstrated a large number of medicinal plants for the preparation of his *remedios*. In this article we summarize the ethnobotanical data and document the forms of treatment he uses. Details on the community, the person of the healer and on the methods used can be found in (2). Voucher specimens are deposited at the *Herbario Nacional (Mexico D.F., MEXU)*.

DIAGNOSIS AND TREATMENT

As soon as a patient is brought to him, Don Pedro carefully examines the wound and tries to determine what type of snake caused the bite. Then he cleans and opens the wound and sucks out as much poison as possible. He considers this as the most difficult and dangerous part of the whole treatment. The major difficulty lies in opening the wound sufficiently without harming the patient too much. Also, he is particularly afraid of being poisoned, while he is sucking out the wound. Soon afterwards he starts to look for fresh plant material to be utilized in the twelve distinct *remedios*. They are composed of up to seven different plants (for details on the plants employed see (2)). Usually the total amount of all plant material used in the preparation of a *remedio* is approximately two handfuls. This amount is first crushed and then extracted with half a liter of hot or cold water (tea or cold decoction, respectively). Some *remedios* are being utilized in each of his treatments of a snake-bite, while the majority are being used specifically to treat certain symptoms that may be associated with the bite of a specific snake.

First he searches for plants employed in *remedio* A. This is a cataplasm composed of *Asclepias curassavica, Eupatorium macrophyllum, Siparuna andina, Solanum diflorum, Solanum torvum, Verbesina oncofera* and the leaves of an unidentified shrub (JLH 14). The fresh leaves of these plants are ground and applied directly on the wound caused by the snake-bite. This initial treatment is included in all

cases of snake-bites. Afterwards another cataplasm *(remedio* H *)* composed of only one plant (*Dorstenia contrajerva*) is usually applied to draw the poison out of the wound. A leaf is heated on the Comal and put on the wound. Alternatively *remedio* L can also be employed for the same purpose. It consists in the ground tuber of the *Camote de Sargotin (Philodendron hederaceum).* After boiling the fresh tuber, the resulting mash is applied on the wound and covered with a piece of cloth. It serves to draw the poison out of the wound ("saca el veneno de la herida"). If the wound should become infected or to prevent it from becoming infected, *remedio* G is used. The mixed and ground leaves of *Eupatorium sp.* (JLH 29) and *Solanum schlechtendalium* are employed as cataplasm.

To treat the wound caused by the snake-bite, he may use various cataplasms depending on the type of symptoms present. If the wound is itching very heavily and to dry it up *remedio* K is given. This is composed of the leaves of *Besleria laxifora, Verbesina gigantea, Euphorbia sp.* (JLH 44) and an unidentified plant (JLH 46). The fresh leaves of these plants are heated, ground and applied as cataplasm on the wound. These four plants also serve to treat the fallen fontanell ("*caida de fontanela*"). If the wound is swollen, *remedio* I is utilized. A cataplasm using leaves of *Croton trinitatus* and unidentified herb (JLH 32) is employed. His further treatment depends largely on the symptoms a patient presents. Frequently the patient suffers from body-pain and especially from pain around the wound. To cure this *remedio* C (a tea) is used. It serves also to treat other forms of body-pain. Leaves of *Brunellia mexicana* (the young twigs are also utilized), *Heterocentron hondurense* and *Russelia sarmentosa* are ground, boiled and given as tea. If the patient experiences a bad taste in his mouth *remedio* B is given as a decoction. For this tea three plants are searched: *Pityrogramma calomelanos, Selaginella cuspidata and Phyllantus hyssopifolioides.* The leaves of the three plants (approx. a handfull of each) are ground, put in water and half a liter of the decoction is drunk.

To stimulate the person' s appetite and if he has a dry cough, *remedio* D is used. A decoction of the ground leaves of *Linum schiedeanum, Russelia sarmentosa, Eupatorium* sp. (JLH 17) and *Cuphea hyssopifolia* is drunk. If the person is very thirsty *remedio* E is employed. A decoction of *Pityrogramma calomelanos* and *Selaginella cuspidata* is given to calm the thirst of the patient and also to stimulate his appetite. If the patient is suffering from bloody vomiting, he utilizes a decoction made out of the leaves of two plants (*remedio* F). *Pilea pubescens* and an unidentifed herb (JLH 32) are ground and given as a decoction. The cure is always terminated by performing ritual cleaning ceremony (limpia) using *Xiphidium coeruleum* (*remedio* M) and by a prayer. It thus helps to get rid of the pain ("quita el dolor del piquete").

DISCUSSION

Basing one' s argument on the information obtained from a single informant is only appropriate in cases, where such knowledge is rapidly disappearing or in cases when one is interested in the use of plants by this particular healer. This is of particular relevance with groups of indigenous people who only recently came into closer contact with western biomedicine. This has been the main goal of this report.

We do not have any information on the efficacy of his treatment. We did not observe any of his treatments or evaluate the plants pharmacologically. The importance of this research also does not rest on the potential applicability of these results in the improvement of modern forms of treatment of snake-bites.

While little can be said about these aspects, we consider the information obtained from Don Pedro interesting from an ethnobotanical and ethnomedical point of view. The remedies are selected very carefully from the plant resources available in Don Pedro's environment. His use of *remedios* is based on observation and evaluation of the plants available, as well as on the knowledge he had obtained from his

father and grandfather. His use of the plants is empirical, and, in fact, besides prayers little ritual is included in his curings.

Obviously two very different strategies coexisted (and may be still are in some areas) in Mexico. One strategy of curing relies mostly on ritual forms of treatment (1,2). But also other forms of treatment based on herbal remedies play a role. We hope that this example will stimulate further ethnobotanical research on the use of plants to treat snake-bites.

References

(1) HEINRICH M., (1989) *Ethnobotanik der Tieflandmixe (Oaxaca, Mexico) und phytochemische Untersuchung von Capraria biflora* L. *(Scrophulariaceae).* Dissertationes Botanicae No. 144., Berlin und Stuttgart. Cramer. J.
(2) HEINRICH M., VELAZCO O., RAMOS F., (1990) *Ethnobotanical Report on the Treatment of Snake-bites in Oaxaca, Mexico. Curare,* 13, 1: 11-16.

PRODUCTION OF DRUGS FROM RWANDESE MEDICINAL PLANTS

VAN PUYVELDE L.

Centre de recherche sur la Pharmacopée et la Médecine Traditionnelle - CURPHAMETRA, Institut de Recherche Scientifique et technologique - I.R.S.T. B.P. 227 BUTARE (Rwanda)

Primary objective of CURPHAMETRA is the production of drugs starting from local materials, ie. the medicinal plants of Rwanda. For that purpose, CURPHAMETRA established a research center with a dispensary of traditional medicine, a multidisciplinary research programme and a pilot plant for the production of drugs derived from medicinal plants.

We already launched production of different extracts (tinctures, fluid extracts, essential oils ...) and teas of officinal medicinal plants. Those medicinal plants are either already growing in Rwanda or the plants are introducted for cultivation. It concerns well-known plants, described in several Pharmacopoeias, such as: *Datura stramonium, Eucalyptus globulus, Plantago lanceolata, Capsicum frutescens, Mentha saccharinensis, Calendula officinalis...*

These plant extracts provide the basis of several pharmaceutical forms: syrups, solutions, ointments, etc... CURPHAMETRA commercializes in hospitals, dispensaries and pharmacies throughout the country a series of drugs : two syrups and a solution against cough, an antispasmodic syrup, a solution against rhumatism, a desinfectant for the mouth, an anti-inflammatory ointment and several teas. It has to be noted that we have our own production of melasse-bassed ethanol produced from cane sugar. This solvent serves for the extraction of the medicinal plants ant it is also commercialized as a desinfectant. For a developing country the most economic and the easiest way to produce drugs based on local material is to start with well-known medicinal plants.

As a result of our research on native medicine, a first original Rwandese pharmaceutical preparation has been developed and commercialized : an anti-scabies solution and ointment prepared with an alcoholic extract from the roots of *Neorautanenia mitis*. Other new products are in development and they will be commercialized in a near future an antimycosic ointment, an ointment for haemorrhoids, a natural pesticide and a hepatoprotective tea.

"*MUNKOYO*", UNE PLANTE, UN ALIMENT

DELAUDE C., MULKAY P., PAUWELS L.

Centre de Recherche Phytochimique - Cecodel
Institut de Chimie (B6)
Université de Liège, Sart Tilman, par 4000 LIEGE 1 (Belgium)

En région zambésienne, au Zaïre et en Zambie, le nom vernaculaire "*Munkoyo*" désigne un aliment liquide fermenté et aussi les racines de Fabaceae utilisées dans la technologie de fabrication de cet aliment.

L'aliment se présente comme un potage fait d'une bouillie de farine de maïs, de manioc ou de sorgho, cuite à l'eau, puis liquéfiée et partiellement hydrolysée par des α-amylases et des β-amylases présentes dans les racines de "*Munkoyo*". Ce potage est consommé le lendemain ou le surlendemain de sa fabrication après une légère fermentation lactique et alcoolique.

La racine la plus active et la plus employée appartient à l'espèce *Eminia holubii* (Hemsl.) Taub.. Le genre *Eminia* de distribution typiquement zambésienne comprend quatre espèces géosuffrutescentes. Nos analyses ont porté sur trois d'entre elles: *E. holubii*, E. *harmsiana* De Wild., *E. antennulifera* (Bak.) Taub.. *E. bebenguellensis* Torre pousse en Angola dans des zones actuellement troublées, l'espèce sera examinée ultérieurement. Les *Eminia* étudiés possèdent tous trois des teneurs importantes de puissants complexes amylasiques dans leur racine. L'extrait d'E. *holubii* présente des caractéristiques enzymatiques comparables à celles des extraits de malt d'orge les plus concentrés.

Action spécifique des glucohydrolases en M d'équivalent maltose / mg de protéines / minute

	α - amylases	β - amylases
Extraits de *E. holubi*	1.70	6.39
Extraits de Malt (ABM)	3.76	5.55

Pour fabriquer le "*munkoyo*", les Shabiens se servent aussi, mais plus occasionnellement, de *Rhynchosia insignis* (0. Hoffm.) R.E. Fries. et de *Vigna nuda* N.E. Br.

Dans sa région d'origine, au Sud Shaba, le "*munkoyo*" est une boisson très prisée. Pour évaluer l'importance de sa consommation, nous avons mis sur pied un vaste programme d'enquêtes en milieu villageois. Au cours des années 1988 et 1989, durant 12 mois, 14 enquêteurs ont au jour le jour enregistré les volumes de "*munkoyo*" fabriqués dans 16 villages répartis dans un rayon de 150 km autour de la ville minière de Likasi. Ceci nous a permis de constater que les 12.000 adultes placés au centre de notre enquête consommaient en moyenne un litre par jour de ce breuvage alimentaire. Ces chiffres sont à mettre en rapport avec les capacités de production d'une boisson similaire au Zimbabwe et en Afrique du Sud. Annuellement ces pays fabriquent respectivement 600 millions de litre et un milliard de litre de "*Sorghum Beer*".

Nous avons visité toutes les régions du Shaba et parcouru 25.000 kilomètres de route pour mener une enquête ethnobotanique. Nous avons visité une trentaine d'ethnies pour relever que la consommation du "*munkoyo*" s'est répandue au cours des trente dernières années tant au nord qu'à l'ouest et à l'est de la province du Shaba.

Le "*munkoyo*" comme la "*Sorghum Beer*" peuvent être considérés comme un aliment fermenté plutôt que comme une bière. L'amidon est partiellement dégradé en sucres facilement digestibles. Une très faible partie de ces sucres se retrouve sous forme d'acide lactique et d'alcool, la teneur de ce dernier est de moins de 2% en volume. Ces transformations confèrent au produit un caractère hygiénique et diététique. La présence de levures et de bactéries lui apporte aussi une grande diversité en vitamines et en acides aminés essentiels.

Après avoir réussi à transformer la plante sauvage *Eminia holubii* en plante cultivée, le Centre de Recherche phytochimique entreprend maintenant de répandre et de rationaliser le procédé de fabrication du "*munkoyo*" qui présente l'avantage d'être beaucoup plus simple que celui de la fabrication de la "*Sorghum Beer*".

Il est prévu d'installer trois unités pilotes d'une capacité de production de 50.000 litres de "*munkoyo*" par an pour aboutir à la création de petites et moyennes entreprises qui desserviront les centres urbains et miniers du Shaba.

Références

(1) PAUWELS L., (1983) *Bull. Jard. Bot. Nat. Belg.*, 53: 153-160.
(2) MULKAY P., DELAUDE C., HULS R., BREYNE H., (1985) *Bull. Soc. Roy. Sc. Liège*, 54: 187-193.
(3) MULKAY P., DELAUDE C., DARIMONT E., BREYNE H., (1986) *Bull. Soc. Roy. Sc. Liège*, 55: 627-631.

Chapitre III

METHODES EXPERIMENTALES EN PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
/
EXPERIMENTAL METHODS IN PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

a) Conférences / Lectures

b) Posters / Short Communications

PREPARATION DES EXTRAITS DESTINES A L'EVALUATION PHARMACOLOGIOUE

MORTIER F.

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 5 rue Albert Lebrun, Université de Nancy I, 54000 NANCY (France)

ABSTRACT

The French Ministry for Health and Public Welfare, as well as the french pharmaceutical industry spares no effort to establish a standart of quality for phytotherapic products. A drug of vegetal origin should be of an excellent quality; it must be such that its therapeutic activity is guaranteed, which is the essential aim.

Though efficiency is mostly linked with the presence of active principles, many vegetable drugs are known or recognized as "active" only because of their traditional use; the bases of this activity are often ignored.

If we want to make ethnopharmacology a modern scientific discipline, its vocabulary has to be formalized and systematized, without loss of originality for that science. This may foster the developpment of medicinal plants, so our researches can lead to a better knowledge and use of the potentialities that plants can offer to us.

The efficiency of a vegetable drug is first linked to the techniques used for extraction, i.e. the quality of the solvent. There is indeed a difference in pharmacological activity between a fresh plant and the infusion, maceration, hydroalcoholic extract and/or a glycerolated extract of that plant. It was formerly thought that the vegetable drug was itself the base of the biological activity. This idea was wrong, as a drug is basically a botanical entity, defined by macroscopic, microscopic and chemical criteria, not a pharmacological entity.

Essays done on a same plant's extracts prepared with different solvents help to understand and determine the pharmacological efficiency of that vegetable drug.

As a consequence, different conditions of extraction for the same drug may lead to various pharmacological results, as it will appear in some selected examples.

These remarks show that the mode of preparation of vegetable extracts has to be formulated with a great precision, so that further results obtained can be properly compared. It is important to determine which method of of extraction is the best, to obtain phytodrugs of unquestioned quality.

A ce jour, le Ministère de la Santé et les Laboratoires Pharmaceutiques font de gros efforts pour codifier les normes de qualité d'un produit phytothérapique et respecter ainsi la qualité de la matière première. En effet, la qualité d'une drogue végétale est effectivement essentielle mais elle se mesure avant tout au niveau de l'efficacité thérapeutique.

Il serait vain de rappeler que cette efficacité dépend des principes actifs qui eux-mêmes, lorsqu'ils sont connus, peuvent être améliorés en fonction de certains paramètres.

Parmi ces paramètres, il est bon de rappeler qu'il est possible d'intervenir sur des facteurs qui concernent l'origine de la drogue: son biotope naturel, ou les conditions biochimiques, pédologiques et agro-économiques dans le cas des plantes cultivées; enfin sont à considérer toutes les opérations qui concernent la récolte (date, stade physiologique) et les élaborations nécessaires (séchage, stockage, etc.).

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

D'autres facteurs, plus subtils, tels que la détermination de races chimiques, de chimiotypes, permettent également d'améliorer la qualité d'une drogue grâce à la possibilité d'apprécier la spécificité d'un principe actif. Tous ces paramètres, rapidement évoqués, ne peuvent être pris en compte que lorsque l'on connait avec précision les principes actifs, or, si l'efficacité thérapeutique d'une drogue est liée à la présence de ces derniers, de nombreuses drogues végétales ne sont connues ou reconnues que par leur utilisation traditionnelle, mais les supports de l'activité sont souvent ignorés. Dans ces conditions, seul le poids de la tradition est le garant de leur efficacité.

De cette formulation est né un concept erroné selon lequel une drogue végétale représente une entité pharmacologique, or ceci est faux; une drogue végétale est avant tout une entité botanique, se définissant par des critères macroscopiques et microscopiques, et c'est son élaboration chimique qui représente une potentialité pharmacologique pouvant s'exprimer selon une "recette", c'est-à-dire grâce aux techniques d'extraction où le solvant va jouer un rôle capital.

Dans ces conditions, l'essor - voire la permanence - du végétal dans l'arsenal thérapeutique passe par la recherche de la maîtrise des techniques permettant la valorisation des potentialités du végétal. C'est ainsi qu'en tout premier lieu l'efficacité d'une drogue végétale est liée à l'extraction, c'est-à-dire au solvant utilisé et à son mode d'utilisation. Il existe en effet une différence d'activité pharmacologique importante entre une plante entière, un infusé, un macérat aqueux, un extrait hydroalcoolique ou un extrait glycérolé.

Quel est le rôle de ces solvants, et comment les extraits ainsi obtenus peuvent intervenir dans le résultat expérimental ?

LES SOLVANTS DE LA TRADITION

Traditionnellement les solvants d'extraction les plus utilisés sont surtout l'eau et l'alcool éthylique à des titres variés permettant la réalisation de produits phytothérapiques à usage interne. De nos jours, les solvants utilisés sont les mêmes auxquels il faut ajouter la glycérine ou divers glycols.

En règle générale, les solvants utilisés sont des solvants polaires qui par définition pourront dissoudre ou extraire préférentiellement des molécules hydrophiles. Sans pouvoir être exhaustif sur le sujet, certaines constatations sont à faire, permettant de définir le comportement d'une drogue végétale en fonction du solvant utilisé.

LES SOLVANTS ET LE POIDS DE LA TRADITION

Traditionnellement, de nombreuses plantes sont utilisées pour favoriser l'élimination de l'eau et sont donc considérées comme "diurétiques". Le solvant utilisé est l'eau et la réalisation de la préparation se fait sous forme d'infusé. Selon cette technique, nous avons utilisé 20 plantes qui, après extraction par l'eau puis lyophilisation du filtrat, ont été administrées per os à des rats placés en surcharge hydrique à raison de 5 ml/100 g de poids corporel d'une solution hypotonique de NaCl à 4‰ (1).

Dans ces conditions, il était possible d'évaluer la diurèse par rapport à des lots témoins (Fig. 1). On constate très curieusement que certaines plantes présentent un effet diurétique, alors que d'autres réputées comme telles n'ont pas d'effet avec ce type de solvant bien que la tradition leur reconnaisse cette activité. C'est notamment le cas de la racine de pissenlit (*Taraxacum dens-leonis* L.) et de la queue de cerise (*Prunus cerasus L.*) où semblerait-il l'extrait aqueux est sans activité. Dans ce cas, le poids de la tradition, qui définit l'utilisation de telles drogues, peut être un frein ou un ballast important quant à l'efficacité recherchée.

LA VARIABILITE EN FONCTION DU SOLVANT

C'est une évidence de dire que l'activité pharmacologique dépend de la nature du solvant d'extraction. Cependant, des variations d'action importantes peuvent être démontrées sur des extraits de plantes traitées par des solvants présentant des caractères très polaires. C'est ainsi qu'entre un extrait aqueux et un extrait hydroalcoolique de titre faible apparaissent des différences pharmacologiques importantes qui peuvent se concrétiser, notamment, par une activité nulle.

Un des premiers exemples illustrant ces propos se rapporte aux plantes dites diurétiques. En effet, dans la Fig. 1 présentée précédemment, on constatait que le plus actif était le sureau (*Sambucus nigra* L.). Or, parmi les plantes traditionnellement utilisées pour cet usage, il faut également compter sur le racine de fenouil (*Foeniculum dulce* Gaertn). On constate ainsi que selon la réalisation de l'extrait, l'activité diurétique de ces deux drogues est variable. L'extrait aqueux de fleurs de sureau (*Sambucus nigra*) est actif alors qu'un extrait hydroalcoolique de titre faible (15°) ne présente aucune activité (2). Cet effet s'inverse pour l'extrait réalisé avec de la racine de fenouil (*Foeniculum dulce*) où l'activité est, au contraire, maximale lorsqu'on administre aux rats des extraits hydroalcooliques (15°) (Fig. 2 et 3).

De telles différences peuvent également être mises en évidence avec les drogues actives au niveau du système nerveux central. C'est ainsi que la Passiflore (*Passiflora incarnata* L.) est une espèce "traditionnellement utilisée pour réduire la nervosité des adultes et des enfants notamment en cas de troubles du sommeil", comme l'indique l'avis 86/20 bis. Or, cette drogue est surtout utilisée traditionnellement sous forme de teinture alcoolique qui semble être la forme d'utilisation la meilleure.

Des expérimentations sur animal au travers de tests psychopharmacologiques (test dit de l'exploration) permettent de démontrer le contraire. En effet, un extrait hydroalcoolique (30°) ne présente, dans nos conditions expérimentales, aucune activité alors qu'à la même dose (exprimée en poids de plante sèche), un extrait aqueux montre une activité tout-à-fait intéressante et qui va dans le sens de la tradition, bien que le solvant aqueux utilisé ait un rendement d'extraction inférieur au solvant hydroalcoolique (Fig. 4).

Un autre aspect est également à prendre en considération : en effet, la réponse pharmacologique peut varier non seulement en fonction de la nature de l'extrait mais également en fonction de la dose.

Ainsi une même drogue à partir de laquelle deux extraits ont été réalisés, l'un hydroalcoolique à 30° et l'autre aqueux, peuvent avoir une même activité mais à des doses différentes. C'est le cas de la feuille de la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng) qui présente une même activité diurétique mais à des doses bien différentes (Fig. 5) (2).

Ces deux types d'expérimentations nous suggèrent deux réflexions. D'une part, le rendement d'extraction ne doit pas être considéré comme un critère d'efficacité. D'autre part, il n'y a pas une méthode générale pour la préparation d'un extrait car selon le solvant utilisé, les activités peuvent être différentes pour une même drogue végétale. En effet, chaque espèce végétale possède sa propre personnalité, qu'elle exprimera différemment selon la technique de préparation utilisée.

LES SOLVANTS ET LES PHENOMENES CHIMIQUES

On s'aperçoit (Fig. 4) que l'addition d'alcool à 30° à l'extrait aqueux ne modifie pas l'effet pharmacologique, ce qui laisse sous-entendre qu'il n'y a pas d'altération des principes actifs. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas et lorsqu'une drogue est soumise à un solvant d'extraction, il peut y avoir soit transformation des produits initiaux, soit induction d'une variation dans le taux de certains principes chimiques. A cet égard, deux phénomènes sont significatifs et doivent retenir notre attention.

Tout d'abord peuvent apparaître des phénomènes d'isomérisation. C'est le cas notamment de l'Artichaut (*Cynara scolymus* L.) dont certains constituants de la feuille, "traditionnellement utilisée comme cholérétique", peuvent être l'objet de phénomènes d'isomérisation selon la préparation de l'extrait et notamment la nature du solvant. Ainsi, lors de la réalisation d'un extrait aqueux, peut apparaître ce type de phénomènes, où l'acide chlorogénique se transforme en acides néochlorogénique et cryptochlorogénique, alors que la réalisation d'extraits hydroalcooliques n'entraîne pas ce type de phénomène d'isomérisation.

Plus important, la nature du solvant employé peut induire la formation d'artefacts, à titre d'exemple de l'Hamamélis (*Hamamelis virginiana*) est significatif. Cette plante bien connue est utilisée pour sa richesse en tanin, et dans les conditions de préparation à partir d'un solvant alcoolique, il peut y avoir estérification de l'acide gallique et formation de gallate d'éthyle, molécule ne préexistant pas dans la drogue originelle (3).

LE CHOIX DU DEGRE ALCOOLIQUE

L'alcool éthylique à divers titres est très souvent utilisé comme solvant d'extraction or là encore, l'activité pharmacologique de l'extrait peut varier en fonction du degré alcoolique du solvant. Sans vouloir faire de cela une règle générale, il est bon de rappeler quelques exemples.

Ainsi, l'écorce de la viorne (*Viburnum prunifolium*) était utilisée en médecine populaire pour ses propriétés spasmolytiques et veinotoniques. Des études pharmacologiques ont pu justifier du bien fondé de l'usage de cette drogue traditionnelle, mais on a pu également démontrer que les actions revendiquées par la tradition étaient d'autant plus élevées que le degré alcoolique du solvant utilisé pour la réalisation d'extrait était bas. Ainsi des extraits préparés avec de l'alcool à 30°- 45° sont-ils plus actifs que ceux réalisés avec des solvants dont le titre alcoolique était de 60°-80° (4). Ce cas est peut-être particulier, mais il est bon de rappeler que, là encore, une variation peu importante dans le titre du degré alcoolique du solvant d'extraction peut entraîner des résultats fort décevants quant à l'efficacité de la préparation.

SOLVANT ET NATURE DE LA DROGUE

Lorsque le choix du type de solvant d'extraction a été fait, l'extrait ainsi obtenu peut avoir des comportements pharmacologiques différents. Ainsi, un même solvant utilisée pour la réalisation d'un extrait sur une même plante peut conduire à des activités différentes en fonction physiologique de la partie de plante constituant la drogue.

Le cas du Romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) est à cet égard significatif. Cette plante utilisée "traditionnellement comme cholérétique" peut présenter un comportement pharmacologique particulier. En effet, la réalisation d'extraits aqueux à partir d'une part de jeunes pousses de romarin et d'autre part des parties de plantes âgées mais récoltées sur le même plant et le même jour, vont présenter des activités différentes.

L'étude de l'hypercholérèse induite par ces extraits permet d'apprécier dans un test in vivo le comportement de ces extraits (Fig. 6). Dans ce cas, l'extrait aqueux réalisé avec de jeunes pousses de romarin est plus actif que l'extrait réalisé avec les parties âgées (5). Cette constatation peut également être faite dans un test in vitro où l'on vérifie la protection des hépatocytes contre la lipoperoxydation induite par le ter butylhydroperoxyde (Fig. 7). (6). Dans ce cas, on vérifie, là encore, que pour un même solvant d'extraction, la réponse pharmacologique varie en fonction de la nature de la drogue employée.

LE SOLVANT ET LA DOSE

Après avoir choisi le meilleur solvant pour réaliser un extrait, d'autres surprises peuvent attendre le chercheur. En règle générale, on obtient des réponses classiques qui se matérialisent par une courbe effet dose. Très souvent, on obtient un seuil maximun de réponse ; mais lorsque l'on augmente les doses, la réponse s'estompe, devient négative, l'extrait semble donc inefficace. Or, cette inefficacité n'est pas le reflet d'une toxicité aiguë comme on serait tenté de le penser. Trois exemples sont à cet égard significatifs. Ainsi, un extrait aqueux réalisé avec les parties aériennes d'eupatoire (*Eupatorium cannabinum* L.) laisse apparaître une hypercholérèse dont la réponse suit une courbe effet/dose, puis lorsque l'on dépasse la dose de 250 mg/kg (exprimée en plante sèche) la courbe s'infléchit (Fig. 8). Un effet identique est également observé avec un extrait aqueux de mélisse (*Melissa officinalis* L.) utilisé dans le test de l'induction du sommeil au pentobarbital. On observe une induction significative par l'extrait de mélisse à la dose de 3,125 mg/kg (exprimés en plante sèche), cette activité est encore manifeste à 6,25 mg/kg mais lorsque la dose augmente, l'effet devient nul (Fig. 9) (8). Dans un autre domaine, il est encore possible de vérifier ce curieux phénomène. Ainsi un extrait aqueux de fleurs de sureau (*Sambucus nigra*) présente une action diurétique à la dose de 10 mg/kg et cette activité devient nulle à 100 mg/kg, sans que là encore nous soyons en présence d'une dose toxique (l) .

Il ne s'agit pas de tirer de ces exemples une règle générale, mais il faut constater que le comportement pharmacologique d'un extrait végétal peut être fluctuant et que la posologie semble dans ce cas essentielle, non pas pour éviter un accident dû à une dose toxique mais pour conserver l'efficacité du produit phytothérapique.

LE SOLVANT ET LE CLIVAGE DE L'ACTIVITE

Très souvent, une drogue est utilisée pour des affections variées, souvent fort différentes, et il est rare de ne trouver qu'une seule indication traditionnelle. Or, il est possible grâce à des solvants d'extraction de polarités différentes de cliver les activités de la plante, sans au départ connaître les molécules pharmacologiquement actives.

Des études réalisées sur des plantes asiatiques peuvent rendre compte de ce fait et l'exemple de la racine d'*Angelica sinensis* et d'une espèce voisine *A. acutiloba* (Apiacées) est significatif.

Ces deux espèces souvent confondues sont utilisées traditionnellement dans leur pays d'origine à des fins les plus diverses. Les racines peuvent être utilisées comme aliment, mais auraient des propriétés analgésiques, sédatives, antirhumatismales, hypotensives, érythropoïétiques, hémostatiques, oestrogéniques, trouvant également leur emploi dans les troubles de la ménopause. Propriétés les plus diverses, cette plante semble dotée de toutes les vertus.

Or, selon le solvant utilisé pour la réalisation d'extraits, les activités pharmacologiques se précisent et l'on retrouve certaines des indications traditionnelles (9). C'est ainsi qu'un extrait aqueux manifeste une action analgésique périphérique qui serait due à des polyènes comme le falcarindiol dont l'activité serait potentialisée par la présence de choline. Ce même extrait posséderait une activité antiinflammatoire, aurait une action veinotonique, posséderait un pouvoir d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et une activité oestrogénique.

De plus, dans cet extrait ont pu être mis en évidence des polysaccharides possédant une action immunostimulante. Par contre, un extrait hydroalcoolique induit une contraction de l'utérus alors que l'huile essentielle inhibe ces contractions. Ce même extrait présenterait également une activité antiarythmique. Enfin, un extrait hexanique posséderait des propriétés spasmolytiques dont le support de l'activité serait due à des phtalides et notamment le ligustilide et le 3n butyldiènephtalide.

Dans cet exemple le rôle du solvant est primordial car selon sa nature, il permet sur une même drogue de cliver les activités pharmacologiques.

CONCLUSION

Tous ces exemples permettent de confirmer si besoin était toute l'importance du solvant d'extraction où de faibles variations peuvent entraîner des résultats pharmacologiques bien différents. Il serait ainsi souhaitable de normaliser la réalisation de ces extraits, par la technique utilisée (infusé, macérat, lixiviat), par le temps de contact solvant/plante, par la nature exacte du solvant et de vérifier leur activité pharmacologique. Car à quoi peut servir la qualité d'une drogue s'il n'y a pas l'efficacité ?

La codification exacte de la "recette" est un élément essentiel en amont de toute investigation pharmacologique, ce qui permettra dans un premier temps une comparaison utile entre les différents extraits.

Sans vouloir comparer tisanes et potages, il est important de rappeler que si l'on possède tous les "ingrédients" pour réaliser un plat, encore faut-il en connaître la recette, bien que possédant de l'huile, du sel et des oeufs, si vous ne connaissez pas la recette de la mayonnaise, il vous sera impossible de la réaliser.

Ainsi, ce savoir empirique, s'il veut s'intégrer dans une discipline scientifique moderne, doit se formaliser et se systématiser ; et notamment codifier les techniques d'extraction permettant de réaliser des préparations phytogaléniques dont l'efficacité ne saurait être mise en cause.

Références

(1) GUILLERET Ph., (1982) *Contribution à l'étude des plantes médicinales à réputation diurétique*, Thèse de Doctorat (88), Faculté de Pharmacie de Nancy.
(2) FLEURENTIN J., PELT J.M., (1990) *Les plantes médicinales, La Recherche* 222: 811-818.
(3) BERNARD P., BALANSARD G., LALLEMAND M., PARET A.P., (1983) *Plantes médicinales et phytothérapie*: 17, 4: 293-296.
(4) BALANSARD G., CHAUSSE D., BOUEF K., TOUMI A., JADOT G., (1983) *Plantes médicinales et phytothérapie* 17, 3:123-132.
(5) HOEFLER C., FLEURENTIN J., MORTIER F., PELT J.M., GUILLEMAIN J., (1987) *Journal of Ethnopharmacology*, 19: 133-143.
(6) JOYEUX M., ROLLAND A., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMAN P., (1990) *Planta Medica*, 56: 171-174.
(7) LEXA A., FLEURENTIN J., LEEHR P., MORTIER F., DORFMAN P., (1989) *Planta Medica*, 55: 127-132
(8) SOULIMANI R., FLEURENTIN J., MORTIER F., MISSLIN R., DERRIEU G., PELT J.M., (1990) *Planta Medica* (sous presse).
(9) WAGNER H., I, (1985) II, (1988) *Economic and medical plant research*, Ed. Academic press. London.

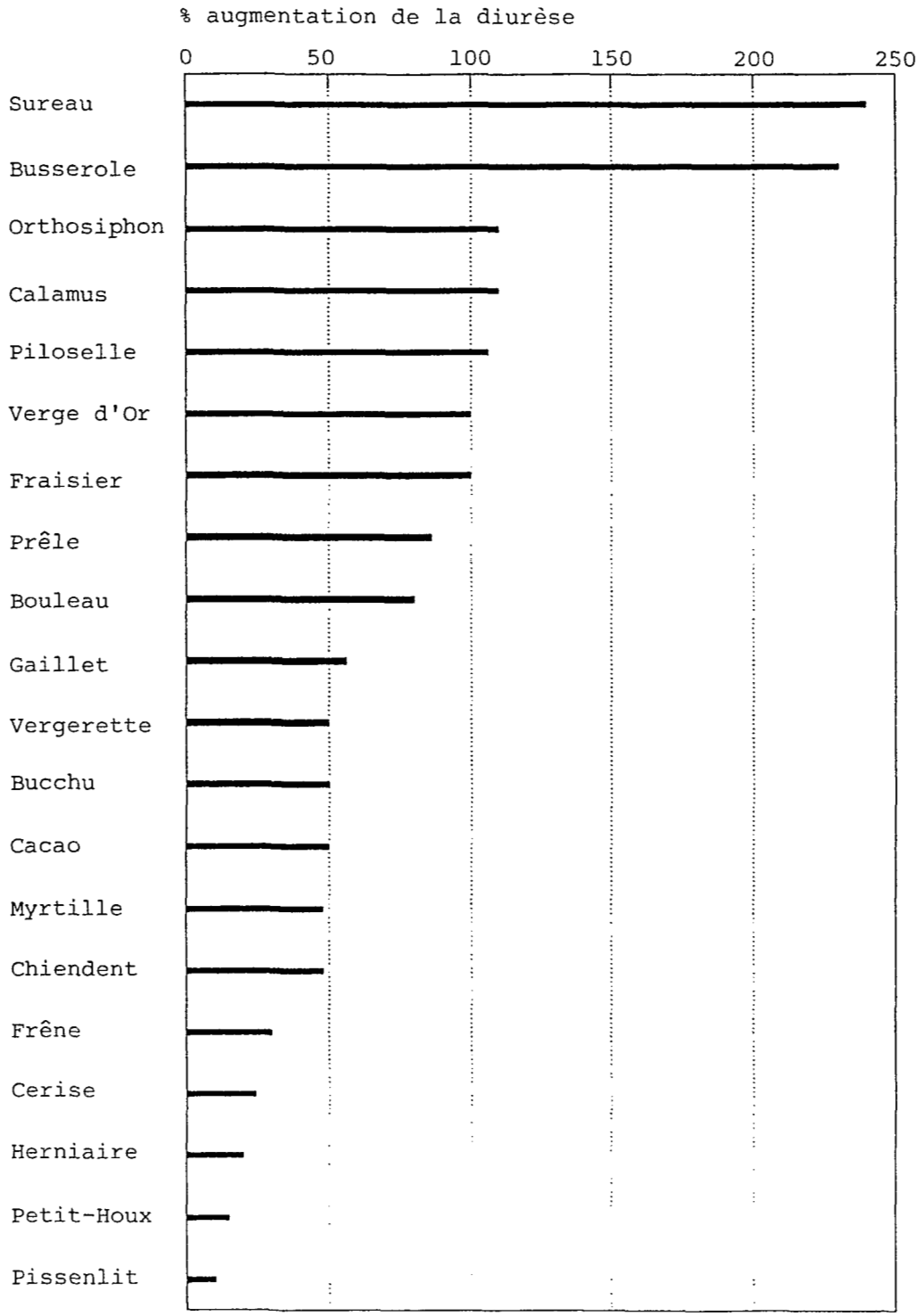


FIG. 1 : ACTIVITE DIURETIQUE DE DIFFERENTS EXTRAITS AQUEUX CHEZ LE RAT EN SURCHARGE HYDRIQUE

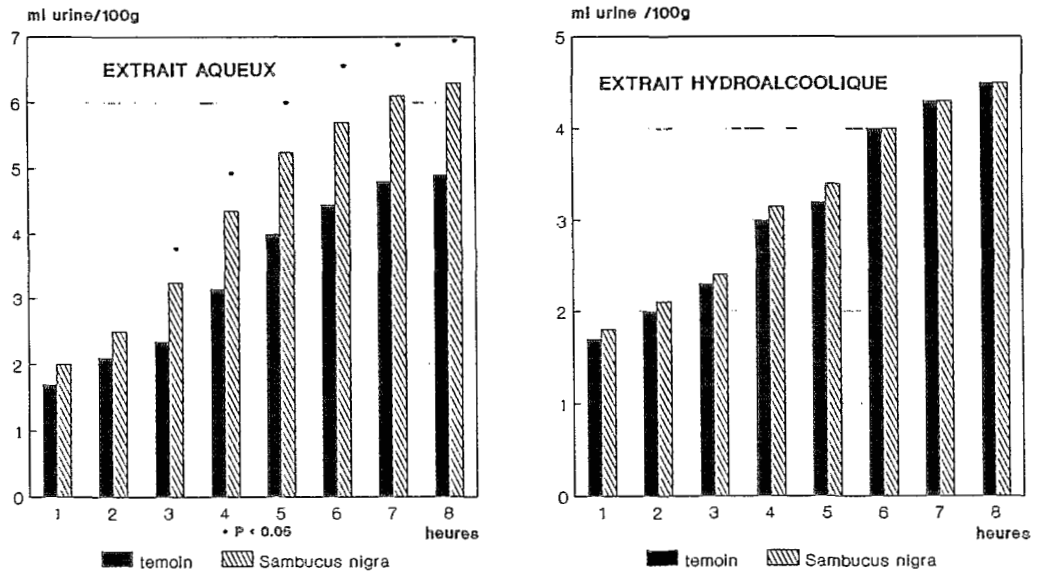


FIG. 2 : INFLUENCE D'UN EXTRAIT AQUEUX ET HYDROALCOOLIQUE DE FLEURS DE SUREAU (SAMBUCUS NIGRA) SUR LA DIURESE CHEZ LE RAT EN SURCHARGE HYDRIQUE.

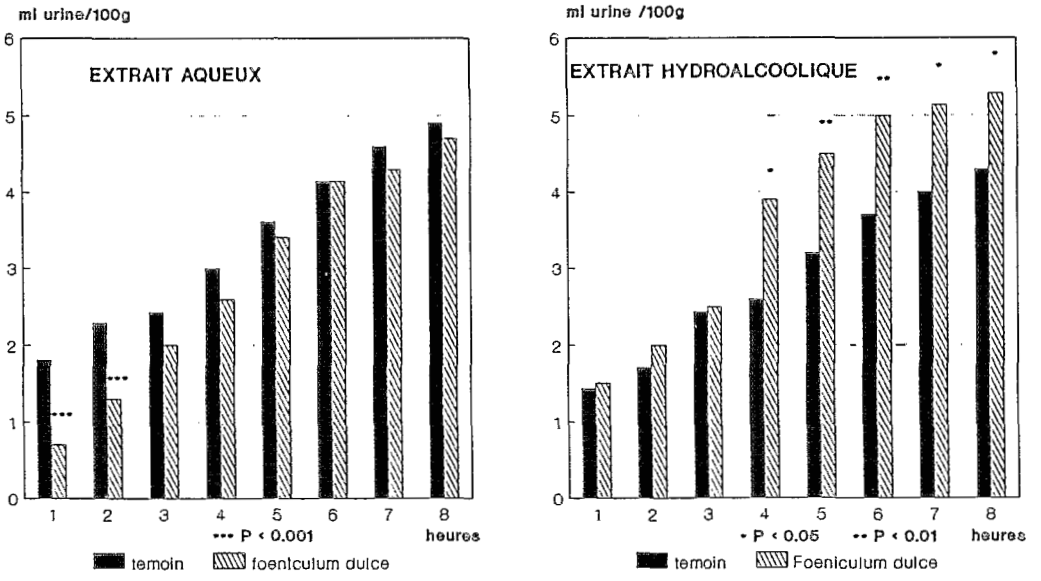


FIG. 3 : INFLUENCE D'UN EXTRAIT AQUEUX ET HYDROALCOOLIQUE DE RACINE DE FENOUIL (FOENICULUM DULCE) SUR LA DIURESE CHEZ LE RAT EN SURCHARGE HYDRIQUE.

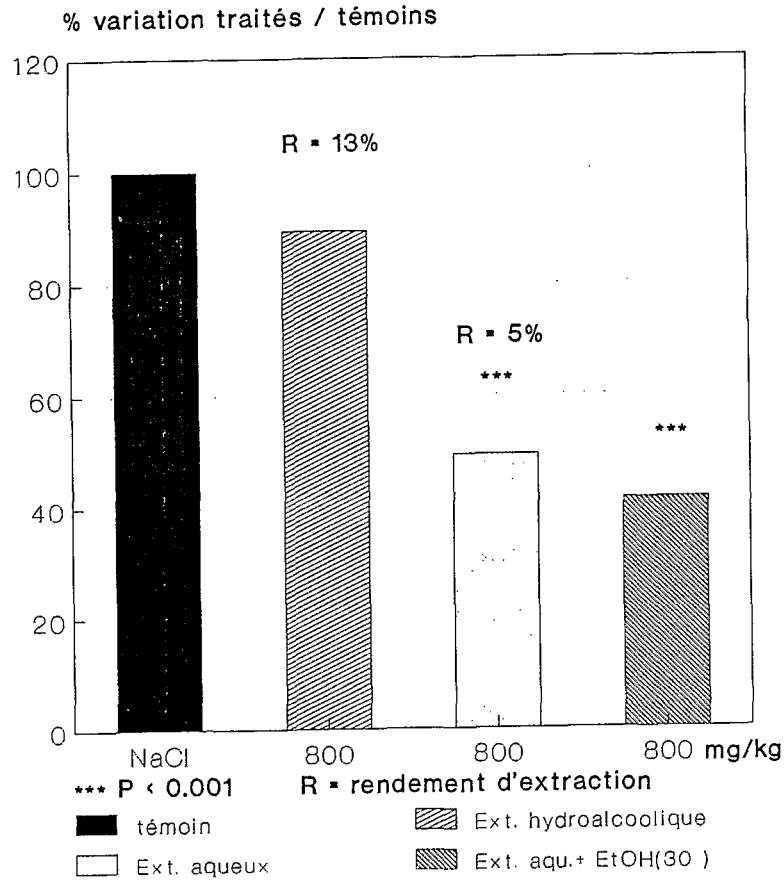


FIG. 4 : EFFET D'EXTRAIT AQUEUX ET HYDROALCOOLIQUE DE PASSIFLORE (PASSIFLORA INCARNATA) SUR LA LOCOMOTION DE LA SOURIS DANS LE TEST DIT DE L'EXPORTATION.

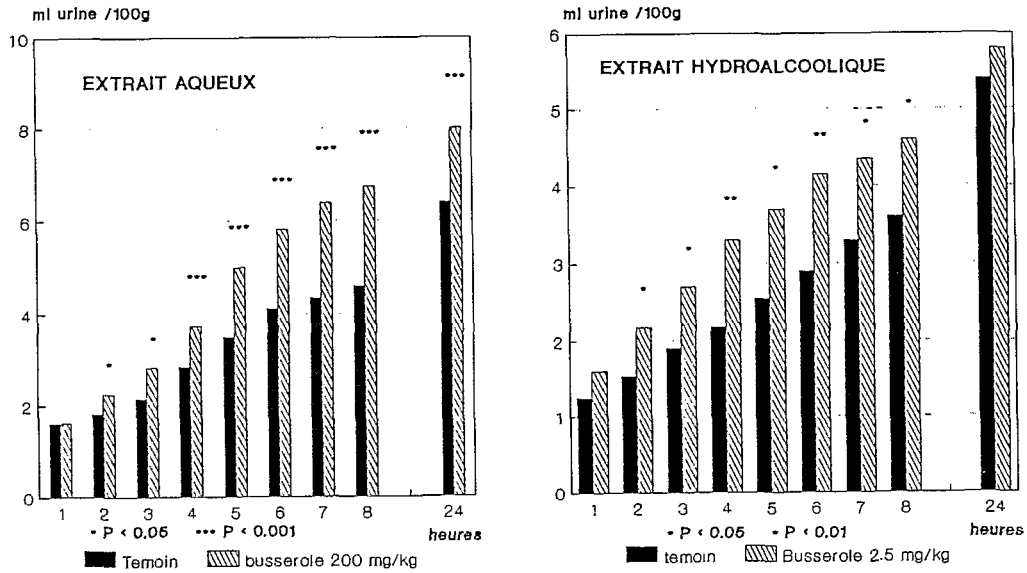


FIG 5 : ACTIVITE DIURETIQUE D'UN EXTRAIT AQUEUX ET HYDROALCOOLIQUE DE BUSSEROLE (ARCTOSTAPHYLOS UVA URSI) CHEZ LE RAT EN SURCHARGE HYDRIQUE.

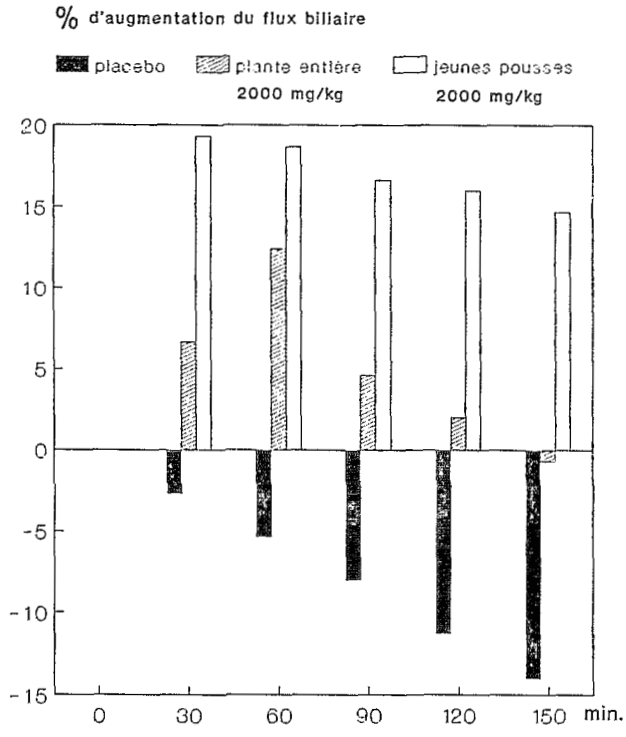


FIG. 6 : ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTIVITE CHOLERETIQUE D'UN EXTRAIT AQUEUX DE JEUNES POUSSES ET DE PLANTE ENTIERE DE ROMARIN CHEZ LE RAT.

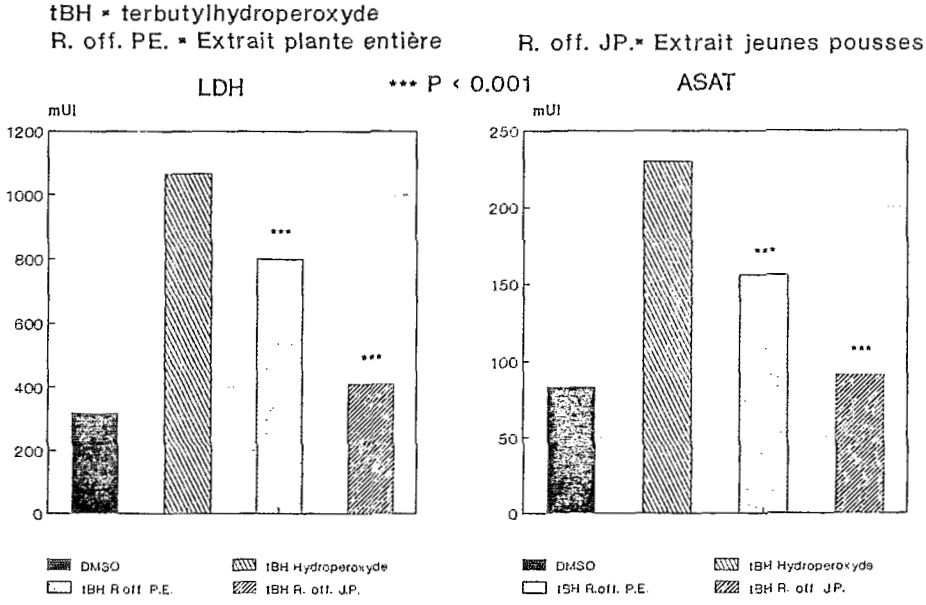


FIG. 7 : EFFET D'EXTRAIT AQUEUX DE JEUNES POUSSES ET DE PLANTE ENTIERE DE ROMARIN (ROSMARINUS OFFICINALIS) SUR LA NECROSE D'HEPATOCYTES ISOLES DE RAT INDUITE PAR LE TERBUTYLHYDROPEROXYDE.

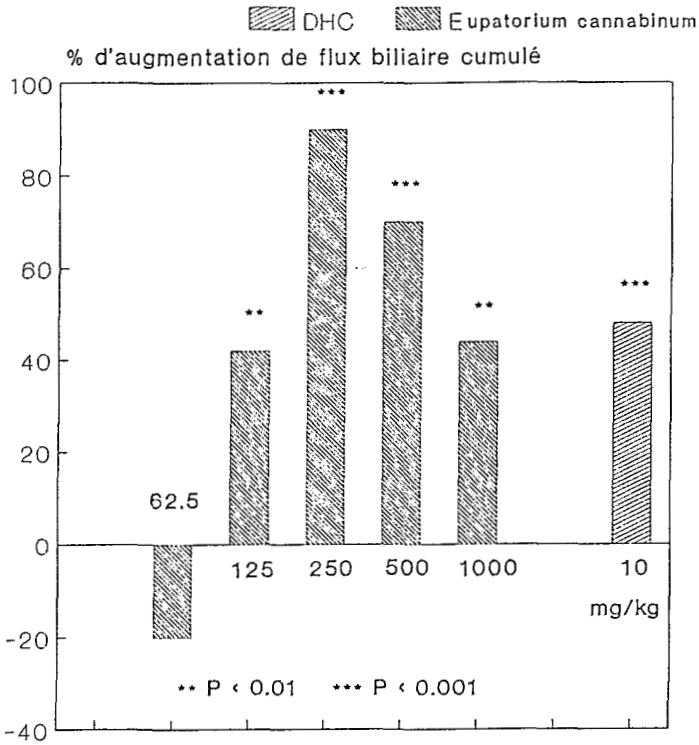


FIG. 8 : POURCENTAGE DE VARIATION DU FLUX BILIAIRE 150 MIN. APRES INJECTION D'UN EXTRAIT AQUEUX D'EUPATOIRE CHEZ LE RAT.

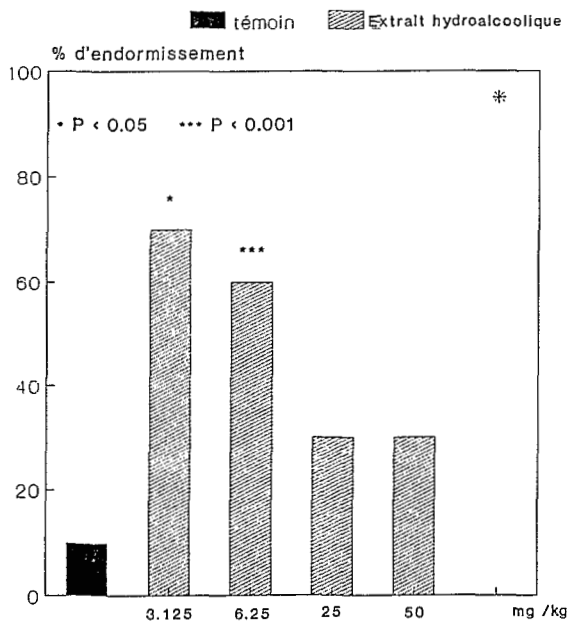


FIG. 9 : EFFET D'UN EXTRAIT HYDROALCOOLIQUE DE MELISSE (M. OFFICINALIS) SUR L'INDUCTION DU SOMMAIL PAR LE PENTOBARBITAL CHEZ LA SOURIS.

TOXICO-PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE DES PLANTES MEDICINALES

SERRANO J.J.

Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, 999, avenue de l'Occitanie, 34090 MONTPELLIER (France)

ABSTRACT

The need currently felt to protect and maintain the integrity of the environment has been extended to therapeutical procedures and people are becoming increasingly conscious of the fact that synthetic medicines may have detrimental effects in the medium or the long term. The consequence is a return to nature, a quest for a less aggressive forme of medication and an impressive development of phytotherapy.

However, we should bear in mind the fact that a plant and its totum do not have the same properties as the nature of its components might suggest. It is not sufficient to prove the existence of such or such constituent in a plant for it to be classified in a given pharmacological group with a given therapic potential. The activity of a plant is the result of a set of compounds which either activate or cancel each other.

But evaluating the efficiency of the plant may raise some problems. One of these difficulties is that it is often impossible to examine the plant as a fresh product. Moreover, the investigating methods used in experimental pharmacology are often too aggressive and do not allow to restore minor pathological states; consequently, experimental models available are often too severe and ill adapted. Finally, the vegetable extracts, as a consequence of their complexity, are not so easily analysed using the modern techniques of molecular pharmacology and fine biochemistry.

As for the methods used in pharmacological research,when the investigation is carried out on the animal or isolated organs, they often lead to some errors in the interpretation of results. This applies mostly to the latter case, considering that actions are then measured on isolated organs without taking into account the humoral and nervous regulations to which they are submitted when part of the whole system, and we do not have a true reflection of the activity of the drug.

At a time when the need appears to describe the therapeutical capacities and toxicological potentialities of plants, we may recommend a development of pharmacological research without any opposition between chemiotherapy and phytotherapy and overcoming the tradition that has reduced phytotherapy to a kind of ancillary discipline, a type of medicine that is not "aggressive" enough.

Après avoir connu l'époque du scientisme et de l'absolu de nos connaissances, nous vivons désormais l'époque de l'environnement et de la relativité des phénomènes par suite des multiples interactions qui existent entre les êtres et les objets. Et ce besoin que l'on éprouve aujourd'hui à sauvegarder l'intégrité du milieu de vie a pénétré aussi la thérapeutique et on prend de plus en plus conscience que l'usage des médicaments de synthèse produit à plus ou moins longue échéance bien des inconvénients; on parle alors d'effets indésirables des médicaments et leur action bien que curative ne représente pour certains qu'une intoxication dirigée, de sorte que dans le domaine de la phytothérapie cette tendance au retour à la nature prend toute sa résonnance et s'épanouit à la recherche peut-être d'une médication moins agressive.

Mais avant de parler de pharmacologie expérimentale, faut-il s'élever contre deux idées fausses que l'on retrouve malheureusement trop souvent avancées. La première tient au fait que les biosynthèses végétales mettant le plus souvent en oeuvre des processus biochimiques communs à tous les êtres vivants, il est normal de penser que leurs produits d'élaboration doivent être mieux tolérés que les substances synthétiques qui sont étrangères à l'organisme humain. De là, un glissement naturel des interprétations à l'emporte pièce qui font des produits végétaux des substances atoxiques, anodines dont le maniement et l'utilisation peuvent être confiés à n'importe qui. Il est faux d'insister sur le fait que les substances naturelles ne sont douées d'aucunes nocivités, on en connaît de nombreuses dont la violente toxicité a dû être domestiquée pour en justifier l'utilisation thérapeutique. C'est là du reste le reproche que l'on peut adresser aux phytothérapeutes, de trop mettre en évidence le terme de médecine douce.

La deuxième idée fausse tient au fait que trop souvent on oublie qu'une plante ou son *"totum"* n'a pas obligatoirement les mêmes propriétés que pourrait laisser supposer la nature de ses constituants. Ceci est évident pour l'opium et la morphine, pour l'ergot de seigle et l'ergotamine, cela l'est aussi pour d'autres plantes plus anodines. Il ne suffit pas de déceler chimiquement la présence de tel ou tel constituant dans une plante pour la classer impérativement dans tel groupe pharmacologique avec telle visée thérapeutique. Bien souvent en effet, on peut assister à ce que l'on pourrait appeler "le mystère de la nature". On parle d'un certain nombre de constituants, dont l'effet isolé est parfois bien connu, et lorsque tous ces composés se retrouvent associés dans un même extrait végétal, soit ils s'annullent, soit ils se combattent ou au contraire se confortent, se potentialisent, se corrigent mutuellement pour donner naissance à l'activité de la plante entière, et cette dernière est bien souvent différente de ce que pouvait laisser supposer la somme algébrique de l'activité respective de chacun des constituants. Il est certain que les véritables raisons responsables de l'activité de certaines plantes sont encore ignorées de nous, même si nous avons la connaissance exacte de leurs différents constituants. Là aussi des interprétations un peu trop hâtives ont été faites pour accorder telle ou telle vertu curative au vu de la seule détermination qualitative des constituants d'une plante.

Quant aux études de pharmacologies expérimentales le pharmacologue se trouve bien souvent confronté à toute une série de problèmes qui rendent l'étude de ces "simples" bien compliquée. La première difficulté est inhérente au matériel sur lequel porte la recherche: est-ce la plante entière ? la feuille, la tige, les fleurs, les fruits, les racines, les écorces, etc... ce qui multiplie considérablement les essais.

Le type d'extrait utilisé, aqueux, alcoolique ou autre, est-il le reflet exact de l'activité ou de la partie active de la plante? Soulignons que certains solvants sont inutilisables en expérimentation animale du fait de leur toxicité. Sans compter également que les constituants de la plante peuvent varier suivant la récolte, la saison, le lieu géographique, etc.

Une autre difficulté réside dans l'impossibilité devant laquelle on se trouve bien souvent d'étudier le matériel végétal à l'état frais. En effet, les envois de provenance lointaine et le stockage qui s'en suit sont souvent la cause de cruelles déceptions d'ordre chimique ou pharmacologique. De même, au niveau d'utilisation commerciale à grande échelle l'exploitation d'un matériel végétal fait souvent l'objet de fraudes importantes inconscientes ou volontaires.

D'autre part, au point de vue expérimental, le problème n'est pas toujours simple. En effet, on peut estimer que bien souvent nos techniques d'investigation sont trop brutales pour certains types de substances et ne permettent pas la restauration de petits états pathologiques et de ce fait nous manquons en quelque sorte de modèles expérimentaux. A cet égard un exemple est à citer dans le cas des anti-hypertenseurs classiques (clonidine, alphaméthyldopa, bétabloquant, prazosine, etc.). Ces anti-hypertenseurs sont testés sur des modèles animaux, soit spontanément hypertendus, soit sur des animaux rendus hypertendus par un artifice expérimental. Mais quel que soit le modèle, la plupart des animaux

vont développer une hypertension sévère. Dans ces conditions, si les anti-hypertenseurs majeurs cités ont une activité, les anti-hypertenseurs plus modestes seront incapables d'influencer une telle pression. Par contre ces produits pourront présenter une activité dans la mesure où l'hypertension n'a pas encore atteint des valeurs trop importantes.

Dans la figure 1, la courbe du haut représente des animaux témoins, des animaux spontanément hypertendus, avec une pression de départ voisine de 22 cm de mercure. La courbe du dessous représente des animaux traités par un extrait végétal. Si l'on aperçoit une tendance à faire diminuer la pression artérielle par administration quotidienne de la plante, aucun point n'est significatif (Fig. 1).

Alors que dans les mêmes conditions (Fig. 2) lorsque les animaux sont plus faiblement hypertendus (environ 16 cm de Hg) on arrive tout à fait à objectiver l'activité, de nombreux points sont significatifs, lorsqu'on arrête le traitement dès le onzième jour on assiste à une remontée de la pression. Ceci montre que les techniques quelquefois sont trop agressives pour démontrer l'activité de ce type de substance.

D'autre part, le pharmacologue qui s'intéresse aux plantes est souvent limité à réaliser des tests de pharmacologie fonctionnelle. En effet, il est difficile, voire même impossible, sur des extraits de plantes, de réaliser des études de pharmacologie moléculaire, de biochimie fine, et les résultats sont le plus souvent décevants, ininterprétables ou erronés. A cet égard l'exemple de l'AMP cyclique, second messager de nombreuses réponses pharmacologiques est significatif. La formation de cet AMP cyclique dépend de l'activation d'une enzyme qui est l'adénylcyclase. L'étude de cette adénylcyclase est réalisée sur des préparations membranaires, sur des sarcolèmes purifiés de coeur de mammifère, de rat ou de chien, qui sont obtenues dans des conditions bien particulières: condition de centrifugation, de pH, de concentration ionique, etc.

Ce qu'il faut savoir, c'est que de nombreux systèmes sont susceptibles de réguler, de modifier, soit en l'activant, soit en diminuant, cette activité adénylcyclasique (Fig. 3).

Les hormones modifient l'activité adénylcyclasique; l'effet béta-adrénergique stimule l'activité de l'adénylcyclase, alors que l'effet alfa 2 l'inhibe (1). Les ions ont une importance capitale au niveau de la régulation de l'activité adénylacyclasique. On sait que le fluor en association avec l'aluminium stimule l'adénylate cyclase (2). Le magnésium, cosubstrat de l'adénylcyclase avec l'ATP, va stimuler l'enzyme (3). Le calcium a une activité variable suivant les systèmes. En effet, pour ceux qui sont modulés par la calmoduline, le calcium stimule l'adénylcyclase, pour les systèmes non régulés par la calmoduline, le calcium inhibe l'adénylcyclase (4). De même les cations monovalents stimulent l'adénylcyclase (5). L'ATP qui est un cosubstrat fera varier l'activité, du reste un excès libre d'ATP peut inhiber l'activité (6). L'adénosine agissant sur les récepteurs purinergiques est susceptible d'inhiber l'adénylate cyclase (7). Les nucléosides guanyliques régulent également l'activité enzymatique (8) ; ce composé qui est un triterpène est utilisé dans la pharmacopée indienne également comme inotrope positif et dans l'asthme ; ce qui est tout à fait justifié (9). Les protéases, dont certains végétaux sont très riches, peuvent totalement modifier l'activité adénylcyclasique. Nous avons nous-même montré que les protéases avaient un effet biphasique, elles stimulent à faibles concentrations et inhibent à fortes concentrations.

Bien des facteurs sont susceptibles d'agir sur cette adénylcyclase et donc d'influencer les résultats. Il est certain que lorsqu'une étude s'effectue sur un produit pur, sur une molécule isolée, la réponse enregistrée sera tout à fait conforme à l'activité de cette molécule. Il n'en n'est pas de même pour un extrait qui peut naturellement contenir une ou plusieurs substances susceptibles d'agir sur l'activité enzymatique sans présenter un intérêt pharmacologique original, c'est ainsi que les ions sont susceptibles d'influencer la réponse sans avoir d'activité originale.

Le même raisonnement s'applique aux études de binding, où il est possible de trouver dans les extraits végétaux des substances susceptibles de modifier l'affinité ou la liaison.

C'est ainsi que les ions monovalents ou divalents peuvent modifier l'affinité pour le récepteur (10) (Fig. 4). En ce qui concerne les nucléotides, la liaison des agonistes est régulée par les nucléotides guanyliques (11). De plus la présence de protéase peut modifier la liaison (12). Les saponines en tant que "détergents", vont modifier la structure de la membrane et influencer l'activité adénylcyclasique (13).

S'il n'y a aucun problème en ce qui concerne le principe actif déterminé et isolé, par contre pour un extrait qui peut contenir absolument toutes ces substances, ou certaines de ces substances, il est absolument nécessaire de connaître les différents constituants, il faut connaître le matériel végétal, ce qui n'est pas toujours facile et même quelquefois impossible.

Naturellement bon nombre de travaux peuvent être réalisés sur les plantes en toxicologie et pharmacologie. Mais avant tout faut-il encore avoir une connaissance assez approfondie en ce qui concerne le réactif animal, et pour citer Claude Bernard, "jamais un animal n'est absolument comparable à un autre, et le même animal n'est pas non plus comparable à lui-même dans les différents moments où on l'examine". Devant cette assertion, il est donc logique de subordonner l'utilisation du réactif animal à deux sortes de facteurs. D'une part des facteurs que l'on peut qualifier de génétiques car ils sont propres à l'espèce animale elle-même, voire à chaque individu d'une même espèce; d'autre part des facteurs externes dits d'environnement qui eux conditionnent la plupart des protocoles expérimentaux. La connaissance des facteurs génétiques guidera l'expérimentateur dans le choix de l'espèce animale, cela est une notion importante car elle conditionne souvent les succès de l'expérimentation entreprise. Elle présente un double aspect. En effet, le choix de l'espèce animale, pour aussi judicieux qu'il puisse être, est guidé par certaines nécessités anatomiques ou physiologiques certes, mais aussi et surtout par le souci d'utiliser une espèce dont la réponse aux médicaments sera susceptible d'être transposée en clinique humaine.

Toutes les espèces peuvent être retenues et il nous est impossible d'en définir les avantages et les inconvénients respectifs.

Pour les mesures d'activité, la configuration anatomique joue parfois un rôle prépondérant. C'est ainsi que nous avons nous-mêmes montré, à partir d'un travail réalisé sur la fumeterre, que parmi toutes les espèces animales couramment utilisées, le chien et le porc se prêtaient avec satisfaction à la réalisation d'une fistule biliaire permanente. On sait encore que pour vérifier une action ganglioplégique on étudie la réponse sur la membrane nyctitante du chat à des stimulis pré- et postganglionnaires.

Mais ce sont surtout des différences d'ordre pharmacologique qui dominent l'utilisation des différentes espèces animales et le pharmacologue ne doit jamais oublier que la généralisation de ces conclusions expérimentales ne saurait être menée sans restriction, parfois même dans des limites très étroites. Il est bien connu en effet que de très nombreuses substances réagissent différemment suivant l'animal auquel on s'adresse. On sait par exemple que la morphine est uniquement dépresseur chez le chien, le lapin, le cobaye, le rat et la souris, alors qu'elle provoque au contraire un syndrome d'agitation chez le chat, chez le porc.

On peut encore citer l'insensibilité du lapin aux alcaloïdes de la belladone en raison de la présence dans son arsenal enzymatique d'une atropinestérase absente chez les autres espèces, tout comme chez l'homme. On connaît aussi la sensibilité particulière du pigeon et de la grenouille aux hétérosides cardiotoniques. On n'ignore pas enfin que le chien à prédominance vagale, répondra mieux aux excitations du pneumogastrique que le chat qui au contraire est à prédominance sympathique.

Le temps est venu maintenant où on ne se contente plus d'observer ces phénomènes, mais où ils sont étudiés et expliqués en fonction des métabolismes divers que subissent les substances suivant l'espèce animale à laquelle elles sont administrées.

Ayant très brièvement précisé quelques particularités inhérentes aux réactifs biologiques, considérons maintenant les domaines dans lesquels les essais pharmacologiques sont pratiqués. Ils sont essentiellement de deux ordres : toxicologique et pharmacodynamique.

En en ce qui concerne l'aspect toxicologique, le terme d'innocuité pour un médicament revêt un caractère de relativité. En effet, bien rares sont les substances actives qui ne possèdent pas une certaine toxicité. Ces essais ont pour but de déterminer les degrés et les caractères de toxicité de la substance afin d'essayer de les éviter lors d'utilisation clinique. En tout premier lieu, il faut déterminer la toxicité aiguë ou DL50, permettant de connaître la plus petite dose qui administrée en une seule fois entraîne la mort de 50 % des animaux. Cette valeur donne déjà une indication sur la toxicité du produit, comparée à celle des autres substances analogues. Elle servira de plus à établir le coefficient de sécurité, c'est-à-dire son indice thérapeutique caractérisé par le rapport entre la DL 50 et la dose active 50. De plus, au cours de la détermination de cette toxicité aiguë, il sera possible par l'observation d'avoir une idée sur la nature de l'intoxication. Souvent les différents symptômes permettent de soupçonner le ou les lieux d'action du produit.

Cependant, à côté de cette toxicité à caractère irréversible puisque mortel, il convient d'envisager les risques de toxicité larvée ou inapparente que seule l'étude de la toxicité chronique peut mettre en évidence. Il s'agit cette fois de rechercher et caractériser les altérations provoquées par un traitement de longue durée. Sans parler du dossier lourd d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) qui nécessite de lourdes études à six mois et plus, ces propos seront réservés à l'étude d'une toxicologie allégée tel que le précise l'avis 86/20 bis, étude qui est réalisée sur des substances bien définies, classées dans certaines catégories telles que la plupart des poudres, des drogues totales, des teintures, des extraits hydroalcooliques préparés à partir d'alcool éthylique à titre élevé supérieur à 30 % sur lesquels sont réalisés des essais de toxicité de quatre semaines par la voie orale chez le rat.

Bien conduite, une telle expérimentation est riche d'enseignements. Il sera possible en effet de mettre en évidence une éventuelle accumulation de la substance, il sera également possible de détecter les organes cibles par les examens comportementaux, la croissance de l'animal, la consommation de nourriture et des éventuelles modifications hématologiques, biochimiques, ainsi que par les examens anatomopathologiques.

De plus une telle étude peut permettre de détecter une activité bien souvent discrète en administration aiguë, ou bien de révéler une activité insoupçonnée, telle par exemple une activité anorexigène ou au contraire orexigène. Plusieurs jours d'administration permettent d'objectiver l'activité psycholeptique de la ballote, ou psychoanalytique de l'éphédra. Les examens biochimiques permettent de guider l'étude vers une activité hypocholestérolémiante ou hypoglycémiante, etc..

Il y a de nombreux exemples, et une telle étude est riche de renseignements, à condition que l'étude soit parfaitement réalisée et toujours au moins à deux doses.

L'aspect pharmacologique: lorsque l'on songe à l'ensemble du potentiel d'activité d'une plante, on peut mesurer les difficultés devant lesquelles se trouvent l'expérimentateur. L'ensemble du potentiel d'activité peut se différencier en deux parties. La première serait composée de l'ensemble de toutes les activités qui permettent de classer la substance dans une pharmacologie déterminée, elles sont dites alors action catégorielle. La seconde est faite de toutes les activités qui ne sont pas représentatives d'un groupe pharmacologique déterminé, elles sont décrites comme non catégorielles. Parmi les actions catégorielles

on doit différencier: d'une part, les actions principales qui reflètent l'aspect thérapeutique recherché, c'est le cas des diurétiques, cholérétiques, analgésiques, etc. ; d'autre part, les actions secondaires qui souvent se surajoutent aux précédentes, tels les troubles hémorragiques de la médication salicylée, ou l'activité sympathomimétique de la cocaïne. Les actions non catégorielles peuvent se faire sentir sur n'importe quel système fonctionnel. En effet, la plupart des médicaments sont susceptibles d'agir sur les grandes fonctions de l'organisme suivant la dose utilisée: système nerveux, fonction cardiaque, transmission musculaire, sans que l'on puisse du reste les utiliser dans ce sens vers un but thérapeutique. Il s'agit là bien entendu d'une sorte de classification et elle ne saurait être exempte de critiques, puisque la frontière entre actions catégorielles principales et secondaires n'est pas aussi stricte et bien délimitée, si bien que telle substance ne saurait être placée dans un groupe pharmacologique déterminée sans pour autant lui nier une parenté certaine avec un autre groupe. Elle présente toutefois un avantage, celui de guider l'expérimentateur dans la nature des tests mis en oeuvre. C'est ainsi qu'il réalisera des épreuves orientées servant à contrôler des activités catégorielles et des épreuves systématiques susceptibles de faire apparaître toutes autres activités. Il existe ainsi en pharmacodynamie une batterie de tests reproduisant des phénomènes soit physiologiques, soit pathologiques, sur lesquels pourront être testées des substances.

Il faut reconnaître que parfois le pharmacologue se heurte à quelques difficultés d'interprétation, car les artifices utilisés conduisent alors à des résultats qui sont sans rapport apparent avec l'utilisation thérapeutique projetée. C'est le cas des substances psychotropes. Souvent ces tests n'ont été réalisés qu'a posteriori, à partir de drogues que l'on savait déjà actives chez l'homme. Toute nouvelle substance reconnue active par ces tests, malgré répétons-le leur peu d'analogie avec l'utilisation clinique, peut alors par déduction être classée dans la même famille pharmacologique. Cependant, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, si la recherche d'une telle action permet de classer une substance dans une catégorie bien déterminée, elle ne suffit pourtant pas à l'étude de son activité générale. Il convient alors d'envisager des effets secondaires. Sans en analyser le détail, on comprend sans peine les difficultés d'une telle étude lorsque l'on songe au potentiel pharmacologique imprévisible d'une molécule donnée. L'exemple de la procaïne, substance de synthèse, est tout à fait caractéristique, proposée il y a cinquante ans uniquement comme anesthésique local, cette substance s'est révélée successivement ganglioplégique, vasodilatatrice, anticontracturante, plus récemment protectrice contre les effets des irradiations et aujourd'hui c'est une molécule qui possède des propriétés IMAO.

Il est donc utopique de croire à une connaissance facile et rapide de toutes les actions d'un produit sur l'animal de laboratoire. La preuve en est, certaines substances, tels que les alcaloïdes de l'ergot de seigle, bien qu'utilisées depuis longtemps, font encore l'objet de nombreuses recherches expérimentales.

Les essais pharmacologiques sont illimités, et afin de ne pas tomber dans l'arbitraire citons quelques principes susceptibles de les orienter.

Il est en effet possible de se baser sur différents principes, et tout d'abord l'analogie de structures chimiques. Par exemple pour les substances à fonction amonium quaternaire, nous penserons à tester tous les systèmes périphériques où l'acétylcholine intervient comme médiateur. C'est ainsi que l'étude de *Cirsium arvense*, simple chardon, a permis de constater chez cette espèce, la coexistence, d'une part d'un ensemble de substances acétylcholinomimétiques et, d'autre part de substances mobilisatrices du domaine adrénergique, avec toute la filiation des catécholamines, tout comme si la présence simultanée de ces médiateurs sympathiques et parasympathiques reconstituaient au niveau de la plante la sensibilité d'un véritable système nerveux végétatif identique à celui dont nous disposons pour assurer l'équilibre de notre vie de relation.

Dans un autre domaine, nous avons étudié deux esters hétérosidiques de l'acide caféique qui ont été isolés à partir de l'orobanche, l'orobanchoside, et du genêt, le verbascoside. (14)

Parmi les diverses activités pharmacologiques attribuées aux acides phénols et à leurs dérivés, nous avons retenu en premier lieu l'activité inhibitrice de la L-Dopa décarboxylase due à différents dérivés de l'acide cinnamique et l'acide caféique. Nous avons donc recherché une éventuelle potentialisation de la L Dopa par les esters hétérosidiques étudiés, laquelle pourrait s'expliquer par une diminution de la dégradation de cet acide aminé due à l'inhibition de la L-Dopa décarboxylase.

La Figure 5 représente les tremblements provoqués chez la souris par une dose d'oxotrémorine. Ces tremblements sont inhibés par l'administration préalable de 500 mg de Dopa. Après administration des esters caféiques à la dose de 500 mg ces derniers n'antagonisent pas les tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

La Figure 6 représente les tremblements provoqués par l'administration de l'oxotrémorine, après administration de 50 mg de Dopa. Ces 50 mg de Dopa sont insuffisants pour antagoniser les tremblements provoqués par l'oxotrémorine. De même 50 mg d'extrait sont insuffisants pour antagoniser les tremblements dûs à l'oxotrémorine. Par contre, l'association de 50 mg de Dopa et de 50 mg d'extrait polyphénolique brut antagonisent totalement les tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

Enfin, toujours pour rester dans ce principe d'analogie de structure chimique, nous avons étudié un composé chimique synthétique, doué de propriétés antidiabétiques originales puisque actif per os sur un diabète insulino résistant. Nous avons été amenés à rechercher dans certaines plantes ce composé, ou une partie de ce composé, ce qui nous a permis de le retrouver et de mettre ainsi en évidence des plantes à activité antidiabétiques.

Afin de mener à bien cette étude nous avons utilisé des rats rendus diabétiques par la streptozotocine et vérifié ainsi certains paramètres:

Le premier de ces paramètres portait sur la consommation de nourriture; en effet on constate chez les animaux rendus diabétiques une polyphagie évidente. Par contre chez les rats traités par le lyophilisat de plante (lyoph), ou par le composé de synthèse (806) cette consommation de nourriture était normale et comparable à celle des animaux témoins non diabétiques (Fig. 7).

Dans cette étude un autre paramètre était à prendre en considération, à savoir la consommation d'eau. En effet chez les animaux rendus diabétiques on constate une polydypsie. Or cette hyperconsommation d'eau redevient normale chez les rats traités préalablement avec le lyophilisat de plante (lyoph) ou le composé de synthèse (806) et se trouve comparable à celle des animaux témoins non diabétique, (Fig. 8).

Enfin le paramètre le plus important a été vérifié, la glycémie, et comme précédemment il faut remarquer que le traitement des animaux par le lyophilisat (lyoph) et le composé de synthèse (806) permet de rapprocher la glycémie des valeurs normales des animaux non diabétiques (Fig. 9).

Il faut tenir compte aussi des analogies de groupes pharmacologiques; un simple dérivé morphinique risque fort d'entraîner des actions dépressives centrales. Il est donc possible parfois de prévoir une action secondaire et on s'attendra par exemple à une dépression respiratoire au cours de l'étude d'un antitussif.

Quant à la notoriété populaire, qu'elle soit indigène ou exotique, sacrilège ou mystique, elle ne doit jamais être dédaignée ou sous-estimée. Certes, il se peut qu'elle ne résiste pas à un examen scientifique sérieux, mais il se peut aussi, comme pour le *Rauwolfia*, qu'elle se trouve directement justifiée.

A ce titre, quelques exemples vécus doivent être cités. Tout d'abord celui de la fumeterre, réputée depuis la plus haute antiquité comme correcteur des atteintes digestives et hépatiques. De nombreuses études en avaient établi la constitution chimique, mais la pharmacologie était impuissante à en vérifier

l'action. Tout au plus ressortait une activité hypotensive pouvant peut-être expliquer l'action bénéfique sur les crises migraineuses mais insuffisante pour justifier les bons résultats cliniques. Il était alors intéressant d'expérimenter ces produits sur des animaux dont la cholérèse physiologique avait été artificiellement modifiée soit par défaut, soit par excès ce qui a permis de constater que la fumeterre était capable de régulariser le flux biliaire, c'est à dire l'augmenter s'il était trop faible, ou de le diminuer en cas d'hypersécrétion. Il faut cependant reconnaître qu'à ce jour, aucun des constituants de la fumeterre pris isolément ne possède cette activité.

S'il faut citer un autre exemple, celui de l'utilisation d'une potion vendue en Indonésie est assez caractéristique. L'analyse d'un litre d'un liquide réputé actif dans la crise d'asthme, a montré que ce dernier n'était qu'un extrait aqueux de feuilles de *Brugmansia suaveolens*. Les différents modèles expérimentaux ont confirmé de façon certaine cette activité antiasthmatique, puis à l'aide de modèles un peu plus sélectifs, il a été possible de montrer que l'extrait de *Brugmansia suaveolens* était doué de propriétés atropiniques - (l'atropine est un relaxant de la musculature lisse), de propriétés bétamimétiques - (les bétas + sont très utilisés dans l'asthme, relaxants pulmonaires) et de propriétés antihistaminiques, or l'asthme allergique est déclenché par une libération d'histamine (15).

Il faut attacher une grande importance aux données empiriques car le domaine végétal réserve encore bien des surprises et la phytothérapie est loin de connaître encore son plein essor. Or si les essais pharmacologiques sont indispensables, qu'ils soient réalisés sur l'animal entier ou sur organe isolé, il est souhaitable de mettre l'accent sur quelques erreurs d'interprétation que l'on peut trouver lorsque l'on teste des extraits de plantes sur des organes isolés.

En effet, on comprend sans difficultés que ces actions, mesurées sur organes isolés qui ne sont que des lieux d'action échappant de surcroît à toutes les régulations humorales et nerveuses auxquelles ils sont habituellement soumis dans l'organisme, ne sauraient être le reflet exact de l'activité d'une drogue. En effet, il faut compter avec l'influence du système nerveux extrinsèque et avec celle des régulations humorales; sans ces régulations l'organe risque de répondre avant toute chose non pas à l'influence d'un éventuel principe actif mais à la présence dans l'extrait de substances sans intérêt thérapeutique, et à titre d'exemple nous avons testé un extrait sur coeur isolé de rat. Cet extrait présentait une excellente réponse inotrope positive.

L'effet inotrope positif se manifeste à 0,50 mg et 0,75 mg, sans effet chronotrope. Afin d'en élucider le mécanisme d'action, nous nous sommes aperçus que cette activité était due à la présence d'une forte proportion de calcium dans l'extrait. L'addition d'un inhibiteur calcique supprime toute activité inotrope.

Il est donc important de connaître ce que l'on veut tester et de s'inquiéter de la composition du matériel végétal à expérimenter. Un extrait n'est qu'un ensemble de produits.

A une période où on assiste à la nécessité impérieuse de préciser les vertus thérapeutiques ainsi que la potentialité toxicologique des plantes, il est souhaitable d'envisager une certaine extension des études pharmacologiques. Le champ d'investigation est immense car il existe de par le monde un nombre incalculable de plantes et parmi elles des milliers d'espèces encore vierges de toute étude et ce champ d'investigation est particulièrement intéressant car le végétal est un organicien beaucoup plus secret, adroit et original que ne pourrait l'être le plus éminent des alchimistes.

Références

(1) HELMREICH E.J.M., PFEUFFER (1985) *Regulation of signal transduction by ß-adrenergic hormone receptors. Trends Pharmacol. Sci.* 6: 438-443.

(2) STERWEIS P.C., GILMAN A.G., (1982) *Aluminium: a requirement for activation of the regulatory component of adenylate cyclase by fluoride, Proc. Natl. Acad. Sci.*, U,S,A, 79: 488-489.
(3) ALVAREZ R., BRUNO J.J., (1977) *Activation of cardiac adenylate cyclase: hormonal modification of the magnesium ion requirement. Proc. Natl. Acad. Sci.* U,S,A, 74 : 92-95.
(4) CROS G., MOLLA A., KATZ S., (1984) *Does Calmodulin play a role in the regulation of cardiac sarcolemmal adenylate cyclase activity ?, Cell. Calcium* 5 : 365-375.
(5) SULACKE P.V., JAGADEESH G., (1985) *Comparison of cholinergic inhibition and ß-adrenergic stimulation of adenylate cyclase from rat and guinea-pig hearts: effects of guarine nucleotides and monovalent cations, Gen. Pharmacol.* 16: 311-320.
(6) LONDOS C., COOPER D.M.F., SCHLEGEL W., RODBELL M., (1978) *Adenosine analogs inhibit adipocyte adenylate cyclase by a GTP-dependant process : basis for actions of adenosine and methylxanthines on cyclic AMP production and lipolysis, Proc. Natl. Acad. Sci*, U,S,A, 75 : 5362-5366.
(7) COOPER D.M.F., SCHLEGEL W., LIN M.C., RODBELL M., (1979) *The fat cell adenylate cyclase: characterization and manipulation of its bimodal regulation by GTP, J. Biol. Chem*, 254 : 8927-8931.
(8) SEAMON K., DALY J.W., (1981) *Activation of adenylate cyclase by the diterpene forskolin does not require the guanine nucleotide regulatory protein. J. Biol. Chem.* 256: 9799-9801.
(9) CROS G.H., MICHEL A., SERRANO J.J., KATZ S., (1985) *Characterization of trypsin stimulation of cardiac adenylate cyclase, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 48 : 323-344.
(10) CREESE I., POSSER T., SNYDER S., (1978) *Dopamine receptor binding: specificity, localization and regulation by ions and guanyl nucleotides. Life Sciences*, 23 : 495-500.
(11) LEFKOWITZ R.J., MULLIKIN D., CARON M., (1976) *Regulation of ß-adrenergic receptors by guanyl-5'-yl imidodiphosphate and other purine nucleotides, J. Biol. Chem.* 251: 4686-4692.
(12) STILES G.L., STRASSER R.H., KILPATRICK B.F., TAYLOR S.R., LEFKOWITZ R.J., (1984) *Endogenous proteinases modulate the function of the ß-adrenergic receptor-adenylate cyclase system, Bioch. Biophys. Act* 802: 390-398.
(13) SULACKE P., NARAYANAN N., (1978) *Differential effects of monionic detergents on microsomal and sarcolemmal adenylate cyclase in cardiac muscle, Biochem. J.* 175 : 171-180.
(14) ANDARY C., PRIVAT G., SERRANO J.J., BOUCARD M., (1980) *Etude chimique et pharmacodynamique d'esters hétérosidiques de l'acide caféique isolés d'Orobanche rapum Genistae. Il Pharmaco*, Gennaio., 1.
(15) SERRANO J.J., BOUCARD M., GODEAU J., LIUTKUS M., JACOB M., GOESWIN AGOES, SOFDIRO SOETARNO, (1977) *Pharmacologie d'une Solanacée d'origine indonésienne, Brugmansia suaveolens, Trav. Soc. Pharm. Montpellier.* 37, 11: 153-164.

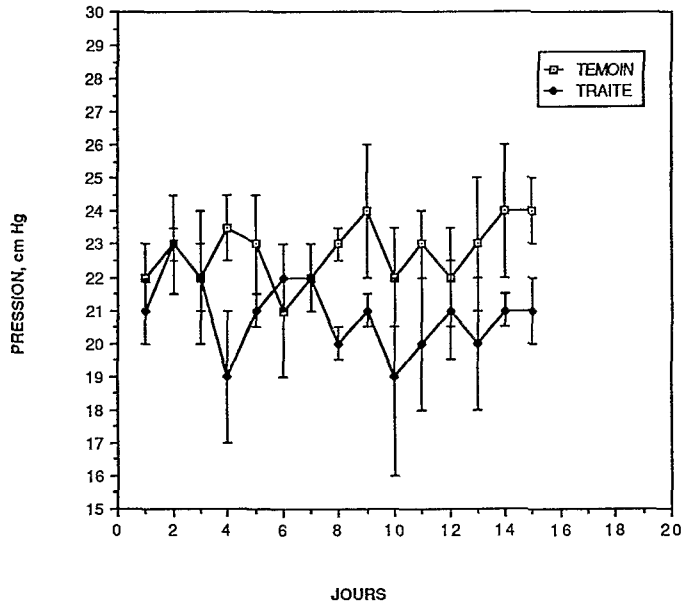


Fig. 1 : ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE LORSQUE LA PRESSION DE BASE EST ELEVEE
(Rats hypertendus par la technique de GOLDBLAT).

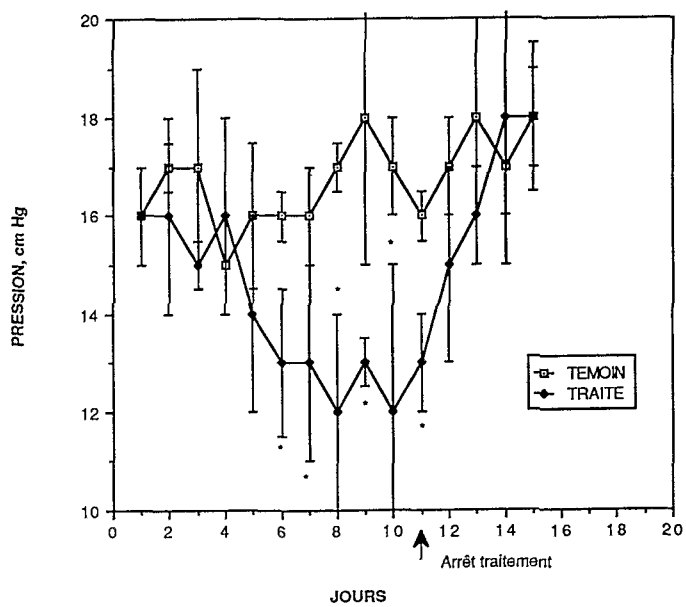


Fig. 2 : ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE LORSQUE LA PRESSION DE BASE EST PLUS BASSE
(Rats hypertendus par la technique de GOLDBLAT).

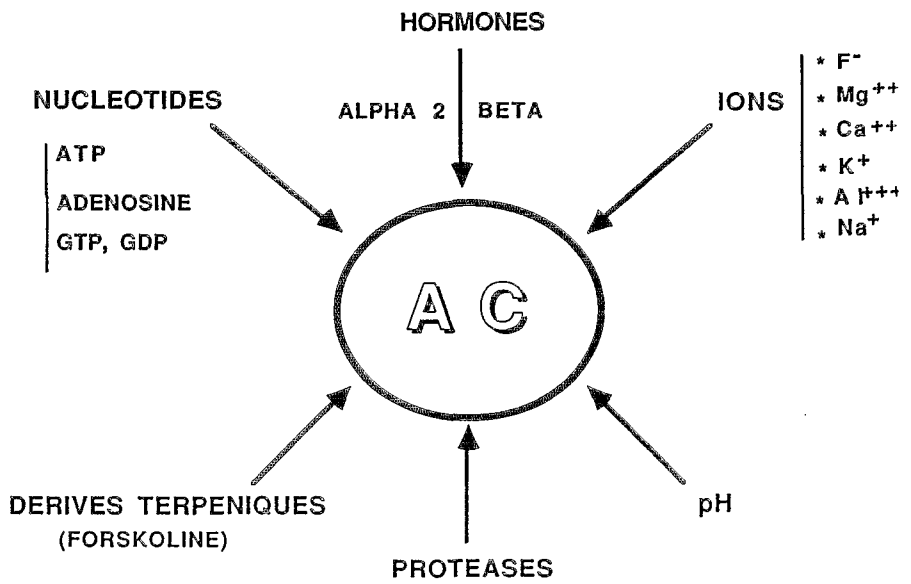


Fig. 3 : FACTEURS MODIFIANT L'ACTIVITE ADENYL-CYCLASIQUE.

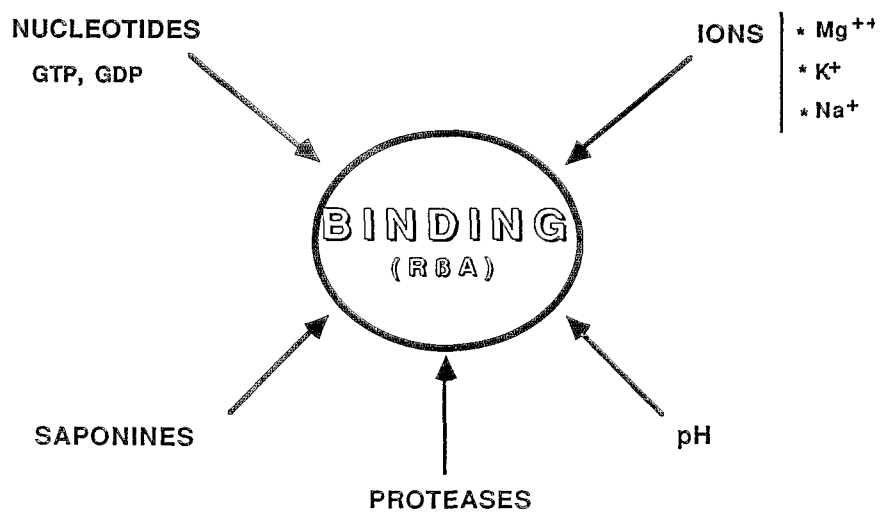


Fig. 4 : FACTEURS MODIFIANT LA LIAISON DROGUE RECEPTEUR MESUREE IN VITRO.



a - Oxotrémorine (0,5 mg) après administration de 50 mg de L-dopa



b - Oxotrémorine (0,5 mg) après administration de 50 mg d'E.P.B.



c - Oxotrémorine (0,5 mg) après administration de l'association:
L-dopa (50 mg) + E.P.B. (50 mg)

Fig. 5 : EFFET D'UN ESTER HETEROSIDIQUE D'OROBANCHE RAPUM (EPB) QUI POTENTIALISE L'ACTION DE LA L-DOPA SUR UN PARKINSON EXPERIMENTAL CHEZ LA SOURIS.



a - Oxotrémorine (0,5 mg) administrée seule



b - Oxotrémorine (0,5 mg) après administration de 500 mg de L-dopa



c - Oxotrémorine (0,5 mg) après administration de 500 mg d'E.P.B.

Fig. 6 : ACTION DE L'ASSOCIATION L-DOPA + EPB (Extrait polyphénolique brut d'Orobanche rapum) VIS-A-VIS DES TREMBLEMENTS PROVOQUES PAR L'OXOTREMORINE CHEZ LA SOURIS.

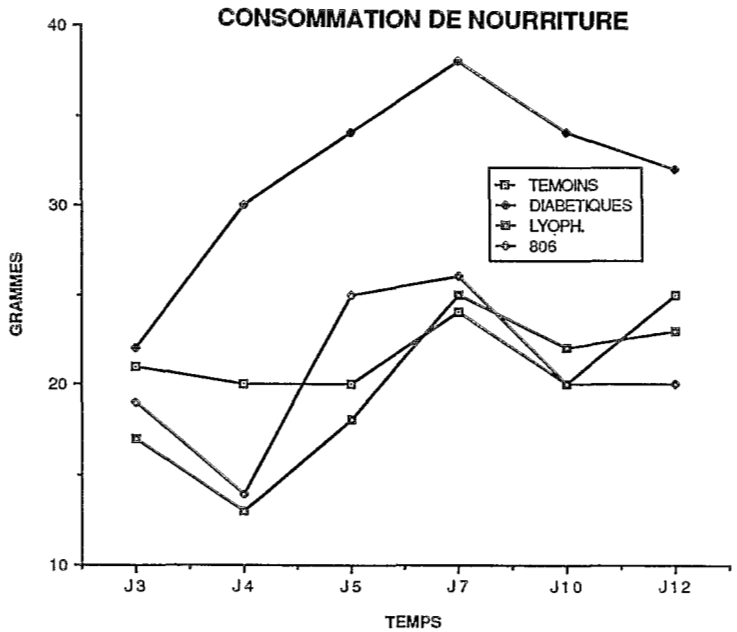


Fig. 7 : CONSOMMATION DE NOURRITURE CHEZ LE RAT RENDU DIABETIQUE PAR LA STREPTOZOTOCINE.

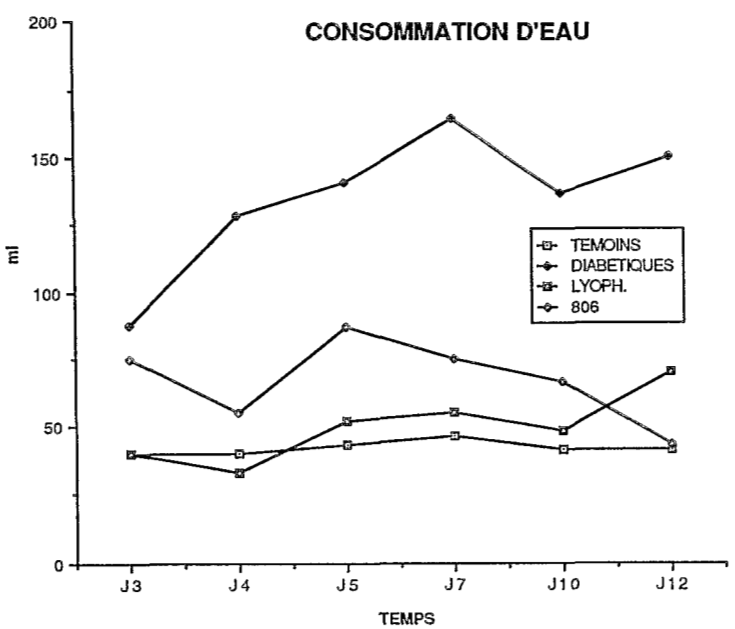


Fig. 8 : CONSOMMATION D'EAU CHEZ LE RAT RENDU DIABETIQUE PAR LA STREPTOZOTOCINE.

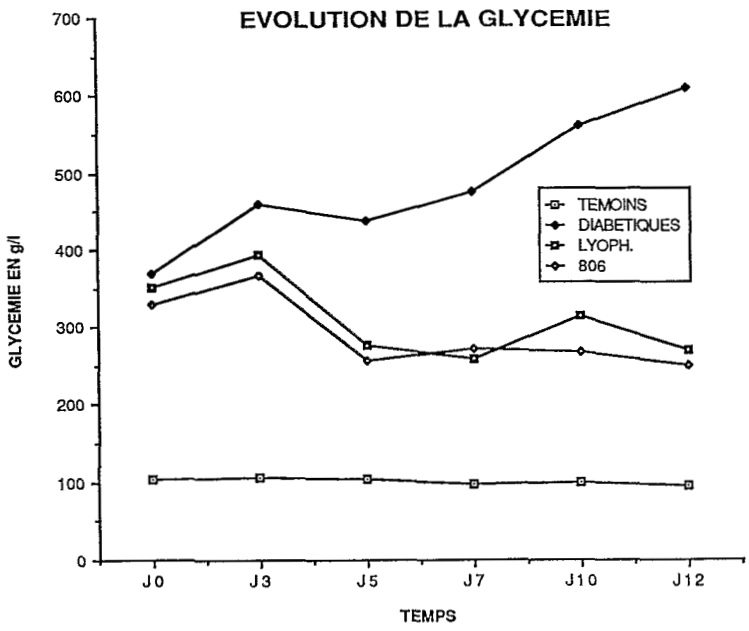


Fig. 9 : EVOLUTION DE LA GLYCEMIE CHEZ LE RAT RENDU DIABETIQUE PAR LA STREPTOZOTOCINE.

SIGNIFICATION DU CONCEPT D'ANXIETE CHEZ L'ANIMAL DANS LES MODELES ANIMAUX UTILISES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE

MISSLIN R.,

Laboratoire de Psychophysiologie, 7, rue de l'Université, 67000 STRASBOURG (France)

ABSTRACT

Anxiolytic agents (also called "minor tranquilizers") have been defined as a class of drugs used in the treatment of human anxiety. Behavioral paradigms using conflict procedures, social interaction and exploration of novel environments have been widely used as animal models of anxiety. However, since it is impossible to determine if animals have the same feelings as humans, it must be emphasized that only the correlational relationship between the effects of drugs in the animal models and their effects in humans can determine the adequacy of animal models. This involves that there need no logical or functional connection for instance between the behavioral changes that are the indices of drug action in the animal tests and the so-called anxiolytic effects in humans. In fact, it is well known that the reduction of pentylenetetrazol induced seizures by benzodiazepines in rodents is well correlated with their clinical properties. Moreover, since benzodiazepines are able to reduce not only anxiety in humans, but also convulsions and memory in humans as well as in animals, it can be proposed that all the behavioral and psychological effects of these drugs are related to their mode of action which is situated at a neuronal level common at least to mammals. It is now well established that benzodiazepines facilitate the binding of the well known inhibitory neurotransmitter GABA at its proteinreceptor that increases Cl- ions entered the cells and thus induces hyperpolarization.

La découverte, par Frank Berger, des effets de "tranquillisation", selon sa propre terminologie, de la méphénésine en 1945, puis de son dérivé, le méprobamate, en 1955, a ouvert la voie à ce qu'on peut appeler la thérapeutique médicamenteuse moderne de l'anxiété. Cinq ans plus tard apparaissait sur le marché le librium, la première des benzodiazépines (BZD) synthétisées par la société Roche. Les remarquables propriétés anxiolytiques de ces molécules ont incité les pharmacologues à mettre au point divers tests comportementaux chez l'animal servant au screening de molécules potentiellement pourvues d'effets anti-anxieux.

LES TEST COMPORTEMENTAUX

On peut schématiquement les regrouper en trois classes distinctes: les tests dits d'exploration, les tests de conflit conditionné et le test d'interaction sociale. Les premiers dérivent tous, peu ou prou, dans leur principe, du modèle de "l'open-field" imaginé en 1934 par Hall (1). On introduit un animal, le plus souvent un petit rongeur (rat, souris, gerboise, hamster), de force, dans une enceinte inconnue, fortement éclairée, et l'on enregistre certaines variables comportementales comme la locomotion, le nombre des redressements, le nombre des trous explorés olfactivement par l'animal. Sous l'effet des BZD, on observe généralement une augmentation de ces variables lorsque les substances sont administrées à faibles doses et une réduction de ces variables lorsque les doses sont plus importantes. L'augmentation des paramètres

comportementaux est souvent interprétée en terme de "désinhibition" dans la mesure où l'effet des BZD apparaît comme une réduction de l'inhibition comportementale induite par la nature aversive et contraignante de l'open-field. Les tests de conflit conditionné doivent leur nom au fait qu'ils sont basés sur un conditionnement opérant, les animaux, généralement des rats, étant renforcés simultanément par des stimulus positifs (nourriture, boisson) et négatifs (chocs électriques). Il s'agit de procédures relativement complexes: lorsque les animaux ont appris à faire des appuis sur un levier métallique pour obtenir de la nourriture (2) ou de la boisson (3) dans une cage de Skinner, chaque appui intervenant lors d'un signal lumineux ou sonore est à la fois positivement et négativement renforcé. C'est ce qui définit le caractère conflictuel de la situation. On observe que, dès l'apparition du signal, les rats témoins cessent de faire des appuis tandis que les animaux traités avec les BZD persistent dans cette activité. On qualifie généralement cet effet pharmacologique d'action "anticonflit". Le test d'interaction sociale, enfin, est basé sur la tendance de deux rats étrangers à engager un certain nombre de contacts sociaux actifs lorsqu'ils sont confrontés l'un à l'autre dans une enceinte inconnue fortement éclairée. Les BZD tendent à augmenter le nombre de ces contacts lorsqu'elles sont administrées à faibles doses.

DES SITUATIONS CONTRAIGNANTES

Avant de s'interroger sur ce que l'on mesure dans ces diverses situations expérimentales, il convient de faire un certain nombre de remarques préliminaires. On peut d'abord s'étonner de l'hétérogénéité de ces divers tests sensés servir de "modèles animaux" de l'anxiété humaine. Cependant, derrière ces aspects à première vue hétérogènes, on discerne des éléments communs aux trois catégories qu'on pourrait qualifier de "contraignants", c.à.d. d'éléments aversifs auxquels les animaux n'ont pas la possibilité de se soustraire. En effet, dans les tests d'exploration, ainsi que dans le test d'interaction sociale on introduit de force les animaux dans des enceintes inconnues fortement éclairées. Or, le caractère aversif d'une lumière vive a été mis en évidence depuis longtemps chez les petits rongeurs (4). D'autre part, nous avons montré, personnellement, que lorsqu'on confronte des souris à un compartiment nouveau en les empêchant de se référer à leur milieu familier, ce qui est justement le cas de l'openfield, la rupture topographique artificiellement créée par l'expérimentateur entre le territoire familier de l'animal et le milieu nouveau fait apparaître un ensemble de réactions que l'on n'observe absolument pas lorsque les animaux ont la possibilité d'explorer librement l'espace nouveau à partir de leur milieu familier et de revenir à loisir dans ce dernier (5,6). Il s'agit de réactions physiologiques (défécation, miction), neurohormonales (augmentation du taux de la corticostérone plasmatique) et comportementales (tentatives désordonnées d'évitement du nouveau) lesquelles, comparées au comportement des animaux non soumis à ces contraintes, apparaissent comme des réponses "d'urgence" d'un organisme placé dans des conditions environnementales qui désorganisent momentanément l'équilibre entre lui et son milieu. Cet équilibre dynamique entre un animal et son environnement est contrôlé par un ensemble de mécanismes biologiques multifactoriels, chimiques, physiologiques, comportementaux et psychologiques, qui assurent à l'être vivant les moyens de faire face "to cope," en anglais, d'où le concept de "coping" popularisé par un certain nombre d'auteurs (7,8) aux fluctuations multiples de son environnement. Nous avons suggéré (6) que l'impossibilité de mettre en oeuvre certains de ces mécanismes neurobiologiques sous l'effet de contraintes extérieures trop importantes fait apparaître des manifestations diverses dont la plupart ont été regroupées, depuis les travaux de Selye (9), sous le vocable de "stress". Dans les tests dits de conflit conditionné, la contrainte résulte du fait que les rats affamés ou assoiffés sont empêchés par la présence des chocs électriques de manifester les réponses apprises qui leur permettraient de satisfaire leurs besoins en nourriture ou en eau. Il a été clairement établi que les BZD, administrées à des doses compatibles avec l'expression des réactions des animaux, modifient le comportement de ces derniers seulement lorsque des éléments contraignants sont présents dans l'environnement. Par exemple, File et Hyde (10) n'ont observé l'augmentation des interactions sociales chez le rat à la suite d'un traitement préalable aux BZD dans le cas où l'enceinte expérimentale était fortement éclairée. Par ailleurs, dans un test dépourvu d'éléments contraignants évidents, nous n'avons pas observé de modifications significatives du comportement des

souris à la suite de l'administration de BZD ou d'autres substances lesquelles présentent en revanche une activité dès lors que les animaux sont soumis à des contraintes diverses (11).

QUE MESURENT CES TESTS ?

Dans la mesure où les divers tests comportementaux animaux évoqués précédemment servent couramment au screening de molécules potentiellement anxiolytiques chez l'homme, on doit forcément se demander ce que ces tests mesurent et ce qu'entendent les personnes qui les présentent comme des "modèles animaux de l'anxiété humaine". A la première question, on peut répondre clairement, du moins en apparence, qu'il n'est pas possible de dire que les paramètres comportementaux pris en compte dans ces tests représentent des indices objectifs et quantifiables du niveau d'anxiété ou de peur de l'animal. Le concept d'anxiété se réfère en effet à une expérience subjective humaine et on ne saura jamais si les animaux éprouvent des affects analogues, voire homologues, à ceux des humains. De ce point de vue, il semble qu'a priori on puisse aisément trancher le second problème: l'expression "modèles animaux de l'anxiété" n'a aucun sens. Si on adopte cette dernière position, il va de soi que la relation qu'on met en évidence entre certains effets pharmacologiques des BZD chez l'animal et leurs propriétés anxiolytiques chez l'homme est strictement "corrélationnelle" (12). Beaucoup de chercheurs se rallient plus ou moins implicitement à cette position somme toute pragmatique, sans toujours mesurer ce qu'elle a non seulement de "décevant", d'un point de vue fondamental, mais aussi de problématique. Elle est décevante, par exemple, en ce sens qu'on a pu également établir de très bonnes corrélations statistiques entre les effets anticonvulsivants des BZD sur les crises induites chez les petits rongeurs par le pentylènetétrazole (PTZ) et l'activité anxiolytique de ces substances chez l'homme. A ce compte, il n'est plus du tout nécessaire pour sélectionner une molécule anxiolytique de supposer une quelconque relation logique ou fonctionnelle entre les phénomènes qui sont sensés être des indices de l'activité des molécules dans les tests animaux et leur potentielle efficacité anxiolytique, comme le souligne Treit (12). Mais ceci a au moins deux conséquences qui ne sont pas aussi négligeables, même d'un point de vue pratique, qu'on veut bien le présenter parfois. D'une part, on peut parfaitement imaginer qu'à ce prix, on risque de "passer à côté" de molécules susceptibles d'être anxiolytiques sans présenter aucune activité anticonvulsivante: c'est ce qu'on appelle les molécules "faussement négatives". Mais on peut aussi imaginer qu'on sélectionne des molécules qui ont des effets comportementaux chez l'animal sans que l'on n'ait aucune garantie quelconque quant à l'existence d'une activité anxiolytique chez l'homme (c'est le problème des "faux positifs"). Bref, c'est une impasse tant au niveau fondamental qu'à celui de la recherche appliquée. C'est la situation que l'on vit actuellement. Aucune molécule anxiolytique présente sur le marché, qu'il s'agisse des BZD, ou de molécules plus récentes n'appartenant pas à cette famille chimique comme la buspirone, ne peut être considérée comme le résultat d'une stratégie heuristique basée sur une démarche expérimentale rigoureusement fondée. Faut-il rappeler que les propriétés anxiolytiques du méprobamate ont été découvertes par hasard par F. Berger lequel pensait avoir synthétisé des agents antibactériens contre des bactéries à Gram négatifs! Quant à l'histoire de la découverte des BZD, le hasard y a joué un rôle non négligeable puisque Sternbach croyait avoir synthétisé des quinazolines et que la plupart s'étaient avérées n'avoir aucun effet notable sur les animaux de laboratoire. Ce n'est que quelques mois plus tard, en rangeant son laboratoire, qu'il a confié à Lowell Randall le soin de soumettre le dernier composé de la famille des soi-disant quinazolines, oublié dans un coin, aux tests de routine. Il s'agissait du chlordiazépoxide (librium). Enfin, plus récemment, les propriétés anxiolytiques de la buspirone ont été découvertes d'abord chez l'homme, et ce n'est que par la suite qu'on a essayé de soumettre la molécule aux tests comportementaux animaux qui donnent du reste des résultats pour le moins contradictoires.

PSYCHOTROPES OU NEUROTROPES ?

Faut-il tirer de ce tableau quelque peu chaotique un bilan purement négatif? Ce serait peut-être tomber de Charybde en Scylla, en ce sens qu'après avoir péché par trop d'optimisme en inventant le concept de

"modèles animaux de l'anxiété", les psychopharmacologues se contentent de ne plus considérer leur recherche que comme un pis-aller. En effet, peut-être que l'importance de la découverte des BZD ne se situe pas, en dépit des apparences, au niveau de leur impact clinique et thérapeutique et de leur réussite commerciale spectaculaire. Mais au niveau de leur mode d'action ces substances qui soi-disant soulagent si bien l'anxiété humaine, ne sont pas dépourvues d'effets secondaires "pervers": elles entraînent de la dépendance; une certaine tolérance apparaît à la suite d'un traitement chronique, enfin, l'arrêt brusque s'accompagne de symptômes de sevrage. Plus insidieusement, on sait que ces substances ont des effets négatifs sur les processus mnésiques et plus généralement sur le niveau motivationnel des gens d'autant plus qu'elles ont été très vite prescrites non seulement comme des agents thérapeutiques au sens précis de ce mot, mais comme des médicaments de confort aidant les gens à faire face à des problèmes de la vie quotidienne. F. Berger, et c'est tout à son honneur, s'est du reste inquiété de cet état de choses en écrivant à propos du méprobamate et des BZD: "On les prescrit largement dans le seul but de faciliter des problèmes existentiels. Elles ne sont efficaces dans cette indication que dans la mesure où elles émoussent la sensibilité aux coups, aux ennuis et aux frustrations de la vie quotidienne. Quand on s'en sert de cette manière, on ne les utilise pas en tant qu'anxiolytiques." (citation extraite d'un ouvrage de S. Snyder, 1987 (13)). En réalité, on peut se poser la question de savoir si l'on est en droit d'appeler ces substances des "anxiolytiques". En effet, on sait à présent que les BZD possèdent au niveau du système nerveux central des mammifères des récepteurs spécifiques. Certains de ces sites font partie d'une protéine neuronale membranaire laquelle "fixe" également le GABA, un important neurotransmetteur inhibiteur du SNC, ainsi que d'autres molécules comme les barbituriques, la picrotoxine ou le PTZ. Les BZD, en se liant à leurs sites, potentialisent l'action du GABA, celui-ci élargissant le canal au chlore, ce qui entraîne une hyperpolarisation membranaire et, par voie de conséquence, une réduction de la transmission nerveuse. Du reste, la plupart des substances appelées "psychotropes" agissent en fait au niveau des systèmes de neurotransmission et sont en réalité des "neurotropes". Les qualifier de "psychotropes" relève tout au plus de la métaphore, sinon il s'agit d'un abus de langage. Car, s'il n'est pas difficile de montrer que le mode d'action des BZD se situe au niveau d'entités neuronales bien caractérisées d'un point de vue structural, on ne voit pas quel pourrait être le sens du qualificatif "psychotrope" en dehors de sa valeur métaphorique, étant donné que l'anxiété est un concept, non une entité. Par conséquent, en potentialisant l'action du GABA, on peut penser que les BZD accentuent certains des rôles fonctionnels de ce neuromédiateur, en particulier celui de réduire par ses effets inhibiteurs l'activité excitatrice d'autres neuromolécules comme la dopamine ou la noradrénaline. De façon générale, on peut donc suggérer que les effets des BZD, tant au niveau du comportement animal qu'au niveau du psychisme humain, sont liés en fait au mode d'action de ces substances au niveau neuronal. Cela permet aisément de comprendre que ces molécules, non seulement peuvent "calmer" l'anxiété, mais aussi réduire l'intensité des crises convulsives chez l'homme et chez l'animal et, chez ce dernier, l'intensité des réactions aux éléments contraignants et aversifs de l'environnement, dans la mesure où l'on admet que le comportement animal et le psychisme humain représentent des manifestations d'un niveau hautement intégré du SNC. Les BZD n'agissent pas à ce niveau directement, mais en agissant au niveau de certains processus neuronaux, modifient l'activité de l'ensemble du système et interfèrent, en particulier, avec certaines aspects très intégrés de ce système. Il ne s'agit pas par là de "réduire" le niveau d'intégration supérieur des organismes à des processus repérés à d'autres niveaux, mais de reconnaître que le SNC et plus généralement les organismes vivants fonctionnent comme des totalités dont on peut perturber le fonctionnement en agissant à divers niveaux d'intégration, des plus "simples" aux plus complexes. En ce sens, l'application du concept d'anxiolyse à certaines modifications consécutives, non induites par, à l'administration des BZD est pour le moins d'un usage ambigu.

Références

(1) HALL C.S., (1934) *J. comp. Psychol.* 18: 385-403.
(2) GELLER I., SEIFTER, J., (1960) *Psychopharmacologia* 1: 482-492.

(3) VOGEL J.R., BEER D., CLODY D.E., (1971) *Psychopharmacologia* 21: 1-7.
(4) WALSH R.N., CUMMINS R.A., (1976) *Psychol. Bull.* 83: 482 -504.
(5) MISSLIN R., HERZOG B., KOCH B., ROPARTZ P., (1982) *Psychoneuroendocrinology* 7: 217-221.
(6) MISSLIN R., CIGRANG M., (1986) *Behav. Process* 12: 113 -117.
(7) LEVINE S., COOVER G.D., (1976) *Physiol. Behav.* 17: 35-37.
(8) URSIN H., BAADE E., LEVINE S., (1978) Psychobiology of stress Academic Press, New York.
(9) SELYE H., (1956) Stress. Montreal: Acta, Inc.
(10) FILE S.E., HYDE J.R., (1978) *Br. J. Pharmacol.* 62: 19-24.
(11) MISSLIN R., (1983) Thèse: Université L. Pasteur, Strasbourg.
(12) TREIT D., (1985) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 9: 203-222.
(13) SNYDER S., (1987) *Les drogues et le cerveau,* Pour La Science, Belin, Paris.

ANALYSE CRITIQUE DES PROTOCOLES PHARMACOLOGIQUES UTILISES POUR LA RECHERCHE D'EXTRAITS ET DE SUBSTANCES PURES D'ORIGINE VEGETALE A PROPRIETES ANTIBACTERIENNE OU ANTIPARASITAIRE.

BALANSARD G.

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 27, bd. Jean Moulin, 13385 MARSEILLE Cédex 5 (France)

ABSTRACT

The methods applied for the evaluation of antibacterial and antiparasitary activities rely in the first stage on *in vitro* tests. But some difficulties arise and some extracts active *in vitro* have no or quite no *in vivo* activity whereas some plants generally used for microbial or parasitary affections do not present any *in vitro* activity.

The methodological approach has to examine three kinds of problems in a systematic way :

- the problem of active molecules present in the plant; this applies in particular to *in vivo* inactive prodrugs, such as some heterosides and peptides. On the other hand, in the same chemical class - e.g. sesquiterpenic lactones - some related structures have *in vivo / in vitro* inverted activities;
- the problem of the extraction procedure that might cause qualitative and quantitative modifications. Many of the solvents used, specifically alcohol, may modify the chemical composition of the plant and lead to the obtention of active or inactive artefacts;
- the problems in relation to the proper pharmacological methodology.

These three problems are generally linked together and we will investigate them through some examples.

Examining the antibacterial activities:

- selection of *in vivo* reference methods,
- difficulty to implement *in vivo* methods; e.g. plant with polyphenols: hamamelis; influence of the mode of extraction; plant with an essential oil: selection of the mode of evaluation.

Examining the antiparasitary activities, including some problems in relation with solubility, prodrug activity, the selection and limitations of pharmacological tests :

- *in vivo-in vitro* anthelminthic activities :
* kainic acid and peptid of Corsican moss,
* mono- and bidesmoside saponosides of ivy.
- protozoocide activity :
  * antimalarial activity :
  importance of sesquiterpenic lactones Qinghaosu, costunolide,
  problems raised by *in vitro* saponosides,
  difficulty to correlate *in vitro* tests for *Plasmodium falciparum* and *in vivo* tests for *Plasmodium berghei* .
  * antiamoebian activity: example of *Vernonia colorata* and *Euphorbia hirta.*
  * leishmanicide activity: value of saponosides.
- antifungus activity: *in vivo/in vitro* action of saponosides on *Candida albicans :*

The methodology of pharmacological tests on a given plant should take into account:

- the ethnopharmacological study,
- preliminary chemical tests,
- chemical fractionation in parallel with one or more pharmacological tests,

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

- the possible presence of prodrugs,
- associations in the plant likely to develop the availability and the metabolism of active molecules.

Le choix des tests pharmacologiques destinés à mettre en évidence l'activité d'une plante doit être conduit en fonction des résultats de l'étude ethnopharmacologique.

En effet, outre les indications cliniques, relevées au cours de l'enquête, qui vont permettre de faire le choix d'un axe pharmacologique, la voie d'administration et la dose administrée unique ou répétée va permettre de sélectionner les tests pharmacologiques, les voies et le mode d'administration. Il est certain que dans la pratique traditionnelle on utilise surtout des préparations aqueuses et parfois des préparations hydroalcooliques. Or on constate dans beaucoup de travaux pharmacologiques appliqués aux plantes médicinales, notamment dans le cas des antibactériens et des antiparasitaires, que le mode de préparation des extraits testés ne correspond pas au mode de préparation des formes utilisées en médecine traditionnelle. Cela est une première critique de nombreux screenings pharmacologiques utilisés pour réaliser une étude préliminaire sur des plantes utilisées en médecine traditionnelle. Il est tout à fait nécessaire a priori de tester un extrait utilisant le même solvant de même polarité et dans les mêmes conditions que celui utilisé en médecine traditionnelle. En effet, le produit actif *in vivo* chez l'homme est soit un produit présent dans la plante soit un artéfact de préparation.

Produit présent dans la plante

Le produit peut être :

- soit actif sans être métabolisé et aura ainsi une activité *in vitro* et *in vivo* ;
- soit actif après métabolisation et dans ce cas il sera inactif *in vitro* et actif *in vivo*.

Les produits entrant dans cette deuxième catégorie sont des prodrugs ; ils sont nombreux chez les végétaux notamment dans le groupe des hétérosides.

Artéfacts de préparation

La présence d'artéfacts est liée au mode de préparation. Dans ce cas, si le procédé de préparation de l'extrait ne reproduit pas fidèlement la méthode traditionnelle, il y a toutes les chances de ne pas retrouver d'activité sur les tests pharmacologiques sélectionnés.

Pour confirmer l'existence d'artéfact, il faut extraire par des solvants différents ayant une polarité identique et montrer la présence ou l'absence de ces produits suivant le solvant.

Nous allons illustrer cette approche avec 2 plantes dont l'une est utilisée comme antibactérien et l'autre comme antiparasitaire.

1. *HAMAMELIS* ET ACTION ANTIBACTERIENNE (1,2)

Plusieurs travaux ont montré que les gallates de méthyle et d'éthyle étaient responsables des propriétés antibactériennes de nombreuses plantes. Nous avons montré, il y a déjà plusieurs années, que ces esters sont des artéfacts formés au cours des extractions méthanoliques ou éthanoliques. Il est donc certain que pour ces plantes, suivant le solvant utilisé, on observe ou non une activité antibactérienne.

Nous prendrons pour exemple la feuille d'*Hamamelis* qui est surtout réputée comme médicament de l'insuffisance veineuse. Cependant, certains phytothérapeutes aux Etats-Unis au XIXème siècle utilisaient des extraits hydroalcooliques dans les infections urinaires et les dysenteries. La feuille d'*Hamamelis* contient des tanins condensés responsables de l'action veinotonique, des tanins galliques et des hétérosides flavoniques parmi les constituants principaux.

En infusion aqueuse on extrait les tanins condensés et galliques, les hétérosides flavoniques et des traces d'acide gallique.

En macération aqueuse de courte durée (< 12 h.), on extrait les tanins condensés et les hétérosides flavoniques, on note une diminution du taux de tanins galliques et l'apparition d'acide gallique.

En macération aqueuse prolongée (> 24 h.), on observe une dégradation des hétérosides flavoniques des tanins catéchiques, des tanins galliques et apparition de pyrogallol provenant de la décarboxylation de l'acide gallique libéré par hydrolyse des tanins galliques.

Par lixiviation au moyen d'eau ou de mélanges eau-éthanol on constate :

* la présence d'acide gallique à un taux de 1 % dans l'eau. La concentration maximale de 1,4 % est obtenue avec l'alcool à 30°C ; elle diminue ensuite progressivement pour atteindre moins de 0,1 % dans l'alcool à 80°C ;

* la présence de gallate d'éthyle en milieu hydroalcoolique.

Le taux est de 0,15 % dans l'alcool à 10°C, il atteint un taux maximum de 1,4 % dans l'alcool à 30°C et diminue progressivement dans les alcools de titre supérieur pour devenir nul dans l'alcool à 80°C et les alcools de titre supérieur.

Il en résulte que les extraits obtenus avec de l'eau, du méthanol ou de l'éthanol pur ne contiennent pas de gallates et sont faiblement bactériostatiques alors que les préparations obtenues avec un degré alcoolique compris entre 20 et 50°C sont riches en gallates et manifestent une activité bactériostatique significative.

Par ailleurs, l'extraction par des mélanges acétone-eau ayant une polarité identique aux mélanges éthanol-eau précédemment utilisés montre la présence d'acide gallique et l'absence de gallates quel que soit le mélange utilisé. Cette démarche cherchant à savoir si le produit isolé est un artéfact, un produit de dégradation ou un produit faisant partie du métabolisme de la plante doit être conduite en parallèle avec les tests pharmacologiques.

2. LIERRE GRIMPANT ET ACTIVITE ANTIPARASITAIRE (3)

Le deuxième exemple tout à fait significatif est celui du lierre grimpant sur lequel nous reviendrons dans le cadre des tests antiparasitaires. Le saponoside principal du lierre grimpant est l'hédérasaponine C qui est un bidesmoside. Par hydrolyse au niveau de la liaison ester on obtient l'α-hédérine qui est le monodesmoside correspondant. Cette hydrolyse peut être realisée par voie alcaline ou enzymatique.

Nous avons réalisé les expériences suivantes sur un même lot de feuilles fraîches, récoltées dans la région de Marseille, et que nous avons divisé en 2 parties :

- une partie a été séchée immédiatement après la récolte dans un four à micro-ondes ;
- la deuxième partie a fait l'objet d'un séchage naturel à la température de 25°C.

On a pratiqué dans les mêmes conditions des lixiviations au moyen d'eau et de mélanges eau-alcool allant de 10 en 10 du méthanol 10 % v/v jusqu'au méthanol pur. Chaque lixiviat a fait l'objet d'un dosage par chromatographie liquide haute performance de l'hédérasaponine C et de l'α-héderine. De plus, chaque échantillon de poudre extrait par l'eau, par un mélange eau-méthanol ou par le méthanol pur est extrait dans un deuxième temps par lixiviation au moyen d'éthanol pur (Fig. 1).

- pour les feuilles séchées au moyen d'un four à micro-ondes, on constate que les taux d'hédérasaponine C sont proches, quel que soit le solvant d'extraction et qu'il s'agisse de l'eau ou des mélanges eau-alcool. Ce taux varie de 4,70 % à 5,25.%

Seul l'extrait préparé avec du méthanol pur conduit à un taux plus faible (3,6 %); cela s'explique par la plus faible solubilité de l'hédérasaponine C dans le méthanol pur. De plus, quel que soit l'échantillon de poudre préalablement traité, une lixiviation par de l'éthanol pur n'extrait aucune trace d'α-hédérine.

- Pour les feuilles ayant subi un séchage naturel les résultats sont très différents. Lorsque l'extraction est réalisée par de l'eau ou un mélange contenant moins de 50 % de méthanol, on ne retrouve ni hédérasaponine C, ni α-hédérine ; or l'hédérasaponine C est très soluble dans ces solvants.

A partir du mélange contenant 50 % de méthanol apparaissent de faibles quantités d'hédérasaponine C et d'α-hédérine. La quantité maximale d'hédérasaponine C (4,55 %) est obtenue par un mélange contenant 80 % de méthanol, alors que le taux d'α-hédérine est maximum (1 %) avec le méthanol 60°C et diminue ensuite.

Enfin lorsqu'on extrait par l'éthanol pur la poudre préalablement traitée par l'eau, un mélange eau-méthanol ou du méthanol pur on constate: un taux identique d'α-hédérine (2,9%) pour les échantillons correspondant à une extraction par l'eau et jusqu'à un mélange eau-méthanol (60/40). Pour l'échantillon correspondant au mélange eau-méthanol (50/50) le taux est de 2,1 %. Pour les échantillons correspondant à un degré d'alcool supérieur on ne retrouve pas trace d'α-hédérine.

On peut déduire de ces différentes expériences que le séchage par micro-ondes entraîne un blocage enzymatique permettant d'expliquer que quel que soit le solvant on ne retrouve que de l'hédérasaponine C. En revanche, lorsqu'on réalise un séchage classique, on constate :

* que l'activité enzymatique n'est pas sensible au cours du séchage ;
* que cette activité est totale lorsqu'on pratique une extraction avec de l' eau ou des mélanges eau-alcool 60/40. Dans ces conditions toute l'hédérasaponine C est transformée en a-hédérine qui est insoluble dans ces solvants. C'est la raison pour laquelle on ne retrouve dans ces extraits ni hédérasaponine C ni α-hédérine. Par contre si ces mêmes échantillons sont extraits dans un deuxième temps par de l'éthanol pur, on obtient dans tous les cas un taux identique d'a-hédérine correspondant au taux maximum d'hédérasaponine C dans la feuille sèche;
* que le maximum d'α-hédérine est obtenu par un mélange eau-méthanol 40/60. Ce maximum est du à un compromis du à l'augmentation de la solubilité de l'α-hédérine et la diminution de l'activité enzymatique.

3. MODE DE DISPERSION DES EXTRAITS VEGETAUX

Par ailleurs qu'il s'agisse des tests antibactériens ou antiparasitaires, se pose toujours le problème de la solubilisation des extraits et des produits testés. Il est très important notamment dans les tests *in vitro* de tester des produits en solution de manière à avoir des résultats reproductibles. C'est le cas généralement des extraits aqueux ou hydroalcooliques de degré faible.
Dans tous les autres cas, on est obligé d'utiliser des artifices qui peuvent intervenir sur l'activité, ainsi on pourra tester sous forme

- de suspension
- d'émulsion
- ou de solution obtenue au moyen d'un solvant de solubilisation.

* Les suspensions sont généralement hétérogènes si elles ne comportent pas d'adjuvants. Dès lors, la réponse pharmacologique est peu reproductible. Nous verrons plus loin la différence d'action entre une suspension d'α-hédérine et le sel de sodium soluble.
* Les émulsions sont généralement obtenues en utilisant des tensio-actifs. Ces derniers sont utilisés dans de nombreuses méthodes de détermination de l'activité antibactérienne. Ils peuvent néanmoins modifier considérablement l'activité intrinsèque d'un produit.
* Les solvants de solubilisation tels que le DMF ou le DMSO sont utilisés couramment dans les tests *in vitro*. On utilise toujours une dose de solvant qui est sans influence sur le développement de la bactérie ou du parasite. Néanmoins il est toujours possible que l'ajout de DMF ou de DMSO à un extrait végétal diminue son activité intrinsèque de telle manière que dans ce cas le résultat n'a qu'une valeur relative.

4. ETUDE DES ANTIBACTERIENS (4) (5)

Plusieurs milliers d'extraits de plantes et produits purs ont été testés. Aucun n'a présenté suffisamment d'intérêt pour être utilisé en thérapeutique et rivaliser avec les antibiotiques classiques. Ce résultat décevant mérite que l'on s'attache à l'aspect méthodologique. L'examen de la littérature montre qu'il n'y a aucune cohérence dans les méthodologies utilisées.

Très souvent la partie de la plante utilisée n'est pas précisée ainsi que la date de la récolte. Or on connaît pour de nombreuses plantes les variations très importantes de composition chimique et d'activité en fonction de la date de la récolte. Je prendrai par exemple le latex obtenu par incision du tronc d'*Alafia multiflora* utilisé pour le traitement des plaies en Afrique tropicale. Selon la période de récolte le taux d'acide vanillique varie de 5 % à 16 % et l'activité parallèlement d'un facteur 3.

Les extraits testés ne sont le plus souvent pas définis. Extraits aqueux sans préciser s'il s'agit d'une macération, d'une infusion ou d'une décoction. Extraits hydroalcooliques sans préciser le degré d'alcool, le mode de concentration et le mode de solubilisation.

Par ailleurs, nous avons relevé plus de 60 techniques différentes dont la plupart sont sujettes à caution. Il serait souhaitable de faire le choix d'un nombre réduit de méthodologies et de les valider de manière à ce que les résultats obtenus puissent être reproductibles et comparés d'un expérimentateur à l'autre. Il faudrait ainsi définir des souches standard. Choisir des méthodes en milieu liquide plutôt que des méthodes en milieu solide, définir le milieu de culture, le pH et rechercher les CMB plutôt que les CMI.

On peut préciser cette démarche dans le tableau suivant:

Tableau I : Détermination de l'activité antimicrobienne

CONTACT	Produit Bactéries ou Fungi	milieu nutritif	liquide solide	
INCUBATION	24,48,72 heures à 30 ou 37° C			INHIBITION de CROISSANCE (C.M.I)
LECTURE	directe (à l'oeil) indirecte			
CONTACT	Produit Bactéries ou fungi	Milieu : Temps :	liquide non nutritif précisément défini	EFFET LETAL
SUPPRESSION DU "CARRY-OVER"				
SUBCULTURE	Milieu nutritif		liquide solide	(C.M.B ou C.M.F)

Détermination de l'activité antimicrobienne

Pour illustrer ces difficultés, j'ai choisi de prendre l'exemple des huiles essentielles qui est un des groupes chimiques que nous étudions depuis plusieurs années avec le Professeur Cremieux de la Faculté de Marseille.

Beaucoup d'entre elles ont la réputation d'être des antimicrobiens, néanmoins les résultats actuellement publiés sont controversés. Les deux raisons principales sont d'une part la très grande variabilité de la composition chimique des essences (et la plupart des essais pratiqués ne précisent pas la composition chimique exacte de l'huile essentielle utilisée) ; et d'autre part, le manque de fiabilité des méthodes biologiques appliquées aux produits "insolubles".

La non-miscibilité dans l'eau des essences contraint à utiliser différentes techniques pour les disperser et les mettre en contact avec les microorganismes. Les travaux les plus anciens font appel à leur volatilité (méthode des micro-atmosphères) ou à la diffusion à partir d'une source (généralement disque de papier imprégné) en milieu liquide ou en milieu gélosé. Mais qu'il s'agisse de volatilité ou de diffusion, aucune notion de concentration n'a de valeur puisque l'on ne maîtrise pas ces phénomènes, et puisque les composés les plus actifs de l'essence peuvent être les moins volatils ou diffusibles.

Pour appliquer à la détermination de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles les méthodes de dilution en série, l'expérimentateur se voit contraint d'obtenir leur "solubilisation" ou leur mise en émulsion. C'est ainsi que les solvants (éthanol, acétone, DMSO...), et divers tensio-actifs, en particulier les non-ioniques ont été proposés.

L'éthanol à 60°, à 95° ou le méthanol à 60° ont été proposés. Dans ces conditions l'activité évaluée est celle du couple "produit-solvant", supérieure à celle du produit isolé.

Des travaux plus récents, reposent sur la solubilisation des essences par des tensio-actifs, notamment des non-ioniques. L'utilisation de ces agents tensio-actifs n'a pas résolu le problème: on sait en effet qu'ils interfèrent avec l'activité antibactérienne des dérivés phénoliques, au point d'être communément cités comme "neutralisants" dans les essais de bactéricidie.

Aussi dans la mesure ou cela s'avère possible, une méthode physique de dispersion est-elle préférable. Nous avons standardisé des émulsions d'huiles essentielles, maintenues stables par la viscosité de la phase aqueuse dispersante. Elles sont obtenues de la façon suivante : dans un tube stérile, contenant 10 ml de solution d'agar noble à 1 g/l, et préalablement taré, on projette, au centre du tube et sous agitation centrifuge, 50 à 100 µl d'huile essentielle ; après pesée qui détermine la quantité exacte d'essence introduite, on calcule le volume de solution d'agar noble à 1 g/l à rajouter pour amener l'émulsion à la concentration désirée (2 à 4 mg/ml). Ces émulsions (dont la concentration est parfaitement définie) sont utilisées sans difficulté technique particulière pour tous les essais d'évaluation de l'activité antimicrobienne.

Choix des micro-organismes :

Lors d'un screening primaire
3 à 4 souches dont 1 fungi sont suffisantes.

Lors d'un screening secondaire
7 à 9 souches dont 4 fungi.

CONDITIONS EXPERIMENTALES

INHIBITION DE CROISSANCE

* MELANGE A VOLUME EGAL) DILUTION DU PRODUIT ETUDIE
) BOUILLON INOCULE (10^5 cellules/ml)

* INCUBATION : 48 h, 37°C (BACTERIES); 4 Jours (FUNGI), 20-30°C

* LECTURE : A L'OEIL OU AU PHOTOMETRE (microméthode)
---> C.M.I.

EFFET LETAL (Référence: Normes A F N O R , 1989)

* MISE EN CONTACT) DILUTION DU PRODUIT ETUDIE (5 ml)
) SUSPENSION MICROBIENNE
5 min. (bact.))
15 min. (fungi) (1 ml = 10^7 bactéries, 10^6 fungi)
SUBSTANCE INTERFERENTE EVENTUELLEMENT (4ml)

* NEUTRALISATION (ou LAVAGE PAR FILTRATION)
à valider par un essai préliminaire.

* SUBCULTURE (avec incubation des conditions standardisées)

* INTERPRETATION :

BACTERICIDE = Réduction de 10^5 fois (99,999 %) en 5 min
FONGICIDE = Réduction de 10^4 fois (99,999%) en 15 min.
---> C.M.B. ou C.M.F.

A côté de ces problèmes méthodologiques, il existe une difficulté fondamentale dans l'étude des plantes à activité antibactérienne. C'est le fait que dans ce domaine d'activité on ne peut pratiquement utiliser que des tests *in vitro*.

Dès lors les plantes chez lesquelles l'activité est liée à une biotransformation *in vivo* ne peuvent manifester d'activité *in vitro*. Cela montre la difficulté dans ce domaine d'activité de tester les prodrugs d'origine végétale et c'est sans doute la raison pour laquelle aussi peu de végétaux supérieurs ont manifesté une activité réelle dans ce domaine.

ETUDE DES ANTIPARASITAIRES

De nombreuses plantes sont utilisées traditionnellement comme antiparasitaires. Les études chimiques et pharmacologiques menées conjointement ont montré l'intérêt de mener en parallèle chaque fois que cela est possible des tests *in vitro* et *in vivo* et d'autre part de mettre en évidence des prodrugs ou des associations permettant d'expliquer la différence d'action *in vitro* et *in vivo* et la différence d'action *in vivo* entre produit pur et extrait titré en ce produit. Nous allons illustrer ces propositions à travers quelques exemples.

- Activité anthelminthique (6) (7) (8)

Je prendrai deux exemples: le lierre grimpant et la mousse de Corse. Dans les deux cas, ces plantes contiennent des prodrugs qui sont inactifs *in vitro*.

Le lierre grimpant contient nous l'avons dit un saponoside majoritaire l'hédérasaponine C qui est le prodrug inactif. Par hydrolyse de la liaison ester il se transforme en α-hédérine qui est directement active sur certains parasites (Fig. 2). Comme nous l'avons vu précédemment, suivant le mode de préparation de l'extrait, l'activité *in vitro* à *in vivo* peut être très variable.

L'étude *in vitro* réalisée vis-a-vis de *Fasciola hepatica* ne révèle aucune activité pour l'hédérasaponine C alors que l'α-hédérine est active à la dose de 5 µg/ml (donc voisine de celle du métronidazole).

A l'inverse, *in vivo*, chez le mouton parasité par la douve, un extrait titré en hédérasaponine C provoque un déparasitage total, tandis qu'il est partiel avec l'α-hédérine.

La mousse de Corse est également un bon exemple de prodrug. C'est une algue spontanée en Corse du sud qui est traditionnellement utilisée comme oxyuricide notamment chez les enfants. Les extraits de cette plante sont faiblement actifs *in vitro* et actifs *in vivo* chez la souris infestée par *Syphacia obvellata.*

Nous avons isolé de cette plante un acide aminé à propriété oxyuricide, l'acide kaïnique. Cependant, la proportion de cet acide, compte tenu de son instabilité en milieu acide, est insuffisante pour expliquer son action thérapeutique. Nous avons récemment isolé un peptide contenant de l'acide kaïnique qui permet d'expliquer l'action des extraits *in vivo* et non *in vitro* et justifier l'usage traditionnel de cette plante.

- Activité protozoocide

* activite antipaludique

Depuis une douzaine d'années a été mise au point la culture de *Plasmodium falciparum in vitro* et dès lors on a pu tester plus facilement des extraits et produits purs d'origine végétale. La mise au point de ce test a permis de mettre en évidence de nouvelles structures actives en particulier des lactones sesquiterpéniques dont le *qinghaosu* a été le chef de file.

En revanche ce test est incompatible avec certaines molécules comme les saponosides qui hémolysent les hématies. Une autre difficulté dans la mise en évidence d'une activité antipaludique est le passage des tests *in vitro* aux tests *in vivo*. En effet on utilise classiquement le test sur la souris infestée par *Plasmodium berghei* mais il est difficile de corréler ces deux tests. En effet, le *P. berghei* est peu sensible à la quinine et les doses nécessitées chez la souris sont relativement élevées. Les seuls tests fiables sont les tests réalisés chez le singe infesté par *P. falciparum.* Mais ce protocole est évidemment lourd et onéreux et ne peut être réalisé que lorsqu'on est sûr de l'activité du produit.

- Activité antiamoebienne

Nous choisirons ici 3 exemples pour illustrer quelques difficultés dans l'approche méthodologique.

1°) Problème de solubilité

Ce problème que nous avions évoqué au départ est très réel pour l'évaluation de l'activité antiamoebienne *in vitro* de l'α-héderine et de son sel de sodium. L'un étant actif à 500 µg/ml et le sel à 25 µg/ml.

2°) Problème de différence d'action *in vitro* - *in vivo* de structures sesquiterpéniques voisines.

Le vernolide et l'hydroxyvernolide ont été isolés a partir des feuilles de *Vernonia colorata* dont la décoction est utilisée en médecine traditionnelle dans plusieurs pays d'Afrique tropicale comme vermifuge et antidysentérique. Sur les tests *in vitro* sur *Entamoeba histolytica*, les doses létales sont de 5 µg/ml pour le vernolide et 50 µg/ml pour l'hydroxyvernolide (Fig. 3). L'activité du vernolide étant identique à celle du métronidazole, logiquement seul le vernolide aurait dû faire l'objet d'une étude *in vivo*. *In vivo* sur l'amibiase hépatique induite chez le hamster et sur l'amibiase intestinale provoquée chez le raton, l'étude de ces 2 substances a montré que seul l'hydroxyvernolide présente une activité significative. Il y a donc ici encore une différence d'activité *in vitro* et *in vivo* qui peut s'expliquer soit par une différence de biodisponibilité au niveau intestinal soit par une différence de métabolisme hépatique.

3°) Cas difficile: celui d'*Euphorbia hirta* L. L'*Euphorbia hirta* est utilisée dans tous les pays tropicaux pour ses propriétés antidysentériques. Il était dès lors normal de rechercher une activité amoebicide dans les extraits d'*E. hirta*. Tous les essais *in vitro* qui ont été réalisés sur des extraits d'*E. hirta* ne sont pas significatifs.

En effet on ne retrouve une activité que pour des doses très élevées de l'ordre de 10 à 30 mg/ml; ces résultats ne peuvent absolument pas justifier l'action de ces mêmes extraits en clinique. En effet il faut rappeler qu'une activité significative *in vitro* est de l'ordre de 1 à 50 µg/ml et les résultats obtenus avec *E. hirta* sont de 200 à 1000 fois inférieurs. Par ailleurs, il semble que certaines expérimentations cliniques récentes montrent le bien fondé de l'utilisation des extraits d'*E. hirta* dans l'amibiase.

Cela laisse supposer que l'action d'*E. hirta* est liée à l'apparition de métabolites actifs *in vivo*. Dès lors la démarche pour isoler les principes actifs de cette plante est plus complexe et nécessite de guider le fractionnement en utilisant non pas des tests *in vitro* mais *in vivo*: tests de l'amibiase hépatique chez le hamster ou de l'amibiase chez le raton. Ces observations sur *E. hirta* soulèvent également un problème de fond sur l'approche méthodologique. En effet on publie fréquemment des protocoles où les résultats sont obtenus avec des doses élevées qui n'ont aucun terme de comparaison avec une utilisation clinique et il serait souhaitable pour tout test pharmacologique de définir des limites de doses au-delà desquelles les résultats obtenus n'ont plus de signification et il nous semble que dans les tests antibactériens et antiparasitaires *in vitro* des doses supérieures à 1 mg/ml ne peuvent pas être le reflet d'une activité réelle.

- Activité leishmanicide

Les agents responsables des leishmanioses viscérales (Kala Azar) et cutanées sont des protozoaires flagellés Trypanosomides du genre *Leishmania*. Chez l'homme et les mammifères, le parasite est présent sous la forme amastigote dans les cellules du système réticuloendothélial. Chez le vecteur (phlébotome) il se multiplie sous la forme promastigote (flagelle antérieur libre, sans membrane ondulante).

La recherche de molécules leishmanicides est d'autant plus intéressante que peu de molécules sont efficaces contre ce parasite chez l'homme. Les saponosides du lierre ont été testés sur les formes pro- et amastigotes (Fig. 4).

Sur les formes promastigotes les sels de sodium de l'α- et de la β-hédérine ont une activité identique à la pentamidine (5 µg/ml) alors que les bidesmosides correspondants n'ont aucune activité. Cela montre une fois de plus que les bidesmosides sont des Prodrugs qui n'ont aucune activité *in vitro*.

Sur les formes amastigotes le sel de sodium de l'hédéragénine a une activité comparable à celle de la pentamidine, le sel de sodium de l'α-hédérine est moins actif tandis que les bidesmosides sont dans ce test encore inactifs.

- Activité antifongique (11)

Nous terminerons la présentation de ces tests avec la détermination de l'activité antifongique sur *Candida albicans in vitro* et *in vivo* sur la souris blanche parasitée.

Tableau II : ACTIVITE ANTIFONGIQUE *IN VITRO* des fractions CS 60 de l'hédérasaponine C et de l' α-hédérine vis-à-vis de *Candida albicans*

SOUCHES	Doses utilisées mg/ml	CS 60	PRODUITS ESSAYES		
			Hédérasaponine C	α-hédérine	Rétro-culture
Candida albicans après 24 h. d'étuve à 37°C	50	+	+	-	-
	5	+	+	-	-
	0,50	+	+	-	-
	0,05	+	+	+	+

Tableau III : ACTIVITE ANTIFONGIQUE *IN VIVO* chez la souris blanche parasitée par *Candida albicans* du CS 60, de l'hédérasaponine C et de l' α-hédérine.

PRODUITS ESSAYES	Durée du traitement	Doses journalières utilisées per os et pourcentage de souris guéries			
		200 mg/kg %	100 mg/kg %	50 mg/kg %	40 mg/kg %
CS 60	7 jours	100	100	90	70
	10 jours	100	80		
	15 jours	90			
	25 jours	100			
Hédérasaponine C	7 jours	50	50	20	
	10 jours	50	50	40	
	15 jours	80	80	50	
	25 jours	100	100	80	
α-hédérine	7 jours	90	80	80	50
	10 jours	100	100	90	60
	15 jours	100	80		
	25 jours	100			

Les produits testés sont l'α-hédérine, l'hédérasaponine C et un extrait de lierre titrant 60 % d'hédérasaponine C (CS 60). Sur le test *in vitro*, seule l'α-hédérine présente une activité à la dose de 500 µg/ml.

En revanche *in vivo* au bout de 10 jours à la dose de 50 mg/kg on note une guérison de 40 % des souris avec l'hédérasaponine C de 90 % avec l'α-hédérine et de 100 % avec l'extrait dosé à 60 % d'hédérasaponine C.
Ces résultats apparemment contradictoires permettent de suggérer que la biodisponibilité de l'hédérasaponine C dans l'extrait peut être différente de celle de la molécule pure.

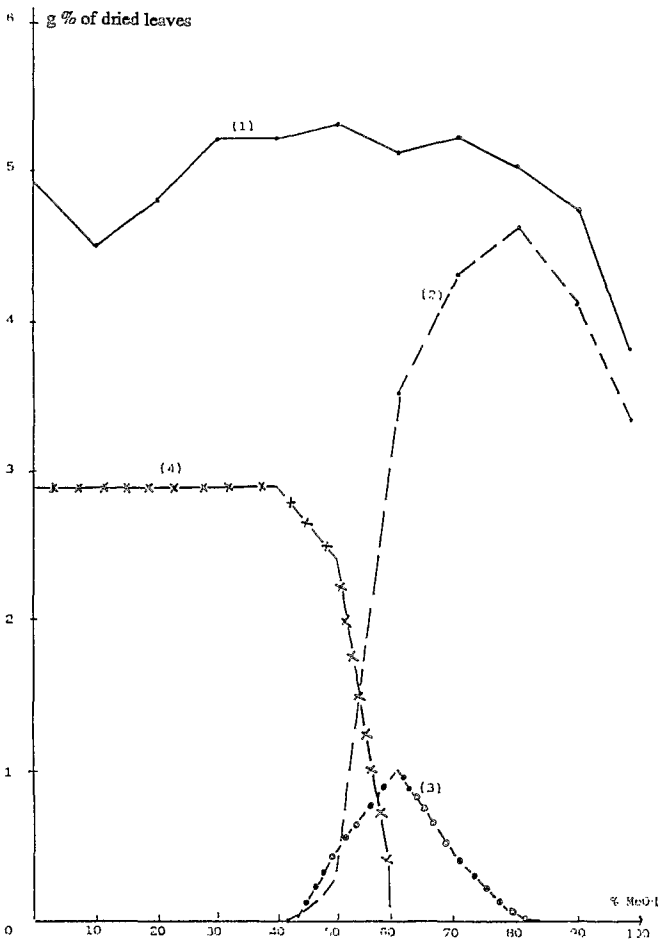
CONCLUSION

La méthodologie des essais pharmacologiques pour une plante donnée doit tenir compte :

- de l'étude ethnopharmacologique,
- des essais chimiques préliminaires,
- d'un fractionnement chimique mené en parallèle avec un ou plusieurs tests pharmacologiques,
- des produits de dégradation ou des artéfacts provenant des procédés d'extraction,
- de la présence éventuelle de prodrugs,
- et d'éventuelles associations dans le végétal pouvant favoriser la disponibilité et le métabolisme des molécules actives.

Références

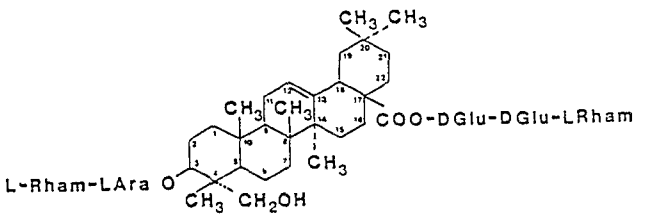
(1) BERNARD P., BALANSARD G., LALLEMAND M., PARET A.P., (1973) *Pl. Med. et Phyto.*, 7: 4, 293.
(2) BERNARD P., BALANSARD G., BOUKEF K., SUSPLUGAS P., HANNAN A., (1976) *Pl. Med. et Phyto.*, 10: 4, 243.
(3) ELIAS R., DIAZ LANZA A.M., VIDAL-OLLIVIER E., MAILLARD C., CRESPIN F., BALANSARD G., BOUDON G., (1991) *J. Pharm. Belg.* (soumis à publication).
(4) CREMIEUX A., (1990) Lettre d'Information de la Société Française d'Ethnopharmacologie, 4: 42.
(5) LENS-LISBONNE C., CREMIEUX A., MAILLARD C., BALANSARD G., (1987) *J. Pharm. Belg.*, 42, 5: 297.
(6) JULIEN J., GASQUET M., MAILLARD C., BALANSARD G., TIMON-DAVID P., (1985) *Planta Med.* 3: 205.
(7) BALANSARD G., PELLEGRINI M., CAVALLI C., TIMON-DAVID P., GASQUET M., BOUDON G., (1983) *Ann. Pharm. Fr.*, 41: 1, 77.
(8) CALAF R., BARLATIER A., GARCON D., BALANSARD G., PELLEGRINI M., REYNAUD J., (1989) *J. of App. phytology*, 1: 257.
(9) GASQUET M., BAMBA D., BABADJAMIAN A., BALANSARD G., TIMON-DAVID P., METZGER J., (1985) *Eur. J. Med. Chem.*, 20, 2: 111.
(10) MAJESTER-SAVORNIN B., ELIAS R., DIAZ LANZA A.M., BALANSARD G., GASQUET M., DELMAS F., (1990) *Planta Med.* (accepté pour publication).
(11) TIMON-DAVID P., JULIEN J., GASQUET M., BALANSARD G., BERNARD P., (1980) *Ann. Pharm. Fr.*, 38, 6: 545.

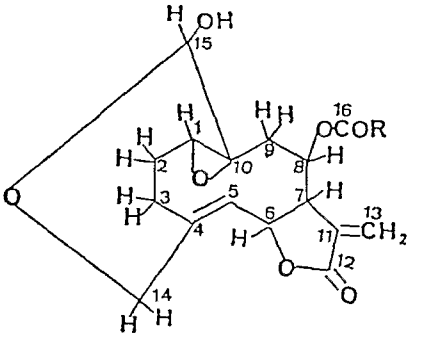


(1) Rates of HSC in sample 2 (microwaves drying)
(2) Rates of HSC in sample 1 (room temperature drying)
(3) Rates of α-hederin in sample 1
(4) Rates of α-hederin in sample 1 after EtOH lixiviation

Fig. 1 :
Comparative curves of HSC and alpha-hederin in different lixiviates according to the way of drying

HEDERASAPONIN C





α-HEDERIN

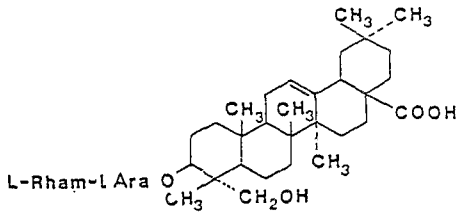
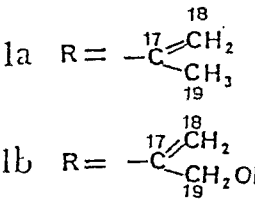


Fig. 2 :
Saponosides du lierre grimpant



VERNOLIDE
HYDROXYVERNOLIQUE

Fig. 3 :
Lactones sesquiterpéniques de
Vernonia colorata

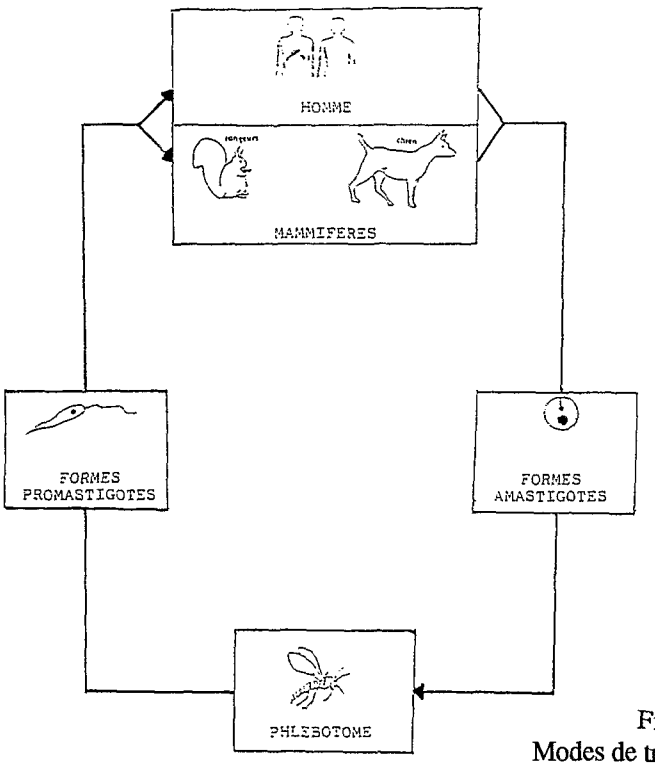


Fig. 4 :
Modes de transmission des
leishnanioses

LES METHODES PHARMACOLOGIQUES D'EVALUATION DES PROPRIETES ANTIDIABETIQUES DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE

CALLEJA SUAREZ J.M.

Departamento de Farmacologia, Farmacia y Tecnologia Farmaceutica, Laboratorio de Farmacognosia y Farmacodinamia, Facultad de Farmacia, SANTIAGO DE COMPOSTELA (Spain).

ABSTRACT

Great attention is paid to research on anti-diabetic plants used in popular medicine as efficient remedies against diabetes.

The study reports on the methods most commonly used to detect glycemia-reducing activity, on the basis of natural products. It also offers an assessment of the various procedures presented in the literature devoted to this subject.

Finally, it draws attention to some ways that can be applied to have a better understanding of the mode of action of active components.

INTRODUCTION

Un fait bien connu est l'existence, dans le monde entier, de plantes médicinales utilisées par la médecine populaire, comme remèdes pour le traitement de différents états d'hyperglycémie et plus précisément chez des patients atteints de diabète sucré et non insulinodépendants. En certaines occasions, les personnes soumises à un traitement à base de plantes n'ont besoin d'aucune autre médication pour maintenir les valeurs de glucose sanguin dans les limites normales.

Au cours de ces dernières années, l'étude scientifique de toutes les plantes utilisées comme antidiabétique a suscité un grand intérêt; le nombre de travaux publiés dans les revues spécialisées le montre bien. A mon avis, trois motifs principaux sont à l'origine de cet intérêt croissant :

1 - Un intérêt scientifique fondamental cherchant à confirmer si l'utilisation par la médecine traditionnelle de certaines espèces végétales correspond réellement à une activité pharmacologique scientifiquement démontrable.
2 - Un intérêt scientifique supplémentaire, à cause de la pauvreté des structures chimiques ayant une action antidiabétique. Si nous examinons les médicaments utilisés dans la thérapeutique actuelle, nous trouvons le groupe des sulfanilamides et aussi les biguanides, mais en nombre inférieur.
3 - C'est pourquoi, découvrir de nouvelles structures chimiques ayant une action antidiabétique peut apporter de nouvelles possibilités d'application thérapeutique.
Un intérêt spécialement pour les pays en voie de développement qui pourraient utiliser leurs propres ressources naturelles. Dans ce sens, l'OMS, au cours de sa 31ème assemblée, recommande l'inventaire des plantes médicinales, l'évaluation de leur action, et la sécurité et la standardisation de ces dernières.

Une donnée qui confirme l'intérêt que suscite ce thème, dans le monde entier, est la publication, au cours de la dernière année 1989, de trois brochures (1, 2, 3) portant sur la bibliographie existante sur les plantes hypoglycémiantes, ce qui nous fournit une excellente mise au point aussi bien pour ce qui est des plantes étudiées que pour la nature des principes responsables de cette activité.

Tout au long de mon intervention, j'exposerai rapidement les méthodes les plus communément utilisées pour détecter, à partir de produits naturels, une activité hypoglycémiante et en même temps rapporterai quelques réflexions et considérations sur les différentes méthodologies existantes que nous pouvons trouver dans les différentes études publiées sur ce thème.

EVALUATION DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Quand on aborde les études pharmacologiques ayant pour but de mettre en évidence cette activité, on commence généralement par vérifier l'activité d'une préparation ayant les mêmes caractéristiques que celles utilisées en médecine populaire. C'est-à-dire que, si une plante déterminée est utilisée sous forme d'infusion, on doit commencer les expériences à partir d'infusions qui seront administrées par voie orale. Ceci suppose que l'on doit travailler avec des mélanges complexes, avec les avantages et les inconvénients qui en découlent et que j'expliquerai postérieurement.

Nous pouvons diviser l'expérience pharmacologique en deux grands niveaux :

1 - Techniques de screening - Elles vont nous servir à vérifier s'il existe ou non une activité hypoglycémiante. Elles sont aussi nécessaires pour détecter les fractions qui gardent une activité quand nous essayons un fractionnement de constituants de la préparation initiale expérimentée.
2 - Des études pharmacologiques plus approfondies, ayant pour but de connaître les mécanismes d'action possibles, soit d'un composé actif isolé et identifié, soit des fractions actives obtenues.

A ce sujet, il n'est pas toujours possible d'arriver à identifier le ou les composés responsables, parfois à cause de difficultés de séparation, purification, etc... et, en d'autres occasions, parce que l'activité pharmacologique se répartit entre de nombreux composés, il est alors possible que l'activité hypoglycémiante finale soit la somme des activités partielles et que l'on n'obtienne pas une fraction active mais que de nombreuses fractions maintiennent un peu d'activité.

I - TECHNIQUES DE SCREENING

Le paramètre le plus caractéristique et le plus simple pour évaluer l'activité hypoglycémiante est la détermination du glucose dans le sang et les variations que celle-ci connaît dans le temps, après l'administration de la préparation étudiée. C'est une méthodologie simple et facile à réaliser dans n'importe quel laboratoire. Actuellement, on la complète avec la détermination simultanée de l'insuline dans le sang.

L'évolution du glucose dans le sang doit être réalisée chez des animaux normoglycémiques et chez des animaux hyperglycémiques.

ESSAIS CHEZ DES ANIMAUX NORMOGLYCEMIQUES

Ils constituent la première démarche à réaliser, mais ce n'est pas la seule. Dans certaines occasions, on cite l'existence de préparations qui ne modifient pas de façon significative les valeurs de glycémie chez des animaux normoglycémiques et qui sont actives dans des situations d'hyperglycémie ou de diabète, mais il faut reconnaître que cette situation n'est pas très fréquente.

Cette première expérience est très importante, non seulement parce qu'elle permet de détecter l'activité hypoglycémiante, mais aussi parce qu'elle doit nous apporter l'information complémentaire et nécessaire pour les essais suivants.

Le procédé à suivre est le suivant: chez des animaux à jeun, on détermine la glycémie basale, ensuite on administre la préparation, puis on effectue les déterminations de glucose, à intervalles fixes (toutes les heures par exemple) jusqu'à ce que les valeurs de glucose reviennent aux valeurs normales ; de toute façon, on effectue la dernière détermination 24 heures après avoir commencé l'expérience, afin de ne pas maintenir trop longtemps à jeun les animaux utilisés.

La réalisation d'une expérience avec ces caractéristiques va nous permettre : premièrement, de vérifier l'activité hypoglycémiante, deuxièmement, de connaître la durée de l'action, troisièmement, de savoir après combien de temps se produit la diminution maximum de glycémie (après administration de la préparation).

Il n'est pas rare de trouver dans la littérature des études dans lesquelles on peut uniquement découvrir qu'il y a une diminution de la glycémie, mais on ne vérifie pas la durée de l'action, ni à quel moment se produit le maximum, on peut même arriver à nier l'existence de l'activité hypoglycémiante parce que l'expérience pharmacologique s'est terminée avant que l'on obtienne la diminution maximum.

Cette information va être nécessaire pour les expériences postérieures; en effet, elle va nous permettre de réduire le nombre de déterminations de glycémie à réaliser, une fois que nous pourrons choisir comme référence le moment de plus forte hypoglycémie.

Les animaux utilisés normalement, le rat, la souris ou le lapin, sont maintenus à jeun 8-12 heures avant de commencer l'expérience. Bien que tous soient des modèles expérimentaux valables, mes préférences vont au lapin, surtout pour les premières expériences pendant lesquelles on effectue de nombreuses prises de sang en un court laps de temps. Selon la méthode utilisée pour déterminer le glucose, qui demande un plus ou moins grand volume d'échantillon et qui peut même nécessiter un échantillon plus important pour réaliser parallèlement d'autres déterminations (glucose et insuline par exemple), cela peut causer des problèmes, si tous les animaux de l'expérience participent à l'élaboration de tous les points expérimentaux; en effet, la quantité de sang prélevée peut représenter un pourcentage élevé de la masse sanguine totale. Sous cet aspect, le lapin permet d'obtenir du sang, pour des échantillons répétés, sans que le volume prélevé ait une répercussion significative par rapport au volume total en circulation. D'autre part, la prise d'échantillon est plus simple et le seul inconvénient que je trouve chez cet animal est un coût plus élevé pour ce qui est de l'acquisition, de l'entretien, ainsi qu'une plus grande consommation des fractions à administrer. Ce dernier point peut limiter son utilisation.

Une autre donnée intéressante dont il faut tenir compte est le type de dosage des préparations faisant l' objet de l'expérience. Généralement, dans les premières expériences, on utilise des infusions, des décoctions, des extraits alcooliques, c'est-à-dire toujours des mélanges complexes de composants extraits du végétal, et l'on ignore quel est le constituant actif et quelle en est la concentration.

Une façon pratique d'effectuer le dosage, qui permet d'établir des corrélations et des comparaisons, consiste à établir un rapport entre la préparation administrée et son équivalent en plante sèche et à l'exprimer en grammes ou milligrammes de plante sèche par kilo d'animal. Certains auteurs utilisent des grammes ou milligrammes d'un extrait déterminé/kilo de poids, mais cette situation est, je crois, moins comparable, surtout lorsque l'on va fractionner l'extrait initial par des procédés divers.

D'autres auteurs utilisent une façon plus complexe d'effectuer les essais, ils incorporent les solutions faisant l'objet de l'expérience dans l'eau que boit l'animal. Avec ce procédé, on ne peut que détecter de façon très approximative la possible activité hypoglycémiante, mais l'on n'obtient jamais une véritable quantification des résultats, puisque ceux-ci vont dépendre de la plus ou moins grande ingestion de liquide de la part de l'animal.

Il est aussi souhaitable, une fois vérifiée l'activité hypoglycémiante, d'expérimenter différentes doses et de construire une courbe dose-effet pour pouvoir découvrir si, effectivement, l'activité hypoglycémiante attribuable à la préparation dépend de la concentration d'un composé existant dans la préparation administrée. Il faut signaler cependant qu' à certaines occasions, quand on augmente la concentration du produit administré, il se produit une diminution de l'activité hypoglycémiante moindre en comparaison des effets de doses inférieures. Certains auteurs expliquent cette situation par l'existence éventuelle de principes hyperglycémiants qui coexistent avec les principes hypoglycémiants. Ce qui est certain c'est que cela se produit généralement quand on administre des solutions extractives complexes (infusions, décoctions, etc.) où coexistent des mélanges très hétérogènes de composants et où l'apparition d'interférence entre ces derniers est probable. Les propres glucides solubles présents dans la préparation peuvent jouer un rôle, quand on augmente la concentration de la préparation administrée, surtout si l'activité hypoglycémiante est faible.

Pour terminer cette partie sur l'expérience chez des animaux normoglycémiques, je voudrais indiquer les différentes façons d'exprimer les résultats obtenus. Il est possible de déterminer les niveaux de glucose dans le sang et de les traduire en tableaux ou en graphiques dans lesquels on signale les valeurs moyennes de toutes les expériences réalisées. Dans nos travaux, nous utilisons les pourcentages de variation de glycémie en appliquant la formule suivante :

% Variation de glycémie = (Gt - Go). 100/Go

dans laquelle Go est la glycémie initiale, Gt la glycémie au bout du temps t après l'administration de la préparation.

Cette valeur peut être positive s'il se produit une hyperglycémie ou négative en situation d'hypoglycémie. Pour chaque animal on calcule le pourcentage de variation; on détermine la valeur moyenne et la déviation standard pour toutes les valeurs obtenues à chaque moment de l'expérience et, ces valeurs servent aux études statistiques opportunes. Avec ce procédé, nous pensons que l'on minimise la méthode empoyée de détermination de glucose, puisque les valeurs du glucose dans le sang sont relatives et non absolues. D'autre part, les variations individuelles de glycémie chez les animaux ulilisés sont aussi minimisées, pour cette même raison.

EXPERIENCE EN HYPERGLYCEMIE PROLONGEE

La justification de ce type d'expériences est évidente. Il est nécessaire de connaître le comportement des produits faisant l'objet de l'étude dans des situations d'hyperglycémie, en effet l'application qui en est faite s'applique justement à des situations d'hyperglycémie.

En outre, dans certaines occasions, c'est la première façon de détecter l'activité puisque certaines plantes antidiabétiques n'ont pas d'action chez des animaux normoglycémiques.
L'hyperglycémie chez les animaux peut être temporaire ou permanente.

- *Hyperglycémie temporaire*

Le procédé consiste généralement à administrer (par voie orale ou intraveineuse) une quantité déterminée de glucose. On peut aussi utiliser d'autres procédés comme, par exemple, l'administration d'adrénaline qui provoque une glycogénolyse hépatique et musculaire. C'est une méthode peu employée à cause de la multiplicité de réponses pharmacologiques que provoque ce type de médicaments.

L'administration par voie orale d'une dose de glucose (1,5-2,5 g/kg) provoque chez l'animal une hyperglycémie passagère qui atteint sa valeur maximale trente minutes après l'administration. Si l'animal a été antérieurement traité avec une fraction active, l'augmentation (exprimée en pourcentage d'augmentation de glucose) sera moindre, cette diminution est proportionnelle à la dose utilisée.

Sous l'action de la préparation l'animal devient plus tolérant à la même dose de glucose. Dans cette expérience il est nécessaire de savoir à quel moment on obtient la plus grande diminution de glucose pour pouvoir programmer l'expérience de façon à ce que le point le plus haut de la courbe d'hyperglycémie coincide avec le moment de la plus grande diminution. C'est-à-dire que si, la plus forte diminution de glucose sanguin est atteinte au bout de 3 heures, chez les animaux normoglycémiques, le taux basal est déterminé à To, puis la préparation testée est administrée 2 h 30 avant la solution de glucose, de façon à ce que, trois heures après avoir commencé l'expérience, nous ayons le point le plus haut de la courbe correspondant à l'hyperglycémie maximale et le moment où a lieu la plus forte diminution de cette dernière. Ces considérations ne sont parfois pas prises en compte et les résultats peuvent être faussement négatifs si les deux actions ne coincident pas dans le temps.

Si l'activité hypoglycémique se développe très rapidement et donc si l'administration de la préparation et du glucose sont effectuées en un court laps de temps, on peut substituer la surcharge orale de glucose par l'administration intraveineuse, afin d'éviter de possibles interférences dans l'absorbtion du glucose qui produiraient de faux résultats.

- *Hyperglycémie permanente diabète expérimental*

La méthode la plus commune est de provoquer, au moyen de médicaments une destruction des cellules ß pancréatiques. Les substances les plus employées comme diabétogènes sont l'alloxane et la streptozotocine.

Diabète alloxanique: quand on l'administre par voie intraveineuse il se produit une destruction des cellules bêta du pancréas qui entraîne, dans les jours suivants l'administration, une hyperglycémie permanente dont la gravité est déterminée par la dose utilisée, la sensibilité de l'animal et son état général. Les doses nécessaires pour provoquer la destruction des ilôts sont très proches de la DL50, c'est pourquoi on observe une mortalité relativement élevée dans les premières heures suivant l'administration.

Les doses utilisées pour provoquer le diabète alloxanique sont très inégales dans la littérature et, chez le rat, elles oscillent entre 35 mg/kg et 175 mg/kg.

Dans notre expérience, nous croyons plutôt qu'une dose de 35-40 mg/kg est suffisante, à condition que l'on prépare la solution qui doit être injectée et qu'on l'administre aux animaux rapidement, puisque l'alloxane en solution se dégrade assez vite.

Un avantage supplémentaire, si l'on utilise des doses plus faibles, est la diminution de la toxicité qui est relativement forte ; cette toxicité oblige à prévoir des lots plus nombreux que ceux qui avaient été prévus antérieurement pour l'expérience, en prévision de pertes d'animaux. L'alloxane, après son administration, provoque sur les niveaux de glucose dans le sang une réponse triphasique : premièrement une hyperglycémie passagère, sans doute par glycogénolyse; ensuite une hypoglycémie très intense, en conséquence de la destruction des cellules bêta et de la libération dans le sang de grandes quantités d'insuline. A ce moment les animaux peuvent mourir de coma hypoglycémique, c'est pourquoi il faut les surveiller et administrer du glucose. Une fois ce stade dépassé, l'hyperglycémie apparaît et elle est alors permanente.

Il est souhaitable que la destruction des cellules ß-pancréatiques ne soit pas massive, pour que l'on puisse faire apparaître l'activité d'une préparation qui agisse en stimulant la libération d'insuline de ces cellules. Une hyperglycémie de 2 à 3 g/l est souhaitable, bien que difficile à obtenir.

Un point dont il faut tenir compte dans ces expériences est le temps de jeûne avant d'effectuer la prise d'échantillon ; comme le glucose est métabolisé beaucoup plus lentement, si le temps de jeûne est court, les glycémies basales peuvent présenter de fortes oscillations, non seulement entre les animaux, mais aussi chez le même animal sur plusieurs jours, en fonction du moment où a eu lieu la dernière ingestion d'aliment. Nous obtenons des valeurs plus uniformes en augmentant la période de jeûne à 22-24 heures.

Les expériences à réaliser peuvent être de deux types :

1. Variations de glycémie pendant les heures suivant l'administration de la préparation, surtout au moment où l'on obtient la plus forte diminution chez des animaux normoglycémiques.
2. Variations de glycémie tout au long de la période après l'administration quotidienne de la préparation. Effet produit par la suppression de la préparation.

Les résultats obtenus peuvent nous donner des informations sur l'activité de la préparation faisant l'objet de l'étude.

DETERMINATIONS D'INSULINE DANS LE SANG

Comme je l'indiquais au début, il est assez fréquent d'effectuer, dès les premières expériences sur des animaux normoglycémiques, des déterminations conjointes de glucose et d'insuline, pour savoir s'il existe une relation entre les diminutions de glucose et les niveaux d'insuline en circulation ; c'est pourquoi on prélève une plus grande quantité de sang et l'on en réserve une partie pour la détermination de l'insuline. Si les diminutions de glucose coïncident avec les augmentations d'insuline, nous pouvons supposer qu'au moins un des mécanismes d'action possibles de la préparation est en relation avec une stimulation de la libération de l'insuline.

II - ETUDE DU MECANISME D'ACTION

Les mécanismes par lesquels un médicament peut provoquer une activité hypoglycémiante sont multiples (stimulation de la libération d'insuline des cellules ß, bloquage de l'activité des cellules alpha, stimulation de la formation de glycogène ou inhibition de la glycogénolyse, affectant une des enzymes qui interviennent dans ces processus etc.); pour tout cela il faut mettre au point différentes techniques biochimiques qui s'éloignent de l'esprit de cette intervention.

Je voudrais seulement indiquer une donnée qui me semble intéressante. Je crois que l'étude du mécanisme d'action ne doit être abordée que si l'on dispose d'une substance (ou de composés) isolée de la préparation initiale, dans un état acceptable de pureté. Si l'on essaye d'étudier le mécanisme d'action en utilisant des mélanges complexes dans lesquels de nombreux constituants sont présents, on court le risque de voir se produire des interférences qui altèrent sensiblement le résultat de ces expériences ce qui entraîne plus de confusion et de difficultés quand il s'agit d'expliquer raisonnablement les résultats obtenus.

Références

(1) HANDA S.S, CHAWLA A.S., MANINDER (1989) *Fitoterapia*, 3: 195-224.
(2) ATTA-UR-RAHMAN and KHURSHID ZAMAN (1989) *J. Ethnopharmacol.*, 26: 1-55.
(3) IVORRA M.D., PAYA M. and VILLAR A., (1989) *J. Ethnopharmacol.*, 27: 243-275.

LES TESTS *IN VIVO* ET *IN VITRO* DANS L'EVALUATION DES PROPRIETES ANTIHEPATOTOXIQUES DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE

FLEURENTIN J., JOYEUX M.

Laboratoire de pharmacognosie, Université de Metz, et Société Française d'Ethnopharmacologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

ABSTRACT

The examination of some international papers published in 1989 and devoted to the study of plant extracts or natural substances reveals that the methods of investigation are extremely varied. The variety concerns not only the toxic substances used, their doses and the mode of administration, but also the ways to expose the intoxication or the hepatoprotection, the techniques applied to obtain the plant extracts and the treatment protocols. It is therefore very difficult or even impossible to make a classification of vegetables in relation to their pharmacological efficiency. However, the point of interest for a research team is not only to establish an original pharmacological activity for a given species, but also to position this activity in relation to reference products or to other extracts.

The experiments carried out in our laboratory aim at showing the interest and the limits of *in vivo* models using CCl_4 to induce a reversible hepatitis in rats or mice. The dose used and the selection of markers will be discussed. The preventive or curative forms of treatment, the interpretation of results and a comparative study of the hepatoprotective activity of the extract will also be presented.

Various techniques of *in vitro* hepatocytes in suspension or in culture have been introduced in the past decade. These techniques facilitate the screening of numerous vegetable species that have traditionally been used in the treatment of liver diseases and are sometimes used to evaluate the toxic potential of substances of plant origin. As the applied method may have an impact on the cellular expression of toxicity, we will also discuss the selection of the toxic substance used in the pharmacological tests.

Les médicaments traditionnels impliqués dans les traitements des affections hépatiques sont généralement bien représentés dans la plupart des cultures, qu'elles soient de tradition orale ou écrite.

Les expérimentations pharmacologiques mises en oeuvre pour rechercher l'activité de ces plantes d'usage traditionnel s'orientent soit vers la mise en évidence d'un effet stimulant de la sécrétion biliaire: c'est l'étude de la cholérèse, soit vers la recherche d'une activité hépatoprotectrice en induisant à l'animal une pathologie; le modèle le plus classique consiste à induire *in vivo* chez le rat ou la souris une hépatite aiguë à l'aide d'un toxique et à traiter l'animal préventivement ou curativement à l'aide d'extraits végétaux. Si les expérimentations sur l'animal entier demeurent indispensables pour évaluer l'impact hépatique de toutes substances chimiques, cette dernière décennie aura cependant été marquée par l'essor constant des techniques *in vitro*. Les raisons en sont diverses, les plus nobles sont sans doute celles d'ordre éthique par rapport aux animaux de laboratoire même si elles recoupent parfois des contraintes plus prosaïquement économiques.

L'examen des publications scientifiques, de plus en plus nombreuses ces dernières années dans le domaine des hépatoprotecteurs rend compte de la grande diversité des protocoles tant au niveau des tests *in vivo* que des techniques *in vitro*. Cela traduit l'intérêt que portent de nombreuses équipes aux

substances hépatotropes en développant leur propre modèle mais cela montre aussi l'absence de consensus pour l'harmonisation des techniques qui permettrait des études comparatives de l'efficacité des extraits végétaux et des substances isolées. Les techniques *in vitro* plus récentes, mettent en oeuvre des tests sur hépatocytes isolés ou en culture.

La finalité de ce travail est :

- d'une part sur les modèles *in vivo* de présenter les effets hépatoprotecteurs d'extraits végétaux vis à vis d'une hépatite induite par le tétrachlorure de carbone (CCl_4) chez le rat ou chez la souris en comparant sur ce même modèle leur efficacité par rapport à un produit de référence ou par rapport à des molécules isolées et de proposer quelques recommandations méthodologiques générales,
- d'autre part sur des modèles *in vitro* de montrer que les hépatocytes isolés sont des modèles adaptés au screening toxicologique et pharmacologique ; le test du tert-butyl hydroperoxyde, présenté ici comme toxique utilisé, permet non seulement la mise en évidence d'un effet hépatoprotecteur mais également l'approche du mécanisme d'action.

A. LES TESTS *IN VIVO*

1. LA DIVERSITE DES PROTOCOLES DANS LES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

L'examen de quelques publications internationales (1-6) parues en 1989 dans deux revues consacrées à ce sujet, nous fait découvrir la grande diversité des méthodes d'études; cette diversité touche à la fois les toxiques utilisés, leur dose et leur mode d'administration, les marqueurs de l'intoxication ou de l'hépatoprotection, les techniques d'extraction des extraits végétaux, l'expression des doses et les protocoles de traitement.

1.1. Les toxiques

Trois toxiques sont utilisés pour induire une hépatotoxicité: l'acétaminophène (2) qui induit une déplétion en glutathion, des liaisons covalentes et une nécrose centrolobulaire; la galactosamine (4) qui altère la synthèse de l'ARN, diminue la synthèse protéique et induit une nécrose, et surtout le CCl_4 (1,3-6) le plus communément utilisé, qui induit une lipoperoxydation des membranes, des liaisons covalentes, une stéatose et une nécrose en traitement aigu et une cirrhose en traitement chronique. Les doses en CCl_4 administrées par voie intrapéritonéale (ip), per os (po) ou sous cutanée (sc) varient d'un facteur de 1 à 20 (0,1 à 2 ml/kg)(Tableau 1).

Tableau 1: toxiques et marqueurs de l'intoxication dans la littérature scientifique.

Toxiques	Marqueurs	Références
acétaminophène	GOT GPT MAD GSG Protéines	2
galactosamine	GPT Hydroxyproline Histologie	4
CCl_4 ml/kg :		
0,1 ip (souris)	GOT GPT	1
3 ip (rat)	GPT	6
0,5-1,5 po (rat)	Hexobarbital prothrombine BSP	3
1 sc (souris)	GPT Hydroxyproline Histologie	4
1,5-2 po (souris)	GOT Pentobarbital	5

1.2. Les marqueurs

Les paramètres mesurés (Tableau 1) qui rendent compte à la fois de l'intoxication des lots traités par le toxique seul et de l'effet protecteur ou curatif des extraits sont, eux aussi, variés :

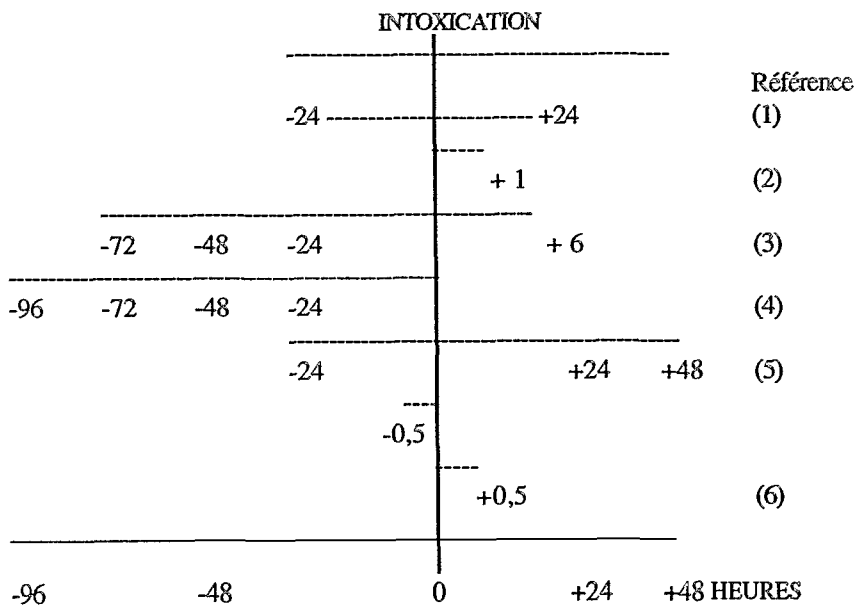
- les enzymes comme les GOT (glutamate oxaloacétate transaminases) ou GPT (glutamate pyruvate transaminases) plasmatiques sont les plus communément utilisés, ils rendent compte de l'altération des endo-membranes ou de la nécrose cellulaire,
- la malonaldéhyde (MAD) renseigne sur l'intensité de la lipoperoxydation,
- le glutathion sur le potentiel endogène anti-oxydant ou "protecteur" de la cellule,
- la prothrombine, les protéines sériques et la clearance à la BSP (Brome Sulfone Phtaléine) sur l'altération de certaines fonctions hépatiques,
- le temps de sommeil après administration d'un toxique et de barbituriques: le pentobarbital ou l'hexobarbital sont dégradés par le cytochrome P450 au niveau hépatique tout comme le CCl_4; en mesurant le temps de sommeil des souris traitées on détermine indirectement l'effet protecteur d'extraits végétaux; en effet le CCl_4 induit une diminution du cytochrome P450, le catabolisme des barbituriques est alors ralenti et le temps de sommeil augmenté.
- l'hydroxyproline et l'étude histologique de coupes microscopiques de foie renseignent sur l'intégrité ou l'atteinte des cellules hépatiques (hépatocytes).

1.3. Les traitements

La plupart des protocoles proposés (1,3-6) mettent en oeuvre des traitements préventifs, parfois associés à des traitements curatifs (3,6).

La figure 1 montre que l'administration préventive des extraits varie de 30 minutes à 4 jours avant l'intoxication et le traitement curatif de 30 minutes à 2 jours. Certains traitements sont uniques, d'autres chroniques pouvant aller jusqu'à une administration quotidienne pendant 6 mois.

Fig.1: Protocoles de traitements préventifs ou curatifs dans la littérature: les extraits sont administrés 96 heures avant ou 48 heures après l'intoxication



1.4. Les extraits végétaux et l'interprétation des résultats

Les travaux présentés dans ces publications démontrent à chaque fois un effet hépatoprotecteur significatif ; 5 publications sur 6 confirment des usages traditionnels. L'origine botanique et la date de récolte ne sont pas toujours mentionnées; il est cependant possible de calculer et d'exprimer les doses non plus en mg d'extraits ou de produits purs, mais en mg de plantes sèches. Il apparaît, dans ces conditions, que les doses actives varient de 250 mg à 20.000 mg/kg (Tableau 2). Les rapports entre les doses thérapeutiques traditionnelles et les doses efficaces en pharmacologie ne sont habituellement pas présentés.

Tableau 2: extraits végétaux et doses utilisées dans les études pharmacologiques

Noms botaniques	Extraits	Correspondance en mg/kg de plantes sèches	Réf.
Solanum capsicastrum	alcaloïdes capsicastrine 3 mg/kg	-	1
Silybum marianum	silybine 25 54 mg/kg iv	-	2
Wedelia calendulacea	éthanolique	1900 - 3800	3
Mélange de 7 espèces	extrait	1900 - 3 800	4
Hypoestes triflora	4 extraits acide benzoïque	2000 - 20 000	5
Eupatorium cannabium	aqueux	250 - 1 000	6

Cette grande diversité des protocoles d'études rend quasiment impossible toute classification des végétaux entre eux en fonction de leur activité pharmacologique et de leur efficacité; de plus l'absence générale de produits de référence ne permet pas de situer l'activité de ces substances par rapport aux produits existants sur le marché.

L'expérience acquise dans notre laboratoire nous amène à présenter des résultats comparatifs de différents extraits végétaux obtenus sur un modèle unique d'intoxication avec le CCl_4 et de proposer quelques recommandations méthodologiques.

2. PROTOCOLE PHARMACOLOGIQUE IN VIVO

2.1. Le choix des toxiques

Parmi les toxiques étudiés, le CCl_4, la galactosamine, la phalloïdine et l'éthanol, nous avons retenu le CCl_4 en raison de l'induction d'une pathologie rencontrée en clinique: nécrose, stéatose et cirrhose et parce qu'il est le plus communément utilisé.

Les relations doses/effets ont été établies et les doses d'intoxication ont été sélectionnées : 0,07 ml/kg chez la souris et 0,3 ml/kg chez le rat (Fig. 2); ces résultats indiquent que la souris est beaucoup plus sensible au CCl_4 que le rat (7,8). L'intoxication est maximale à 24 h, le retour à la normale des GPT entre 3 et 6 jours rend compte du caractère réversible de l'hépatite (Fig. 3) (9).

Ce toxique, dont les mécanismes d'action mettent en jeu de nombreux processus biochimiques (lipoperoxydation, liaisons covalentes, inactivations enzymatiques diverses), a toutefois l'inconvénient d'induire une nécrose dont l'étendue est très variable.

Les résultats présentés dans la figure 4 montrent que les taux moyens des GPT de 20 lots de rats intoxiqués, par voie ip., par des doses identiques de CCl_4, varient de 150 à 7 500 UI/l; les valeurs physiologiques étant voisines de 20 UI/l.

Ceci implique l'utilisation d'un nombre suffisant d'animaux (>=10) pour chaque lot traité, la répétabilité de l'expérience, et la présence d'un lot témoin intoxiqué à chaque expérimentation.

2.2. Le choix des marqueurs

Nous avons évalué les GOT, les GPT, les triglycérides, la bilirubine et les protéines plasmatiques et utilisé le pentobarbital comme révélateur indirect (7, 8, 9). Ce dernier test est très difficile à mettre en oeuvre, car il superpose à la variabilité de l'intoxication au CCl_4 celle du temps de sommeil au pentobarbital. L'obtention d'une élévation significative du taux de bilirubine ou des protéines nécessite un niveau d'intoxication élevé. Finalement, dans le but de mettre au point un test de screening permettant une étude comparative des extraits testés, nous nous sommes limités à l'évaluation des GPT 24h après intoxication.

2.3. Les protocoles

Les extraits ont été préparés selon les recommandations présentées par Mortier (11) et les doses sont exprimées en mg de plantes sèches/kg. Les extraits sont administrés préventivement, en une seule administration ip, 30 minutes avant le toxique ou curativement 30 minutes après le toxique. Les matériels et les méthodes ont été précédemment décrits chez le rat (10) et chez la souris (12).

2.4. Les résultats

2.4.1. Les relations doses-effets

L'étude des relations doses-effets est une étape indispensable pour rendre compte de l'activité pharmacologique d'une substance qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle. Les effets hépatoprotecteurs d'un extrait aqueux de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. sont dose-dépendants et sont actifs dès la dose de 125 mg/kg (14) (Fig.5); par contre les jeunes pousses du romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) ont un effet optimal à 1.000 mg/kg et cet effet décroît lorsque la dose progresse (13), alors qu'avec l'eupatoire les effets hépatoprotecteurs sont voisins aux 3 doses testées (Fig.6) (6).

2.4.2. Etude comparative de l'activité pharmacologique d'extraits végétaux.

L'étude comparative d'extraits végétaux (Fig.7) administrés chez le rat intoxiqué par le CCl_4 montre qu'à 1.000 mg/kg *Silybum marianum* Gaertn. (Chardon marie), *Eupatorium cannabinum* L. et *Rosmarinus officinalis* (13) sont hépatoprotecteurs alors que *Carlina acaulis* L. est dépourvue d'effets significatifs ; il faut atteindre des doses de 1.500 et 2.000 mg/kg pour obtenir des effets similaires avec respectivement *Anisotes trisulcus* (Forssk.) Nees et *Crepis rueppellii* Sch. Bip., deux espèces de la médecine traditionnelle du Yémen (10). La silymarine présentée comme produit de référence est active à la dose de 100 mg/kg. Réalisée chez la souris intoxiquée par le CCl_4 (Fig.8), une étude comparative montre l'activité hépatoprotectrice significative des extraits de *Cochlospermum tinctorium* (14), *Rosmarinus officinalis*, *Peumus boldus* (15) et *Eupatorium cannabinum* classés par ordre d'effet croissant; la silymarine est présentée comme produit de référence.

2.4.3. L'étude des principes actifs

L'étude de certaines molécules isolées des extraits, et supposées actives, a été entreprise en administrant à l'animal l'extrait et la dose de molécule pure contenue dans l'extrait. Les résultats présentés dans la Fig.9 indiquent qu'un extrait aqueux de graines de *Silybum marianum* (1.000 mg/kg) a une activité hépatoprotectrice voisine de celle de ses principes actifs, la silymarine à la dose de 100 mg/kg ; la graine renferme environ 10 % de principe actif. La boldine, alcaloïde du Boldo actif à la dose de 10 mg/kg est impliquée dans les mécanismes hépatoprotecteurs d'un extraits aqueux de feuilles de *Peumus boldus* (15) mais l'eupatoriopicrine à 5 mg/kg, une lactone sesquiterpénique, n'a aucune activité alors que l'extrait aqueux de l'Eupatoire est hépatoprotecteur (12).

2.4.4. Traitements préventifs et curatifs.

Les extraits ont été administrés 30 minutes avant ou après l'intoxication par le CCl_4 ; la figure 10 montre qu'en traitement curatif seul *Eupatorium cannabinum* présente une activité pharmacologique alors que *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum* et la silymarine sont dépourvus d'effets thérapeutiques en traitements aigus.

2.4.5. L'évaluation du rapport entre les doses prescrites ou utilisées chez l'homme et les doses actives en pharmacologie.

Les posologies traditionnelles sont de 30 g par jour pour *Eupatorium cannabinum* (soit 500 mg/kg/jour) et de 6 g par jour pour *Rosmarinus officinalis* (soit 100 mg/kg/jour) (16); l'activité pharmacologique chez l'animal étant significative à partir de 500 mg/kg pour *E. cannabinum* et 1.000 mg/kg pour *R. officinalis*. Le rapport entre les doses utilisées chez l'homme et les doses pharmacologiques est donc de 1 pour *E. cannabinum* et de 10 pour *R. officinalis*. Plus ce rapport tend vers 1, plus les correspondances entre les doses en médecine humaine et en pharmacologie sont semblables; à l'inverse, lorsque ce rapport tend vers 100 l'intérêt des résultats pharmacologiques pour un usage thérapeutique est limité (Tableau 3).

2.4.6. La recherche de la toxicité.

La recherche de la toxicité aiguë est une étape indispensable qui permet de mettre en évidence un phénomène toxique; les résultats présentés dans le tableau 3 nous montrent que les espèces étudiées ne présentent pas de toxicité: la dose léthale 50 est toujours supérieure à 4 g/kg).

Tableau 3: Rapport entre les doses traditionnelles et les doses en pharmacologie

Espèces	dose traditionnelle		dose active pharmacologique	rapport dose active / dose trad.	toxicité DL 50
	g / adulte	mg/kg	mg/kg		mg/kg
Rosmarinus officinalis	6	100	1000	10	> 4000
Eupatorium cannabium	30	500	500	1	> 4000
Anisotes trisulcus	30	500	1500	3	> 4000
Crepis ruepelli	1	166	2000	12	> 4000
Silymarine	0,42	7	100	14	-
Peumus boldus	10	166	500	3	> 4000

3. DISCUSSION ET PROPOSITIONS METHODOLOGIQUES

L'examen de quelques publications présentées en 1989 nous a révélé la grande hétérogénéité des méthodologies qui rend impossible toute comparaison et toute hiérarchisation des travaux. La méthode retenue dans notre laboratoire est une technique simple d'évaluation globale de l'activité hépatoprotectrice d'une substance : elle implique l'étude des relations doses-effets, la répétabilité et la comparaison par rapport à un produit de référence. Le toxique est le CCl_4 aux doses de 0,07 ml/kg chez la souris et 0,3 ml/kg chez le rat et les extraits sont administrés en une seule fois en traitement préventif (30 minutes avant le toxique) ou en traitement curatif (30 minutes après). Certes le toxique présente une versatilité qui pourrait nous amener à choisir dans l'avenir un autre toxique qui ne présenterait pas cet inconvénient; quant au choix des traitements curatifs, ils pourraient être administrés en chronique mais le modèle ne correspondrait plus à un test de screening rapide.

Afin que les travaux d'ethnopharmacologie réalisés dans le domaine des hépatoprotecteurs puissent déboucher sur des usages thérapeutiques ou être compatibles avec l'usage traditionnel, il serait judicieux de limiter la dose maximale de produits administrés à 1.500 ou à 2.000 mg/kg (exprimé en plante sèche et non en extrait).

B. LES TESTS *IN VITRO*

Les raisons qui favorisent l'essor des techniques *in vitro* sont essentiellement :
- le maintien de l'activité métabolique hépatocytaire, sur de courtes périodes, de quelques heures pour les hépatocytes en suspension à quelques jours pour les hépatocytes en culture ou en co-culture,
- le contrôle beaucoup plus aisé de l'environnement physico-chimique mais également des conditions d'intoxication lors d'essais pharmacologiques,
- une plus grande homogénéité des échantillons; chaque animal étant, en outre, son propre témoin,
- une économie non négligeable des produits à tester par rapport aux quantités utilisées au cours d'expérimentations *in vivo*.

Toutes ces raisons font des systèmes cellulaires isolés un modèle particulièrement adapté au screening toxicologique ou pharmacologique. Ce sont ces deux aspects que nous allons évoquer.

1. ASPECT TOXICOLOGIQUE

1.1. Limite générale

Avant d'évoquer un certain nombre de facteurs pouvant influer sur l'expression cellulaire d'une manifestation toxique, il est indispensable de rappeler que les expérimentations *in vitro* sont étrangères à certaines considérations d'ordre pharmacocinétique. La toxicité d'une substance dépend de nombreux mécanismes séquentiels qui conditionnent son devenir et l'intensité de ses effets biologiques comme les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, d'excrétion, de cinétique de concentration au niveau des sites d'action. Ce sont autant de phénomènes qui naturellement, ne peuvent être pris en compte par des techniques *in vitro*. Une autre limite des tests sur cellules isolées réside dans le fait que précisément ils n'observent que des événements purement cellulaires, alors qu'*in vivo* une partie des phénomènes toxiques peut être de nature immuno-allergique ou de nature tissulaire, à type de réactions inflammatoires, de fibroses, de scléroses. Il faut donc toujours garder à l'esprit le caractère restrictif d'une telle approche.

Un des problèmes qui nous concerne plus directement aujourd'hui est celui posé par la recherche de l'hépatotoxicité éventuelle d'extraits végétaux complexes, utilisés en médecine traditionnelle ou destinés au marché du phytomédicament. Est-il souhaitable, voire possible, d'utiliser ces techniques sur de tels extraits qui, par nature, renferment un grand nombre de composés chimiques, généralement non identifiés? Comment interpréter les réponses positives sachant que les composés toxiques, incomplètement connus, mis artificiellement en contact direct avec la cellule hépatique ne l'auraient peut-être jamais atteinte en raison de phénomènes d'absorption ou de métabolisation? Jusqu'à quelles valeurs peut-on raisonnablement augmenter les doses d'extraits sur de tels systèmes sans perturber le milieu de culture? Un certain nombre de difficultés peuvent rendre délicate l'appréciation de la toxicité de tels extraits, on peut citer à titre d'exemple :
- une possibilité de perturbation ionique du milieu de culture, une augmentation de l'osmolarité peut apparaître à partir de certaines doses d'extrait végétal et aboutir à l'apparition de faux positifs sur des systèmes cellulaires et probablement plus encore sur des sub-fractions cellulaires,
- des problèmes de coloration, tout simplement, peuvent interférer sur certaines méthodes de mesures colorimétriques,
- en dehors de tous problèmes de coloration, des interférences avec les méthodes de dosage des paramètres retenus pour quantifier la cytotoxicité, peuvent perturber les résultats. Une illustration de ce phénomène est apportée par des travaux de Kiso et Hikino (16). Ces auteurs montrent à l'aide de sérums témoins, l'influence de composés d'origine végétale sur le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT appelées aussi GPT), paramètre qu'ils retiennent comme critère de toxicité. Certains composés, comme l'apigénine (104%/témoin), perturbent peu les dosages alors que d'autres, comme la lutéoline dont la structure ne diffère de celle de l'apigénine que par la

présence d'un hydroxyle en 3', inhibent fortement l'activité des ALAT (31%/témoin). Ces derniers composés peuvent ainsi minimiser la toxicité de l'extrait qui les contient. Il faut noter que les doses utilisées (1 mg/ml) sont élevées s'agissant de composés purs mais la prudence semble cependant s'imposer lors de l'évaluation de l'hépatotoxicité d'un extrait végétal complexe et, en tout état de cause, l'impact sur les méthodes de dosage doit obligatoirement être étudié.

Pour les fractions végétales très purifiées et les substances pures, le problème est naturellement différent et devient identique à celui posé par toute substance pure quelle que soit son origine, naturelle ou synthétique. Plusieurs facteurs sont alors à prendre en compte, au premier rang desquels se trouve le choix des marqueurs de la cytotoxicité.

1.2. Choix des marqueurs de l'hépatotoxicité

Les progrès accumulés ces dernières années dans les techniques d'approche de la biochimie cellulaire *in vitro* ont eu pour corollaire une constante évolution des critères d'hépatotoxicité eux-mêmes. Les critères héroïques, comme ceux basés sur l'exclusion ou l'inclusion-métabolisation de colorants vitaux par les cellules viables, ont vécu et ont rapidement fait place à l'étude du relargage vers le milieu extracellulaire d'enzymes cytoplasmiques. Les plus largement utilisées concernent la lactico déshydrogénase (LDH) et les transaminases, alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT ou GOT). Si l'utilisation de tels critères est totalement justifiée pour rendre compte d'altérations importantes de l'économie cellulaire, l'absence de mouvements significatifs les concernant peut cacher des perturbations métaboliques souvent plus sensibles à l'action hépatotoxique. Leur utilisation exclusive comme marqueurs de cytotoxicité peut donc conduire à des situations faussement rassurantes. Quelques exemples illustrent parfaitement cette tendance. Ainsi la prométhazine à la dose de 0.1mM n'induit aucune répercussion enzymatique alors que la synthèse du glycogène est inhibée de manière significative (Fig.11)(17). Goethals et coll. utilisant des techniques de mise en suspension et d'extraction du glycogène différentes, ont démontré les mêmes effets (18). Toutes les doses en-deçà de 0,5mM n'entraînent aucune variation du relargage enzymatique en LDH. Sur ce seul critère ces doses pourraient être considérées comme non toxiques mais l'étude des possibilités métaboliques fait apparaître un effet toxique dose-dépendant se manifestant aussi bien sur la synthèse du glycogène que sur celles des protéines. De même le tert-butyl hydroperoxyde manifeste un effet toxique sur la synthèse protéique (Fig.12) à des doses qui n'entraînent aucun mouvement enzymatique et aucune altération du passage transmembranaire de la leucine marquée (Fig.13). Les 2 et 4 acétyl aminofluorène perturbent la synthèse protéique à des doses qui n'entrainent aucun relargage enzymatique mais également aucune modification de la synthèse du glycogène (19). Les exemples pourrait ainsi se multiplier, tous démontrent que l'étude de l'intégrité membranaire doit se doubler de celle de l'intégrité métabolique et plutôt que d'augmenter les doses, il est souvent plus intéressant d'élargir le champ des investigations biochimiques.

1.3. Choix des milieux de culture

La composition du milieu de culture utilisé pour les études toxicologiques est un deuxième facteur à prendre en considération. Le problème se pose avec d'autant plus d'acuité que les critères d'hépatotoxicité retenus sont d'ordre métabolique, synthèse du glycogène, de l'albumine, des protéines par exemple. En effet, la quantité d'acides aminés apportée par ces milieux peut être sensiblement variable, de même, les quantités de glucose de milieux, par ailleurs parfaitement riches et équilibrés, varient dans un rapport de 1 à 5. Pour certains de ces milieux, pauvres en hydrates de carbone (Ham 10, Leibovitz L15), les lots témoins se trouvent déjà dans des conditions limites concernant leurs possibilités métaboliques (20) de sorte qu'une atteinte toxique peut se traduire de manière plus importante sur ce type de milieux que sur des milieux de type Waymouth ou Dubelcco. Par ailleurs la composition des milieux nutritifs peut également influer sur la teneur d'éléments n'intervenant pas dans les voies métaboliques étudiées mais capitaux du point de vue toxicologique. Le cas du glutathion, une des pièces maîtresses du système de protection cellulaire, est significatif à cet égard. En effet, certains milieux, comme le milieu Krebs-Henseleit même supplémenté en acides aminés, ne peuvent maintenir son taux en cours d'expérimentation

comme le montre par exemple des travaux de l'équipe d'Högberg (21) et donc favorise l'expression toxique éventuelle d'une substance ajoutée. D'une manière générale, le choix du milieu nutritif est un élément qui revêt d'autant plus d'importance que les critères de toxicité sont plus spécifiques.

1.4. Choix du solvant

Le recours à un tiers solvant est indispensable à l'étude de substances ou d'extraits non hydrosolubles. Les solvants les plus utilisés sont le diméthylsulfoxyde (DMSO) et, dans une moindre mesure, l'éthanol. Leur utilisation n'est naturellement pas anodine (22,23). En effet le DMSO entraîne un effet toxique, lorsque sa teneur dépasse 1% v/v, effet qui se traduit par une fuite enzymatique portant aussi bien sur les transaminases que sur la lactico deshydrogénase (Fig.14). Cette limite de 1% semble être le maximum à ne pas dépasser et un apport inférieur ne peut être que conseillé. L'éthanol entraîne également des répercussions enzymatiques, donc sévères en terme d'intégrité membranaire. De plus, le recours à ces solvants peut aboutir à une potentialisation toxique, la figure 15 montre le relargage de LDH en fonction de concentrations variables d'éthanol et de tétrachlorure de carbone et l'effet potentialisateur est tout à fait manifeste sur cette représentation triaxiale (23).

2. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

Concernant l'expérimentation pharmacologique, les remarques précédentes restent valables, mais il s'y ajoute naturellement un élément fondamental qui est la nature du toxique utilisé. Les hépatotoxiques sont nombreux et ne procèdent pas tous des mêmes mécanismes. Certains d'entre eux, les toxiques non intrinsèques, par définition, échappent aux expérimentations animales, leurs actions délétères s'exprimant chez l'homme par une vulnérabilité particulière que sont les réactions d'idiosyncrasie. Parmi les toxiques utilisables chez l'animal, on sépare classiquement les toxiques intrinsèques indirects, dont le chef de file est la D-galactosamine (24) et les toxiques intrinsèques directs dont le chef de file au niveau expérimental est le tétrachlorure de carbone(25).

L'expression de cette toxicité directe traduit des mécanismes de biotransformations complexes et variés mais peut-être schématisée par deux modalités essentielles:

- d'une part, l'apparition d'entités radicalaires ou de formes toxiques de l'oxygène, qui vont induire des perturbations des endomembranes par l'intermédiaire d'une peroxydation lipidique,
- d'autre part, l'apparition d'entités électrophiles provoquant des réactions d'addition sur de nombreux composés cellulaires ainsi qu'une action thioloprive qui aboutit à une diminution du glutathion cellulaire.

Les investigations pharmacologiques doivent permettre de retrouver ces divers protagonistes de l'action toxique et si possible de les dissocier.

Le tétrachlorure de carbone présente un certain nombre d'inconvénients. Sa très large utilisation semble d'ailleurs plus être un héritage des expérimentations *in vivo* qu'un choix dicté par les possibilités des modèles *in vitro*.

Il possède un métabolisme relativement complexe au cours duquel apparaissent un certain nombre de métabolites (chloroforme, phosgène, monoxyde de carbone) qui peuvent développer une toxicité à leur propre compte (26).

Les parts respectives de la peroxydation lipidique et des phénomènes d'addition sont difficilement appréciables à tel point qu'il a toujours été difficile sur ce modèle de quantifier leurs rôles respectifs dans les phénomènes nécrotiques liés à ce toxique (27,28).

Le caractère non hydrosoluble du CCl_4 ainsi qu'un effet solvant direct des structures lipidiques membranaires suspecté par certain travaux posent également problème (29,30).

Pour toutes ces raisons il semble important de développer des modèles reposant sur des toxiques d'utilisation plus aisée, pour lesquels les mécanismes mis en jeu peuvent être plus finement ciblés, sachant que nous devons retrouver les conséquences de l'atteinte radicalaire et celle de l'atteinte électrophile. Après avoir expérimenté un certain nombre de toxiques susceptibles de répondre à cette attente, nous avons choisi de développer un modèle utilisant un hydroperoxyde organique, le tert-butyl hydroperoxyde. Son métabolisme au niveau des hépatocytes isolés est bien étudié (31,32,33,34), son action repose sur l'apparition de radicaux libres induisant une peroxydation lipidique beaucoup plus intense que celle du tétrachlorure de carbone et une déplétion marquée du glutathion qui signe l'activité thioloprive et entraîne la nécrose cellulaire. Ces deux mécanismes peuvent être dissociés (31,35). Les phénomènes peroxydatifs ne jouent pas un rôle prépondérant dans la toxicité à court terme de ce composé mais sont suffisament intenses pour être exploités pharmacologiquement. De même, nous avons vu précédemment qu'en fonction de la dose il est possible d'isoler des répercussions purement métaboliques ce qui présente également un intérêt pharmacologique dans la mesure où l'action toxique est alors moins drastique et correspond peut être mieux à certains mécanismes pathogéniques ou d'agression a minima. La nécrose, quant à elle, repose sur des perturbations de la régulation de l'équilibre calcique intracellulaire (36,37,38) dont l'exploration fine devrait être facilitée par les dernières générations de chélateurs calciques fluorescents. Ce modèle sera alors un outil particulièrement performant pour l'étude de ce qui semble constituer le tronc final commun à un grand nombre d'hépatotoxiques directs (39,40,41). Les perturbations calciques intracellulaires sont en effet considérées par beaucoup comme l'un des premiers événements irréversibles du cursus nécrotique pour la majorité des hépatotoxiques directs. Le tert-butyl hydroperoxyde permet donc non seulement un screening primaire mais également l'approche du niveau d'impact des mécanismes de protection. L'homogénéité et, bien sûr la reproductibilité du niveau d'intoxication ne posent aucun problème et le toxique peut être dilué directement dans le milieu de culture. Un travail récent, portant sur 9 espèces végétales utilisées traditionnellement dans le bassin caraïbe, et présenté de manière plus détaillée sous forme de poster dans cet ouvrage(42), illustre la corrélation entre les données traditionnelles et les résultats expérimentaux sur ce modèle, ainsi que les différents comportements pharmacologiques rencontrés.

- Sur 5 espèces qui ne sont pas traditionnellement utilisées dans des affections hépatiques, 4 d'entre elles, *Momordica charantia*, *Justicia pectoralis*, *Annona muricata* et *Annona reticulata* peuvent être considérées sans effet sur un modèle d'hépatotoxicité induite par le tert-butyl hydroperoxyde sur hépatocytes isolés de rat, confirmant ainsi la tradition. Par contre, *Eupatorium odoratum* montre une activité à l'encontre des phénomènes de cytolyse appréciés par la fuite de lactico deshydrogénase et d'aspartate aminotransférase.
- Parmi 4 espèces utilisées traditionnellement pour leurs vertus hépatotrope, *Cuscuta americana* ne montre aucune activité sur ce modèle. *Curcuma domestica* présente un comportement identique à celui d'*Eupatorium odoratum* et agit uniquement sur les phénomènes cytolytiques, son usage traditionnel semble donc justifié. Enfin, 2 espèces, *Tamarindus indica* et *Terminalia catappa* offrent une activité plus étendue en s'opposant, d'une part à la nécrose cellulaire induite par le tert-butyl hydroperoxyde et d'autre part par leur pouvoir antiradicalaire, aux phénomènes de peroxydation lipidique qui représentent une des formes d'expression toxicologique de nombreuses substances impliquées dans la pathogénie des hépatites toxiques. D'une manière plus générale, pour les espèces végétales que nous avons eu l'occasion de tester la corrélation entre les données traditionnelles et les résultats expérimentaux est très satisfaisante. Les extraits traditionnellement non utilisés dans les affections hépatiques ne présentent, très généralement, aucune activité sur le relargage enzymatique ou sur la lipoperoxydation tandis que les espèces traditionnellement indiquées se répartissent en deux groupes. Celles dont l'activité est strictement antinécrotique (leur activité est généralement moyenne) et celles ayant à la fois une activité antinécrotique et

antilipoperoxydante, ce qui permet d'approcher les mécanismes d'action, surtout si l'on complète ces résultats par des tests chimiques destinés à quantifier le pouvoir piégeur de radicaux libres.

3. DISCUSSION ET PROPOSITIONS METHODOLOGIQUES

L'étude toxico-pharmacologique d'extraits végétaux complexes ou de substances purifiées, à l'aide d'hépatocytes isolés, est une méthode d'investigation complémentaire aux expérimentations *in vivo* et permet d'approcher plus aisément les mécanismes d'action mis en jeu.

Les conditions de culture et notamment les milieux nutritifs utilisés influent sur les résultats expérimentaux surtout si les marqueurs biologiques choisis explorent des voies métaboliques particulières (étude des synthèses). Toutes standardisations étant difficiles à ce niveau, une description détaillée du mode opératoire et des milieux utilisés semble indispensable pour pouvoir comparer des résultats provenant d'équipes différentes.

L'utilisation de tiers solvants n'est jamais totalement anodine et leur apport doit toujours être réduit au minimum. Une proportion de diméthylsulfoxyde, très largement utilisé pour ce type d'expérimentation, ne dépassant pas 0.5% v/v doit être recommandée. L'étude d'extraits hydrosolubles peut naturellement se passer d'un tiers solvant, cependant l'ajout dans les milieux de culture de DMSO (0,5% v/v) permet de comparer, dans des conditions opératoires similaires, l'activité de substances hydrosolubles à celle de substances qui ne le sont pas ou des extraits d'une même drogue, obtenus à l'aide de solvants de polarité différente.

Il faut prendre garde à l'expression des doses d'extraits végétaux, en effet certaines équipes expriment leurs résultats en mg de lyophilisat, d'autres en mg de plante sèche; une standardisation pourrait facilement être réalisée à ce niveau. Pour notre part, sur le modèle au tert butyl hudroperoxyde, la dose maximale utilisée est de 1mg de plante sèche par ml de milieu de culture, le fractionnement étant envisagé pour des extraits végétaux dont l'activité est conservée à des doses plus faibles (0,1 mg à 0,25 mg de plante sèche).

Enfin il paraît indispensable de développer des modèles d'intoxication dont l'action est plus ciblée. En raison de la diversité des mécanismes toxiques mis en jeu, la notion d'hépatoprotecteur ne peut en effet s'appliquer que dans un cadre restrictif, limité à un mécanisme biochimique ou à une voie toxique bien déterminée.

CONCLUSION

L'ensemble de ces données conduit à une stratégie dans l'évaluation des propriétés antihépatotoxiques de substances d'origine naturelle qui pourrait être la suivante :

- un screening primaire *in vitro* avec une concentration maximale de 1 mg plante sèche/ ml de suspension et l'utilisation d'un même produit de référence pour toutes les espèces étudiées (nous utilisons un extrait aqueux de jeunes pousses de *Rosmarinus officinalis* (43)),
- une confirmation de l'activité sur des tests *in vivo*, avec une dose maximale de 1500 mg/kg,
- une étude de la toxicité,
- une approche des mécanismes d'action à l'aide de techniques *in vitro* (effet antinécrotique, antiradicalaire, effet sur le glutathion, synthèse du glycogène, synthèse protéique,...).

Références

(1) LIN G.N., GAN K.H., (1989) *Antihepatotoxic principles of Solanum capsicastrum, Planta Med.*, 55: 48-50.
(2) CAMPOS R., GARRIDO A., GUERRA R., VALENZUELA A., (1989) *Silibin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver, Planta Med.*, 55: 417-419.
(3) SHARMA A.K., ANAND K.K., PUSHPANGADAN P., CHANDAN B.K., CHOPRA C.L., PRAABHAKAR Y.S., DAMODARAN N.P., (1989) *Hepatoprotective effects of Wedelia calendulacea, J. Ethnopharmacol.*, 25: 93-102.
(4) AMAGAYA, HAYAKAWA M., OGIHARA Y., OHTA Y., FUJIWARA K., OKA H., OSHIO H., KISHI T., (1989) *Treatment of chronic liver injury in mice by oral administration of Xiao-Chai-hu-tang, J. Ethnopharmacol.*, 25: 181-187.
(5) VAN PUYVELDE L., KAYONGA A., BRIOEN P., COSTA J., NDIMUBAKUNZI A., DE KIMPE N., SCHAMP N., (1989) *The hepatoprotective principle of Hypoestes triflora leaves, J. Ethnopharmacol.*, 26: 121-127.
(6) LEXA A., FLEURENTIN J., LEHR P.R., MORTIER F., PRUVOST M., PELT J.M., (1989) *Choleretic and hepatoprotectives properties of Eupatorium cannabinum in the rat, Planta Med.*, 55: 127-132.
(7) FLEURENTIN J., (1983) *Répertoire des pharmacopées traditionnelles du Yemen et étude pharmacologique de deux espèces à propriétés hépatorénales : Crepis rueppellii et Anisotes trisulcus,* Thèse Doctorat d'Etat ès-Sciences Pharmaceutiques, Université de Nancy (France), 689 pp.
(8) LEXA-ROBIN A., (1988) *Propriétés cholérétiques, anti-hépatotoxiques et diurétiques d'Eupatorium cannabinum L. : approche ethnopharmacologique,* Thèse Doctorat, Université de Metz (France), 257 pp.
(9) BEAUX D., (1984) *Evaluation d'un modèle expérimental d'hépatotoxicité chez le rat par le dosage des triglycérides hépatiques et de la glutamate pyruvate transaminase plasmatique,* DEA. Toxicologie, Université de Metz (France).
(10) FLEURENTIN J., HOEFLER C., LEXA A., MORTIER F., PELT J.M., (1986) *Hepatoprotective properties of Crepis rueppellii and Anisotes trisulcus: two traditional medicinal plants of Yemen, J. Ethnopharmacol.*, 16: 105-111.
(11) MORTIER F., *Préparation des extraits destinés à l'évaluation ethnopharmacologique* (dans ce volume).
(12) LEXA A., FLEURENTIN J., YOUNOS C., (1990) *Study of antihepatotoxicity of Eupatorium cannabinum L. in mice : an adequate method for screening in vivo antihepatotoxic natural principles, Phytotherapy Research.*, 4: 148-151.
(13) HOEFLER C., FLEURENTIN J., MORTIER F., PELT J.M., (1987) *Comparative choleretic and hepatoprotective properties of young sprouts and total plant extracts of Rosmarinus officinalis in rats, J. Ethnopharmacol.*, 19: 133-144.
(14) DIALLO B., FIEGEL C., JOYEUX M., VAN HAELEN-FASTRE R., VAN HAELEN M., ROLAND A., FLEURENTIN J., (1990) *Hepatoprotective effects of Cochlospermum tinctorium rhizomes ; identification of some active constituents,* (dans ce volume).
(15) LANHERS M.C., JOYEUX M., SOULIMANI R., FLEURENTIN J., SAYAG M., MORTIER F., YOUNOS C., PELT J.M., (1991) *Pharmacological investigation of traditional medicinal plant of chile Peumus boldus Molina: hepatoprotective and anti-inflammatory effects, Planta Med.*, 57: 110-115.
(16) WAGNER H., GEYER B., KISO Y., HIKINO H., RAO G.S., (1986) *Coumestans as dye main active principles of Eclipta alba and Wedelia calendulacea, Planta Med.*, 370-374.
(17) DURAND M.J., (1989) *Synthèse du glycogène et des protéines sur hépatocytes isolés de rat, intoxiqués au tert-butyl hydroperoxyde,* DEA Toxicologie, Université de Metz (France).
(18) GOETHALS F., KRACK G., DEBOYSER D., VOSSEN P., ROBERFROID M., (1984) *Critical biochemical functions of isolated hepatocytes as sensitive indicators of chemical toxicity, Fund. Appl. Toxicol.*, 4: 441-450.
(19) ROBERFROID M., GOETHALS F., KRACK G., VOSSEN P., (1983) *Possibilités offertes par les essais sur les hépatocytes isolés dans l'évaluation toxicologique des médicaments,* 2ème colloque INSERM, 112: 159-174.
(20) KRACK G., GOETHALS F., DEBOYSER D., ROBERFROID M., (1980) *Interference of chemicals with glycogen metabolism in isolated hepatocytes, Toxicology,* 18: 213-223.
(21) HÖGBERG J., KRISTOFERSON A., (1977) *Correlation between glutathione levels and cellular damage in isolated hepatocytes, J. Biochem.*, 4: 77-82.
(22) PARAFITA M., FERNANDEZ-OTERO M.P., MARCO J., (1983) *Influence of dimethyl sulfoxide on the functional state of isolated rat hepatocytes, Gen. Pharmacol.*, 14: 533-535.
(23) ARVIS P.Y., (1989) *Utilisation des hépatocytes en culture pour le criblage toxico-pharmacologique de substances naturelles hépatotropes,* Thèse de doctorat de l'université de Metz (France), 236 p.
(24) KISO Y., THOKIN M., HIKINO H., (1983) *Assay method for antihepatotoxic activity using galactosamine-induced cytotoxicity in primary-cultured hepatocytes, J. Nat. Prod.*, 46,6: 841-847.
(25) KISO Y., THOKIN M., HIKINO H., (1983) *Assay method for the antihepatotoxic activity using carbon tetrachloride induced cytotoxicity in primary cultured hepatocytes, Planta Med.*, 49: 222-225.

(26) ANDERS M.W., (1984) *Biotransformation of halogenated hydrocarbons*, in: Drug metabolism and drug toxicity, 55-70, MITCHELL J.R. and HORNING M.G., (Eds), Raven Press, New York, 436 p.
(27) POLI G., CHEESEMAN T.F., SLATER T.F., DIANZIANI M.U., (1981) *The role of lipid peroxidation in CCl_4 induced damage to liver microsomal enzymes, Chem. Biol. Interactions*, 37: 13-24.
(28) YOUNES M., SIEGERS C.P., (1984) *Interrelation between lipid peroxidation and other hepatotoxic events, Biochem. Pharmacol.*, 33: 2001-2003.
(29) BERGER M.L., BHATT H., COMBES B., ESTABROOK R.W., (1986) *CCl_4-induced toxicity in isolated hepatocytes: The importance of direct solvent injury, Hepatology*, 6: 36-45.
(30) BERGER M.L., SOZERI T., (1987) *Rapid halogenated hydrocarbon toxicity in isolated hepatocytes is mediated by direct solvent effects, Toxicology*, 45: 319-330.
(31) RUSH G.F., RIPPLE J.R., SOWINSKI J., BUGELSKI P., HEWITT W.R., (1985) *Organic hydroperoxide-induced lipid peroxidation and cell death in isolated hepatocytes, Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 78: 473-483.
(32) RUSH G.F., YODIS L.A., ALBERTS D., (1986) *Protection of rat hepatocytes from tert-butyl hydroperoxide-induced injury by catechol., Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 84: 607-616.
(33) TRIBBLE D.L., JONES D.P., EDMONSON D.E., (1988) *Effect of hypoxia on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative injury in hepatocytes, Mol. Pharmacol.*, 34: 413-420.
(34) JEWELL S.A., DI MONTE D., RICHELMI P., BELLOMO G., ORRENIUS S., (1986) *Tert-butyl hydroperoxide-induced toxicity in isolated hepatocytes: Contribution of thiol oxidation and lipid peroxidation, J. Biochem. Toxicol.*, 1: 13-22.
(35) JOYEUX M., ROLLAND A., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMAN P., (1990) *Tert-butyl hydroperoxide-induced injury in isolated rat hepatocytes: A model for studying antihepatotoxic crude drugs, Planta Med.*, 56: 171-174.
(36) BELLOMO G., THOR H., ORRENIUS S., (1984) *Increase in cytosolic Ca^{++} concentration during t-butyl hydroperoxide metabolism by isolated hepatocytes involves NADPH oxidation and mobilization of intracellular Ca^{++} stores*, FEBS Lett., 168,1: 38-42.
(37) NICOTERA P., Mc CONKEY D., SVENSSON S.A., BELLOMO G., ORRENIUS S., (1988) *Correlation between cytosolic Ca^{++} concentration and cytotoxicity in hepatocytes exposed to oxidative stress, Toxicology*, 52: 55-63.
(38) JONES D.P., THOR H., SMITH M.T., JEWELL S.A., ORRENIUS S., (1983) *Inhibition of ATP-dependent microsomal Ca^{++} sequestration during oxidative stress and its prevention by glutathione, J. Biol. Chem.*, 258,10: 6390-6393.
(39) THOMAS C.E., REED D.J., (1989) *Current status of calcium in hepatocellular injury, Hepatology*, 10: 375-384.
(40) ORRENIUS S., JEWELL S.A., BELLOMO G., THOR H., JONES D.P., SMITH M.T., (1983) *Regulation of calcium compartmentation in the hepatocytes: A critical role of glutathione*, 261-271, in: Functions of glutathione: Biochemical, physiological, toxicological, and clinical aspects, LARSSON A., Raven Press, New York.
(41) THOR H., HARTZELL P., SVENSSON S., ORRENIUS S., MIRABELLI F., MARINONI V., BELLOMO G., (1985) *On the role of thiol groups in the inhibition of liver microsomal Ca^{++} sequestration by toxic agents, Biochem. Pharmacol.*, 34: 3717-3723.
(42) JOYEUX M., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMAN P., *Antiradicalar, antilipoperoxidant and hepatoprotective effects of nine plant extracts used in caribbean folk medicine* (dans ce volume).
(43) JOYEUX M., HOEFLER C., DORFMAN P., FLEURENTIN J., DIERCKSENS Y., TETAU M., MORTIER F., PELT J.M., (1988) *Mise en évidence des propriétés hépatotropes des jeunes pousses de Rosmarinus officinalis par des techniques in vivo et in vitro, Cahiers de Biothérapie*, 99: 63-74.

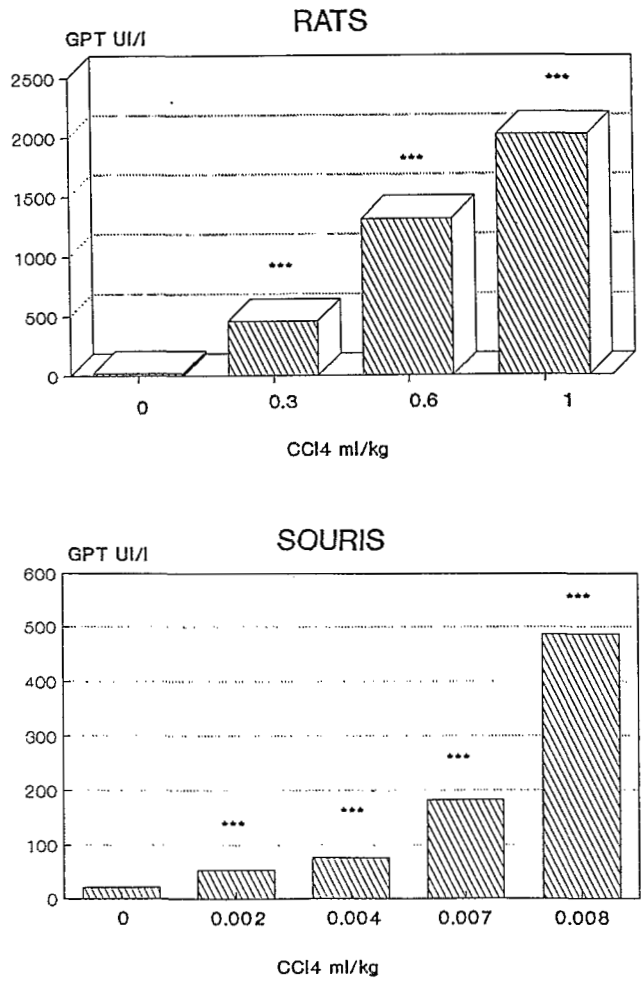


Fig. 2 : Influence de la dose de CCl_4 sur le taux des GPT plasmatiques chez le rat et la souris.

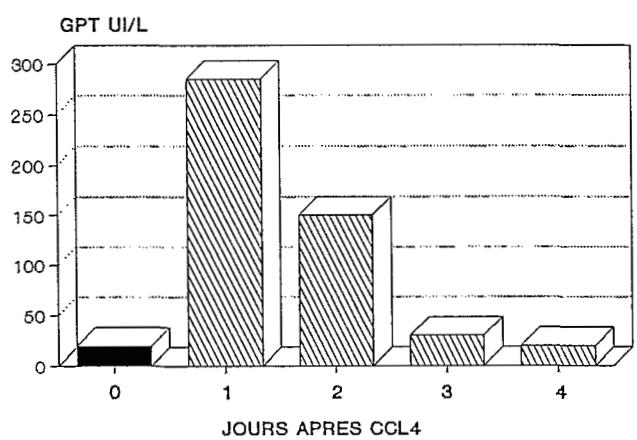


Fig. 3 : Relations effet temps après administration de CCl_4 chez le rat sur les taux des GPT.

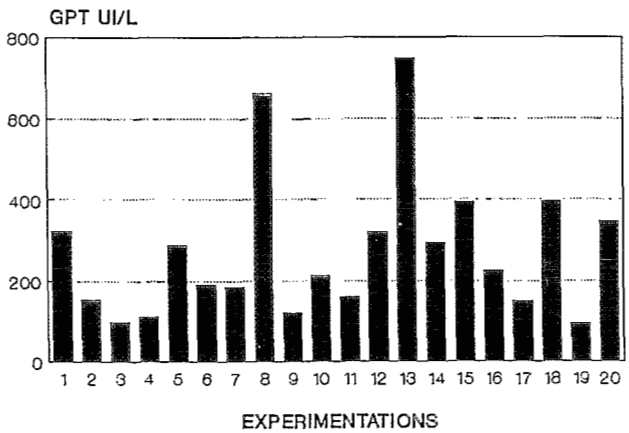


Fig. 4 : Taux des GPT dans 20 expérimentations après intoxication par le CCl_4 chez le rat.

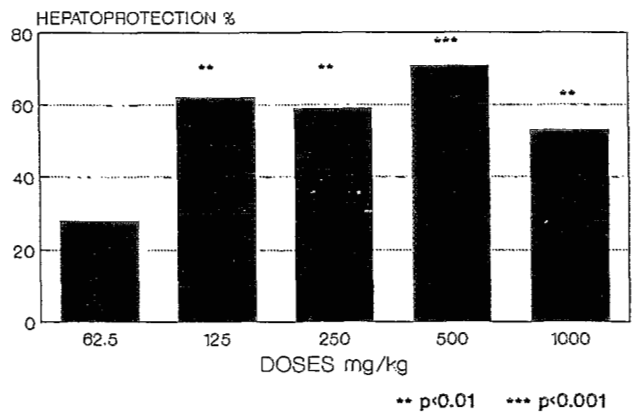


Fig. 5 : Effet hépatoprotecteur de COCHLOSPERMUM tinctorium vis à vis d'une hépatite induite par le CCl_4.

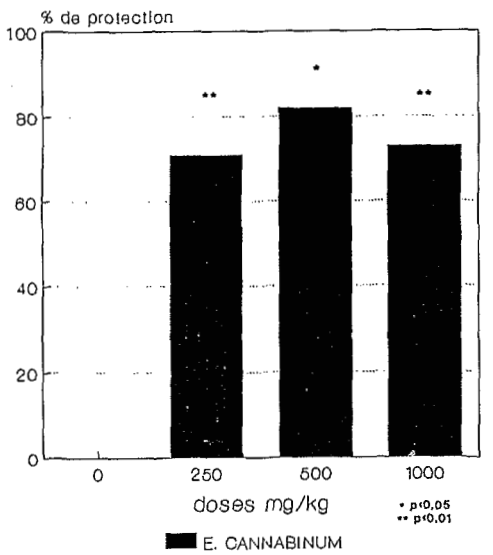


Fig. 6 : Effet hépatoprotecteur d'EUPATORIUM cannabinum vis à vis d'une hépatite induite par le CCl_4.

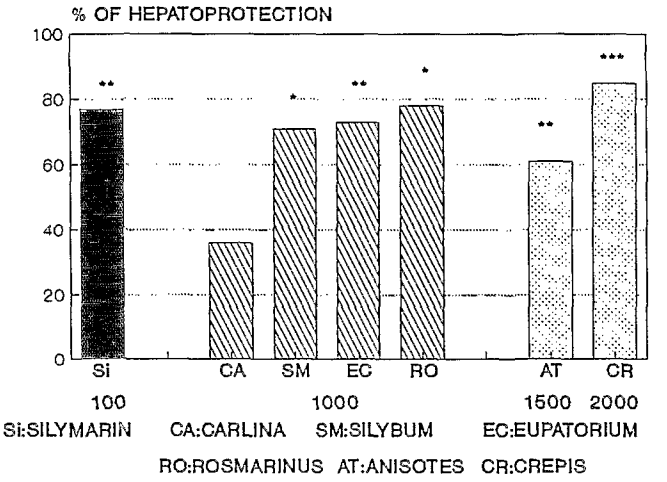


Fig. 7 : Effets hépatoprotecteurs d'extraits végétaux vis à vis d'une intoxication induite par le CCl_4 chez le rat.

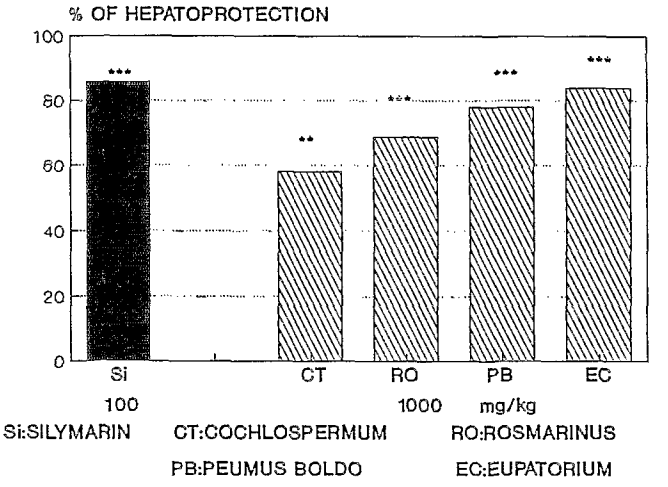


Fig. 8 : Effets hépatoprotecteurs d'extraits végétaux vis à vis d'une intoxication induite par le CCl_4 chez la souris.

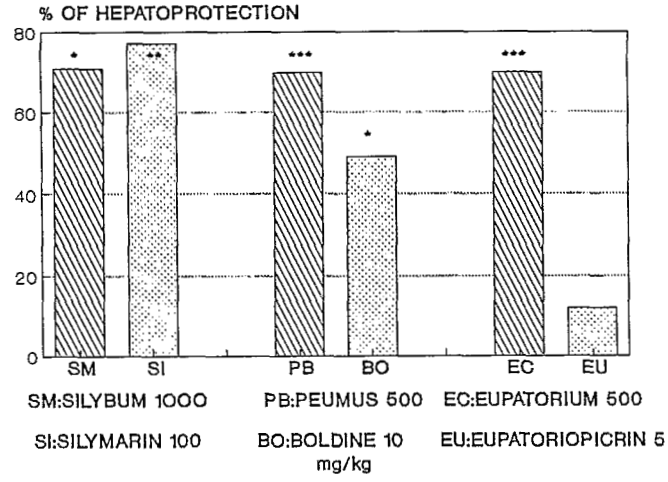


Fig. 9 : Influence de substances naturelles vis à vis d'une intoxication par le CCl_4.

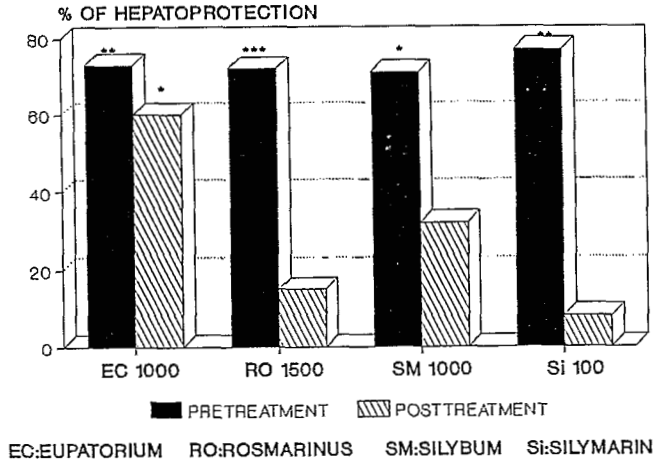


Fig. 10 : Influence de traitements préventifs et curatifs vis à vis d'une intoxication par le CCl_4.

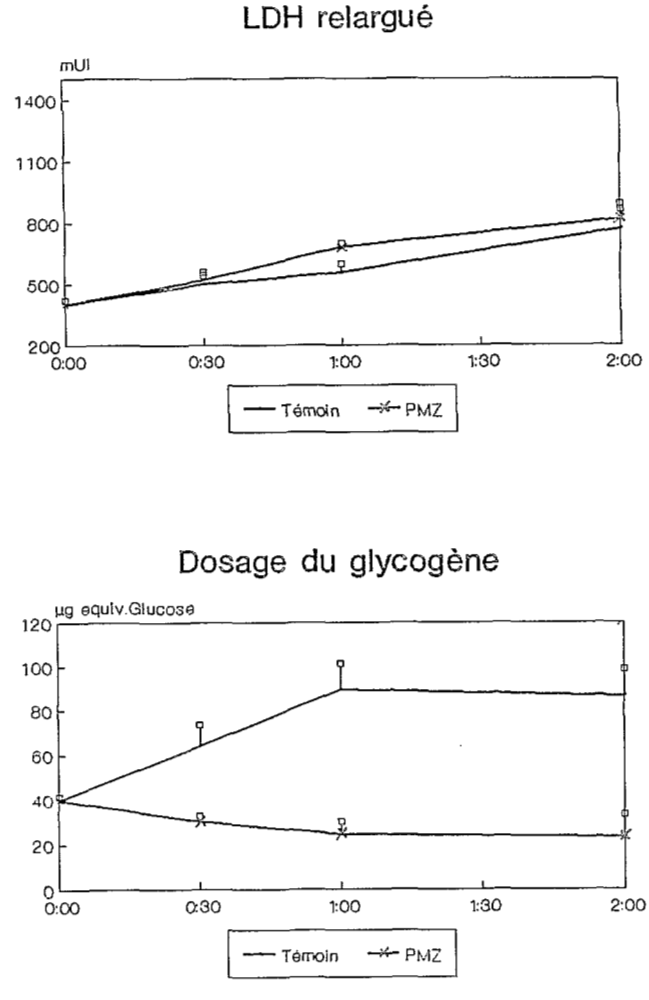


Fig. 11 : Effet de la prométhazine (0.1mM) sur la synthèse du glycogène et la nécrose cellulaire sur un modèle d'hépatocytes isolés de rat.

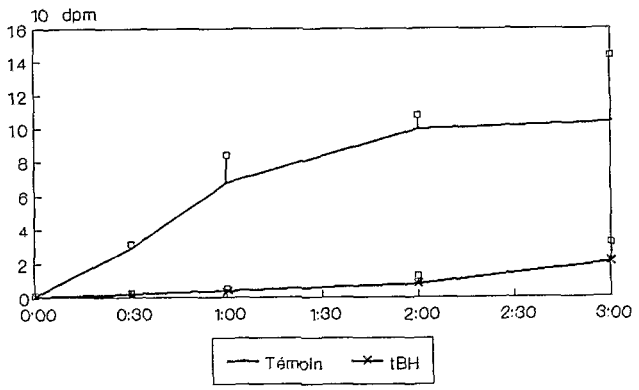


Fig. 12 : Etude de la synthèse protéique par incorporation de C14-Leucine après intoxication d'hépatocytes isolés de rat par le tert-butyl hydroperoxyde.

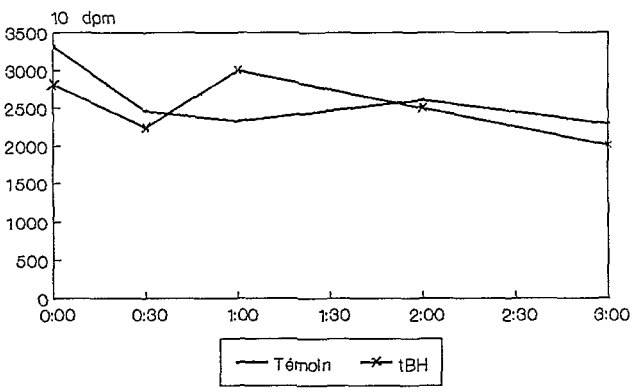


Fig. 13 : Etude du passage transmembranaire de la C14-Leucine après intoxication au tert-butyl hydroperoxyde (1.5mM) sur hépatocytes isolés de rat.

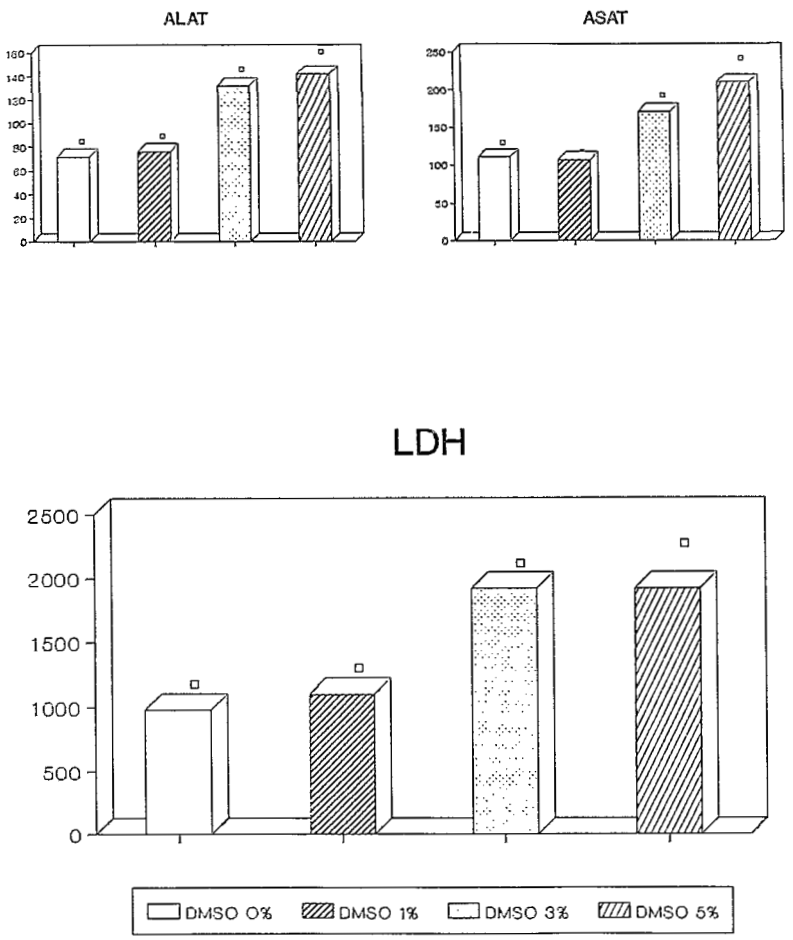


Fig. 14 : Relargage de lactico deshydrogénase (LDH), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) en fonction de concentrations variables de diméthyl sulfoxide (DMSO) sur hépatocytes isolés de rat en suspension.

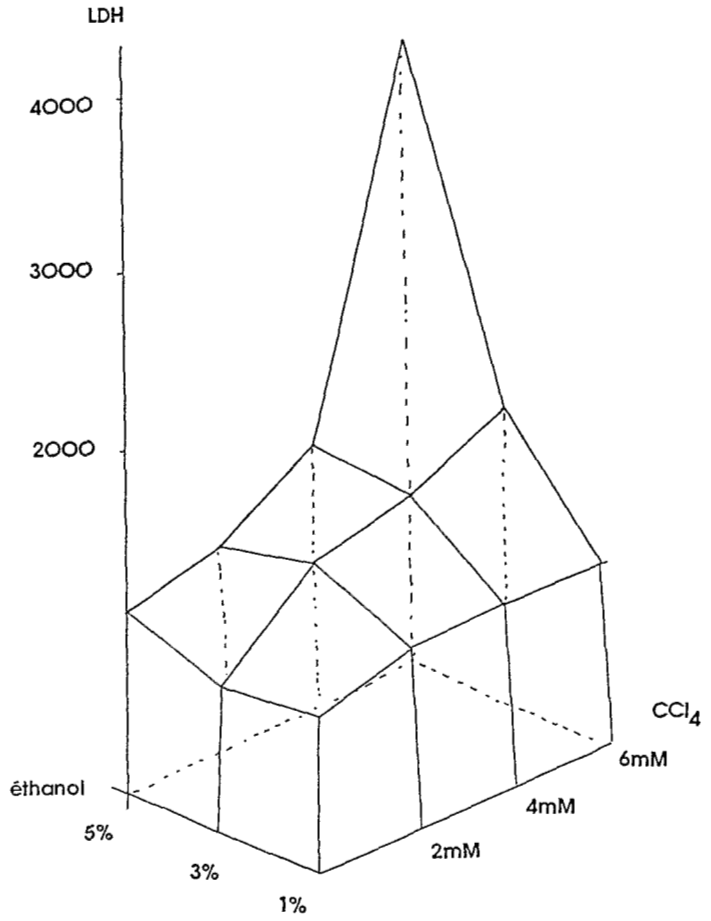


Fig. 15 : Relargage de lacticodeshydrogénase en fonction de concentrations variables d'éthanol et de tétrachlorure de carbone sur hépatocytes isolés de rat en suspension.

RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE

MARIN PARES E.

Laboratorio de Farmacognosia y Farmacologia, Facultad de Farmacia, Universitad de Barcelona.
Nucleo Universitario Pedralbes - BARCELONA (Spain)

ABSTRACT

Numerous pharmacological studies have been carried out on the anti-inflammatory activities of plants ever since Gábor published his revision in 1972 and the modern interest in such plants as a source of drugs leads us to developing new therapeutical strategies. The evaluation procedure uses various experimental methods. Among such drugs having this type of activity, we should pay attention to such products as curcumine, isolated from *Curcuma longa* L. with a clinical efficiency comparable to that of phenylbutazone, the oleoresin contained in various species of *Copaifera* L., used in Brazil orally of topically according to the tradition and whose mode of action has not been clearly established yet, magnoshinine and magnosaline extracted from *Magnolia salicifolia* for which pharmacological tests have confirmed the efficiency of the flowers, which are used in traditional medecine for the treatment of chronic inflammation in paranasal sinusitis. It could also be demonstrated that a guggulipid, extracted from *Commiphora mukul* can have an anti-aggregating, hypolipidemic and anti-inflammatory action and the first experiments show that it is satisfactorily tolerated.

Though such substances with an anti-inflammatory activity are numerous, the mode of action of all is not so well known. Greatest attention is devoted to a set of polyphenolic compounds, in particular polyphenols and flavonoids (e.g. polyphenols isolated from *Syzygium aromaticum, Gaultheria procumbens* and *Filipendula ulmaria*).

Another group is that of substances similar to arachidonic acid (e.g. cardanol and cardol, isolated from *Schinus terebinthifolius* and *Anacardium occidentale;* urushiol isolated from *Toxicodendron radicans;* capsaicin obtained from *Capsicum annum* and spilanthol; from *Spilanthes oleracea*)

All these substances cause a marked inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, whereas the anti-inflammatory activity of some triterpenic acids, sesquiterpenic lactones and polysaccharides seems to be due to their immunomodulating action on the complement and/or T-lymphocytes (e.g. α–β–boswellic acid, isolated from *Boswellia serrata*)

L'incorporation et l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de plusieurs réactions inflammatoires, en particulier le rhumatisme, sont des pratiques communes dans la Médecine traditionnelle. Aujourd'hui c'est un fait remarquable que les substances anti-inflammatoires d'origine végétale présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, comme par exemple l'inexistence des effets secondaires. Il faut dire que ces produits peuvent présenter un potentiel plus petit mais les études des relations structure-activité peuvent conduire à l'obtention de préparations plus efficaces.

Parmi les espèces végétales utilisées traditionnellement et très récemment étudiées nous trouvons :

Euphorbia prostrata Ait. (Euphorbiaceae), utilisée en Australie dans les états inflammatoires. En Inde on l'utilise comme anti-inflammatoire et pour purifier le sang. En Amérique du Nord elle sert à

combattre les morsures de serpents. Selon la tradition de l'Ayurvéda, elle est efficace contre l'asthme bronchique. Dans les essais expérimentaux réalisés, on observe une inhibition de l'oedème à histamine et on a déterminé qu'elle modifie la première phase de la réaction inflammatoire (1).

Echinops echinatus Roxb. (Asteraceae), utilisée en Inde comme analgésique, antipyrétique, antitussif, antifongique, a montré une forte activité anti-inflammatoire dans le test de l'oedème à la carragénine et l'inflammation chronique (2).

Schizogyne sericea (L.f) DC. et *Schizogyne glaberrima* DC., sont des espèces halophytes des Iles Canaries. Gonzalez A.G. et al. ont isolé le 10-acetoxy-8-hydroxy-9-isobutyryloxy-6-méthoxy thymol, possédant une très bonne action anti-inflammatoire dans le test de l'oedème à la carragénine chez le rat.

Ribes nigrum L. (Grossulariaceae), utilisée selon la tradition dans le rhumatisme chronique, la crise de goutte et comme diurétique, est très efficace dans le test d'inflammation aiguë (3).

Cassia occidentalis L. (Fabaceae), utilisée en Inde contre le rhumatisme et les traumatismes, et le *Cardiospermum halicacabum* L. (Sapindaceae) utilisé dans le rhumatisme, possèdent une bonne efficacité contre l'inflammation aiguë (oedème à la carragénine) et chronique (cotton pellet granulome) (4).

Pluchea indica (Asteraceae): l'extrait de racine montre un effet anti-inflammatoire et anti-ulcéreux (5).

Parmi d'autres espèces aussi intéressantes on rencontre *Mikania cordata* (Burm.) B.L.Robinson (Asteraceae), dont les extraits de racine possèdent des activités antipyrétique et anti-inflammatoire (6), et le *Cistus incanus*, utilisé en Grèce comme anti-inflammatoire cutané (7).

Parmi les substances d'origine naturelle qui manifestent cette activité, nous remarquerons la curcumine isolée de *Curcuma longa* L. qui montre cliniquement une efficacité comparable à celle de la phénylbutazone.

L'oléorésine de diverses espèces de *Copaifera* L. (Fabaceae) est utilisée au Brésil selon la tradition par voie orale et cutanée (8).

La magnoshinine et la magnosaline, isolées des fleurs de *Magnolia salicifolia*, dont les essais pharmacologiques réalisés confirment l'utilisation en médecine traditionnelle des fleurs contre l'inflammation chronique des sinus.

Un guggulipide isolé de *Commiphora mukul* a démontré une action antiagrégante, hypolipémiante et anti-inflammatoire, et plus récemment (9), on a isolé un nouvel agent anti-arthritique de *Boswellia serrata* (10), le "guggal" qui est composé de résine, d'huile essentielle, de gomme et d'acide boswellique. Des études sur la toxicité réalisées sur des lapins et des singes n'ont pas montré de changements significatifs des paramètres hématologiques, biochimiques ou histologiques. L'essai réalisé sur 175 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde a présenté d'excellents résultats sans effet secondaire.

Les homo-isoflavanones isolées de *Muscari comosum*, une espèce utilisée en Inde, inhibent la réponse inflammatoire dans le test à l'huile de croton (11) (Fig. 1).

Bien que les substances qui présentent cette activité anti-inflammatoire soient nombreuses, les principes les plus étudiés sont un groupe important de composés polyphénoliques, en particulier les flavonoïdes.

Les flavonoïdes peuvent inhiber différentes étapes de la réponse inflammatoire, depuis l'accroissement de la perméabilité vasculaire qui existe dans les étapes initiales jusqu'à la formation de tissu de granulation. Ils peuvent inhiber la libération des médiateurs pro-inflammatoires (histamine, dérivés de l'acide arachidonique, enzymes lysosomales, basophiles, cellules mastocytaires et neutrophiles). Quelques-uns semblent modifier la fonction lymphocytaire et par conséquent la réponse immunologique.

En ce qui concerne les enzymes, des études ont été conduites sur l'action de quelques flavonoïdes sur l'inhibition de la cyclooxygénase, de la lipoxygénase, de la phospholipase A_2; on pense que l'effet anti-inflammatoire est en relation avec différents mécanismes d'action selon la structure chimique. Parmi ces flavonoïdes il y a des dérivés de la rutine, taxifoline, quercétine et hespéridine .

Un des plus puissants inhibiteurs de la cyclooxygénase est la galangine, 5-7- dihydroxyflavone avec une CI_{50} de 5,5 µM (Fig.2).

Les tannins qui présentent aussi une action anti-inflammatoire produisent également une inhibition de la cyclooxygénase. Un des plus puissants, l'acide 4-O-méthyl-cryptochlorophéique, a été isolé d'un lichen (Fig. 3).

Les coumarines: quelques-unes d'entre elles présentent une activité anti-inflammatoire marquée. Il semble que les coumarines agissent en diminuant l'accumulation des protéines sur l'oedème et stimulent les monocytes, macrophages et augmentent la protéolyse.

Les lactones sesquiterpéniques: ce groupe de substances à structure méthyl-lactone inhibe l'oedème à la carragénine et l'arthrite chronique chez le rat. Par exemple, l'hélénaline à 10^{-3}M inactive la PG synthétase, résultat identique à celui obtenu avec l'indométacine à 10^{-4} M .

INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGENASE: TEST *IN VITRO*

Le méthyl-4-méthoxysalicylate et le méthyl-5-methoxysalicylate sont deux substances isolées de *Primula* sp. qui présentent une activité dans ce test, l'inhibiteur le plus puissant étant le méthyl-4-méthoxysalicylate (Fig. 4).

A partir de l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum, Thymus vulgaris* et *Ledum palustre* on a isolé eugénol, thymol et carvacrol respectivement. Leur activité dans le test est semblable à celle de l'indométhacine (Fig. 5 et 6).

Des substances dont la structure est analogue à l'acide arachidonique, comme les diarylheptanoïdes, alkylphénols, rétinoïdes et amides, possèdent cette propriété. Des Zingiberaceae on a isolé les gingerols, inhibiteurs très puissants de la cyclooxygénase (Fig. 7).

Les investigations sur les extraits obtenus par le chloroforme et l'acétate d'éthyle à partir de *Toxicodendron radicans* ont montré que les substances actives étaient l'urushiol (Fig.8) et les gallotannins sur le test de la cyclooxygénase.

D'autres puissants alkyl-phénols isolés du *Schinus terebinthifolius* et de l'*Anacardium occidentale* dont le cardanol et le cardol, produisent une inhibition comprise entre 23 % et 98 % à 10 µM, selon le degré de saturation (Fig. 9).

INHIBITEURS DE LA 5-LIPOXYGENASE: TEST *IN VITRO*

Les études d'activité *'in vitro'* réalisées sur des phénols, coumarines, acides phényl-carboxyliques et flavonoïdes, permettent de conclure que les inhibiteurs les plus puissants sont: quercétine, 7-hydroxy-éthyl-quercétine, cirsiol, baicailéine (Fig. 10), esculétine (Fig. 11).

Le spilanthol, l'amide aliphatique isolée de *Spilanthes oleracea* est un inhibiteur efficace de la lipooxygénase, et provoque pratiquement 100% d'inhibition à 100 µM (Fig. 12).

Des résultats semblables s'obtiennent avec l'isobutylamide de l'acide dodecétraénoïque, obtenu à partir de *Echinacea purpurea* .

La capsaïcine est un inhibiteur efficace. Ce principe isolé de *Capsicum annuum* L. présente une CI_{50} de 3,8 µM pour la cyclooxygénase et à 50 µM inhibe la 5-lipoxygénase à 77% (Fig. 13).

Un grand nombre de substances développent leur activité dans les mécanismes immunologiques ou par une hyper-réactivité des processus de défense cellulaire.

Quelques substances d'origine naturelle agissent par inhibition du complément (Ac. rosmarinique, Ac. chlorogénique, Ac. iso-chlorogénique, cynarine, Ac. glycyrrhétique). L'acide boswellique isolé de *Boswellia serrata* est l'un des plus puissants (Fig. 14).

Nous ne pouvons pas oublier les protéines végétales d'intérêt thérapeutique notamment caractérisées et purifiées pour être utiles, comme la bromélaïne, isolée de l'*Ananas comosum* Merr., espèce utilisée par les aborigènes d'Amérique Centrale et du Sud, et par les explorateurs du XVIIe siècle. La bromélaïne possède une activité anti-inflammatoire et fibrinolytique et elle peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Aujourd'hui on considère que le mécanisme d'action se situe au niveau de la cascade de l'acide arachidonique (15).

Dans notre laboratoire nous avons étudié par une approche ethnopharmacologique des plantes de l'Amérique du Sud: *Achyrocline vauthieriana* DC., *Cryptocarya alba* (Mol.) Loser, *Haplopappus baylahuen* Remy, *Heterotheca inuloides* Cass., *Iodina rhombifolia* Hook. et Arn., *Quinchamalium chilense* Mol., et *Xanthium spinosum* L. (16) (Fig. 15)

OEDEME A LA CARRAGENINE : TEST *IN VIVO*

La méthode la plus utilisée dans les travaux expérimentaux est l'oedème à la carragénine. L'analyse des relations quantitatives entre l'activité des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'animal de laboratoire et l'homme démontre que dans ce test il existe une proportionnalité entre les résultats obtenus et les doses utilisées en clinique. Cette corrélation n'existe pas toujours dans d'autres tests pharmacologiques utilisés pour l'évaluation de cette activité .

Otterness et Gans (17) suggèrent que dans ce modèle la distribution et le mécanisme d'action des anti-inflammatoires sont proches entre l'homme et l'animal. L'oedème induit par la carragénine de la patte de rat est due à la libération initiale de l'histamine et 5-OH tryptamine qu'occasionne une augmentation de la perméabilité vasculaire. Après la première heure, les kinines agissent de manière continue et après six heures, les prostaglandines se montrent d'importants médiateurs. Cette libération de prostaglandines est associée à la migration leucocytaire vers la zone enflammée. L'oedème à la carragénine est une des méthodes les plus utilisées pour les essais d'activité anti-inflammatoire des substances potentiellement actives (17)

MODELES D'INFLAMMATION AIGUE: "*IN VIVO*"

1. INHIBITION D'OEDEME A LA PATTE DE RAT, INDUIT PAR LA CARRAGENINE, LE KAOLIN, LA CONCANAVALINE A, L'HISTAMINE , LA NYSTATINE, L'ADRIAMYCINE, etc.
2. INHIBITION DE L'ERYTHEME INDUIT PAR DES RAYONS U.V. SUR LE COBAYE (VOIES SYSTEMIQUE ET TOPIQUE).
3. INHIBITION DE L'OEDEME INDUIT SUR L'OREILLE DE RAT OU SOURIS PAR L'ACIDE ARACHIDONIQUE (VOIE TOPIQUE)
4. DETERMINATION DE CONCENTRATION DES EICOSANOIDES ET MIGRATION LEUCOCYTAIRE .

MODELES D'INFLAMMATION CHRONIQUE: "*IN VIVO*"

1. ARTHRITE PAR ADJUVANT

2. GRANULOME INDUIT PAR "COTTON PELLET" OU CARRAGENINE

MODELES *"IN VITRO"*

1. INHIBITION DE LA PHOSPHOLIPASE A_2.
2. INHIBITION DE LA BIOSYNTHESE DES EICOSANOIDES DANS LES MACROPHAGES ISOLES
3. INHIBITION DE LA CYCLOOXYGENASE
4. INHIBITION DE LA LIPOXYGENASE
5. INHIBITION DE LA FORMATION DES RADICAUX LIBRES .

En conclusion nous pouvons reconnaître que le développement de la pharmacologie, qui permet de connaître le mécanisme d'action de plusieurs médicaments, nous a conduit à l'augmentation de l'utilisation des plantes médicinales et de leurs principes actifs. Ces principes sont une très importante source de médicaments et le point de départ de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L' organisation mondiale de la santé (O.M.S.) estime que 80% de la population mondiale se confie à la Médecine traditionnelle pour se soigner, cette médecine populaire utilisant principalement les plantes ou leurs extraits .

De ce fait, on ne peut qu'encourager l'étude ethnopharmacologique des espèces végétales issues des pharmacopées traditionnelles. Car seule la confrontation des donnés de terrain et des preuves pharmacologiques de l'efficacité et de l'innocuité de ces drogues permet de valoriser leur utilisation thérapeutique et de décider si une espèce végétale peut être considérée comme médicinale.

Références

(1) SINGH A.K., PATHAK K. (1989) *J. Ethnopharmacol.*, 27: 55-61.
(2) SINGH B., GAMBIER S. S. , PANDEY V. V. , JOSHI V.K., (1989) *J. Ethnopharmacol.*, 25: 189-199.
(3) DECLUME C., (1989) *J. Ethnopharmacol.*, 21: 91-98.
(4) SADIQUE J., CHANDRA T., THENMOZHI V., ELANGO V., (1987) *J. Ethnopharmacol.*, 19: 201-212.
(5) SEN T., NAG CHAUDHURI A. K. *Planta Medica,* 37th Annual Congress on Medicinal Plant Research, p. 70 (1989)
(6) BHATTACHARYA S., NAG CHAUDHURI A.K. (1989) *Planta Medica,* Annual Congress on Medicinal Plant Research., p. 69.
(7) PETEREIT F., NAHRSTEDT A., INNERLICH B., LUPKE N.P., THEISSEN N.L., KEMPER F.H., WINTERHOFF H., (1989) *Planta Medica* 37th Annual Congress on Medicinal Plant Research, p. 74.
(8) BASILE A. C., SERITE J. A. A., FEERIAS P. C. D., ZANINI A. C., (1988) *J. Ethnopharmacol.*, 22: 101-109.
(9) SINGH G. B., ATAL C. K., (1986) *Agents and Actions*, 18: 314.
(10) SINGH G.B., SINGH S., SHARMA M.L., (1989) *Planta Med.*, 37th Annual Congress on Medicinal Plant Research. p. 6.
(11) DELLA LOGGIA R., DEL NEGRO P., TUBARO A., BARONE G., PARRILLI M. (1989) *Planta Med.*, 37th Annual Congress on Medicinal Plant Research, p. 5.
(12) BENNETT A., STAMFORD I.F., TAVARES I. A., JACOBS S., CAPASSO F., MASCOLO N., AUTORE G., ROMANO V., DICARLO G., (1989) *Phytotherapy Research*, 2,3.
(13) WAGNER H., (1987) *Phytotherapie*, 8: 135.
(14) WAGNER H., WIEBER M., BAUER R., (1986) *Planta Med.* 54: 184.
(15) TAUSSIG S. J., BATKIN S., (1988) *J. Ethnopharmacol.*, 22: 191-203.
(16) GENE R. M., MARIN E., ADZET T., (1989) *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, 6,3: 231.
(17) OTTERNESS I. G., GANS D.J., (1988) *J. Pharm. Sci.*, 77,9: 790-795.

Fig. 15: Effets anti-inflammatoire d'extraits aqueux (AA) et butanoliques (AB) d'*Achyrocline vauthieriana* ($p < 0,02$), d'*Heterotheca inuloides* ($p > 0,01$) et de *Quinchamalium chilense* aux doses de 50 mg/kg et du Naproxen à 5 mg/kg ip.

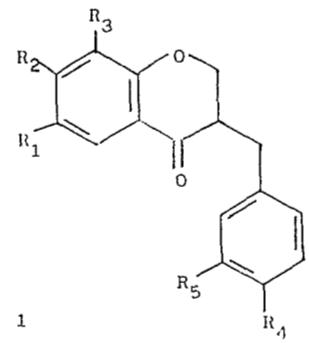


Fig. 1

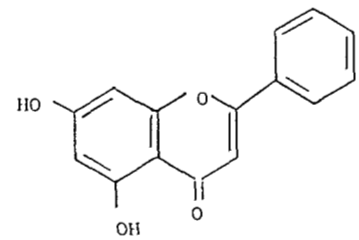


Fig. 2

	R1	R2	R3	R4	R5
1	H	H_3CO	H_3CO	HO	H
2	H_3CO	H_3CO	HO	HO	H
3	H	HO	H	H_3CO	HO
4	H	HO	H	HO	H
5	H	HO	H_3CO	HO	H

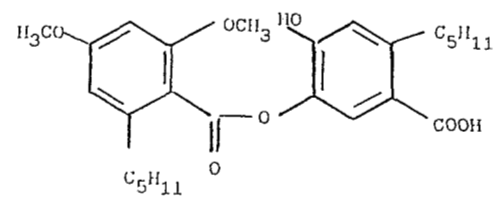


Fig. 3

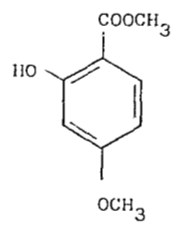


Fig.4

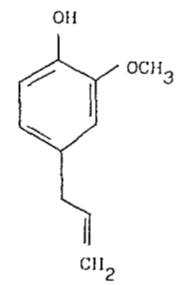


Fig. 5 Eugenol

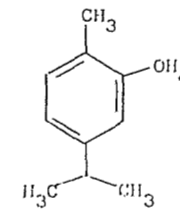


Fig. 6Carvacrol

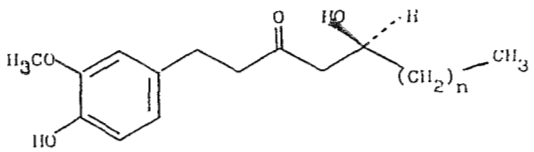


Fig.7.

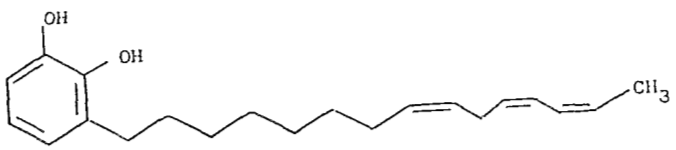
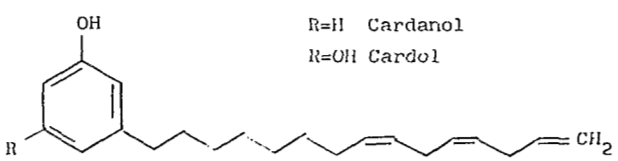


Fig. 8



R=H Cardanol
R=OH Cardol

Fig. 9

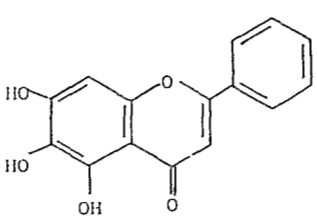


Fig. 10
BAICAILEINE

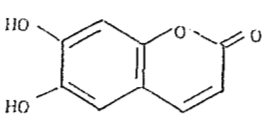


Fig. 11
ESCULETINE

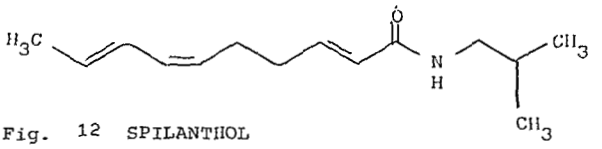


Fig. 12 SPILANTHOL

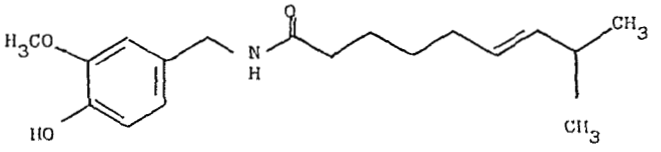


Fig. 13 CAPSAICINE

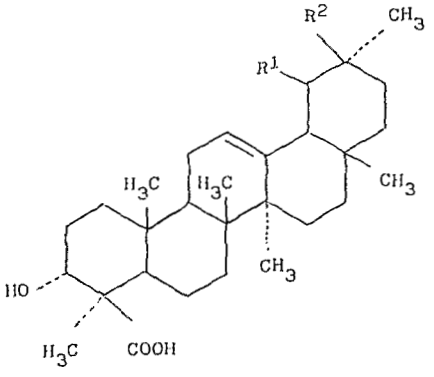
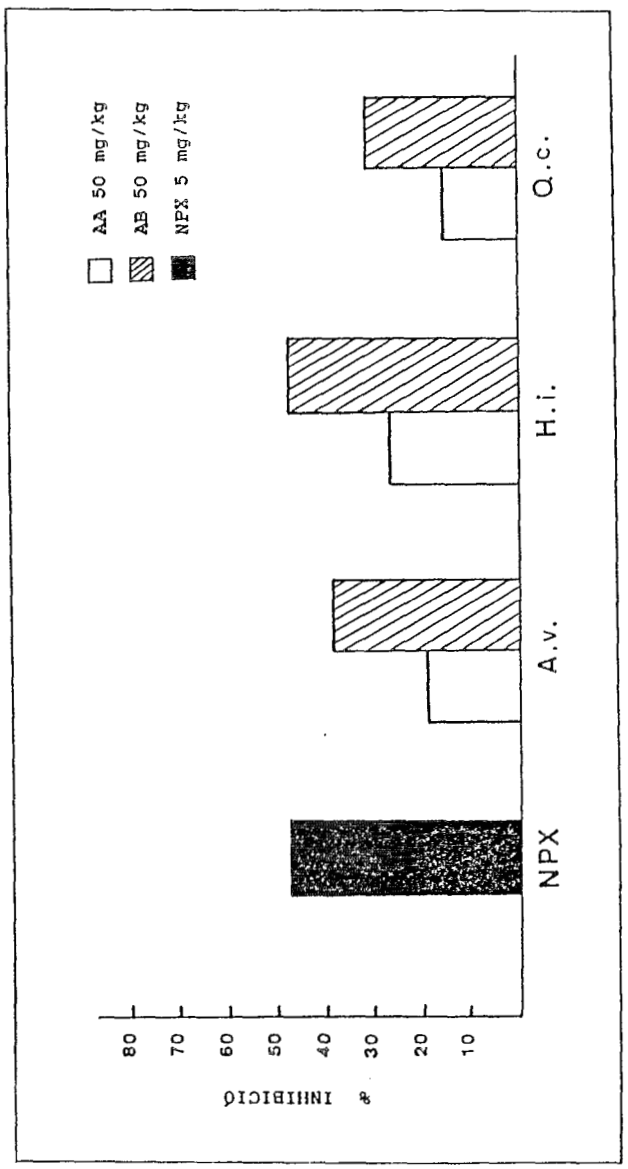


Fig. 14 Ac. α,β -boswellique



Inhibition of inflammation caused by aqueous (AA) and butanolic (AB) fractions of ACHYROCLINE VAUTHIERIANA, HETEROTHECA INULOIDES and QUINCHAMALIUM CHILENSE, at doses of 50 mg/Kg., and NAPROXEN at doses of 5 mg /Kg. (i.p.)
A.v. ($p<0.02$) H.i. ($p<0.01$) (Mann Whitney)

DES POISONS DE FLECHES AUX SUBSTANCES NATURELLES ANTIMITOTIQUES

QUETIN-LECLERCQ J.

Université de Liège, Institut de Pharmacie, Service de Pharmacognosie, 5, rue Fusch, 4000 LIEGE (Belgium)

ABSTRACT

The practical importance of arrow poisons is due to their physiological properties. Plant and animal species used in their preparation are numerous but most of the active compounds extracted from plants can be divided into three main chemical classes: alkaloids, cardiotonic glycosids and triterpenoids.

In our laboratory, extensive studies on *Strychnos usambarensis*, the main constituent of an arrow poison used by the Banyambo of Rwanda, have led to the isolation of numerous quaternary or tertiary indole alkaloids. Because of the activity of a chloroformic extract of leaves on P-388 leukemia *in vivo*, we decided to test the antiproliferative microtest which has proved to be specific, selective, reproducible and quite inexpensive. Furthermore, only a few milligrams of crude extracts or pure alkaloids are necessary. The activity is determined against cultured B_{16} melanoma, flow 2002 normal embryonic lung, L1210 mouse ascites tumor and Hela human carcinoma cells.

Thanks to this screening, we have selected the most active substances (strychnopentamine and dihydrousambarensine), on which we have performed more quantitative tests *in vitro* and *in vivo* and analysed their mode of action.

INTRODUCTION

L'importance pratique des poisons de flèches est démontrée par la découverte de leurs actions physiologiques, car un poison sagittaire doit agir rapidement, donc toucher des fonctions essentielles de l'organisme (cœur, système nerveux central...).

Les habitants de toutes les parties du monde, sauf peut-être ceux d'Australie ou de Nouvelle-Zélande, ont préparé ou préparent toujours des poisons dont ils enduisent flèches, flèchettes, lances ou javelots (1). Peu sont préparés à partir d'une seule source: différents adjuvants sont souvent ajoutés dans des buts divers (renforcement de l'activité, production d'une irritation, augmentation du débit sanguin à l'endroit de la blessure, meilleure consistance, plus grande adhérence sur les flèches...). Les espèces animales ou végétales utilisées dans leurs préparations sont très nombreuses et variées. Cependant, la plupart des principes actifs, du moins ceux extraits de plantes, peuvent être répartis en quelques grandes classes chimiques:

1. Les alcaloïdes à noyau tropane, indole, isoquinoléine, bis-benzylisoquinoléine, dont les activités sont parfois opposées.

Parmi eux, citons:

- la strychnine, qu'il n'est plus nécessaire de présenter, isolée de quelques espèces de *Strychnos* africains et principalement asiatiques;
- la dihydrotoxiférine, le C-alcaloïde H, la toxiférine, présents dans les curares préparés à base de

- la +-tubocurarine, que l'on trouve dans des curares préparés à partir de *Chondrodendron tomentosum* (Amérique du Sud) et qui possède également une activité paralysante;
- les alcaloïdes fortement oxygénés, comme l'aconitine, extraite de diverses espèces d'aconit, largement utilisées dans les poisons asiatiques et européens. L'aconitine a des effets sur les systèmes cardio-vasculaires et respiratoires, par action centrale et périphérique;
  On trouve également d'autres alcaloïdes, comme par exemple, les dérivés stéroïdiques extraits de l'hellébore blanc (*Veratrum album L.*) et doués de propriétés proches de celles de l'aconitine.

2. Les glucosides cardiotoniques surtout de type cardénolide (ouabaïne, strophanthidine...) qui ont été identifiés dans de très nombreuses plantes utilisées pour fabriquer des poisons: principalement des Apocynacées (genres *Strophanthus, Acokanthera, Adenium, Beaumontia...*) mais aussi des Asclépiadacées (*Calotropis procera R. Br.*), des Périplocacées (*Parquetina nigrescens*, principal poison du bassin zaïrois), des Moracées (*Antiaris, Maquira, Naucleopsis*), des Liliacées (*Urginea*)... Notons que les glucosides des espèces d'*Urginea* sont des bufadiénolides (3).

3. Les saponines: glucosides de triterpènes appartenant à différents types structuraux. Elles ont des propriétés hémolytiques et toxiques lorsqu'elles atteignent la circulation sanguine. Parmi les plantes qui en renferment, citons les espèces de *Clematis* (qui contiennent par exemple, la saponine A, un monodesmoside (Fig. 1), qui seraient utilisées dans certains poisons en Chine, ou le *Swartzia madagascariensis* dont les saponines ont des propriétés molluscicides (4).

De nombreux poisons de flèches ont une origine animale. Ce sont souvent des ingrédients minoritaires, mais certains sont des constituants nécessaires à l'activité des poisons.

Notons par exemple l'utilisation d'Arthropodes (scorpions, araignées...) mais leur concentration et le mode de préparation des poisons font qu'ils ne contribuent que faiblement à l'activité des produits finaux (3). On peut également relever l'usage de certains poissons, par exemple le fugu des Japonais qui contient de la tétrodotoxine, et qui est un des constituants du poison *Ainu*. Il existe cependant des poisons redoutables préparés exclusivement à partir du règne animal. Citons l'utilisation en Colombie, dans la vallée du Rio Choco, de certaines espèces de grenouilles contenant des toxines diverses. Une des substances les plus toxiques connues à ce jour provient en effet de peaux de grenouilles *(Phyllobates aurotaenia):* il s'agit de la batrachotoxine. On peut aussi mentionner l'usage de larves d'insectes, par exemple celles du genre *Diamphidia* pour la préparation de poisons dans le désert du Kalahari.

Des venins de serpents ont également été incorporés aux poisons de flèches en Amérique du Nord, en Afrique et dans le Sud-Est asiatique (1). Ce sont des mélanges variés et variables, principalement de polypeptides, présentant une grande variété d'effets pharmacologiques: citons par exemple les neurotoxines des *Elapides*. Cependant, il semble que ces venins ne soient que des constituants mineurs des poisons et, bien que certains de leurs composants puissent être conservés lors de la préparation de ces poisons, beaucoup seront détruits, ce qui entraîne une grande perte d'activité; d'autant plus que les quantités de venins incorporés dans les mélanges sont généralement assez faibles (3).

Les indigènes ont remarqué que les plantes qui leur servaient pour préparer des poisons pouvaient également, dans de nombreux cas, et à dose convenable, constituer des remèdes pour blessures ou maladies. C'est ainsi par exemple, que l'on utilise toujours en médecine traditionnelle chinoise, japonaise ou hindoue, des extraits de tubercules d'aconit, tels quels, dans des cas de névralgies et de rhumatismes, ou atténués, comme cardiotoniques, diurétiques et toniques (3). Mentionnons à titre non exhaustif, l'utilisation au Sénégal, de certaines espèces de *Strophanthus* pour toute une série d'applications: dans les dermatoses, comme parasiticide, diurétique, antiblennorrhagique, antisyphilitique (5)... De plus, beaucoup de plantes recensées comme constituants de poisons ont été introduites dans l'arsenal thérapeutique dans d'autres parties du monde, sous forme d'extraits bruts ou après purification des principes actifs. Citons par

exemple l'ouabaïne, extraite du *Strophanthus gratus*, la strychnine, de divers *Strychnos*, la +-tubocurarine, du *Chondrodendron tomentosum*. Les saponines, quant à elles, présentent des propriétés adaptogènes, anti-inflammatoires, anti-ulcères, anti-hépatotoxiques, molluscicides... (6).

Comme le montre ce bref résumé, les études des poisons de flèches ont conduit à l'isolement de nombreuses molécules bioactives: glucosides cardiotoniques, alcaloïdes relaxants musculaires...Certains se sont révélés d'excellents outils pour des études neurophysiologiques et pharmacologiques et leurs structures inattendues et imprévisibles ont servi de modèles pour la synthèse ou l'hémisynthèse de nouvelles drogues.

Cependant, les informations dont nous disposons sont encore assez incomplètes, c'est pourquoi les recherches dans ce domaine sont encore promises à un bel avenir. C'est dans cette optique que notre laboratoire a entamé l'étude du *Strychnos usambarensis* Gilg, espèce polymorphe assez répandue en Afrique et dont les feuilles et les écorces de racines de la forme arborescente sont utilisées pour la préparation d'un poison de flèche curarisant par la tribu des Banyambo, vivant à la frontière orientale entre le Rwanda et la Tanzanie (7).

L'étude des fruits, mais surtout des racines, des feuilles et des écorces du *S. usambarensis* ont conduit à l'isolement d'un nombre considérable d'alcaloïdes indoliques tertiaires, quaternaires ou bases anhydronium (8). Certains des alcaloïdes quaternaires sont identiques à ceux que l'on trouve dans des curares en calebasse sud-américains préparés à partir de *Strychnos* (dihydrotoxiférine, calebassine...) et sont d'ailleurs responsables de l'activité curarisante des extraits.

Dans le domaine des antimitotiques et anticancéreux, FARNSWORTH et KAAS (9), comparant les résultats obtenus par le "NCI Plant Antitumor Screening Programm", ont montré que l'on augmentait d'un facteur proche de 5 le nombre de plantes présentant des effets cytotoxiques et antitumoraux *in vitro* et *in vivo*, si l'on sélectionnait celles utilisées pour la préparation de poisons de flèches.

Citons parmi celles-ci, l'if (*Taxus baccata L.)* dont la toxicité est connue depuis l'Antiquité. Les plantes du genre *Taxus* contiennent divers principes actifs, toxiques, dont le taxol (Fig. 2). Ce diterpène alcaloïdique présente des propriétés antitumorales très intéressantes: en effet, il n'agit pas, comme la plupart des drogues anticancéreuses utilisées, sur le ARN, le ADN, ou la synthèse des protéines, mais il provoque un assemblement des microtubules, ce qui empêche leur dépolymérisation ultérieure (10). De plus, il existe une différence de sensibilité entre les mammifères et d'autres *Eucaryotes* moins évolués, ce qui en fait un agent antiparasitaire potentiel dont on étudie actuellement une série de dérivés.

METHODES ET RESULTATS

Ayant appris que l'extrait chloroformique brut de *S. usambarensis* avait des propriétés cytotoxiques sur souris porteuses de leucémie P-388 *in vivo* (communication pers. M. KUPCHAN et W. ROLFSEN -1980), nous avons décidé de tester l'activité antiproliférative des alcaloïdes sur différentes souches cellulaires en culture *in vitro*.

Pour ce faire, nous avons mis au point (8-11) un test peu coûteux, ne nécessitant pas de grandes quantités d'alcaloïdes et applicable aux extraits bruts. Cet essai a été développé en microcuvettes (NUNC 96-well plates) contenant chacune 100 ml de milieu de culture et dans lequel un nombre défini de cellules est mis en culture. Une bonne adhérence des cellules au fond des cuvettes est obtenue par une incubation préalable d'une durée de 24 heures à 37°C dans une atmosphère humide enrichie en CO_2 (5 %), éventuellement après dépôt d'un film de polyornithine. Le milieu nutritif est ensuite éliminé et remplacé par du milieu frais contenant une certaine quantité d'alcaloïde ou d'extrait brut à tester. Les cellules

traitées sont alors à nouveau placées à 37°C, en atmosphère humide enrichie en CO_2 (5 %). Vingt-quatre heures plus tard, une estimation visuelle du nombre et de l'état des cellules est réalisée par examen des cultures vivantes au microscope à contraste de phase inversé. Après une nouvelle incubation de 48 heures, le milieu de culture est éliminé et l'activité cytotoxique, par rapport aux témoins, est mesurée par deux méthodes de coloration différentes. La première donne une estimation globale de la proportion de cellules mortes dans les cultures. Pour ce faire, les cuvettes sont colorées immédiatement après élimination du milieu nutritif, par une solution à 0,05 % de bleu de Trypan dans du PBS, et examinées, après contact de 3 minutes, au microscope à contraste de phase inversé. Le bleu de Trypan pénètre dans les cellules et les colore en bleu. Un phénomène actif étant nécessaire pour son expulsion, seules les cellules vivantes se décolorent, ce qui permet de les différencier des cellules mortes (12).

La seconde technique utilisée permet d'estimer la quantité de cellules adhérentes dans chaque micro-cuvette, ce qui correspond à peu près au nombre de cellules vivantes, les cellules lysées ou en voie de pycnose se détachant généralement du substrat. Pour ce faire, les cellules sont fixées par de l'éthanol à 94 vol % pendant 48 heures puis colorées par une solution à 0,2 % de bleu de toluidine dans l'eau. Après quelques minutes de contact, la solution colorante est éliminée, et les cuvettes rincées à l'eau. L'intensité de la coloration est ensuite estimée visuellement, par rapport aux témoins. Ces deux colorations nous permettent d'estimer semi-quantitativement le nombre de cellules vivantes dans les cultures traitées. Elles ont été choisies car il nous semblait que le recours à des méthodes plus sophistiquées et plus onéreuses ne serait utile qu'après avoir sélectionné les substances intéressantes. De plus, nous voulions développer un test simple et rapide pouvant être facilement réalisé dans les laboratoires ne possédant qu'un matériel minimal.

Pour être certain que les résultats soient significatifs et éviter les artéfacts, nous avons, pour chaque condition expérimentale, répété l'expérience sur huit microcuvettes. Nous avons choisi de réaliser ces tests sur quatre souches cellulaires différentes, humaines ou animales, cancéreuses (provenant soit de leucémies, soit de tumeurs solides), ou non, pour repérer une éventuelle spécificité d'action sur les cellules cancéreuses.

Ces quatre souches sont: le mélanome B16 de souris, la leucémie L 1210 de souris, le carcinome humain HeLa et les fibroblastes embryonnaires humains normaux commercialisés par la firme FLOW LABORATORIES (Flow 2002) .

Pour que le criblage soit suffisamment sélectif, nous avons choisi des concentrations de 1 et 10 mg d'alcaloïde par ml de milieu de culture. Pour les dérivés quaternaires, un essai supplémentaire à 25 mg/ml a été réalisé. En effet, on a remarqué que certains d'entre-eux, notamment des dérivés de l'olivacine et de l'ellipticine, présentaient une activité plus faible que celle des alcaloïdes tertiaires *in vitro*, mais se révélaient plus actifs *in vivo (13)*.

Les principaux avantages de ce test sont les suivants:

- faible coût et équipements peu sophistiqués requis (à la différence d'autres techniques comme par exemple l'incorporation de marqueurs radio-actifs. . .),
- réalisation à partir de très faibles quantités d'alcaloïdes ou d'extraits bruts (1 mg),
- économie d'animaux de laboratoires: cela permet une première sélection semi-quantitative rapide *in vitro*,
- reproductibilité et fiabilité,

Nous avons, de cette manière, testé l'activité antiproliférative d'une cinquantaine d'alcaloïdes indoliques disponibles dans notre laboratoire. L'émétine, à activité cytotoxique déjà connue, a été utilisée comme référence (14).

DISCUSSION

Les résultats (tableau 1) montrent que ce test offre en effet une très bonne reproductibilité, puisqu'on remarque que l'activité est comparable d'une souche à l'autre pour la substance de référence. De plus, nous pouvons tirer quelques conclusions générales :

- aucun des alcaloïdes ne semble malheureusement exercer d'action sélective sur les cellules tumorales ;
- les alcaloïdes quaternaires présentent une activité cytotoxique plus faible que les dérivés tertiaires correspondants, ce qui confirme les observations de divers auteurs sur les dérivés de l'ellipticine et de l'olivacine ;
- conformément aux observations de BELJANSKI (15), la serpentine et ses dérivés sont inactifs aux concentrations testées ;
- certains alcaloïdes dérivés de la ß-carboline et assez proches de l'ellipticine, donc susceptibles d'agir par intercalation entre les paires de bases de l'ADN, présentent une légère activité. De plus, le "screening" montrait que l'harmine avait une activité cytotoxique supérieure à celle de l'harmaline ;
- parmi les autres alcaloïdes monomères, on remarque que l'akagérine (Fig. 3), de structure assez particulière, est active, tandis que la déhydro-geissoschizine (Fig. 4) paraît surtout toxique sur les cellules provenant de tumeurs solides ;
- la strychnine et dérivés sont inactifs aux doses testées, ce qui souligne bien la différence entre toxicité globale et cellulaire ;
- les composés les plus actifs possèdent un squelette usambarane. Ceci pourrait s'expliquer par leur similitude de structure par rapport à l'émétine et la tubulosine, alcaloïdes possédant une action cytotoxique et secondaires trop graves pour être utilisés en thérapeutique anticancéreuse. Ils agissent principalement par inhibition de la synthèse des protéines.

Cette activité serait due, selon GROLLMAN (17) à un enchaînement commun et à une certaine stéréochimie (tableau 2).

Deux éléments essentiels à cette activité seraient la présence d'une amine secondaire et d'une configuration R du C chiral voisin. Or les dérivés que nous avons testés ne possèdent pas ces éléments. Plus récemment, un autre auteur (18) a proposé, pour expliquer l'activité de l'émétine et analogues, la possibilité, pour ces agents, de prendre une structure plane avec, à distance convenable, un élément nucléophile (par exemple: un atome d'N basique) et deux noyaux aromatiques.

Or, les données cristallographiques dont nous disposons pour la strychnopentamine (19) nous indiquent qu'elle se présente sous la forme d'un U élargi, ce qui est très différent de la structure plane proposée. C'est pourquoi nous avons pensé que son mode d'action pourrait être différent de celui de l'émétine et dérivés.

Après avoir sélectionné, grâce au "screening", les substances actives, nous avons tenté de poursuivre, avec plus de précision, l'étude de leur activité en mesurant leurs effets sur l'activité mitotique de cellules, maintenant cultivées sur lamelles. Pour ce faire, nous avons choisi deux des souches utilisées lors du criblage: la souche normale humaine et le mélanome B16, préféré aux autres souches cancéreuses car on peut aisément observer un effet sur sa différenciation cellulaire qui se traduit par la synthèse de mélanine.

Après 72 heures de traitement, nous avons analysé les coupes colorées en vue d'y établir les index mitotiques, index pycnotiques et le nombre de cellules pigmentées pour 1000 cellules. Nous avons, en outre, parmi les figures de mitoses, déterminé les pourcentages de chaque phase en vue de rechercher d'éventuels blocages au niveau de certaines de ces phases, blocages que nous n'avons observés pour aucune des substances testées.

Les résultats confirment, en général, ceux du criblage préalable et montrent que les deux agents les

plus actifs sont la strychnopentamine et la dihydro-usambarensine. Ils conservent une activité manifeste sur le mélanome B16 à la concentration de 0,5 mg/ml, ce qui explique l'activité des extraits chloroformiques bruts des feuilles du *S. usambarensis.*

Des expériences complémentaires ont ensuite été réalisées sur ces deux substances en vue de tenter de cerner leur mode d'action dans des conditions expérimentales telles que l'on n'observe pas de destruction massive des cellules, le but étant ici d'essayer de comprendre le mécanisme d'action cellulaire.

Dans ces conditions et après 72 heures de traitement, nous n'avons observé, pour aucune des deux substances étudiées, d'inhibition de la synthèse des protéines (dosage des protéines totales) ni de modifications significatives des synthèses de ADN (incorporation de thymidine tritiée, dosage du ADN total et du ADN par cytophotométrie d'absorption dans les cellules considérées individuellement), de l'activité mitotique ou du déroulement des mitoses (index mitotiques et proportion des différentes phases). La seule variable nettement modifiée par ces alcaloïdes dans ces conditions expérimentales, est le nombre de cellules, qui diminue fortement. Nous avons également observé en microscopie électronique, des anomalies membranaires et la formation, dans les cellules traitées, de phagolysosomes inhabituels contenant des débris lamellaires ainsi que des mélanosomes et des prémélanosomes.

Des expériences complémentaires sont en cours de réalisation pour analyser l'activité de concentrations plus élevées pendant des temps plus courts.

A côté de ces tests *in vitro*, il nous a semblé important de déterminer l'action de ces deux agents *in vivo*. Ces expériences ont été réalisées sur souris porteuses d'une tumeur ascitique d'Ehrlich. Une partie des animaux reçoivent, par voie sous cutanée, 1,5 mg de strychnopentamine pendant 3 jours successifs. Les souris témoins, quant à elles, ne reçoivent aucun traitement. Les animaux sont ensuite sacrifiés et leur cavité péritonéale lavée pour récupérer les cellules tumorales qui sont alors comptées.

On remarque, chez les souris traitées, une diminution importante du nombre des cellules cancéreuses ($245{,}5.10^6$ au lieu de $703{,}6.10^6$ cellules), ce qui confirme l'activité antitumorale de la strychnopentamine. Des expériences identiques seront, nous l'espérons, réalisées dans proche avenir avec la dihydro-usambarensine.

Nous avons également réalisé des tests de toxicité en injectant par voie sous-cutanée à des souris saines des doses de 1, 1,5 et 1,75 mg de strychnopentamine pendant 3 jours successifs. Aucune toxicité marquée n'a été observée et toutes les souris ont survécu.

Comme nous disposions d'autres plantes d'origine africaine ou sud-américaine, nous avons, grâce au microtest, mesuré l'activité antiproliférative de leurs extraits bruts. Nous avons ainsi observé un effet net à des concentrations de l'ordre de 100 µg/ml pour certains d'entre eux. Des travaux sont d'ailleurs en cours pour isoler et déterminer la structure des substances responsables de cette activité.

Comme le montre cet exposé, les études des poisons de flèches et de leurs ingrédients constituent un volet non négligeable dans la recherche perpétuelle de médicaments nouveaux et meilleurs, naturels semi-synthétiques. Les produits naturels ont joué et jouent toujours un rôle essentiel pour fournir des molécules nouvelles et originales qui sont introduites dans la thérapeutique et servent de modèles, tantôt aux organiciens pour la synthèse de dérivés plus actifs ou présentant éventuellement moins d'effets secondaires, tantôt aux pharmacologues comme réactifs de référence agissant sur des fonctions essentielles de l'organisme.

Remerciements

Nous remercions vivement le FNRS qui a soutenu nos recherches en nous accordant un mandat de "chargé de recherches" ainsi que les Professeurs ANGENOT L. et BASSLEER R. et leurs équipes qui nous ont aidé à mener à bien ces travaux.

Références

(1) PERROT Em. et VOGT Em., (1913) *Poisons de flèches et poisons d'épreuve,* Vigot Frères, Paris, 1.
(2) BISSET N.G., (1979) *J. Ethnopharmacology,* 1: 325-384.
(3) BISSET N.G., (1989) *J. Ethnopharmacology,* 25: 1-41.
(4) BOREL C. et HOSTETTMANN K., (1987) *Helv. Chim. Acta,* 70: 570-576.
(5) KERHARO J. et ADAM J.G., (1974) *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle,* Plantes médicinales et toxiques, pp. 187-191, Vigot Frères, Paris.
(6) BISSET N.G., HOUGHON P.J. et HYLANDS P.J., (1989) *Some current trends in medicinal plant research* in: R.O.B. WIJESEKERA (ed.) *The medicinal plant industry,* CRC Press, Boca Raton, Florida (sous presse) (cité dans 3).
(7) ANGENOT L., (1973) *Contribution à l'étude du Strychnos usambarensis Gilg, principal constituant d'un poison de flèche curarisant africain,* Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Liège, *cf Dissertations Abstracts International,* 1974, 34, 11.
(8) QUETIN-LECLERCQ J., (1989) *Détection, purification et analyse structurale d'alcaloides indoliques. Etude des effets cytotoxiques produits par certains d'entre eux,* Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Liège.
(9) FARNSWORTH N.R. et KAAS C.J., (1981) *J. Ethnopharmacology,* 3: 85-99.
(10) BLASKO G. et CORDELL G.A., (1988) *Recent Developments in the Chemistry of plant derived anticancer agents,* in: Economic and Medicinal Plant Research, vol. II, Ed. WAGNER, H., HIKINO H. et FARNSWORTH N.R., pp. 119-191, Academic Press, Londres.
(11) LECLERCQ J., DE PAUW-GILLET M.-Cl., BASSLEER R. et ANGENOT L., (1986) *J. Ethnopharmacology,* 15: 305-316.
(12) MELAMED M.R., KAMENSKI L.A. et BOYSE E.A., (1969) *Science,* 163: 285-286.
(13) LE PECQ J.B. et PAOLETTI C., (1982) *2N-quaternary ammonium salt derivatives of 9-hydroxy-ellipticine,* U.S. Patent, n° 4, 310, 667.
(14) SUFFNESS M. et DOUROS J.D., (1980) *Miscellaneous natural products with antitumor activity in: Anticancer agents based on natural products models,* Ed. CASSI Dy J.M. et DOUROS J.D., pp. 465-487, Academic Press, Londres.
(15) BELJANSKI M. et BELJANSKI M.S., (1986) *Oncology,* 43: 198-203.
(16) SEEGERS J.C., BELL L., JOUBERT W.S. et BOEKKOOI S., (1978) *S. Afr. J. Sci,* 74, 4: 131 in: C.A. 89, 84627h.
(17) GROLLMANN A.P. et JARKOVSKY Z., (1975) *Emetine and related alcaloids,* in: *Antibiotics* III: mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents, Ed. CORCORAN J.N. et HAHN F.H., pp. 420-435, Springer Verlag, Berlin.
(18) GUPTA R.S., KREPINSKI J.J. et SIMINOVITCH L., (1980) *Molecular Pharmacology,* 18: 136-143.
(19) DUPONT L., LAMOTTE-BRASSEUR J., DIDEBERG., CAMPSTEYN H., VERMEIRE M. et ANGENOT L., (1977) *Acta Crystallogr. Sect.* B, 33: 1801-1807.

Tableau 1: Résultats du criblage

		Souches cellulaires			
Nom	conc. g/ml	B16	HeLa	L1210	2002
émétine (Fluka)	1-10	+++++	+++++	+++++	+++++
céphaeline (Sandoz)	1-10	+++++	+++++	+++++	++++
I. alcaloïdes indoliques					
I.1. squelette usambarane					
I.1.1. dimères tertiaires					
strychnopentamine	1-10	+++	+++	+++++	++++
dihydro-usambarensine	1-10	+++	+++	+++++	+++
dihydro-usambarine	1-10	+++	+++	+++++	+++
usambarine	1-10	+++	+++	++++	+++
usambarensine	1-10	+++	+++	+++	+++
10-hydroxy-usambarine	1-10	+++	++	+++	+++
11-hydroxy-usambarine	1-10	+++	++	+++	+++
strychnophylline	1-10	+++	+	+++	+++
strychnofoline	1-10	0	0	+	0
I.1.2. dimères mono-quaternaires					
N_{b}- méthyl-11-hydroxy-usambarine	1-10-25	++	0	+	0
N_{b}- méthyl-10-hydroxy-usambarine	1-10-75	+	0	+	0
N_{b}- méthyl-usambarensine	1-10-25	+	0	+	0
I.2. monomères tertiaires					
akagérine	1-1	++	++	+++	+++
harmine (Fluka)	1-10	0	++	++	+
harmol (Fluka)	1-10	0	++	++	0
harmaline (Fluka)	1-10	0	0	+	0
harmalol (Fluka)	1-10	0	0	0	0
glucoalcaloïdes					
isodolichantoside	1-10	0	0	++	0
dolichantoside	1-10	++	0	0	0
strictosidine	1-10	0	0	0	0
I.3. alcaloïdes monomères quaternaires					
4,21 dehydro-geissoschizine	1-10-25	++	++	0	0
strychnoxanthine	1-10-25	0	+	0	0
Nb-méthyl-harmalane	1-10	0	0	+	0
méthylantirhine	1-10-25	0	0	+	0
serpentine (Fluka)	1-10-25	0	0	0	0
macusine B	1-10-25	0	0	0	0
diplocéline	1-10-25	0	0	0	0
malindine	1-10-25	0	0	0	0
mavacurine	1-10-25	0	0	0	0

panarine	10-25	0	-	-	0
uénécurine	10-25	0	-	-	0
10-hydroxy-Nb-méthyl-corynanthéol	10-25	0	-	-	0
I.4. dimère quaternaire-indolo-indolinique					
afrocurarine	1-10-25	0	0	+	0
II. alcaloïde monomère-oxindolique					
gelsémine (Fluka)	1-10	0	0	0	0
III. alcaloïdes indoliniques					
III.1. monomères tertaires					
strychnobrasiline	1-10	0	0	0	0
O-méthyl-Na-acétyl-strychnosplendine	1-10	0	0	0	
holstiline	1-10	0	0	0	0
dérivés de la strychnine					
strychnine	1-10	0	0	0	0
δ-colubrine (Hoffmann)	1-10	0	0	0	0
vomicine	1-10	0	0	0	0
19,20 δ–époxy-novacine	1-10	0	0	0	0
15-hydroxy-19,20 α-époxy-novacine	1-10	0	0	0	0
brucine (Serva)	1-10	0	0	0	0
icajine	1-10	0	0	0	0
III.2. dimère tertaire					
bisnordihydrotoxiférine	1-10	0	0	0	0
III.3. monomère quaternaire					
fluorocurarine	1-10-25	0	0	0	0
III.4. dimère quaternaire					
alloférine (Roche)	1-10-25	0	0	0	0

Légende du tableau

0 : pas d'effets
\+ : diminution du nombre de cellules par rapport aux témoins après 72 h de traitement à la concentration la plus élevée
++ : pas d'effet à 1 µg/ml mais diminution forte du nombre de cellules par rapport aux témoins après 72 h de traitement à la concentration la plus élevée
+++ : pas d'effet à 1 µg/ml, mais à 10 µg/ml, après 24 h, destruction complète des cellules
++++ : effets nets à 1 µg/ml après 72 h de traitement et destruction complète des cellules à 10 µg/ml, après 24 h
+++++ : les cellules sont détruites déjà après 24 h de traitement à 1 et 10 µg/ml

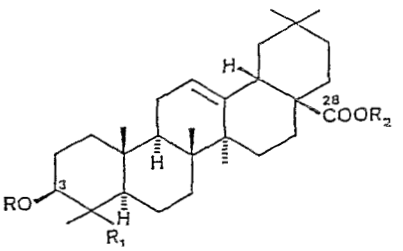


Fig. 1 Saponine A R = Rha (1-> 4) Rha (1 -, 2) Ara (1 -> 3)
R1 = CH2oH, R2 = H

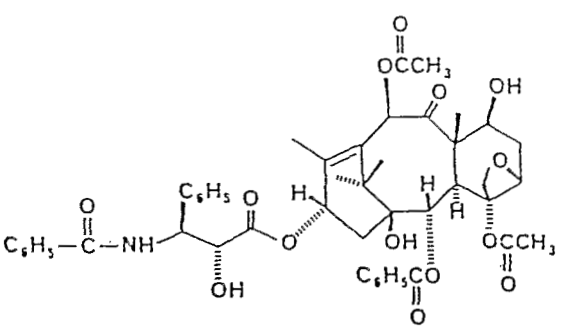


Fig. 2 Taxol

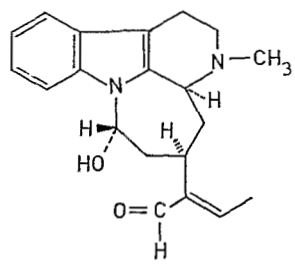


Fig. 3 Akagérine

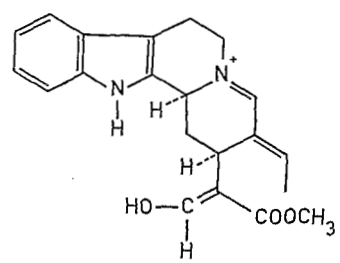
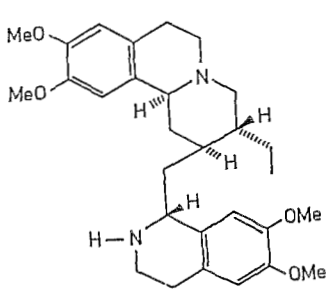


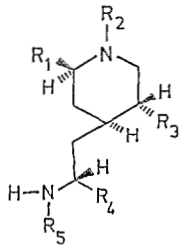
Fig. 4 4,21-dehydro-geissoschizine

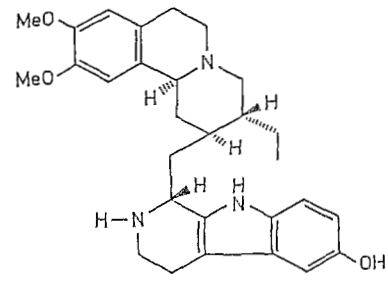
Tableau 2

Enchaînement structural commun entre l'émétine et la tubolosine

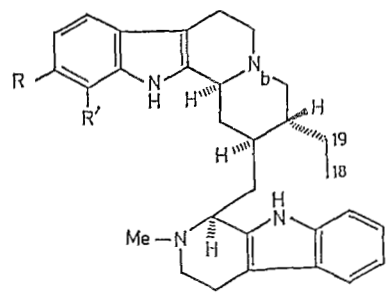


émétine





tubulosine



18,19-diydro-usambarine: R = H, R' = H,

strychnopentamine: R = OH, R' = *N-méthyl-pyrrolidine*, Δ 18,19

IMMUNOMODULATORY ACTIVITY STUDIES ON SINGLE PLANT CONSTITUENTS AND COMPOUND EXTRACTS

LABADIE R. P.

University of Utrecht, Faculty of Pharmacy, Catharijnesingel 60, 3511 GH UTRECHT (The Netherlands)

RESUME

Considérant que l'analyse de l'activité biologique peut servir de fondement solide pour une rationalisation de l'utilisation des préparations à base de plantes pratiquée en ethnomédecine, il convient de faire particulièrement attention au moment de poser les concepts et de procéder à l'expérimentation dans le cadre de la recherche. Concernant les concepts, on constate que les études ethnopharmacognosiques fournissent généralement une base de données fiable permettant d'établir la relation entre les plantes étudiées et les aspects pharmaceutiques, pharmacologiques et médicaux de leurs utilisations traditionnelles.

La rationalisation des drogues traditionnelles à base de plantes et les efforts déployés pour élaborer des drogues modernes sont susceptibles de tirer profit de ce type d'études. L'expérimentation en laboratoire sur la base d'une évaluation bien faite du point de vue de l'ethnopharmacognosie conduit à un screening sélectif de l'activité biologique, suivi d'un fractionnement des extraits bruts en fonction de l'activité. Les expériences devront être soigneusement définies pour fournir des réponses mettant en relation l'utilisation ou l'indication ehtnomédicale avec l'activité biologique de la drogue à base de plante. Par exemple, dans le cas de drogues anti-inflammatoires, anti-arthritiques et anti-rhumatismales à base de plantes, il est important de faire des tests pour évaluer l'effet produit sur les immunofacteurs tels que les leucocytes polynucléaires (PMN), les macrophages et les lymphocytes. Généralement, dans la recherche sur les drogues à base de plantes, les différentes fractions n'agissent pas sélectivement et séparément sur des immunofacteurs. En d'autres termes, on pourrait jouer sur des mécanismes tout à fait différents de la réaction immunitaire. Nous démontrons ce phénomène en conduisant des programmes de fractionnement guidés par l'action et appliquées à des racines de *Picrorrhiza kurroa* et de l'écorce d'*Azadirachta indica*.

Nous discutons également des polysaccharides et des glycoprotéines qui ont une action sur le système complémentaire de l'homme. Les phénols végétaux représentent un groupe de composés susceptibles d'avoir des actions très intéressantes sur les PMN activés. Nous traitons également des activités de l'acide gallique, des catéchines, de l'apocynine et de l'acide vanillique. Les préparations, en médecine traditionnelle, impliquent très souvent des phases de fermentation. Certaines plantes utilisées comme ingrédients jouent un rôle important dans de tels processus par le fait qu'elles modifient l'activité immunomodulatrice. On prendra ici comme exemple *Woodfordia fruticosa*.

INTRODUCTION

Within the concepts of several systems of traditional medicine, medications are usually directed towards the restoration, the stimulation or triggering of body functions. The question arises whether such claims have a physiological or a pharmacological basis. If Ayurveda - a renowned traditional system of

Indian medicine - is taken into consideration, it becomes clear that its vast empirical treasure-house comprises functional understanding of pathological processes and therapeutic means.

In the field of immunological processes for example, there is an empirical awareness in Ayurveda of a self-protective system in human beings (1). This awareness is reflected in Ayurvedic terms, the meaning of which can be recognized as immunological phenomena. Examples: The term *abhishyandana* refers to the induction of moving away products of morbidity by circulation, and suppression of inflammation; the term *paka* refers to the process by which suppression of morbid compounds is induced to minimalize tissue damage; the term *srotomukhavishodhana* refers to drainage of suppuration and cleansing of an inflammed system; *Pancha Karma* and *Rasayana* are terms for medical treatment programmes. The former aims at "purifying" the entire body from morbid substances, while the aim of the latter is to prepare the body constituents to adapt a selective tissue endowment (2).

In Ayurveda a variety of inflammatory conditions is considered to be connected with disturbances in the movement of body fluids or secretions (2). Treatments using medicinal preparations and diets are designed to achieve an adjustment of these disturbances. Such ayurvedic drugs which are usually indicated for illnesses and diseases connected with immunological disorders or dysfunctions have been taken into our research for the last ten years. These investigations are discussed within the framework of ethnomedical uses, the botanical nature of the material, the experimental aspects and the innovative perspectives for modern drug development.

RESEARCH STRATEGY

For the rationalization of traditional drugs and the potentials of traditional medicine to be functional as a source for innovative drug research, a basic approach and strategy is a prerequisite. Such an approach implies in-depth inquiry into the concepts, the practices and the medicinal materials of the traditional medical system under consideration. An unprejudiced attitude on the part of the researchers constitutes a precondition for conducting investigations in this field. The methodology which appears to be most effective and appropriate is based on an ethnopharmacognostic approach (1,3). Through such an approach relevant information based on literature and fieldstudy data is collected and evaluated. Within a certain selected topic (in this case immunomodulation) ethnopharmacognostic studies provide rationally based leads for laboratory (and clinical) screening investigations. These leads are then based on evaluated ethnobotanical, ethnopharmaceutical, ethnopharmacological and ethnomedical data respectively. They (the leads) involve as a correlative unit one or more medicinal plants, the indicated preparation of the traditional drug(s), the medical indication or the therapeutical use, and the claimed or expected pharmacological effect of the drug.

In European (generally Western) countries only laboratory (i.e. experimental) screening for activity is allowed at this stage. In India, Sri Lanka or China clinical trials (under medically protocolized conditions) can be realized. Actually, under our circumstances a laboratory screening phase follows after an ethnopharmacognostic evaluation. This may include model crude extracts from selected medicinal plants and/or traditionally prepared drugs from commercial sources or from private practices. The screening phase is followed by a so-called activity-guided isolation phase. This leads to enrichment and finally to isolation and purification of active constituents (in this case the most potent immunomodulating agents). The isolated active compounds are identified and their molecular structure is elucidated subsequently, which opens the way to consider structure/activity relations. Since structurally related compounds commonly accompany the most active constituent, structure/activity relation studies may be conducted with chemical derivatives as well as with accompanying related compounds. Finally mechanistic studies are conducted to classify the nature of the immunomodulatory activity of leading compounds.

BIOSSAYS FOR IMMUNOMODULATORY ACTIVITY

The many ways to modulate immunofactors and the immunoresponse as a whole cannot be treated here in its full range. In general immunomodulation may involve interactions with and effects on granulocytes, monocytes, macrophages, mast cells, NK-cells, T and B-lymphocytes, including the mediators of different classes (like interleukins, prostaglandins and leukotrienes) that they produce, and the different humoral factors like the complement system, interferons and the immunoglobulins (antibodies). In this paper we restrict ourselves in particular to effects on complement and on the most abundant group of granulocytes, the polymorphonuclear leukocytes (PMN). Both complement and PMN are functionally involved in the antigen non-specific immune response. On the one hand the activation of these immunofactors influences acute and chronic inflammation processes. On the other hand complement and PMN play an important role in lysis and the phagocytosis of microbial intruders of the host's body.

The bioassays used to study effects on complement activation are based on the cytolytic capacity (lysis) of this humoral system (4). Complement works basically through two pathways, the classical pathway (CP) and the alternative pathway (AP).

The former is activated by immune complexes of antigen and antibody (i.e. IgG or IgM).
The latter is activated by bacteria or other foreign (to the host) cells, or a wide variety of substances introduced into the serum. These include complex polysaccharides (e.g. inulin, zymosan) and immune complexes containing immunoglobulins of the IgA or IgD classes that cannot activate the classical pathway.

The bioassay used to study effects on activated PMN is based on the measuring of chemiluminescence, which is produced when the oxygen radicals, mediated through the respiratory burst of PMN, excite compounds like luminol present in the test medium (5).

Inhibitory effects of plant constituents on in particular the classical pathway of complement and the generation of reactive oxygen species (ROS) by activated PMN in vitro represents an indication for anti-inflammatory activity. Such preliminary results may be confirmed *in vivo* by experimental animal models (rats, mice, etc.) for acute and chronic inflammation.

RESULTS AND DISCUSSION

It is not unusual in plant drug research that different fractions from a plant extract act selectively on separate immunofactors. In other words, quite different mechanisms of the immune response may be modulated by different constituents of an extract. This factual situation may have direct bearings on the rationalization of traditional preparations. However, in research these differential immunomodulating activities have to be unravelled qualitatively and quantitatively. Of course, when considering the rationale of a traditional drug, the bioavailability and pharmacokinetics of its active constituents have to be assessed within the context of quantified pharmacodynamics, but in this paper we leave the former characteristics out of consideration. We focus here on the procedure of finding the active constituents, their chemical nature, and their immunomodulatory activity, some aspects of their mechanism of action and their possible role in inflammatory diseases.

AZADIRACHTA INDICA

The bark of this plant is a major ingredient in an ayurvedic decoction and in anaerobically fermented potions of the decoction, called *Nimba Arishta.* Both preparations are used in Ayurveda as tonics and

against rheumatic conditions. The figures 1 and 2 respectively show the *in vitro* inhibitory activity of commercially available *Nimba Arishtas* on both pathways of complement and on activated PMN. The differences in activity of these *arishtas* indicate the lack of standardization among preparations of different commercial sources. There is also a marked difference in the effect on the classical pathway of complement as compared to that on the alternative pathway.

The activity on the classical pathway is much more pronounced. The same phenomen was found for the crude water extract of *A. indica* bark (1).

Activity-guided fractionation yielded two macromolecular peptidoglycans coded NB-I and NB-II. Structure studies on these compounds revealed a mainly carbohydrate nature. NB-II consists of glucose as a major constituent, but also considerable amounts of galactose, arabinose and mannose were found after hydrolysis.

Only traces of xylose constitute the carbohydrate part of NB-II. The carbohydrate part of NB-I contains, besides glucose as a major constituent, only minor traces of galactose and arabinose. 13cNMR spectroscopy of NB-I and NB-II revealed the presence of glucose in a branched structure with a-1,4, a-1,6 and possibly also 1,3 links. The protein parts of NB-I and NB-II constitute 5.5% and 9.8% respectively. NB-I and NB-II are present in the crude aqueous extract of *A. indica* stem bark in concentrations of 10.6 and 4.0 weight % respectively.

The molecular weights of NB-I and NB-II are >150.000 and 12.000 respectively (1, 6). A low molecular fraction of the crude extract from *A. indica* bark showed considerable inhibitory activity in the chemiluminescence assay. This fraction was demonstrated to contain mainly phenolic compounds, soluble in ether and ethylacetate. The figures 3 and 4 show the relation between the separated constituents and their inhibition of the chemiluminescence generated by activated PMN leucocytes. The active compounds isolated have been identified as gallic acid (fraction 4), (+)-gallocatechin (fraction 6), (+)catechin (fraction 10) and (-)-epicatechin (fraction 13). The total fraction of which these compounds constitute the major part, is almost 2% of the aqueous extract of *A. indica* stem bark (1, 7).

WOODFORDIA FRUTICOSA T.

The flowers of this species are used generally to prepare potions called *Arishtas*. These *arishtas* are prepared in Ayurveda by fermentation of decoctions. In the case of *Nimba Arishta, Azadirachta indica* bark is the main ingredient of the decoction which is subjected to anaerobic fermentation after addition of sugar and dried flowers of *Woodfordia fruticosa.*

Our investigations have shown that these flowers (which are added to a proportion of 3.2%) play an important role in the fermentation process, and contribute significantly to the immunomodulatory properties of *Nimba Arishta* (and probably to other *Arishtas*) (1).

- In the first place it was established that gallic acid is an important active constituent arising from *W. fruticosa* through the fermentation process. - It shows a potent inhibitory activity *in vitro* on the production of free oxygen radicals by activated PMN (CI50 of gallic acid is at 5 µg/ml *in vitro).* During fermentation the gallic acid content of the fermentation broth rises. In correlation to this increase the inhibitory activity on ROS-production by activated PMN is enhanced.

- There is a clear-cut correlation between gallic acid content of *Nimba Arishta* and the inhibition of chemiluminescence produced by ROS through activated PMN.

PICRORHIZA KURROA

The roots and rhizomes of this plant and its preparations are used to promote "blood purification", the drainage of morbid substances, in cases of liver, spleen, gastrointestinal and bile disorders, against infections and inflammatory conditions. In Sri Lanka some ayurveda professionals consider *Picrorrhiza* to be a special remedy against cough. It is used as a decoction.

In our preliminary screening studies for activity, aqueous extracts displayed potent inhibition on both pathways of complement activation. The same extract also showed a significant stimulatory effect on the production of MIF. In continuation of these results activity-guided fractionation of the crude extracts was performed based on the effects on complement (both CP and AP) activation and on activated PMN leucocytes.

It was found that the most active and interesting immunomodulatory compounds were constituents of methanol fraction and ethylacetate fraction. Within the methanol-soluble fraction a macromolecular compound coded Sl (or CSl) showed the most potent anticomplementary activity (8). Specifically the CP-pathway was inhibited by this compound. Its CI50 value is 0.6 µg/ml. It is relatively stable, as it retains its activity under extraction conditions with boiling water, while it can also be extracted with cold water (4°C for 24 hrs).

The most potent compound within the ethylacetate fraction was proved to be apocynin. This compound inhibited the production of ROS by zymosan-activated PMN. 1 µg/ml apocynin mediated 50% of inhibition (CI50). Other active compounds identified in this fraction were vanillic acid and picroside II. *In vivo* apocynin showed most interesting anti-arthritic properties (at daily oral doses of 13 µg/rat) using rats in a collagen II-induced arthritis model (1,9,10). In addition, apocynin, administered orally to Lewis rats in an allergic encephalomyelitis (EAE) model experiment, reduced the clinical symptoms significantly in a dose of 200 µg/rat daily (9).

Références

(1) LABADIE R.P., VAN DER NAT J.M., SIMONS J.M., KROES B.H., KOSASI S., VAN DEN BERG A.J.J., HART L.A., VAN DER SLUIS W.G., ABEYSEKERA A., BAMUNUARACHCHI A., DE SILVA K.T.D., (1989) *Planta Medica* 55: 339-348.
(2) RANADE S., SATHAYE B.V., (1985) *The Fundamental Principles of Ayurveda,* Willy Kremling, Kleinblittersdorf, West Germany.
(3) LABADIE R.P., (1986) *J. Ethnopharmacol.* 15: 221-230.
(4) KLERKX J.P.A.M., BEUKELMAN C.J., VAN DIJK H., WILLERS J.M.N., (1983) *J. Immunol. Methods* 63: 215-220.
(5) VAN DER NAT J.M., KLERKX J.P.A.M., VAN DIJK H., DE SILVA K.T.D., LABADIE R.P., (1987) *J. Ethnopharmacol* 19: 125-131.
(6) VAN DER NAT J.M., HART L.A.,VAN DER SLUIS W.G., VAN DIJK H., VAN DEN BERG A.J.J., DE SILVA K.T.D., LABADIE R.P., (1989) *J. Ethnopharmacol.* 27: 15-24.
(7) VAN DER NAT J.M., VAN DER SLUIS W.G., HART L.A., VAN DIJK H., DE SILVA K.T.D., LABADIE R.P., (1990) *Planta Medica,* in press.
(8) SIMONS J.M., HART LA., VAN DIJK H., FISCHER F.C., DE SILVA K.T.D., LABADIE R.P., (1989) *J. Ethnopharmacol.* 26: 169-182.
(9) SIMONS J.M., (1990) *Immunomodulation by Picrorhiza kurroa Basis for its ethnomedical use,* Thesis, University of Utrecht, October 1989.
(10) SIMONS J.M., HART L.A., IP VAI CHING T.R.A.M., VAN DIJK H., LABADIE R.P., (1990) *Free Radical Biology & Medicine* 8: 251-258.

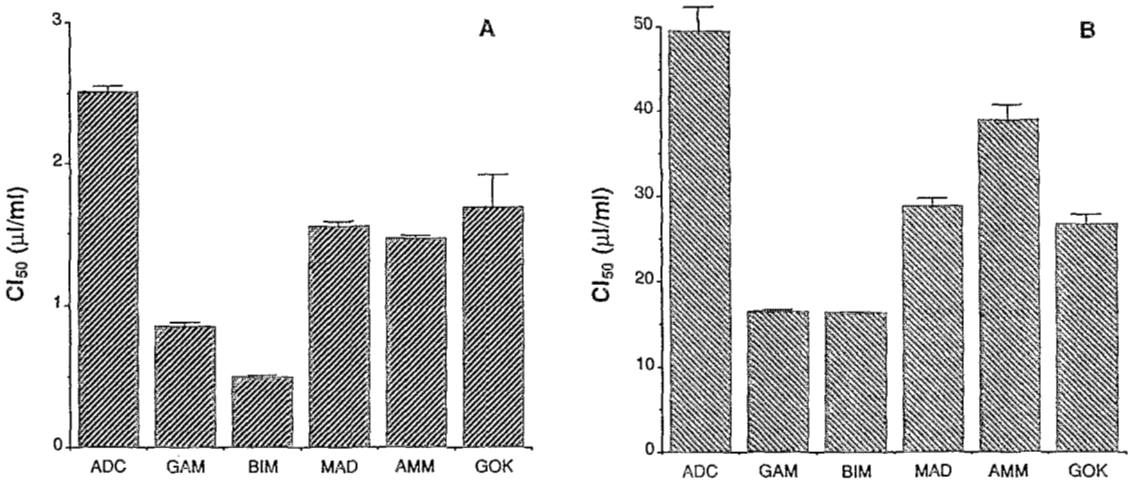


Fig. 1.
Inhibition of the classical (A) and the alternative (B) pathway of human complement by some *Nimba Arishtas* commercially available in Sri Lanka. Inhibitory activities are expressed in concentrations (µg/ml) which show 50%-inhibition (CI50).
ADC = Ayurvedic Drugs Corporation;
GAM = Gampaha Siddhayurveda Drugs Factory;
BIM = Bimal Chemical Industries;
MAD = Mahanuwara Drugs Company Ltd;
AMM = Ayurvedic Municipal Manufacturing Company; GOK = Gokula Factory.

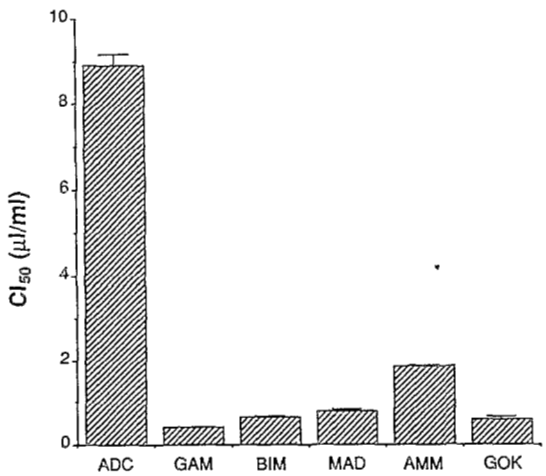


Fig. 2.
Inhibition of zymosan induced chemiluminescence of human polymorphonuclear leukocytes (PMN) by some *Nimba Arishtas* commercially available in Sri Lanka. Inhibitory activities are expressed in concentrations (µg/ml) which show 50%-inhibition (CI50) (See Fig. 1 for abbreviations).

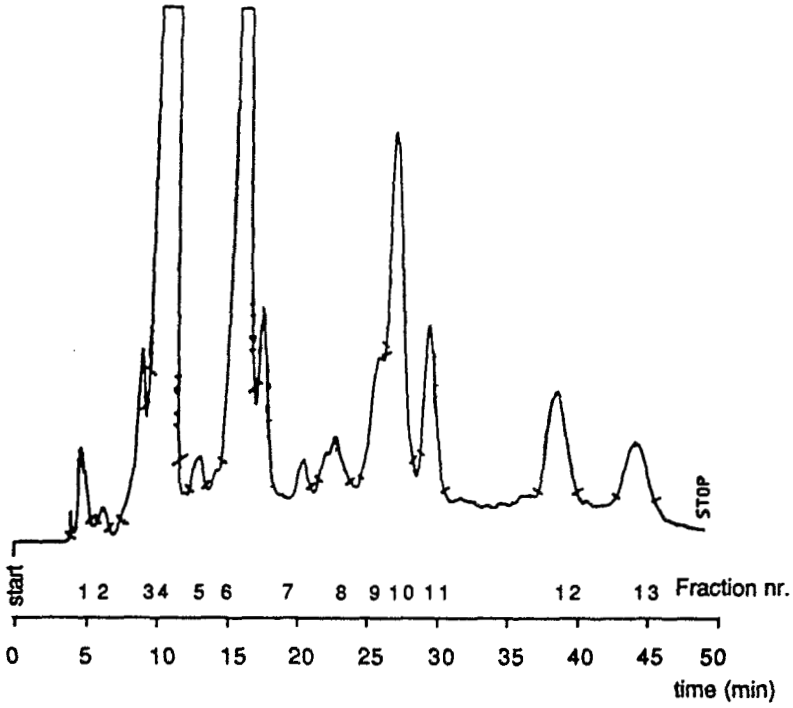


Fig. 3. HPLC of the diethylether fraction of *Azadirachta indica* bark

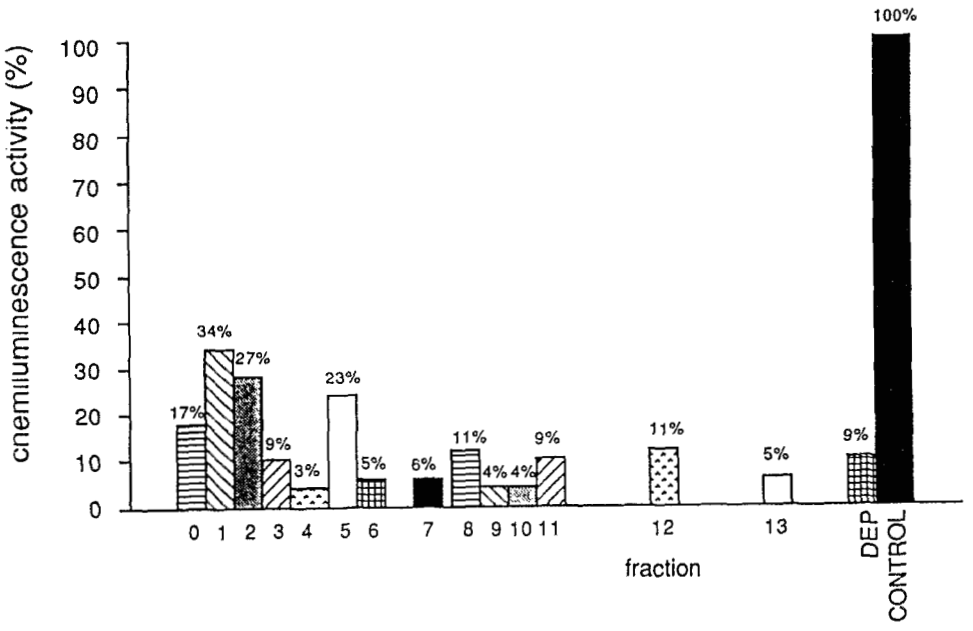


Fig. 4. Chemiluminescence of the fractions from Fig. 3.

EVALUATION OF MUTAGENIC EFFECT AND ANTIMUTAGENIC POTENTIALS OF PLANT EXTRACTS AND NATURAL SUBSTANCES.

DUMENIL. G.

Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Pharmacie, 27, bd. Jean Moulin, 13385 MARSEILLE, (France)

RESUME

La détermination de l'activité mutagène, à partir de tests à court terme comme le test d'Ames permet d'approcher le potentiel génotoxique de substances d'origine naturelle ou d'extraits végétaux. De plus, un certain nombre d'espèces végétales sont réputées d'inhiber l'activité mutagène de carcinogènes chimiques. Au cours de cette étude, treize saponines sont isolées et identifiées à partir de *Calendula officinalis, Calendula arvensis* et *Hedera helix*. Quatre saponines de *Calendula arvensis* et trois saponines d'*Hedera helix* possèdent une activité antimutagène dépendant de la dose à l'encontre du benzo-α-pyrène (1 µg) et de l'urine de fumeur (5 µl)

INTRODUCTION

A variety of compounds exist in nature which exert either mutagenic or antimutagenic activities. Flavonoids are ubiquitous in vegetables and are among the most common natural food mutagens (1). Paulini and Schimmer (2) have reported the mutagenic activities of rutacridone epoxide (a direct-acting mutagen) and rutacridone (a promutagen), two acridone alkaloids isolated from the roots of *Ruta graveolens* L.. Natural naphthoquinones with hydroxyl and/or methyl substituents were found mutagenic following metabolic activation in the Ames test (3).

Natural antimutagens have been found in plant extracts (4,5,6,7). Some plant components have been shown to decrease the mutagenicity of known mutagens. Ellagic acid, a plant phenol, has been found to reduce the mutagenic activity of benzo-α-pyrene (BaP) (8). Vitamins C and E decrease the formation of nitroso compounds (9). Catechin, a component of betel quid has been reported to reduce the mutagenic activity of tobacco and masheri extracts (10). Chlorophyll and chlorophyllin, the sodium and copper salt of chlorophyll, have been shown to reduce the mutagenic activities of known mutagens and complex mixtures (6,11,12). During a comparative study, chlorophyllin was found to be more effective than retinol, ß-carotene, Vitamins C and E to inhibit the mutagenic activities of dietary and environmental complex mixtures (13). Chlorophyllin could be antimutagenic by scavenging free radicals (14).

Smoking plays a prime role in the etiology of lung and bladder cancer. Among the mutagenic environmental complex mixtures, cigarette smoke condensate (CSC) and urine from smokers (SU) have been found to be mutagenic in the *Salmonella*/microsome assay (15,16). In the present study, mutagenic and antimutagenic activities of 13 saponins isolated from *Hedera helix* L. (Common ivy), *Calendula officinalis* L. (Garden marygold) and *Calendula arvensis* L. (Field marygold) have been investigated using a microsuspension technique of the *Salmonella*/microsome assay (Ames test). The antimutagenic activity was assayed against a known mutagen: BaP and one SU. In addition, antimutagenic activities were compared with the one of chlorophyllin (17).

MATERIALS AND METHODS

CHEMICALS

Chlorophyllin (sodium-copper salt) and BaP were purchased from Sigma (St Louis, Mo, USA). Aroclor 1254 was from Analabs (North Heaven, Co, USA).

URINE CONCENTRATE FROM ONE SMOKER (SU)

A 24 h urine sample from a healthy smoker (40 cigarettes /day) was collected. The extraction and concentration of urinary mutagens were carried out by the adsorption technique on the resin Amberlite XAD-2 as described by Yamasaki and Ames (16). Briefly, the urine sample was divided into 100 ml subsamples and filtered through Whatman paper n°2. The filtered urines were concentrated on glass Econo columns (Bio Rad Laboratories, Richmond, CA, USA) packed with XAD-2 resin (0.9 g/100 ml of urine). The columns were washed with 10 ml of ultra pure water and the mutagens were eluted with 10 ml of acetone. The organic eluate was concentrated to dryness under a stream of nitrogen and resuspended in 400 µl of dimethylsulfoxide (spectro grade). The final concentration was 250 fold. The concentrated urine samples were kept at -80 °C and all the assays were performed within two weeks.

PLANT MATERIALS

The 13 saponins were isolated from the dried leaves of *Hedera helix* L., the dried flowers of *Calendula officinalis* L. and the dried aerial parts of *Calendula arvensis* L. The powdered plant materials were extracted with 60% ethanol. All the extracts were concentrated under reduced pressure to eliminate ethanol and the aqueous solutions were lyophilized. The saponins were separated by liquid chromatography (LPC, Jobin Yvon Chromatospac 10, Paris, France) with a gradient water-methanol (methanol from 0 to 100%). The complete purification was achieved on silica columns using as a solvent a mixture of chloroform, methanol and water (60:40:10) for the three saponins of *Hedera helix*; (61:32:5) for the 10 saponins of *Calendula officinalis* and *Calendula arvensis*. Final identification of the saponins was performed by MS, FAB, ^{1}H and ^{13}C NMR and two-dimensional NMR studies as previously described (18,19). The complete structures of the 13 saponins are described in Table 1.

Mutagenicity and antimutagenicity assays

Tester strains

Tester strains of *Salmonella typhimurium* TA 97, TA 98, TA 100 and TA 102 were generous gifts from Professor B.N. Ames (Berkeley, CA, USA). The strains were stored at -80° C and regularly checked for their genetic markers (20).

Activation mixture (S9 mix)

Aroclor 1254 was administered i.p. to five male Sprague-Dawley rats (180-200 g body weight) at a dose of 500 mg/Kg. The animals were killed on the fifth day by cervical dislocation. Livers were collected under sterile conditions. The S9 fraction was prepared as previously described (20,21). The concentration of proteins in the S9 fraction was 21.0 mg/ml as determined by the technique of Lowry et al (22). The S9 mix was a mixture of 10% S9 and a solution of cofactors (NADPH generating system, 20).

Toxicity, mutagenicity and antimutagenicity assays

All samples were assayed for toxicity, mutagenicity and antimutagenicity by the Ames test (20). Preliminary screening was performed using the semi-quantitative technique: the Spot test as previously described (20) with the four tester strains + S9 mix. Following the screening, all the samples were assayed

for mutagenicity and antimutagenicity by the quantitative technique using a modified version of the liquid incubation method (23).

Briefly, *Salmonella* tester strain TA 98 was grown overnight in Oxoid Nutrient broth # 2 with gentle shaking (final cell concentration 0.5 - 1 x 10^9 cells/ml). After this incubation period, the following ingredients were added to 12x75 mm sterile polystyrene tubes on ice: 0.1 ml of S9 mix, various doses of the tested mutagens not exceeding 5µl, various doses of antimutagens or 0.1M phosphate buffer pH 7.4 not exceeding 5µl and 0.1 ml of the overnight culture. The mixture was incubated for 60 min at 37°C with rapid shaking. After the contact period, the tubes were placed on ice, taken out one at a time and 2 ml of molten top agar were added. The combined mixture was poured onto Vogel-Bonner salt minimal agar plates. The seeded plates were incubated for 48h at 37° C in the dark. Spontaneous (Rs) and induced (Ri) revertants per plate were determined for each dose. The slope of the dose-response curve was calculated by regression analysis. The mutagenic activity was defined as the slope of the dose-response curve. The percent inhibition (PI) in the antimutagenic study was calculated by the following formula :

$$PI = (1- (Ra-Rs/Rm-Rs)) \times 100$$

where Ra was the number of revertants per plate in presence of the antimutagen and Rm was the number of revertants per plate in the absence of the antimutagen (13).

The controls for each experiment included :
(i) 10 µl of DMSO ;
(ii) 10µl of the extraction control (for urine mutagenesis) ;
(iii) 1 µg of BaP + S9 mix and (iv) 0.2 µg of 2,4,7 TNFone.

RESULTS

Thirteen saponins isolated from three plants were tested for toxic, mutagenic and antimutagenic activities using the Ames test. A preliminary screening with the Spot test showed that the molecules were not toxic for the tester strains TA 97, TA 98, TA 100 and TA 102 with and without S9 mix (data not shown).

Mutagenic activity was determined using a modified version of the liquid incubation assay using tester strain TA 98 + S9 mix. Complete data are in Table 2. No mutagenic activity could be detected.

The antimutagenic activity was determined by the same technique with tester strain TA 98 + S9 mix. The mutagenic compounds were BaP and SU.

To validate the method, a first set of experiments was conducted using chlorophyllin as the standard antimutagen. The results are included in Table 3. Similar dose-response curves of inhibition were obtained with both mutagens. A dose of 100 µg of chlorophyllin per tube inhibited 67 and 79% of the mutagenic activity of BaP and SU respectively.

Table 4 and Table 5 show the complete data of the antimutagenic activity of the saponins against BaP (1 µg) and SU (5 µl). The products A, B, C, and D from *Calendula arvensis* and the products αH, βH and δH from *Hedera helix* exerted a significant inhibition of the mutagenic activity of BaP. The PI ranged from 12 to 49% for a dose of 200 µg of saponin per tube. The saponins of *Hedera helix* were the only ones to decrease the mutagenicity of SU, the PI ranged from 84 to 89% for a dose of 200 µg of saponin per tube.

DISCUSSION

In the present work, 13 saponins were assayed for antimutagenicity against BaP and SU using the Ames test. However, this type of study should also involve toxicity and mutagenicity. In the Ames test, toxic effects can be readily studied by the qualitative Spot test. Bactericidal or bacteriostatic activities could induce false positive antimutagenic effects. Mutagenic studies by the quantitative assay allow to check that no modification of the genetic markers of the tester strains may appear, especially changes in the number of final spontaneous revertants per plate.

Results of preliminary experiments on chlorophyllin are in agreement with previous reports (11,12). Ong et al. (13) have also shown that chlorophyllin inhibited the mutagenic activities of five complex mixtures: coal dust, diesel emission particles, airborn particles and fried beef and tobacco snuff extracts. This report showed that chlorophyllin could also be an antimutagen against SU. The mechanism by which chlorophyllin inhibits mutagenic activity is still unknown. However this molecule is an antioxidant and may play a role as a " radical scavenger" (14, 24).

Seven saponins were shown to inhibit the mutagenic activity of BaP and only three products inhibited the mutagenicity of SU. The genins of these saponins are either hederagenin or oleanolic acid. They differ by the carbohydrate residues. These sugars may give different water solubility properties to the saponins. We are currently investigating sodium salt derivatives of the antimutagenic saponins.

The antimutagenic mechanism of the saponins is still unknown. Saponins have several biological properties. Cancerostatic activity has been reported for some saponins (25). The heterocyclic sapogenin pfaffic acid *(Pfaffia panicula)* has been shown to inhibit the growth of cultivated tumor cells (melanoma B-16, HeLa S-3, Lewis lung carcinoma). A significant antimitotic activity has been already observed in the glycosides and their magnesium salts from *Hedera helix* (26). The modification of the cell membrane structure and the cell surface activity may be a possible mechanism. Haemolytic and cytotoxic activities of triterpenoid saponins have been recently reported (27). Increase of haemolytic property is accompanied by a decrease on surface activity and several saponins have been found to form complexes with sterols, steroids, proteins, polyphenols and phospholipids *in vitro* (28).

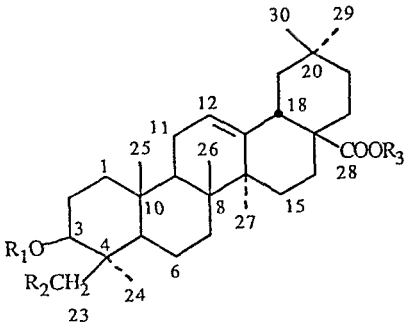
The present study showed that several saponins inhibited the mutagenic activity of BaP and SU. These products could be useful as effective anticarcinogens for the prevention of health hazards.

References

(1) RUEFF J., LAIRE A., BORBA H., CHAVECA T., GOMES M.I., HALPERN M., (1986) *Mutagenesis*, 1: 179-183.
(2) PAULINI H., SCHIMMER O., (1989) *Mutagenesis*, 4, 45-50.
(3) TIKKANEN L., MATSUSHIMA T., NATORI S., YOSHIHIRA K., (1983) *Mutat. Res.*, 124: 25-34.
(4) KADA T., MORITA K., INOUE T., (1978) *Mutat. Res.*, 53: 351-353.
(5) MORITA K., MASAKO H., KADA T., (1978) *Agr. Biol. Chem.*, 42: 1235-1238.
(6) LAI C. N., BUTLER M.A., MATNEY T.S., (1980) *Mutat. Res.*, 77: 245-250.
(7) BALA S., GROVER I.S., (1989) *Mutat. Res.*, 222, 141-148.
(8) WOOD A.W., SAYER J.M., NEWMARK H.L., YAGI H., MICHAUD D.P., JERINA O.M., CONNEY A H., (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 79: 5513-5517.
(9) RAMEL C., ALEKPEROV V. K., AMES B. N., KADA T., WATTENBERG L. W., (1986) *Mutat. Res.*, 168: 47-65.
(10) NAGABHUSHAN M., BHIDE S. V., (1988) *Mutagenesis, 3*, 293-296.
(11) TERWEL L., VAN DER HOEVEN J. C. M., (1985) *Mutat. Res.*, 152: 1-4.
(12) ONG T., WHONG W. Z., STEWART J., BROCKMAN H. E., (1986) *Mutat. Res.*, 173: 111-115.
(13) ONG, T., WHONG, W. Z., STEWART,J., BROCKMAN, H. E., (1989) *Mutat. Res.*, 222: 19-25.

(14) SATO M., IMAI K., KIMURA R., MURATA T., (1984) *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 716-722.
(15) SATO S.Y., SEIN B.Y., OHKA T., YAHAGI T., NAGAO M., MATSUSHIMA T., SUGIMARA T., (1977) *Cancer Lett.*, 3: 1-8.
(16) YAMASAKI E., AMES B. N., (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 3555-3558.
(17) ELIAS R., DE MEO M., VIDAL-OLLIVIER E., LAGET M., BALANSARD G., DUMENIL G., *(1990) Mutagenesis*, 5: 327-331.
(18) BABADJAMIAN A., ELIAS R., FAURE R., VIDAL-OLLIVIER E., BALANSARD G., (1988) *Spectroscopy Lett.*, 21: 565-573.
(19) CHEMLI R., BABADJAMIAN A., FAURE R., BOUKEF K., BALANSARD G., VIDAL E., (1987) *Phytochem.*, 26: 1785-1788.
(20) MARON D. M., AMES B. N., (1983) *Mutat. Res.*, 113: 173-215.
(21) AMES B. N., Mc CANN J., YAMASAKI E., (1975) *Mutat. Res.*, 31: 347-364.
(22) LOWRY O. H., ROSEBROUGH N. J., FARR A. L., RANDALL R. J., (1951) *J. Biol. Chem.*, 193: 265-275.
(23) DE MEO M. P., MIRIBEL V., BOTTA A., LAGET M., DUMENIL G., (1988) *Mutagenesis*, 3: 277-283.
(24) SATO M., OGUCHI N., MURATA T., (1977) *Yakugaku gasshi*, 97: 268-273.
(25) HILLER K., (1987) in HOSTETTMANN, K. and LEA, P.J. (eds), *Annual Proceedings of the Phytochemical Society of Europe, Biologically Active Natural Products*, Clarendon Press, Oxford, pp. 167-184.
(26) AGARWAL S. K., RASTOGI R. P., (1974) *Phytochem.*, 13: 2623-2645.
(27) MAHATO S. B., SARKAR K., PODODAR G., (1988) *Phytochem.*, 27: 3037-3067.
(28) DEFAGO G., (1977) *Ber. Schweiz. Bot. Ges.*, 87: 79-132.

Table 1. Structures of the saponins isolated from *Calendula officinalis* L., *Calendula arvensis* L. and *Hedera helix* L.



R1=R2=R3=H oleanolic acid
R1=R2=H; R3=OH hederagenin

Plant	saponin name	R1	R2	R3
Calendula arvensis	A	Gal (1-->3)-Glu-	Glu-	H
	B	Gal (1-->3)-Glu-	H	H
	C	Glu (1-->2) ------- --|---- Glu- Gal (1-->3) -------	Glu-	H
	D	Glu (1-->2) ------- |------ Glu- Gal (1-->3) -------	H	H
Calendula officinalis	S1	Glu (1-->2) ------- |------ Glur- Gal (1-->3) -------	Glu-	H
	S2	Glu (1-->2) ------- |------- Glur- Gal (1-->3) -------	H	H
	S3	Gal (1-->3) -- Glur-	Glu-	H
	S4	Gal (1-->3) -- Glur-	H	H
	S5	Glur-	Glu-	H
	S6	Glur-	H	H
Hedera helix	αH	Rham(1-->2) -- Ara-	H	H
	ßH	Rham(1-->2) -- Ara-	H	H
	εH	Ara-	H	OH

Glu= glucose; Gal= galactose; Glur= glucuronic acid; Rham= Rhamnose; Ara= arabinose.

Table 2. Mutagenic activity of the 13 saponins in the Ames test

Saponin revertants/plate (Salmonella typhimurium TA 98 ± S9 mix)

	Oa	80b		120b		160b		200b		
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
A	24 ± 4	44 ± 5	28 ± 1	43 ± 3	29 ± 3	41 ± 4	21 ± 2	39 ± 2	22 ± 4	48 ± 1
B	24 ± 4	44 ± 5	27 ± 1	39 ± 1	17 ± 2	44 ± 4	21 ± 1	46 ± 4	20 ± 1	43 ± 1
C	24 ± 4	44 ± 5	33 ± 2	52 ± 4	46 ± 1	62 ± 1	28 ± 1	45 ± 3	37 ± 2	53 ± 1
D	24 ± 4	44 ± 5	28 ± 1	54 ± 3	34 ± 8	42 ± 6	36 ± 1	46 ± 3	26 ± 7	54 ± 7
S1	31 ± 3	46 ± 3	32 ± 5	40 ± 1	27 ± 3	36 ± 5	35 ± 4	49 ± 6	28 ± 1	41 ± 3
S2	31 ± 3	46 ± 3	24 ± 1	39 ± 4	28 ± 4	39 ± 4	29 ± 4	36 ± 1	23 ± 1	36 ± 4
S3	31 ± 3	46 ± 3	23 ± 2	43 ± 6	18 ± 4	46 ± 5	23 ± 5	52 ± 3	22 ± 1	42 ± 4
S4	31 ± 3	46 ± 3	25 ± 3	38 ± 7	30 ± 3	39 ± 2	22 ± 1	37 ± 3	35 ± 4	50 ± 1
S5	24 ± 1	32 ± 2	25 ± 3	37 ± 8	25 ± 4	39 ± 6	26 ± 3	40 ± 7	23 ± 5	33 ± 1
S6	24 ± 1	32 ± 2	25 ± 2	37 ± 1	22 ± 4	37 ± 5	29 ± 3	43 ± 5	37 ± 1	41 ± 6
αH	38 ± 1	46 ± 3	36 ± 3	39 ± 3	41 ± 5	48 ± 7	25 ± 6	42 ± 1	33 ± 2	42 ± 1
βH	38 ± 1	46 ± 3	42 ± 4	44 ± 6	35 ± 7	34 ± 5	38 ± 3	42 ± 1	27 ± 1	38 ± 4
δH	38 ± 1	46 ± 3	36 ± 2	50 ± 5	32 ± 3	38 ± 2	39 ± 5	59 ± 11	45 ± 6	61 ± 9

a 10 µl of DMSO
b concentration in µg/tube
The assays were conducted by a modified version of the liquid incubation assay. The results are the mean of triplicate plates ± SD for two consecutive experiments.

Positive controls were 2,4,7 TNFone (0.2 µg) without S9 mix and BaP (1 µg) with S9 mix. The averages were 6748±768 for TNFone and 929±181 for BaP.

Table 3. Antimutagenic activity of chlorophyllin against benzo(α)pyrene (BaP) and a mutagenic urine concentrate from one smoker (SU).

PRODUCT	DOSE	CHLOROPHYLLIN	REVERTANTS/PLATE (TA 98 + S9 mix)	PERCENT INHIBITION
DMSO	10 µl	0 µg	42 ± 6	
EXTRACTION CONTROL	10 µl	0 µg	41 ± 2	
DMSO	10 µl	100 µg	43 ± 3	0
EXTRACTION CONTROL	10 µl	100 µg	42 ± 3	0
BaP	1 µg	0 µg	1024 ± 9	
SU	2 µl	0 µg	126 ± 6	
	3 µl	0 µg	139 ± 7	
	4 µl	0 µg	163 ± 9	
	5 µl	0 µg	211 ± 19	
SU	5 µl	40 µg	170 ± 20	24
	5 µl	60 µg	125 ± 10	51
	5 µl	80 µg	86 ± 5	74
	5 µl	100 µg	77 ± 13	79
BaP	1 µg	40 µg	624 ± 54	41
	1 µg	60 µg	517 ± 70	52
	1 µg	80 µg	417 ± 14	62
	1 µg	100 µg	365 ± 17	67

Results are the means of triplicate plates ± SD for two consecutive experiments.
The viable cell count was 3.5×10^8 cells/tube.
Percentage inhibition was calculated as indicated in the Materials and Methods section.

Table 4. Antimutagenic activity of the 13 saponins against benzo(α)pyrene.

Saponin	revertants/plate (TA 98 + S9 mix) BaP (1 µg)					C 1[a]	C 2[b]
	0	80	120	160	200		
A	626 ± 5	*582 ±17 (8)*	*558 ±32 (12)*	*510 ± 9 (20)*	*443 ± 25 (31)*	42 ±1	9099
B	626 ± 5	625 ±35	*559 ±17 (12)*	*510 ± 45 (20)*	*492 ± 16 (23)*	42 ±1	9099
C	626 ± 5	635 ±25	*559 ± 0 (12)*	*549 ± 6 (13)*	*538 ± 8 (15)*	42 ±1	9099
D	1025 ± 6	1034 ±20	1011 ±73	*922 ± 41 (10)*	*810 ± 69 (22)*	37 ±2	9592
S1	562 ± 20	544 ±73	534 ±30	536 ± 34	572 ± 12	36 ±9	8956
S2	597 ± 10	638 ± 2	582 ± 5	621 ± 11	641 ± 17	25 ±3	8505
S3	597 ± 10	684±60	474 ±28	517 ± 9	540 ± 13	25 ±3	8505
S4	597 ± 10	635±17	609 ± 8	587 ± 1	522 ± 54	25 ±3	8505
S5	586 ± 3	613± 9	523 ±13	538 ± 11	466 ± 28	24 ±3	8408
S6	586 ± 3	544±27	519 ± 5	521 ± 19	557 ± 27	24 ±3	8408
αH	1025 ± 6	*983±2 (4)*	*838 ±24 (19)*	*737 ± 9 (29)*	*602 ± 66 (43)*	37 ±2	9592
ßH	1025 ± 6	*937±22 (9)*	*830 ±25 (20)*	*754 ± 33 (27)*	*537 ± 11 (49)*	37 ±2	9592
δH	1025 ± 6	*942±27 (8)*	*929 ±55 (10)*	*813 ± 3 (22)*	*753 ± 8 (28)*	37 ±2	9592

a 10 µl of DMSO
b 0.2 µg of 2,4,7 TNFone without metabolic activation

Results are the means of triplicate plates ± SD for two consecutive experiments. Numbers in italics indicate significant inhibitory responses with the percent of inhibition in parentheses.

Table 5. Antimutagenic activity of the 13 saponins against a mutagenic urine concentrate from smoker (SU).

Saponin	revertants/plate (TA 98 + S9 mix) BaP (1 µg)					C 1[a]	C2[b]
0	80	120	160	200			
A	146 ± 9	131 ±6	127 ± 2	124 ±5	123 ±7	42 ±6	933
B	154 ± 5	142 ±4	137 ± 9	134 ±3	133 ±4	45 ±3	1041
C	146 ± 9	141 ±6	143 ± 3	137 ±4	136 ±3	42 ±6	933
D	146 ± 9	150 ±6	144 ± 2	140 ±6	137 ±3	42 ±6	933
S1	146 ± 9	145 ±1	137 ± 6	135 ±2	135 ±7	42 ±6	933
S2	149 ±11	146 ±3	140 ±10	139 ±6	137 ±3	50 ±2	1137
S3	149 ±11	143 ±1	146 ± 6	140 ±4	142 ±3	50 ±2	1137
S4	149 ±11	152 ±1	135 ± 7	132 ±1	145 ±2	50 ±2	1137
S5	149 ±11	143 ±4	133 ± 1	129 ±9	121 ±4	50 ±2	1137
S6	149 ±11	145 ±3	135 ± 3	142 ±2	140 ±1	50 ±2	1137
aH	*154 ± 5*	*93 ±1 (56)*	*75 ±4(72)*	*65 ±1 (82)*	*60 ±6 (86)*	45 ±3	1041
bH	*154 ± 5*	*88 ±3 (61)*	*72 ± 5(75)*	*60 ±7 (86)*	*57 ±6 (89)*	45 ±3	1041
dH	*154 ± 5*	*98 ±9 (51)*	*91 ± 3(58)*	*71 ±7 (76)*	*62 ±1 (84)*	45 ±3	1041

a 10 µl of the extraction control.
b 0.2 µg of 2,4,7 TNFone without metabolic activation

Results are the means of duplicate plates ± SD for two consecutive experiments. Numbers in italics indicate significant inhibitory responses with the percent of inhibition in parentheses.

MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE NEUROTROPHIQUE DU N-HEXACOSANOL D' *HYGROPHILA ERECTA*.

BORG J.[1], LUU B.[2]

1. MEDAFOR, 19, rue de Saint-Junien, 67300 SCHILTIGHEIM (France)
2. URA 31 CNRS, Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, 6, rue Blaise Pascal, 67085 STRASBOURG CEDEX (France)

INTRODUCTION

Des substances biologiquement actives ont été extraites d'une plante tropicale, *Hygrophila erecta* Hochr., utilisée en médecine traditionnelle au Vietnam et en Chine. L'activité biologique a été mise en évidence *in vitro*, sur des neurones en culture, provenant de cerveaux de rats. Les extraits organiques ont un effet neurotrophique: ils favorisent la différenciation des neurones, l'apparition de prolongements neuronaux et entraînent une augmentation de l'activité spécifique d'enzymes spécifiques (1). La molécule active a pu être identifiée par spectrométrie de masse: il s'agit d'un alcool gras à longue chaîne, le n-hexacosanol.

L'activité neurotrophique a été confirmée *in vivo*: la lésion expérimentale d'une voie nerveuse du cerveau de rat entraîne habituellement une dégénérescence cellulaire similaire à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Chez les animaux traités avec le n-hexacosanol par administration intra-péritonéale, on observe une survie plus importante de ces neurones après la lésion, en particulier pour les neurones cholinergiques.

L'utilisation pharmacologique de cette molécule pourrait être envisagée, avec pour objectif le traitement des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer. D'autres substances actives sont certainement présentes dans des plantes utilisées en médecine traditionnelle qui pourraient être identifiées grâce à des méthodes de screening modernes.

De nombreux laboratoires tentent d'isoler des facteurs neurotrophiques ou des facteurs de croissance pour le tissu nerveux. Des composés tels que le NGF (Nerve Growth Factor) sont actifs sur le système nerveux périphérique mais on n'a décrit que quelques molécules qui soient actives pour le système nerveux central (2). Or ces molécules pourraient se révéler très utiles sur le plan pharmacologique, en particulier pour le traitement des maladies neurodégénératives, des conséquences d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme cérébral.

Nous avons émis l'hypothèse que des plantes utilisées en médecine traditionnelle pour favoriser la cicatrisation des plaies pourraient contenir des facteurs neurotrophiques. Généralement les facteurs neurotrophiques sont isolés à partir d'extraits de cerveau ou de milieux conditionnés. Au contraire nous avons recherché de telles molécules dans des plantes utilisées en médecine traditionnelle pour favoriser la cicatrisation des plaies.

Notre étude a porté sur une dizaine de plantes provenant d'Asie, de Madagascar, d'Amérique Centrale. Un facteur neurotrophique a été isolé à partir d'une plante tropicale, *Hygrophila erecta* Hochr. (Acanthaceae): *Da Cing Ye* en chinois, dont l'usage est connu au Vietnam, en Inde et en Chine du Sud (3).

L'activité biologique des extraits de plante a été mesurée grâce à un système de culture de cellules nerveuses *in vitro*, puis confirmée sur l'animal à l'aide d'un modèle de dégénérescence neuronale expérimentale.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

RESULTATS ET DISCUSSION

LE SCREENING *IN VITRO*

Le système d'évaluation biologique est constitué par des cultures neuronales provenant d'hémisphères cérébraux d'embryons de rats de 13 jours. On les cultive dans des boîtes de Petri de 35 mm avec un milieu de culture chimiquement défini pendant 4 jours. Des neurones cérébraux en culture permettent de mettre en évidence l'activité neurotrophique. On observe que certains extraits de la plante favorisent la croissance de prolongements à partir de ces neurones (1).

Des extraits aqueux ou organiques sont préparés à partir des plantes sélectionnées (parties aériennes, feuilles, tiges, racines). Le matériel sec est extrait dans du méthanol, puis séparé par distribution dans l'hexane et le méthanol. L'extrait biologiquement actif est ensuite chromatographié sur des colonnes de gel de silice et analysé sur des plaques CCM. Le produit actif a été identifié par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Il s'agit d'un alcool gras à longue chaîne, le n-hexacosanol, comportant 26 atomes de carbone.

L'addition de l'extrait provenant d'*Hygrophila erecta* (190 ng/ml) entraîne une différenciation morphologique des neurones. On observe l'apparition de longs neurites qui forment un réseau dense, qui permet des contacts inter-neuronaux. La longueur des fibres est 4 à 6 fois supérieure au contrôle et le nombre de collatérales est 7 à 11 fois plus important, selon le type cellulaire considéré. On note également une augmentation de l'activité spécifique des enzymes neuronaux, tels que la glutaminase et l'énolase neuro-spécifique.

LES ESSAIS SUR L'ANIMAL

La confirmation de l'action neurotrophique *in vivo* nécessite la mise au point d'un modèle de neurodégénérescence expérimentale. Si l'on sectionne la voie nerveuse qui dans le cerveau relie le septum à l'hippocampe (*fimbria fornix*), les neurones du septum médian et de la bande diagonale de Broca dégénèrent.

Une majorité de ces neurones sont cholinergiques et fournissent 90 % de l'innervation cholinergique de l'hippocampe. Si l'on sectionne les axones de ces neurones, on observe une mort neuronale importante, similaire à celle observée au cours de la maladie d'Alzheimer. Ce modèle de dégénérescence neuronale est utilisé pour mettre en évidence l'activité neurotrophique.

Le n-hexacosanol favorise la survie des neurones du septum cérébral qui chez le témoin ont dégénéré à la suite de l'axotomie (4). Les animaux lésés sont injectés par voie intra-péritonéale une fois par jour pendant 2 semaines avec une solution de n-hexacosanol (1 mg/kg/jour). Puis on sacrifie les animaux, le cerveau est prélevé et sectionné en coupes transversales. La coloration à l'AChE permet d'identifier les neurones cholinergiques présents. On note que 51% des neurones ont dégénéré chez les témoins, alors que pour les animaux traités 64 % survivent dans le septum médian et 83 % survivent dans la bande diagonale de Broca. La coloration de Nissl (qui met en évidence tous les neurones) montre la même perte neuronale. Ce résultat montre que le n-hexacosanol est capable de favoriser la survie des neurones centraux à la suite d'une lésion et qu'il est susceptible d'être utile dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Références

(1) BORG J., TOAZARA J., HIETTER H., HENRY M., SCHMITT G. et LUU B., (1987) *FEBS Lett.*, 213: 406-410.
(2) BARDE Y.A., (1989) *Neuron* 2,1525-1534.
(3) PELETOT A., (1953) in: *Les Plantes Médicinales du Cambodge, du Laos et du Vietnam* (CNRST, eds) 2: 233-234
(4) BORG J., KESSLAK P.J. et COTMAN C.W., (1990) *Brain Research* (sous presse).

ETUDE DE L'EFFET SEDATIF ET ANXIOLYTIQUE *D'ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.: PLANTE UTILISEE TRADITIONNELLEMENT EN AMERIQUE CENTRALE.

ROLLAND A.[2], LANHERS M.C.[2], YOUNOS C.[1], FLEURENTIN J.[2], MISSLIN R.[4], MORTIER F.[3], PELT J.M.[1,2]

1. Centre des Sciences, de l'Environnement, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Institut Européen d'Ecologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
3. Faculté de Pharmacie, 7, rue Albert Lebrun, 54000 NANCY (France)
4. Laboratoire de Psychophysiologie, Université Louis Pasteur, 67000 STRASBOURG (France)

INTRODUCTION

Eschscholzia californica Cham. est une espèce appartenant à la famille des Papaveracées typique des régions désertiques de Californie. Les parties aériennes sont utilisées traditionnellement par les autochtones californiens comme sédatif et calmant des maux de dents et de ventre. L'industrie pharmaceutique l'emploie déjà depuis plusieurs années, sous la forme de teinture mère et de nébulisat comme neuro-sédatif pour améliorer les troubles du sommeil. La composition chimique a été précédemment décrite (1). La finalité de ce travail a consisté à rechercher l'influence d'un extrait hydroalcoolique d'*Eschscholzia californica* sur le comportement de souris naïves dans différents tests comportementaux et sur le temps du sommeil des souris après administration de deux barbituriques à métabolisme différent.

PROTOCOLE OPERATOIRE

1. ANIMAUX ET CONDITIONS D'ELEVAGE

Les animaux utilisés sont des souris mâles hétérozygotes de la lignée Swiss provenant de l'élevage du laboratoire Janvier (Le Genest, France) d'un âge moyen au moment du test de 8 à 9 semaines. Les conditions expérimentales sont déjà décrites(1).

2. L'EXTRAIT DE PLANTE

Pour ces expériences nous avons utilisé un lixiviat hydroalcoolique (60°) permettant la réalisation d'un extrait fluide renfermant le maximum de constituants. L'extrait ainsi obtenu est nébulisé pour permettre sa conservation. L'injection des échantillons d'*Eschscholzia californica* s'effectue 30 minutes avant le test par voie intra-péritonéale. Toutes les doses de plantes sont exprimées en mg de plante sèche.

3. LES TESTS PHARMACOLOGIQUES

L'ensemble des tests pharmacologiques et des statistiques utilisés ont été décrits par A. ROLLAND et Coll. (2) : le test de l'escalier (3), le test du milieu nouveau (4,5), le test de l'enceinte claire obscure (6,7), le test au pentobarbital (8).

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

RESULTATS

L'effet sédatif d'*Eschscholzia californica* a été mis en évidence par une diminution des activités comportementales aussi bien dans le test non contraignant (test d'exploration du milieu nouveau) que dans le test contraignant (test de l'escalier) (Fig 1). Nous avons alors remarqué que si l'animal est placé de force par l'expérimentateur dans une enceinte inconnue, la diminution de l'activité locomotrice apparaît avec les fortes doses, c'est-à-dire 150mg/kg et plus (test de l'escalier quel que soit le paramètre enregistré, redressements ou marches montées) (Fig 1), tandis que, lorsque l'animal est libre d'explorer ou non un milieu nouveau (test d'exploration d'un milieu nouveau), l'action sédative sur la locomotion apparaîssait déjà dès la dose de 50mg/kg, (Fig. 2). On a pu confirmer cet effet sédatif d'*Eschscholzia californica* par la mise en évidence, à partir de la dose de 100 mg/kg et de manière dose-dépendante jusqu'à 800mg/kg d'une augmentation du temps de sommeil induit par le pentobarbital sodique (Fig. 3). La mise en évidence également d'une potentialisation par *Eschscholzia californica* du sommeil induit par un autre barbiturique à voie métabolique différente de celle du pentobarbital, à savoir le barbital (200 mg/kg) (Fig. 4), indique que le site d'action est central.

L'effet anxiolytique a été mis en évidence dans le test de l'escalier et dans le test de l'enceinte claire obscure; à faible dose (25mg/kg), *Eschscholzia californica* augmente le nombre des redressements et le nombre des marches montées dans le test de l'escalier (Fig. 5), ainsi que le temps de séjour passé dans l'enceinte claire dans le test de l'enceinte claire/obscure (Fig. 6). Ces résultats peuvent être analysés comme un effet désinhibiteur du comportement des animaux placés de force dans les différentes enceintes. Les mêmes résultats obtenus de manière comparable avec de faibles doses de benzodiazépines peuvent être interprétés comme un effet anxiolytique.

Références

(1) ROLLAND A., FLEURENTIN J., MORTIER F., PELT J.M., (1987) *Composition chimique de Eschscholzia californica Cham. (Papaveraceae), Phytotherapy*, 22: 18-23.

(2) ROLLAND A., FLEURENTIN J., LANHERS M.C., YOUNOS C., MISSLIN R., MORTIER F., PELT J.M., (1990) *Behavioral effects of an American traditional plant, Eschscholzia californica Cham. (Papaveraceae): Sedative and Anxiolytic properties, Planta Medica*, in press.

(3) MOLINENGO R., RICCI - CANALEROS S., (1970) *The staircase maze and simple staircase in the analysis of the psychopharmacological action of CNS depressant, Pharmacology*, 4: 169-178.

(4) HUGHES R.N., (1965) *Food deprivation and locomotor exploration in the white rat, Ani. Behav*, 13: 30-32.

(5) MISSLIN R., ROPARTZ P.H., (1981) *Effects of methamphetamine on novelty-seeking behaviour by mice, Psychopharmacology*, 75: 39-43.

(6) CRAWLEY J.N., GOODWIN F.K., (1980) *Preliminary report of a simple animal behaviour model for the anxiolytic effects of benzodiazepines, Pharmacol. Biochem. Behav.*, 13: 167-170.

(7) BELZUNG C., MISSLIN R., VOGEL E., DODD F.H., CHAPOUTIER G., (1987) *Anxiogenic effects of methyl β–carboline - 3 - carboxylate in a light/dark choice situation, Pharmacol. Biochem. Behav.*, 28: 29-33.

(8) THIEBOT M.H., SOUBRIE P., SIMON P., BOISSIER J.R., (1973) *Dissociation de deux composantes du comportement chez le rat, sous l'effet de psychotrope ; application à l'étude des anxiolytiques, Psychopharmacologia*, 31: 77-90.

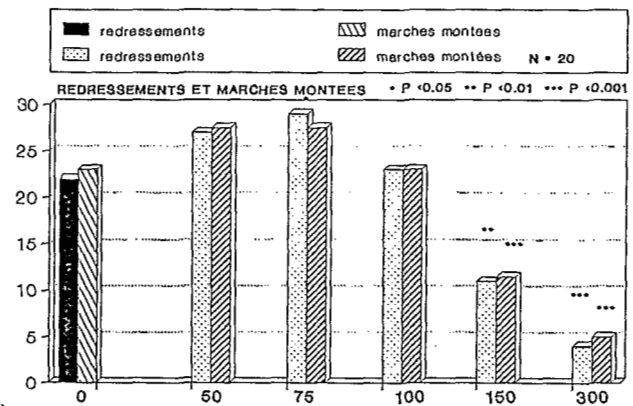


Fig.1 EFFETS DOSE D'E. CALIFORNICA SUR LE COMPORTEMENT DE LA SOURIS DANS LE TEST DE L'ESCALIER

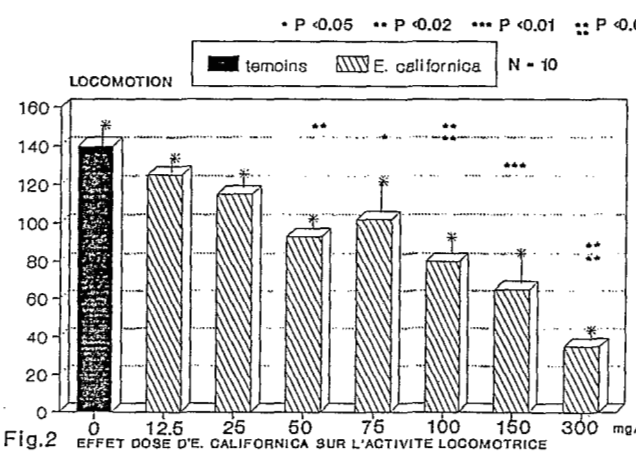


Fig.2 EFFET DOSE D'E. CALIFORNICA SUR L'ACTIVITE LOCOMOTRICE DE LA SOURIS DANS LE TEST DE LA PREFERENCE NEOTIQUE

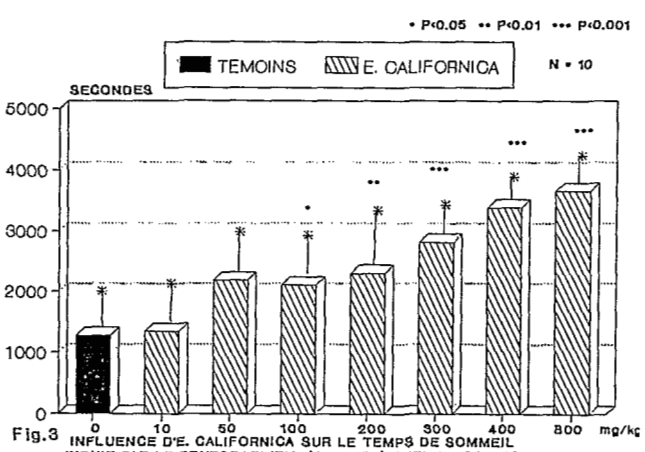


Fig.3 INFLUENCE D'E. CALIFORNICA SUR LE TEMPS DE SOMMEIL INDUIT PAR LE PENTOBARBITAL (40 mg/kg) CHEZ LA SOURIS

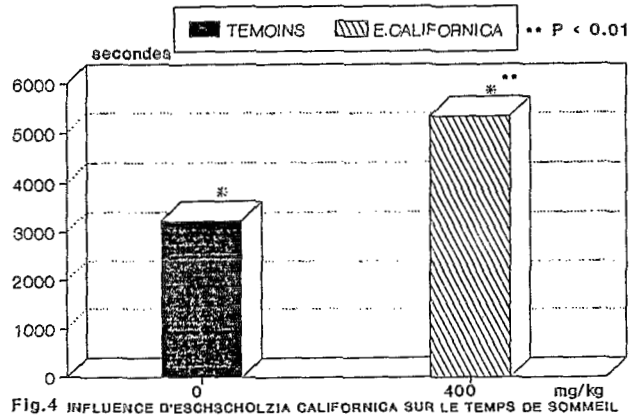


Fig.4 INFLUENCE D'ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA SUR LE TEMPS DE SOMMEIL INDUIT PAR LE BARBITAL SODIQUE (200mg/kg) CHEZ LA SOURIS

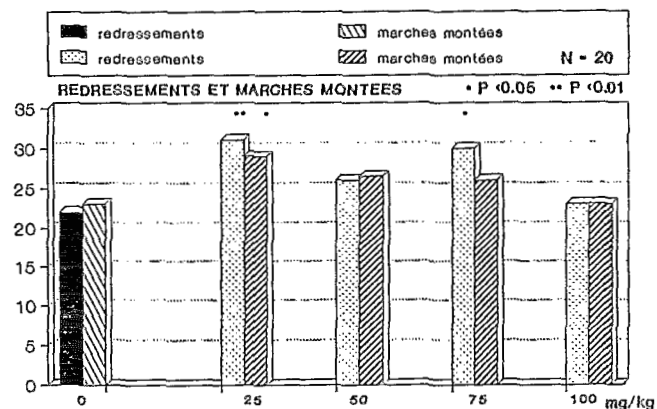


Fig.5 EFFET ANXIOLYTIQUE D'E. CALIFORNICA DANS LA TEST DE L'ESCALIER CHEZ LA SOURIS

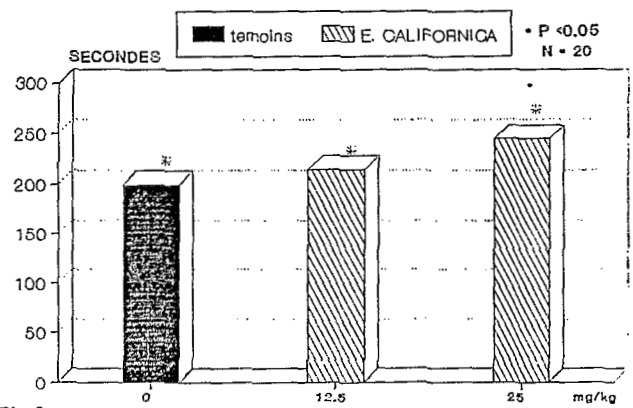


Fig.6 INFLUENCE D'E. CALIFORNICA SUR LE TEMPS PASSE PAR LES ANIMAUX DANS LA CHAMBRE CLAIRE

ACTIVITE ANALGESIQUE D'*EUPHORBIA PILULIFERA* L.

LANHERS M.C.[1.2.4], SOULIMANI R.[1.2.4], FLEURENTIN J.[1.2.4], DORFMAN P.[3]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Institut Européen d'Ecologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
3. Laboratoires DOLISOS, 71, rue Beaubourg, 75003 PARIS (France)
4. Société Française d'Ethnopharmacologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

INTRODUCTION

Euphorbia pilulifera L. (syn. *Euphorbia hirta* L.) est une plante herbacée pantropicale, largement prescrite en médecine traditionnelle dans des affections très diverses, notamment l'amibiase intestinale et l'asthme (1). Après avoir mis en évidence l'existence de propriétés anti-pyrétiques, anti-inflammatoires et sédatives et avoir exploré les effets psychotropes d'*E. pilulifera* (1, 2), l'activité analgésique a été étudiée au moyen de modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro*. Des études de toxicologie et de mutagénèse ont, par ailleurs, permis de montrer la faible toxicité et l'absence de pouvoir génotoxique de cette euphorbiaceae.

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

In vivo, la recherche d'effets analgésiques a été réalisée chez la souris, vis-à-vis d'un stimulus chimique (injection ip d'acide acétique à 1,2 %; test du writhing (3)) et vis-à-vis de la chaleur (test de la plaque chauffante (4)); dans cette seconde procédure expérimentale, l'influence de la naloxone (1 mg/kg ip), vis-à-vis des effets analgésiques d'*E. pilulifera*, a également été étudiée. Les produits testés (extrait aqueux et produits de référence) sont administrés par voie ip, 30 minutes avant le test; la naloxone est injectée (sc) 15 minutes avant les produits testés. *In vitro*, la recherche d'une action d'*E. pilulifera* au niveau des récepteurs aux opiacés a été réalisée sur le modèle de l'iléon isolé de cobaye; le principe consiste à provoquer la contraction de l'organe isolé par stimulation électrique, un dérivé opiacé pouvant inhiber cet effet; les produits testés sont ajoutés dans la cuve à organe, 2 minutes avant la stimulation électrique. L'influence de la naloxone (0,04 mg ajoutés 1 minute avant ou après le produit testé) a également été étudiée.

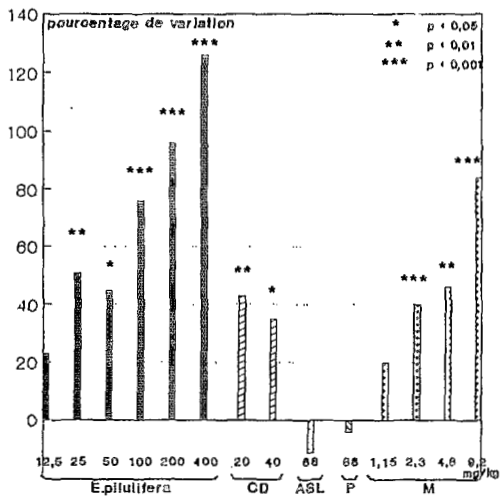
RESULTATS

In vivo, *E. pilulifera* exerce un effet protecteur vis-a-vis de la douleur chimique (test du writhing) (Fig. 1)et de la chaleur (test de la plaque chauffante) (Fig. 2), dès les doses respectives de 20 et 25 mg de plante sèche/kg. Les effets analgésiques obtenus avec 50 mg de plante sèche/kg peuvent être comparés aux effets périphériques de l'acétylsalicylate de lysine (ASL) ou du paracétamol (P) testés à 68 mg/kg, ainsi qu'aux effets centraux du sulfate de morphine (M) testé à 4,6 mg/kg. De plus, les effets analgésiques centraux d'*E. pilulifera* sont antagonisés par la naloxone, tout comme ceux du sulfate de morphine (Fig. 3).

In vitro, *E. pilulifera* supprime totalement les contractions de l'iléon isolé de cobaye, induites par stimulation électrique, dès la concentration de 0,5 mg de plante sèche/cuve (Fig. 4); une telle inhibition est également obtenue avec le sulfate de morphine testé à 0,01 mg/cuve. La naloxone antagonise ces effets inhibiteurs, lorqu'elle est ajoutée avant ou après l'extrait végétal ou le sulfate de morphine (Fig. 5).

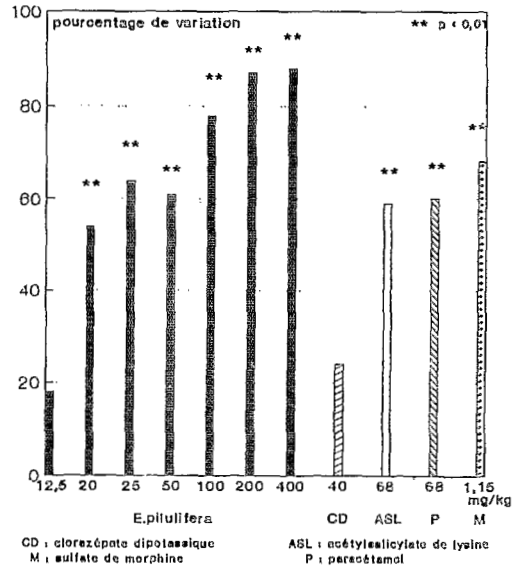
CONCLUSIONS

Cette activité analgésique centrale de type morphinomimétique pour *E. pilulifera* ouvre un domaine thérapeutique important, d'autant plus qu'aucun phénomène de tolérance ou de dépendance n'a pu être retrouvé chez l'animal après traitement chronique de 30 jours. D'autres études pharmacologiques et cliniques seront nécessaires pour préciser son mode d'action.



Effet comparé d'E. pilulifera et de différents produits de référence sur le test de la plaque chauffante

Fig.1



Effet comparé d'E. pilulifera et de différents produits de référence sur le test du writhing

Fig.2

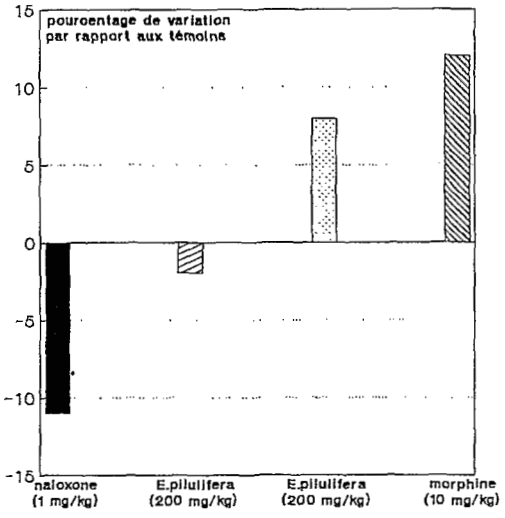
Références

(1) LANHERS M.C., (1988) *Contribution à l'étude ethnopharmacologique et étude pharmacologique d'Euphorbia hirta L. Propriétés psychotropes, analgésiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires*, p. 629, Thèse de l'Université de Metz, Centre des Sciences de l'Environnement.

(2) LANHERS M.C., FLEURENTIN J., CABALION P., ROLLAND A., DORFMAN P., MISSLIN R., PELT J.M., (1990) *J. Ethnopharmacol.* 29: 189-198.

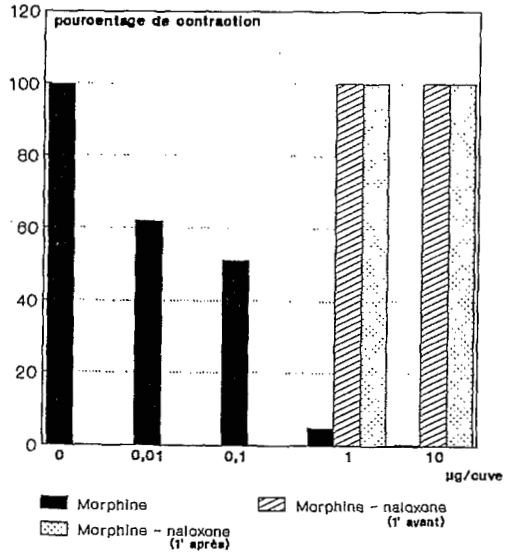
(3) SIEGMUND J., (1957) J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 119: 453.

(4) BOISSIER J.R., DUMONT C., MALEN C., (1956) *Anesthésie et Analgésie* 13: 569-574.



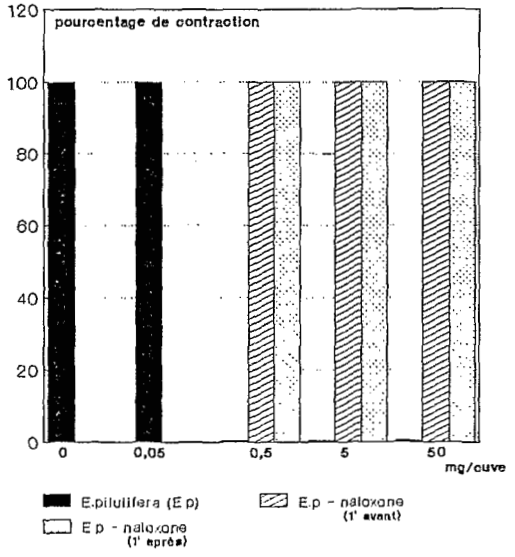
Influence d'un prétraitement par la naloxone (1 mg/kg) sur l'effet antalgique d'E. pilulifera et du sulfate de morphine (test de la plaque chauffante)

Fig.3



Effet de la morphine sur la contraction de l'iléon isolé de cobaye induite par stimulation électrique, en absence et en présence de naloxone

Fig.4



Effet d'E.pilulifera sur la contraction de l'iléon isolé de cobaye induite par stimulation électrique, en absence et en présence de naloxone

Fig.5

NEUROTROPIC ACTION OF HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF *MELISSA OFFICINALIS* L. IN THE MICE

SOULIMANI R.[1,5], FLEURENTIN J [1, 5], MORTIER F.[2, 5], MISSLIN F.[3,5], DERRIEU G.[4], PELT J.M.[1,5]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, rue Albert Lebrun, 54000 NANCY (France)
3. Laboratoire de Psychophysiologie, rue de l'Université, 67000 STRASBOURG (France)
4. Laboratoire Ardeval, 29, rue Cochin, 94204, IVRY-SUR-SEINE Cedex (France)
5. Société Française d'Ethnopharmacologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

Melissa officinalis L., is a well known medicinal plant (1, 2). Previous works in pharmacology have shown the sedative (3, 4), antispasmodic (5), antihormonal (6, 7) and antiviral action (8, 9) of *M. officinalis.*

Chemical analysis shows low contents of essential oil (0.05 %), rich in aldehyde and terpenic alcohol. Other compounds have been identified: phenol-acids, triterpenes, tannins, and flavonoids. The present investigation was undertaken to determine the action of *M. officinalis* on the central nervous system and the possible sedative, anxiolytic, sleep inducing and analgesic properties in mice. In this aim, we have observed the behaviour of mice in various experimental situations.

MATERIAL AND METHODS

The sedative properties have been checked by measuring exploratory behaviour of mice with a familiar environment test: the two compartment test described in rats by Hughes (10) and adapted for use in mice by Misslin and Ropartz (11). Anticonflict effects were studied with a non familiar environment test: the staircase test described in rats by Molinengo and Ricci Canaleros (12) and adapted to mice by Simiand et al.(13) Sleep-inducing or potentialisating effects have been studied in mice treated by an infrahypnotic or an hypnotic dose of pentobarbital. Central and peripheral analgesic properties have been tested with the writhing test described by Siegmund (14) and with the hot plate test described by Boissier et al. (15).

RESULT

The results indicated that the hydroalcoholic extract of *M. officinalis* appears to have sedative properties, since it significantly reduced the behavioural activity of mice confronted to a free-choice exploratory situation (two compartment test) (Fig.l) or to an aversive situation (staircase test) (Fig.2). This effect was dose-dependent up to 25 mg/kg, but decreased at higher doses. The latter aversive situation (staircase test) did not reveal any anxiolytic effects.

Low doses of *M. officinalis* induced the sleep in mice treated by an infra-hypnotic dose of pentobarbital and potentialisated the barbiturate sleep (Fig.3).

Furthermore, this plant extract presents peripheral analgesic activity, since it significantly reduced the acetic acid-induced pain (writhing test) (Fig.4), without any protective effect towards the heat-induced pain (hot plate test), this latter effect beeing characteristic of central analgesic compounds. This dose-dependent analgesic effect was significant only at high doses.

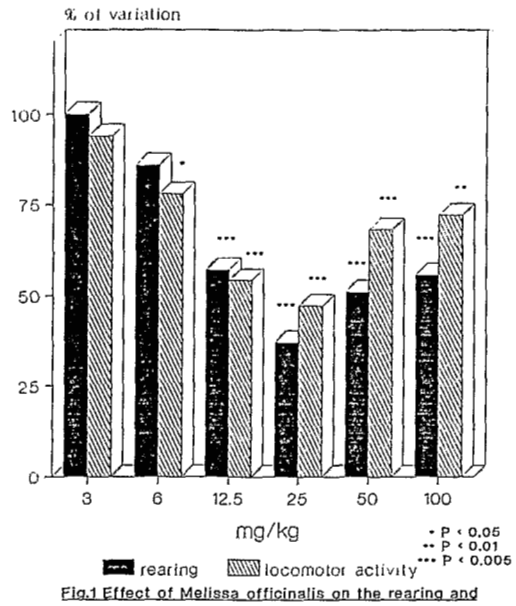


Fig.1 Effect of Melissa officinalis on the rearing and locomotory activity mice in the two compartment test.

References

(1) IBN EL BEITHAR traduit par LECLERC L., (1877-1883), Ed. Imprimerie Nationale, Paris, Fr., 1: 175; 2: 183-185.
(2) FOURNIER P., (1954) Encyc. Bio. Ed Paul Lechevalier, Paris, Encyclopédie Biologique, 2: 499-500.
(3) RACZKOTILLA E., RACZ G., JOZSAJ., (1980) *Herba Hungarica*, 19: 1, 49-53.
(4) BUCHNER K.H., MELLINGS H., HUBER M., PEUKERT E., SPATH L., DEININGER R., (1974) *Med. Klin.*, 69: 1032-1036.
(5) FORSTER H., NICLAS H., LUTZ S., (1980) *Planta Med.* 40: 309-319.
(6) AUFMKOLK M., KOHRLE J., GUMBINGER H., WINTERHOFF H., HESCH R.D., (1984) *Hormonal Metabolism Research*, 16: 188-192.
(7) KEMPER H., (1982) *Planta Med.* 45: 78-86.
(8) KUCERA L.S., HERRMANN E.C., (1967) *Médecine*, 124: 865-869.
(9) WAGNER H., SPRINKMEYER L., (1973) *Deutsche Apotheker-Zeitung*, 113, 30: 1159-1166
(10) HUGHES R.N., (1965) *Ani. Behav.*, 13: 30-32.
(11) MISSLIN R., ROPARTZ P., (1981) *Psychopharmacol.*, 75: 39-43.
(12) MOLINENGO R., RICCI-CANALEROS S., (1970) *Pharmacology*, 4: 169-178.
(13) SIMIAND J., KEANE P.E., MORRE M., *Psychopharmacol.*, 84: 48-53.
(14) SIEGMUND J., (1957) *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 119: 453.
(15) BOISSIER J.R., DUMONT C., MALEN C., (1956) *Anesthésie et Analgésie*, 13: 569-574.

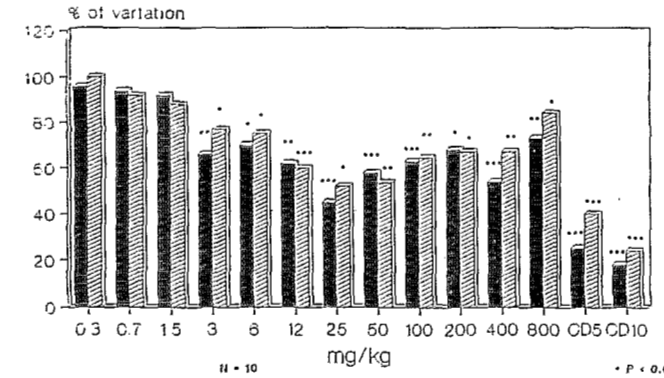


Fig.2 Effect of Melissa officinalis on the rearing and the climbed steps of mice in the staircase test.

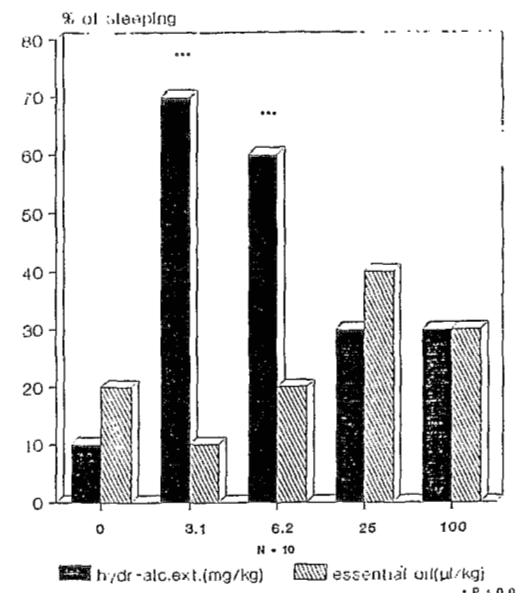


Fig.3 Comparative effect of Melissa officinalis extracts and essential oil on pentobarbital induced sleeping in mice.

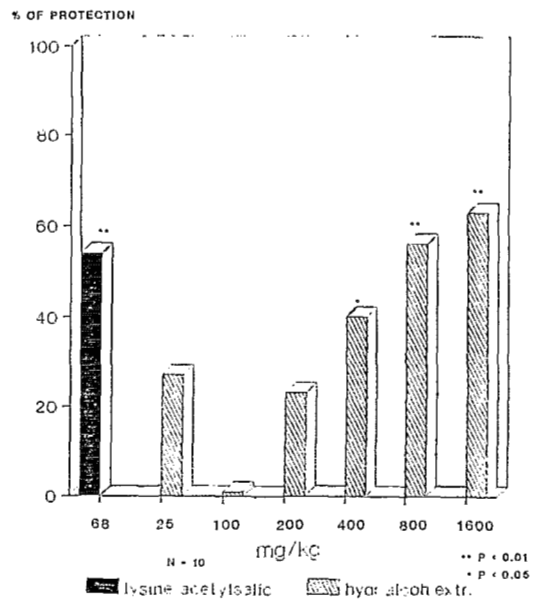


Fig.4 Analgesic effect of Melissa officinalis and lysine acetylsalicylate in the writhing test in mice.

NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS ON BACOSIDES FROM *BACOPA MONNIERA*

SINGH H.K., SRIMAL R.C., DHAWAN B.N.

Central Drug Research Institut, Chattar Manzil Palace, P. Box 173, LUCKNOW (India)

The infusion of the plant *Bacopa monniera* L. (Syn: *Herpestis monniera* L., HB. & K.) family: Scrophulariaceae (Hindi: *brahmi*) has been used in the Indian system of medicine as a nerve tonic. The object of the present investigations was to study the effect of the active constituents of *B. monniera* on the mental retention capacity of rats. The chemical constituents isolated from this plant include two saponins designated as bacoside A and bacoside B, betulic acid, D-mannitol, stigmasterol and β-sitosterol (1). Preliminary studies indicated that bacosides were the active constituents responsible for the facilitatory effect of *B. monniera* on memory.

Male Charles Foster rats weighing 140-160 g, were used for the experiments. The learning task was a foot-shock motivated brightness discrimination in a semiautomatic Y-maze (2). Rats were trained to run into the illuminated alley of the chamber to avoid an electric foot-shock (1 mA) given in the dark alley.

The direction of alley illumination was changed after every 3 trials to avoid position discrimination. The training consisted of 40 trials. Retention was tested 24th after training using a relearning procedure similar to the training procedure. Number of negative trials, i.e. the number of shocks received during training and relearning were used to calculate the relearning index which was the difference between the two, expressed as per cent of the former :

$$\text{Relearning - Index (R.I.)} = (TS - Rs) \times 100 / TS$$

The results obtained from the relearning test were also analysed on the basis of increase in positive responses during relearning (R), i.e. the difference between RR (positive response during relearning) and TR (positive response during training). A response was considered to be positive when the rat ran immediately into the lighted alley in the last run prior to, and in the first run after, the change in the direction of alley illumination.

In the active conditioned avoidance response, the rats had to jump on the pole to avoid a foot-shock. A tone of 50 Hz was used as a conditioned stimulus (presented for 15s) which was also given in combination with the unconditioned stimulus (foot-shock of 1 mA) for further 15s. The trial ended either after the animal responded by jumping on the pole or after 30s whichever even occurred first.

15 male CF rats were trained for the brightness discrimination reaction. The bacosides were administered in a dose of 10 mg/kg p.o. 90 min prior to training (n=8). The control groups (n=7) received normal saline. The facilitatory effect of bacosides was manifest by significant changes in the temporospatial parameters both during training (acquisition) and relearning (consolidation) (Fig. 1A-C).

The facilitatory effect of bacosides was further evident both from significantly enhanced relearning index and significantly increased positive response (Fig. 2).

Bacosides, in a dose of 10 mg/kg p.o., given every alternate day facilitated the active conditioned avoidance response significantly. The reaction time of drug treated animals was significantly lower from day 4 onwards (Fig. 3).

Bacosides produced a significant decrease in the lithium chloride intake in the conditioned taste aversion response. The effect was dose related in the range of 2.5-7.5 mg/kg p.o. Bacosides produced qualitatively similar effects on complex training schedules using negative reinforcements, e.g., avoidance schedule and Sidman continuous avoidance responses.

The bacosides are thus markedly effective in increasing the probabilities in a variety of responses.

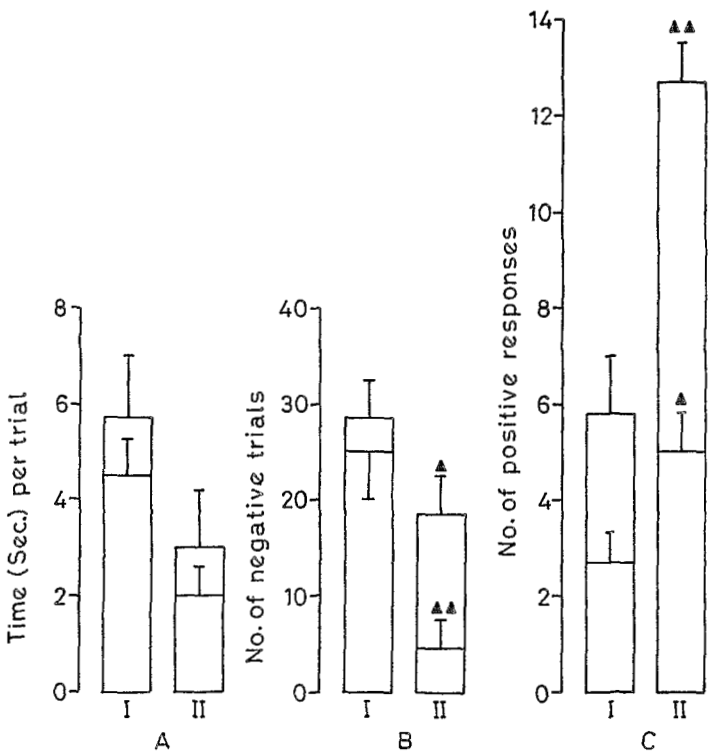


Fig. 1: The facilitatory effect of treatment with bacosides on the temporospatial parameters of the brightness discrimination reaction. The bacosides A and B (II) treated groups showed a significantly improved time per trial (A), significantly less number of negative trials (B) and marked increase in the number of positive response (C). The effect is manifest both during training (outer columns) and relearning (inner columns). $p < 0.01$; $p < 0.05$ (Mann Whitney's U-Test).

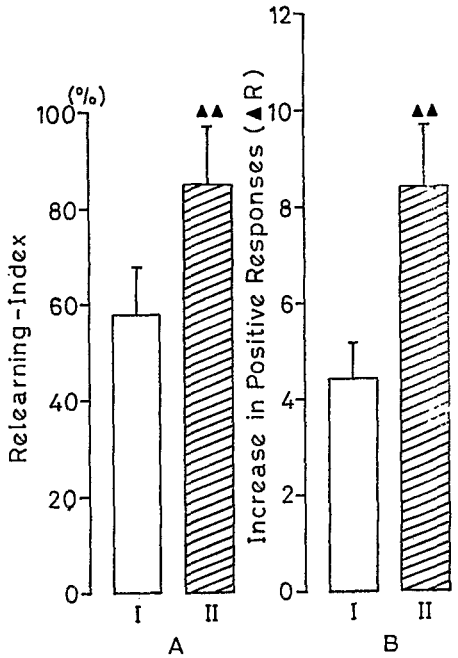


Fig. 2: The bacosides treated animals show a significantly improved retention as can be seen both with relearning index and increase in positive responses. The controls are represented by blank columns. Striated columns represent the experimental groups. $p < 0.01$; $p < 0.05$ (Mann - Whitney's U-Test).

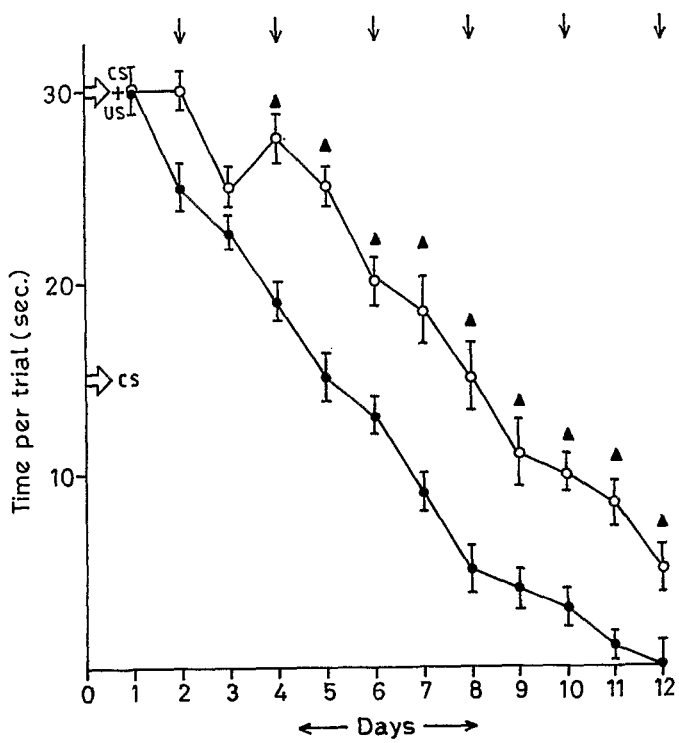


Fig. 3: The facilitatory effect of bacosides is also evidenced in statistically improved reaction time of rats during training for active conditioned avoidance response. The bacosides A and B treated animals show statistically significant reduction in reaction time as compared to the controls (0) from day 4 onwards. Arrows indicate the administration of a support dose of bacosides. $p < 0.05$ (Mann - Whitney's U-Test).

References

(1) BASU N., RASTOGI R.P., DHAR M.L. (1967) *Ind. J. Chem.* 5: 84-85.
(2) OTT T., DOSSKE A., THIEMANN W., MATTHIES H. (1972) *Acta Biol. Med. Germ.* 29: 103-108.

ALKALOIDIC FRACTIONS RESPONSIBLE FOR THE DEPRESSOR ACTIVITY OF THE LEAF OF *GLAUCIUM FLAVUM* CRANTZ. IDENTIFICATION OF GLAUCINE BY HPLC.

CABO J., CABO M.P., JIMENEZ J., MIRO M., ZARZUELO A.

Department of Pharmacology. Faculty of Pharmacy, University of GRANADA (Spain)

INTRODUCTION

In previous studies performed by our working group it has been documented that the leaf of *Glaucium flavum* Crantz shows a clear depressive activity on the C.N.S. as well as an analgesic effect (1). It has also been observed that after an assay of the rough chloroform extract in a column chromatograph, fractions were obtained of three alkaloid components which were responsible to a great extend for the previous mentioned effects (2).

According to literature, glaucine is the main alkaloid (3). The present study aimed to verify if this component is responsible for the activity of the alkaloidic fraction.

MATERIAL AND METHODS

* SAMPLES : Glaucine (Sigma).; Alkaloidic extract of *Glaucium.*

* CHROMATOGRAPHIC AND PHARMACOLOGICAL ASSESSMENTS : - HPLC : Waters chromatograph/Perkin-Elmer detector, Packing of column: Si spherisorb (5 μ), Elution : C13CH-MeOH (9:1), Flowrate : 1 ml/min.

* BODY TEMPERATURE : Rectal temperature was taken in rats with a Panlab digital thermometer. After determining the basal temperature, changes were recorded at 30, 60, 90, and 120 min after administration of the sample.

* ANALGESIC ACTIVITY : Was assessed with a Panlab 475 hotplate kept at a constant temperature averaging 55°C. The first measurement was assessed 30 min after administration of the sample. Afterwards analgesic activity was measured at consecutive 30 min intervals until 120 min after injection.

* LONGITUDINAL MUSCLE OF MESENTERIC PLEXUS IN ILEUM OF GUINEA PIG
  Method: PATON 1968. Electric stimulus : - Square waves of 40 volts; - Time : 1 min; - Frequency : 0,1 Hz.
  The muscle is kept at rest until contractions are homogenous. After this, the different doses to be assessed are added to the bath.

RESULTS AND DISCUSSION

* HPLC chromatogram obtained at 305 nm is shown on Fig. 1 (injection: 5 μ)

* UV spectrum of peaks evidence a similar absorbance at 280 nm which suggests that data

corresponding to areas referred to this wavelength are the most approximate to reality allowing to postulate there are two main peaks in the alkaloidic extract : C (67%) and A (16%).

* The highest peak (C) was identified as glaucine according to the retention times and UV spectrum which are identical with maximum absorption values at 281 and 305 nm (Fig. 2).

* ANALGESIA - BODY TEMPERATURE:

The reported results (Fig. 3 and 4) point out that glaucine when administrated at doses ranging 5-10 mg/kg (which corresponds to active doses of *Glaucium* assessed with regard to its proportion in alkaloids) (4) could be, to a great extent, responsible for the depressor activity of the C.N.S. since body temperature evidences a patent decrease (temperature 2.5°C) 30 min after administration of samples which remains significant during the whole experience (Fig. 4).
On the contrary, as shown on Fig. 4, no analgesic activity is reported when assessing the hotplate technique which would suggest that either one of both remaining alkaloids which are present in the extract is responsible for the mentioned activity.
On the other hand, the mechanism involved in the analgesic activity of the alkaloidic fraction is not related with encephalin type receptors.

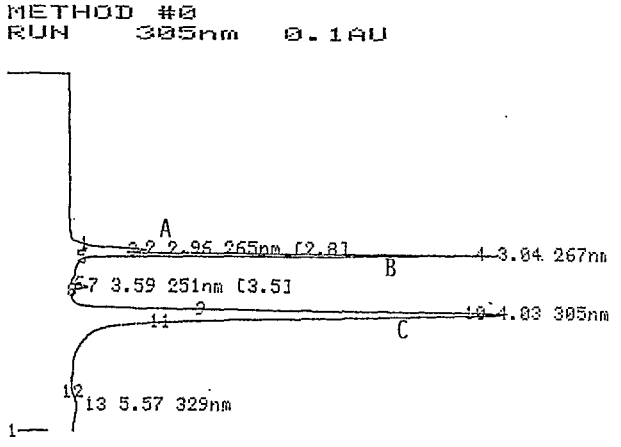
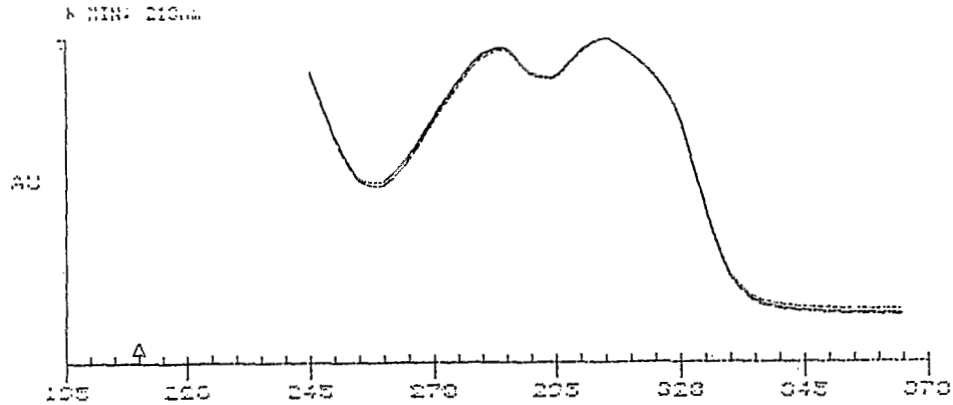


FIGURE 1.- HPLC CHROMATOGRAM

References

(1) CABO J., CABO P., JIMENEZ J. , ZARZUELO A., (1988) *"A pharmacological study of Glaucium flavum", Part III, Analgesic activity,* Fitoterapia 59, 4: 324-328.
(2) CABO J., CABO M., CABO P., JIMENEZ J., MIRO M., PINEL P., ZARZUELO A., *"Estudio farmacognostico de la hoja del Glaucium flavum Crantz", Pharmacological Research* 18, in press.
(3) GORUNOVIC M., PEKIC B., ADAMOVIC D., LEPOGEVIC Z., LUKIC P., (1985) *"Nouveaux résultats sur la culture expérimentale du pavot cornu en Serbie", Pharmazie* 40, 9: 656-657.
(4) CABO J., CABO P., JIMENEZ J., ZARZUELO A., (1987) *"Farmacologia del Glaucium flavum Crantz" I. Toxicidad aguda (DL50) y screening general de Irwin, Ars Pharm* , 28, 2: 203-205.

FIGURE 2.- UV SPECTRUM



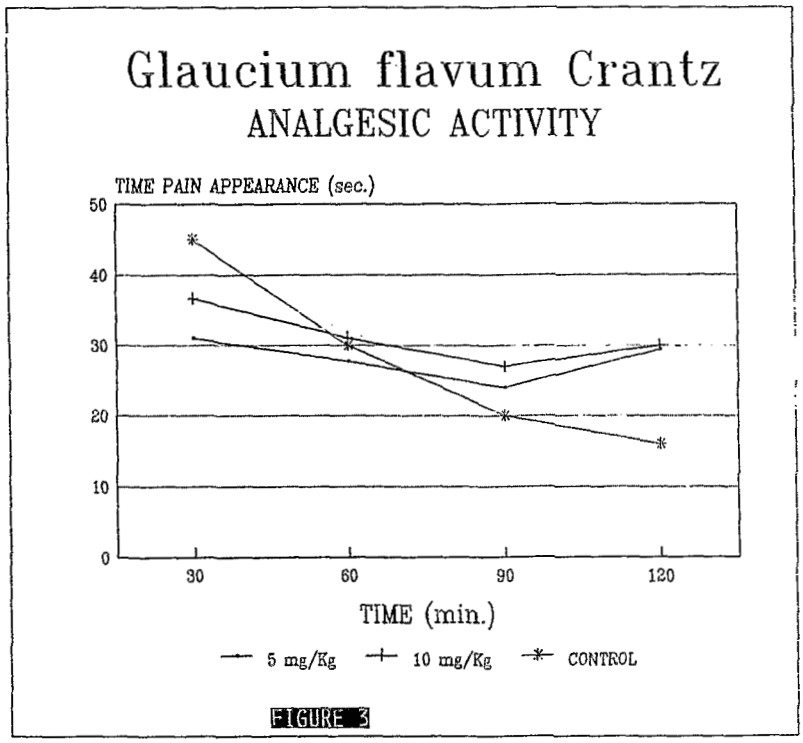


FIGURE 3

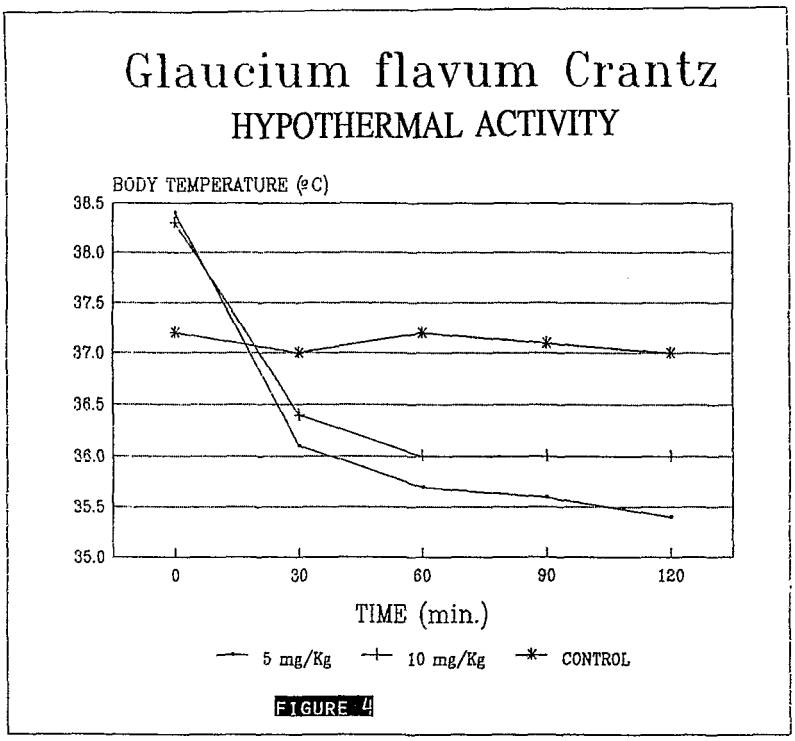

Glaucium flavum Crantz
HYPOTHERMAL ACTIVITY
BODY TEMPERATURE (°C)
38.5
38.0
37.5
37.0
36.5
36.0
35.5
35.0
0
30
60
90
120
TIME (min.)
5 mg/Kg
10 mg/Kg
CONTROL

FIGURE 4

CENTAUREA CORCUBIONENSIS: ACTION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

GATO A.[1], CADAVID I., CHUCLA T., LAMELA M.

Dept. Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Santiago de Compostela, SANTIAGO DE COMPOSTELA (Spain)

1. Address for correspondance

INTRODUCTION

Centaurea corcubionensis Lainz (Asteraceae) is an endemic plant of Galicia (N.W. Spain) which grows spontaneously on ultrabasic soil. Since we know of no previous research on pharmacological propeities of this plant, experiments were carried out in order to test whether the hypoglycemic activity (I) and effects on the CNS attributed to other species of *Centaurea* were also possessed by C. *corcubionensis*.

MATERIALS AND METHODS

OBTENTION OF THE EXTRACT: Infusion was obtained from powdered plant and dosages were expressed as grams of dried powder per kg of body weight.
BIOLOGICAL ASSAYS: Male Charles-River CD-1 mice (25-30g) were used in all experiments. Extract was injected intraperitoneally (10 ml/kg body weight).
SPONTANEOUS LOCOMOTOR ACTIVITY: Five mice lots were placed in a Panlab activity cage 20 min after extract was administered and the locomotor activity was measured in 25 min period (2).
HOLE BOARD TEST: It is the same to spontaneous locomotor activity, except a planche à trous (Panlab) remplaced the activity cage (3).
ATTEMPTED ESCAPE TEST: This modification of the Kletter test, due to Kneip (4) was carried out in a rectangular cage measuring 45x25x14 cm and containing a ramp with a horizontal line drawn 20 cm from its lower end. For each 5-mouse lot, the number of attempted escapes in 25 min period starting 20 min after drug administration were counted; an attempted escape being a mouse's crossing the horizontal line in the upward direction.
MYORELAXANT ACTIVITY: The rotarod method was used. Mice were placed on a rotarod (Letica) and those which stayed on the rod for longer than 3 min were selected for experiment. The selected mice were dosed and 20 min later were placed on the rod and tested for 3 min. Mice unable to stay on the rod for 3 min were scored as failing the test (5).
BODY TEMPERATURE: The rectal temperature of mice was measured by a Panlab digital thermometer. Mice showing normal rectal tempertature (37 - 37.5°C) were used. The extract was injected and temperature was measured at 30, 60, 90 and 120 min after administration (6).
D-AMPHETAMINE INDUCED HYPERMOTILITY: Extract was administered followed 20 min later by a dose of 5 mg/kg amphetamine. The mice were immediately placed in the activity cage and the activity was measured in 25 min period (7).
PENTOBARBITONE-INDUCED HYPNOSIS: The extract was administered and a dose of pentobarbitone (60 mg/kg) was injected intraperitoneally to the mice 20 min later. The sleeping time was measured by observing the recovery of the righting reflex (8).
ANTAGONISM OF GROUP TOXICITY: 10-mouse lots were dosed with 6, 12 and 24 mg/kg of extract and 20 min later 15 mg/kg of amphetamine was administered ip. Mice were then placed without food and water in circular cages 20 cm in diameter. The dead mice were counted 1, 2, 4 and 24 hours later (9).

PENTYLENETETRAZOL-INDUCED CONVULSION AND DEATH: Mice were treated with pentylenetetrazol (110 mg/kg, ip.) 20 min after the extract was administered and times of onset of convulsions and death were noted (10).

RESULTS AND DISCUSSION

Centaurea corcubionensis significantly reduced the number of movements in spontaneous locomotor activity about 90% when doses of 6, 12 and 24 mg/kg were administered to mice (Fig. 1).

In the hole board test the number of head dips was significantly reduced at dose of 25 mg/kg (Fig. 2).

The number of attempted escapes was also reduced in about 70-90% by all of the assayed doses (Fig. 3).

No significative effect was found on the myorelaxant activity. A weak hypothermic effect was noted 30 min after administration of 6 and 12 mg/kg of extract (Fig. 4).

Amphetamine-induced hypermotility was reduced about 43% when the animals were dosed with 24 mg/kg of extract, but no protective effect was shown in antagonism of group toxicity.
All of the assayed doses significantly prolonged the barbiturate-induced sleep (Fig.5).

No anticonvulsant activity was found at assayed doses. *C. corcubionensis* extract exhibited central depressant activity, since free situation tests were lowered and pentobarbitone-induced hypnosis was potentiated. However convulsive threshold and amphetamine-induced group toxicity were not affected by the extract.

References

(1) CHUCLA T., LAMELA M., GATO A. and CADAVID I., (1988) *Planta Medica*, 2: 107-109.
(2) TINTORE I., (1981) *Arch. Pharmacol. Toxicol.* VII: 70-89.
(3) BOISSIER J.R. and SIMON P., (1967) *Physiol. Behav.* 2: 447.
(4) KNEIP P., (1960) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 126: 238-246.
(5) BOISSIER J.R., PAGNY J. and FONT DU PICARD, (1961) *Med. Exp.* 4: 145-150.
(6) BOSCH et al. (1987) *British J. Pharmacol* 90: 745-751.
(7) BOISSIER J.R. and SIMON P., (1966) *Thérapie* 21: 799-818.
(8) DELPANT J. et LANZA M.J., (1958) *J. Physiol.* 50: 250-251.
(9) BOISSIER J.R., SIMON P., ZACZINKA M. et FICHELLE J., (1972) *Thérapie* 27: 325-338.
(10) DE ANGELIS L., (1979) *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 3: 129-155.

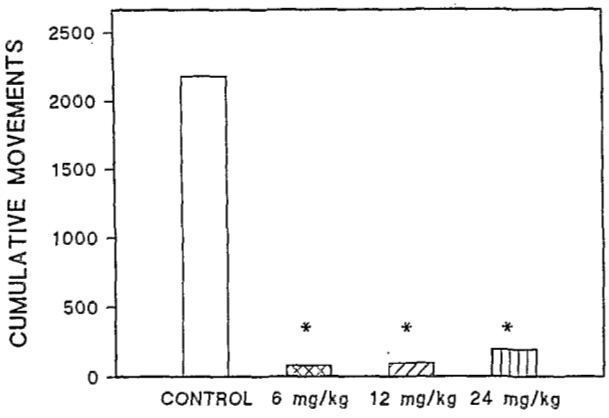


Fig. 1. - Effect of *C. corcubionensis* on spontaneous locomotor activity. Significantly different from control : * $p < 0.01$.

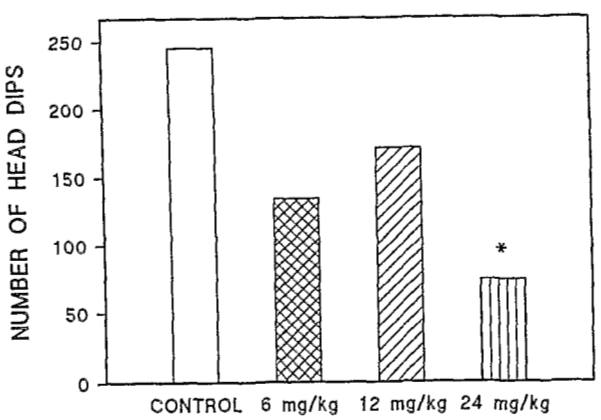


Fig. 2. - Effect of *C. corcubionensis* in the hole board test. Significantly different from control : * $p < 0.01$.

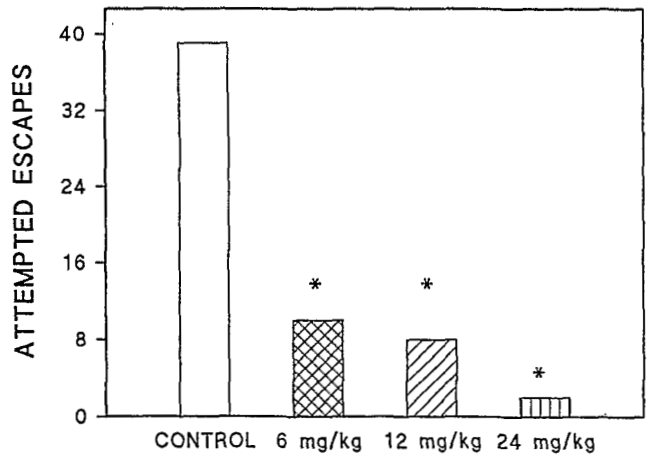


Fig. 3. - Effect of *C. corcubionensis* in the attempted escape test. Significantly different from control: * $p < 0.01$.

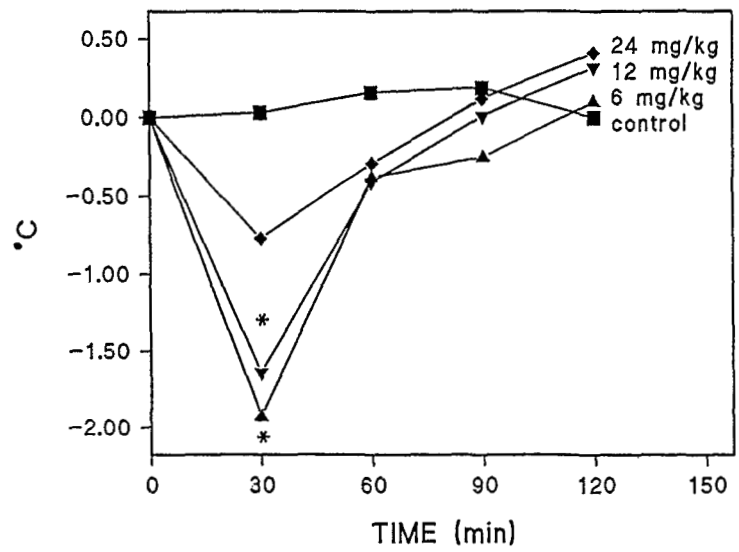


Fig. 4. - Effect of *C. corcubionensis* on body temperature. Significantly different from control: * $p < 0.01$.

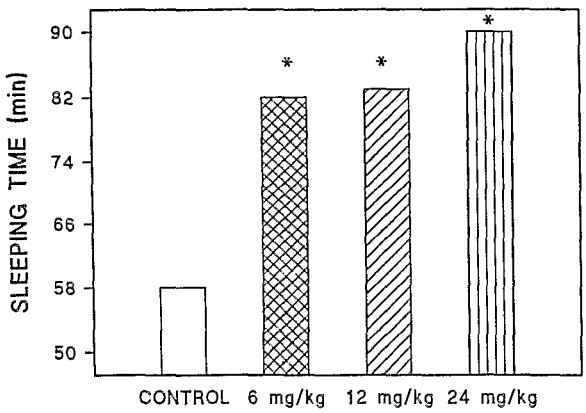


Fig. 5
- Effect of *C. corcubionensis* on pentobarbitone-induced hypnosis. Significantly different from control: *$p < 0.01$.

EFFECTS OF THE BROWN ALGAE *HIMANTHALIA ELONGATA* ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

LAMELA M.[1], ANCA J., CADAVID I., CALLEJA SUAREZ J.M.

Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, SANTIAGO DE COMPOSTELA (Spain)
1. Address for correspondance

INTRODUCTION

In a study of the hypoglycemic activity of *Himanthalia elongata* (Himanthaliaceae) (1) a rich protein extract was obtained from this seaweed and it was noted a quiescent behaviour in the animals a few minutes after i.v. administration of the extract (2). The study of effects on the CNS of an active purified fraction of a methanolic extract of the seaweed was carried out.

MATERIALS AND METHODS

PREPARATION OF THE TEST SAMPLE

H. elongata was collected at Porto Nadelas beach (Spain) by hand-picking at low tide (October, 1989). The fresh seaweed was cut into pieces, dried and reduced to a fine powder. The powdered algae was extracted with methanol and the extract evaporated in vacuo to dryness. The obtained residue was extracted again with methanol-acetone (1:1). The filtered solution was evaporated to dryness and dissolved in distilled water. The solution was concentrated and applied to a column (2 x 5O cm) of Silicagel G 60, and the column was eluted with methanol:acetone (1:1). Fractions of 20 ml were collected and the eluates were concentrated to dryness and dissolved in distilled water to assay. Only the first fraction possesed depresor activity on the CNS.

BIOLOGICAL ASSAYS

Male Charles-River CDl mice weighing 25-30g were used. Solutions were administered intraperitoneally (10ml/kg body weight).

Spontaneous locomotor activity: Groups of five mice were placed in the activity cage immediately after administration of the test sample or saline, and cumulative movements recorded at 15, 30, 45 and 60 min. A control was simultaneously used for each dose of test sample.

Head dip test : Groups of five mice dosed with *H. elongata* or saline were placed on a hole board and the cumulative number of times the animals had introduced their heads was recorded 30, 40, 50, and 60 min after administration.

Attempted escape test : This assay was carried out as per Kneip (3), in a rectangular cage (45x25x14) containing a ramp with a horizontal line drawn 20 cm from its lower end. For each 5-mouse lot, the number of "attempted escapes" in 5 min periods starting 15 and 60 min after drug administration were counted; an attempted escape being a mouse's crossing the horizontal line in the upward direction.

Rotarod test : Mice were placed on the rotarod (Letica, 4cm in diameter, 16 r.p.m.) and those which stayed on the rod for longer than 3 min were selected. Mice were dosed, and 30 and 60 min later were placed on the rod and tested for 3 min.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Pentobarbitone-induced sleep : Sodium pentobarbitone (55 mg/kg) was injected ip. 15 min after administration of a test sample. Sleep was deemed to have terminated on recover of the righting reflex.

Pentylenetetrazol-induced convulsion and death: Cardiazol (125 mg/kg) was administered subcutaneously to the mice 15 min after injection of the test sample, and times of onset of convulsions and death were noted (4).

Body temperature: The probe of a digital thermometer was inserted in the rectum of the mouse to a constant depth to record rectal temperature 30 min and immediately before dosage, and 30, 60, 90 and 120 min after injection of the test sample (5).

RESULTS AND DISCUSSION

H. elongata significantly reduced the number of movements in spontaneous locomotor activity test, mainly when a dose of 40 mg/kg was administered to mice (Fig. 1, 2, 3).

Exploratory behaviour was also significantly lowered in head dip test (Curiosity test, Fig. 4) at doses of 10, 20 and 40 mg/kg, 40 and 50 min after administration.

Table 1 shows the effect of Algae in the attempted escaped test. All of the assayed doses reduced the number of attempted escapes at 15 and 60 min after administration.

Myorelaxant activity was investigated using the rotarod test and maximal effect was noted 30 min after injection of the Algae (Fig. 5).

The effect of the extract on the duration of barbiturate-induced sleep was investigated using dosages of 10, 20 and 40 mg/kg (Fig. 6). Doses of 20 and 40 mg/kg significantly prolonged pentobarbitone-induced sleep.

Table 2 presents the effect of the seaweed on pentylenetetrazol-induced convulsion and death. *H. elongata* postponed cardiazol-induced clonic convulsions and some of the treated animals were protected by a dose of 40 mg/kg.

Significant lowering of rectal temperature was noted 30, 60, 90 and 120 min after administration of 10, and 20 mg/kg of extract (Fig. 7).

These findings show that *H. elongata* depressed the CNS, but are insufficient to indicate a specific mode of action.

References

(1) LAMELA M., ANCA J., VILLAR R., OTERO J., CALLEJA J.M., (1989) J. *Ethnopharmacol.* 27: 35-43.
(2) ANCA J., LAMELA M., CADAVID I., CALLEJA J.M., (1990) *J. Ethnopharmacol.* (In press).
(3) KNEIP P., (1960) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 126: 238-246.
(4) DE ANGELIS L., (1979) *Meth. and Find. Exptl. Clin Pharmacol.* 1, 3: 129-155.
(5) BOSCHI G., LAUNAY N., RIPS R., (1987) *British J. Pharmacol.* 90: 745-751.

TABLE 1: ATTEMPTED ESCAPE TEST

Treatment (mg/kg) 15 min	Dosages (Time after administration)	Number of attempted escapes 60 min	
Control	-	36.4 ± 1.8	28.6 ± 2.3
H. elongata	10	20.8 ± 0.9 **	19.4 ± 2.5 *
	20	12.8 ± 1.8 **	13.6 ± 1.4 **
	40	8.6 ± 1.8 **	6.0 ± 1.7 **

Values are the means ± S.E.
Significantly different from control: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

TABLE 2: EFFECT ON PENTYLENETETRAZOL-INDUCED CONVULSION AND DEATH

Treatment (mg/kg) (min)	Dosage tonic conv. (min)	Onset of Clonic conv.	Onset of	Protected mice
Control	-	1.28 ± 0.09	2.18 ± 0.21	0/8
H. elongata	10	1.19 ± 0.08	1.74 ± 0.30	0/8
	20	1.76 ± 0.35	5.35 ± 1.39 *	1/8
	40	1.30 ± 0.26	4.50 ± 0.90 *	3/8

Values are mean ± S.E.
Significantly different from control: * $p < 0.01$

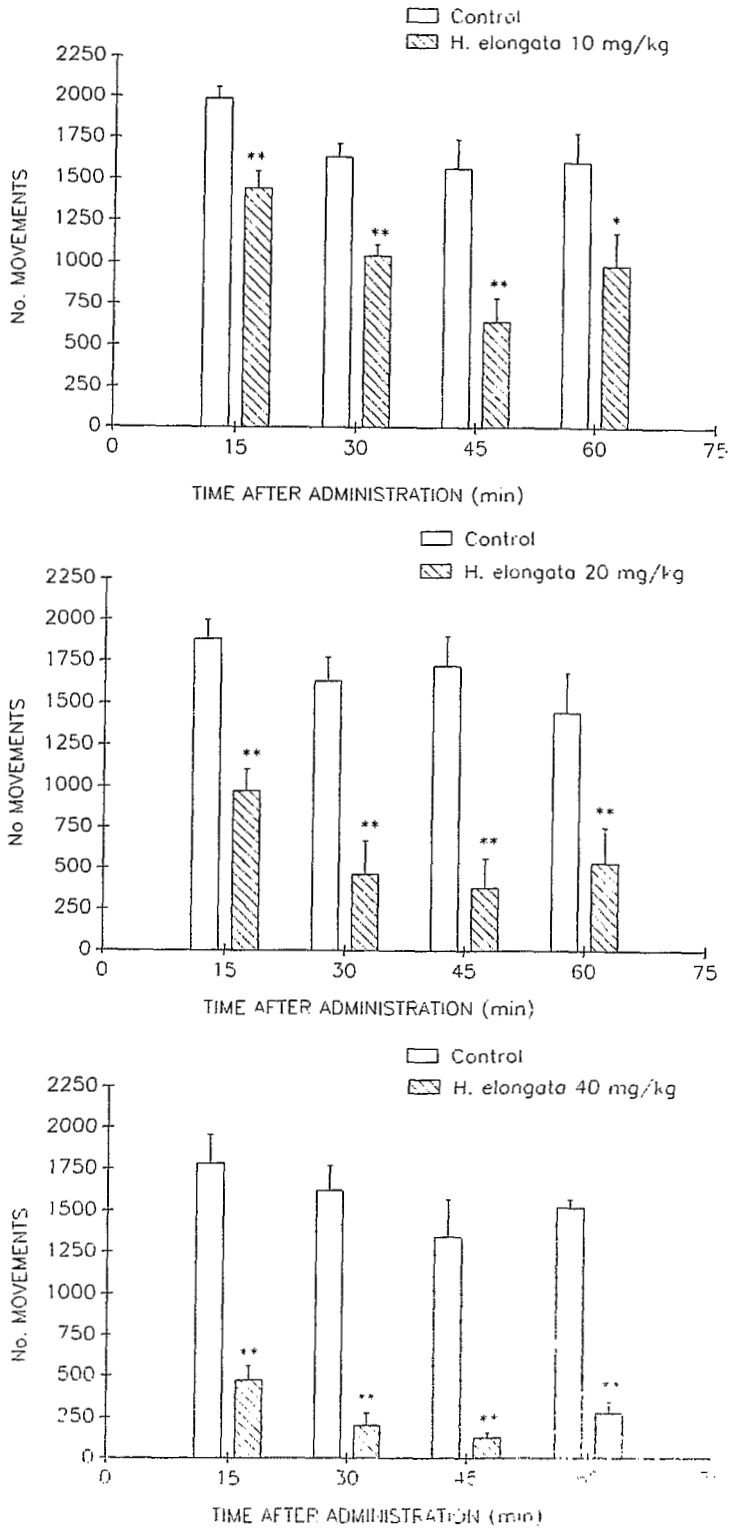


Fig. 1, 2, 3. - Effect of *H. elongata* on spontaneous locomotor activity. Cumulative movements were registered at 15 min intervals. Significantly different from control: *P< 0.05 ; **P< 0.01.

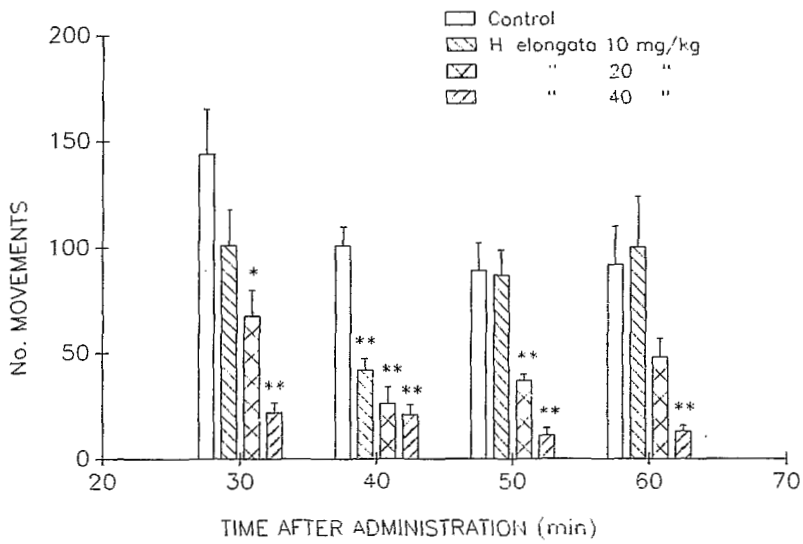


Fig. 4. - Effect of *H. elongata* on Exploratory behaviour (Curiosity test). Cumulative number of times the mice had introduced their heads was registered at 10 min intervals 30 min after administration. Significantly different from control: *p<0.05 ; **P< 0.01.

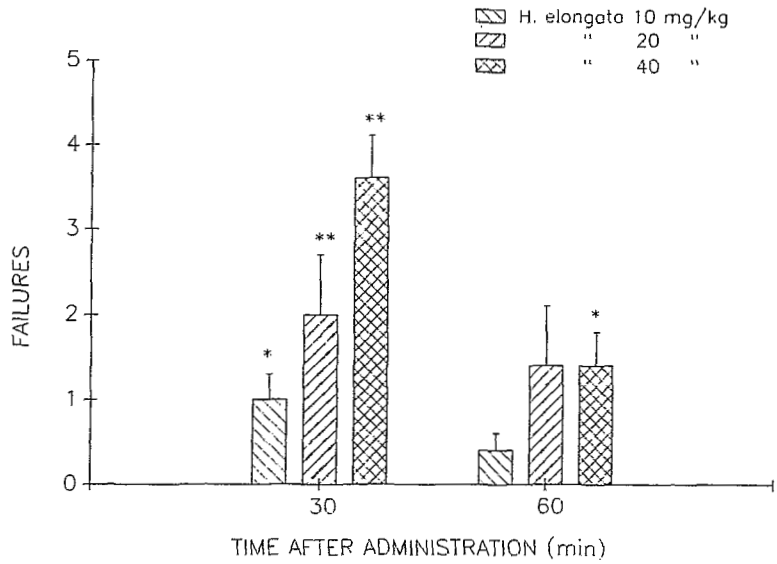


Fig. 5. - Effect of *H. elongata* on Myorelaxant activity (Rotarod test). Significantly different from control: *P<0.05 ; **P<0.01.

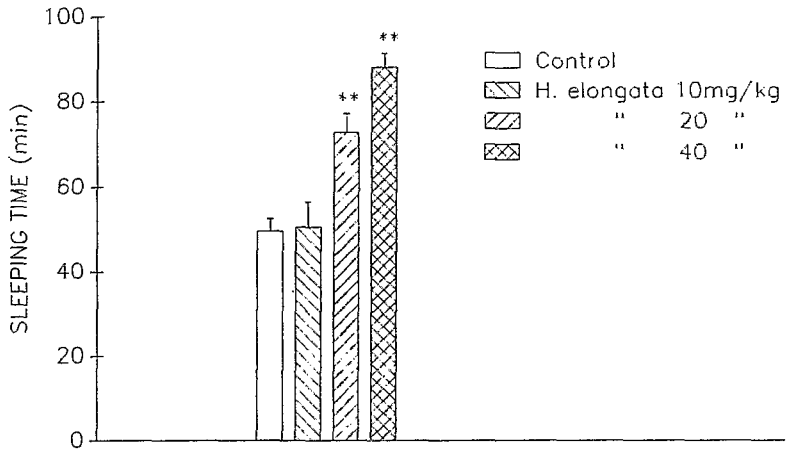


Fig. 6. - Effect of *H. elongata* on sleeping time.

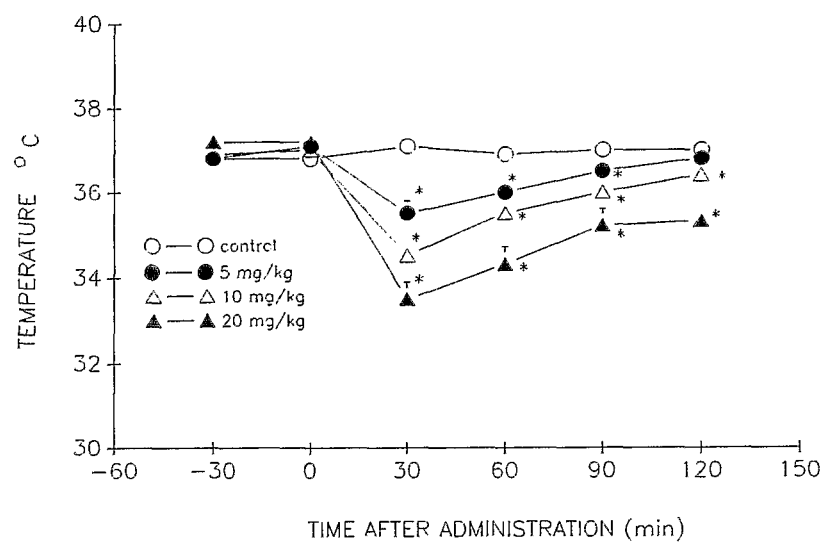


Fig. 7. - Effect of *H. elongata* on body temperature.

ETUDE DE LA *VISNEA MOCANERA*

HERNANDEZ-PEREZ M.[1], ARIAS A.[1], RABANAL R.[1], DARIAS V.[1,2] LOPEZ GARCIA R.E.[1], MARTIN-HERRERA D.[1]

1. Dpto. de Farmacognosia y Farmacodinamia, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna, TENERIFE (Spain)
2. Adresse pour correspondance

Visnea mocanera L. f., dénommée populairement *"mocan"*, est une espèce endémique de la région macaronésique largement utilisée dans la médecine populaire, surtout par les anciens habitants des Iles Canaries (Guanches) (1,2). C'est pourquoi nous considérons comme intéressante l'étude de cette espèce du point de vue phytochimique, et nous essayons de trouver une relation entre sa chimie et sa pharmacologie.

L'étude phytochimique de *Visnea mocanera* a été réalisée pour la première fois. De l'extrait acétonique de la partie aérienne, on a isolé des acides triterpéniques comme produits majoritaires, et après une chromatographie sur colonne on a pu déterminer par des méthodes spectroscopiques l'acide ursolique, bétulinique (3) et platanique (4); on a obtenu aussi des ß-sitostérols, substances très communes dans le règne végétal.

De l'extrait méthanolique et grâce aux spectres de RMN H-1 de diverses fractions chromatographiques, on a obtenu des sucres complexes et un glucoside que l'on étudie actuellement. Après avoir traité une partie du dernier extrait avec du méthoxyde de sodium, on a isolé la caféine.

Du point de vue biologique et en tenant compte de son emploi en médecine populaire, on a étudié l'activité cytostatique et antimicrobienne. L'étude de l'activité cytostatique a été effectuée sur des cellules HeLa 229 (5) avec l'infusion, l'extrait méthanolique, acétonique et quelques fractions chromatographiques de ce dernier. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1.

TABLEAU I: ACTIVITE CYTOSTATIQUE D'EXTRAIT DE *VISNEA MOCANERA*

Composé	IL_{50} (mg/ml)
Extrait méthanolique	>100
Extrait acétonique	100
Infusion	>100
Fraction A de l'extrait acétonique Hexane: AcEt. 15%	75
Fraction B de l'extrait acétonique. Hexane:AcEt. 20%	75

Les fractions A et B ont démontré les valeurs les plus intéressantes. La fraction A contient du β-sitostérol en plus d'une petite quantité d'un mélange de substances moins polaires et la fraction B contient des acides ursolique et bétulinique.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Quant à l'activité antimicrobienne suivant la méthode de la diffusion sur Agar de Bauer-Kirby (6), les meilleurs résultats ont été obtenus avec deux extraits et avec l'infusion sur des microorganismes Gram +. Le rang des concentrations essayées va de 5,1 à 326 mg/ml pour les deux extraits et entre 15,5 mg et 1 g/ml de plante sèche pour l'infusion. Les résultats obtenus sont présentés dans la Table II.

TABLEAU II : ACTIVITE ANTIMICROBIENNE D'EXTRAITS DE *VISNEA MOCANERA*

Composé	1	2	3	4	5	min.conc. active (mg/ml)
E.Acet.	+	+++	+++	+++	++	5.1 vs. 1 10.2 vs. 2 10.2 vs. 3 5.1 vs. 4 81,6 vs. 5
E.MeOH.	+	++	++	+++	+	163,3 vs. 1 20.4 vs. 2 20.4 vs. 3 10.2 vs. 4 163.3 vs. 5
Infusion	+	++	+++	+++	+	500.0 vs. 1 15.5 vs. 2 31.0 vs. 3 31.0 vs. 4 1000.0 vs. 5
Control	++++	++++	++++	++++	++++	

± faible activité, + légèrement actif, ++ régulière actif, +++ actif et ++++ très actif
Contrôle : Chloramphénicol.
1. *Pseudomonas aeruginosa*, 2. *Staphylococcus aureus*, 3. *Staphylococcus epidermidis*, 4. *Bordetella bronchiseptica*, 5. *Micrococcus luteus.*

Sur *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus* et *Escherichia coli*, la même expérience a abouti à des résultats négatifs.

Références

(1) GARCIA MORALES M., (1987)*"Aguayro"*, La Caja de Canarias, Caja Insular de Canarias, pp. 32-35.
(2) BERTHELOT S., *"Note Sur le Mocan"*, *Bull. Soc. Geog.* 3, ser 5 : 334 1846.
(3) HERZ W., SANTHANAM P.S, AHLBERG. I., (1972) *Phytochemistry*, 11: 3061-63.
(4) APLIN R.T., HALSALL T.G., NORIN T., (1963) *J. Chem. Soc.* 3269
(5) GERAN R.I., GREENBERG N.H., MACDONALD M.M., SCHUMACHER A.M., (1972) *"Chemical Agents and Natural Products against tumors and other biologica] system"*, *Cancer Chemother Rep.*, 3, 3, 2.
(6) BAUER A.W. et al. (1966) *"Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method"*, *Am. J. Chem. Pathol.*, 45: 493.

CHEMICAL BASIS FOR THE TRADITIONAL USES OF *KIGELIA PINNATA*

AKUNYILI D.N.[1], HOUGHTON P.J. [2], RAMAN A.[2]

1. University of Nsukka, Nigeria
2. Pharmacognosy Research Laboratories, Chelsea Department of Pharmacy, King's College London, Manresa Road, LONDON SW3 6LX (Great Britain)

INTRODUCTION

Kigelia pinnata DC. (*Kigelia africana* Benth.) Bignoniaceae is a large tree widespread throughout tropical Africa. This species has a wide range of very similar medicinal uses throughout tropical Africa. Previous chemical investigation has resulted in the isolation of naphthoquinones, flavonoids and a lignan from the wood and leaves of this plant (1-3). In Nigeria an infusion of the root bark is used as a treatment for venereal disease, dysentery and skin complaints (4,5). These uses are also found in other parts of Africa (4,5).

EXPERIMENTAL

Chemical investigation: alcoholic and aqueous extracts of the root bark yielded two iridoids, minecoside and specioside 1, 2 and small amounts of naphthoquinones.

Testing for antimicrobial activity: 10% w/v extracts of *Kigelia pinnata* root-bark were made using Water (A); Citrate buffer pH 4.2 (4); Borate buffer pH 10 (10). Extracts were diluted 1 in 10 to give A/10, 4/10 and 10/10 respectively. 1 and 2 were dissolved in water to give solutions 1 and 2 containing 2.4mg/ml and 1.2mg/ml respectively. Densitometry showed that the amount of iridoid present in the extracts was of the same order of magnitude. Each of the extracts and iridoid solutions was tested against five micro-organisms *Candida albicans, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa.* Extracts were tested both in the absence and presence of an emulsin solution (M). The growth after 24 hours at 37°C was measured by nephelometry and compared with control solutions in which extracts had been replaced with sterilised water. (Table 1).

DISCUSSION

Chemical basis for reputed activity: The naphthoquinones may be responsible for some of the astringent and antimicrobial properties which would form the basis of some of the traditional uses of this plant. However, no significant amounts of these compounds could be found in the aqueous extracts. TLC analysis of the total extracts showed that iridoids of the catalpol type were the major compounds present.

It has been shown that, although such iridoid glycosides are not antimicrobial *per se*, in the presence of glucolytic enzymes (e.g. emulsin) the unstable aglycone produced exhibits activity against several micro-organisms.

The iridoids present in *Kigelia* may therefore display such activity in the presence of an enzyme. The fresh water extract used traditionally might also contain enzyme and so *in situ* hydrolysis would take place if a topical application was used. In addition the iridoids isolated contain an ester residue of a phenolic acid. Such acids are well-known antimicrobial compounds and may exert an antimicrobial effect either as side chains of the iridoid or by release by hydrolysis of the ester bond.

Antimicrobial activity: Aqueous extracts of *Kigelia pinnata* display an inhibitory effect on the growth of all the micro-organisms tested at a concentration equivalent to that obtained by the traditional infusion. The extracts possess only slightly increased activity in the presence of emulsin and thus it is likely that they contain compounds with intrinsic antimicrobial activity. Activity demonstrated by the isolated iridoids is significantly less than that shown by the extracts. The active compounds present must therefore include other compounds not yet isolated.

TABLE 1 : Inhibition of growth of micro-organisms by extracts of *Kigelia pinnata* root bark.

EXTRACT	MICRO-ORGANISM				
	B	E	S	P	C
A	50.4 ± 10.0	26.0 ± 2.3	33.3 + 3.8	30.9 + 13.1	23.9 + 10.1
AM	47.5 ± 3.0	20.1 ± 5.4	30.8 + 5.5	22.1 + 9.6	12.7 + 1.8
A/10	86.5 ± 4.0	46.5 ± 8.4	61.7 + 4.0	61.1 + 3.3	53.1 + 5.4
A/10M	80.4 ± 3.0	39.1 ± 18.5	71.2 ± 4.7	51.5 + 3.7	41.8 + 5.4
4	69.5 ± 34.6	31.3 ± 23.5	69.6 ± 7.6	30.8 + 10.5	35.2 + 2.6
4M	50.0 ± 26.7	8.4 ± 10.1	85.2 ± 3.6	39.6 + 6.3	31.2 + 4.1
4/10	100.0 ± 4.4	65.6 ± 9.1	81.0 + 2.7	70.4 + 7.1	52.6 + 13.0
4/10M	85.1 ± 9.2	62.9 ± 2.8	102.7 + 9.9	66.9 + 7.9	46.8 + 3.1
10	82.5 ± 6.0	51.7 ± 18.4	46.7 + 4.4	27.7 + 9.3	13.9 + 0.0
10M	62.7 ± 9.8	30.0 ± 3.9	43.0 + 6.1	17.2 + 4.5	25.7 + 3.5
10/10	102.9 ± 31.4	101.0 ± 38.8	62.6 + 4.9	60.3 + 6.5	43.7 + 11.0
1	80.0 ± 8.5	77.5 ± 20.5	69.7 + 11.0	60.4 + 5.7	79 + 17.8
1M	73.2 ± 4.6	62.7 ± 4.1	64.6 + 10.1	36.2 + 10.8	64.8 + 3.8
2	79.1 ± 8.0	69.0 ± 9.8	64.0 + 3.6	62.6 + 7.5	67.7 + 6.5
2M	82.1 ± 2.4	76.1 ± 2.4	68.8 + 2.4	46.7 + 1.8	83.6 + 11.0

References

(1) GOVINDACHARI T.R., PATANKAR J.S., VISNAWATHAN N., (1971) *Isolation and structure of two new dihydroisocoumarins from Kigelia pinnata, Phytochemistry* 10: 1603-1606.
(2) INOUYE K., INOUYE H., CHAN C.C., (1981) *A naphthoquinone and a lignan from the wood of Kigelia pinnata Phytochemistry* 20: 2271 - 2276.
(3) JOSHI K.C., SINGH P., TANEJA S., COX P. J., ALLAN HOWIE R., THOMSON R.H., (1983) *Tetrahedron* 38: 2703-2708.
(4) IRVINE F.R., (1961) *Woody Plants of Ghana* 2nd ed, Oxford University Press, London, p. 736.
(5) WATT J.M., BREYER-BRANDWIJK M.G., (1962) *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa,* E. & S. Livingstone, Edinburgh, p. 143.
(6) AKUYILI D.N., HOUGHTON P.J., (1990) *Phytochemistry* (in press).
(7) FERREIRA V.F., PINTO A.V., PINTO M.C.F.R., DA CRUZ M.C., CLARINO A., (1989) *Synth. Comm.*, 19: 1061-1069.
(8) TOMBOUT J.E., LINKS J., (1956) *Experientia* 12: 78-80.

EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF *EUCALYPTUS GLOBULUS* AND *URTICA DIOICA* TRADITIONALLY USED IN DIABETES THERAPY.

BAURENS J., DECLUME C.[1]

1.Laboratoire de Pharmacologie - Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35, chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE (France)

Eucalyptus globulus leaves and flowers top of *Urtica dioica* are well-known for therapeutic activity in diabetes treatment. The present study on several experimental models attempts to document pharmacological activity of these two plants on glycemia regulation. Hydroalcoholic extracts (100 g/l) of *Eucalyptus globulus* Labill. (Myrtaceae) leaves and flowers top of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) were orally administered (10 mg/kg) to the rat.

3 types of tests were realized on several groups of ten rats given vegetal extracts either control (ethanol 14°) treatment :

1 - glycemia variation on normoglycemic animals,
2 - glycemia variation after administration of glucose (1 g/kg)which produces hyperglycemia on normal animals,
3 - glycemia variation on diabetics rats (streptozotocin 70 mg/kg).

Glycemia determination was realized via the glucose-oxidase method on blood collected by direct cardiac punction on slightly anaesthetized (ether) rats.

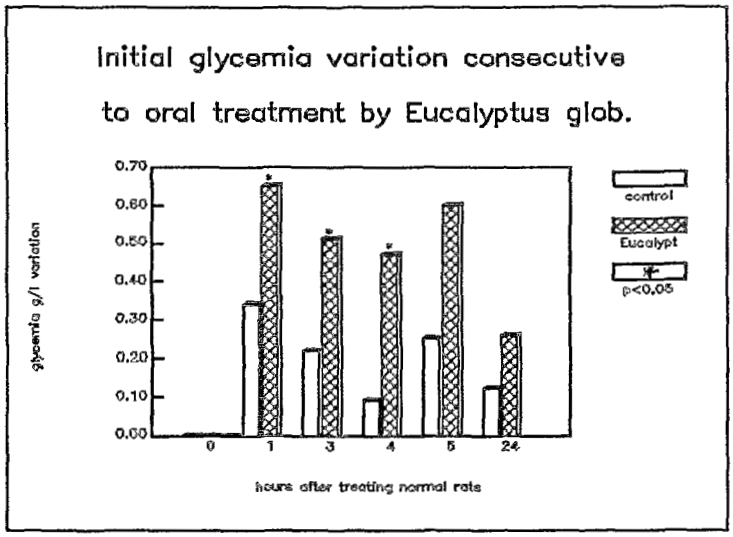
CONCLUSION

Interpretation of those experimental results is rather difficult, because of great individual glycemia variation and conditions of repeated blood punctions. In an acute treatment test, *Eucalyptus globulus* hydroalcoholic extract administered *per os* to normal rat gives significant rise of glycemia and a higher hyperglycemia on hyperglycemia provoked test. On diabetic animals, one can note a non-significant decrease of glycemia. In the same experimental conditions, *Urtica dioica* hydroalcoholic extract significantly reduces glycemia from normoglycemic animals as from diabetic animals.
A chronic treatment test (28 days) with the two extracts revealed no significant activity on glycemia measured on normal animals and no signs of toxicity.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by *Laboratoire Natura Medica*, 30390 Domazan, France.

A



B

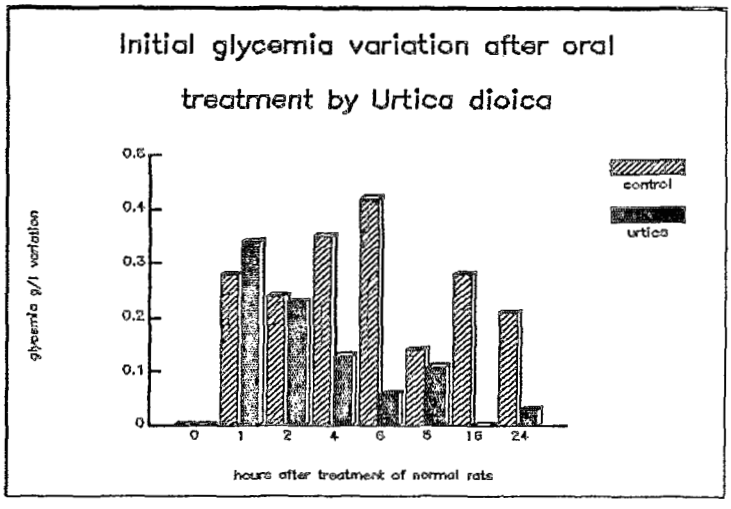


Fig.1 Glycemia variation on normoglycemic animals

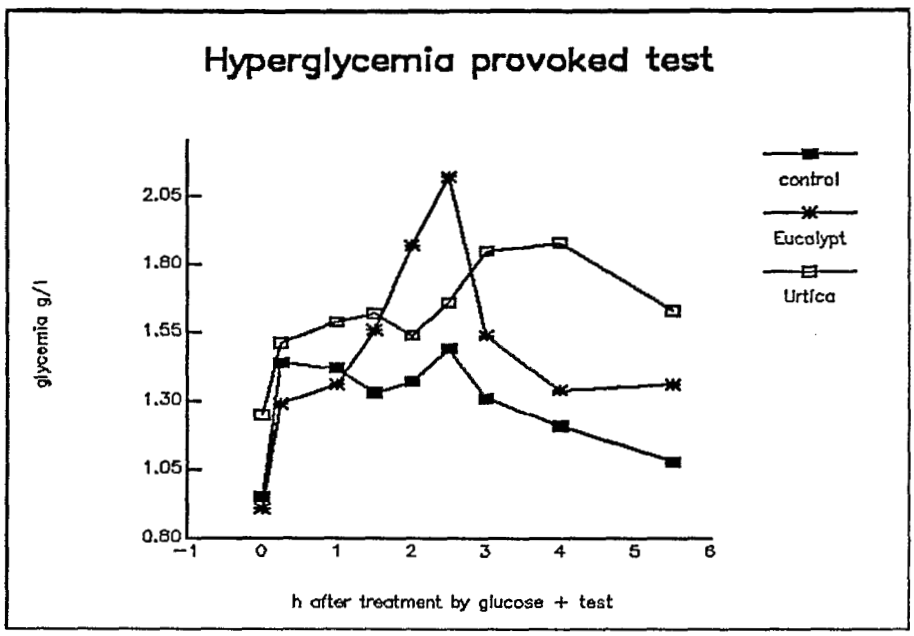
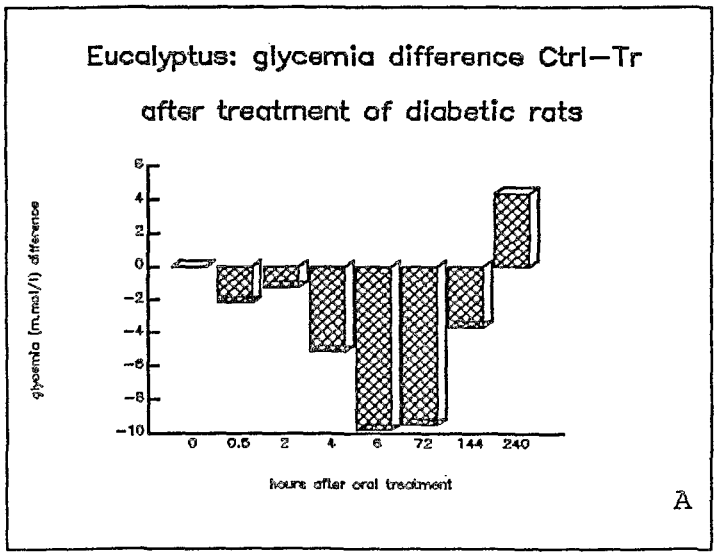

Hyperglycemia provoked test
glycemia g/l
2.05
1.80
1.55
1.30
1.05
0.80
−1
0
1
2
3
4
5
6
h after treatment by glucose + test
control
Eucalypt
Urtica

Fig.2



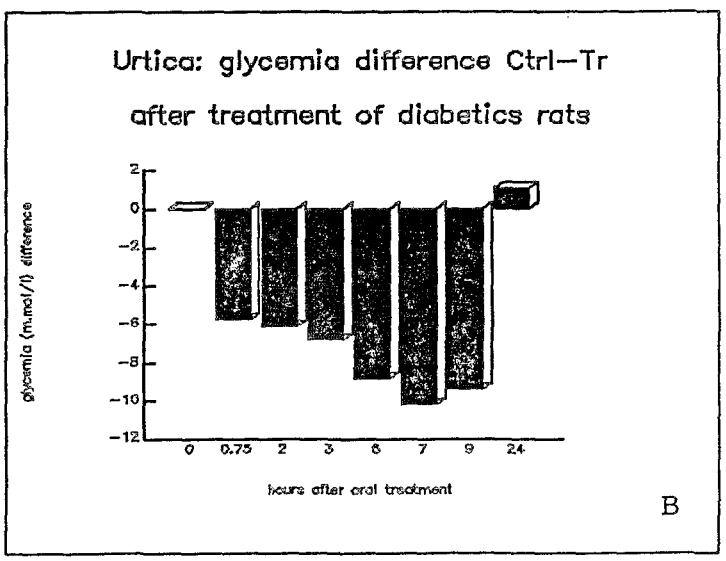


Fig.3 Glycemia variation on diabetic rats

ETUDE CHEZ LE RAT NORMAL DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE D'UNE PLANTE : *SCLEROCARYA BIRREA* ET D'UN CHAMPIGNON : *COPRINUS COMATUS* PROPOSES TRADITIONNELLEMENT DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE

BAURENS J., DECLUME C.[1]

1. Laboratoire de Pharmacologie - Faculté des Sciences pharmaceutiques, 35, chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE (France)

Coprinus comatus L., le Coprin chevelu, est un champignon réputé pour ses vertus thérapeutiques dans le traitement du diabète. Ce champignon entraînerait une hypoglycémie chez la souris (2).

Sclerocarya birrea (A.Rich.) Hochst. (Anacardiaceae) est un arbre de la zone soudano-sahélienne. M.GUEYE (1) rapporte que le macérat de feuilles est utilisé comme hypoglycémiant au Sénégal et montre que chez le rat normo- ou hyperglycémique l'extrait sec de poudre de feuille entraîne une hypoglycémie.

Nous avons voulu vérifier, au moyen d'un test simple, l'activité hypoglycémiante de ces 2 préparations, après administration orale chez le rat normoglycémique. Le lyophilisat de Coprin est administré *per os* (2 g/kg, 10 ml/kg) à des rats normaux. Les glycémies mesurées (méthode à la glucose oxydase après ponction cardiaque) lh, 3h, 6h, 9h, 24h. après gavage sont comparées à celles mesurées sur des animaux témoins (Fig. 1).

6 h après le gavage, la glycémie des animaux traités est significativement inférieure à celle des rats témoins.

On utilise de la poudre de feuilles sèches de *Sclerocarya birrea* qui est mise en suspension avant administration orale (3 g/kg, 10 ml/kg) à un lot de 5 rats normaux. On compare les glycémies mesurées (méthode à la glucose-oxydase) après ponction cardiaque 2h, 4h, 6h, 24h, 30h, à celles obtenues avec la solution témoin (gomme arabique 10%) administrée sur un second lot de 5 rats normaux. Les résultats obtenus (Fig. 2), dans nos conditions expérimentales, montrent qu'il n'y a aucun effet hypoglycémiant significatif.

Références

(1) GUEYE M. S., (1973) *Contribution à l'étude pharmacodynamique d'une plante antidiabétique: Sclerocarya birrea,* Thèse de pharmacie, Dakar.
(2) FOURRE G. (1985) *Pièges et curiosités des champignons,* Ed.Potirinus.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr A. KEITA Directeur du Centre de Médecine traditionnelle, Bamako, République populaire du Mali qui a fourni les feuilles de *Sclerocarya birrea* et le Pr. L. CHAVANT, Laboratoire de Mycologie, Faculté de Pharmacie (Université Paul Sabatier - 31062 Toulouse Cedex), qui a fourni le lyophilisat de *Coprinus comatus* L.

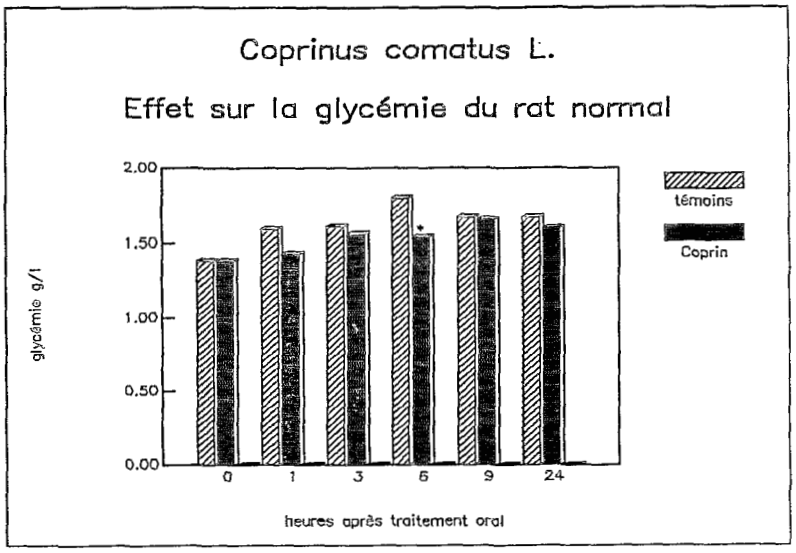

Coprinus comatus L.
Effet sur la glycémie du rat normal
glycémie g/l
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
1
3
6
9
24
heures après traitement oral
témoins
Coprin

Fig.1

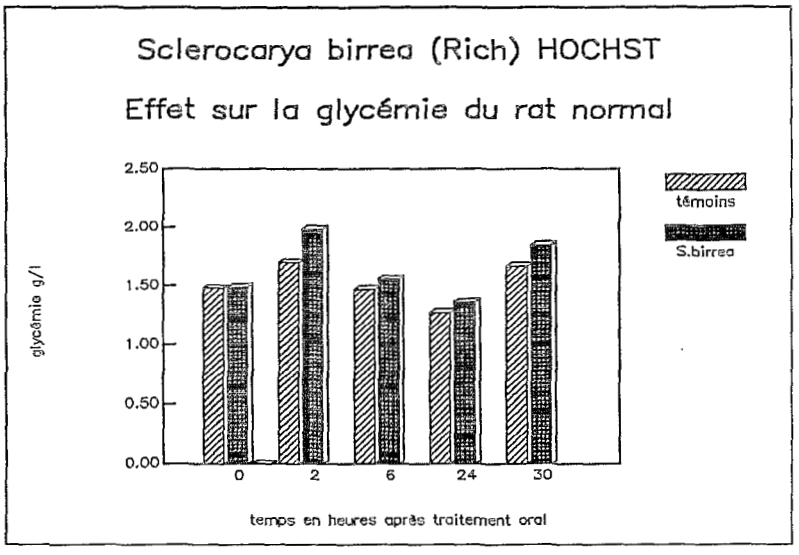

Sclerocarya birrea (Rich) HOCHST
Effet sur la glycémie du rat normal
glycémie g/l
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
2
6
24
30
temps en heures après traitement oral
témoins
S.birrea

Fig.2

EFFECT OF *SATHAVARI* (*ASPARAGUS RACEMOSUS* WILLD.) ON BLOOD GLUCOSE LEVEL OF ALBINO RATS

NAGARAJU N., RAO K.N., GOPALA KRISHNA G.

1. Medicinal Plant Research Laboratory, Department of Botany, Sri Venkateswara University, TIRUPATI 517 502 (India)
2. Department of Pharmacology, Sri Venkateswara Medical College, TIRUPATI 517 502 (India)

INTRODUCTION

Through the ages, plants have been used as sources of drugs administered empirically or otherwise in the cure of diseases. It is not surprising, therefore, that some of the plants were also allegedly used to treat diabetes. Farnsworth and Segelman (1), Bever and Zahnd (2), Mukherjee (3), Rahman and Zaman (4) have reviewed and described many herbs and plants which exhibit hypoglycaemic activity when taken orally. Some of these plants have also been pharmacologically tested and shown to be of some value in diabetes.

The plant, *Asparagus racemosus* Willd., is valued much in the Indian indigenous system of medicine under the popular name "Sathawari". The root of this plant is used as refrigerant, demulcent, diuretic, aphrodisiac, anti-dysenteric, anti-spasmodic, galactagogue, alterative, anti-diarrhoeatic and anti-diabetic (5,6,7,8). However, the root extract is used in the southern part of India in the treatment of diabetes, and the blood glucose lowering effect of *A. racemosus* root has not been reported previously. Therefore, the plant was chosen for the present study. As reported here in, significant blood sugar lowering activity was observed in albino rats using a 95 % ethanol extract of the root powder.

MATERIALS AND METHODS

1. Collection and extraction

The root of *A. racemosus* was collected locally from the Tirumala hills of Andhra Pradesh. After shade drying, the material was powdered mechanically (800 g) and extracted by cold percolation with 95 % ethanol for 24 h. The procedure was repeated two additional times, and the combined extract was concentrated to a semi-solid material (free from alcohol).

2. Selection of experimental animals

A colony of Wistar strain albino rats was maintained in the laboratory with regulated conditions (25° C ± 1°C; 12 hr light/dark cycle). Rats of both sexes (150-200 ± 10 g) were used for the present study. The animals were divided into five groups of each six number (6 animals/group).

For control groups, the rats were treated orally with a 2 % gum acacia solution. In group I, animals were fasted for 18 h. For group II, the animals were not fasted. Group III is the tolbutamide-medicated model. To the fasted animals (18 h), tolbutamide (50 mg/kg body wt.) administered through a metal canula attached to a hypodermic syringe. Group IV is the glucose-loaded model. To the fasted animals (18 h), a glucose solution (1.5 g/kg body wt.) was administered. Group V is diabetic model. To induce diabetes, streptozotocin was dissolved in citrate phosphate buffer and administered (65 mg/kg body wt., i.v.). Diabetes was confirmed by checking urine sugar with Diastix.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

In all of these experimental models, the blood glucose was determined according to the method of Nelson (9), after the treatment with the root extract at a dose of 250 mg/kg body weight. These methods have been described previously by Mukherjee and Mukherjee (10).

3. Mode and time of collection of blood for glucose estimation

In fasted, fed, tolbutamide-medicated and streptozotocin-induced diabetic models, blood was collected from the tail vein before (0 h) and 1, 3 and 4 h after oral administration of the extract, where as in glucose-loaded model, the blood was collected 1/2 h before and 1/2, 1 and 3 h after administration of the extract.

RESULTS

The experimental results are shown in Tables I, II and III. In the fasted model, the 95 % ethanol extract of *A. racemosus* root produced a maximum glucose lowering effect at the 3rd hour (-24.7 %). In the fed model, the lowering of blood glucose was also high at 3rd hour (-21.8 %), and this was followed by a decrease. In the tolbutamide-medicated model, blood sugar lowering effect was enhanced and prolonged as is evident from the blood sugar levels at 1, 3 and 4 h when compared to control (Table I). In the diabetic model, the blood glucose lowering effect was started at 3 h and the maximum lowering effect was found at 4 h after the treatment with *A. racemosus* root extract (Table II). In the glucose-loaded model, the 95 % ethanol root extract showed a marked suppression of the rise in blood sugar at 1/2 h (+ 18.1 %) when compared to control (Table III).

DISCUSSION

It is clear that in the present series of experiments 95 % ethanol extract of *A. racemosus* was found to be effective in lowering blood sugar in four experimental models of healthy albino rats and also in streptozotocin-diabetic rats. *A. racemosus* extract has not only enhanced but also prolonged the blood sugar lowering effect of tolbutamide when administered separately through oral route. Thus from the present study, the following conclusions may be safely drawn :

1. *Asparagus racemosus* definitely lowers blood sugar levels in rats.
2. To elucidate the mechanism of the action of the drug :
   a) Is it stimulating pancreas and release insulin ?
   b) Is it reducing the peripheral utilisation of glucose in the body? These studies will be reported later.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank the Head of the Department of Botany, for facilities and encouragement. One of us (NNR) grateful to Dr. R.C. Strimal, Dy. Director and Dr. S.K. Mukherjee, Emeritus Scientist, Central Drug Research Institute, Lucknow, for their kind help in learning these techniques. The financial support (to NNR) by the Indian Council of Medical Research, New Delhi, is gratefully acknowledged.

References

(1) FARNSWORTH N.R., SEGELMAN A.B., (1971) *Tile. Till.* 55: 52-55.
(2) BEVER B.O., ZAHND G.R., (1979) *Quart. J. Crude Drug Res.* 17 (3-4): 139-196.
(3) MUKHERJEE S.K., (1981) *Journ. Diab. Asso. Ind.* 21 Suppl. 1: 95-106.
(4) RAHMAN A.V., ZAMAN K., (1989) *J. Ethnopharmacology* 26: 1-55.

(5) NADKARNI K.M., (1976) *Indian Materia Medica* (Revised and enlarged by A.K. Nadkarni) vol. 1, Popular Prakashan, Bombay.
(6) Anonymous (1948) *The Wealth of India (Raw Materials)*, C.S.I.R., New Delhi, Vol. I : A- Dyt, 131-132.
(7) AIMAN R., (1970) *Ind. J. Physiol & Pharmacol.* 14,2: 65-76.
(8) NAGARAJU N., RAO K.N., (1989) *Ancient Science of Life*, 9,1: 31-35.
(9) NELSON N., (1944) *J. Biol. Chem.*. 153: 375-380.
(10) MUKHERJEE B., MUKHERJEE S.K., (1987) *Int. J. of Crude Drug Res.*, 25,2: 97-102.

Table I : Effect of a 95 % ethanol extract of *Asparagus racemosus* root (250 mg/kg body wt., oral) on the blood sugar level of fasted, fed and tolbutamide pre-treated (50 mg/kg body wt., oral) albino rats.

			Blood sugar mg/100ml (mean ± S.D) at time (h)		
Group	Sub-group	0 hr	after 1hr	after 3h	after 4hr
Fasted rats	Control	73.56±2.78	74.33±1.53	71.63±2.10	72.16±2.90
	A. racemosus root	76.82±1.73	72.48±2.45 (- 5.6 %)	57.82±1.26* (- 24.7 %)	62.61±1.48* (- 18.5 %)
Fed rats	Control	83.65±2.57	82.45±2.55	80.85±3.80	81.65±3.26
	A. racemosus root	82.85±3.44	74.30±2.20** (- 10.3 %)	64.78±2.45* (- 21.8 %)	71.18±2.10* (- 14.1 %)
Tolbutamide pre-treated rats	Control	94.90±3.70	78.22±3.02	76.61±2.64	81.14±3.11
	A. racemosus root	96.21±2.56	65.62±1.75* (- 31.8 %)	54.80±2.89* (- 43.0 %)	58.42±2.60* (- 39.3 %)

Number of albino rats used = 6
* P< 0.001 ; ** P< 0.01 (comparisons are between control and experimental).
'p' denotes the level of statistical significance.
(-) values indicate percent decrease over the initial value (0 hr).

Table II : Effect of a 95 % ethanol extract of *Asparagus racemosus* (250 mg/kg body wt., oral) on the blood sugar level of streptozotocin-induced diabetic (65 mg/kg body wt., i.v) albino rats.

		Blood sugar mg/100ml (mean ± S.D) at time (h)			
Group	Sub-group	0 hr	after 1hr	after 3h	after 4hr
	Control	314.23±12.03	320.76±16.26	316.11±9.20	312.26±18.22
Diabetic rats	*A. racemosus* root	322.12±18.04	304.76±8.27 (- 5.4%)	268.66±12.64* (- 16.6%)	276.85±16.23* (- 14.0%)

Number of albino rats used = 6
* P<0.001 (comparisons are between control and experimental)
'p' denotes the level of statistical significance.
(-) values indicate percent decrease over the initial value (0 hr).

TABLE III : Effect of a 95 % ethanol extract of *Asparagus racemosus* root (single dose, 250 mg/kg body wt., oral) on the glucose tolerance (1.5 g/kg body wt., oral) of albino rats.

		Blood sugar mg/100ml (mean ± S.D) at time (h)			
Group	Sub-group	0 hr	after 1hr	after 3h	after 4hr
	Control	80.17±3.26	112.56±6.02 (+40.4%)	102.20±5.46 (+27.5%)	98.65±4.25 (+23.0%)
	A. racemosus root	75.60±2.90	89.32±3.02 (+18.1%)	92.07±2.32* (+21.8%)	85.32±3.21* (+12.8%)

Number of albino rats used = 6
*P<0.001 (comparisons are between control and experimental).
'p' denotes the level of statistical significance.
(+) values indicate percent increase over the initial value (0 hr).

HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF *COCHLOSPERMUM TINCTORIUM* RHIZOMES: IDENTIFICATION OF SOME ACTIVE CONSTITUENTS

DIALLO B.[1], FIEGEL C.[2], JOYEUX M.[2], ROLLAND A.[2], FLEURENTIN J.[2], VANHAELEN-FASTRE R.[1], VANHAELEN M.[1]

1. Pharmacognosy Department, Pharmaceutical Institute, U.L.B, Campus Plaine, Bld du Triomphe, 1050 BRUSSELS (Belgium)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

INTRODUCTION

We previously reported on the *in vitro* antihepatotoxic actions of C. *tinctorium* rhizome which is used in African traditional medicine for the treatment of liver diseases (1).

We now report on the results of our studies related to the *in vivo* hepatoprotective effects of three extracts from this drug. An intoxication with CCl_4 producing a reversible necrosis in mice was used as model of experimental hepatitis. Plasma levels of glutamic pyruvic transaminase were determined to evaluate the antihepatotoxic activity ofthe extracts. An *in vitro* test was also performed using tert-butylhydroperoxide (t-BH) as toxic agent in order to investigate the mechanism of hepatoprotective activity.

Some of the rhizome constituents have been identified:

- Gallic and ellagic acids (2),
- Ellagitanins (2),
- Flavonoids (3), (7,3' dimethyldihydroquercetin, 5,4' dimethylquercetin)
- Apocarotenoids (4), (cochloxanthin, dihydrocochloxanthin)
- Pentacyclic triterpenes (5), (arjunolic acid)
- Triacylbenzenes (6),
- Long-chain volatile ketones (6).

Among these, phenolic constituents, and most probably, carotenoids and triterpenes are mainly responsible for the antihepatotoxic action of the drug.

MATERIALS AND METHODS

ASSAY FOR HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY

Swiss male mice (Cesal Montmedy, France), 10-12 weeks-old and weighing 30-40 g, had free access to food and water. The animals were intoxicated by single intraperitoneal injection of carbon tetrachloride (0.09 % solution in olive oil, 10 ml/kg). These solutions were intraperitoneally injected to animals (10 ml/kg) 30 min before intoxication. The following doses were tested: 62.5, 125, 250, 500 and 1000 mg/kg (these values correspond to the equivalent of dried plant material but not to the extracts weights / kg body

weight). After $CC1_4$ intoxication animals were starved for 24 h and then anesthetized intraperitoneally with 60 mg/kg of pentobarbital. Blood (0.5 ml) was collected from the orbital sinus in heparinized vials using micro-capillaries. Plasma was obtained by centrifugation (3000 rpm, for 15 min) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) activity was determined by the enzymatic method of Wroblewski and La Due (7) (Boehringer kit). GPT values are reported as geometric means accompanied by ranges equivalent to +-SE as calculated from the logarithm of the value (8). The hepatoprotective activity expressed as the hepatoprotection percentage (H) was calculated using the following equation :

$H = ((T1 - T2) : (T1 - T3)) \times 100$

T1 = mean GPT value of the untreated group, T2= mean GPT value of the treated group, T3= normal GPTvalue.

Statistical analysis: The Bartlett's test was used to check the homogeneity of variance and the F max test to indicate the significance of differences. Means are compared using the Student's test.

IN VITRO EFFECTS ON INDUCTION OF LIPID PEROXIDATION AND HEPATOCYTE LYSIS

Hepatocytes were isolated by the recirculating perfusion method (9). Cell viability was checked using the blue trypan exclusion test. Suspensions of 10^6 cells/ml were maintained at 37°C under a stream of oxygen and CO_2 mixture on a water bath. Tert-butylhydroperoxyde was added to cell suspensions in such a way to achieve a concentration of 1.5 mM ; tested extracts (concentration equivalent to 1 mg of dried plant material per ml of cell suspension) dissolved in dimethylsulfoxyde (DMSO) were introduced at the same time .

Induction of lipid peroxidation was evaluated in term of malonylaldehyde (MAD) (in $nM/10^6$ cells). Lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (ASAT) levels ($lU/t\ 10^6$ cells) are measured to appreciate the hepatocytes lesions. The samples for this dosage were drawn 30 min after the addition of the toxic and extracts.

RESULTS AND DISCUSSION

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY (*IN VIVO* ASSAY)

The antihepatotoxic action of *C. tinctorium* was previously confirmed by *in vitro* experiments (1). Figures 1 and 2 indicate that the three extracts (aqueous, hydro-ethanolic and ethanolic) exhibit significant hepatoprotective effects in the in vivo assays model with dose-effect correlation.

Aqueous extract was active at 125, 250, 500 and 1000 mg/kg (percentage of hepatoprotection 58, 56, 69 and 58 %, respectively) but was inactive at 62.5 mg/kg. The hydro-ethanolic extract was also active at 250 mg/kg (64%). The ethanolic extract was efficace at 125 and 250 mg/kg (77 and 75%) and had no effect at 62.5 mg/kg. Tested in the same experimental conditions, silymarin exhibited at 100 mg/kg a hepatoprotection of 86 % (10) which is comparable to that of the ethanolic extract at 125 mg / kg.

These results indicate that the rhizome of C. *tinctorium* is a potent hepatoprotective drug. As the three extracts were active, it was assumed that the properties of the drug are related to phenolic constituents as well as to carotenoids and triterpenes.

IN VITRO EFFECTS ON INDUCTION OF LIPID PEROXIDATION AND HEPATOCYTES LYSIS

The *in vitro* test showed that when compared with the two other extracts, aqueous extract presented weaker effect on the induction of lipid peroxidation and no anticytolytic action. Ethanolic and hydro-

ethanolic extracts significantly opposed the toxic effect of tert-butylhydroperoxide; thus, they exhibited, at a concentration of 1 mg of dried plant material per ml of cell suspension, marked effects on the induction of lipid peroxidation and hepatocyte lysis (Fig. 3, 4, 5). These results indicate that aqueous extract on one hand and ethanolic, hydro-ethanolic extracts on the other hand present differences in their mechanism of hepatoprotective activity. These differences could be related to the chemical composition of the extracts. Because ethanolic and hydro-ethanolic extracts were active against tert-butylhydroperoxide intoxication, they contain anti-oxygen constituents such as carotenoids and flavonoids. Anti-oxidant properties of carotenoids are well-known; flavonoids exhibit also these properties and inhibit the lipoperoxidation of poly-insaturated fatty acids (11). It has been also recently shown that flavonoids, mainly those bearing a free hydroxyl on carbon 3, are active against aflatoxin B1 which has hepatocarcinogen and mutagen properties (12).

Therefore, the presence of carotenoids such as cochloxanthin and dihydrocochloxanthin (4) and flavonoids such as 5,4'-dimethylquercetin and 7,3'-dimethyldihydroquercetin (3) in the ethanolic extracts could explain the effects on the induction of lipid peroxidation and hepatocyte lysis. This hypothesis is supported by the fact that aqueous extract, which contains no or little amount of these compounds, showed weaker action on the induction of lipid peroxidation *in vitro*. However, *in vivo*, some constituents of this aqueous extract (like glycosidic flavonoids) could be metabolized into compounds active on the induction of lipid peroxidation.

References

(1) DIALLO B., VANHAELEN M., KISO Y., HIKINO H., (1987) *J. Ethnopharmacol.* 20: 239-243.
(2) DIALLO B., (1989) *Contribution à l'étude phytochimique et pharmacologique du rhizome de Cochlospermum tinctorium A. Rich. (Cochlospermaceae),* Thèse de Doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Université Libre de Bruxelles, Belgique.
(3) DIALLO B., VANHAELEN M., VANHAELEN-FASTRE R., FIEGEL C., JOYEUX M., ROLLAND A., FLEURENTIN J. (Submitted to *J. Ethnopharmacol.).*
(4) DIALLO B.,VANHAELEN M., (1987) *Phytochemistry* 26: 1491-1492.
(5) DIALLO B., VANHAELEN M., VANHAELEN-FASTRE R., KONOSHIRNA T., KOZUKA M., TOKUDA, H., (1989) *J. Nat. Prod.* 52: 879-881.
(6) DIALLO B., VANHAELEN-FASTRE R., VANHAELEN M. L., Submitted to *Phytochemistry.*
(7) WROBLEWSKI F., LA DUE I.S., (1956) *Proc. exp. Biol. Med.* 91: 569.
(8) HEALTH D. F., (1967) *Nature* 213: 1159-1160.
(9) BERRY M.N., FRIEND D. S., (1969) *J. Cel. Biol.* 43: 506-520.
(10) LEXA-ROBIN A., (1988) *Propriétés cholérétiques, hépatoprotectives et diurétiques d'Eupatorium cannabinum L.: Approche ethnopharmacologique,* Thèse de Doctorat (Mention Sciences), Université de Metz, France.
(11) TOREL J., GILLARD P., (1986) *Phytochemistry* 25: 383-385.
(12) BHATTACHARYA R.K., FIROZI P.F., (1988) *Cancer Lett.* 39: 85-91.

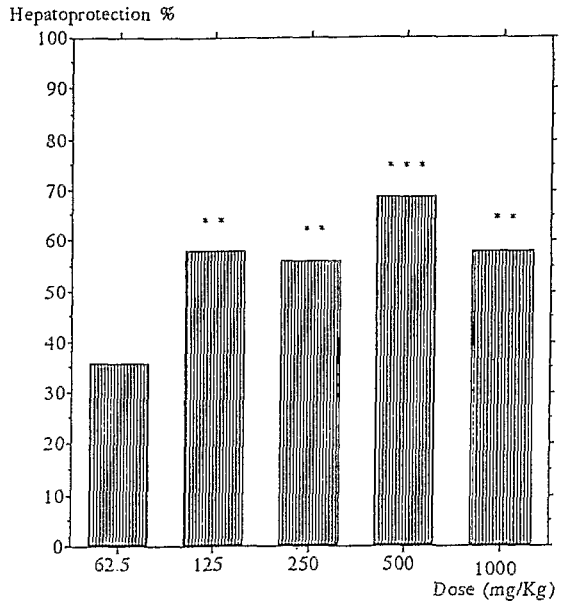


Fig. 1. *In vivo* hepatoprotective effect of an aqueous extract of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes in mouse after carbon tetrachloride intoxication.
Significantly different from the control, * * $p < 0.01$ or * * * $p < 0.001$.

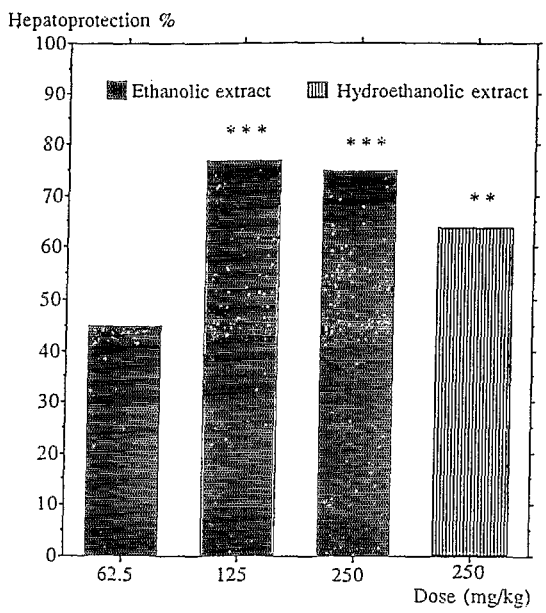


Fig. 2. *In vivo* hepatoprotective effect of an ethanolic and a hydroethanolic extracts of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes in mouse after carbon tetrachloride intoxication.
Significantly different from the control. * $p < 0.05$ or * * * $p < 0.001$.

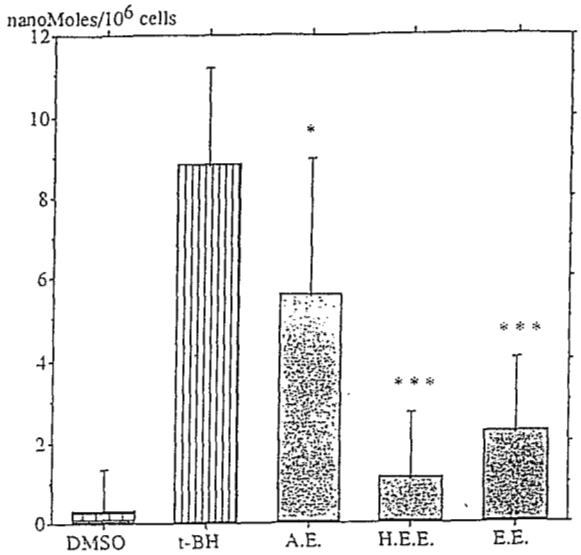


Fig. 3. Effect of an aqueous extract (A.E.), a hydroethanolic extract (H.E.E.) and an ethanolic extract (E.E.) of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes on tert-butyl hydroperoxide-induced malonaldehyde formation in isolated rat hepatocytes.

* $p < 0.05$ as compared with tert-butyl hydroperoxide (t-BH) 1.5 mM;
* * * $p < 0.001$.

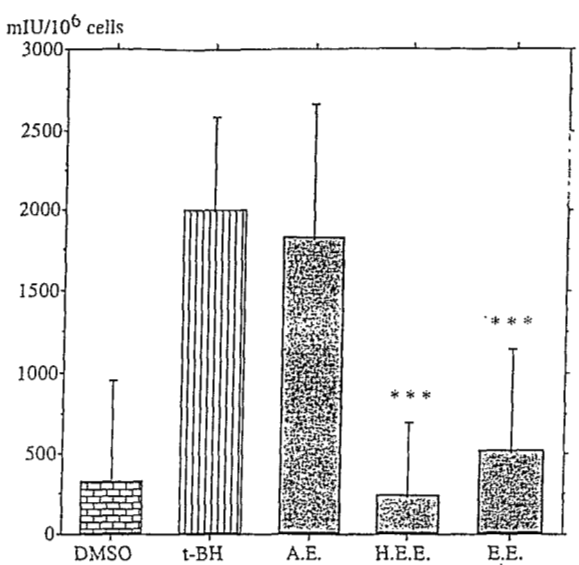


Fig. 4. Effect of an aqueous extract (A.E.), a hydroethanolic extract (H.E.E.) and an ethanolic extract (E.E.) of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes on lactate dehydrogenase (LDH) leakage in isolated rat hepatocytes.

* * * $p < 0.001$ as compared with tert-butyl hydroperoxide (t-BH) 1.5 mM.

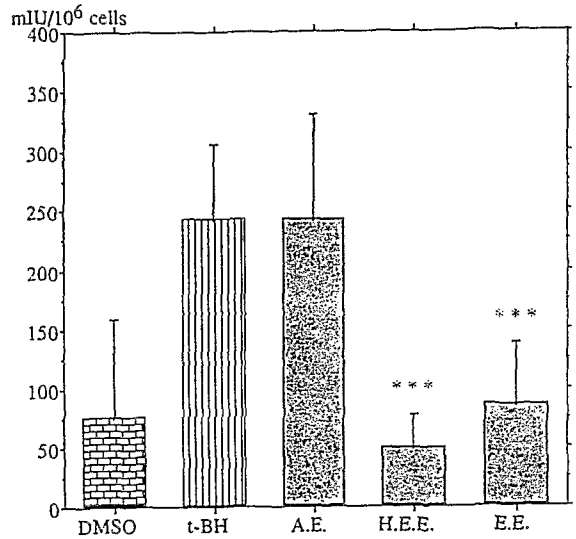


Fig. 5. Effect of an aqueous extract (A.E.), a hydroethanolic extract (H.E.E.) and an ethanolic extract (E.E.) of *Cochlospermum tinctorium* rhizomes on aspartate aminotransferase (ASAT) leakage in isolated rat hepatocytes.
* * * $p < 0.001$ as compared with tert-butyl hydroperoxide (t-BH) 1.5 mM.

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF *BACCHARIS ARTICULATA* EXTRACTS AGAINST CCl_4 TOXICITY IN FRESHLY ISOLATED RAT HEPATOCYTES

MARIORELL M., MARIN PARES E., ADZET T., FRANCITORRA A.

Unidad de Farmacologia y Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Nucleo Universitario de Pedralbes, 08028 BARCELONA (Spain)

INTRODUCTION

Baccharis articulata (Lam) Pers. (Asteraceae), locally known as *carquejilla*, is frequently used in South American folk medicine among others, in cases of liver diseases (1) In the present study, the hepatoprotective activity of the aqueous (AA), butanolic (AB) and ethylic (AEE) fractions, obtained from the previous aqueous extract of *Baccharis articulata*was tested against CCl_4 induced cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes.

MATERIAL

ANIMALS : Male Wistar rats (wt 250-280g) were fasted 16 h before the isolation of hepatocytes.
PLANT MATERIAL: Aerial parts of *Baccharis articulata* were collected in Argentina (Prov. Salta) in July 1987.
CHEMICALS : The following compounds were purchased:

- collagenase from *Clostridium histolyticum* (Boehringer Mannheim),
- bovine serum albumine fr. V (Sigma),
- DMSO (Merck),
- CCl_4 (Probus),
- glutamic oxalacetic transaminase (GOT)
- glutamic pyruvic transaminase (GPT) opt. humazym-test (E-Human),
- quality control serum HUMATROL (Human)
- Autoanalizer (Chemacomp 90).

METHODS

PREPARATION OF EXTRACTS : Dried aerial parts of *Baccharis articulata* were extracted with boiling water. The aqueous extract was fractionated by a successive extraction with ethylic ether and butanol, obtaining an ethylic (AEE), a butanolic (AB) and an aqueous fraction (AA) from the initial extract.

ANTIHEPATOTOXIC SCREEN TEST

Isolated hepatocytes were obtained according to the collagenase perfusion method (2). CCl_4 was added to the incubation medium to 4 mM 10 min after the extract. Both CCl_4 and extract were administered dissolved in DMSO (0.66% v/v). The incubation medium consisted of a Krebs-ringer bicarbonate buffer with Ca^{2+} aerated with carbogen (pH=7.4) at 37°C. The incubation time was 30 min. The extract concentrations tested were 0.01, 0.1 and 1 mg/ml cell suspension. CCl_4 induced cell injury

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

was recorded by leakage of GOT and GPT into the incubation medium. The percentage of enzymatic activity released into the incubation medium was calculated by dividing the activity present in supernatant by the total activity measured in the homogenized sample and then multiplying by 100 (3).

RESULTS AND DISCUSSION

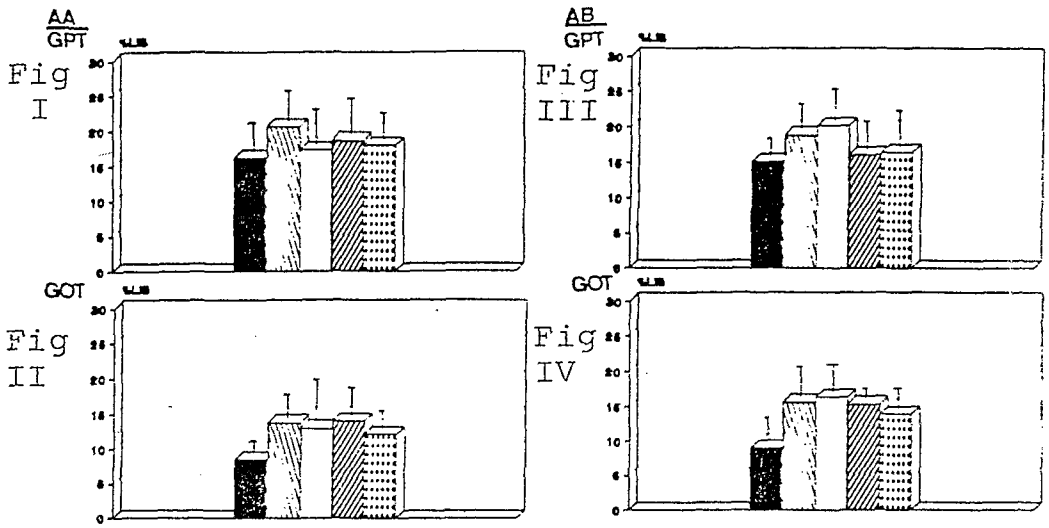
Although the three extractive fractions (AA, AB, AEE) assayed induced decreases in transaminases release compared to $CC1_4$ group (Fig. 1-6), only the ethylic fraction showed a significant activity. AEE revealed an hepatoprotective effect at the dose of 1 mg/ml demonstrated by a depletion in the percentage of GPT activity (Fig.5).

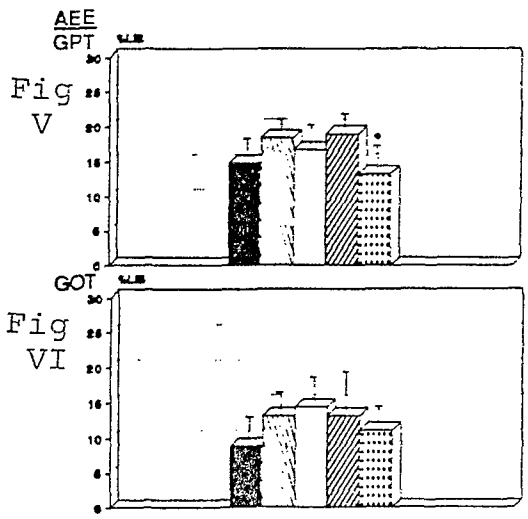
References

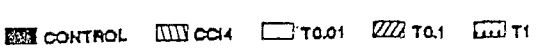
(1) SORARU S.B., BANDONI A.L., (1978) *"Plantas de la medicina popular de Argentina"*, Buenos Aires: Albatros.
(2) SEGLEN P.O., (1976) *"Methods in cell biol."*, 13, 29.
(3) PERISSOUD D., MAIGNAN M.F., AUDERSET G., (1981) *"(+)-cyanidanol-3 in diseases of the liver"*, Crans-Montana, Academic Press, 284.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Pr. Lazaro Novara (Univ. Salta, Argentina) for the provision of the plant.


AA
GPT
Fig I
GOT
Fig II
AB
GPT
Fig III
GOT
Fig IV


AEE
GPT
Fig V
GOT
Fig VI


CONTROL
CCl4
T0.01
T0.1
T1

ACTION PROTECTRICE ET CURATIVE DE *WITHANIA FRUTESCENS* VIS A VIS DE L'HEPATOXICITE PAR CCl_4

MONTILIA M.P. [1], CABO J.[1], NAVARRO M.C.[1,3], RISCO S.[1], JIMENEZ J.[1], ANEIROS J.[3]

1. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, 18071 GRANADA (Spain)
2. Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Granada, 18071 GRANADA (Spain)
3. Address for correspondance

INTRODUCTION

Peu d'études pharmacologiques ont été menées sur *W. frutescens*, connue sous le nom de *Paternostra*. Par contre, celles réalisées sur les espèces *W. somnifera* et *W. coagulans* sont plus abondantes, et des actions antitumorales (1), protectrice hépatique(2,3) et anti-inflammatoire (4), attribuées principalement aux withanolides, ont été mises en évidence.

Ceci nous a conduit à l'étude de l'activité protectrice et curative sur le foie de *W. frutescens*, en reproduisant un modèle expérimental de lésion hépatique par intoxication avec CCl_4. Etant donné les propriétés antihépatoxiques de la silymarine (5,6), celle-ci a été employée comme substance de référence.

MATERIEL ET METHODES

1. MATERIEL VEGETAL

Nous avons employé l'extrait éthanolique extrait des feuilles de *W. frutescens*. La plante a été récoltée dans la commune de Guardias Viejas, province d'Almeria à l'époque de la fructification (pendant les mois de mars et avril).

Sur cet extrait éthanolique on a réalisé un "screening" phytochimique, qui a mis en évidence la présence de stérols au moyen de la réaction de Lieberman-Burchard (7), et qui a également montré la présence de triterpènes en plus faible quantité. On a détecté également la présence d'une petite quantité d'alcaloïdes au moyen des réactifs de Bouchardat, Mayer et Dragendorff (8).
L'extrait éthanolique est administré aux animaux d'expérience, après évaporation à vide du solvant, et après avoir mis en suspension le résidu sec dans une solution aqueuse de méthyl-cellulose à 1%.

2. TRAITEMENT DES ANIMAUX

Doses administrées par voie ip.

- Activité hépatoprotectrice: *W. frutescens* : 1/4 DL_{50} (souris); 1/8 DL_{50} (rat).
  toxique (CCl_4) : 1/3 DL_{50} (souris); 1ml/kg (rat).
  (silymarine) : 50 mg/kg (souris); 35 mg/kg (rat).

- Activité curative: *W. frutescens* : 1/8 DL_{50} (souris); 1/16 DL_{50}(rat).
  hépatotoxique (CC14) : 1/3 DL_{50} (souris); 1 ml/kg (rat).
  (silymarine) : 25 mg/kg (souris); 17,5 mg/kg (rat).

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

La DL_{50} (5,4 g/kg) de l'extrait a été calculée sur la souris, en suivant la méthode de Miller et Tainter (9) celle de la transformation de Ruckebusch (10).

Le CCl_4 a été administré dissous dans l'huile d'olive à 40% (v/v) et à 20% (v/v) (rats).

3. PARAMETRES ETUDIES ET DEROULEMENT DE L'EXPERIENCE

Les paramètres étudiés ont été: modification DL_{50} $CC1_4$; prolongation du temps de sommeil barbiturique; flux biliaire; transaminases sériques; acides gras hépatiques; histopathologie du foie.
Pour toutes les expériences nous avons employé quatre lots.

Activité hépatoprotectrice : lot I: contrôle; lot II : administration de CCl_4; lots III et IV : traités avec *W. frutescens* et silymarine respectivement, 24 h avant le $CC1_4$.
Toutes les mesures ont été réalisées 24 h après avoir administré le toxique.

Activité curative : lot I: contrôle.; lot II: administration de CCl_4 le premier jour.; lots III et IV: traités avec *W. frutescens* et silymarine respectivement, les 2e, 3e et 4e jours après le $CC1_4$. (Dans tous les cas, les mesures ont été réalisées le 5e jour.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. ACTIVITE HEPATROPROTECTRICE

Le flux biliaire (Fig. I) récupéré aprés administration de feuilles de *Withania*, est semblable à celui provoqué par la silymarine.

L'extrait éthanolique de *W. frutescens* produit une importante protection contre la mortalité provoquée par le toxique (Tableau I) (augmentation de la DL_{50} de 87%).

Le temps de sommeil barbiturique est clairement réduit quand on administre, avant le toxique, un extrait de feuille de *Withania* (Tableau I) (réduction plus grande par rapport à celle produite par la silymarine).

Les valeurs de SGOT et SGPT (Tableau I) baissent de façon significative avec *W. frutescens* (de même qu'avec la silymarine). La baisse obtenu aux niveaux des SGOT par les feuilles de *W. frutescens* est plus importante que celle produite par la silymarine (cela pourrait correspondre à une action de la première à un niveau hépatocellulaire plus profond).

La récupération des valeurs normales de l'acide arachidonique et de l'acide oléique dans le foie (Tableau 1), pourrait révéler une action de *W. frutescens* sur l'effet péroxidatif exercé par le toxique.
Après l'administration de CCl_4 on observe une nécrose et une stéatose dans le foie (degré 3). L'extrait de *W. frutescens* réduit le degré de lésions (degré 2) (comme avec silymarine) (Fig. 2A, 2B et 2C). Un effet protecteur membranaire des feuilles de *W. frutescens* est possible.

2. ACTIVITE CURATIVE

Le temps de sommeil provoqué par le nembutal est clairement réduit après l'administration de l'extrait de *W. frutescens* (Tableau 2), ce qui indiquerait une action au niveau de la restauration de la capacité enzymique du foie (la silymarine ne présente pas cette activité).

Après administration d'extraits de *W. frutescens* la structure hépatique montre des changements régénérateurs et une certaine diminution dans la graisse (degré l) (Fig. 2D).

Références

(1) DAS H., DUTTA S.D., BHATTACHARYA B., CHAKRABORTI S.K., (1985) *"Antineoplastic agents from plants. Antitumor activity of withanolide D", Indian J. Cancer Chemother.*, 7,2: 59-65.
(2) BUDHIRAJA R.D., GARG K.N., SUDHIR S., ARORA B., (1986) *"Protective effect of 3-β-hydroxy-2,3-dihydrowithanolide F against $CC1_4$-induced hepatotoxicity", Planta Med.*, 52,1: 2829.
(3) SUDHIR S., BUDHIRAJA R.D., NIGLANI G.P., ARORA B, GUPTA L.C., GARG K.N., (1986) *"Pharmacological studies on leaves of Withania somnifera", Planta Med.* 52,1: 61-63.
(4) BUDHIRAJA R.D., SUDHIR S., GARG K.N., (1984) *"Anti-inflammatory activity of 3-β-hydroxy-2,3 dihydrowithanolide F", Planta Med.*, 50: 134-136.
(5) RAUEN H.M., SCHRIEWER, (1973) *"Antihepatotoxic effect of parenterally applied silymarine in carbon tetrachloride".*
(6) VOGEL G., TEMME I., (1969) *"Curative antagonization of liver damage caused by phalloidin with silymarin as a model of antihepatotoxin therapy", Arzneim. Forsch.*, 19,4: 613-615.
(7) DOMINGUEZ X.A., (1973) *"Metodos de Investigacion Fitoquimica", Ed. Limusa*, Mejico, p.141.
(8) FERNANDEZ COSTA A., (1970) *"Farmacognosia Experimental"*, Vol. III, Fundaçaõ Calouste Gulbenkian, Lisboã, p. 823.
(9) MILLER L.C., TAINTER M.L., (1944) *"Estimation of the LD_{50} and its error by means of logarithmic probit graphapaper", Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 57: 261.
(10) RUCKEBUSH Y., (1977) *"Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique Animales"*, Ed. Maloine, S.A., Paris, p. 55.

Tableau 1 : INFLUENCE DU PRETRAITEMENT AVEC UN EXTRAIT ETHANOLIQUE DE FEUILLES DE *W. FRUTESCENS* OU SILYMARINE SUR LA DL_{50} DU CCL_4, LE TEMPS DE SOMMEIL PROVOQUE PAR LE NEMBUTAL, L'ACIDE OLEIQUE ET L'ACIDE ARACHIDONIQUE APRES INTOXICATION PAR CCl_4.

Paramètres	I	II	III	IV
DL_{50} CCl_4(ml/kg)		2.1 ± 0.32	3.9 ± 0.21	1.9 ± 0.24
Nembutal(50mg/kg) Temps de sommeil(min)	61.0 ± 6.68	348.0 ± 85.83	151.0 ± 26.62	228.0 ± 41.68
SGOT(IU/l)	51.0 ± 11.98	1832.5 ± 311.02	399.0 ± 72.14	749.0 ± 250.39
SGPT(IU/l)	13.5 ± 3.92	760.0 ± 212.52	139.2 ± 19.00	265.5 ± 105.06
Ac. oléique(%)	20.2 ± 3.19	14.8 ± 168	18.9 ± 2.13	20.58 ± 1.27
Ac.arachidonique(%)	20.6 ± 0.66	17.1 ± 2.72	20.5 ± 1.90	17.90 ± 1.05

Valeurs moyennes +- SE; *$p < 0.05$; **$p < 0.0l$ comparaison avec le $CC1_4$.
I : Contrôle ; II: puis administration de $CC1_4$; III et IV: traités avec *W. frutescens* et silymarine, respectivement, 24 h avant le CCl_4.

Tableau 2 : INFLUENCE DU POST-TRAITEMENT DE L'EXTRAIT ETHANOLIQUE DE FEUILLES DE *W. FRUTESCENS* OU DE SILYMARINE SUR LE TEMPS DE SOMMEIL PROVOQUE PAR LE NEMBUTAL

Paramètre	I	II	III	IV
Nembutal (50mg/kg) temps de sommeil (min)	61.0± 6.68	245 .0± 33.63	172.0± 43.56	292.0± 8.15

Valeurs moyennes ± SE; ** $p<0.05$ comparaison avec le CCl_4.
I : contrôle; II: administration de CCl_4 le premier jour ; III et IV: traités avec *W. frutescens* et silymarine, respectivement, les 2e, 3e et 4e jour apres le CCl_4.

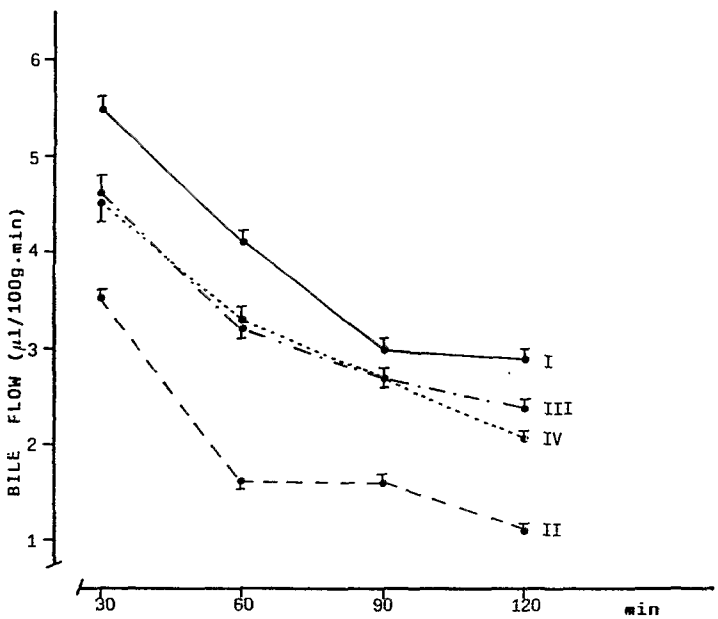


Fig. 1. Effet des prétraitements avec extrait ethanolique de feuilles de *W. frutescens* ou de silymarine sur le flux biliaire après l'intoxication par le CCl_4 chez le rat.

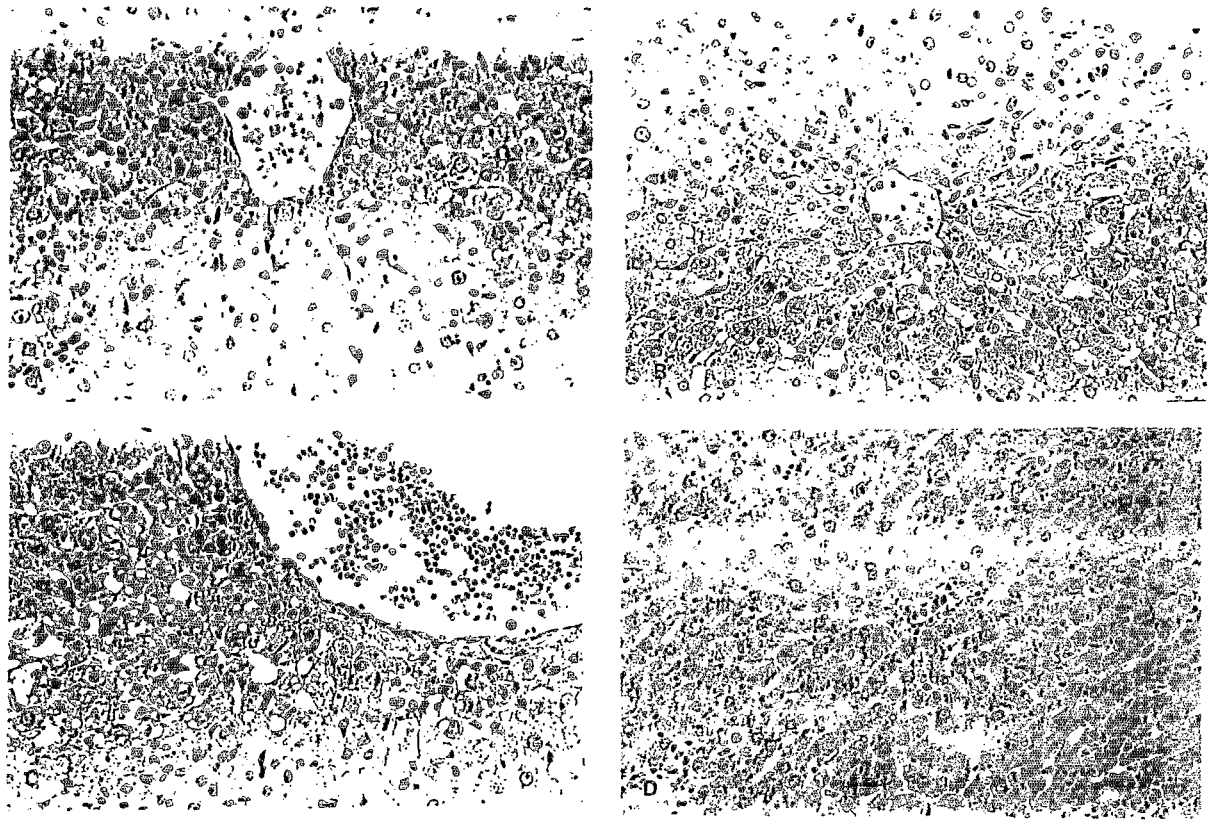


Fig. 2. Changements histopathologiques dans le foie.
A: Administration de CCl_4.
B: Administration de *W. frutescens* 24h avant le CCl_4.
C: Administration de silymarine 24h avant le CCl_4.
D: Administration de *W. frutescens* les 2e, 3e et 4e jours après le CCl_4.

ANTIRADICALAR, ANTILIPOPEROXIDANT AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF NINE PLANT EXTRACTS USED IN CARIBBEAN FOLK MEDICINE

JOYEUX M.[1,3], FLEURENTIN J.[1], MORTIER F.[2], DORFMAN P[3]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, C.S.E, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université de Nancy, 5, rue Albert Lebrun, 54000 NANCY (France)
3. Laboratoire DOLISOS, 71, rue Beaubourg, 75003 PARIS (France)

An ethnopharmacological research was carried out in Haïti, Dominican Republic and other countries of the Caribbean, in order to inventory the traditional use of plants to cure human diseases and to evaluate their pharmacological activities (1-3). Antiradicalar and hepatoprotective activities of nine plant extracts were investigated. Some of them are traditionally employed against liver complaints :

Tamarindus indica L. (Fabaceae), *Curcuma domestica* Valeton (Zingiberaceae), *Terminalia catappa* L. (Combretaceae).

Others species without traditional hepatoprotective indications have also been investigated: *Annona reticulata* L., *Annona muricata* L. (Annonaceae), *Eupatorium odoratum* L. (Asteraceae), *Justicia pectoralis* (Acanthaceae), *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae).

Finally, the leaves of *Cuscuta americana* L. (Convolvulaceae), which are used as hepatoprotector, would be responsable in some circonstances for worsening of the liver pathology. Moreover preliminary studies have demonstrated the toxicity of an hydroalcoholic extract of leaves of *Cuscuta americana*; an aqueous extract is here investigated.

In the present study we used isolated rat hepatocytes intoxicated with tert-butyl hydroperoxide (tBH) for the determination of the hepatoprotective activity of the crude extracts. This model allows us to investigate, at the same time, both antilipoperoxidant activity, expressed in term of malonaldehyde (MAD) formation and antihepatotoxic action expressed as a decrease of the release of lactico dehydrogenase (LDH) and aspartate amino transferase (ASAT) (4).

These results are completed by the evaluation of antiradicalar potentialities of the different extracts against a solution of diphenyl picryl hydrazyl radical (DPPH). In all cases, an aqueous extract of young sprouts of *Rosmarinus officinalis* L. is used as natural reference extract.

MATERIAL AND METHODS

PREPARATION OF NATURAL EXTRACTS : Extracts were prepared according to the traditional know-how with water; maceration were performed four hours at 40°C. The different extracts are then concentrated under reduced pressure and lyophilised. All the plants were harvested and dried in the West Indies and identified by B. Weniger (Enda-caribe). Young sprouts of *Rosmarinus officinalis* L. were harvested in France. All doses are expressed in mg of dry plant.

ANTIRADICALAR ACTIVITY : Antiradicalar potentialities have been tested against a solution of diphenylpicryl hydrazyl radical. DPPH is a free radical, which presents an important purple color at maximal absorption 517nm. The change from the radical to the non radical form leads to the disappearance of the coloration. The degree of decoloration indicates the scavenging efficiency of the added substances. For each extract, 750 µl of a 0.125 g/l or 0.25 g/l solution was added to 1.5 ml of a methanolic solution of diphenylpicryl hydrazyl (absorbance 0.5). Five min. later, 4 ml of toluene were added and each tube vigorously shaked. After centrifugation the absorbance of the uper phase is measured. A blank is realized in the same conditions with 750 µl of deionized water. The percentage of DPPH decoloration was calculated according to the following way :
% of decoloration = 1 - (Absorbance with extract / Absorbance blank)

ANTILIPOPEROXIDANT AND ANTIHEPATOTOXIC ACTIVITIES : Isolated liver cells were obtained using two steps collagenase perfusion technic. Hepatocytes were incubated in MEM at a final concentration of 106 cells/ml in 25 ml Erlenmeyer flasks at 37°C and gassed with O2/CO2 (95%/5%). Tert-butyl hydroperoxide (tBH) was added in 20 µl of DMSO to the hepatocyte suspension at a final concentration of 1.5 mM. The control flasks received the same volume of DMSO alone (0.5% v/v). The different crude extracts were added simultaneously. Lipid peroxidation in isolated hepatocytes was monitored by the production of malonaldehyde (MAD). The absorbance was measured at 535 nm and compared to standards. Disturbance of cell membranes was estimated by measuring the leakage of LDH and ASAT by means of optimized kits (Boehringer) after 30 min incubation.

RESULTS

ANTIRADICALAR PROPERTIES : Table I shows the results obtained with the nine crude extracts tested on DPPH decoloration test. *Rosmarinus officinalis*, well known for its antiradicalar efficiency (5), is used as reference substance. At a concentration of 0.25 g/l the percentage of discoloration ranges from 6 % to 86 % according to aqueous extract considered. Only two extracts (*Tamarindus indica* and *Terminalia catappa*), out of the nine tested, showed a discoloration greater than 50 % in comparaison with controls. *Eupatorium odoratum* presented a fairly activity (42 %). The effect of the other extracts was much weaker always bellow 20 %.

ANTIHEPATOTOXIC AND ANTILIPOPEROXIDANT EFFECTS : Thirty min after addition of tBH, the placebo series showed a significant increase of the lipid peroxidation expressed in terms of malonaldehyde production as well as an increase of LDH and ASAT released in the incubation medium. *Rosmarinus officinalis* reduced the tBH-induced MAD formation and the enzymatic leakage of LDH and ASAT (4) and it is used as reference substance in all ours experimentations. *Momordica charantia*, *Cuscuta americana* and *Justicia pectoralis* presented no action of the peroxidative processes as well as enzymatic releases (Table II). *Annona muricata* and *Annona reticulata* have an absolutly similar effect since at 1 mg/l they reduced the leakage of ASAT without significant effect on the release of LDH and the lipid peroxidation (Table II). *Eupatorium odoratum* and *Curcuma domestica* both decreased the level of ASAT and LDH but they have no action on MAD formation (Table III). Finally two species, *Terminalia catappa* and *Tamarindus indica* significantly modified the three parameters studied (Table IV).

DISCUSSION

The confrontation of the experimental results and the traditional indications of the nine vegetal crude extracts lead to the following conclusions :

Among the species which are not traditionally used against liver diseases, four of them, *Momordica*

charantia, Annona muricata, Annona reticulata and *Justicia pectoralis* have no effect in tBH-induced hepatotoxicity on a model of isolated rat hepatocytes, which effectively confirmed the tradition. However, *Eupatorium odoratum* prevents cellular necrosis estimated by the decrease of LDH and ASAT release.
Among the species traditionaly used for their hepatoprotective efficiencies, *Cuscuta americana* gives no effect on this model. The aqueous extract of *Cuscuta americana*, which results invalidate the traditional utilisation, induced no added toxicity as opposed to a hydroalcoholic extract which increased the toxicity of CCl4 in isolated rat hepatocytes (6). *Curcuma domestica* have the same behaviour as *Eupatorium odoratum* and decreases only the enzymatic phenomenons, its traditional use is confirmed in this way. At last, two species *Tamarindus indica* and *Terminalia catappa* offer a more extensive action. They both minimized the hepatocellular necrosis and presented a protective activity against lipid peroxidation, one of the major toxic way in the pathogenesis of liver injury but also other diseases in relation with radicalar attacks. It appears interesting to find the antihepatotoxic activity on other models, notably *in vivo*, and to spread the investigations with pharmacological models examinating the antiradicalar efficiency in a more specific way.

Table I : Antiradicalar efficiency of nine crude extracts used in caribbean folk medicine on the DPPH decoloration test.

Species	% of DPPH decoloration	
	250 mg/l	125 mg/l
Momordica charantia	6 %	3 %
Curcuma domestica	6 %	4 %
Cuscuta americana	10 %	4 %
Annona muricata	16 %	13 %
Annona reticulata	16 %	14 %
Justicia pectoralis	19 %	11 %
Eupatorium odoratum	42 %	36 %
Tamarindus indicus	57 %	32 %
Terminalia catappa	86 %	74 %
Rosmarinus officinalis	83 %	65 %

Références

(1) ROBINEAU L., WENIGER B., (1984) *Rapport Enda-caribe*, UNESCO (1984) 175 p.
(2) ROBINEAU L., (1986) *Moscosoa*, 226-265.
(3) WENIGER B., ROBINEAU L., (1986) *Rapport Enda-caribe*, ACCT-GT2-MAB (Eds), 254 p.
(4) JOYEUX M., ROLLAND A., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMANN P., (1990) *Planta Medica*, 56: 171-174.
(5) JOYEUX M., HOEFFLER C., DORFMAN P., FLEURENTIN J., DIRCKXSENS Y., TETAU M., MORTIER F., PELT J.M., (1988) *Cahiers de Biothérapie*, 99: 63-74.
(6) ARVIS P.Y., JOYEUX M., FLEURENTIN J., MORTIER F., PELT J.M., (1986) comm. Séminaire TRAMIL 2, Sto Domingo, Rép. Dominicaine.

Table II : Effect of Momordica charantia, Annona muricata and A.reticulata, Cuscuta americana, Justicia pectoralis and Rosmarinus officinalis on MAD, LDH and ASAT leakage of isolated rat hepatocytes intoxicated with tBH after 30 minutes.
* p<0.05
** p<0.01

	MAD nM/10^6 cells	LDH mUI/10^6 cells	ASAT mUI/10^6 cells
DMSO (control)	0.23 ± 0.04	466 ± 73	69 ± 13
tBH 1.5 mM	4.12 ± 0.55	1268 ± 59	186 ± 41
tBH + M.charantia 1mg	4.26 ± 0.55	1181 ± 193	220 ± 43
tBH + A.muricata 1mg	3.54 ± 0.37	1084 ± 139	106 ± 21 *
tBH + A.reticulata 1mg	4.03 ± 0.60	1156 ± 84	113 ± 17 *
tBH + C.americana 1mg	4.08 ± 0.24	1201 ± 152	189 ± 26
tBH + J.pectoralis 1mg	4.64 ± 0.64	1105 ± 44	183 ± 4
tBH + R.officinalis 1mg	3.04 ± 0.43 *	818 ± 84 **	104 ± 14 *

Table III : Effect of Curcuma domestica and Eupatorium odoratum and Rosmarinus officinalis on MAD, LDH and ASAT leakage of isolated rat hepatocytes intoxicated with tBH after 30 minutes.
* p<0.05
** p<0.01
*** p<0.001

	MAD nM/10^6 cells	LDH mUI/10^6 cells	ASAT mUI/10^6 cells
DMSO (control)	0.31 ± 0.04	277 ± 25	60 ± 6
tBH 1.5 mM	3.67 ± 0.18	1053 ± 60	149 ± 15
tBH + C.domestica 1mg	3.18 ± 0.59	615 ± 63 ***	95 ± 4 **
tBH + E.odoratum 1mg	3.64 ± 0.89	703 ± 133 *	77 ± 19 ***
tBH + R.officinalis 1mg	2.85 ± 0.14 **	557 ± 55 ***	77 ± 1 ***

Table IV : Effect of Tamarindus indica and Terminalia catappa and Rosmarinus officinalis on MAD, LDH and ASAT leakage of isolated rat hepatocytes intoxicated with tBH after 30 minutes.
* p<0.05
** p<0.01
*** p<0.001

	MAD nM/10^6 cells	LDH mUI/10^6 cells	ASAT mUI/10^6 cells
DMSO (control)	0.67 ± 0.12	258 ± 9	81 ± 16
tBH 1.5 mM	3.61 ± 0.08	994 ± 50	182 ± 39
tBH + T.indica 1mg	* 2.97 ± 0.23	* 769 ± 111	* 103 ± 10
tBH + R.officinalis 1mg	** 2.69 ± 0.23	*** 496 ± 82	** 75 ± 5
DMSO	0.45 ± 0.15	327 ± 15	88 ± 6
tBH 1.5 mM	6.21 ± 0.5	1069 ± 12	232 ± 3
tBH + T.catappa 1mg	** 3.82 ± 0.27	** 710 ± 132	** 135 ± 31
tBH + R.officinalis 1mg	** 3.37 ± 0.81	*** 389 ± 41	*** 83 ± 6

COMPARAISON DE L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DE LA PLANTE ENTIERE ET DES JEUNES POUSSES DE *ROSMARINUS OFFICINALIS* L. A L'AIDE DE TECHNIQUES *IN VIVO* ET *IN VITRO*.

JOYEUX M.[1,3], HOEFLER C.[1], FLEURENTIN J.[1], MORTIER F.[2], DIERCKXSEN S. Y.[3], DORFMAN P.[3]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, C.S.E, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université de Nancy, 5, rue Albert Lebrun, 54000 NANCY (France)
3. Laboratoire DOLISOS, 71, rue Beaubourg, 75003 PARIS (France)

Répandu dans tout le bassin méditerranéen, *Rosmarinus officinalis* L. est traditionnellement utilisé dans les affections hépatiques et reconnu comme cholérétique (AMM simplifié BO 86/20 bis). Les propriétés cholérétiques et hépatotropes ont été largement confirmées sur des modèles *in vivo* et *in vitro* (1) (2) (3).

Le présent travail compare l'activité pharmacologique d'extraits réalisés à partir de jeunes pousses à ceux utilisant la plante entière, obtenus dans les mêmes conditions.
Enfin des profils HPLC recherchant les composés phénoliques les plus fréquents permettent de proposer l'utilisation du rapport acide chlorogénique/acide caféique comme paramètre d'identification et de contrôle de qualité des préparations à base de jeunes pousses de romarin.

1. ETUDES PHARMACOLOGIQUES *IN VIVO*

ETUDE DE L'ACTIVITE CHOLERETIQUE

Méthode : des rats mâles Sprague-Dawley pesant 300 ± 50 g sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg ip.) après un jeûne de 18 heures. Le canal cholédoque est cathétérisé et la bile est recueillie toutes les 10 minutes. Le rat est perfusé à un débit constant (7,5 µl/min) par une solution de taurocholate de sodium par voie intra-veineuse afin de pallier la déplétion en acides biliaires engendrée par l'interruption du cycle entéro-hépatique. Après stabilisation du flux pendant 60 minutes (flux basal), les lyophilisats obtenus à partir de teintures-mères de jeunes pousses et de plantes entières de *Rosmarinus officinalis* L. sont dissous dans une solution pour perfusion puis injectés dans la veine jugulaire à raison de 1 ml/kg. L'excrétion biliaire est mesurée par gravimétrie pendant 150 minutes. Le groupe placebo a reçu uniquement la solution de perfusion. L'activité cholérétique, exprimée en pourcentage, correspond au rapport :

$$\frac{\text{Flux biliaire après traitement - Flux basal}}{\text{Flux basal}}$$

Résultat : L'augmentation du flux biliaire stimulé par les jeunes pousses est supérieure à celle obtenue avec la plante entière (Fig 1).

ETUDE DE L'ACTIVITE HEPATOPROTECTRICE

Méthode : Les rats reçoivent par voie ip. une injection de CCl_4 (0,3ml/kg) 30 minutes après l'administration des extraits, puis sont laissés à jeun pendant 24 h. Le sang est collecté à la 24e heure par ponction du sinus rétro-orbitaire après anesthésie à la kétamine (100mg/kg). L'activité des ALAT est déterminée par mesure enzymatique classique. L'activité hépatoprotectrice de *Rosmarinus officinalis* L., exprimée en pourcentage, est donnée par le rapport: Moy. ALAT placebo - Moy. ALAT traité/ (Moy. ALAT placebo - Moy. ALAT témoin)

Résultat : les jeunes pousses présentent une activité hépatoprotectrice supérieure à celle obtenue avec les plantes entières en réduisant significativement le taux des ASAT (Fig. 2).

2. ETUDES PHARMACOLOGIQUES *IN VITRO*

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIRADICALAIRE

Méthode: le pouvoir antiradicalaire de *Rosmarinus officinalis* L. est apprécié par le test d'inhibition du radical diphényl picryl hydrazyl. Ce radical libre stable à température ordinaire, présente une intense coloration violette, d'absorption maximale à 517 nm, qui disparaît lors de la saturation des couches électroniques. La diminution de la densité optique rend compte du pouvoir piégeur de radicaux libres de la substance ajoutée. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition par rapport à un blanc témoin. Deux extraits de *Rosmarinus officinalis* L. sont comparés aux concentrations de 125 mg/ml et 250 mg/ml, l'un étant préparé à partir d'un macérat aqueux de jeunes pousses, l'autre de plantes entières récoltées sur les mêmes plants. Un extraits de *Poa sp.*, testé dans les mêmes conditions sert de témoin négatif.

Résultat : Les jeunes poussent présentent une activité antiradicalaire supérieure à celle de la plante entière

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTILIPOPEROXYDANTE ET ANTINECROTIQUE

Méthode: les hépatocytes sont isolés selon une technique de perfusion en deux temps d'après Seglen, la viabilité initiale est supérieure à 90%. Les suspensions contenant $1O^6$cellules/ml sont maintenues à 37°C au bain-marie sous agitation en présence d'un mélange à O_2 / CO_2 (95/5). Le toxique retenu est le tert-butyl hydroperoxyde dont l'action se traduit par une intense lipoperoxydation et une fuite enzymatique témoignant de la cytolyse, ces deux phénomènes étant indépendants l'un de l'autre. La lipoperoxydation est évaluée en terme de malonaldéhyde (MAD) formée, exprimée en nm/10^6 cellules. Le dosage de la lactico deshydrogénase (LDH) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), donné en mUI/10^6 cellules, permet d'apprécier l'importance des lésions hépatocytaires. Les prélèvement sont effectués 30 minutes après l'ajout du toxique et des extraits testés.

Résultat : les jeunes pousses présentent une activité antilipoperoxydante vis à vis de la MAD

ETUDES H.P.L.C.

Le rapport acide chlorogénique / acide caféique pourrait être proposé comme paramètre d'identification ou de contrôle des préparations aqueuses ou alcooliques à base de jeunes pousses de *Rosmarinus officinalis* L.

Tableau 1: Décoloration du radical diphényl-picryl-hydrazyl en présence d'extrait aqueux de *Rosmarinus officinalis*

	0,25 mg/ml	0.125 mg/ml
Rosmarinus officinalis jeunes pousses	84 %	65 %
Rosmarinus officinalis partie aérienne	61 %	29 %
Poa sp.	5 %	2 %

Tableau 2 : Teneur en acides phénols des différents extraits de jeunes pousses et de plantes entières de *Rosmarinus officinalis* L.

	R.off. jeunes pousses			*R. off* plante entière		
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 1	n° 2	n° 3
ac. rosmarinique	0.1858	0.2226	0.1371	0.2099	0.1325	0.0538
ac. chlorogénique	0.0021	0.0021	0.0022	0.0053	0.0054	0.0103
ac. caféique	0.0020	0.0035	0.0057	0.0020	0.0024	0.0028
ac. chlorogénique/ac. caféique	0.8100	0.6000	0.3900	2.6500	2.2500	3.6800

Références

(1) HOEFLER C., FLEURENTIN J., MORTIER F., PELT J.M., GUILLEMAIN J., (1987) *Journal of Ethnopharmacology,* 19: 133-143.

(2) JOYEUX M., HOEFLER C., DORFMAN P., FLEURENTIN J., DIERCKXSENS Y., TETAU M., MORTIER F., PELT J.M., (1988) *Mise en évidence des propriétés hépatotropes des jeunes pousses de Rosmarinus officinalis par des techniques in vivo et in vitro, Cahier de biothérapie,* 99: 63-74.

(3) JOYEUX M., HOEFLER C., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMAN P., (1988) *Mises en évidence des propriétés pharmacologiques hépatotropes traditionnelles des jeunes pousses de Rosmarinus officinalis par des techniques in vivo et in vitro,* VI^{ème} Colloque International consacré aux Plantes Médicinales et aux Substances Naturelles, 3-4 juin 1988, Angers.

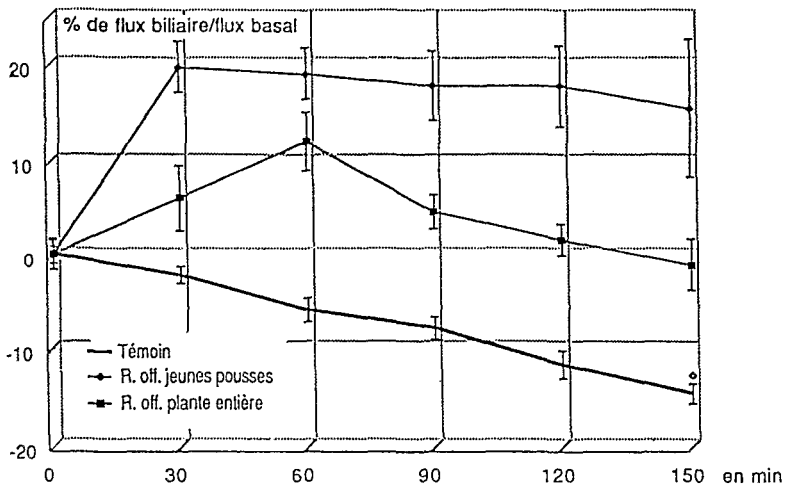


Figure 1 : Activité cholérétique des jeunes pousses et de la plante entière de *Rosmarinus officinalis* (2000 mg/kg)

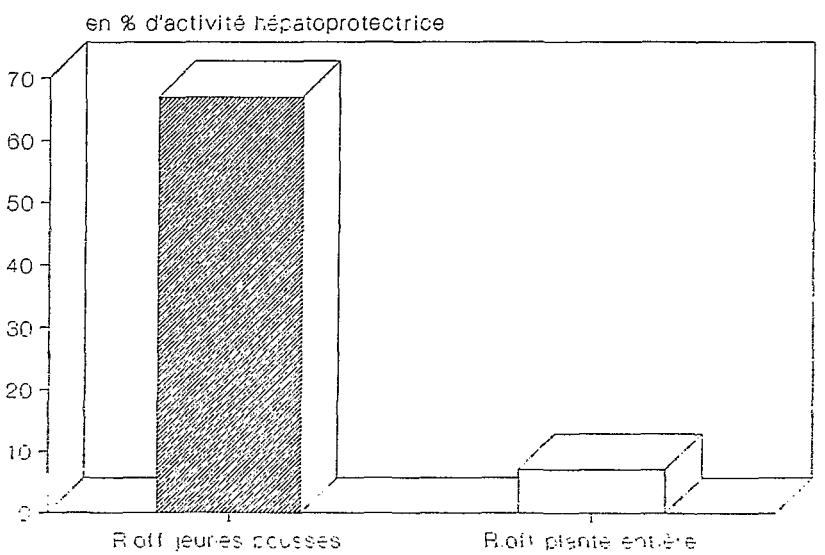


Figure 2 : Effets hépatoprotecteurs des jeunes pousses de *Rosmarinus officinalis* par rapport à la plante entière (2000 mg/kg)

ANTI-HEPATOTOXIC ACTION OF *EUPATORIUM CANNABINUM* AGAINST CARBON TETRACHLORIDE AND D-GALACTOSAMINE TESTED *IN VITRO* ON RAT AND HUMAN HEPATOCYTES IN CULTURE

ARVIS P.Y.[1], BICHET N.[1], FLEURENTIN J.[2], PRUVOST M.[1], MORTIER F.[3], GOUY D.[1], PELT J.M.[2]

1. Département de Toxicologie, Sanofi Recherche, 34000 MONTPELLIER (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
3. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 5, rue Albert-Lebrun, 54000 NANCY (France)

INTRODUCTION

Eupatorium cannabinum L. (Asteraceae) is a common wild plant growing in Europe. It is well known since antiquity as a traditional medicinal plant for its action on liver diseases. Its choleretic and hepatoprotective properties have been demonstrated *in vivo* in the rat (1). The aim of the present work was to test *in vitro* the anti-hepatotoxic effects of *Eupatorium cannabinum* using different models of hepatocytes in culture.

METHODS

Plant extracts: From whole plant (Phyto Est), two aqueous extracts were prepared by Sanofi Toulouse :

- a traditional extract <<E 5141-3A>> obtained by decoction, maceration and lyophilization. Yield was 100 mg lyophilizate for 680 mg of dry plant.

- an industrial extract <<RT 1096>> obtained by a pilot process able to produce it on a large scale. Yield was 100 mg powder for 780 mg of dry plant. Concentrations were expressed in dry plant unit/ml cell culture medium.

Hepatocytes : Isolated liver cells were obtained using two steps collagenase perfusion technique from whole liver (rat) or liver biopsies (human).

Rat hepatocytes were maintained in suspension using EMEM with Earle salts serum free +L-glutamine 2mM ; glass Erlenmeyer 25 ml corked with parafilm, individualy gazed with 95% O2/5% CO2, gently shaked and kept at 37°C in a water-bath. Rat hepatocytes were maintained in primary culture using William's Medium E + Streptomycin 0.1 mg/ml Penicillin 100 UI/ml + L-glutamine 2mM + Newborn Calf Serum 10%; plastic dishes (Falcon 3002) maintained for culture in a 5% CO2, 100% humidity, 37°C incubator. Human hepatocytes were maintained in primary culture using L-15 (Leibovik) Medium + Streptomycin 0.1 mg/ml Penicillin 100 UI/ml + L-glutamine 2mM + Tryptose phosphate broth 10% + Inactivated Foetal Calf Serum 10%; plastic dishes (Falcon 3002) rat tail collagen coated, maintained for culture in a 5% CO2, 100% humidity, 37°C incubator.

Treatments :
PLANT EXTRACTS

(preventive) (simultaneous) medium changes

TO T 1 T2 T3 T4 T5 TIME

30 min after isolation (IRH) TOXIC MOLECULE cultures stopped

3 hours after seeding (RPC) CCl4
12 hours after seeding (HPC) D-galactosamine
MORPHOLOGIC OBSERVATIONS
BIOCHEMICAL EVALUATION (enzyme dosages)

RESULTS

1) FRESHLY ISOLATED RAT HEPATOCYTES IN SUSPENSION

ENZYME LEAKAGE mIU/10^6 CELLS x ml				
Treatment agent	Doses	LDH	GPT	GOT
DMSO	1%	448+-26	36+-5	72+-7
CCl_4	4 mM	781+-57 c	57+-9 b	159+-45 b
E5141-3A	2.5mg DP/ml	56+-36 e	49+-2	181+-28

Influence of a 30-minute simultaneous treatment with E 5141-3A on CCl_4
4 mM toxicity
Statistical analysis (n=4)
t Student test vs DMSO ($^b p < 0.01$, $^c p < 0.001$) vs CCl_4 ($^e p < 0.001$)

2) ISOLATED RAT HEPATOCYTES IN PRIMARY CULTURE

ENZYME LEAKAGE mIU/10^6 CELLS x ml				
Treatment agent	Doses	LDH	GPT	GOTs
CONTROL		508+-97	57+-13	110+-12
DMSO	1%	369+-49	44+-6	93+-17
CCI4	10mM	1072+-128b	132+-18 c	434+-41 c
RT 1096+ CCl_4	1.25mg DP/ml	921+-95 b	112+-9 c	383+-18 c
RT 1096 +CCl_4	2.5 mg DP/ml	1088+-118b	125+-13 c	431+-29 c
RT 1096 +CCl_4	5 mg DP/ml	1081+-55 c	117+-7 c	421+-32 c
RT 1096 +CCl_4	10 mg DP/ml	1071+-69 c	113+-9 c	410+-37 c

Influence of a 26-hour pretreatment with RT 1096 on a 60-minute CCl_4 10mM toxicity
Statistical analysis (n=3)
Bonferroni test vs DMSO ($^b p < 0.01$, $^c p < 0.001$) vs CCl_4 no differences

3) ISOLATED HUMAN HEPATOCYTES IN PRIMARY CULTURE

INFLUENCE OF A 22-HOUR SIMULTANEOUS TREATMENT WITH E 5141-3A ON D-GALACTOSAMINE 5 mM TOXICITY

Treatment agent	22 hrs	48 hrs	72 hrs
CONTROL	A	H	O
D-galactosamine	B	I	P
E5141 3A 0.5 mg DP +D Gal	C	J	Q
E5141 3A 1 mg DP +D Gal	D	K	R
E5141 3A 2.5 mg DP +D Gal	E	L	S
E5141 3A 5 mg DP +D Gal	F	M	T
E5141 3A 10 mg DP +D Gal	G	N	U

(n=3)

DISCUSSION

On isolated rat hepatocytes in suspension, when cells were treated simultaneously with plant extract (2.5 mg DP/ml) and CCl_4 mM for 30 minutes, enzyme leakage decreased. A 30-min pretreatment before a 30-minute intoxication was long enough to lower the toxic molecule effect. On isolated rat hepatocytes in primary culture, no anti-hepatotoxic effect was demonstrated neither against CCl_4 10 mM after a 29-hour pretreatment nor againts D-galactosamine 5 mM if a simultaneous treatment with the plant extracts was tested. On isolated human hepatocytes in primary culture, no anti-hepatotoxic effect against D-galactosamine 5 mM was observed with a simultaneous treatment.

CONCLUSION

From these results, the correlation between *in vivo* and *in vitro* anti-hepatotoxic activity of *Eupatorium cannabinum* on liver cells is not evident. The study of further biochemical parameters and treatment conditions could provide more suitable experimental models.

References

(1) LEXA A., FLEURENTIN J., LEHR P., MORTIER F., PRUVOST M., PELT J.M. (1989) *"Choleretic and hepatoprotective properties of Eupatorium cannabinum in the rat", Planta Medica*, 55: 127-132.

CHRYSANTHELLUM : DE L'ETHNOPHARMACOPEE A L'EVALUATION PHARMACOLOGIQUE

GUILLOT B.[1], JEAN-JEAN P. [1], ZWINGELSTEIN G. [2]

1. Laboratoire IPHYM-01702 BEYNOST-MIRIBEL (France)
2. Laboratoire de Physiologie générale et comparée, Université Claude Bernard-69000 LYON I (France)

Chrysanthellum indicum L. Vatke ssp. *afroamericanum* appelé communément et improprement *americanum* est une Asteraceae de 30 cm à feuilles très découpées et à fleurs jaunes produisant des akènes membranés. Les parties aériennes fleuries contiennent des flavonoïdes et des saponines en quantité importante, substances originales par leur nature et leurs associations.

ETHNOPHARMACOPEE

Chrysanthellum est utilisé de façon traditionnelle en Afrique. Dans la Likouala, le décocté de la plante entière est donné en boisson aux malades atteints d'ictères hémoglobinuriques. Chez les Fulas, au Nord du Nigéria, l'infusion de la plante entière (sans les racines) avec *Tamarindus indica* L.(Fabaceae) est consommée dans l'hépatite et au Congo dans les jaunisses avec complications urinaires. En Amérique intertropicale, *Chrysanthellum* est utilisé dans le traitement des colopathies de différentes natures.

EVALUATION PHARMACOLOGIQUE

1. EFFET D'UN EXTRAIT DE *CHRYSANTHELLUM* (BREVET IPHYM) ADMINISTRE PAR VOIE INTRADUODENALE SUR LA CHOLERESE DU RAT ANESTHESIE.

A 250 mg/kg., l'extrait titré à 32 % de flavonoïdes présente une activité cholérétique importante d'intensité inférieure à celle du déhydrocholate de sodium administré à 100 mg/kg mais de durée beaucoup plus prolongée.

2. EFFET D'UN EXTRAIT DE *CHRYSANTHELLUM* (BREVET IPHYM) ADMINISTRE A TITRE PREVENTIF PAR VOIE ORALE SUR LES MODIFICATIONS DE CYTOCHROME P 450 HEPATIQUE, INDUITES PAR UNE INTOXICATION AIGUE PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE.

Méthodologie d'expérimentation: Espèce animale: Rat mâle Wistar Voie d'administration: orale Substance de référence: silymarine; administration: quotidienne, à 100, 150 et 200 mg/kg/jour d'un extrait titrant 32 % de flavonoïdes, le dernier gavage ayant été réalisé en même temps que l'injection de CCl_4.

Résultats : L'étude des effets d'un traitement préventif à moyen terme (12 jours) montre que l'extrait de *Chrysanthellum* est actif d'une façon reproductible dès 100 mg/kg/j ($p<0,001$). L'extrait de *Chrysanthellum* et la silymarine dans ces conditions expérimentales présentent des activités hépatoprotectrices comparables.

3. EFETS D'UN EXTRAIT DE *CHRYSANTHELLUM* (BREVET IPHYM) ADMINISTRE PAR VOIE ORALE SUR LES LESIONS CELLULAIRES ET SUBCELLULAIRES HEPATIQUES INDUITES PAR UNE INTOXICATION CHRONIQUE A L'ALCOOL ETHYLIQUE.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Méthodologie d'expérimentation: Espèce animale : lapin mâle néozélandais; voie d'administration : orale; administration : quotidienne

- un lot soumis à une intoxication chronique avec des doses croissantes d'alcool éthylique,
- un lot soumis à la même expérimentation mais recevant quotidiennement un extrait de *Chrysanthellum* titrant
  32 % de flavonoïdes: 25 mg/kg/j pendant 90 jours ou 100 mg/kg/j pendant 60 jours.
  A l'échéance, les animaux sont sacrifiés et leur foie est prélevé pour un examen cytologique ultrastructural qualitatif et quantitatif.

Résultats: A 25 mg/kg/jour d'extrait 90 jours on observe une protection généralisée contre la clarification cytoplasmique; à 100 mg/kg/jour 60 jours, avec une intoxication alcoolique maximale, on note une protection totale contre la nécrose et en grande partie contre la clarification cytoplasmique.

4. INFLUENCE DE L'EXTRAIT DE *CHRYSANTHELLUM* (BREVET IPHYM) SUR LES EFFETS METABOLIQUES DE L'ISCHEMIE INTESTINALE CHEZ LE CHIEN.

Méthodologie: L'étude est la comparaison chez le chien anesthésié des effets de l'extrait de *Chrysanthellum* (titré à 10 % de flavonoïdes) à ceux d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase. l'allopurinol et d'un produit antiradicalaire, l'extrait de *Ginkgo biloba* (titré à 24 % de flavonoïdes) au cours de l'ischémie intestinale et durant la phase de récupération.

Les critères utilisés sont les taux de phosphate inorganique et d'adénosine dans le tissu, ainsi qu'un test de présence de radicaux libres, la formation de malondialdéhyde.

Résultats : Un traitement préventif à l'extrait de *Chrysanthellum* (50 mg/kg *per os*) peut limiter dans de très fortes proportions les effets nocifs d'une réoxygénation après ischémie intestinale de façon supérieure aux résultats obtenus avec les substances de référence, en partie par une activité antiradicalaire.

CONCLUSION

L'intérêt pour *Chrysanthellum* utilisé en médecine traditionnelle est justifié. L'expérimentation pharmacologique permet d'évaluer et de confirmer l'activité de cette plante. Il est donc possible de la proposer dans les pathologies de la sphère hépatodigestive.

ANTIDIARRHOEIC ACTIVITY OF *LANNEA MICROCARPA* BARK.

GALVEZ J [1,2], JIMENEZ J.[1], CRESPO E.[1], ZARZUELO A.[1]

1. Departamento de Farmacologia Facultad de Farmacia, Univ. de GRANADA (Spain)
2. Address for correspondance : Julio Galvez Peralta Campus Universitario de Cartuja s/n 18071 - GRANADA (Spain)

INTRODUCTION

The bark of *Lannea microcarpa* is widely used empirically as an antidiarrhoeic drug in different areas of Burkina Faso (Africa) (1, 2). The Medicus Mundi Organization, established in that country, sent to us this drug in order to demonstrate scientifically its antidiarrhoeic action.

We have studied "*in vivo*" effects on intestinal transit in two different conditions :

1- Under normal conditions:

a) Total intestine transit.

b) Small intestine transit.

2- In two model of experimentally-induced diarrhoea, using as diarrhoeic agents:

a) Magnesium sulphate.

b) Sodium picosulphate.

MATERIAL AND METHOD

PLANT MATERIAL :

A decoction of the *Lannea microcarpa* bark was used for the pharmacodynamic assays. It was prepared according to F.E.IX ed. (1954) (3), which was subsequently lyophilized (yield 26.3%). The doses we used were 225 and 550 mg of lyophilized decoction per kg, which were well below the DL50 (4.4 g/kg). The samples were always administered orally .

MODIFICATIONS ON INTESTINAL TRANSIT IN NORMAL ANIMALS

The total intestine transit in mice was calculated measuring the time elapsed (in minutes) until crimson red, an orally administered marker, was excreted. The test extract was administered together with the marker. The small intestine transit in rats was calculated measuring the percentage length of the black-stained portion of the small intestine, when 10% active charcoal suspended in a 1.5% arabic gum solution was administered orally 30 minutes after administration of the test extract (4).

ACTIVITY AGAINST EXPERIMENTALLY INDUCED DIARRHOEA IN RATS

Two diarrhoeic agents were used: magnesium sulphate (1.8 g/Kg p.o.) (5) and sodium picosulphate (5 mg/kg p.o.) (6). The test extract was administered 30 min before the administration of the diarrhoeic agent. In both cases the total number of feces excreted in 24 hours was counted for each animal, and the percentage of diarrhoeic feces was calculated.

RESULTS AND DISCUSSION.

The lyophilized decoction provokes a delay in both total intestine transit and small intestine transit when normal animals are used (Fig. 1, 2). The sample has shown a clear antidiarrhoeic activity against the magnesium sulphate-induced diarrhoea. By the contrary, it showed no activity in the sodium picosulphate model (Fig. 3, 4).

Taking into account the different mechanisms of action by which the different diarrhoeic agents act (magnesium sulphate is an osmotically active substance not readly absorbed by the intestine (7) and sodium picosulphate produces net secretion or water and electrolytes (6), we could think that the antidiarrhoeic activity showed by this plant is mainly due to an effect on intestinal motility rather than on intestinal secretions. Supporting these are the facts that the drug modifies normal intestinal transit and that it only shows antidiarrhoeic activity in the magnesium sulphate model of inducing diarrhoea.

References

(1) SOME B.L., SAWADOGO J.M., CHAUVEL F., (1983) in *"La Phytothérapie dans le Gourma"* (Ed. Laafia) p. 54.
(2) FERNANDEZ DE LA PRADILLA C., (1982) in *"Plantes Médicinales vendues sur les marchés de Ouagadougou"*, 2ème éd. (Pabre), p. 25.
(3) Farmacopea Espanola IX Ed. (1954) Real Academia Nacional de Medicina, p. 326.
(4) LENG-PRESCHLOW E., (1986) *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 369 - 3/3.
(5) MELO M. DE F., THOMAS G., MUKHERJEE R., (1988) *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 79 - 82.
(6) CAPASSO F., MASCOLO N., AURORE G., ROMANO V., (1985) *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 627 - 629.
(7) GOODMAN L.S., GILMAN A., (1981) in Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica, 6th ed. (Ed. Panamericana). pp. 989 - 990.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Medicus Mundi Organization (Granada) for supporting the plant material.

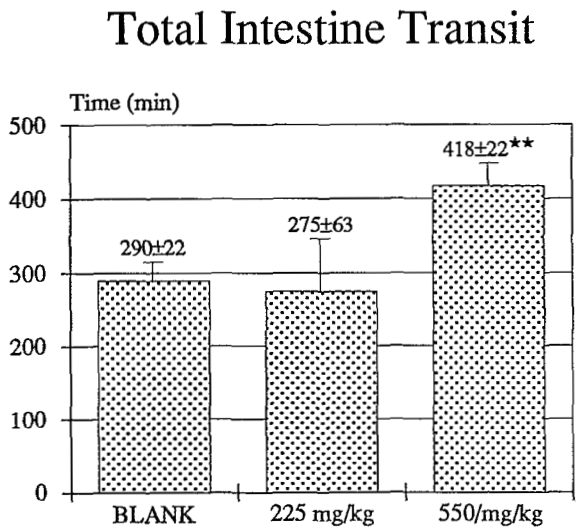


FIGURE 1: Effect of Lannea microcarpa bark decoction on total intestinal transit. Time (mean ± s.e.m.) elapsed until dye was excreted was determined (n = 8). p. < 0.05 (*) and p < 0.01 (**) significantly different from blank.

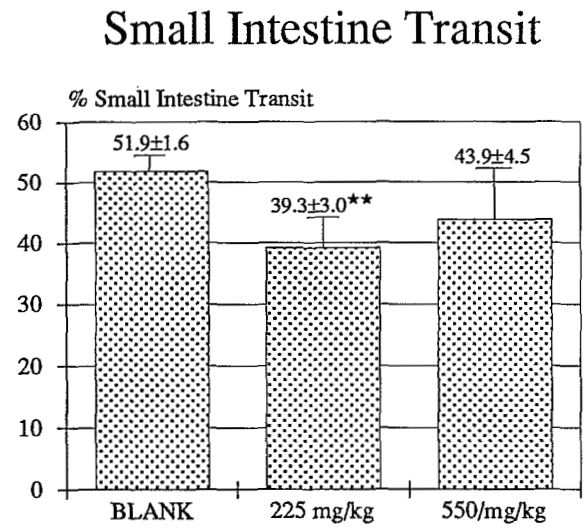


FIGURE 2: Effect of Lannea microcarpa bark decoction on intestinal transit in the small intestine. Percentage (mean ± s.e.m.) of small intestine stained by the black marker in 20 min was determined (n = 8).

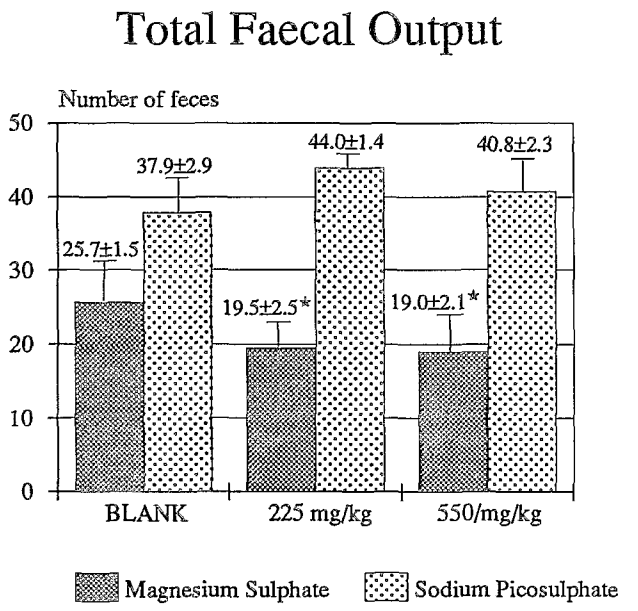


FIGURE 3: Effect of Lannea microcarpa bark decoction on total faecal output in the two experimentally induced diarrheas (Magnesium Sulphate and Sodium Picosulphate) (n = 12).

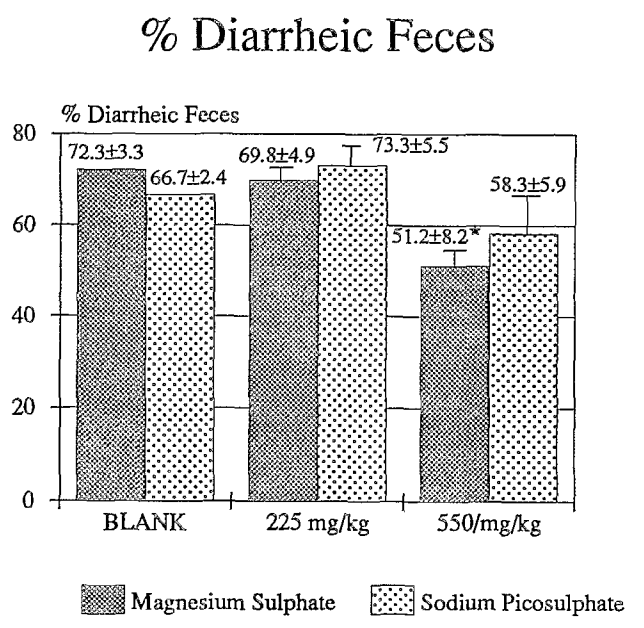


FIGURE 4: Percentage of diarrheic feces recorded with the decoction of Lannea microcarpa bark, when diarrhea was experimentally induced with Magnesium Sulphate and Sodium Picosulphate (n = 12).

ANTIDIARRHOEIC ACTIVITY OF *EUPHORBIA HIRTA* WHOLE PLANT

GALVEZ J.[1,2], JIMENEZ J.[1], CRESPO E.[1], ZARZUELO A.[1]

1. Departamento de Farmacologia Facultad de Farmacia
2. Address for correspondance : Campus universitario de Cartuja s/n 18071- Univ. de Granada, GRANADA (Spain)

INTRODUCTION

The *Euphorbia hirta* whole plant is widely used empirically as an antidiarrhoeic drug in different areas of Burkina Faso (Africa) (1, 2, 3). Its effectiveness attracted the attention of doctors of the Medicus Mundi Organization, residing in that country. They sent to us the plant material with the purpose of testing its antidiarrhoeic activity.

We have studied "*in vivo*" effects on intestinal transit in two different conditions:

1 - Under normal conditions :
  a) Total intestine transit.
  b) Small intestine transit.

2 - In two model of experimentally-induced diarrhoea, using as diarrhoeic agents:
  a) Magnesium sulphate.
  b) Sodium picosulphate.

MATERIAL AND METHODS

PLANT MATERIAL : A decoction of the *Euphorbia hirta* whole plant was used for the pharmacodynamic assays. It was prepared according to F.E. IX Ed. (1954) (4), which was subsequently lyophilized (yield 21.0%).
The doses used were 350 and 700 mg of lyophilized decoction per kg, which were well below the DL_{50} (upper than 6.0 g/ kg).The samples were always administered orally.

MODIFICATIONS ON INTESTINAL TRANSIT IN NORMAL ANIMALS : The total intestine transit in mice was calculated measuring the time elapsed (in minutes) until crimson red, an orally administered marker, was excreted. The test extract was administered together the marker.
The small intestine transit in rats was calculated measuring the percentage length of the black-stained portion of the small intestine, when 10% active charcoal suspended in a 1.5% arabic gum solution was administered orally 30 min. after administration of the test extract (5).

ACTIVITY AGAINST EXPERIMENTALLY INDUCED DIARROHOEA IN RATS : Two diarrhoeic agents were used: magnesium sulphate (1.8 g/kg po) (6) and sodium picosulphate (5 mg/kg po) (7).
The test extract was administered 30 min. before the administration of the diarrhoeic agent. In both cases the total number of feces excreted in 24 hours was counted for each animal, and the percentage of diarrhoeic feces was calculated.

RESULTS AND DISCUSSION

The *Euphorbia hirta* whole plant decoction did not modify either the total intestine transit or small intestine transit (Fig. 1, 2).

The sample has shown activity against the two experimentally induced diarrheas tested. In both cases it reduced the percentage of diarrhoeic feces, compared to the blank group (Fig. 3,4).

The decoction of *Euphorbia hirta* whole plant only modifies the intestinal transit when it is stimulated by the diarrhoeic agents. We could think that its antidiarrhoeic activity is mainly due to its effects against the secretion evoked by these agents, facilitating the absorption of water and electrolytes when this process is altered.

References

(1) SOME B.L., SWADOGO J.M., CHAUVEL F., (1983) in *"La Phytothérapie dans le Gourma,*(Ed. Laafia), p. 54.
(2) AYENSU E.S., (1978) in *Medicinal Plants of West Africa* (Reference Publications Inc., pp. 125-127.
(3) FERNANDEZ DE LA PRADILLA C., (1982) in *"Plantes Médicinales vendues sur les marchés de Ouagadougou".* 2ème éd. (Pabre), p. 25.
(4) Farmacopea Espanola IX Ed. (1954) Real Academia Nacional de Medicina, p. 326.
(5) LENG-PRESCHLOW E., (1986) *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 369-373.
(6) MELO M de. F., THOMAS G., MUKHERJEE R., (1988) *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 79-82.
(7) CAPASSO F., MASCOLO N., AURORE G., ROMANO V., (1985) *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 627-629.
(8) GOODMAN L.S., GILMAN A., (1981) in Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica, 6th ed. (Ed. Panamericana), pp. 989 - 990.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Medicus Mundi Organization (Granada) for supporting the plant material.

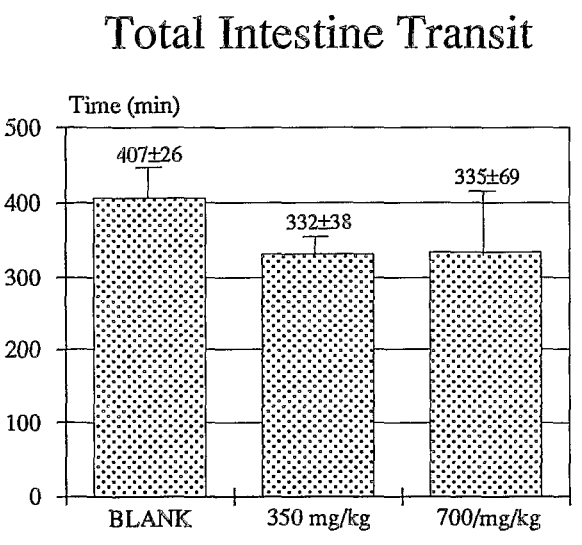


FIGURE 1: Effect of Euphorbia hirta whole plant decoction on total intestinal transit. Time (mean ± s.e.m.) elapsed until dye was excreted was determined (n = 8).

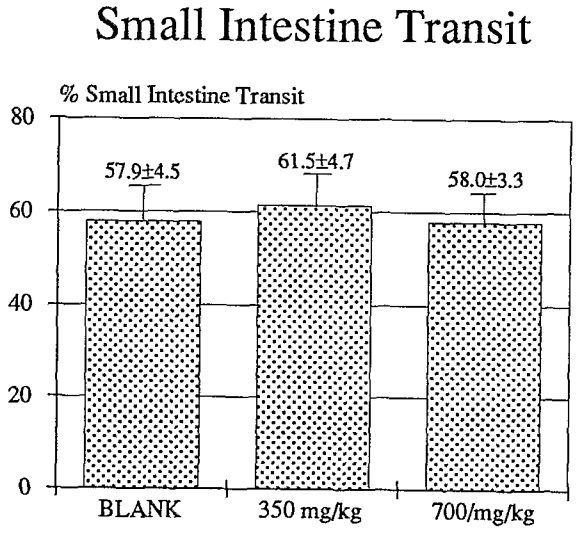


FIGURE 2: Effect of Euphorbia hirta whole plant decoction on total intestinal transit in the small intestine. Percentage (mean ± s.e.m.) of small intestine stained by the black marker in 20 min was determined (n = 8).

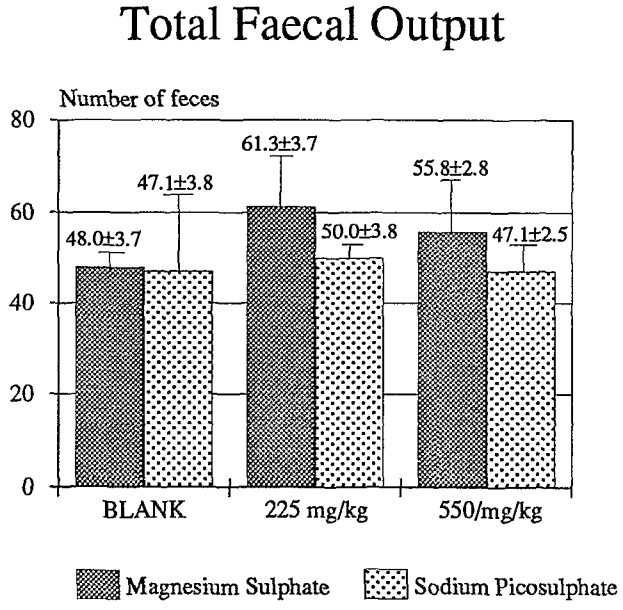


FIGURE 3: Effect of Euphorbia hirta whole plant decoction on total faecal output in the two experimentally induced diarrheas (Magnesium Sulphate and Sodium Picosulphate) (n = 12).

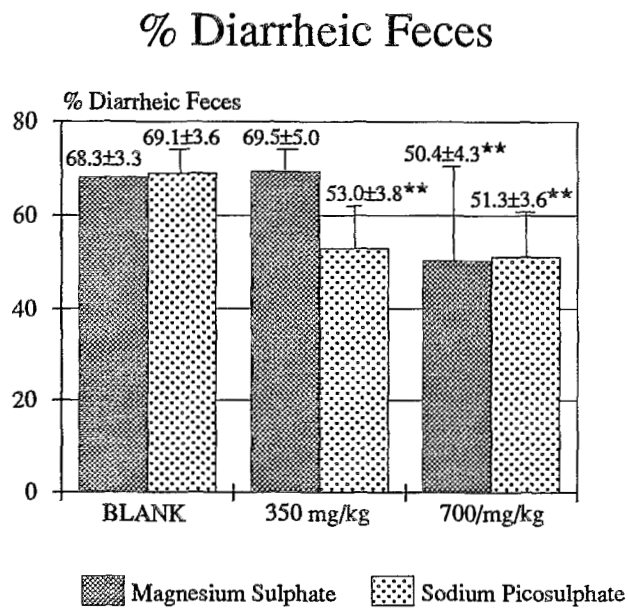


FIGURE 4: Percentage of diarrheic feces recorded with the decoction of Euphorbia hirta whole plant when diarrhea was experimentally induced with Magnesium Sulphate and Sodium Picosulphate (n = 12). $p < 0.05$ (*) and $p < 0.01$ (**) significantly different from blank.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLE DE TUNISIE : ACTIVITE ANTI-ULCEREUSE DE *AJUGA IVA*, *RHUS OXYACANTHA* ET *TEUCRIUM POLIUM*

HABIB J.[1], BEN DOUISSA F.[1], GHEDIRA K.[1], TOUMI A.[2], CHEMLI R.[1]

1. Laboratoire de Pharmacognosie
2. Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Monastir, rue Avicenne, 5000 MONASTIR (Tunisie)

INTRODUCTION

Suite à des enquêtes ethnopharmacologiques effectuées en Tunisie, il apparaît que certaines plantes sont utilisées en médecine traditionnelle dans. le traitement de l'ulcère (1,2). Ceci nous a amené à sélectionner 3 espèces en vue de mettre en évidence leurs propriétés anti-ulcéreuses. Ce sont :

- *Ajuga iva* (Lamiaceae) (*)
- *Rhus oxyacantha* (Anacardiacées)
- *Teucrium polium* (Lamiaceae).

ECHANTILLONS ETUDIES

Les échantillons testés lors de cette étude sont:

- *Ajuga iva* : décocté lyophilisé des parties aériennes (E5)
- *Rhus oxyacantha*: décocté lyophilisé des écorces de racines (E4)
- *Teucrium polium* : décoctés lyophilisés des parties aériennes (E2) et des racines (E3)
- ainsi que deux associations d'extraits: (E2 + E5) et (E3 + E5)

MODELE ANIMAL

Les animaux utilisés sont des rats Wistar mâles dont le poids est compris entre 180 et 200 grammes. Les rats sont maintenus à jeun pendant les 24 heures précédant l'expérimentation et reçoivent de l'eau *ad libitum*. L'ulcère est provoqué chez l'animal par administration per os d'un volume constant (1 ml) d'acide acétylsalicylique (2 g/kg de poids) en suspension dans HCl 0,15 M. Les rats sont sacrifiés 7 heures après la prise de l'agent ulcérigène et les estomacs prélevés sont examinés et cotés selon l'échelle décrite par Lwoff (3).

Pour chaque lot de rats traités, la cotation moyenne (C.M.) des lésions par estomac, le pourcentage d'estomacs ulcérés (% E.U.) ainsi que l'indice d'ulcération (I.U.) sont déterminés en comparaison avec ceux obtenus chez des lots de rats témoins. L'action des divers échantillons testés est comparée avec celle de la cimétidine (100 mg/kg). La signification statistique de chaque essai est estimée par le test de Student.

RESULTATS

Les différents extraits testés et obtenus à partir des 3 plantes étudiées (Tableau 1), montrent une activité anti-ulcéreuse significative ($p< 0,001$) à partir de la dose de 200 mg/kg (4). Deux associations ont fait l'objet d'une étude pharmacologique (Tableau 2) en vue de confirmer leur utilisation en médecine traditionnelle tunisienne (1).

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Tableau 1 : Activité anti-ulcéreuse des 3 drogues étudiées

Essai	Dose mg/kg	N	C.M +D.S	I.U	E.U	Signification statistique
E1	100	10	0,1 +-0,04	10	10	p < 0,001
T1		11	5,0 +-0	500	100	
E2	200	12	0,75+-0,14	43,7	58,4	p < 0,001
T2		11	4,5 +-0,16	454	100	
E3	200	17	2,8 +-0,32	282,4	88,3	p < 0,001
T3		12	4,0 +-0,28	366,6	91,6	
E4	200	33	0,06+-0,05	0,36	6	p < 0,001
T4		84	3,82+-0,72	373	97,6	
E5	200	15	2,06+-0,28	179	86,7	p < 0,001
T5		10	4,5 +-0,12	450	100	

El cimetidine
ES décocté des parties aériennes de *Ajuga iva*
E2 décocté des parties aériennes de *Teucrium polium*
E3 décocté des racines de *Teucrium polium*
R4 décocté des écorces de racines de *Rhus oxyacantha*
Tl , T2 , T3 , T4 et TS : lots de rats temoins
n : nombre de rats par lot

Tableau II : Activité anti-ulcéreuse de 2 associations de drogues

Essai	Dose mg/kg	N	C.M +D.S	I.U	E.U	Signification statistique
E1	100	10	0,1 +-0,04	10	10	p < 0,001
T1		11	5,0 +-0	500	100	
E6	200	11	2,18+-0,2	218	100	p < 0,05
T6		12	4,25+-0,1	425	100	
E7	200	15	2,06+-0,3	179	87	p < 0,01
T7		12	4,5 +-0,12	367	92	

E1 : cimétidine
E6 : E2+E5
E7 : E3 +E4
T1, T6 ET T7 : Lots de rats témoins
(*) : l'étude chimique de cette espèce est menée en collaboration avec le Laboratoire de Pharmacognosie de Reims (Service du Pr LE MEN OLIVIER L.).

Références

(1) BOUKEF M.K., (1986) *Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne*, Agence de coopération culturelle et technique, Paris.
(2) LE FLOC'H E., (1983) *Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne*, Imprimerie officielle Tunisienne, Tunis.
(3) LWOFF J.M., (1972) *Activité ulcérigène chez le rat*, Fiche technique n°12, *J. Pharmacol.* (Paris), 2: 81-83.
(4) HABIB J., (1990) *Pharmacopée traditionnelle de Tunisie: étude de Rhus oxyacantha* Schousb. (Anacardiacées)". Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Monastir.

ECBALLIUM ELATERIUM (L) A. RICHARD.—III. ASSESSMENT OF ITS ANTI-INFLAMMATORY BEHAVIOUR.

AHMAD AGIL M., MIRO. M., OCETE M.A., JIMENEZ J., NAVARRO M.C.
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, GRANADA (Spain)

INTRODUCTION

Juice from *Ecballium elaterium* fruits has been used in Mediterranean countries (Jordania) since ages, either natural or dried (*elaterio*). The *elaterio* compound and its medicinal applications are already documented on the Ebers Papyrus. Likewise Hippocrates, Dioscorides, and Avicena also mentioned it.

Among the different effects and applications mentioned in literature we can outstand the followings : drastic purgative (11,7); cholagogue (2); used in hepatitis and cirrhosis (4, 5) and icterus (3), in ondontology and gout pains (7), diuretic and antitumoral effects (10), antihelmintic effect (1), and anticonceptive effect (8).

Besides all these activities and effects, *Ecballium* is postulated to have an anti--inflammatory behaviour (7, 10) which made us think it would be interesting to undertake an indepth pharmacological study of the mentioned species directed, in a first stage, to assess its anti-inflammatory behaviour.

MATERIALS AND METHODS

SAMPLES : All assessments were performed with "white elaterio" which was obtained by pressing out fruits of *Ecballium elaterium*; filtration on linen cloth and afterwards on paper. The filtrated juice was left at rest during 10-20 h and subsequent precipate was collected, being of whitegreenish colour (4). 0.23% of "white elaterio" was obtained from juice.
DL50 : was assessed in male rats or mice weighing 25 g (±5) by the Miller and Tainter (6) technique, via ip.
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY : It was evaluated according to the foot sole oedema technique in response to carragenin (9) performing plethismometric measurements (Ugo Bassile mercury plethismometer Model 2600) of the volume of lower extremities in female Wistar rats weighing 190 g (± 20) dispositioned into either 5 groups of each 5 animals. All animals were injected a dose of 0.1 ml of 1% carageenin diluted in distilled water into foot sole aponeurosis (via c.B.). The results are calculated as according to the following formula: AIA. % (IC- IT) 100/ JC.

AIA % = anti-inflammatory activity expressed in % (percentage of inflammation inhibition).
IC = % of increased of volume of foot (inflammation) in control group.
IT = % of increased of volume of foot (inflammation) in treated group.

Two methods of administration were investigated (oral administration and ip) at 3 different doses (Table I). The control groups were injected either 0.5 ml of distilled water (via ip) or provided 1% methylcellulose (oral administration).

RESULT AND DISCUSSION

a) DL50 = 13.57 mg /100 g

b) ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY (ip administration) : the results are shown on table II and Fig. 1. A strong anti-inflammatory activity is evidenced which is maintained throughout the 5 hours of that lasted the experience.

c) ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY (oral administration)) : the results are shown on table III and Fig. 2. An increased activity is reported after 5 hours, with both doses. Moreover it is evidenced that the anti-inflammatory activity is significantly increased when increasing dosage.

References

(1) ALBERTO O., DJETCHA T., LAGRANGE B., AUROUSSEAU M., FORGACS P., PROVOST J., TIBERGHIEN R., (1970) *Chim Ther.* 5, 3: 205-210.
(2) BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P.B., (1964) *Piante medicinale,* Inverni Della Beffa, Milan.
(3) BOULOS L., (1967) *Medicinal Plantes of North Africa,* Reference Publications Inc., New York.
(4) FONT QUER P., (1979) *Plantas medicinales,* Labor, Barcelona.
(5) HAN T.W, MA K.H., CHAO Y.C., CHOU L.M., CHUNG-HUA I., Hsueb Tsa Cbtb (Beijing), (1980) 59: 206 *Chem. Abstr.* 92: 209055r.
(6) MILLER L.C., TAINTER M., (1944) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 57: 261.
(7) PEREZ CHISCANO J., (1985) *Studia Botanica* 4: 57-77.
(8) SHOBAT B., BEEMER A.M., GITTER S., LAVIB D., (1972) *Experientia* 28,10: 1203-1205.
(9) WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS G.W., (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1,1,1: 544-547.
(10) YESILADA B., TANARA S., SEZIK E., TABATA M., (1988) *J. Nat. Prod.* 51, 3: 504-508.
(11) YOUGKEN H.W., (1951) *Tratado de Farmacognosia,* Atlante, Mexico.

ACKNOWLEDGEMENT

We wish to thank the Instituto de Cooperacion con el Mundo Arabe (Foreign Affairs Ministry) for the grant which supported the undertaking of the research thesis in which the present work is included M. Ahmad Agil.

TABLE I : METHODS OF ADMINISTRATION

GROUP	DOSE	ROUTE
1 (TREATED)	DL50/4	ip
2 (CONTROL)	ip	
3 (TREATED)	DL50/2	po
4 (TREATED)	DL50	po
5 (CONTROL)		po

TABLE II : ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY, IP

	1h	3h	5h
IT (Group 1)	5.50	8.60	10.46
IC (Group a)	13.59	21.99	25.85
AIA%	59.52	60.89	59.50

IT = % inflammation treated group; IC - % inflammation control group; AIA% = % anti-inflammatory activity

TABLE III : ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY, PO

	1h	3h	5h
IT (Sample 3)	13.35	23.63	22.03
IT (Sample 4)	14.97	18.78	12.94
IC (Sample 5)	26.30	35.37	36.48
AIA% DL50/2	49.23	33.19	39.61
AIA% DL50	43.07	46.90	64.52

IT = % inflammation treated group; IC - % inflammation control group; AIA% - % anti-inflammatory activity.

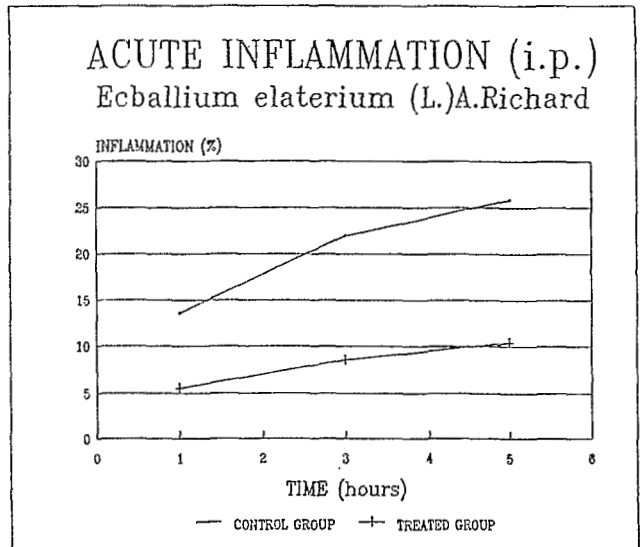


FIGURE 1

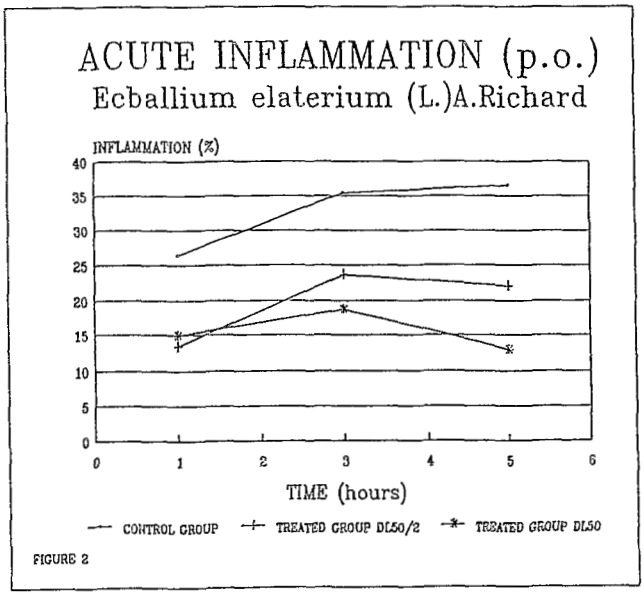


FIGURE 2

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *HETEROTHECA INULOIDES* CASS. AND *QUINCHAMALIUM CHILENSE* MOL.

GENE R.M., MARIN PARES E., ADZET T.

Laboratory of Pharmacology and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Univ. of Barcelona, Avda. Diagonal, 643, 08028-BARCELONA (Spain)

INTRODUCTION

In a research project for new substances with anti-inflammatory activity aqueous extracts from *Heterotheca inuloides* Cass. (flower heads) and *Quinchamalium chilense* Mol. (aerial parts) were tested. Both plants are used in traditional medicine of Central and South America. The objective of this work is to assess the anti-inflammatory activity of these plants by carrageenan foot oedema test and also of some purified fractions obtained from the aqueous extracts.

MATERIAL AND METHODS

PLANT MATERIAL : *Heterotheca inuloides* Cass. was purchased from a local supplier in Mexico D.C. (1987) and its authenticity was established by Dra. E. Linares, Professor of the UNAM (Mexico D.C.). *Quinchamalium chilense* Mol. was collected in Chillan, Chile, during the flowering season of 1987, and its botanical identity was verified by Dr. M. Montes, Professor of the University of Concepcion (Concepcion, Chile).

PREPARATION OF EXTRACTS : Dried flower heads of *Heterotheca inuloides (H.i.)* and aerial parts of *Quinchamalium chilense (Q.c.)* were initially extracted with boiling water. To purify the active principles, the aqueous extracts were fractionated by a successive extraction with ethylic ether and butanol, and an ethylic (AEE), a butanolic (AB) and an aqueous fraction (AA) from both initial extracts were obtained. Extracts were concentrated under reduced pressure below 40°C to dryness, then reconstituted as an aqueous suspension and lyophilized.

ASSAY FOR ANTI-INFLAMMATOR ACTIVITY : Carrageenan-induced paw oedema test was used in female Wistar rats (130-160 g) (1,2). Test extracts and Naproxen used as standard at 5 mg/kg- (Syntex) were administered orally and ip., lh and 1/2h, respectively, before injection of 0.1 ml of 1% (w/v) carrageenan (Fluka) in normal saline. A Water Plethysmometer (Letica LI 7500) was used for recording hind paw volume. The activity of initial aqueous extracts was assessed, orally and ip., at 100 mg/kg. AA, AB and AEE fractions were tested at 100 and 50 mg/kg ip.

RESULTS

At 100 mg/kg, ip., aqueous initial extracts of *H.i.* and *Q.c.* produced significant inhibition of the carrageenan induced acute paw oedema in rats. At the same dose, p.o, only the initial extract of *H.i* showed a weak activity. Table 1 shows the percent inhibition of inflammation of both initial aqueous extracts and Naproxen 3h after carrageenan injection.

TABLE I : EFFECT OF INITIAL AQUEOUS EXTRACT FROM *H.i.* AND *Q.c.* -100 mg/kg- AND NAPROXEN -5 mg/kg

		OEDEMA (%)		
TREATMENT		Control	P	INHIBITION (%)
H.i	po	65.27+-10.80	47.99+-11.54	26.47 *
	ip	58.83+-12.61	38.04+-15.12	35.34 **
Q.c	po	64.29+- 8.90	67.62+- 8.74	-
	ip	63.11+-11.27	29.72+- 9.21	52.91***
Naproxen	ip	69.30+- 6.72	36.63+- S.13	47.14***

3h after carrageenan injection. * = p < 0.025, ** = p < 0.005, *** = p < 0.001 from respective control group.

The biological assay of AA, AB and AEE fractions of both initial extracts at 100 and 50 mg /kg, ip, showed that, whereas the fractions obtained from Q.c. gave similar activities, the AB fraction from *H.i.* was significantly more effective in inhibition of oedema than the AA and AEE ones (Table 2).

TABLE II : EFFECT OF AA, AB and AEE FRACTIONS -ip- from *H.i.* and *Q.c.*

			OEDEMA (AUC)		
TREATMENT		Dose (mg/kg)	Control	P	INHIBITION (%)
H.i.	AA	100	279.26+-34.95	195.55+-44.01	29.98*
	50	347.42+-35.50	256.04+-48.49	26.30*	
	AB	100	279.26+-34.95	117.40+-41.55	57.96***
	50	270.94+-35.75	142.84+-29.58	47.28***	
	AEE	100	268.00+-48.85	214.67+-59.47	19.90
Q.c.	AA	100	252.36+46.28	132.10+ 53.34	47.65***
		50	347.42+35.50	293.96+ 45.40	15.39
	AB	100	252.36+46.28	127.03+ 43.89	49.66***
		50	270.94+35.75	187.43+ 43.86	30.82*
	AEE	100	252.92+22.50	183.51+ 85.69	27.44

Data shows oedema (mean+SD) of control and treated (P) group and the percent inhibition of inflammation.

* = p< 0.025 , ** = p<0.005, *** = p<0,001 from respective control group AB fraction from *H.i.* also showed significant difference in relation to AA one (ANOVA and Scheffé test).

Références

(1) VINEGAR R., TRUAX J., SELPH J., JOHNSON P., VENABLE A., MC KENZIE K., (1987) *Federation proceedings.* 46, 1: 118-126.

(2) WINTER C., RISLEY E., NUSS G., (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111: 544-547.

ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE D'UN EXTRAIT DE *PEUMUS BOLDUS* MOLINA (MONIMIACEAE)

LANHERS M.C.[1,2,4], FLEURENTIN J.[1,2,4], ROLLAND A.[1,2,4], VINCHE A. [3]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
2. Institut Européen d'Ecologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)
3. Laboratoires Biophyland, 34, rue St Romain, 69008 LYON (France)
4. Société Française d'Ethnopharmacologie, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

INTRODUCTION

Peumus boldus Molina (Monimiaceae) est un arbuste à feuilles persistantes, originaire du Chili. Décrit dans plusieurs pharmacopées européennes, ses principales indications thérapeutiques traditionnelles concernent "le traitement d'affections hépatiques" et digestives, ainsi que "son rôle facilitateur dans l'excrétion rénale"(1, 2). Diverses autres indications lui sont conférées et notamment son emploi dans le traitement des rhumatismes et des inflammations des voies urinaires (3, 4, 5). Ce sont ces dernières indications qui font l'objet de cette étude.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

La recherche de propriétés anti-inflammatoires a été réalisée sur le modèle de l'oedème plantaire induit chez le rat par l'injection d'une suspension à 1% de carragénine (technique inspirée de celle décrite par Winter et al., 1962 (6)). Les produits testés sont administrés par voie ip, 30 minutes avant l'injection de la carragénine. *P. boldus* est utilisé sous la forme d'un extrait hydro-alcoolique, obtenu à partir des feuilles sèches (Hepatran^{R}). La boldine, alcaloïde majeur de *P. boldus*, est également testée, ainsi que l'indométacine, anti-inflammatoire non stéroïdien de référence. Les témoins reçoivent le solvant seul (NaCl 0,9 %). L'évolution de l'oedème est suivie par l'enregistrement du volume de la patte enflammée, à l'aide du pléthysmomètre, 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 24 heures après l'injection de l'agent inflammatoire. Pour chaque lot traité, les volumes moyens obtenus à ces différents relevés (Vt) sont comparés à celui obtenu avant tout traitement (Vo), permettant ainsi de calculer les pourcentages d'oedème; les pourcentages d'inhibition sont calculés à partir de la formule suivante: [(Vt - Vo) témoins (Vt - Vo)traité] x 100 / (Vt - Vo) témoin.

CONCLUSIONS

Cette étude a permis de confirmer expérimentalement l'existence de propriétés anti-inflammatoires, pour l'extrait de *P. boldus* (Hepatran^{R}), vis-à-vis d'un processus inflammatoire aigu. Ainsi, des effets anti-inflammatoires dose-dépendants sont obtenus dès 100 mg de feuilles sèches/kg, soit 26 mg d'extrait/kg (inhibition maximale de 55%, à 2 heures). Un tel effet est comparable à celui obtenu avec l'indométacine (58% d'inhibition, à 3 heures). A 400 mg de feuilles sèches/kg (soit 100 mg d'extrait/kg), *P. boldus* a réduit l'oedème de 89%. Toutefois, cette activité demeure fugace en comparaison des effets anti-inflammatoires de l'indométacine relativement stables durant 5-6 heures (Fig. 1, 3, 4, 5). L'inefficacité de la boldine, l'alcaloïde majeur de *P. boldus* impliqué dans l'activité hépatoprotectrice (7), lorsqu'elle est testée aux doses de 10 et 20 mg/kg, dans les conditions expérimentales retenues, permet de suggérer sa non intervention dans l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *P. boldus* (Fig. 2).

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Références

(1) Bulletin Officiel N°86/20 bis (1986) *Spécialités pharmaceutiques à base de plantes,* Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi (France).
(2) GLEYSES E., (1986) in: *Le boldo, Peumus boldus Molina. Etude botanique, chimique, pharmacologique* (Gleyses, E., ed.), p. 80, Thèse de pharmacie, Université de Paris XI.
(3) LEVY-APPERT-COLLIN M.C., LEVY J., (1977) *J. Pharm. Belg.* 32, 1: 13-22.
(4) VAN HULLE C., BRAECKMAN P., SEVEREN R.V., (1983) J. *Pharm. Belg.* 38, 2: 97-100.
(5) MAGISTRETTI M.J., (1980) *Fitoterapia* 1: 67-79.
(6) WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS G.W., (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol.* 111: 544-547.
(7) LANHERS M.C., JOYEUX M., SOULIMANI R., FLEURENTIN J., SAYAG, M., MORTIER, F., YOUNOS C., PELT J.M., (1990) *Planta Med.*, sous presse.

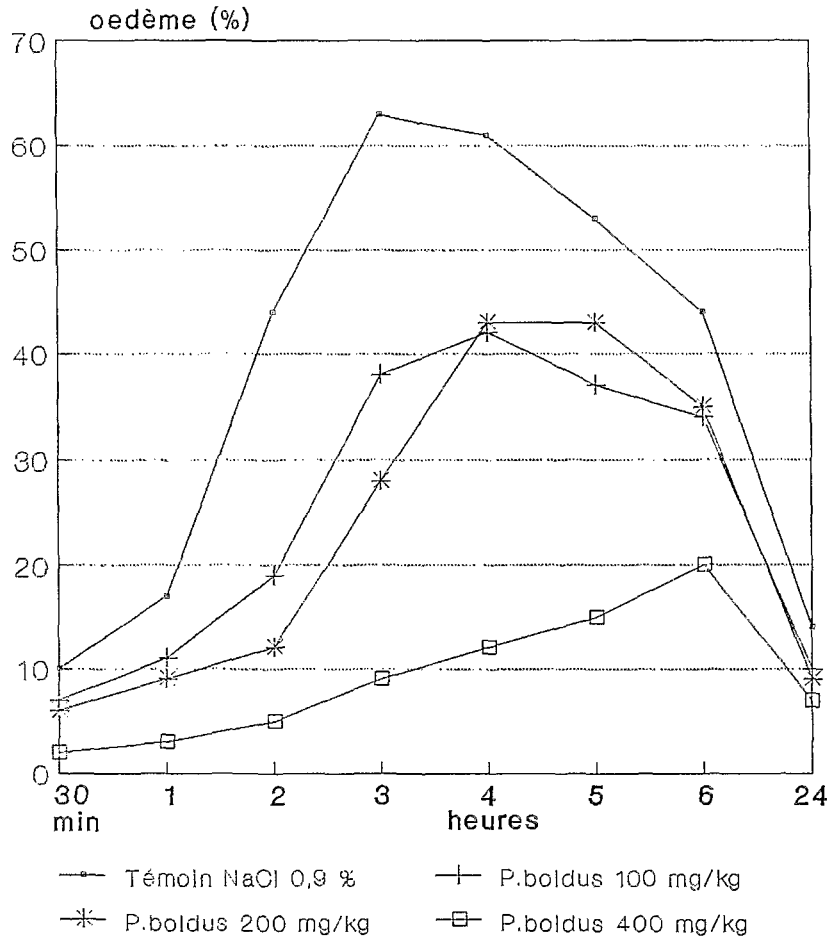


Fig. 1 Action de P. boldus sur l'oedème plantaire induit par la carragénine

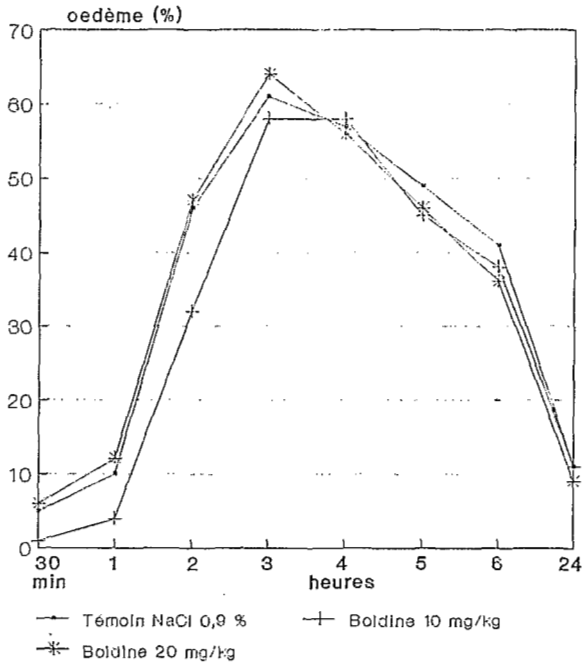


Fig. 2 Action de la boldine sur l'oedème plantaire induit par la carragénine

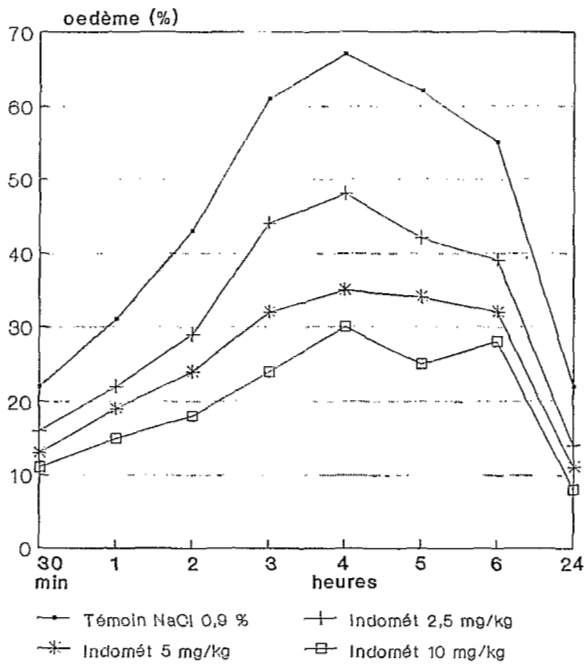
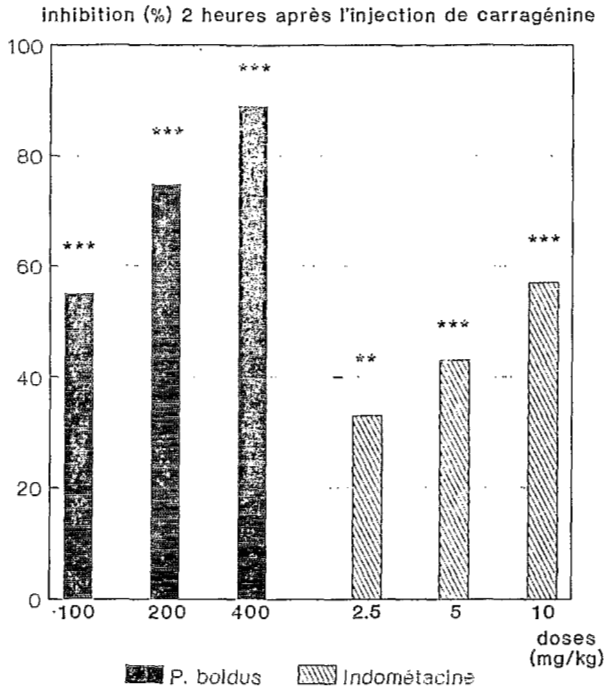
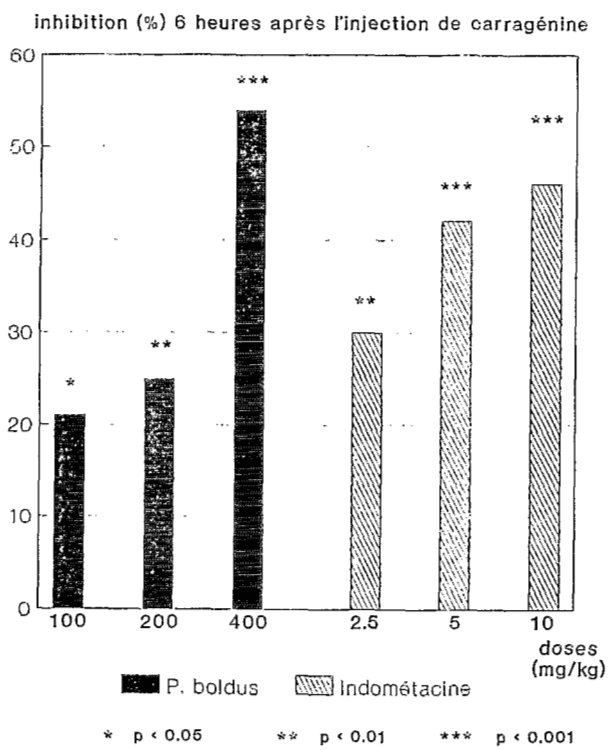


Fig. 3 Action de l'indométacine sur l'oedème plantaire induit par la carragénine



Activité inhibitrice de P. boldus et de l'indométacine vis-à-vis de l'oedème plantaire induit par la carragénine

Fig. 4



Activité inhibitrice de P. boldus et de l'indométacine vis-à-vis de l'oedème plantaire induit par la carragénine

Fig. 5

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PLANTS IN TRADITIONAL MEDICINE: *CORDIA MYXA* L., *C. FRANCISCI* TEN., *C. SERRATIFOLIA* H.B.K.

BARBERA R.[1], RAPISARDA A.[1], TOMMASINI S.[1], RAGUSA S.[2]

1. Pharmaco-Biological Department, University of Messina, Vill. Annunziata, 98168 MESSINA (Italy)
2. Institute of Pharmacology and Experimental Toxicology, University of Cagliari, v. A. Diaz 182, 09100 CAGLIARI (Italy)

INTRODUCTION

Some species of the genus *Cordia* (Boraginaceae) are, in fact, used in traditional medicine as a remedy for osteoarticular diseases. *Cordia verbenacea* DC. leaf extract is a remedy used in Brazilian traditional medicine as an anti-inflammatory and cicatrizing drug. The oral administration of the leaf extract of this drug showed an anti-inflammatory activity with relatively low toxicity in rats (1).
In this paper, we refer to the results obtained from different preparations (petroleum ether extract, ethanol extract, aqueous extract) and decoction of the leaves of *C. francisci* Ten. and *C. serratifolia* H.B.K., cultivated in Sicily and also of *C. myxa* L. to evaluate their anti-inflammatory activity in acute and chronic conditions.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were carried out using different extracts of the lyophilized and powdered leaves :
- 10% decoction obtained by boiling the drug for 30 minutes.
- Petroleum ether (40°- 60°), ethanol (95°), aqueous extracts obtained by successive extractions in Soxhlet.
- After filtration, the aqueous extracts were lyophilized and the organic solvents were removed *in vacuo*.

As for the administration, the extracts, dissolved in water or in oil according to the solubility of each, were given by gavage in a constant volume of 0.5 ml/100 g body weight.

Male albino Wistar Glaxo (Ch. River) rats, weighing 150-180 g, kept in controlled stabilized conditions were used. The LD50 test was carried out on Swiss mice of both sexes with Litchfield's method (2). Doses equivalent to 5-10 g dry leaves/kg were utilized.

A statistical analysis of the results was made by calculating the arithmetic mean + S.E. and the significance assayed by Student's "t" test, considering the differences for $p<0.05$ significant.
The action of the above-mentioned preparations in the acute inflammation were assayed by the test of carrageenin-induced paw oedema in rat according to the method of Winter et al.(3), whereas the adjuvant arthritis test (4) was used to assay the effect on chronic inflammation. Comparison was made against the standard drug indometacin. Controlled animals received the vehicle only.

RESULTS AND DISCUSSION

The petroleum ether extracts of *Cordia francisci* and *C. serratifolia* exerted a good anti-oedematous activity, in the rat paw test at the doses employed, comparable to that of indometacin (Tab. 1 ; Fig. 1). The

ethanol extracts caused a statistically significant oedema inhibition at a dose of 1 g/kg, specially with *C. francisci* (Tab. 1; Fig. 2); while the decoctions and aqueous extracts of the three species showed no significant anti-inflammatory activity (Tab. 1; Fig. 3, 4).

In the present study it has been demonstrated, furthermore, that all petroleum ether extracts, in the chronic phase of adjuvant arthritis in the rats, exhibited a greater potency than indometacin (Tab. 2). Statistically, the highest dose of ethanol extracts of *C. francisci* and *C. serratifolia* inhibited the chronic phase of the inflammation. The polar extracts did not have significant activity at the doses employed.

It is possible to hypothesize that the active principles which have an anti-inflammatory effect are soluble in organic solvents such as petroleum ether and ethanol but not in aqueous solution. Various compounds like triterpenes, phenols, fatty acids, etc. have been isolated from different parts of *Cordia myxa*. The presence of two flavonoids and two new dammarane-type triterpenes, cordialin A and B, isolated from an extract of the leaves of *C. verbenacea*, has recently been recorded (5) In the present work, it was difficult to link any of the known constituents with the anti-inflammatory activity observed.

Further phytochemical and biological studies are needed and have been planned in our laboratories to provide such information.

References

(1) SERTIE J.A.A., BASILE A.C., PANIZZA S., MATIDA A.K., ZELNIK R., (1988) *Planta Med.* 54: 7.
(2) LITCHFIELD J.T., WILCOXON F. (1949) *Pharmacol. Exp. Ther.*, 96: 99
(3) WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS C.W. (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111: 544.
(4) NEWBOULD B.B. (1963) *Brit. J. Pharmacol.*, 21: 127.
(5) VANDE de VELDE V., LAVIE D., ZELNIK R., MATIDA A.K., PANIZZA S. (1982) *Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1: 2697.

TABLE 1 : Carrageenin-induced paw oedema in rats

Drug	dose mg/kg	Oedema inhibition (%) A	B	C	D
controls					
Indometacine	4			53***	-
Cordia francisci	500	70***	46**	22	10
Cordia myxa	500	38*	23	7	8
Cordia serratifolia	500	49**	43*	8	10
Cordia francisci	1000	91***	81***	7*	22
Cordia myxa	1000	83***	38**	7	10
Cordia serratifolia	1000	80***	71***	31	20

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.01$
(***) $p < 0.001$

compared to controls Student's "t" test

A: petroleum ether extract
B: ethanol extract
C: aqueous extract
D: decoction

TABLE 2 : Adjuvant-induced arthritis in rats

Drug	dose mg/kg	Oedema inhibition (%)											
		60'				120'				180 '			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
controls													
Indometacine	4												
Cordia francisci	500	26**	36**	20**	46**	26**	31**	22	30**	25**	28**	15	27*
Cordia myxa	500	15	23**	14	28**	17	20*	14	12	7	19**	9	18
Cordia serratifolia	500	17	26**	15	31**	17	22**	15	12	8	21**	10	23
Cordia francisci	1000	62***	40**	-8	21*	65***	34**	6	-14	62***	31**	-8	-14
Cordia myxa	1000	38*	25**	15	14	38**	17	-24	-8	19	20**	-14	-18
Cordia serratifolia	1000	40**	29**	19	17	41**	20**	-16	-6	21*	21	-12	-14

(*) $p < 0.05$
(**) $p < 0.01$
(***) $p < 0.001$

compared to controls Student's "t" test

A: petroleum ether extract
B: ethanol extract
C: aqueous extract
D: decoction

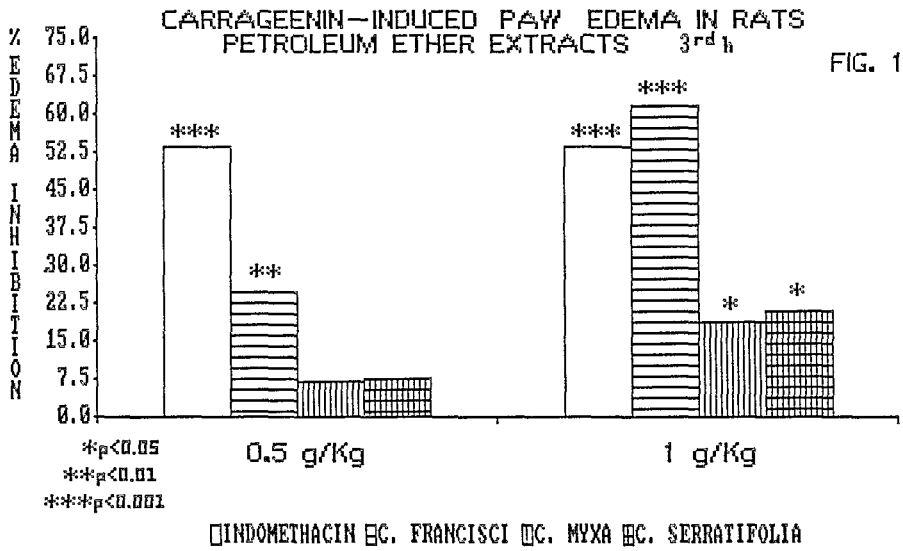

CARRAGEENIN—INDUCED PAW EDEMA IN RATS
PETROLEUM ETHER EXTRACTS 3rd h
% EDEMA INHIBITION
75.0
67.5
60.0
52.5
45.0
37.5
30.0
22.5
15.0
7.5
0.0
***
**
*
0.5 g/Kg
1 g/Kg
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001
INDOMETHACIN C. FRANCISCI C. MYXA C. SERRATIFOLIA

FIG. 1

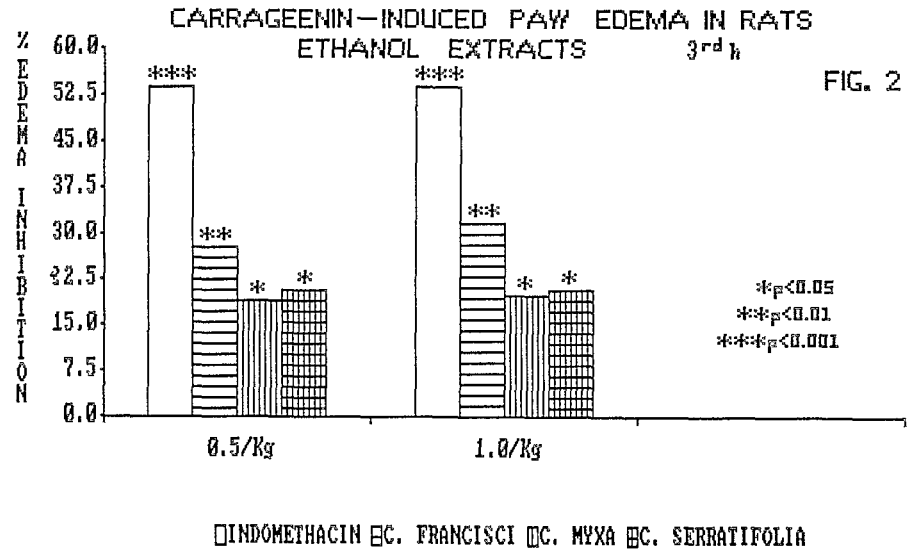

CARRAGEENIN—INDUCED PAW EDEMA IN RATS
ETHANOL EXTRACTS 3rd h
% EDEMA INHIBITION
60.0
52.5
45.0
37.5
30.0
22.5
15.0
7.5
0.0
***
**
*
0.5/Kg
1.0/Kg
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001
INDOMETHACIN C. FRANCISCI C. MYXA C. SERRATIFOLIA

FIG. 2

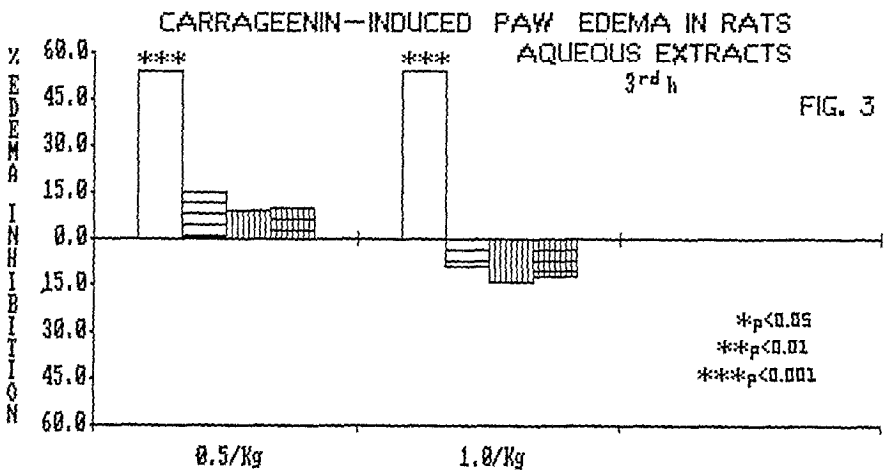

CARRAGEENIN-INDUCED PAW EDEMA IN RATS
AQUEOUS EXTRACTS
3rd h
% EDEMA INHIBITION
60.0
45.0
30.0
15.0
0.0
15.0
30.0
45.0
60.0
***
***
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001
0.5/Kg
1.0/Kg
INDOMETHACIN C. FRANCISCI C. MYXA C. SERRATIFOLIA

FIG. 3

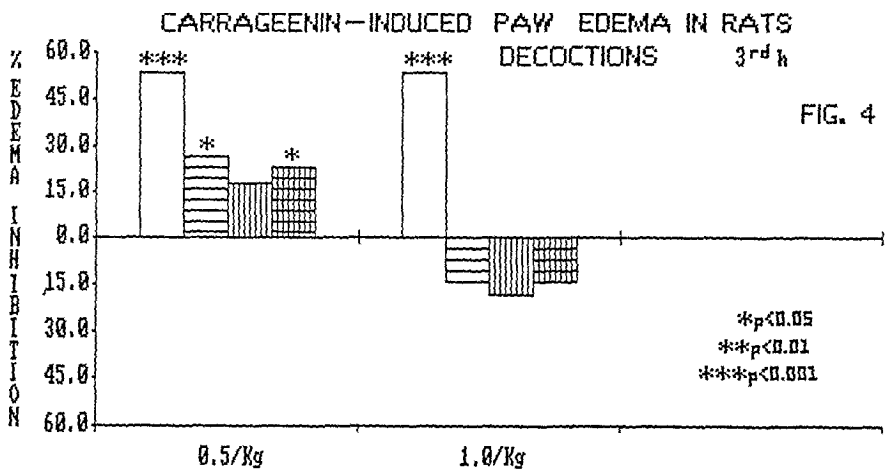

CARRAGEENIN-INDUCED PAW EDEMA IN RATS
DECOCTIONS
3rd h
% EDEMA INHIBITION
60.0
45.0
30.0
15.0
0.0
15.0
30.0
45.0
60.0
***
*
*
***
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001
0.5/Kg
1.0/Kg
INDOMETHACIN C. FRANCISCI C. MYXA C. SERRATIFOLIA

FIG. 4

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF C-GLYCOSYLFLAVONES FROM *ALMEIDEA GUYANENSIS* AND *GALIPEA TRIFOLIATA* (RUTACEAE)

BAKHTIAR A.[1,3], DECLUME C.[2], GLEYE J.[3], FOURASTE I.[3,4].

1. Department of Pharmacy, Andalas University, PADANG (Indonesia).
2. Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, U.P.S., 118, route de Narbonne - 31400 TOULOUSE (France)
3. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, U.P.S., 118, route de Narbonne - 31400 TOULOUSE (France)
(4) Address for correspondance

Flavonoids have various biochemical and physiological activities (1) including an anti-inflammatory effect (2,3). Until now, only few research has been reported on the anti-inflammatory activity of C-glycosylflavones (4). Also, it was of interest to investigate the anti-inflammatory activity of C-glycosylflavones of stem barks from *A. guyanensis* and G. *trifoliata*.

Plant materials and butanolic extracts preparation have been previously described (5,6). 5 g of each extract (AT and GT) were chromatographed on LH20 columns and eluted with a water-methanol decreasing polarity. Three fractions were constituted for each extract (A1, A2, A3 for AT and G1, G2, G3 for GT).

Anti-inflammatory activity was evaluated by the ability to reduce the paw oedema of the rat as induced by carrageenan injection (7,8). Anti-inflammatory activity was expressed as percentage reduction of oedema relative to control animals treated with only physiological saline. Indomethacin in physiological saline and niflumic acid suspended in 10% aqueous were used as reference anti-inflammatory agents (9).

Results of anti-inflammatory activity are summarized in the figure 1.

Statistical analysis shows significant pharmacological effect of all the extracts tested. The A fraction (200 mg/kg) treatment is equivalent to niflumic acid (50 mg/kg) and AT (200 mg/kg) treatment to indomethacin (5mg/kg). It is noticeable that A3 and G3 fractions have the best activity.

Majority flavonic compounds are C-arabinosylgenkwanin derivatives in A3 and C-glucosylgenkwanin in G3. So, C-arabinosylgenkwanin derivatives may be more active than C-glucosylgenkwanin ones. The anti-inflammatory activity of such compounds should be confirmed after isolation.

References

(1) HAVSTEN B., (1983) *Biochem.* 32: 1141-1148.
(2) ALCARAZ C.A., JIMENEZ M.Z., (1988) *Fitoterapia* 59: 25-38.
(3) BRASSEUR T., (1989) *J. Pharm. Belg.* 44: 235-241.
(4) PRABHAKAR M.C., HASSINA B., KUMAR I., SHAMSI M.A., KHAN, M.S.Y., (1981) *Planta Med.* 43: 396-403.
(5) WIRASUTISSA K.R., GLEYE J., MOULIS C., STANISLAS E., MORETTI C., (1986) *Phytochemistry* 25: 558-559.
(6) BAKHTIAR A., GLEYE J., MOULIS C., FOURASTE I., STANISLAS E., (1990) *Phytochemistry* 29: 1339-1340.
(7) WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS G.W., (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111: 544-547.
(8) DECLUME C., (1989) *J. Ethnopharmacol.* 27: 91-98.
(9) NIEMEGEERS C., VERBRUGGEN F., JANSEN P., (1964) *J. Pharm. and Pharmacol.* 810-816.

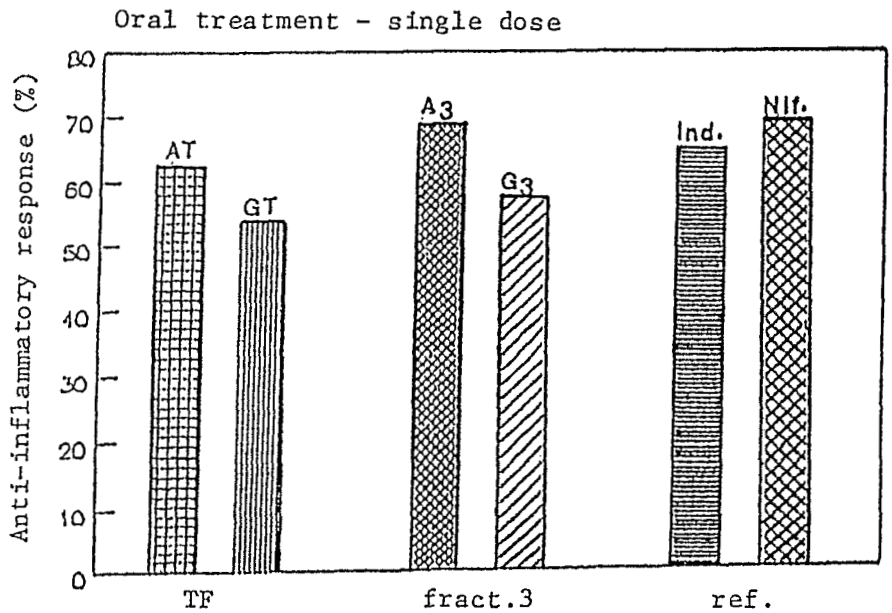


Fig. 1 Anti-inflammatory evaluation

COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY RESPONSE FROM VARIOUS MEDICINAL FORMS PREPARED WITH BLACK-CURRANT (*RIBES NIGRUM*) LEAVES.

DECLUME C.

Laboratoire de Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35, chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE (France)

Hydroalcoholic extract of Black-currant (*Ribes nigrum* L., Grossulariaceae) leaves revealed a significant anti-inflammatory activity (1).

The present comparative experimental study attempts to document anti-inflammatory capacity of 3 medicinal forms prepared from Black-currant leaves by measuring the ability to reduce the paw oedema of the rat as induced by carrageenan injection.

MATERIALS AND METHODS

We tested 3 medicinal forms :

1 - hydroalcoholic extract obtained by maceration of 60 g of Black-currant leaves with 1000 ml of 14% ethanol and filtration,
2 - powder from dried Black-currant leaves,
3 - infusing prepared with small bags containing 1 g of Black-currant leaves powder.

In our experiment we choosed to administer orally a dose corresponding to the tenth of the recommended human posology. Animals received that dose under a constant volume of 100 ml/kg body weight :

1 - hydroalcoholic extract : 10 ml/kg (then dilution 5 and 1 ml/kg),
2 - powder : 0. 75 g/kg in suspension (then 1.5 g/kg),
3 - infusing : 5 small bags /100 g -10 ml/kg (corresponding to 0.5 then 1 g/kg of powder).

ANTI-INFLAMMATORY EVALUATION

Anti-inflammatory activity was measured by the ability to reduce the paw oedema of the rat as induced by carrageenan injection. This classic test (2) was conducted on groups of 10 rats (five males and five females) treated (10 ml/kg) *per os* 30 minutes before carrageenan injection.

Inflammation was produced at zero time by injection in left posterior paw of 0.05 ml of carrageenan suspension (1% in physiologic saline). Plethysmometric measurement of the volume of both posterior paws was made 4 h later. Oedema volume (in ml) and the inflammation percentage (oedema volume / control paw volume) was calculated for each animal. Anti-inflammatory activity was expressed as percentage reduction of oedema relative to the response in control animals treated with only physiologic saline.

In a second method we administered the test solution 2 hours before carrageenan injection to allow resorption of hydrosoluble active principles.

CONCLUSION

On this experimental model, only hydroalcoholic extract from Black-currant leaves revealed significant anti-inflammatory response. The other two medicinal forms have no significant activity, the same holds true with a longer time in the digestive tract to account for an eventual modified biodisponibility.

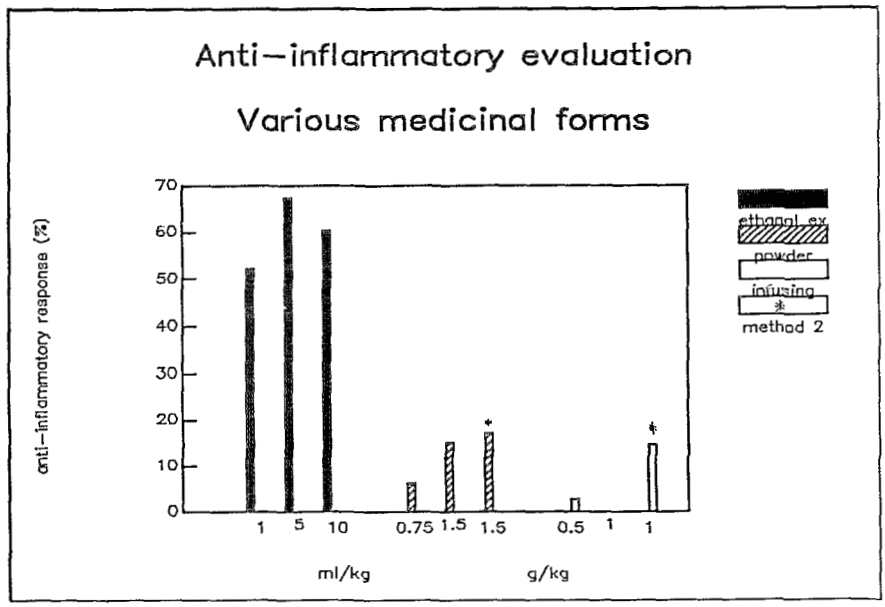
Our experiment indicates necessity to control pharmacological activity when proposing various medicinal forms from vegetal drugs.

References

(1) DECLUME C., (1989) *Anti-inflammatory evaluation of a hydro-alcoholic extract of Black-currant leaves (Ribes nigrum), J. Ethnopharmacol.*, 27: 91-98.
(2) WINTER C., RISLEY E., NUSS G.W., (1962) *Carrageenan-induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111: 544-547.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Laboratoire Natura Medica, 30390 Domazan, France. The author thanks J. de Nadai for expert technical assistance.


Anti−inflammatory evaluation
Various medicinal forms
anti−inflammatory response (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
1
5
10
0.75
1.5
1.5
0.5
1
1
ml/kg
g/kg
ethanol ex
powder
infusing
*
method 2

A PROPOS DE L'ETUDE DU CARTHAME : UTILISATION TRADITIONNELLE ET ETUDES PHYTOCHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

MYUNG-NYU K.[1], LANHERS M.C.[2], ROLLAND A.[2], JOYEUX M.[2], PARIS M.[1]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz, 1, rue des Récollets, 57000 METZ (France)

INTRODUCTION

Carthamus tinctorius L. (Asteraceae) est une plante herbacée annuelle ou bisannuelle, rencontrée dans diverses contrées d'Asie, en Australie, en Egypte, en Amérique centrale et du Nord, ainsi qu'en Europe centrale et du Sud.

Bien connue, depuis l'antiquité, pour ses propriétés tinctoriales (présence de pigments rouge et jaunes dans les fleurs) et alimentaires (huile des fruits), son utilisation en médecine traditionnelle est restée confidentielle. En Extrême-Orient, *C. tinctorius* est traditionnellement prescrit, en mélange avec d'autres plantes, pour "favoriser la circulation sanguine en diminuant la stase veineuse", comme analgésique et comme tonique utérin ; l'action sur la circulation sanguine serait à considérer comme un effet détoxicant et draineur, qui "enlève les toxines sanguines" ou encore qui "restaure les défenses de l'organisme" (1).
Une étude phytochimique a été menée, ainsi qu'une étude pharmacologique recherchant les effets hépatoprotecteurs et analgésiques.

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

L'étude phytochimique a porté sur les flavonoïdes et les composés apparentés (pigment rouge ou carthamine et pigments jaunes ou "safflor yellow" A, B et C). Les flavonoïdes ont été extraits sélectivement d'un extrait éthanolique (80°), obtenu à partir des fleurs séchées et dégraissées ; les pigments rouge et jaunes ont été isolés, respectivement à partir de l'extrait éthanolique et de la fraction butanolique de ce même extrait débarrassé de l'éthanol sous vide. L'isolement et l'identification des composés recherchés ont été menés à bien, à l'aide de diverses méthodes chromatographiques (CCM, HPLC, CPG), chimiques (hydrolyses) et physiques (spectrophotométries UVet IR, spectrométrie de masse, RMN) (1).

L'étude pharmacologique a été axée vers la recherche d'effets hépatoprotecteurs et analgésiques, sur un extrait aqueux obtenu à partir des fleurs séchées de *C. tinctorius*.

Les effets hépatoprotecteurs ont été recherchés à l'aide du modèle des hépatocytes isolés de rat intoxiqués par le tert-butyl hydroperoxyde, selon la méthode décrite par Joyeux et al. (2). La lipoperoxydation est exprimée en terme de malonaldéhyde (MAD), mesurée par la méthode à l'acide 2 thiobarbiturique. Les résultats sont donnés en nMoles/10^6 cellules. Les fuites enzymatiques de lactico deshydrogénase (LDH) et d'aspartate amino transférase (ASAT) sont déterminées par une méthode de cinétique enzymatique, les résultats sont exprimés en mUI/10^6 cellules. Un extrait aqueux de jeunes pousses de Romarin sert de substance végétale hépatoprotectrice de référence.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Les effets analgésiques ont été étudiés chez la souris, au moyen de modèles expérimentaux *in vivo* induisant une douleur à l'aide de stimuli chimiques (test du writhing (3)) ou thermiques (test de la plaque chauffante (4)). L'extrait aqueux de *C. tinctorius* est administré par voie ip. Les paramètres pris en compte sont le nombre de contorsions et d'étirements des pattes postérieures effectués par la souris durant les 30 minutes qui suivent l'injection d'acide acétique, dans le test du writhing, et le temps de réaction de l'animal exposé à la chaleur, dans le test de la plaque chauffante.

RESULTATS

L'étude phytochimique, entreprise sur les fleurs de *C. tinctorius*, a permis d'isoler et d'identifier huit flavonoïdes, dont trois génines (kaempférol, quercétol et hydroxy-6 kaempférol), trois monosides (glucosyl-3 kaempférol, glucosyl-3 quercétol et glucosyl-7 quercétol) et deux biosides (rhamnoglucosyl-3 kaempférol et rhamnoglucosyl-3 quercétol). Quatre composés apparentés aux flavonoïdes ont été isolés, mais en trop faible quantité pour permettre une étude structurale approfondie.

La recherche d'effets protecteurs vis-à-vis d'une intoxication des hépatocytes isolés de rat, par le tert-butyl hydroperoxyde, n'a pas mis en évidence l'existence d'effets anti-lipoperoxidants et anti-nécrotiques, aux concentrations testées, soit 0,1, 0,5 et 1 mg de drogue sèche/ml de suspension hépatocytaire (Tableau 1).

TABLEAU 1 : Effet d'un extrait aqueux de *Carthamus tinctorius* L. sur hépatocytes isolés intoxiqués au tert-butyl hydroperoxyde (1.5 mM)

	MAD	LHD	ASAT
DMSO	0,63 ± 0,05	332 ± 35	55 ± 3
tBH 1,5 mM	12,36 ± 0,61	2144 ± 88	223 ± 1
Carthame 1 mg/ml	12,84 ± 0,14	1592 ± 14	193 ± 23
Carthame 0,5 mg/ml	13,21 ± 0,29	1969 ±113	235 ± 8
Carthame 0,1 mg/ml	13,02 ± 0,39 **	2124 ± 74 ***	293 ± 10
Romarin 1 mg/ml	9,57 ± 0,71	553 ± 56	79 ± 6

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

La recherche de propriétés analgésiques a permis de mettre en évidence des effets analgésiques périphériques (test du writhing), dès la dose de 100 mg de drogue sèche/kg (protection de 56 %) (Tableau 2) ; par contre, aucun effet analgésique central n'a pu être observé (test de la plaque chauffante) (Tableau 3).

TABLEAU 2 : Influence d'un extrait aqueux de *C. tinctorius* L. vis-à-vis de la douleur induite par l'injection d'acide acétique

Lots	N cumulée	moyenne	écart-type réduit	pourcentage de protection
Témoins NaCl 0,9 %	14	52,5	4,1	/
Carthame 10 50 mg/kg	10	42,0	4,3	20
Carthame 200 mg/kg	10	23,1	4,2	56 ***
Carthame 400 mg/kg	10	9,2	3,2	82 ***
ASL 68 mg/kg	10	32,3	6,3	38 **
ASL 122 mg/kg	10	20,7	4,4	61 **
P 136 mg/kg	10	28,5	3,9	46 **

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$
N : nombre d'animaux par lot
ASL : acétylsalicylate de lysine P : propacétamol chlorhydrate
Moyenne cumulée: nombre moyen de contorsions et d'étirements des pattes postérieures effectués par les souris pendant 30 minutes
Pourcentage de protection : $\frac{\text{(moyenne témoin - moyenne traité) x 100}}{\text{moyenne témoin}}$

Tableau 3 : Influence d'un extrait aqueux de *Carthamus tinctorius* L. vis-à-vis de la chaleur

Lots	N	Moyenne		Ecart-type réduit
Carthame 200 mg/kg	10	av.	4,5	0,2
		ap.	4,7	0,4
Carthame 400 mg/kg		av.	4,5	0,1
		ap.	4,7	0,3
morphine sulf. 5 mg/kg	10	av.	4,4	0,2
		ap.	7,3	0,6 ***

*** $p < 0,001$
N: nombre d'animaux par lot
Morphine sulf : sulfate de morphine
Moyenne: temps moyen de réaction des souris exposées à la chaleur, avant l'injection du produit testé (Av) et 30 minutes après cette injection (Ap)

CONCLUSIONS

Cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence certains flavonoïdes de la fleur de *Carthamus tinctorius* L. et l'existence de propriétés analgésiques périphériques mentionnées dans les pharmacopées traditionnelles. D'autres travaux sont encore nécessaires pour l'évaluation de l'activité pharmacologique du Carthame, ainsi que l'isolement et l'identification des composants chimiques responsables de l'activité pharmacologique mise en évidence.

Références

(1) MYUNG-NYU K., (1990) *Etude d'une plante médicinale d'utilisation traditionnelle en Corée : Carthamus tinctorius* L. ; *aspects phytochimiques (flavonoïdes et huile essentielle), analytiques et pharmacologiques*, p. 192, Thèse de l'Université de Paris-sud, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry.
(2) JOYEUX M., ROLLAND A., FLEURENTIN J., MORTIER F., DORFMANN P., (1990) *Tert-butyl hydroperoxide-induced injury in isolated rat hepatocytes : a model for studying anti-hepatotoxic crude drugs, Planta Med.*, 56: 171-174.
(3) SIEGMUND J., (1957) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 119: 453.
(4) BOISSIER J.R., DUMONT C., MALEN C., (1956) *Anesthésie et analgésie* 13: 569-574.

MUTAGENIC AND ANTIMUTAGENIC ACTIVITIES OF *UNCARIA TOMENTOSA* AND ITS EXTRACTS

RIZZI R.[1], RE F.[1], BIANCHI A.[2], DE FEO F.[3], DE SIMONE E.[3], BIANCHI L.[4], STIVALA L.[4]

1. Dept of Pharmacology, Chemiotherapy and Medical Toxicology - University of Milan, MILAN (Italy)
2. GRT-Group of Transcultural Studies of Milan, MILAN (Italy)
3. Dept of Chemistry of Natural Substances - University of Naples, NAPLES (Italy)
4. Inst. of General Pathology - University of Pavia, PAVIA (Italy)

INTRODUCTION

Uncaria tomentosa is a peruvian plant widely used in local medicine for the treatment of cancer, arthritis and certain epidemic diseases. Quinovic acid glycosides isolated from its extracts have shown to possess various activities as cytostatic, contraceptive (1) and antiviral (2) ones. The structure of *Uncaria tomentosa* is similar to *Crocosmia crocosmiiflora*, a plant with strong antitumor properties against carcinoma ascites (3). Our aim was to investigate about cytotoxic, mutagenic and/or antimutagenic potential of bark of *Uncaria tomentosa*, five of its extracts and six different fractions from chloroform methanol 1535, TA 1538 and TA 1538 strains, with and without metabolic activation, and in TA 102-strain, with and without MOP and UVA treatment.

MATERIAL AND METHODS

PLANT MATERIAL : The bark of *U. tomentosa* was collected at Lima, Peru, and identified by E. Szelige (Instituto Peruano de Investigation Fitoterapica Andina).
Plant extraction : The bark of the air-dried liane (500 g) was defated in a soxhlet with light petroleum ether and $CHCl_3$ and then extracted with $CHCl_3$- MeOH (9:1) to give 7.8 g of residue. Fractions were eluted with MeOH and checked by TLC. Fractions containing a mixture of the more polar glycosides were submitted to HPLC using MeOH-H_20 as eluant.

CYTOTOXICITY TEST : Before mutagenicity and antimutagenicity assays, we tested the cytoletality induced from test compounds at different concentrations on *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100 strains.

MUTAGENICITY TEST: The tested compounds were dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO <0.1 ml/plate) and tested for mutagenicity using the *Salmonella* /mammalian microsome test. For this purpose, TA 98 and TA 100, TA 1535 and TA 1538 *Salmonella* strains were employed. The standard plate incorporation assay was performed according to Ames et al. (4). For metabolic activation, Aroclor 1254 induced rat liver homogenate was prepared form Sprague-Dawlay rats (250 g). The protein concentration of S9 fraction was 0.6 mg (4%) per plate. The results represent mean values from two independent experiments, each carried out in triplicate. We used four concentrations (10, 50, 75, 100 mcg/plate) for each test compound.

ANTIMUTAGENICITY TEST : The antimutagenic effect was tested in TA 102 *Salmonella typhimurium* strain, sensitive to oxidative mutagens. The methods were similar to those described by Jose (5). The 11 samples (Table 1), dissolved in DMSO (0.1 ml/plate) were added to cell suspensions of TA 102, in

presence of 8-methoxypsoralen (MOP) and irradiated with UVA-rays for 5, 10 and 15 minutes.
Three doses (1, 10, 100 mcg/plate) of all the 11 samples were used on 3 plates for two independent experiments.

TABLE I : UNCARIA TOMENTOSA EXTRACTS EMPLOYED

S1	Extract from Petroleum	S7	Fraction 4 of S3
S2	Extract from Chloroform	S8	Fraction 5 of S3
S3	Extract from Chloroform-Methanol 9 : 1	S9	Fraction 6 of S3
S4	Extract from Methanol	S10	Fraction 7 of S3
S5	Extract from H20	S11	Fraction 8 of S3
S6			Fraction of S3

Table II : ANTIMUTAGENICITY TEST : 8-MOP PHOTOMUTAGENESIS AND ITS INHIBITION BY *UNCARIA TOMENTOSA* EXTRACTS IN *SALMONELLA TYPHIMURIUM* TA 100

	Revertants/plate (Media +- DS) 3 plates / 2 independent experiments			
	0'*	5'*	10'*	15'*
MOP	284.3+-18.5	674.0+/-68.7	1575.3+/-174.4	2014.0+/-237.5
S1	224.3+/-17.9	489.6+/-100.7	935.3+/- 58.7	1352.6+/-273.4
S2	277.3+/- 8.9	489.3+/- 99.9	29.0+/-206.7	1480.6+/-253.9
S3	262.3+/-19.6	361.3+/- 25.1	31.0+/-154.9	1204.0+/-134.0
S4	235.3+/-22.9	389.6+/- 87.5	99.0+/-146.7	836.6+/-128.8
S5	249.0+/-25.3	382.0+/- 70.7	553.0+/- 96.9	1013.0+/-125.4
S6	289.6+/-34.1	472.6+/-105.9	902.3+/- 98.6	1425.3+/-280.5
S7	294.3+/-24.0	399.6+/- 34.7	638.0+/- 34.3	1060.0+/-101.1
S8	297.0+/-22.3	289.0+/- 12.1	553.3+/-162.1	1167.0+/-220.8
S9	240.0+/-23.0	631.0+/-110.5	775.0+/-130.5	1294.3+/-214.6
S10	258.3+/-27.4	349.3+/- 20.8	1010.3+/-7 8.6	1207.0+/-260.8
S11	247.0+/- 5.0	479.0+/-193.1	840.3+/- 94.9	1428.0+/-301.2

(* Irradiation time)

RESULTS AND DISCUSSION

The eleven *Uncaria tomentosa* extracts showed slight toxic activity only at 1000 mcg/plate and no mutagenic effect at the concentrations of 10, 50, 75, 100 mcg/plate with and without metabolic activation in all strains used. All the *Uncaria tomentosa* extracts exerted a protective action against photomutagenesis induced by 8-MOP + UVA. The value ranged from a minimum of about 30 % to a maximum of about 70 %. Table 2 shows the data obtained with the highest dose employed (100 mcg/plate). The *Uncaria tomentosa* extracts, with all the doses employed, showed no mutagenic effect but a significant antimutagenic activity as antioxidant. The test used shows an aspect of antimutagenicity consisting in the quenching singlet oxygen and the scavenging of other oxiradicals generated by the photoadduct 8-MOP-DNA under UVA irradiation. The antimutagenic effect of the extract employed in

these series if oxidative reactions is probably to attribute to quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa*. Further studies are now in progress to detect the antimutagenic activity of this plant *in vivo* in humans.

References

(1) KLEPINGER K., (1982) PTC Int. Appl. WO 8201: 130.
(2) AQUINO R., DE SIMONE F., PIZZO C., CONTI C., STEIN M.L., (1989) *J. Nat. Prod.*, 52: 679.
(3) NAGAMOTO N., NOGUCHI H., ITOKAWA A., NAKATA K., NAMBA K., NISHIMURA H., MATSUI M., MIZUNO M., (1988) *Planta Med.*, p. 305.
(4) AMES B.N., Mc CANN J., YAMASAKI E., (1975) *Mut. Res.* 31: 347.
(5) JOSE J., (1976) P.N.A.S. 76: 469.

ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF SOME SAPONINS FROM *CALENDULA OFFICINALIS* L., *CALENDULA ARVENSIS* L. AND *HEDERA HELIX* L.

DE MEO M.[1], LAGET M.[1], ELIAS R.[2], BALANSARD G.[2], DUMENIL G.[1]

1. Laboratoire de Microbiologie, 27 bd Jean Moulin, 13385 MARSEILLE CEDEX 5 (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 27 bd Jean Moulin, 13385 MARSEILLE CEDEX 5 (France)

INTRODUCTION

A variety of compounds exist in nature which exert antimutagenic activity. Natural antimutagens have been found in plant extracts (1) and some plant components have been shown to decrease the potency of known mutagens. Chlorophyll and chlorophyllin (the sodium and copper salt of chlorophyll) are able to decrease the mutagenicity of dietary and environmental complex mixtures (7).

In the present study, antimutagenic activities of 14 saponins isolated from *Hedera helix* L. (common ivy), *Calendula officinalis* L. (garden marygold) and *Calendula arvensis* (field marygold) have been investigated using the Ames test. The antimutagenicity was assayed against benzo (a) pyrene (BaP) and a mutagenic concentrate of one smoker's urine (SU).

MATERIAL AND METHODS

Plant materials : The 14 saponins were isolated from the dried leaves of *Hedera helix* L., the dried flowers of *Calendula officinalis* L. and the aerial parts of *Calendula arvensis* L. Following an extraction with 60% ethanol and lyophilization, the saponins are separated by liquid chromatography. Final identification was performed by two-dimensional NMR studies. The complete structures of the molecules are described by Elias et al. (3).

Smoker's urine: Urinary mutagens were extracted and concentrated on Amberlite XAD-2 resin as described by Yamasaki and Ames (8).

Ames test: All the samples were assayed for antimutagenicity by a modified version of the liquid incubation technique (2) using *Salmonella* tester strain TA 98 in presence of S9 MiX. The standard incorporation method was used throughout the *in vivo* experiment.

***In vivo* experiment:** A follow-up study was performed on one healthy volunteer during a period of four weeks. Urine was collected at the end of each week and mutagens were extracted and concentrated on Amberlite XAD-2 resin :

* the first week was the control week,
* during the second week, the subject smoked 10 cigarettes /day,
* during the third week, the subject smoked 10 cigarettes /day and ingested a crude extract of HSC (60% purity, 1.5g/day)
* during the fourth week, the subject ingested the crude extract of HSC.

RESULTS

The antimutagenic activities of 14 saponins against BaP and SU are reported by Elias et al. (3). HSC was not tested because it was not soluble in water and in DMSO. Seven saponins exerted antimutagenicity against BaP (from 15 to 49% inhibition for a dose of 200 µg). However, only three saponins from *Hedera helix* were found to decrease the mutagenicity of SU (from 84 to 89% inhibition for a dose of 200 µg)- Moreover, the salts derivatives of αH, βH, and δH showed increased antimutagenic potency against BaP (Table I) and SU (Table II). The salt derivative of HSC was found to be antimutagenic against BaP and SU. The *in vivo* experiment is displayed on Figure 1. The first and fourth week were control weeks. No mutagenicity could be detected. Smoking produced urinary mutagens (second week). The intake of the crude extract of HSC inhibited the detection of urinary mutagens (third week).

DISCUSSION

The present study showed that several saponins inhibited the mutagenic activities of BaP and SU. The antimutagenic mechanism of these saponins is still unknown. Cancerostatic activity has been reported for some saponins (4). The modification of the cell membrane structure and the cell surface activity may be a possible mechanism (6).
Rapid screening of potential antimutagenic molecules should be performed with mutagenic complex mixtures such as SU, coal dust particles and fried beef extract.

References

(1) BALA S. GROVER I.S., (1989) *Mutat. Res.*, 222: 141-148.
(2) DE MEO M.P., MIRIBEL V., BOTTA A., LAGET M., DUMENIL G., (1988) *Mutagenesis*, 3: 277-283.
(3) ELIAS R., DE MEO M., VIDAL-OLLIVIER E., LAGET M., BALANSARD G., DUMENIL G., (1990) *Mutagenesis*, 5: 327-331.
(4) HILLER K., (1987) in: HOSTETTMAN K., Lea P.J. (Eds), Annual Proceedings of the Phytochemical Society of Europe, Biological Active Natural Products, Clarendon Press, Oxford, pp. 167-184.
(5) MAHOTO S.B., SARKAR K., PODODAR G., (1988) *Phytochem.*, 27: 3037-3067.
(6) ONG T., WHONG Z., STREWART J., BROCKMAN H.E., (1989) *Mutat. Res.*, 3: 277-283.
(7) YAMASAKI E., B. N. AMES (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci.* (USA), 74: 3555-3558.

Table I : Antimutagenic activity of αH (sodium and potassium salts), ßH (sodium salts) δH (sodium salts) and HSC (sodium salts). Mutagen: Benzo (α) pyrene (BaP, 1µg).

Product	Dose	Mutagen	revertants/plate	%inhibition
DMSO	10 µl		17 ±	
DMSO +S9	10 µl		23 ± 1	
		BaP	743 ± 8	0
		TNF	6166	
αH (Na)	80 µg	BaP	467 ± 11	38.3
	120 µg	BaP	354 ± 75	54.0
	160 µg	BaP	225 ± 3	71.9
	200 µg	BaP	189 ± 12	76.9
αH (K)	80 µg	BaP	546 ± 24	27.4
	120 µg	BaP	439 ± 16	42.2
	160 µg	BaP	323 ± 20	58.3
	200 µg	BaP	208 ± 11	74.3
ßH (Na)	80 µg	BaP	450 ± 16	40.7
	120 µg	BaP	357 ± 41	53.6
	160 µg	BaP	176 ± 3	78.8
	200 µg	BaP	88 ± 2	91.0
δH (Na)	80 µg	BaP	548 ± 8	27.1
	120 µg	BaP	450 ± 39	40.7
	160 µg	BaP	382 ± 11	50.1
	200 µg	BaP	337 ± 16	56.4
HSC (Na)	80 µg	BaP	600 ± 12	19.9
	120 µg	BaP	668 ± 45	10.4
	160 µg	BaP	521 ± 25	30.8
	200 µg	BaP	414 ± 1	45.7

The percent inhibition is calculated as follows : $PI = (1-(Ra-Rs/Rm-Rs)) \times 100$

where : Ra = number of revertants/plate in presence of the antimutagen
Rm = number of revertants/plate in absence of the antimutagen
Rs = number of spontaneous revertants/plate

Table II : Antimutagenic activity of αH (sodium and potassium salts), ßH (sodium salts) δH (sodium salts) and HSC (sodium salts). Mutagen ; Smoker's urine (SU, 1,5 ml)

Product	Dose	Mutagen	revertants/plate	%inhibition
DMSO	10 µl		18 ± 1	
DMSO +S9	10 µl		30 ± 3	
		SU	462 ± 12	0
		TNF	5822	
αH (Na)	80 µg	SU	282 ± 12	41.7
	120 µg	SU	191 ± 34	62.7
	160 µg	SU	142 ± 36	74.1
	200 µg	SU	87 ± 19	86.8
αH (K)	80 µg	SU	208 ± 48	58.8
	120 µg	SU	144 ± 28	73.6
	160 µg	SU	138 ± 68	75.0
	200 µg	SU	61 ± 22	92.8
ßH (Na)	80 µg	SU	310 ± 22	35.2
	120 µg	SU	261 ± 2	46.5
	160 µg	SU	148 ± 11	72.7
	200 µg	SU	109 ± 40	81.7
δH (Na)	80 µg	SU	184 ± 8	64.4
	120 µg	SU	172 ± 40	67.1
	160 µg	SU	122 ± 19	78.7
	200 µg	SU	105 ± 55	82.6
HSC (Na)	80 µg	SU	200 ± 1	60.6
	120 µg	SU	164 ± 35	70.7
	160 µg	SU	136 ± 30	75.5
	200 µg	SU	91 ± 48	85.9

The percent inhibition is calculated as follows : PI = (1-(Ra-Rs/Rm-Rs)) x 100
where : Ra = number of revertants/plate in presence of the antimutagen
Rm = number of revertants/plate in absence of the antimutagen
Rs = number of spontaneous revertants/plate

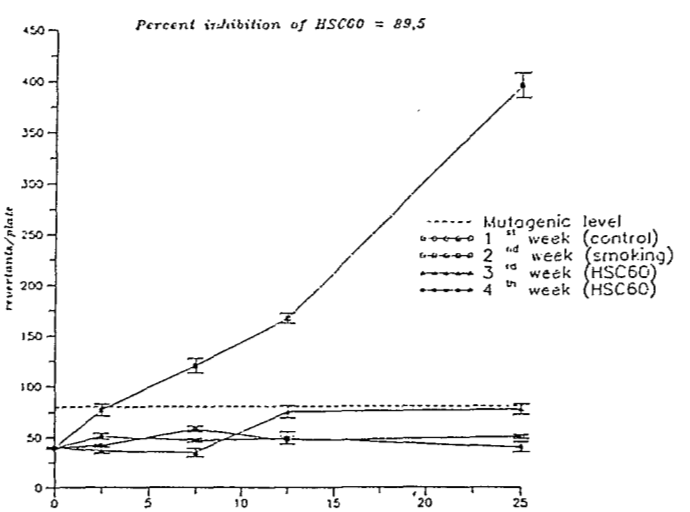


Figure 1. *In vivo* experiment

CHARACTERIZATION OF CYTOTOXIC PROTEINS FROM MISTLETOE (*Viscum album* L.)

JUNG M.L.[1], BAUDINO S.[1,2], RIBEREAU-GAYON G.[1], BECK J.P.[1]

1. Laboratoire de Recherches en Immunologie, Université Louis Pasteur, 1, place de l'Hôpital, 67091 STRASBOURG Cédex (France)
2. Laboratoire de Physiologie cellulaire, Université Pierre et Marie Curie, place Jussieu, 75202 PARIS Cédex 05 (France)

Mistletoe preparations are registered in several European countries for clinical use in the treatment of various types of tumors. One of these preparations, Iscador, is obtained by bacterial fermentation of an aqueous plant extract.

Mistletoe contains several toxic proteins, at least three lectins and three viscotoxins (1). The lectin I (ML I) is specific for β-galactose. It is constituted of two chains named A and B (3). In analogy with ricin, ML I may penetrate into the cell by endocytosis. Then the A chain would be cleaved from the B chain and translocated into the cytoli where protein synthesis is inhibited by inactivation of the ribosomes (4). ML I is cytotoxic for cells in culture ; for instance the growth of human leukemia Molt 4 cells is inhibited by 50% with 1.3 ng/ml ML I. At lower, non-cytotoxic doses, ML I stimulates the release of cytokines by monocytes and macrophages (5). Viscotoxins are polypeptides containing several arginine and lysine residues. They inhibit cell growth but at a concentration at least 100 times higher than that of lectins (6).

Fast Protein Liquid Chromatography (FPLC) has been applied to the separation of proteins (Fig. 1). In the plant extract the cytotoxicity was mainly detected in the fractions corresponding to the position of elution of the lectins. In the case of Iscador, the cytotoxic proteins were eluted predominantly in the viscotoxin fractions. However, ML I antibody afforded partial protection against the cytotoxicity of these proteins, indicating their immunological relationship with the lectin.

The data suggest that the cytotoxic proteins of Iscador are associated together to form complexes (8). Such complexes have already been described in mistletoe, but their investigation was not continued on account of the instability of the purified complexes. These complexes are as basic as the viscotoxins and as strongly cytotoxic as the lectins. With the use of FPLC we are studying the characteristics and the potential immunomodulatory properties of mistletoe protein complexes.

MATERIALS AND METHODS

A mistletoe extract was obtained by grinding fresh plant in an aqueous buffer pH 7 (20 g of plant in 100 ml of buffer) as described in reference 7. Then the proteins were precipitated with saturation ammonium sulfate to 80 % saturation, followed by a dialysis against 50 mM acetate buffer pH 7. A sample, acidified at pH 4.8, was injected on top of a cation exchange column (Mono Q) for the fast protein liquid chromatography (FPLC). Aliquots of the collected fractions were tested for their capacity to inhibit the growth of human leukemia Molt 4 cells. Details of the test are described in reference 7.

References

(1) RIBEREAU-GAYON G., JUNG M.L., BECK J.P., (1989) *Revue de Phytothérapie Pratique* 2: 4-8.
(2) GABIUS H.J., RUDIGER H., UHLENBRUCK G., (1988) *Spektrum der Wissenschaft* 11: 50-60.
(3) FRANZ H., (1990) *Naturwissenschaften* 77: 103-109.
(4) OLSNES S., STIRPE F., SANDVIG K., PHIL A., (1982) J. *Biol. Chem.* 257: 13263-13270.
(5) FRANZ H., 10th International Lectin Conference, in press.
(6) KONOPA J., WOYNAROWSKI J.M., LEWANDOWSKA-GUMIENIAK M., (1980) *Hoppe-Seyles Z. Physiol. Chem.* 361: 152-1533.
(7) JUNG M.L., BAUDINO S., RIBEREAU-GAYON G., BECK J.P., *Cancer Letters*, in press.
(8) HOLSTOG R., SANDVIG K., OLSNES S., (1988) *Oncology* 45: 172-179.

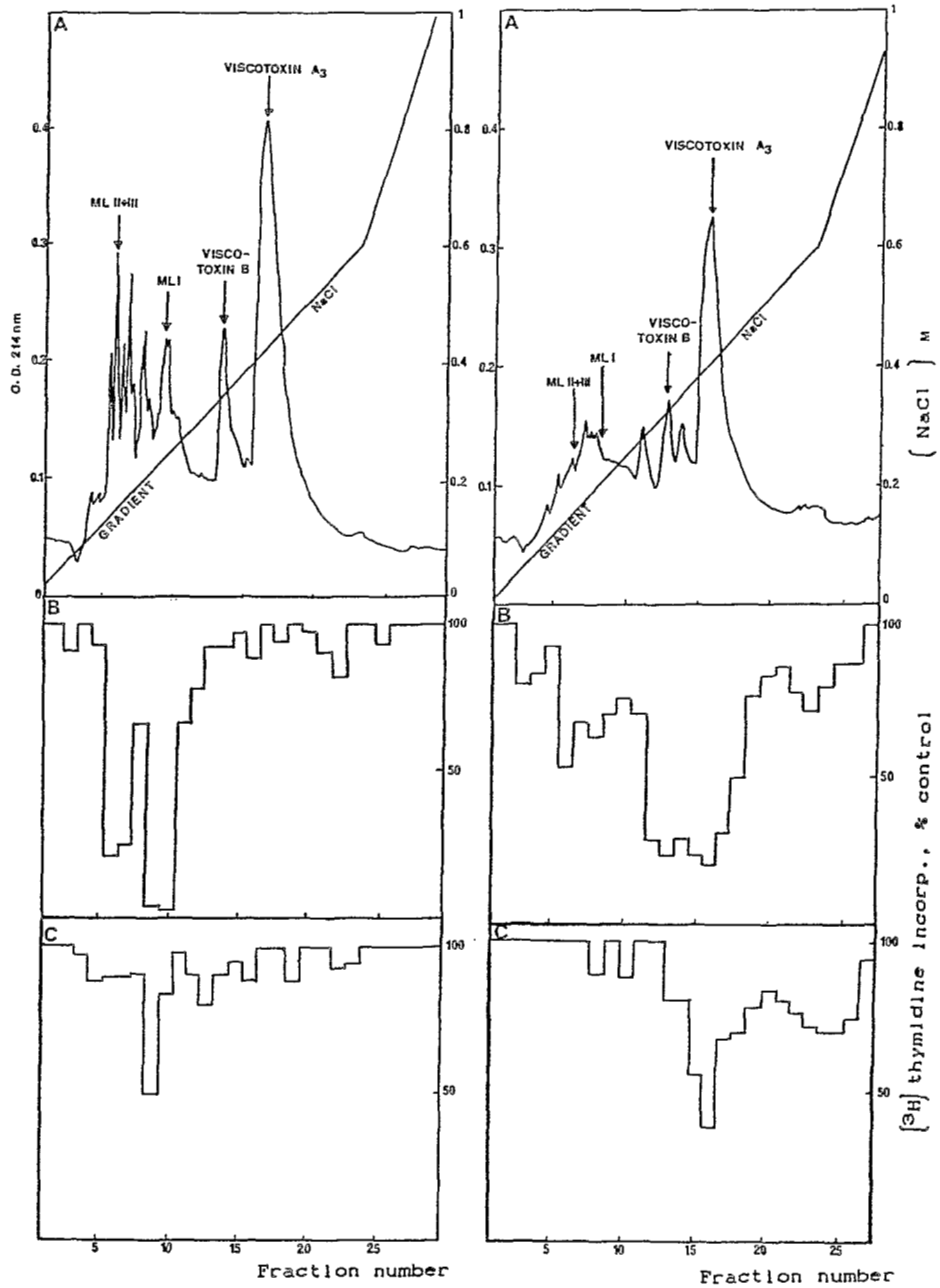


Figure 1 :

A - Fast Protein Liquid Chromatography on a cation exchange column of proteins from a mistletoe extract prepared as indicated in Methods (left) and from Iscador (right). ML I, 11, 111: Mistletoe Lectins. The arrows indicate the position of elution of reference substances.

B - Activities of the fractions on the incorporation of [3H]thymidine by Molt 4 cells.

C - Activities of the fractions (see B) in presence of ML I antibody.

SUR LES EFFETS CICATRISANTS DE *MARSDENIA CONDURANGO* REICHB

LECLERCQ E.[1], POTHIER J.[1], BRETAUDEAU J.[2], MEKIDECHE N.[3], FOUSSARD-BLANPIN O.[2], VIEL C.[1]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 2 bis, boulevard Tonnelle, 37000 - TOURS (France)
2. Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, 2 bis, boulevard Tonnelle, 37000 - TOURS (France)
3. Laboratoires Clarins, 31, chaussée Jules César, 95300 PONTOISE (France)

INTRODUCTION ET BUT DU TRAVAIL

Appartenant à la famille des Asclépiadacées, originaire d'Amérique du Sud, plus spécialement du versant ouest de la Cordillère des Andes, *Marsdenia condurango* (1) est une liane de 3 à 9 mètres de long, d'environ 10 cm d'épaisseur, qui s'accroche au tronc des arbres et va chercher la lumière à leur sommet. C'est ainsi qu'on la retrouve à des altitudes de 1500 à 1800 mètres au Vénézuela, en Colombie, en Equateur, au Pérou et en Bolivie. Elle serait cultivée en Afrique et en Asie orientale.

L'écorce de Condurango a été inscrite à la Pharmacopée Française de 1908 à 1949, ainsi qu'à plusieurs autres Pharmacopées. Ses actions sont marquées sur la sphère digestive, comme antispasmodique digestif et analgésique gastrique. C'est également un stimulant de l'appétit grâce à ses propriétés de tonique amer.

A côté de ces activités qui ont trouvé des applications thérapeutiques, la médecine populaire en propose d'autres (antinévralgiques, antirhumatismales, diurétiques, antisyphilitiques, anticancéreuses, etc...) ne reposant sur aucune base pharmacologique, à l'exception des propriétés cytostatiques vérifiées *in vitro* sur divers sarcomes et adénocarcinomes, et qui seraient dues à certains condurangoglycosides (2).

Des propriétés "régénératrices cellulaires" ont d'autre part été signalées dès 1872 par Buisson (3). Aucune étude pharmacologique n'ayant, à notre connaissance, été rapportée au sujet de cette activité cicatrisante, il nous a paru intéressant d'en préciser l'existence et de tenter de l'attribuer à tel ou tel type de constituants chimiques de cette espèce végétale (4).

MATERIEL ET METHODES

1 CHIMIE

1. Extraction : Extraits secs de poudre d'écorce obtenus par épuisements successifs à l'aide de solvants de polarité croissante (hexane, toluène, dichlorométhane, acétate d'éthyle, éthanol, méthanol, eau).
Extrait glycolique à 20% issu de la lixiviation à 50°C de la poudre d'écorce par le propylène glycol, à la fois solvant et excipient.

2. Isolement et séparation des condurangoglycosides éthero-solubles et éthero-insolubles : En utilisant la méthode rapportée par Tschesche (5) : la poudre d'écorce est tout d'abord lixiviée par l'éthanol à 95°. Le résidu d'évaporation du solvant est dissous dans du dichlorométhane. Le résidu est repris par du méthanol à 50 % d'eau, agité pour délipidation avec de l'hexane. Après décantation. la phase eau-méthanol est extraite au dichlorométhane, puis le résidu de l'évaporation du solvant chloré est trituré avec

de l'éther diéthylique. L'insoluble contient les condurangoglycosides éthéro-insolubles, alors que les éthéro-solubles sont récupérés après évaporation de l'éther.

2. PHARMACOLOGIE

1. Animaux : Rats Wistar, de sexe mâle, pesant 160 ± 25 g

2. Expérimentation : L'étude des effets cicatrisants des divers extraits a été effectuée en utilisant la technique de Heite adaptée par Marcy (6) ; la région cervico-dorsale des animaux étant rasée la veille du premier jour d'expérimentation, il est procédé à l'ablation, à l'emporte-pièce, d'un disque cutané de 5 mm de diamètre de part et d'autre de la colonne vertébrale. L'évolution de la cicatrisation est suivie en mesurant le diamètre des plaies avant le traitement, puis périodiquement pendant 7 à 8 jours.
Les traitements ont consisté en applications locales de :

* 100 mg de l'un ou l'autre des extraits secs, ou
* 1 goutte d'extrait glycolique ou de solution à 5 p. cent de l'un ou l'autre extrait sec dans le même solvant (propylène glycol + 3 % d'eau) que celui de l'extrait glycolique.

3. Expression des données : Les résultats expérimentaux ont été traduits en terme d'indice et de taux de cicatrisation.

* indice de cicatrisation: $I = \frac{\text{diamètre initial - E(diamètres J1+J2+...+J7+J8)}}{\text{nombre de mesures}}$
* taux de cicatrisation: T = [I (traités) - I (témoins)) x 100

RESULTATS

- Essais préliminaires sur les extraits secs: Un taux de cicatrisation non négligeable a été obtenu avec les extraits méthanolique et toluénique. L'application des extraits "secs" méthanolique et toluénique est suivie d'une cicatrisation presque identique et nettement accélérée par rapport à celle observée avec les témoins.

- Activité comparée des divers extraits en solution dans le propylène glycol: Le solvant lui-même n'est pas dépourvu d'activité. Seul, l'extrait glycolique se montre doué d'une activité notable, supérieure à celle du solvant. Les extraits méthanolique, toluénique et acétate d'éthyle accélèrent la cicatrisation des plaies dans les mêmes conditions que le solvant.

- Activité comparée de l'extrait glycolique et de son solvant: Il ressort que si l'extrait glycolique semble favoriser l'évolution de la cicatrisation, l'influence du solvant (propylène glycol à 3% d'eau) est relativement importante.

- Activité comparée des condurangoglycosides étherosolubles et éthero-insolubles et du propylène glycol: Il apparaît que les glycosides éthero-solubles retardent la cicatrisation, alors que les glycosides éthero-insolubles présentent une activité inférieure à celles de l'extrait glycolique et du solvant.

CONCLUSIONS

Cette première expérimentation nous a permis de confirmer les propriétés cicatrisantes du Condurango signalées par Buisson en 1872. Comme il ressort de nos résultats, cette activité ne semble pas en relation avec les condurangines ou les condurangoglycosides éthero-solubles ou éthero-insolubles.

Références

(1) HOOKER J., JACKSON D., *Index Kewensis* (1859) Clarendon, Oxford, tome II, p. 171.
(2) HAYASHI K., WADA K., MITSUHASHI H., BANDO H., (1980) *Chem. Pharm.Bull.*, 28: 1954-1958.
(3) BUISSON L., (1872) *Le Condurango de Loja,* A.L. Parent, Paris.
(4) LECLERCQ E., (1988) *"Contribution à l'étude du* Condurango*: étude de l'activité cicatrisante des constituants de son écorce"* , Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Tours, 27 mai, n°21.
(5) TSCHECHE R., KOHL H., WEKEL P., (1967) *Tetrahedron,* 23: 1461-1471.
(6) MARCY R., (1960) *Thérapie,* 15: 534-556 ; (1961) *Prod. Pharm.* 16: 53-62.

ANTI-PLATELET EFFECTS OF WATER SOLUBLE EXTRACTS FROM CULTURED MICROALGAE

LAGUNA R.[1], RODRIGUEZ-LINARES B., VILLAR R., CADAVID I., CANO E.

1. Lab. Farmacognosia y Farmacodinamia, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, SANTIAGO DE COMPOSTELA (Spain)
Address for correspondance

BACKGROUND

A wide range of biologically active molecules are produced by Algae. Cellular extracts from a number of Microalgae have been shown to possess several pharmacological activities which include hypocholesterolaemic and hypolipidaemic properties (1), anti-inflammatory and anti-allergic activities (2) and effects on central nervous system (3). Furthermore, these extracts are used as sources of glucides, lipids and proteins (4,5). Thus, any further study on possible new activities of Algae extracts may contribute to the knowledge about interesting pharmacological products from marine microorganisms.

AIMS

To continue a study which was undertaken to carry out a pharmacological screening of several marine microalgae. In this work, we have studied the possible effect on arachidonic acid (M) and/or ADP-induced platelet aggregation of aqueous extracts from five microalgae : *Phaeodactylum tricornutum, Isochrysis galbana, Dunaliella tertiolecta, Chlorella stigmatophora* and *Tetraselmis suecica.*

METHODS

PREPARATION OF ALGAL EXTRACTS :

A concentrated cellular suspension in distilled water was ruptured by sonication. Homogenate was centrifuged at 20000 x g for 20 min and the supernatant fraction was then filtered and lyophilized.

PREPARATION OF WASHED PLATELETS :

Platelet-rich plasma (PRP) was prepared by centrifuging the anticoagulated blood obtained by cardiac puncture from Sprague Dawley rats. Platelet were then pelleted from PRP, washed twice in Ca^{++} free modified Tyrode-Hepes 20 mM buffer, pH=7.3 and resuspended in the same buffer containing 2 mM Cl_2Ca and 0.3 mg/ml fibrinogen.

PLATELET AGGREGATION :

Aggregation response was measured by the turbidimetric method of Born et al. (6). Platelets suspensions were incubated for 5 min with tested extracts before the addition of inducers (ADP or M). Controls were run in parallel (Fig. 1)

CONCLUSION

- A clear inhibitory activity on ADP-induced aggregation has been found in two of the tested extracts. The more important effect was shown by the extract from *Phaeodactylum tricornutum* (Fig. 2). However, when M was used as aggregating agent no effect was observed (Fig. 3).

- These results suggest the presence in this extract of one or more compounds which seem to block selectively the platelet activation mechanisms triggered by ADP.

References

(1) FABREGAS J., HERRERO C., PARAFITA M., PAZ J. M., CABEZAS B., (1988) *Planta Med.* 2: 109-111.
(2) BAKER J. B., (1984) in *Natural Product and Drug Development* (Krosgaard-Larsen, P., Brogger-Christensen, S., Kofod, H. Eds) pp. 145-163, Muksgaard, Copenhagen.
(3) LAGUNA M. R., VILLAR R., CADAVID I., CALLEJA J. M., (1989) *Planta Med.* (in press).
(4) SOEDER C. J., (1980) in *Algae-Biomass-Production and Use* (Shelef, G, Soeder, C. J. Eds) pp. 9-20, Elsevier North Holland Biomedical Press.
(5) AARONSON S., DUBINSKI Z., (1982) *Experientia* 38: 36-40.
(6) BORN G.V.R., CROSS M. J., (1963) *Physiol. J.* 168: 178-195.

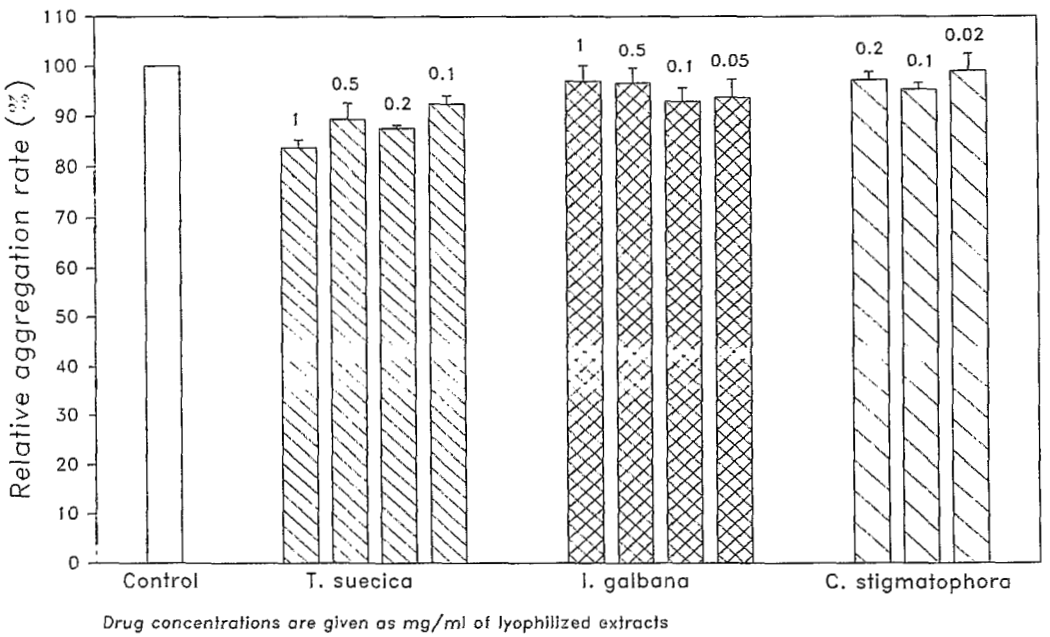


Figure 1

FIGURE 1.-

Lack of activity of *I. galbana* and *C. stigmatophora* extracts on ADP-induced aggregation of rat platelets. Since no dose-related effects were found in *T. suecica*, this action seems to be unespecific.

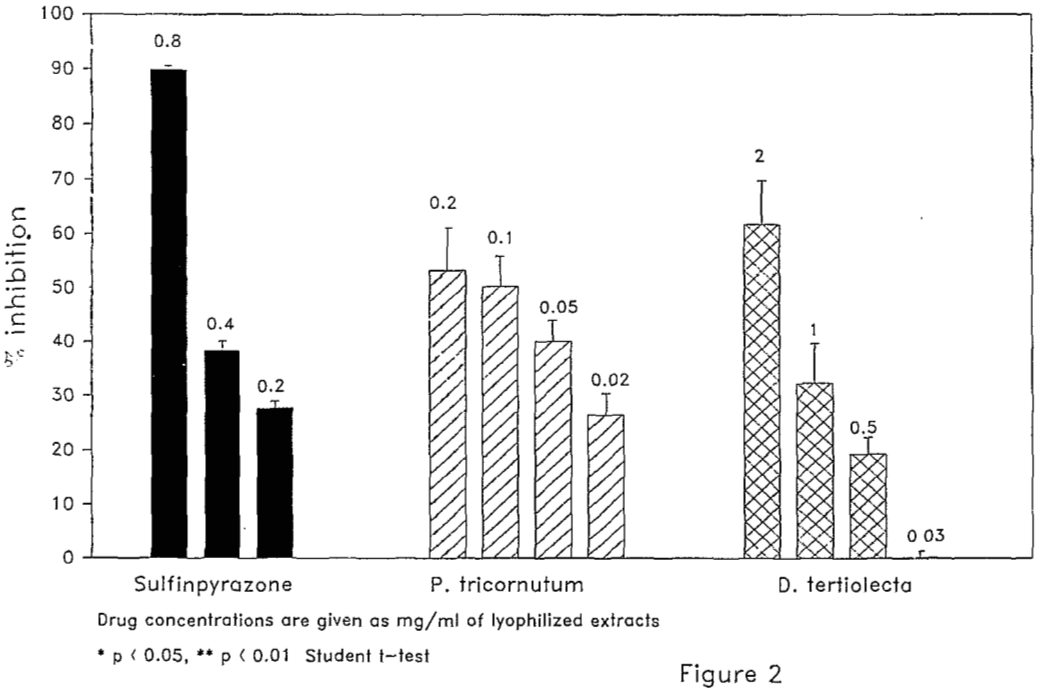


Figure 2

FIGURE 2.-

Both *P. tricornutum* and *D. tertiolecta* dose-dependently inhibited ADP-mediated aggregation. Sulfinpyrazone was tested as a standard drug.

Calculated ED_{50} were:

P. tricornutum: 0.09 mg/ml

D. tertiolecta: 1.50 mg/ml

Sulfinpyrazone: 0.50 mg/ml

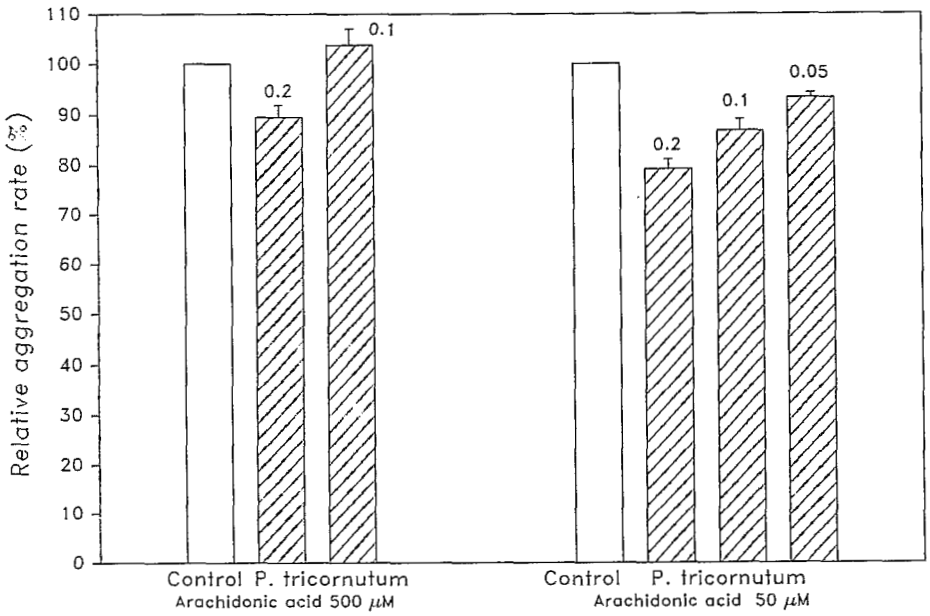


Figure 3

FIGURE 3.-

No effect against AA-induced platelet aggregation (500 uM AA) or very low antiaggregating activity (50 uM AA) of P. tricornutum extracts was found at the same concentration which showed important inhibitory effects on ADP-induced aggregation.

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN VASCULAR RELAXATION OF OLIVE LEAVES (*Olea europaea* L.)

DUARTE J.[1], JIMENEZJ., GONZALEZ M., ZARZUELO A.

1. Departamento de Farmacologia, Facultad de Farmacia, Campus Universitario de Carruja s/n 19071 GRANADA (Spain)

INTRODUCTION

The hypotensive and vasodilatator effects of the lyophilized decoction from olive (*Olea europaea*) leaves were studied. The role played by the endothelium in the vascular relaxation provoked by the lyophilized was studied too.

MATERIALS AND METHODS

A portion of the powdered leaves (collected in November1988) was used to prepare a decoction according to Farmacopea Espanola IX Ed. (1954) which was subsequently lyophilized (yield 33.70%) and refrigerated at 4°C until use.

Normotensive male Wistar rats weighing approximately 200g were anesthetized with ether. The right jugular vein and the left carotid artery were cannulated for sample administration and blood pressure recording respectively. The decrease in dyastolic pressure was determined after i.v. administration of the different doses of the lyophilized decoction. In all cases 0.05ml fluid /100g body weight we injected.

Thoracic aortas were excised and fat and connective tissue removed taking special care to leave the endothelium intact. Helical (0.3 x 2 cm) strips were cut and suspended in a standard muscle bath chamber in Krebs Henselheim solution. In some helical strip the endothelium was mechanically removed by gently rubbing the intimal surface (1,5). The strips were maintained at a resting tension of 2g through the experiments. After lh equilibration, the strips were precontracted with 10^{-7} phenylephrine. Then cumulative concentration-response curves were generated to the sample.

Statistical comparisons from the artery, with and without endothelium were made using Student's "t" test for paired comparisons. Lyophilized decoction, acetylcholine chloride (Merck), sodium nitroprussiate (Merck), phenylephrine chloride (Landerlan).

RESULTS AND DISCUSSION

These results show no significative differences between two preparations (with and without endothelium). We can say that the aortic relaxation effect of the sample is independent from the release of endothelium derived relaxing factor(s) (EDRF), and so the endothelial integrity does not play an important role in the aortic relaxation provoked by the lyophilized decoction of the olive leaves.

Several authors justify the hypotensive effect of the olive leaves through the vascular relaxation evoked either by the choline esters (6,4) or by the phenolic oleuropein like compounds (Esdorn J., 1954, 1955, Schwarz F.T.K, 1954, Stegmann K., 1955) that appear in this sample. Analyzing our results, we conclude that the choline esters are not responsible for the vascular relaxation, because the endothelium integrity does not play an important role in such effect.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

References

(1) DE MAY J.G., VANHOUTTE P.M., (1981) *Physiol.* 316: 347-355.
(2) ESDORN J., (1954) *Planta Med.* 5: 145.
(3) ESDORN J., (1955) *Acta Phytother.* 1: 10-13.
(4) JANK J., RASKOVA H., MOLT O., BLAZEK Z., (1957) *Arch Intern. Pharmacod. Ther.*, 112-342.
(5) KATUSIC Z.S., SHEPERD J.T., VANHOUTTE P.M., (1984) *Circulation Res.* 55: 575-579.
(6) SAMUELSON G., (1951) *Collec. Pharmac. Suecica,* 6.
(7) SCHWARZ F.T.K., (1954) *Medizinische,* 41: 1387.
(8) STEGMANN K., (1955) *Landarzt,* 15: 375.

Table 1 : Hypotensive effect of the lyophilized decoction

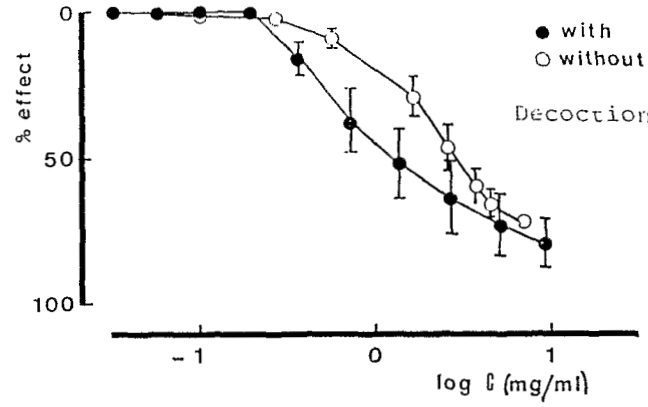
DOSE (mg/kg)	DECREASE ARTERIAL PRESSURE (mm Hg)
0,25	0
2.5	1.1+-0.84
12.5	15.8+-3.13
25 0	29.4+-3.27
50.0	39.8+-2.86

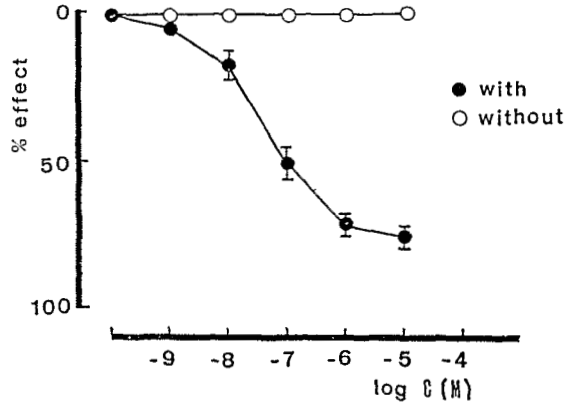
n = 5

Table 2 : Relaxant effect in the rat thoracic aorta with and without endothelium

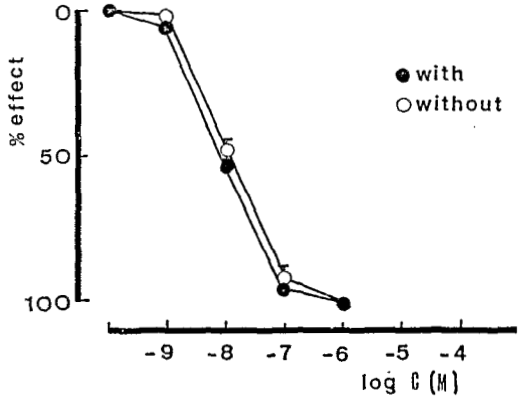
	With		Without	
DRUG	IC50	E. max	IC50	E. max
Decoction olive	1.12+-0.37 (mg/kg)	70.0+-5.2	1.16+-0.16 (mg/kg)	79.4+-9.8
Acetylcholine	409+-0.41 ($x10^{-3}$ M)	75.5+-4.2	-	
Sodium nitroprussiate	1.22+-0.33 (x 10^{-8} M)	100.0+-0.23	1.51+-0.23 (x 10^{-8} M)	100+-0.0

n= 6





Acetylcholine



Sodium Nitroprussiate

Chapitre IV

AUTRES APPROCHES / OTHER APPROACHES

Posters / Short Communications

EVALUATION DE LA BIOTRANSFORMATION DE POLYPHENOLS DANS LA FEUILLE D'HAMAMELIS EN PRESENCE D'EAU OU DE MELANGES EAU-ALCOOL AU MOYEN DU DOSAGE DE L'ACIDE GALLIQUE ET DU GALLATE D'ETHYLE.

MAILLARD C.[1], VIDAL-OLLIVIER E.[1], ELIAS R.[1], DIAZ-LANZA A.M.[2], CRESPIN F.[1], BALANSARD G.[1] (collaboration technique **BOUDON G**)

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 27, boulevard Jean Moulin, 13385 MARSEILLE Cédex 5 (France)
2. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Universidad Alcala de Henares, MADRID (Spain)

INTRODUCTION

Plusieurs travaux ont montré que les gallates de méthyle et d'éthyle provenant de différentes drogues possèdent des propriétés antibactériennes (1,2,3). Or, il a été prouvé à partir de plantes à acide gallique (*Hamamelis, Eucalyptus*, Sumac, Châtaignier (4, 5, 6) que les esters galliques sont des artéfacts formés lors des extractions méthanoliques ou éthanoliques.

MATERIEL ET METHODES

EXTRACTION : 20 g de poudre de feuilles par essai sont lixiviés d'une manière concomitante par les solvants suivants : H_2O , mélanges H_2O - EtOH v/v (EtOH 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %), EtOH absolu. Pour chaque essai 200 ml de lixiviat sont collectés exactement.

C. C. M : Support: plaque de gel de silice Merck F 254, solvant : Toluène - CH_3OH - CH_3COOH (70: 30: 10), dépôts: 20 µl solution témoin d'acide gallique et de gallate d'éthyle (50 mg de chaque/ 100 ml EtOH)

C.L.H.P: Appareillage Waters, colonne Microbondapak Cl8 30 cm x 4 mm 10 u ; elution par gradient : solvant A : CH_3OH -- CH_3COOH (99 : 1); solvant B : H2O - CH_3COOH (99 : 1)

Débit: 1 ml/min; détection 280 nm ; injections: 20 µl solution témoin d'acide gallique et de gallate d'éthyle (50 mg de chaque/100 ml EtOH); 20 µl lixiviat..

RESULTATS ET DISCUSSION

Cette étude met en évidence des variations importantes des taux d'acide gallique et de gallate d'éthyle en fonction du mélange hydroéthanolique utilisé pour l'extraction.

L'acide gallique est abondant dans l'eau alors que le gallate d'éthyle est absent. Dans les mélanges hydroalcooliques nous retrouvons ces 2 composés (Fig.l). Leur taux est maximum (1,4 % dans les feuilles séchées) avec l'éthanol 30 % et diminue progressivement en fonction du degré alcoolique (éthanol à 70%), pour devenir nul dans les alcools supérieurs (Fig.2).

Compte tenu de la solubilité de ces 2 composés dans les solvants utilisés, les variations de concentration peuvent être attribuables à une double activité enzymatique jusqu'à un pourcentage d'alcool de 70 %.

Cela nous conduit à penser que l'acide gallique n'est pas présent à l'état libre dans la feuille d'Hamamelis mais qu'il est obtenu par hydrolyse des tanins galliques et que le gallate d'éthyle est un artéfact provenant d'une estérification de l'acide gallique en milieu alcoolique. Ces activités enzymatiques sont bloquées avec les alcools supérieurs à 70 %.

Cet exemple montre qu'au cours d'une extraction par l'eau ou les mélanges hydroalcooliques, les polyphénols de l'Hamamelis subissent des modifications aboutissant à des produits de dégradation (acide gallique) et à des artéfacts (gallate d'éthyle). Ces composés peuvent être retrouvés dans les préparations utilisées en médecine traditionnelle qui sont le plus souvent des préparations aqueuses ou hydroalcooliques.

Références

(1) LITTLE J.E., FOOTE M.W., ROGERS W.I., JOHNSTONE D.B., (1953) *Antiobiotics and chemotherapy*, 3, 2: 183-191.
(2) CARLSON H.J., OLYNYK P., DUNCAN H., SMOLIN A., (1951) *Antibiotics and Chemotherapy*, 1, 7: 431-442.
(3) SU K.L, ABUL-HAJJ Y., STABA E.J., LLOYDIA, (1973) 1: 80-87.
(4) BERNARD P., BALANSARD G., LALLEMAND M., PARET A.P., (1973) *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 7, 4: 293-296.
(5) BOUKEF K., BALANSARD G., LALLEMAND M., et BERNARD P., (1976) *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 5, 1: 24-29.
(6) BALANSARD G, BERNARD P., BOUKEF K., SUSPLUGLAS P., HANNAN A., (1976) *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 5, 4: 243-247.

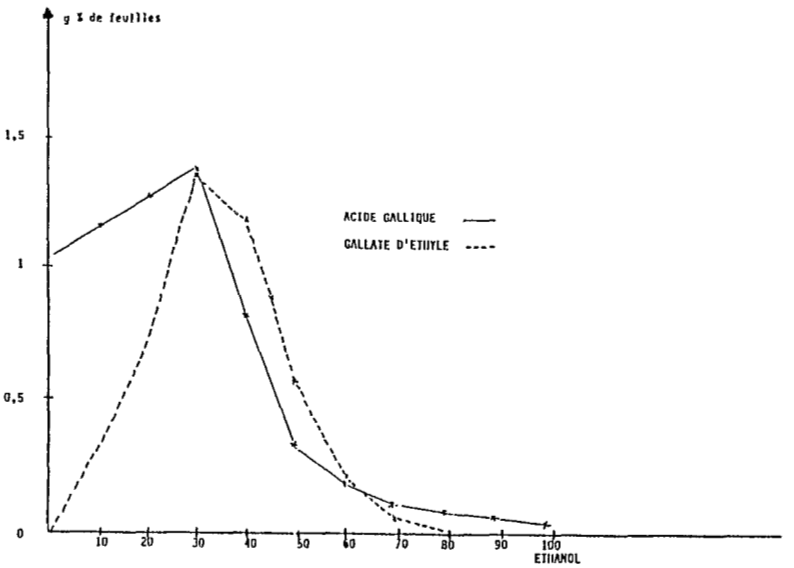


Figure 1 : TENEUR DES LIXIVIATS D'HAMAMELIS EN ACIDE GALLIQUE ET GALLATE D'ETHYLE EN FONCTION DU SOLVANT D'EXTRACTION

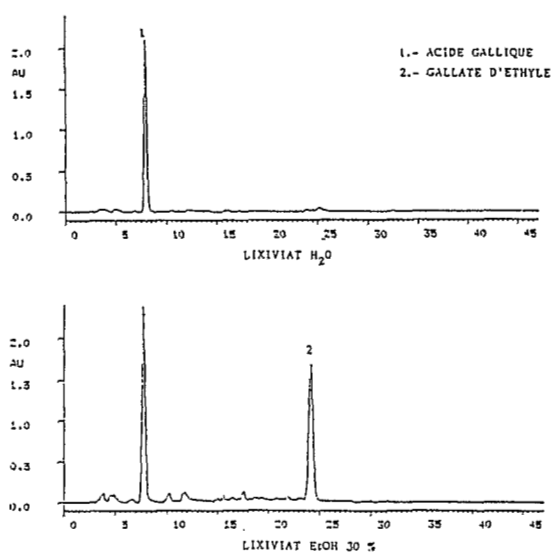


Figure 2 : PROFIL CHROMATOGRAPHIQUE DES LIXIVIATS D'HAMAMELIS EN FONCTION DU SOLVANT D'EXTRACTION

COMPOSITION CHIMIQUE DES HUILES ESSENTIELLES DE TROIS ORIGANS ENDEMIQUES DU MAROC: *ORIGANUM COMPACTUM* BENTH., *ORIGANUM GROSII* PAU & F-Q, *ORIGANUM ELONGATUM* EMB & MAIR.

BELLAKHDAR J.[1], IL IDRISSI A.[2]

1. 15, av. Michlifen, Agdal, RABAT (Morocco)
2. Faculté des Sciences, RABAT (Morocco)

INTRODUCTION

Les trois espèces d'origan dont nous étudions ici les huiles essentielles, sont des espèces endémiques du Maroc (4). Elles sont largement utilisées par les populations locales comme antiseptique intestinal, buccal et pulmonaire, spasmolytique et comme conservateur alimentaire. Au Maroc, les origans sont généralement jugés plus actifs que les thyms et, pour cette raison, leur sont préférés.

O. grosii n'est utilisée que dans sa zone d'endémisme, car elle ne pousse que sur une aire limitée, difficile d'accès, à plus de 1400 m d'altitude. Localement elle est préférée aux autres espèces en raison de son parfum et de sa saveur plus douce.

TRAVAUX ANTERIEURS

A notre connaissance, *0. compactum* du Maroc a déjà été étudié du point de vue de la composition de son huile essentielle (1,2), de ses flavonoïdes (2) et de divers composés (triterpènes, aromadendrine et thymohydroquinone) (3) et du point de vue de son activité spasmolytique (2). Un échantillon d'*O. elongatum* en provenance du Rif a également été analysé en 1986 (1). Quant à *0. grosii*, c'est la première fois que l'espèce est étudiée. Une recherche complémentaire sur les triterpènes est actuellement en cours.

MATERIEL VEGETAL

Origanum compactum a été prélevé à Akrech (région de Rabat, niveau de la mer) en avril 1985. *Origanum grosii* a été récolté au Jebel Magou (Rif occidental), dans la sapinière, à 1600 m d'altitude, en juin 1985 et *Origanum elongatum* à Tafert (Jebel Bou Iblane, Moyen Atlas) à 150 m d'altitude, en juin 1985. Les trois plantes ont été cueillies à leur période de floraison.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation des parties aériennes des plantes séchées, avec des rendements de l'ordre de 1,6 %.

Espèce	rendement
0. compactum	1,70 %
0. elongatum	1,65 %
0. grosii	1,60 %

La composition chimique des trois espèces a été déterminée par combinaison des méthodes chromatographiques en phase gazeuse (MS-GC) et spectroscopiques (IR et RMN). Les chromatogrammes sont enregistrés sur appareil Girdel série 300 avec ionisation de flamme suivant les conditions opératoires suivantes:—Gaz vecteur: N2, pression 0,7 bar. —T° injecteur: 250°C. —T° détecteur: 250°C. —T° four: de 60 à 250°C; 2°C/mn. —Colonne: OVI 5%, 3m x 3 mm. (Fig. 1-3)

RESULTATS

Les résultats comparatifs sont consignés dans le tableau 1. Selon l'espèce, de 94 % à 97 % de l'huile essentielle a été identifié. Les composants dominants sont le thymol (35,5 à 60 %), le carvacrol (2,2 à 5,3 %), le p-cymène (13,3 à 28,5 %) et le γ-terpinène (7 à 13,7 %)-

DISCUSSION

Nos résultats sont dans l'ensemble conformes – pour les espaces étudiées avant nous par d'autres auteurs – aux données de la littérature. Van den Broucke (2) qui a analysé 8 échantillons d'*Origanum compactum* provenant de diverses localités du Maroc, a trouvé dans certaines récoltes (5 lots sur 8) des taux de carvacrol supérieurs à ceux du thymol. Cette variabilité ne nous surprend pas car on la retrouve aussi chez les thyms.

Partout néanmoins, le taux global des phénols reste élevé. En ce qui concerne nos échantillons, la chimie confirme les données ethnopharmacognosiques recueillies sur le terrain. Moins riche en thymol et plus riche en γ-terpinène et p-cymène, l'*Origanum grosii* peut donc en effet être considéré comme moins "fort" et de saveur moins accentuée. De plus dans l'ensemble, la chimie des huiles essentielles démontre la validité des emplois traditionnels au Maroc de ces trois espèces.

Références

(1) BENJILLI B., (1986) *Thèse de doctorat,* 2 volumes, I.N.A.V., Rabat, Maroc.
(2) VAN DEN BROUCKE C., (1982) *Thèse de doctorat,* Université Catholique, Leuven.
(3) BELLAKHDAR J ., PASSANTI S., PATERNOTRO M., PIOZZI F., (1988) *Planta Med.,* 1: 94.
(4) ATBIB M., (1985) *Al Biruniya Rev. Mar. Pharm.,* tome I, 2: 107.

Tableau 1: composition chimique comparative des huiles essentielles d'*Origanum compactum*, *O. elongatum* et *O. grosii* du Maroc

Pic n°	% dans O. grosii	% dans O. compactum	% dans O. elongatum	Constituant
1	0,8	0,3	0,4	α-thuyène
2	1,6	0,2	0,8	
3	0,6	0,2	0,4	
4	0,3	0,1	0,6	β-pinène
5	0,4	1,3	0,3	sabinène
6	1,1	0,6	0,2	
7	28,5	18,0	13,3	p-cymène
8	5,8	0,7	0,4	myrcène
9	13,7	12,0	7,0	γ- terpinène
10	0,9	0,4	0,5	
11	0,2	1,3	2,0	linanol
12	0,6	0,1	0,2	camphre
13	0,2	0,2	0,9	bornéol
14	0,3	0,3	0,4	terpinen-1-ol-4
15	0,2	0,1	0,2	carvacrol-ol-Me
16	0,3	0,1	0,2	carvone
17	35,5	53,0	60,0	thymol
18	2,2	5,3	2,6	carvacrol
19	2,3	0,9	3,0	caryophyllène
20	0,2	0,8	0,4	δ-cadicène
21	0,9	0,5	0,5	
22	0,9	0,2	0,3	
23	0,3	0,1	0,6	ß-bisabolène
24	0,2	2,2	3,5	α-cadinol
25	1,2	0,5	0,6	cubénol
26	0,2	0,3	0,2	bisabolol
27	0,6	0,3	0,5	
	94,2 %	97,7 %	97,2 %	Total identifié

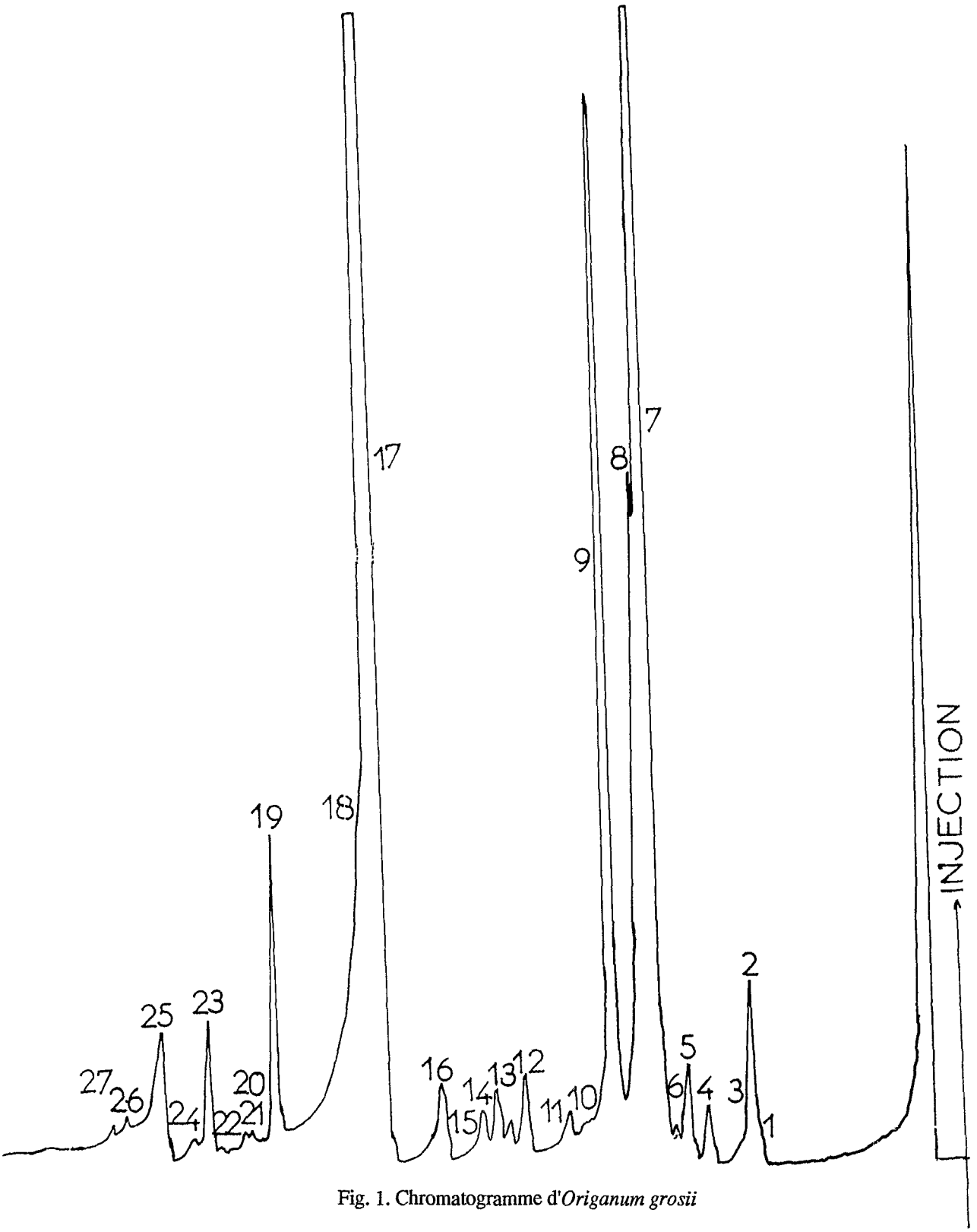


Fig. 1. Chromatogramme d'*Origanum grosii*

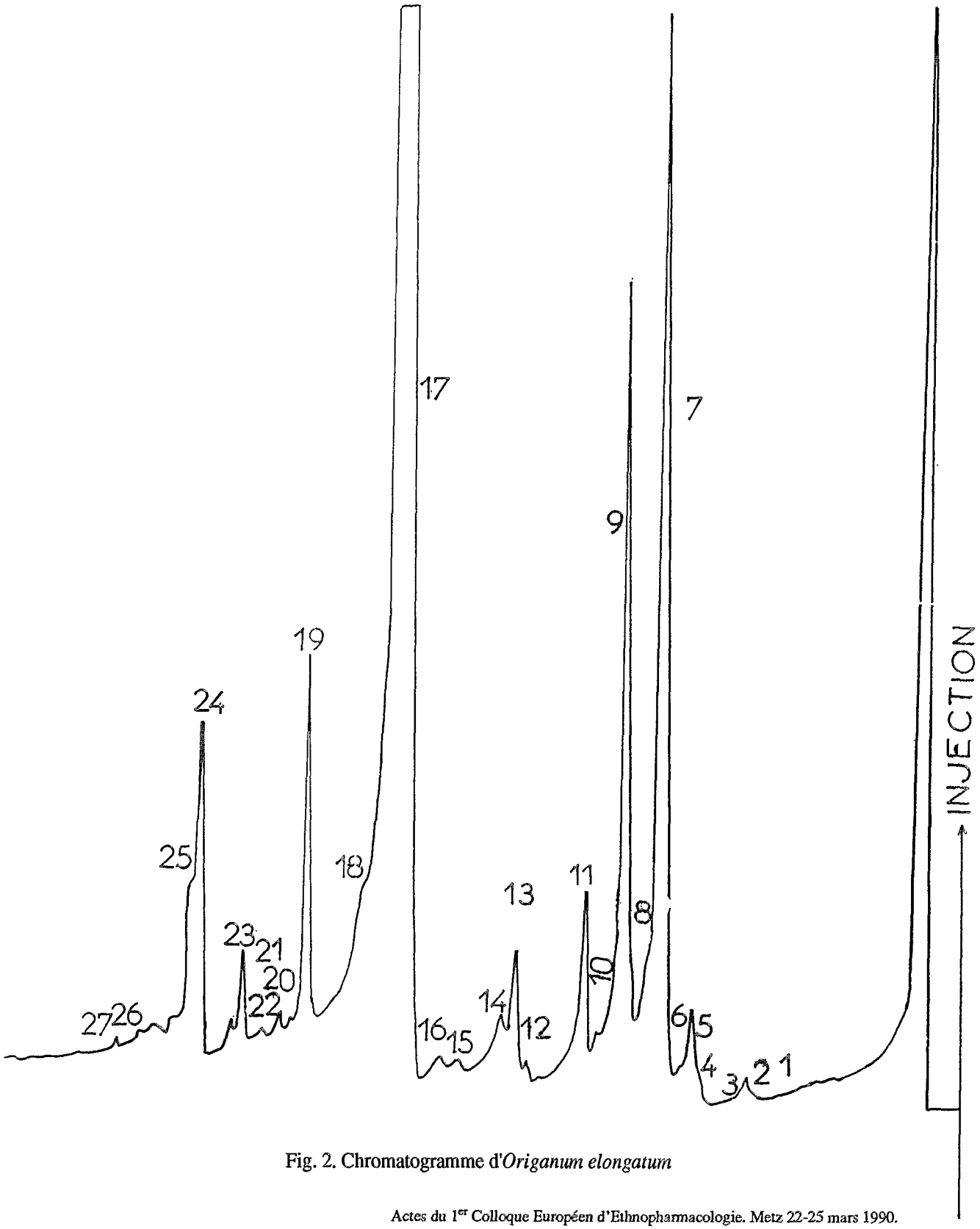


Fig. 2. Chromatogramme d'*Origanum elongatum*

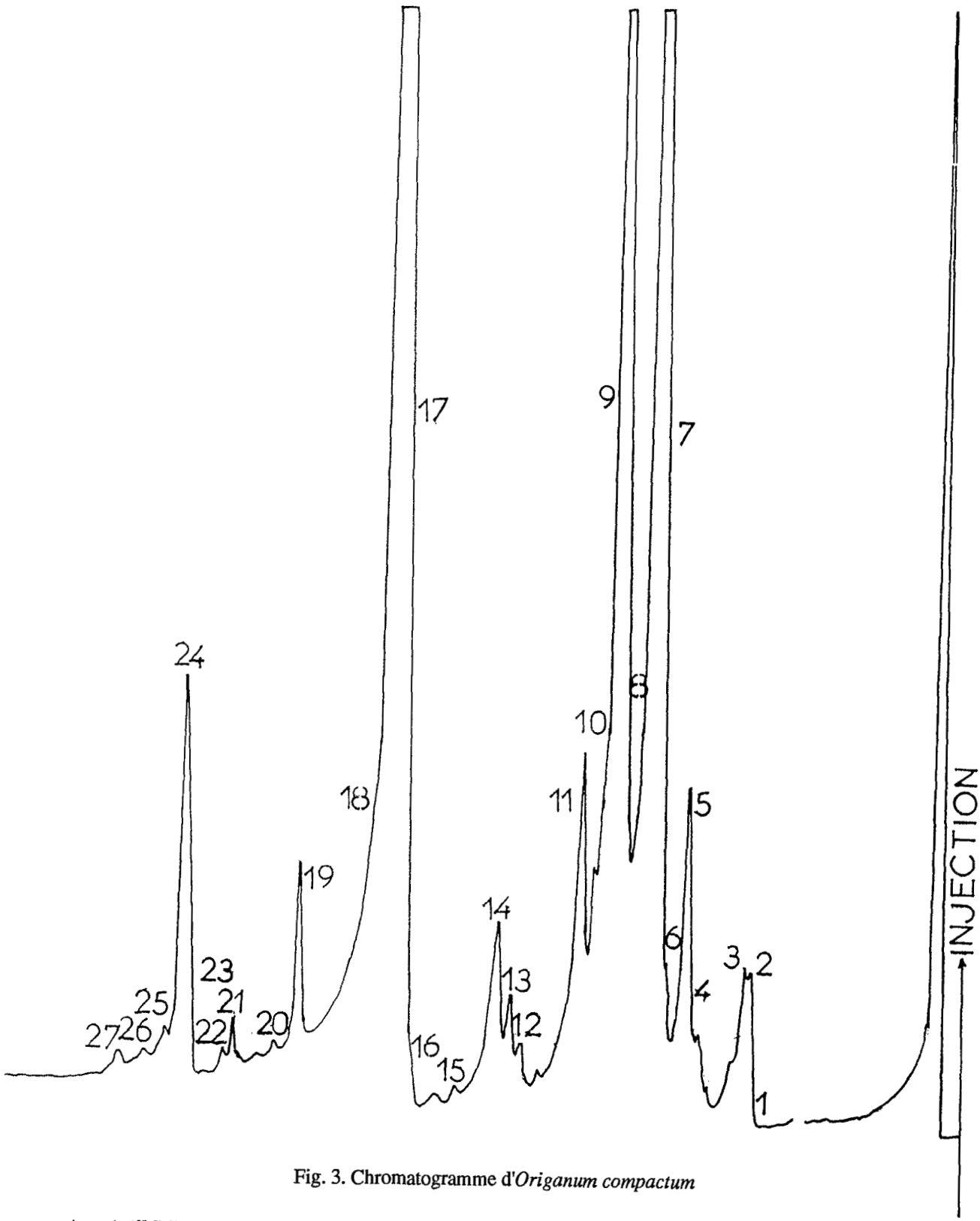


Fig. 3. Chromatogramme d'*Origanum compactum*

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE : ETUDE DE *RHUS OXYACANTHA* SCHOUSB.

HABIB J.[1], DUMON M.C.[3], REKIK L.[2], BIARD J.F.[1], TOUMI A.[2], CHEMLI R.[1]

1. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Monastir - 5000 MONASTIR (Tunesia)
2. Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Monastir - 5000 MONASTIR (Tunesia)
3. Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Bordeaux - Université de Bordeaux II - 33000 BORDEAUX (France)

Une enquête ethnopharmacologique effectuée par le laboratoire de Pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Monastir, a révélé l'existence de plantes utilisées en médecine populaire contre l'ulcère gastrique. Parmi ces plantes, le *Rhus oxyacantha* Schousb. a attiré notre attention et a fait l'objet d'une thèse de 3ème cycle en Sciences Pharmaceutiques.

Avant d'entamer ce travail de recherche, nous avons tenu à reprendre l'enquête ethnopharmacologique de *Rhus oxyacantha* en Tunisie ce qui nous a permis d'une part de confirmer l'emploi des écorces de racines avec les feuilles comme anti-ulcéreux, notamment dans la région de Hajeb El Ouyoun, et d'autre part, de noter d'autres utilisations de la plante comme antidiarrhéique, astringent et antihémorroïdaire dans d'autres régions du pays.

ETUDE CHIMIQUE

L'examen des réactions préliminaires sur divers extraits obtenus à partir de la plante sèche révèle la présence de nombreux groupes chimiques, en particulier des acides phénols, des flavonoïdes et des tanins catéchiques que nous avons pu isoler et identifier.

L'étude des acides phénols a porté sur un extrait enrichi en ces produits. Celui-ci a été obtenu par épuisement à chaud en milieu carbonaté et par extraction à l'éther éthylique suivie d'une purification sur colonne en phase inversée (1).

L'analyse de cet extrait par CCM et CLHP analytique nous a permis d'identifier dix acides phénols (acides gallique, protocatéchique, para- et méta coumariques, para- et métabenzoïques, a et b résorcyliques, syringique et vanillique), un aldéhyde (vanilline) et un alcool (alcool vanillique).

Pour l'étude des dérivés flavoniques, deux extraits enrichis en ces produits sont préparés à partir des feuilles et des écorces de racines séchées par : extraction au moyen de solvants alcooliques et hydro-alcooliques; épuisements successifs par de l'acétate d'éthyle et du butanol. Les deux extraits que nous avons obtenus sont fractionnés par chromatographie préparative sur une phase greffée RP8, suivie d'une purification sur colonne de séphadex LH20 (2).

Les méthodes classiques d'identification ont été appliquées aux hétérosides et à leurs produits d'hydrolyse acide: détermination des Rf à l'aide de plusieurs systèmes chromatographiques, spectroscopies UV (en présence de différents réactifs) et IR (KBr), et comparaison directe avec des échantillons authentiques de flavonoïdes témoins.

Les structures identifiées étant assez communes, il n'a pas été nécessaire de recourir à des méthodes complémentaires, telles la spectrométrie de RMN ou des corrélations chimiques. Dans ces conditions, nous avons isolé et identifié six flavonoïdes: rutine, lutéoline-7-O-glucose, fisétine, kaempférol, isorhamnétol-3-rhamnoglucoside et lutéoline.

Concernant les dérivés flavanoliques, la méthode utilisée (3) permet une extraction en trois étapes des oligomères flavanoliques totaux (OFT): élimination des hauts polymères (PM>3000); extraction par l'acétate d'éthyle et précipitation des OFT par un excès de chloroforme. Le fractionnement et la purification des OFT sont effectués sur colonne de séphadex LH2O.

On obtient ainsi et par ordre d'élution: (-) épicatéchine, (+) catéchine, (-) épicatéchine - (-) épicatéchine (4-->8') et (+) catéchine-(+) catéchine (4-->8').

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Du point de vue pharmacologique, nous avons d'abord étudié la toxicité aiguë: une absence totale de mortalité par voie orale, jusqu'à une dose de 5 g/kg (limite de solubilité), a été notée.

Par ailleurs, et partant de l'emploi traditionnel de la plante sous forme de décoction nous avons testé un extrait aqueux des écorces de racines sur l'ulcère gastrique provoqué chez des rats (wistar de sexe male) par rapport à l'acide acétylsalicylique (2 g/kg en suspension dans HCl 0,15M), la phénylbutazone (200 mg/kg en solution dans NaOH 0, 1 N) et par le stress (4).

Les résultats obtenus montrent que: l'extrait utilisé présente une activité maximale à partir de la dose de 200 mg/kg et ce quel que soit l'agent ulcérigène et la voie d'administration du produit ; l'activité obtenue est comparable à celle observée avec la cimétidine à la dose de 100 mg/kg.

Ces résultats sont en accord avec l'utilisation de *Rhus oxyacantha* Schousb. comme anti-ulcéreux en médecine traditionnelle Tunisienne.

Références

(1) BEN HASSINE B., BUI A.M., MIGRI Z., (1982) *J. Soc. Chim. Tunisie,* 7: 3-10.
(2) HARBONNE J.B., MABRY T.J., MABRY H., (1975) *The flavonoids,* Chapman Ed., Berlin-Heidelberg-New York.
(3) THOMPSON R.S., JACQUES D., HASLAM E., (1972) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.,* 1387-1399.
(4) URUSHIDANI T., KASUYA Y., YANOS S., (1986) *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.,* 36: 1333-1390.

Remerciements

Les auteurs remercient Mr BEN SALAH Mohamed pour sa contribution technique.

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE AU MAROC MARCHE POPULAIRE DE YACOUB EL MANSOUR

CLAISSE R.

Laboratoire de Pharmacognosie et d'Ethnobotanique, Faculté de Pharmacie, RABAT (Morocco)

Yacoub el Mansour est un "souk" permanent fréquenté par une population à revenu modeste.

Toutes les activités commerciales (boulangeries, marchands de légumes) et les services (coiffeurs, restauration) y sont représentés. Parmi ces services, la population peut avoir recours à un système de soins traditionnel : depuis les tradipraticiens vendant des drogues simples et des préparations, donnant des conseils de soins, jusqu'aux simples vendeurs de produits de cueillette.

ETALS DE PRODUITS DE CUEILLETTE

Ils sont tenus par des femmes qui récoltent leurs plantes dans les environs de Rabat. Ce sont des étals simples, peu achalandés, on y reconnaît par exemple :

Hadja : *Citrullus colocynthis*, Cucurbitacées : usage magique
Fîdjel : *Ruta montana*, Rutacées : emménagoque et abortif
Zàatar : *Thymelea citroides*, Lamiacées : stomachique
Anslà : *Urginea maritima*, Liliacées : magique
Arc'njem : *Cynodon dactylon*, Poacées : diurétique

La vendeuse donne peu ou pas d'indications. Les acheteurs sont censés connaître l'usage des produits qu'ils acquièrent.

ETALS DE PRODUITS DE CUEILLETTE ET DE REVENTE

Les étals sont ceux des femmes des tribus des environs de Rabat. Elles proposent des plantes de cueillette mais aussi des produits de revente. Mieux insérées dans le système de soins traditionnel, elles peuvent conseiller leurs acheteurs-patients.

On trouve entre autres :

Ruman : *Punica granatum*, Punicacées : pathologie intestinale
Guza : *Myristica fragrans*, Myristicacées : condiment aphrodisiaque
Senbel : *Homolethecium aureum*, Bryophytes : soins des cheveux
Sâkta : *Amaranthus blitoides*, Amaranthacées : magique
Ddâd : *Atractylis gummifera*, Asteracées : abortif et magique

LES TRADIPRATICIENS

A Yacoub el Mansour, ce sont le plus souvent des hommes. Les plus réputés sont "Haj" c'est à dire qu'ils ont accompli le pèlerinage à la Mecque, une des cinq obligations du Coran. Dans leurs boutiques se remarquent souvent des calligrammes du nom d'Allah. Ils sont guérisseurs et donnent des consultations et soins. Ils détiennent un savoir occulte, comme le montre la présence d'ambre porte-bonheur, d'animaux "magiques", lézards, oeufs d'autruche, caméléons, huppes etc.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

On retrouve dans leurs boutiques :

a. PRODUITS MAGIQUES
Colliers d'ambre
Peaux d'animaux rares
Fasuh: *Ferula communis*, Apiacées

b. PRODUITS THERAPEUTIQUES

Akun:	*Frediola aretioïdes*,	Chénopodiacées: contre - poison
Ssih:	*Artemisia herba - alba*,	Astéracées: vermifuge
Azir:	*Rosmarinus officinalis*,	Lamiacées: antiseptique cholagogue

c. PRODUITS COSMETIQUES

Gasoul :	Argile:	soins des cheveux
Getran:	goudron:	soins du corps
Khôl :	galène:	cosmétique pour les yeux

Le système de santé traditionnel couvre tout le Maroc. Il constitue le système de soins le plus courant pour les populations à revenu modeste. Cependant, de larges couches de la société y ont recours pour ses fonctions magico-religieuses.

Références

(1) CLAISSE R., (1984) *La pharmacopée traditionnelle au Maroc, inventaire et démarche*, Communication présentée au colloque international sur les plantes aromatiques et médicinales du Maroc, Rabat.
(2) CLAISSE R., (1985) *Le système thérapeutique traditionnel au Maroc* (en arabe), *Revue Abhat*, Rabat.
(3) CLAISSE R., (1985) *Savoir magique des femmes de Rabat, Al Biruniya, Rev. Mar. Pharm.* 1.
(4) CLAISSE R., (1985) *L'organique et le sacré, réflexion sur quelques simples*, B.E.S.M. *(Bulletin Economique et Social du Maroc)* (152).
(5) CLAISSE R., (1985) *Drogues de la pharmacopée traditionnelle dans la région de Rabat - Salé, Bryophytes et Monocotylédones. Plantes Médicinales et Phytothérapie*, XIX.
(6) CLAISSE R., (1985) *The traditional therapeutic system in Morocco. J. Ethnopharmacol.*
(7) CLAISSE R., (1988) *La théorie des signatures* (en arabe), *Revue Abhat.*
(8) CLAISSE R., (1989) *Ce que dit une Qabla de Meknès, Al Biruniya, Rev. Mar. Pharm.*
(9) CLAISSE R., (1989) *Drogues de la pharmacopée traditionnelle de Rabat - Salé, Dicotylédones. Plantes Médicinales et Phytothérapie*, XXIII.

GUERISSEURS ET PLANTES MEDICINALES DE LA CRETE ZAIRE-NIL AU BURUNDI

BAERTS M., LEHMANN J.

Laboratoire de Botanique Générale, Université de Louvain, 1348 LOUVAIN-LA-NEUVE (Belgium)

De 1979 à 1984, deux chercheurs de l'Université de Louvain en mission à l'Université du Burundi ont mené une enquête ethnobotanique dans la région des crêtes Zaïre-Nil de ce pays. Ils ont approché 104 guérisseurs, ce qui leur a permis de collecter 4 842 plantes représentant 495 espèces différentes réparties en 106 familles, afin de guérir, prévenir, conjurer 96 symptômes par 2 262 recettes différentes.

Chaque plante récoltée a fait l'objet d'une enquête qui a porté sur l'utilisation, les modes de préparation et d'administration. Toutes ces données (près de 150 000) ont été présentées sous forme de diagrammes et de tableaux dans les Annales du Musée Royal de l'Afrique Centrale, de Tervueren (1). Elles permettent d'établir un spectre d'utilisation pour chaque espèce et découvrir celles qui sont les plus utilisées.

Nous les citons ici en les classant par famille:

Apocynacées
Tabernaemontana stapfiana Britten citée 24 fois dont 18 fois comme galactogène.
Aspidiacées
Dryopteris pentheris (Krasser) C. Chr.. citée 20 fois dont 17 fois comme ténifuge.
Asteracées
Guizotia scabra (Vis) Chiov. citée 53 fois dont 26 fois contre la fièvre.
Vernonia amygdalina Del. citée 57 fois dont 26 fois contre la fièvre et 11 fois contre les parasites intestinaux.
Caesalpinacées
Cassia occidentalis L. citée 30 fois dont 26 fois contre les parasites intestinaux.
Chenopodiacées
Chenopodium ugandae Aellen citée 71 fois dont 12 fois contre des morsures de serpents.
Clusiacées
Harungana madagascariensis Lam ex Poir. citée 19 fois dont 16 contre le ténia.
Psorospermum febrifugum Spach. citée 26 fois dont 18 contre la gale.
Fabacées
Indigofera atriceps Hook. f. citée 30 fois dont 13 comme ocytocique.
Lamiacées
Tetradenia riparia (Hochst.) Codd. citée 32 fois dont 22 fois contre la toux.
Plectranthus barbatus Andrew citée 42 fois dont 11 fois contre les coliques.
Pycnostachys eminii Guerke citée 22 fois dont 12 fois contre la toux.
Monimiacées
Xymalos monospora (Harv.) Baill. ex Warb. citée 32 fois dont 12 comme antidiarrhétique.
Myrsinacées
Embelia schimperi Vatke citée 17 fois dont 10 comme ténifuge.
Maesa lanceolata Forssk. citée 28 fois dont 16 comme préventif des fausses couches.
Phytolaccacées
Phytolacca dodecandra L'Hérit. citée 45 fois dont 11 fois comme abortif.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

Primulacées
Lysimachia rhumeriana Vatke citée 39 fois dont 11 fois comme ocytocique.
Rhamnacées
Gouania longispicata Engl. citée 33 fois dont 13 fois comme galactogène.
Rutacées
Clausena anisata (Willd.) Hook. f. ex Benth. citée 22 fois dont 20 fois contre les parasites intestinaux.
Scrophulariacées
Veronica abyssinica Fres. citée 21 fois dont 11 fois comme ocytocique.

En résumé, l'analyse de l'ensemble des résultats indique:

- qu'il n'existe que peu de corrélation entre les recettes d'un guérisseur et celles d'un autre ;
- qu'une vingtaine d'espèces végétales, seulement, sont employées, chacune pour un même usage et par au moins 10 % des tradipraticiens consultés ;
- que cette phytothérapie burundaise est propre à chaque lignage des divers clans et que, s'il existe un embryon de tradition commune, elle appartiendrait particulièrement à celle des peuples de l'Est africain. Au plus, peut-on parler de pratiques phytothérapiques dispersées et dont l'efficacité est plus l'effet du hasard que le résultat d'une forme de recherche primitive sans grande connaissance de l'homme malade et empirique;
- qu'en général, le guérisseur burundais, disposant de peu de moyens d'auscultation et de diagnostic, presque dépourvu de remèdes efficaces, apparaît comme un phytothérapeute, mais surtout comme un phytothérapeute rural.

Références

(1) BAERTS M., LEHMANN J., (1989) *Annales Sc. Eco.*, 18: 1-214, Musée Royal de l'Afrique Centrale, Tervueren, Belgique.

GUN: PLANTES A ACTION TONIFIANTE ET STIMULANTE CHEZ LES YORUBA EN AFRIQUE ET AU BRESIL.

VERGER P.[1], ANTHONY M.[2]

1. Fondation Pierre Verger, CP1201 SALVADOR, 40000 BAHIA (Brazil)
2. CNRS-ULP, Institut de Botanique, 28, rue Goethe, 67000 STRASBOURG Cédex (France)

Dans la tradition Yoruba, entretenue au Brésil par les descendants d'esclaves africains, les activités des guérisseurs se font sous l'égide de *osanyin*, divinité des feuilles liturgiques et médicinales. Son emblème est un objet en fer composé de sept branches dont celle du milieu supporte un oiseau rare, symbole de son pouvoir (Fig. 1). La transmission de la connaissance ressort, chez les Yoruba, du domaine de l'oralité. Nous avons tenu compte de ce point dans notre présentation de plantes utilisées pour les préparations médicinales de caractères tonifiant, excitant et pour celles qui, dans le domaine liturgique, contribuent à discipliner les transes de possession des prêtres yoruba par leurs dieux. Cette action est exprimée par le verbe *gun*, signifiant l'acte de monter dans ses diverses acceptions : escalader, s'élever, gravir, chevaucher. Ainsi, *gun* constitue la partie signifiante de cet exposé.

L'utilisation de préparations à base de plantes est d'une importance fondamentale au cours des cérémonies faites aux dieux africains. Les plantes interviennent lorsqu'il s'agit de laver les *asè*, objets supportant la puissance de l'*orisà* (divinité) ; elles sont indispensables lors de la préparation des bains rituels à donner et des breuvages à faire ingérer aux adeptes des *orisà* au cours de leur initiation et lors des cérémonies où les dieux sont appelés à se manifester dans le corps de leur *elégun* (prêtre monté par le dieu).

Il existe pour chaque plante des formules incantatoires à prononcer en certaines circonstances. Le texte de ces incantations n'est pas fixe pour chacune des plantes, il varie selon l'effet attendu d'elles dans chacunes des préparations auxquelles elle participent. Lorsqu'on attend des plantes un effet stimulant, c'est le terme *gun* qui revient avec une grande fréquence dans les incantations (1).

Les plantes médicinales et liturgiques sont rarement utilisées séparément, mais en groupe de six à dix. Les espèces illustrées sont celles qui apparaissent le plus souvent dans les remèdes fortifiants, stimulants et excitants. Au mélange végétal sont généralement ajoutés un complément aromatisant et un complément calmant. En voici la liste.

- Plantes tonifiantes et stimulantes :

pèrègun : *Dracaena fragrans* (L.) Ker. Gawl (Dracaenaceae)
ègun : *Zanthoxylum viride* (Chev.) Waterman (Rutaceae)
tètèrègun : *Costus afer* Ker. Gawl. (Zingiberaceae)
(Remarquer que ces trois plantes possèdent la syllabe *gun* dans leur nom).

orogbo : *Garcinia kola* Heckel (Guttiferae)
obi : *Cola acuminata* (Beauv.) Schott & Endl. (Sterculiaceae)
oruwo : *Morinda lucida* Benth. (Rubiaceae)

- Plantes induisant le délire:

apican : *Datura metel* L. (Solanaceae)
gboro ayaba : *Ipomoea pes caprae* (L.) Sweet (Convolvulaceae)

- Complément aromatisant:
ataaré : *Aframomun melegueta* K. Schum. (Zingiberaceae)
iyère : *Piper capense* L. (Piperaceae) ou *Piper guineense* Schum. & Thonn. (Piperaceae)

- Complément calmant : un poster sur les plantes de calme sera présenté prochainement au congrès d'ethnopharmacologie de Strasbourg (2).

Des fractions actives et des activités stimulantes sur le système nerveux ont été reconnues en pharmacologie (3) chez les graines de Cola (caféine), les feuilles de *Datura metel* (atropine, hyoscine) et les fruits et graines de *Piper guineense* (fraction non identifiée).

Pour toutes les autres espèces présentées, aucune recherche pharmacologique n'a porté à notre connaissance leurs éventuelles propriétés stimulantes.

Ces plantes possèdent-elles des molécules actives capables de stimuler le système nerveux ? Agiraient-elles isolément ? En synergie ? Auraient-elles seulement un rôle symbolique ?

Chez les Yoruba, ce rôle symbolique est primordial. En effet, les plantes sont tenues pour être détentrices de l'*àse*, force, pouvoir, vitalité, dont ni les êtres humains ni même les dieux ne peuvent se passer.

Références

(1) VERGER P., (1972) *L'homme*, 12, 2: 5-46.

(2) VERGER P., ANTHONY M., (1990) *First International Congress on Ethnopharmacology*, Strasbourg, 5-9 June, 1990.

(3) OLIVER-BREVER B.E.P., (1986) *Medicinal plants in Tropical West Africa*, Cambridge U. Press, pp. 1-375.

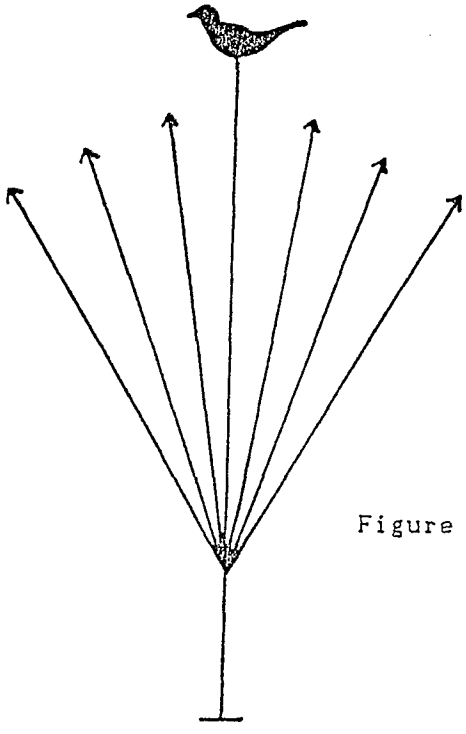


Figure 1 : Emblème de Osanyin, dieu des plantes

BOUQUETS DE PROTECTION DANS LES PYRENEES

FOURASTE R. [1,2], FOURASTE I. [3]

1. C.E.R.E.S.I., Université de Toulouse II, Allée Antonio Machado, 31058 TOULOUSE Cédex (France)
2. Address for correspondence
3. Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III, 31, allée Jules Guesde, 31400 TOULOUSE (France)

Aux XIXème-XXème siècles, les ethnologues dressent des répertoires des "bouquets" frais ou séchés fréquemment rencontrés dans les Pyrénées. Considérés comme curiosités ou superstitions, ces bouquets sont associés à des rituels de fêtes profanes et religieuses. Le profane et le religieux masquent des significations autres que celles d'un simple lien mythique et culturel entre l'Homme pyrénéen et son environnement.

METHODOLOGIE

1°) L'ETUDE COMPARATIVE PORTE SUR DEUX AIRES:

- l'une, de référence culturelle, où se trouvent les signifiants originels, les plus anciens des Pyrénées, en Pays Basque, au nord dans les Provinces du Labourd, de Basse-Navarre et de Soule, au sud dans la Province de Navarre;
- l'autre, de même origine ethnique, mais de signification géohistorique, porteuse de signifiants métissés entre la culture originelle vascone et les cultures implantées par les invasions, les passages à double courant entre l'Europe du Nord, du Sud-Est et la Péninsule Ibérique; elle se situe en Pays des Nestes au Nord et au Centre de la chaîne, entre la Maladetta et les Massifs du Néouvielle, Pays et Etats des Quatre-Vallées, du Comminges et des Baronnies, en Haut-Aragon du Sud, entre le Val d'Aran, la Cinca et le Sabrarbe.

2°) Une première enquête orale a été effectuée par entretiens semi-directifs sur l'image de soi (identité), la représentation du corps, de la psyché et de la maladie, la tradition de soin(s), la représentation animalière, végétale et minérale (1,2)

3°) Un repérage de bouquets est réalisé: localisation, forme, contenu, confection, etc...

4°) Un ensemble d'entretiens semi-directifs est alors pratiqué sur le thème du bouquet - son aspect, sa fabrication et sa fonction - de manière à comparer les discours d'agriculteurs, d'artisans, de religieux, d'instituteurs, d'hommes de lois, de juristes, de médecins, de guérisseurs et de "brouchs".

Les matériaux sont étudiés par analyse de contenu avec l'appui d'une technique d'analyse lexicale informatisée par classification hiérarchique descendante (procédé ALCESTE - Laboratoire 259 CNRS - Toulouse) (3).

RESULTATS

1°) Le BOUQUET se rencontre en zone rurale plus pastorale qu'agricole, en vallée, en moyenne et haute montagne ;

2°) Le BOUQUET est destiné à la MAISON et à l'ETCHE
- au contenu: habitat humain et animalier
- aux personnes nominativement menacées par l'âge, la maladie, la convoitise d'autrui, la stérilité,...
- à la famille, à sa position économique et sociale,
- aux animaux : ressource essentielle interliée à la situation individuelle (héritage, dots, etc...) et à la position sociale,...

3°) Le BOUQUET sert à protéger
- des maux naturels; épidémies, zoopsies,...
- des sorts jetés ; ces derniers pouvant stimuler les maladies, faire diminuer la force individuelle (affaiblissement, détérioration, folie, vices, tares, alcoolisme,...), entrainer la stérilité, appauvrir la famille, en fâcher les membres entre eux et en affaiblir la cohésion.

4°) Le BOUQUET protège par
- ses vertus naturelles
- sa forme, sa disposition (suspendu ou érigé)
- la période calendaire de fabrication
- le mode de fabrication
- sa situation à l'intérieur ou à l'extérieur des habitats (domestiques, animaliers ou fermiers)
- le fait qu'il soit associé ou non à un rituel religieux, (hagiographique ou biblique): il s'agit de reprises par l'église du XIX° siècle de rites plus anciens et préchrétiens, antérieurs au Xème siècle.

CONCLUSION

On décrit alors très schématiquement :

Les BOUQUETS SUSPENDUS (domestiques, de locaux fermiers et animaliers)
- pendants, tête en bas, que l'on peut montrer
- que l'on ne voit pas d'emblée (derrière les portes d'entrée ou les volets)
- que l'on ne photographie qu'exceptionnellement
- qui regardent dans la maison ou le local animalier
- sous lequel passe l'intrus ou le visiteur.

Ce sont des
BOUQUETS DE VIE, DE BONNE SANTE, DE LUMIERE
- confectionnés pour la Saint Jean, parfois bénis (une fois sur deux) (rose-mousse et œillet de poète,....)
- bouquet de fécondité (maïs, etc.)
- bouquets de protection des maux collectifs: (épidémies, zoopsies, empoisonnements, ...) ou contre "l'enflure du mouton"; menthe aquatique contre la "mousquère",...)

Les BOUQUETS ERIGES
- que l'on voit
- que l'on montre
- que l'on peut photographier

Ce sont des BOUQUETS CONJURATOIRES
- sur les faîtes domestiques et d'habitat fermier au moment de la construction "bouquets de faîtage"
- sur les portes extérieures (houx et gui de Noël, croix fabriquée d'aubépine et de sédum pour conjurer la mort: traditions anciennes reprises par l'Eglise)
- aux angles des champs pour conjurer le stérilité de la terre après une bonne récolte (blé, avoine,...)

Les BOUQUETS DE SIGNALEMENT ET DE RECONNAISSANCE
présence de personnes ayant un statut social particulier: sourcier, guérisseur, "brouch", ... (carline sur la porte d'entrée,...)

Les BOUQUETS INTERMEDIAIRES
suspendus ou érigés sur le joug des animaux pour les protéger des piqûres d'insectes, de la "folie" ou de la mort (menthe, fougère,...).

DRUG INDUSTRY *VERSUS* ETHNOIATRY

SILVA F.

6/1 Sokolov Street, 76445 REHOVOT (Israel)

Placed at the confluence with the ethnobotany and the ethnopharmacology, the ethnoiatry reflects the local conception on the drug. From this confluence, the modern drug industry put in value, through continuous trial, biological, pharmacological, botanical and other studies for obtaining :

- PHYTOTHERAPEUTICS, connected with the traditional medicine, whose pharmacological action is known and scientifically proved for the whole plant and whose spectrum of active constituents has not yet been elucidated, partially or totally ;
- PHYTOPHARMACEUTICS containing active constituents with precisely defined chemical structure. Taking over the beginnings from the past century, the drug industry created a real therapeutic revolution - a large gamme of highly potent synthetic compounds, often non-existent as patterns in nature. At the same time, the development of the chemico-pharmaceutical sciences, of the methods and of the new means didn't remain without effect in the evaluation of the medicinal plants as a source of raw materials, as well as in phytotherapy. In this manner, the profile research and industry fall, face to face, with the ethnoiatry, being directly related to develop the potential of verified medicinal species- in keeping with the beliefs of the local populations in useful remedies and practices. The industrial field of application of plant derivatives has increased considerably in the last decades. Even greater amounts of raw materials of vegetal origin are used for an even wide gamme of products - Drugs (phytotherapeutics, phytopharmaceutics), Cosmetics, Foods, Drinks a.o.

The therapeutic models of the nature, known in ethnopharmacology, are found in the germoplasma of the vegetal fund. From here, new constituents are detected and studied continuously. After establishing the parameters of the technology of primary conditioning of the vegetal raw materials, the next industrial steps cover the extractive technologies, crucial for obtaining products and finally phytotherapeutics, prepared and controlled according to standards appropriate to their intended use. In parallel, the fundamental and applied research is involved in obtaining industrial, economically justifiedmodules; the active natural constituents - models - become starting materials for semi-synthetic derivatives/salts semi-synthetic and synthetic modules.

For thousands of compounds, the theories of biogenesis of the natural compounds prompted to obtain new modules (and finally phytopharmaceutics) of semi-synthetic or of total and partial synthesis.

Predictions often speculative opened the way for useful and successful synthetic sequences. For all these compounds born in laboratories, their foreseen activity render them more soluble, more active, sometimes with new properties and, of course, with new side effects and adverse reactions, since these new semi-synthetic and synthetics products/modules, have consequent advantages. In therapy, in medicine they are more largely employed than their 'models-starters'. Preconsideration of possible ways in this domain, starting with intermediates led to new products, remarkable for their therapeutic efficiency, by-passing the difficulties related to polycyclic structures and stereochemistry of many natural products. In these technologies, are fruitfully exploited biomimetic strategies of the biogenetic route for semisynthesis of secondary metabolites, starting from natural intermediates as building blocks.

Suggestive examples can be furnished in all the pharmacological groups. For instance, the Papaver alkaloids - opiates -were enriched with many derivatives and with synthetic modules - opioïdes. The

morphinans form an other class of modules, containg the whole skeleton of morphine. Further simplification of the morphine structure in a planned research conducted to various morphans; simultaneously, were created narcotic-antagonists. Utilizing steroid starting materials was achieved the total, economically feasible, synthesis of cortisone and derivatives. Other steroids, the cardenolides, are, in their turn, an example of discovery of therapeutic properties non-used previously in ethnoiatry ; semi-synthetic modules with lower toxicity and better cardiocinetic properties were created. Tens of antibiotics in pure chemical form have been isolated or created through modifications of natural biosynthetic substances from several species of Fungi.

The vitamins play an important role in a well-balanced diet, but only administred in chemical pure form they must be regarded as drugs- for treating the disorders related to vitamin deficiency. Isolation of vitamins from convenable natural sources is in many cases more difficult and unjustified and industrial semi-synthetic or synthetic modules were industrially obtained. Both antibiotics and antibiotic groups underline a specific direct pathway of industrial evaluation, without involving the ethnopharmacological steps. The alletrins were created by knowing the structure of pyrethrins.

New modules - pyrethroids - proved themselves not only more stable as natural ones, but also effective plant-growth inhibitors and, therefore, potentially valuable herbicides in very low concentrations. Curarising alkaloids with higher pharmacological activity than tubocurarin were obtained semisynthetically. At the confines with food products, important s-s or s-modules were performed (e.g. citric acid, lactic acid, glucose, vanillin, flavours a.o. All these enumerated "classical" works in the industrial valorification of the medicinal ethnoflora, together with many new scientific advances in this direction, attest the possibilities opened for enlarging the phytotherapeutic patrimony. They allow to foresee that a green therapeutic revolution is attended by the phytotherapy on a scientific base, as a reconquest of its place in medicine.

ANTIFUNGAL AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF TWO APOCAROTENOIDS ISOLATED FROM *COCHLOSPERMUM TINCTORIUM* RHIZOME.

NKIANI IBWALA N.Y.[1], DIALO B.[2], VANHAELEN M.[2], VANHAELEN-FASTRE R.[2], PELSENEER-COREMANS J.[3]

1. Department of Microbiology, U.L.B., Campus plaine, B205/4 bd. du Triomphe, 1050 BRUXELLES (Belgium)
2. Department of Pharmacognosy, U.L.B., Campus plaine, B205/4 bd. du Triomphe, 1050 BRUXELLES (Belgium)
3 Department of Parasitology, Faculty of Medicine, BRUXELLES (Belgium)

Cochloxanthin and dihydrocochloxanthin, two apocarotenoids isolated from the rhizome of *Cochlospermum tinctorium*, have been tested for antifungal and antibacterial activities. The results indicate that these pigments inhibits *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Escherichia coli* growths, only at high concentrations (500 mg/ml).

Cochlospermum tinctorium A. Rich. (Cochlospermaceae) grows in West Africa where it is mainly used against icteria diseases in traditional medicine. The rhizome of this plants is rich in carotenoids; the two major ones have been isolated and identified as new apocarotenoids.

Cochloxanthin, one of these two pigments, shows a structure very similar to that of abscissic acid (ABA)

PROPRIETES ANTIFONGIQUES DE QUATRE HUILES ESSENTIELLES DE *PELARGONIUM* ROLES DU GERANIOL, DU CITRONELLOL ET DU GUAIADIENE 6,9.

CHAUMONT J.P., MAGNENET C., MILHE A., LEGER D.

U.E.R. de Médecine et de Pharmacie, Laboratoire de Botanique et de Cryptogamie, place Saint Jacques, 25000 BESANÇON (France)

Quatre huiles essentielles de *Pelargonium* originaires de l'hémisphère austral ont été soumises à des tests de recherches d'activité antifongique, *in vitro*, vis-à-vis de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* et quatre dermatophytes. Les essences de Geranium Bourbon *Pelargonium capitatum* (L.) L'Herit., (ex *Pelargonium radens* H.E.Moore), et de *Pelargonium denticulatum* Jacq. inhibent le développement des souches envisagées à des C.M.I. proches de 200 p.p.m. L'activité est surtout due à la présence de géraniol et de citronellol. Un troisième composant antifongique,le guaiadiène 6,9 a pu être mis en évidence dans l'essence de Géranium Bourbon par C.C.M. ensemencée de spores d'*Aspergillus fumigatus*.

L'huile essentielle de *Pelargonium citriodora* est inefficace vis à vis de *Candida albicans* (C.M.I. de l'ordre de 2000 p.p.m.). Elle est relativement peu active sur les autres souches (C.M.I. de l'ordre de 500 p.p.m.) malgré la présence de citral et d'acétate de géranyle.

L'huile essentielle de *Pelargonium tomentosum* Jacq., riche en menthone et en isomenthone, est totalement dépourvue de pouvoir fongistatique (C.M.I. dans tous les cas supérieure à 1000 p.p.m.).

L'essence de Geranium Bourbon a été fournie par l'Expansion aromatique française. Les autres huiles essentielles ont été obtenues par distillation en présence de vapeur d'eau de parties aériennes sèches de *Pelargonium spp.* cultivés par le Service des espaces verts de la ville de Besançon.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE *ALCHORNEA CORDIFOLIA*

SCHNEIDER K., KUBELKA W.

Institut de Pharmacognosie de l'Université de Vienne, Währinger Straße 25, A-1090 WIEN (Austria)

Alchornea cordifolia (Schum. & Thonn.) Muell.Arg. est un arbuste ou petit arbre de la forêt-savane de l'Afrique tropicale appartenant à la famille des Euphorbiacées, connue par les guérisseurs azande du nord-est du Zaïre sous le nom de *"ivindio"*. Les feuilles, la racine et l'écorce sont beaucoup utilisées en médecine populaire, en particulier dans le traitement des maladies infectieuses comme la diarrhée, la dysenterie, la bronchite et les dermatoses. L'activité antimicrobienne d'*Alchornea* est démontrée par plusieurs auteurs, mais les substances actives ne sont pas encore connues. La technique de diffusion dans l'agar a été utilisée pour déterminer l'activité antimicrobienne des extraits aqueux et hydro-méthanoliques de l'écorce de *A. cordifolia*. De tous les extraits essayés, les extraits hydro-méthanoliques se sont avérés les plus actifs, présentant une activité marquée contre *Staphylococcus aureus* et une activité plus faible vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*. Les polyphénols de l'écorce ont été déterminés par une méthode spectrophotométrique modifiée de la Pharmacopée Helvétique VII, donnant 9 % de tannins totaux et 8,4 % de tannins précipitables par la caséine. Deux échantillons d'écorce de chêne Quercus sp., une écorce d'origine européenne connue pour sa richesse en tannin, nous ont servi de comparaison et ont montré une activité antibactérienne comparable.

INVESTIGATIONS ON *NIMBA ARISHTA*, AN AYURVEDIC DRUG OBTAINED BY FERMENTATION WITH IMMUNOMODULATING PROPERTIES

KROES B.H.[1], VAN DEN BERG A.J.J.[1], DE SILVA K.T.D.[2], LABADIE R.P.[1]

1. Department of Pharmacognosy, University of Utrecht, Catharijnesingel 60, UTRECHT (The Netherlands).
2. Department of Chemistry, University of Sri Jayewardenepura, Gangodavilla, NUGEGODA (Sri Lanka).

In Ayurvedic medicine in Sri Lanka the administration of an *arishta* often is part of the treatment of a disease. In addition, *arishta's* are also commercially available for self medication purposes. *Arishta's* are prepared by mixing a decoction of plant materials with sugar or honey in a fermentation vessel. After the addition of dried flowers of *Woodfordia fruticosa*, occasionally supplemented with some other dried plants, the vessel is sealed.

Subsequently, the mixture is fermented anaerobically for one month, after which a weak alcoholic product is obtained, which is called *arishta*. One of the *arishta's* most commonly used in Sri Lanka is the *Nimba arishta*.

To collect information on formulae and preparation methods of *Nimba arishta*, a field study was conducted in Sri Lanka among practitioners of Ayurveda and manufacturers of Ayurvedic drugs. During this field work several commercially available *Nimba arishta's* of different origin were collected for further examination.

The present paper deals with the immunomodulating properties and some chemical factors (i.e. alcohol, sugar, gallic acid contents, and pH) of these preparations. Alcohol formation (6-10 %), presence of gallic acid (0.45-9.2 g/l), low pH (3.2-3.6) and hydrolysis of sucrose (increase of osmolarity), contribute to the preservation of *Nimba arishta*. All *arishta's* inhibited, *in vitro*, human complement activity and zymosan induced chemiluminescence of human polymorphonuclear leukocytes. It was found that the inhibition of chemiluminescence by the *arishta's* correlates with the gallic acid content of these preparations.

FERMENTATION IN TRADITIONAL MEDICINE : THE IMPACT OF *WOODFORDIA FRUTICOSA* FLOWERS ON THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY, AND ALCOHOL AND SUGAR CONTENTS OF *NIMBA ARISHTA*

KROES B.H.[1] VAN DEN BERG A.J.J.[1], HEYSTRA E.A.[1], DE SILVA K.T.D.[2], LABADIE R.P.[1]

1. Department of Pharmacognosy, University of Utrecht, Catharijnesingel 60, UTRECHT (The Netherlands)
2. Department of Chemistry, University of Sri Jayewardenepura, Gangodavilla, NUGEGODA (Sri Lanka)

In Ayurvedic medicine in Sri Lanka, *arishta*'s are often used for the treatment of diseases. Arishta's are weak spirituous preparations, prepared by anaerobic fermentation of a decoction of plant materials mixed with sugar and dried flowers of *Woodfordia fruticosa*, for one month. During our field work in Sri Lanka, it was understood from practitioners of Ayurveda, that *Woodfordia* flowers are added to regulate the fermentation process and to promote alcohol formation.

At our laboratory the impact of *W. fruticosa* flowers on the immunomodulatory activity, and alcohol and sugar contents of Nimba *arishta* was investigated by means of model preparations. It was found that the flowers themselves are not the source of alcohol producing micro-organisms. Experiments performed with yeasts isolated from commercial *Nimba arishta*'s showed, in agreement with empirical findings, significantly raised alcohol contents upon addition of *Woodfordia*. An invertase activity exhibited by these flowers might be causative of this effect. The use of *Woodfordia* flowers in model preparations also resulted in a substantial increase of the inhibition of both human complement activity and chemiluminescence generated by zymosan stimulated human polymorphonuclear leukocytes. It was established, that the increased biological activity was not due to microbial interference, but to immuno-active constituents released from *Woodfordia* flowers.

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU BOUTON FLORAL DE *MYRTUS COMMUNIS*

GHEYOUCHE R.[1], HAMMICHE V.[2], LAZLI F.[3], BAKHTI B.[1], MANSOURI M.[1]

1. Département de Pharmacie INES-SM d'ALGER, Unité de Recherche en Médicament et Techniques Pharmaceutiques, Saïdal - URMTP: SAÏDAL (Algeria)
2. Département de Pharmacie, Institut National d'Enseignement Supérieur en Sciences Médicales, INES-SM d'ALGER, Centre Pierre et Marie Curie, ALGER (Algeria)
3.URMTP, SAÏDAL (Algeria)

- La pharmacopée traditionnelle algérienne a souvent recours au bouton floral de *Myrtus communis* (nom vernaculaire: *kemmam*) pour le traitement des diarrhées sévères.
- Le screening phytochimique nous a permis de mettre en évidence la présence de tanins, flavonoïdes, acides phénols, saponosides et mucilages. La séparation et la purification des flavonoïdes par CCM et HPLC suivies de l'étude par spectrophotométrie UV ont permis l'identification de 3 flavonols: quercétine, kaempférol et myricétine
- L'activité physiologique a été réalisée *in vivo* sur la souris. Nous avons observé l'innocuité de la préparation absorbée par voie orale et mis en évidence sa toxicité après administration intrapéritonéale. Nous avons recherché une activité antidiarrhéique par le test du transit intestinal. L'action du décocté administré par voie orale et intrapéritonéale se traduit par une réduction significative de ce transit.
- Dans des travaux antérieurs (1), nous avons mis en évidence l'activité du décocté vis-à-vis de plusieurs germes notamment des entérobactéries. Compte-tenu de ces différents résultats, le mécanisme d'action de cette préparation pourrait être attribué à l'action conjuguée de deux activités, une action antibactérienne et un effet ralentisseur du transit; ceci justifierait son utilisation par la médecine traditionnelle.

(1) GHEYOUCHE R., HAMMICHE V., KEZZAL K., (1988) *Myrtus communis L., Myrtaceae: l'étude préliminaire des boutons floraux,* 6ème Colloque International "Plantes médicinales et substances d'origine naturelle", Angers, Juin 1988.

THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF α-PINENE

JIMENEZ M.S., OCETE M.A., ZARZUELO A.

Departamento de Farmacologia, Faculdad de Farmacia, Universidad de Granada, GRANADA (Spain)

Our aim is to study the anti-inflammatory activity of a-pinene, the component responsible for this acitivity in various essences of *Bupleurum.*

The experiments into anti-inflammatory activity have been :
- in the plantar oedema by carrageenan (0.1 ml of a solution to 1 % in salt water solution)
- in the plantar oedema by PGE (0.1 ml of a solution to 1 % in salt water solution)
- in the plantar oedema by histamine (0.1 ml of a solution to 1 % in salt water solution)
- in the plantar oedema by carrageenan in animals previously treated by α- and ß-blockers
- in the plantar oedema by carrageenan in animals previously adrenalectomised.

α- pinene has shown clear anti-inflammatory activity when administered orally in plantar oedemas by carrageenan (% of anti-inflmmatory activity of 150 mg/kg = 28 % at 300 mg/kg = 40 %. 5 hours after administering the carrageenan.

It also showed clear activity in dosis of 300 mg/kg in the plantar oedema by PGE: and in the oedema by carrageenan in animals previously treated with α- and ß-blockers. It was inactive, however, in animals previously adrenalectomised.

All this indicates that the anti-inflammatory activity of α-pinene is related, at least partly, to corticomimetic action.

CONCLUSION

Ce premier colloque international organisé par la Société Française d'Ethnopharmacologie a été un lieu de rencontre entre les savoirs scientifiques et les savoirs traditionnels, les universitaires et les industriels, les organismes internationaux et les pouvoirs publics. Préparé de longue date par le Comité scientifique, il consacra une large place aux problèmes méthodologiques des recueils de données sur le terrain et des protocoles pharmaco-toxicologiques de laboratoire.

L'ouvrage qui en découle rend compte des formidables potentialités de l'ethnopharmacologie à la fois par l'abondance et la qualité des travaux présentés, mais aussi par l'ouverture de nouveaux chantiers issus de la pluridisciplinarité. Alliant les sciences de l'homme (ethnologie, histoire, linguistique) aux sciences de la nature (botanique, pharmacologie, pharmacognosie, médecine), l'ethnopharmacologie met en relation les pratiques thérapeutiques vernaculaires aux expérimentations modernes en laboratoire. L'harmonisation de méthodologies de terrain et de laboratoire et la mise en route de programmes interdisciplinaires devraient permettre à cette jeune discipline de mener à terme ses objectifs fondamentaux.

Le premier vise à recenser partout dans le monde les savoirs sur les médecines traditionnelles et plus particulièrement dans les sociétés de traditions orales, là où la transmission de la connaissance est morcelée ou interrompue. Nous n'avons pas le droit d'assister, dans l'indifférence la plus totale, à la disparition d'un patrimoine humain non renouvelable, élaboré par des dizaines de générations d'hommes ou de tradipraticiens.

Le deuxième objectif est l'élaboration d'une classification des extraits végétaux en fonction de leur activité thérapeutique et de leur efficacité. Les extraits les plus actifs conduisent à la découverte de nouveaux médicaments destinés à améliorer l'arsenal thérapeutique; en Europe la mise en place d'une nouvelle législation adaptée aux phytomédicaments issus de la médecine traditionnelle ouvre la voie à des perspectives de développement encourageantes. Dans les pays en voie de développement, le recensement des médicaments traditionnels et l'evaluation de leur efficacité pharmacologique et clinique est une stratégie recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé: cette approche devrait permettre à ces pays une valorisation de ressources locales par la fabrication de médicaments plus accessibles et moins coûteux.

Le troisième objectif est le retour de l'information vers les informateurs. Il se manifestera selon les circonstances par la rédaction d'une pharmacopée locale présentant le système thérapeutique traditionnel avec ses remèdes; ou par la diffusion de recommandations ou de mises en garde vis à vis de l'utilisation de tel ou tel médicament vernaculaire à la lumière des connaissances pharmaco-toxicologiques et cliniques selon les concepts de la médecine moderne.

Face à une demande croissante du public dans nos sociétés occidentales pour une médecine "plus naturelle" et devant le constat alarmant qu'aujourd'hui 80 % des habitants de la planète n'ont accès qu'aux médecines traditionnelles, les privant ainsi des apports de le médecine moderne, l'ethnopharmacologie en répondant à ses objectifs est en mesure de fournir des réponses pertinentes à ces problèmes.

La grande diversité de ses compétences et le caractère novateur de son approche méthodologique transdisciplinaire font de l'ethnopharmacologie une science résolument tournée vers un avenir prometteur.

J. FLEURENTIN

Actes du 1er Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Metz 22-25 mars 1990.

CONCLUSION

This First International Conference organised by the Société Française d'Ethnopharmacologie has been a forum at the crossroads of scientific and traditional knowledge, where academics, industrialists, representatives of international organisations and the public authorities could meet. The Scientific Committee has spared no efforts for the preparations and much atttention was paid to all aspects of this discipline, including the methodological problems, on-field data collection and laboratory pharmaco-toxicologic protocoles.

The book published with the proceedings of the Conference testifies to the extensive potentialities of ethnopharmacology, both through the abundance and quality of works presented and the new alleys opened for exploration in an interdisciplinary spirit. As it combines the humanities (ethnology, history, linguistics) to natural sciences (botany, pharmacology, pharmacognosy, medicine), ethnopharmacology establishes a linkage between vernacular therapeutic practice and modern experimental methods. Bringing these two approaches - on-field work and lab work - into harmony and launching interdisciplinary programs should give to this new discipline the means to fulfill its basic objectives.

The first of these goals is to collect data about traditional medicines on a world-wide basis, especially in societies with an oral tradition, in places where the conveyance of knowledge is discontinuous and in jeopardy. We are not allowed to be the silent witnesses of the disappearance of a heritage that has been transmitted by dozens of generations of human beings and traditional practitioners and would be lost for ever.

The second objective is to set up a classificatory typology of plant extracts in relation to their therapeutic properties and efficiency. Most active extracts lead to the discovering of new medicines enlarging the therapeutical arsenal. In France, for instance, new legal provisions adapted to phytodrugs developed from traditional medicine opens new and encourageing perspectives. Setting up a list of plants drugs used in traditional medicine in developping countries and the evaluation of their pharmacological and clinical efficiency is also a strategy to which the World Health Organisation gives full support: this type of approach should lead to a better usage of local resources in the manufacturing of drugs that are both more readily accessible and produced at a lower cost.

The first objective is a better flow of information back to those who provide information. According to local circumstances, various ways to achieve this goal are the establishment of local pharmacopoeias with a description of the therapeutical system and its remedies; or the circulation of recommendations and warnings against the irrational use of such or such vernacular drug in the light of pharmaco-toxicologic and clinic data collected according to the concepts of modern medicine.

There is in Western societies an increasing demand for a "more natural medicine" and it was recently established that up to 80 % of the world population has access to no other medicine than the traditional forms of it, thus being deprived of the benefits of modern science; ethnopharmacology may then provide relevant answers to all these problems if it manages to meet some of these challenging objectives.

Ethnopharmacology, by the wide range covered by its sub-disciplines and the innovative character of its interdisciplinary approach, can be considered as one of the most promising of all future-oriented sciences.

J. FLEURENTIN

INDEX DES AUTEURS

ABDALLAH S., 161, 164
ADJANOHOUN E.J., 61
ADZET T., 357, 393
AHMAD AGIL M., 389
AKERELE O., 66
AKUNYILI D.N., 339
AMOROS M., 187
ANCA J., 331
ANEIROS J., 360
ANTHONY M., 452
ARIAS A., 337
ARNOLD H.J., 177, 179
ARNOLD N., 179
ARVIS P.Y., 374
BABULKA P., 175
BAERTS M., 450
BAKHTI B., 464
BAKHTIAR A., 404
BALANSARD G., 229, 416, 437
BARBERA R., 399
BAUDINO S., 420
BAURENS J., 341, 345
BECK J.P., 420
BELLAKHDAR J., 440
BELLOMARIA B., 177
BEN DOUISSA F., 387
BIANCHI A., 413
BIANCHI L. 413
BIARD J.F., 446
BICHET N., 374
BISSET N.G., 87
BORG J., 307
BRAVO L., 158, 161, 164
BRETAUDEAU J., 423
CABALION P., 155
CABO J., 322, 360
CABO M.P., 322
CADAVID I., 326, 331, 426
CALLEJA SUAREZ J.M.., 242, 331
CANO E., 426
CASARES-PORCEL M., 166
CHAUMONT J.P., 460
CHEMLI R., 387, 446
CHUCLA T., 326
CLAISSE R., 448
CRESPIN F., 437
CRESPO E., 379, 383
CROS J., 17
CRUZ-CARRILLO J.J., 161
DARIAS V., 158, 161, 164, 337
DE MEO M., 413, 416
DE SILVA K.T.D., 462, 463
DE SIMONE E., 413
DECLUME C., 341, 345, 404, 406
DELAUDE C., 195
DELAVEAU P., 48
DELELIS-DUSOLLIER A., 173
DERRIEU G., 316
DHAWAN B.N., 319
DIALLO B., 351, 459
DIAZ-LANZA A.M., 437
DIERCKXEN S.Y., 370
DORFMAN P., 313, 365, 370
DOS SANTOS J.R., 26, 100, 133
DUARTE J., 431
DUMENIL G., 298, 416
DUMON M.C., 446
DUPONT F., 173
DURAND D., 19
ELIAS R., 416, 437
FIEGEL C., 351
FLEURENTIN J., 26, 248, 309, 313, 316, 351, 365, 370, 374, 395
FOURASTE I., 404, 454
FOURASTE R., 455
FOUSSARD-BLANPIN O., 423
FRANCITORRA A ., 357
FRIEDBERG C., 77
GALVEZ J., 379, 383
GATO A., 326
GEHU J.M., 179
GEHU-FRANCK J., 179
GENE R.M., 393
GHEDIRA K., 387
GHEYOUCHE R., 464
GIRRE L., 187
GLEYE J., 404
GONZALEZ M., 431
GONZALEZ-LUIS M., 158
GONZALEZ-TEJERO M.F., 166
GOPALA KRISHNA G., 347
GOUY D., 374
GUARRERA P., 168
GUILLOT B., 377
HABIB J., 387, 446
HAMMICHE V., 464
HAXAIRE C., 189
HEINRICH M., 191
HERNANDEZ M., 158
HERNANDEZ-PEREZ M., 164, 337
HEYSTRA E.A., 463
HOEFLER C., 370
HOUGHTON P.J., 339
HUTCHINGS A., 123

IL IDRISSI A., 440
JEAN-JEAN P., 377
JIMENEZ J., 322, 360, 379, 383, 389, 431
JIMENEZ M.S., 465
JOYEUX M., 248, 351, 365, 370, 409
JUNG M.L., 420
KROES B.H., 462, 463
KUBELKA W., 461
KUMAR D.S., 182
LABADIE R.P., 291, 462, 463
LAGET M., 416
LAGUNA R., 426
LAMELA M., 326, 331
LANHERS M.C., 309, 313, 395, 409
LAZLI F., 464
LECLERCQ E., 423
LEGER D., 460
LEHMANN J., 450
LEJOLY J., 152, 184
LEPORATTI M.L., 171
LOPEZ-GARCIA R.E., 158, 337
LUU B., 307
MAGNENET C., 460
MAILLARD C., 437
MANSOURI M., 464
MARIN PARES E., 270, 357, 393
MARIORELL M., 357
MARTIN-CONDE J.A., 164
MARTIN-HERRERA D., 337
MAZARS G., 43, 146
MEKIDECHE N., 423
MENTZ L.A., 187
MILHE A., 460
MIRO M., 322, 389
MISSLIN R., 224, 309, 316
MOLERO MESA J., 166
MONTILIA M.P., 360
MORTIER F., 43, 199, 309, 316, 365, 370, 374
MULKAY P., 195
MYUNG-NYU K., 409
NAGARAJU N., 347
NAVARRO M.C., 360, 389
NKIANI IBWALA N.Y., 459
OCETE M.A., 389, 465
PARIS M., 48, 409
PAUWELS L., 195
PAVESI A., 171
PELSENEER COREMANS J., 459
PELT J.M., 20, 309, 316, 374
PEREZ RAYA F,. 166
PHILIANOS S., 48
POTHIER J., 423
PRABHAKAR Y.S., 182
PRINZ A., 95
PRUVOST M., 374
QUETIN-LECLERCQ J., 279
RABANAL R., 161, 164, 337
RAGUSA S., 399
RAMAN A., 339
RAMOS F., 191
RAO K.N., 347
RAPISARDA A., 399
RE F., 413
REKIK L., 446
RIBEREAU-GAYON G., 420
RISCO S., 360
RIZZI R., RE F., 413
ROBINEAU L., 115
RODRIGUEZ-LINARES B., 426
ROLLAND A., 309, 352, 395, 409
SANCHEZ-MATEO C.C., 158, 161
SCHENKEL E.L., 187
SCHNEIDER K., 461
SERRANO J.J., 212
SILVA F., 457
SIMOES C.M.O., 187
SINGH H.K., 319
SOULIMANI R., 313, 316
SRIMAL R.C., 319
STIVALA L., 413
TAMMARO F., 168
TOMMASINI S., 399
TOUMI A., 387, 446
VAN DEN BERG A.J.J., 452, 453
VAN ESSCHE K., 184
VAN PUYVELDE L., 194
VANHAELEN-FASTRE J., 351, 459
VANHAELEN M., 351, 459
VELAZCO O., 191
VERAIN A., 50
VERGER P., 452
VIDAL-OLLIVIER E., 437
VIEL C., 423
VILLAR R., 426
VINCHE A., 395
WAECHTER P., 152
WENIGER B., 115
YOUNOS C., 48, 309
ZARZUELO A., 322, 379, 383, 431, 465
ZWINGELSTEIN G., 377

INDEX

INDEX DES NOMS LATINS DE CRYPTOGAMES

Algae	*23, 236, 331, 426*
Bryophytes	*448*
Chlorella stigmatophora	*426, 428*
Coprinus comatus	*345, 346*
Dunaliella tertiolecta	*426, 429*
Himanthalia elongata	*331 à 336*
Himanthaliaceae	*331*
Homolethecium aureum	*448*
Isochrysis galbana	*426, 428*
(Microalgae)	*426*
Phaeodactylum tricornutum	*426, 427, 429, 430*
Tetraselmis suecica	*426, 428*

INDEX DES NOMS LATINS DE PTERIDOPHYTES ET PHANEROGAMES

Abrév. Famille	*Nom latin*	
PINA	*Abies alba*	*178*
FABA-PAPI	*Abrus precatorius*	*129*
FABA-MIMO	*Acacia cyclops*	*164*
EUPH	*Acalypha amentacea subsp. wilkesiana f. wilkesiana*	*81*
EUPH	*Acalypha wilkesiana*	*81*
	Acanthaceae (ACAN)	*307, 365*
ASTE	*Achillea millefolium*	*174, 178*
ASTE	*Achyrocline vauthieriana*	*273, 278*
APOC	*Acokanthera*	*280*
APOC	*Acokanthera schimperi*	*89*
ARAC	*Acorus calamus*	*84*
PASS	*Adenia*	*129*
PASS	*Adenia digitata*	*129*
PASS	*Adenia fruticosa*	*129*
PASS	*Adenia gummifera*	*130*
APOC	*Adenium*	*281*
	Adiantaceae (ADIA)	*169*
ADIA	*Adiantum capillus-veneris*	*169*
RANU	*Adonis*	*55*
APIA	*Aegopodium pedagraria*	*108*
CRAS	*Aeonium canariense*	*158*
CRAS	*Aeonium lindleyi*	*159*
ZING	*Aframomum melegueta*	*453*
	Agavaceae (AGAV)	*158, 178*
AGAV	*Agave americana*	*158, 178*
ASTE	*Ageratina adenophora*	*164*
VERB	*Agnus castus (Vitex)*	*55*
ROSA	*Agrimonia eupatoria*	*108, 164*

POAC	*Agropyron repens*	*174*
LAMI	*Ajuga chamaepitys*	*180*
LAMI	*Ajuga iva*	*387, 388*
APOC	*Alafia multiflora*	*233*
LILI	*Albuca*	*128*
EUPH	*Alchornea*	*461*
EUPH	*Alchornea cordifolia*	*461*
FABA	*Alhagi graecorum*	*180*
	Alliaceae (ALLI)	
CRUC	*Alliaria petiolata*	*179*
ALLI	*Allium cepa*	*177, 178, 180*
ALLI	*Allium porrum*	*178, 180*
ALLI	*Allium sativum*	*84, 180*
ALLI	*Allium scoradoprasum*	*180*
RUTA	*Almeidea guyanensis*	*404*
LILI	*Aloë barbadensis*	*161*
BETU	*Alnus glutinosa*	*169*
MALV	*Althaea officinalis*	*180*
	Amaranthaceae (AMAR)	*164, 186, 448*
AMAR	*Amaranthus blitoides*	*448*
AMAR	*Amaranthus caudatus*	*164, 165*
	Amaryllidaceae (AMAX)	*98, 169*
ASTE	*Ambrosia maritima*	*179*
APIA	*Ammi visnaga*	*55*
	Anacardiaceae (ANAC)	*168, 179, 345, 387*
ANAC	*Anacardium occidentale*	*270, 272*
PRIM	*Anagallis arvensis*	*181*
FABA	*Anagyris latifolia*	*161, 162*
BROM	*Ananas comosum*	*273*
APIA	*Anethum graveolens*	*178*
APIA	*Angelica acutiloba*	*203*
APIA	*Angelica sinensis*	*203*
ACAN	*Anisotes trisulcus*	*252, 253, 264*
	Annonaceae (ANNO)	*365*
ANNO	*Annona muricata*	*257, 365, 366, 367, 368*
ANNO	*Annona reticulata*	*257, 365, 366, 367, 368*
COMB	*Anogeissus leiocarpus*	*186*
APIA	*Antennaria dioica*	*108*
ASTE	*Anthemis nobilis*	*104, 111*
EUPH	*Antiaris*	*91*
EUPH	*Antiaris toxicaria*	*88*
	Apiaceae (=Umbelliferae) (APIA)	*108, 169, 177, 178, 179, 203, 449*
APIA	*Apium graveolens*	*177, 178, 179*
APIA	*Apium nodiflorum*	*179*
	Apocynaceae	*91, 92, 124, 280, 450*
	Aquifoliaceae (AQUI)	*455*
	Araceae (ARAC)	*128, 161, 169, 179*
	Araliaceae (ARAL)	*161, 169*
ASTE	*Arctium lapa*	*174, 179*
ERIC	*Arctostaphylos uva-ursi*	*201, 207*
	Arecaceae (Palmaceae) (AREC)	
CARY	*Arenaria tetraquetra*	*166*
PAPA	*Argemone mexicana*	*87, 88*
	Aristolochiaceae (ARIS)	*30*
ASTE	*Arnica montana*	*57*

ASTE	*Artemisia*	*30, 140*
ASTE	*Artemisia absinthium*	*172*
ASTE	*Artemisia annua*	*172*
ASTE	*Artemisia granatensis*	*166*
ASTE	*Artemisia herba-alba*	*449*
ASTE	*Artemisia mutellina*	*140*
ASTE	*Artemisia thuscula*	*164*
ASTE	*Artemisia vulgaris*	*174*
ARAC	*Arum italicum*	*169, 179*
POAC	*Arundo donax*	*158*
	Asclepiadaceae (ASCL)	*162, 179, 280*
ASCL	*Asclepias curassavica*	*191*
LILI	*Asparagus acutifolius*	*178, 180*
LILI	*Asparagus officinalis*	*177, 178*
LILI	*Asparagus racemosus*	*347, 348, 349, 350*
LILI	*Asparagus stipularis*	*180*
	Aspidiaceae (ASPI)	*184, 186, 450*
	Aspleniaceae (ASPL)	*179*
	Asteraceae (ASTE) (= Compositae)	*30, 129, 158, 161, 162, 164, 165, 168, 169, 177, 178, 179, 186, 188, 271, 326, 365, 374, 377, 409, 448, 449, 450*
ASTE	*Atractylis gummifera*	*448*
POAC	*Avena barbata*	*181*
POAC	*Avena canariensis*	*161, 163*
POAC	*Avena sativa*	*178, 181*
MELI	*Azadirachta indica*	*291, 293, 294, 297*
ASTE	*Baccharis articulata*	*357*
SCRO	*Bacopa monniera*	*319*
	Balanitaceae (BALA)	
BALA	*Balanites aegyptiaca*	*185, 186*
APOC	*Beaumontia*	*280*
	Berberidaceae (BERB)	
BERB	*Berberis*	*55*
GESN	*Besleria laxifora*	*192*
	Betulaceae (BETU)	*169*
	Bignoniacées (BIGN)	*120, 339*
	Boraginaceae (BORA)	*165, 169, 178, 399*
BORA	*Borago officinalis*	*104, 111, 169, 178*
AREC	*Borassus flabelliger*	*81*
BURS	*Boswellia serrata*	*270, 271, 273*
LILI	*Bowiea volubilis*	*129*
	Brassicaceae (BRAS)	*159, 169, 178*
BRAS	*Brassica nigra*	*180*
	Bromeliaceae (BROM)	
SOLA	*Brugmansia suaveolens*	*217*
BRUN	*Brunellia mexicana*	*192*
	Brunelliaceae (BRUN)	
CUCU	*Bryonia cretica*	*180*
CUCU	*Bryonia verrucosa*	*161, 162*
BORA	*Buglossoïdes purpureocoerulea*	*178*
BRAS	*Bunias erucago*	*178*
APIA	*Bupleurum*	*465*
	Burseraceae (BURS)	

	Cactaceae (CACT)	*162, 165*
	Caesalpinaceae (FABA-CAES)	
LAMI	*Calamintha nepeta*	*169*
AREC	*Calamus*	*205*
ASTE	*Calendula arvensis*	*158, 298, 299, 300, 303, 416*
ASTE	*Calendula officinalis*	*194, 298, 299, 303, 416*
ASTE	*Callilepis laureola*	*129*
ASCL	*Calotropis procera*	*281*
	Cannabinaceae (CANN)	*168*
	Capparidaceae (CAPP)	*178, 179*
CAPP	*Capparis spinosa*	*178, 179*
	Caprifoliaceae (CAPR)	*162, 168, 178, 179*
BRAS	*Capsella bursa-pastoris*	*174*
SOLA	*Capsicum anuum*	*164, 181, 270, 273*
SOLA	*Capsicum frutescens*	*181, 194*
BRAS	*Cardamine hirsuta*	*180*
SAPI	*Cardiospermum halicacabum*	*271*
CARI	*Carica papaya*	*80, 185, 186*
	Caricaceae (CARI)	
ASTE	*Carlina acantifolia*	*178*
ASTE	*Carlina acaulis*	*178, 252, 264*
ASTE	*Carlina canariensis*	*161*
ASTE	*Carlina pygmaea*	*179*
ASTE	*Carthamus tinctorius*	*179, 409, 410, 411, 412*
APIA	*Carum carvi*	*179*
	Caryophyllaceae (CARY)	*158, 168, 179*
CAES	*Cassia occidentalis*	*154, 271, 450*
	Celastraceae (CELA)	*159*
ULMA	*Celtis australis*	*168*
ASTE	*Centaurea corcubionensis*	*326, 327, 328, 329, 330*
ASTE	*Centaurea cyanus*	*174*
ASTE	*Centaurea granatensis*	*166*
ASTE	*Centaurea melitensis*	*164*
ASTE	*Centaurea solstitialis*	*168, 169*
ASTE	*Centaurea spp.*	*326*
GENT	*Centaurium erythraea*	*178*
APIA	*Centella asiatica*	*22*
BRAS	*Cheiranthus cheiri*	*178*
	Chenopodiaceae (CHEN)	*161, 162, 169, 179, 184, 186, 449, 450*
CHEN	*Chenopodium album*	*161, 179*
CHEN	*Chenopodium ambrosioides*	*184, 185, 186*
CHEN	*Chenopodium bonus-henricus*	*169*
CHEN	*Chenopodium ugandae*	*450*
CHEN	*Chenopodium vulgare*	*179*
MENI	*Chondrodendron*	*90*
MENI	*Chondrodendron tomentosum*	*280, 281*
ASTE	*Chrysanthellum indicum ssp. afroamericanum*	*377, 378*
ASTE	*Chrysanthemum parthemium*	*104*
ASTE	*Chrysanthemum*	*55, 104*
ASTE	*Cichorium intybus*	*178*
RANU	*Cimifuga*	*55*
ASTE	*Cirsium arvense*	*168, 215*
MENI	*Cissampelos*	*90*
MENI	*Cissampelos ovalifolia*	*89, 90*

	Cistaceae (CIST)	*179*
CIST	*Cistus incanus*	*271*
CIST	*Cistus ladanifer*	*179*
CIST	*Cistus salviifolius*	*179*
CUCU	*Citrullus colocynthis*	*161, 180, 448*
RUTA	*Citrus aurantium*	*178*
RUTA	*Clausena anisata*	*451*
RANU	*Clematis*	*281*
RANU	*Clematis vitalba*	*169, 181*
	Clusiaceae (= Guttiferae) (GUTT)	*450*
	Cneoraceae (CNEO)	*158, 159*
ASTE	*Cnicus benedictus*	*179*
	Cochlospermaceae	*252, 459*
COCH	*Cochlospermum tinctorium*	*252, 262, 264, 351, 352, 354, 355, 356, 459*
STER	*Cola acuminata*	*452*
LILI	*Colchicum lusitanicum*	*178*
LILI	*Colchicum stevenii*	*180*
LILI	*Colchicum troodi*	*180*
ARAC	*Colocasia*	*128*
ARAC	*Colocasia esculenta*	*161*
	Combretaceae (COMB)	*365*
BURS	*Commiphora mukul*	*270, 271*
	Compositae (Composées) = Asteraceae	
ASCL	*Condurango*	*423, 424*
APIA	*Conium maculatum*	*179*
RANU	*Consolida*	*178*
	Convolvulaceae	*161, 164, 365, 452*
CONV	*Convolvulus althaeoides*	*161*
CONV	*Convolvulus arvensis*	*161, 164*
ASTE	*Conyza bonariensis*	*179*
ASTE	*Conyza canadensis*	*174, 178*
FABA	*Copaïfera*	*270, 271*
BORA	*Cordia francisci*	*399, 400, 401, 402, 403*
BORA	*Cordia myxa*	*399, 400, 401, 402, 403*
BORA	*Cordia serratifolia*	*399, 400, 402, 403*
BORA	*Cordia verbenaceae*	*399, 400, 401*
APIA	*Coriandrum sativum*	*179*
FUMA	*Corydalis*	*55*
	Corylaceae (CORY)	
ZING	*Costus afer*	*452*
	Crassulaceae (CRAS)	*158, 159, 178*
ROSA	*Crataegus monogyna*	*107*
ASTE	*Crepis rueppellii*	*252, 253, 264*
BIGN	*Crescentia cujete*	*120*
IRID	*Crocosmia crocosmiiflora*	*413*
FABA-PAPI	*Crotalaria*	*129*
EUPH	*Croton trinitatus*	*192*
	Cruciferae (= Brassicaceae)	*179*
LAUR	*Cryptocarya alba*	*273*
CUCU	*Cucumis melo*	*171*
CUCU	*Cucumis sativus*	*178*
	Cucurbitaceae	*161, 178, 180, 186, 365, 448*
CUCU	*Cucurbita pepo*	*178*
LYTH	*Cuphea hyssopifolia*	*192*

	Cupressaceae (CUPR)	*169, 178*
CUPR	*Cupressus sempervirens*	*178*
	(Curares)	*20, 88, 89*
ZING	*Curcuma domestica*	*257, 365, 366, 367, 368*
ZING	*Curcuma longa*	*270, 271*
CUSC	*Cuscuta americana*	*120, 257, 365, 366, 367, 368*
CUSC	*Cuscuta approximata*	*161, 163, 164*
CUSC	*Cuscuta planiflora*	*164, 165*
	Cuscutaceae (CUSC)	
	Cycadaceae (CYCA)	
PRIM	*Cyclamen cyprium*	*181*
PRIM	*Cyclamen persicum*	*181*
ASTE	*Cynara scolymus*	*178, 179, 202*
POAC	*Cynodon dactylon*	*177, 178, 448*
	Cyperaceae (CYPE)	*188*
PERI	*Cyprinia gracilis*	*179*
THYM	*Daphne oleoides*	*181*
SOLA	*Datura metel*	*452, 453*
SOLA	*Datura stramonium*	*194*
APIA	*Daucus carota*	*174, 179*
CARY	*Dianthus caryophyllus*	*158*
SCRO	*Digitalis*	*88, 91*
SCRO	*Digitalis purpurea*	*91, 166, 167*
	Dioscoreaceae (DIOS)	*159, 169, 180*
BRAS	*Diplotaxis erucoides*	*178*
	Dipsacaceae (DIPS)	
ASTE	*Dittrichia viscosa*	*158*
MORA	*Dorstenia contrajerva*	*192*
BRAS	*Draba hispanica*	*167*
	Dracaenaceae (= Agavaceae) (AGAV)	*452*
AGAV	*Dracaena fragrans*	*452*
ASPI	*Dryopteris*	*184*
ASPI	*Dryopteris pallida*	*179*
ASPI	*Dryopteris pentheris*	*450*
CUCU	*Ecballium elaterium*	*180, 389, 392*
ASTE	*Echinacea*	*55*
ASTE	*Echinacea purpurea*	*273*
POAC	*Echinochloa crus-galli*	*178*
ASTE	*Echinops echinatus*	*271*
BORA	*Echium pustulatum*	*104*
BORA	*Echium vulgare*	*104, 178*
BORA	*Echium sp.*	*111*
POAC	*Elymus repens*	*174*
MYRS	*Embelia schimperi*	*450*
EUPH	*Emblica officinalis*	*182*
FABA-PAPI	*Eminia*	*195*
FABA-PAPI	*Eminia antennulifera*	*195*
FABA-PAPI	*Eminia bebenguellensis*	*195*
FABA-PAPI	*Eminia harmsiana*	*195*
FABA-PAPI	*Eminia holubii*	*195, 196*
ZAMI	*Encephalartos*	*129*
	Ephedraceae (EPHE)	*214*
	Equisetaceae (EQUI)	*177, 178, 180*

EQUI	*Equisetum*	*178*
EQUI	*Equisetum arvense*	*172, 174, 178*
EQUI	*Equisetum palustre*	*178*
EQUI	*Equisetum telmateja*	*172, 177, 178, 180*
	Ericaceae (ERIC)	
ASTE	*Erigeron canadensis*	*174*
BRAS	*Eruca sativa*	*180*
APIA	*Eryngium campestre*	*178*
BRAS	*Erysimum*	*56*
BRAS	*Erysimum repandum*	*180*
PAPA	*Eschscholzia californica*	*309, 310, 311, 312*
MYRT	*Eucalyptus*	*57, 437*
MYRT	*Eucalyptus globulus*	*178, 194, 341, 342, 343*
LILI	*Eucomis*	*128*
ASTE	*Eupatorium*	*192, 253, 263, 264, 265*
ASTE	*Eupatorium cannabinum*	*178, 203, 209, 251, 252, 253, 374, 376*
ASTE	*Eupatorium macrophyllum*	*191*
ASTE	*Eupatorium odoratum*	*257, 365, 366, 367, 368*
	Euphorbiaceae (EUPH)	*124, 129, 161, 162, 169, 180, 186, 270, 313, 461*
EUPH	*Euphorbia*	*88, 192*
EUPH	*Euphorbia canariensis*	*161, 162*
EUPH	*Euphorbia falcata*	*180*
EUPH	*Euphorbia helioscopia*	*169, 180*
EUPH	*Euphorbia hirta*	*39, 229, 313, 383, 384, 385, 386*
EUPH	*Euphorbia peplus*	*180*
EUPH	*Euphorbia pilulifera*	*313, 314, 315*
EUPH	*Euphorbia prostrata*	*270*
	Fabaceae FABA (CAES, MIMO et PAPI)	*129, 158, 161, 162, 165, 169, 178, 180, 186, 195, 271, 365, 377, 450*
	Fagaceae (FAGA)	
APIA	*Ferula communis*	*179, 449*
APIA	*Ferulago syriaca*	*179*
MORA	*Ficus*	*80, 81*
MORA	*Ficus septica*	*80*
ROSA	*Filipendula ulmaria*	*270*
APIA	*Foeniculum dulce*	*201, 206*
APIA	*Foeniculum vulgare*	*171, 178*
URTI	*Forsskaolea angustifolia*	*158*
ROSA	*Fragaria vesca*	*165, 181*
CHEN	*Fredolia aretioïdes*	*449*
OLEA	*Fraxinus excelsior*	*168, 178*
OLEA	*Fraxinus ornus*	*168, 169*
	Fumariaceae (FUMA)	*87, 165*
FUMA	*Fumaria officinalis*	*165, 171, 173, 174*
RUTA	*Galipea trifoliata*	*404*
RUBI	*Galium aparine*	*174, 178, 181*
GUTT	*Garcinia*	*88*
GUTT	*Garcinia kola*	*452*
BURS	*Garuga floribunda*	*84*
ERIC	*Gaultheria procumbens*	*270*
FABA	*Genista anglica*	*172*

GENT	*Gentiana lutea*	*171*
	Gentianaceae (GENT)	*165, 178*
	Geraniaceae (GERA)	*460*
	Gesneriaceae (GESN)	
GINK	*Ginkgo biloba*	*22, 378*
	Ginkgoaceae (GINK)	
PAPA	*Glaucium flavum*	*180, 322, 323, 324, 325*
LILI	*Gloriosa superba*	*129*
FABA	*Glycyrrhiza glabra*	*180*
THYM	*Gnidia*	*128*
RHAM	*Gouania longispicata*	*451*
	Grossulariaceae (GROS)	*271, 406*
ASTE	*Grindelia*	*56*
ASTE	*Guizotia scabra*	*450*
	Guttiferae (GUTT)	*180, 452*
ORCH	*Gymnadenia conopsea*	*169*
APOC	*Haemadictyon (= Prestonia)*	*91*
	Haemodoraceae (HAEM)	
	Hamamelidaceae (HAMA)	
HAMA	*Hamamelis virginiana*	*202*
RUTA	*Haplophyllum buxbaumii*	*181*
PEDA	*Harpagophytum*	*55*
GUTT	*Harungana madagascariensis*	*450*
ASTE	*Hedera helix*	*161, 162, 169, 298, 299, 300, 301, 303, 416, 417*
ASTE	*Helichrysum conglobatum*	*179*
ASTE	*Helichrysum gymnocephalum*	*185, 186*
BORA	*Heliotropium ramosissimum*	*165*
	Hemionitidaceae (HEMI)	
APIA	*Heracleum sphondylium*	*169, 174*
SCRO	*Herpestis monniera (= Bacopa monniera)*	*319*
MELA	*Heterocentron hondurense*	*192*
ASTE	*Heterotheca inuloides*	*273, 278, 393, 394*
POAC	*Hordeum vulgare*	*178, 181*
ASCL	*Hoya*	*84*
CANN	*Humulus lupulus*	*169*
	Hyacinthaceae (= Liliaceae)	*128*
ACAN	*Hygrophila erecta*	*307, 308*
	Hypericaceae (HYPE)	
HYPE	*Hypericum*	*171*
HYPE	*Hypericum perforatum*	*171, 180*
HYPE	*Hypericum trinquetrifolium*	*180*
ACAN	*Hypoëstes triflora*	*251*
LAMI	*Hyptis suaveolens*	*30, 80*
	Imperatoria ostruthium	*108*
FABA-PAPI	*Indigofera atriceps*	*45*
ASTE	*Inula conyzae*	*179*
ASTE	*Inula viscosa*	*171, 179*
SANT	*Iodina rhombifolia*	*273*
CONV	*Ipomoea caprae*	*452*
	Iridaceae (IRID)	*180*
IRID	*Iris albicans*	*180*
BRAS	*Isatis tinctoria*	*169*
GENT	*Ixanthus viscosus*	*165*

EUPH	*Jatropha curcas*	*129*
	Juglandaceae (JUGL)	*108*
JUGL	*Juglans regia*	*108, 112*
CUPR	*Juniperus communis*	*178*
CUPR	*Juniperus oxycedrus*	*178*
CUPR	*Juniperus sabina*	*169*
ACAN	*Justicia pectoralis*	*257, 365, 366, 367, 368*
SCRO	*Kickxia elatine*	*168*
BIGN	*Kigelia africana*	*339, 340*
BIGN	*Kigelia pinnata*	*339, 340*
	Labiées = Lamiaceae	
FABA	*Laburnum anagyroides*	*169*
	Lamiaceae (LAMI)	*30, 80, 159, 165, 168, 169, 178, 179, 180, 387, 448, 449, 451*
ANAC	*Lannea microcarpa*	*379, 381, 382*
VERB	*Lantana camara*	*181*
FABA	*Lathyrus sativus*	*162*
ASTE	*Launaea arbrescens*	*162, 165*
	Lauraceae (LAUR)	*158, 178, 180*
LAUR	*Laurus azorica*	*158*
LAUR	*Laurus nobilis*	*178, 180*
LAMI	*Lavandula angustifolia*	*180*
LAMI	*Lavandula stoechas*	*180*
MALV	*Lavatera cretica*	*180*
LEEA	*Leea*	*84*
LILI	*Ledebouria*	*128, 129*
ERIC	*Ledum palustre*	*272*
	Leguminosae (= Fabaceae)	
LILI	*Leopoldia comosa*	*168*
BRAS	*Lepidium sativum*	*180*
APIA	*Levisticum officinale*	*108*
OLEA	*Ligustrum vulgare*	*180*
	Liliaceae (LILI)	*129, 161, 162, 168, 178, 179, 180, 281, 448*
	Liliiflorae (=Liliaceae)	*128*
LILI	*Lilium candidum*	*180*
	Linaceae (LINA)	*177, 180*
SCRO	*Linaria elatine*	*168*
SCRO	*Linaria vulgaris*	*169, 178*
LINA	*Linum scheideanum*	*192*
LINA	*Linum usitatissimum*	*180*
	Lobularia intermedia	*159*
	Loganiaceae (LOGA)	*89, 90*
POAC	*Lolium perenne*	*181*
POAC	*Lolium temulentum*	*181*
CAPR	*Lonicera etrusca*	*179*
	Loranthaceae (LORA)	
SOLA	*Lycopersicum esculentum*	*178*
PRIM	*Lysimachia rhumeriana*	*451*
	Lythraceae (LYTH)	
MYRS	*Maesa lanceolata*	*450*
MAGN	*Magnolia salicifolia*	*270, 271*

	Magnoliaceae (MAGN)	
MALV	*Malope malacoides*	*171*
APOC	*Malouetia*	*92*
APOC	*Malouetia nitida*	*92*
	Malvaceae (MALV)	*159, 162, 168, 178, 180*
MALV	*Malva neglecta*	*173, 180*
MALV	*Malva parviflora*	*162*
MALV	*Malva sylvestris*	*173, 178, 180*
MALV	*Malva sp.*	*168*
SOLA	*Mandragora officinarum*	*181*
MORA	*Maquira sp.*	*280*
LAMI	*Marrubium vulgare*	*108, 112, 165, 180*
ASCL	*Marsdenia condurango*	*423*
ASTE	*Matricaria chamomilla*	*104, 174*
ASTE	*Matricaria recutita*	*179*
ASTE	*Matricaria sp.*	*111*
CELA	*Maytenus canariensis*	*159*
	Meliaceae (MELI)	*180*
MELI	*Melia azedarach*	*80, 180*
FABA	*Melilotus albus*	*180*
LAMI	*Melissa officinalis*	*180, 203, 209, 316, 317, 318*
	Menispermaceae (MENI)	*89, 90*
LAMI	*Mentha longifolia*	*180*
LAMI	*Mentha saccharinensis*	*194*
EUPH	*Mercurialis annua*	*162, 180*
RUTA	*Micromelum minutum*	*78*
ASTE	*Mikania cordata*	*271*
	Mimosaceae (FABA-MIMO)	*120, 164*
NYCT	*Mirabilis jalapa*	*162*
CUCU	*Momordica charantia*	*257, 365, 366, 367, 368*
CRAS	*Monanthus laxiflora*	*159*
	Monimiaceae (MONI)	*395, 451*
	Moraceae (MORA)	*281*
RUBI	*Morinda lucida*	*452*
LILI	*Muscari comosum*	*168, 271*
	Myristicaceae (MYRI)	*448*
MYRI	*Myristica fragrans*	*84, 448*
	Myrsinaceae (MYRS)	*450*
	Myrtaceae (MYRT)	*169, 178, 180, 341, 464*
MYRT	*Myrtus communis*	*169, 180, 464*
AMAX	*Narcissus poeticus*	*169*
CRUC	*Nasturtium officinalis*	*171, 180*
MORA	*Naucleopsis*	*280*
CNEO	*Neochamaelea pulverulenta*	*158, 159*
FABA	*Neorautanenia mitis*	*194*
	Nyctaginaceae (NYCT)	*162*
LAMI	*Ocimum*	*80*
	Oleaceae (OLEA)	*168, 169, 178, 180*
OLEA	*Olea europaea*	*178, 180, 431*
FABA-PAPI	*Ononis spinosa*	*178, 180*
PAPA	*(Opium) (Papaver somniferum)*	*20*
CACT	*Opuntia ficus-barbarica*	*162, 165*
	Orchidaceae (ORCH)	*169, 180*

LAMI	*Origanum compactum*	*440, 441, 442, 445*
LAMI	*Origanum dubium*	*180*
LAMI	*Origanum elongatum*	*440, 442, 444*
LAMI	*Origanum grosii*	*440, 441, 442, 443*
LAMI	*Origanum majorana*	*179, 180*
LAMI	*Origanum syriacum*	*180*
LAMI	*Origanum vulgare*	*180*
	Orobanchaceae (OROB)	*215*
OROB	*Orobanche rapum*	*215, 221*
	Paeoniaceae (PAEO)	
	Papilionaceae (FABA-PAPI)	
URTI	*Parietaria diffusa*	*178*
URTI	*Parietaria lusitanica*	*178*
URTI	*Parietaria officinalis*	*177, 178*
PERI	*Parquetia nigrescens*	*280*
	Papaveraceae (PAPA)	*87, 169, 180, 309*
PAPA	*Papaver*	*87, 104*
PAPA	*Papaver rhoeas*	*104, 111, 169, 174*
PAPA	*Papaver somniferum (opium)*	*20*
PAPA	*Papaver spinosum*	*87*
PASS	*Passiflora incarnata*	*201, 207*
	Passifloraceae (PASS)	*129*
CHEN	*Patellifolia patelleris*	*162, 163*
RUBI	*Pausinystalia yohimbe* (cf Yohimbe)	*21, 55*
	Pedaliaceae (PEDA)	
ZYGO	*Peganum harmala*	*181*
GERA	*Pelargonium*	*460*
GERA	*Pelargonium capitatum*	*460*
GERA	*Pelargonium citriodora*	*460*
GERA	*Pelargonium denticulatum*	*460*
GERA	*Pelargonium radens*	*460*
GERA	*Pelargonium tomentosum*	*460*
	Periplocacées (PERI)	*280*
PERI	*Periploca laevigata*	*162*
LAUR	*Persea americana*	*120*
ASTE	*Petasites hybridus*	*178*
APIA	*Petroselinum crispum*	*178, 179*
APIA	*Peucedanum ostruthium*	*108*
MONI	*Peumus boldus*	*252, 253, 264, 265, 395, 396, 398*
AMAR	*Pfaffia panicula*	*301*
	Phanerogames	*23*
FABA-PAPI	*Phaseolus vulgaris*	*172*
ARAC	*Philodendron hederaceum*	*192*
POAC	*Phragmites australis*	*181*
EUPH	*Phyllanthus hyssopifolioides*	*192*
EUPH	*Phyllanthus reticulatus*	*81*
SOLA	*Physalis alkekengi*	*181*
	Phytolaccaceae (PHYT)	*180, 450*
PHYT	*Phytolacca dodecandra*	*450*
PHYT	*Phytolacca pruinosa*	*180*
PINA	*Picea abies*	*178*
SCRO	*Picrorrhiza kurroa*	*291, 295*
URTI	*Pilea pubescens*	*192*
	Pinaceae (PINA)	*178*

	Piperaceae (PIPE)	*453*
PIPE	*Piper capense*	*453*
PIPE	*Piper guineense*	*453*
PIPE	*Piper longum*	*182*
PIPE	*Piper nigrum*	*182*
FABA	*Piscidia*	*56*
PIST	*Pistacia lentiscus*	*179*
PIST	*Pistacia terebinthus*	*168*
	Pistaciaceae (PIST)	
FABA-PAPI	*Pisum sativum*	*171*
HEMI	*Pityrogramma calomelanos*	*192*
	Plantaginaceae (PLAN)	*178, 180*
PLAN	*Plantago lanceolata*	*178, 180, 194*
PLAN	*Plantago major*	*173, 174, 180*
PLAN	*Plantago media*	*167, 178*
ORCH	*Platanthera chlorantha*	*180*
	Platanaceae (PLAT)	*180*
PLAT	*Platanus orientalis*	*180*
LAMI	*Plectranthus barbatus*	*185, 186, 450*
RUBI	*Plocama pendula*	*162*
ASTE	*Pluchea indica*	*271*
	Plumbaginaceae (PLUM)	*168*
PLUM	*Plumbago europaea*	*168*
PLUM	*Plumbago zeylanica*	*182*
	Poaceae (Graminaceae) (POAC)	*158, 161, 162, 177, 178, 181, 186, 448*
POAC	*Poa*	*371*
POLA	*Polygala*	*57*
	Polygalaceae (POLA)	
	Polygonaceae (POLO)	*162, 178, 181*
POLO	*Polygonum aviculare*	*174, 178*
	Polypodiaceae (POLY)	*181*
POLY	*Polypodium cambricum*	*181*
SALI	*Populus nigra*	*181*
	Portulacaceae (PORT)	*181*
PORT	*Portulaca oleraceae*	*181*
APOC	*Prestonia*	*91*
APOC	*Prestonia amazonica*	*91, 92*
PRIM	*Primula*	*272*
	Primulaceae (PRIM)	*181, 451*
FABA	*Prosopis juliflora*	*120*
ROSA	*Prunus avium*	*178*
ROSA	*Prunus cerasus*	*200*
ROSA	*Prunus domestica*	*181*
ROSA	*Prunus spinosa*	*178*
MYRT	*Psidium guajava*	*81, 120, 180*
FABA	*Psoralea bituminosa*	*158*
GUTT	*Psorospermum febrifugum*	*450*
DIPS	*Pterocephalus spathulatus*	*167*
	Ptéridophytes (PTER)	
	Punicaceae (PUNI)	*169, 178, 184, 186, 448*
PUNI	*Punica granatum*	*169, 178, 184, 448*
LAMI	*Pycnostachys eminii*	*450*
ROSA	*Pygeum africanum*	*22*
ROSA	*Pyrus malus*	*181*

FAGA	*Quercus*	*461*
FAGA	*Quercus coccifera*	*180*
SANT	*Quinchamalium chilense*	*273, 278, 393, 394*
	Ranunculaceae (RANU)	*108, 169, 178, 181*
RANU	*Ranunculus aconitifolius*	*108*
RANU	*Ranunculus multifidus*	*130*
RANU	*Ranunculus sp.*	*130*
BRAS	*Raphanus raphanistrum*	*169, 180*
BRAS	*Raphanus sativus*	*180*
APOC	*Rauwolfia*	*51, 55, 216*
ASTE	*Reichardia picroides*	*169*
	Resedaceae (RESE)	*159, 181*
RESE	*Reseda luteola*	*159, 181*
	Rhamnaceae (RHAM)	*162, 181, 451*
RHAM	*Rhamnus crenulata*	*162*
ANAC	*Rhus oxyacantha*	*387, 388, 446, 447*
FABA-API	*Rhynchosia insignis*	*195*
GROS	*Ribes nigrum*	*271, 406*
EUPH	*Ricinus communis*	*129, 180*
ROSA	*Rosa canina*	*168, 169*
	Rosaceae (ROSA)	*164, 165, 169, 177, 178, 181*
LAMI	*Rosmarinus officinalis*	*180, 202, 208, 252, 253, 258, 264, 265, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 449*
	Rubiaceae (RUBI)	*162, 169, 178, 452*
RUBI	*Rubia laurae*	*181*
RUBI	*Rubia peregrina*	*169, 178*
RUBI	*Rubia tenuifolia*	*181*
RUBI	*Rubia tinctorum*	*181*
ROSA	*Rubus sp.*	*108*
ROSA	*Rubus fruticosus*	*108*
ROSA	*Rubus ulmifolius*	*178*
POLO	*Rumex cristatus*	*181*
POLO	*Rumex obtusifolius*	*162*
LILI	*Ruscus aculeatus*	*178*
SCRO	*Russelia sarmentosa*	*192*
	Rutaceae (RUTA)	*79, 178, 181, 404, 448, 451, 452*
RUTA	*Ruta chalepensis*	*181*
RUTA	*Ruta graveolens*	*298*
RUTA	*Ruta montana*	*448*
POAC	*Saccharum*	*129, 194*
	Salicaceae (SALI)	*158, 169, 181*
SALI	*Salix alba*	*169, 181*
SALI	*Salix canariensis*	*158*
LAMI	*Salvia fruticosa*	*180*
LAMI	*Salvia lavandulaefolia*	*171*
LAMI	*Salvia sclarea*	*171, 178*
LAMI	*Salvia willeana*	*179*
CAPR	*Sambucus ebulus*	*179*
CAPR	*Sambucus nigra*	*108, 168, 171, 178, 201, 203, 206*

CAPR	*Sambucus palmensis*	*162*
	Santalaceae (SANT)	
	Sapindaceae (SAPI)	
CARY	*Saponaria officinalis*	*171*
LAMI	*Satureja nepeta*	*169*
ANAC	*Schinus terebenthifolius*	*272*
ASTE	*Schizogyne glaberrima*	*271*
ASTE	*Schizogyne sericea*	*271*
LILI	*Scilla*	*128*
ANAC	*Sclerocarya birrea*	*345, 346*
SOLA	*Scopolia*	*55*
	Scrophulariaceae (SCRO)	*162, 168, 169, 178, 181, 319, 451*
SCRO	*Scrophularia canica*	*168*
SCRO	*Scrophularia smithii*	*162*
POLA	*Securidaca longepedunculata*	*185, 186*
CRAS	*Sedum rubens*	*159*
	Selaginellaceae (SELA)	*162*
SELA	*Selaginella cuspidata*	*192*
SELA	*Selaginella denticulata*	*162*
CRAS	*Sempervivum arachnoideum*	*178*
ASTE	*Senecio*	*124, 129*
ASTE	*Senecio coronatus*	*130*
ASTE	*Senecio leucanthemifolius*	*179*
ASTE	*Senecio pyrenaicus*	*167*
ASTE	*Senecio serratuloides*	*129*
ASTE	*Senecio vulgaris*	*174*
FABA-CAES	*Senna occidentalis*	*154, 185, 186*
MALV	*Sida rhombifolia*	*159*
LAMI	*Sideritis canariensis*	*159*
LAMI	*Sideritis funkiana*	*167*
LAMI	*Sideritis glacialis*	*167*
LAMI	*Sideritis granatensis*	*167*
CARY	*Silene italica*	*168*
ASTE	*Silybum marianum*	*165, 251, 252, 264, 265*
BRAS	*Sinapis alba*	*180*
BRAS	*Sinapis arvensis*	*180*
SIPA	*Siparuna andina*	*191*
	Siparunaceae (SIPA)	
BRAS	*Sisymbrium officinale*	*174*
	Smilacaceae (SMIL)	
SMIL	*Smilax aspera*	*180*
SMIL	*Smilax canariensis*	*162, 163*
	Solanaceae (SOLA)	*21, 129, 159, 162, 164, 178, 181, 186, 452*
SOLA	*Solanum capsicastrum*	*251*
SOLA	*Solanum diflorum*	*191*
SOLA	*Solanum nigrum*	*159, 181*
SOLA	*Solanum schlechtendalium*	*192*
SOLA	*Solanum torvum*	*191*
SOLA	*Solanum villosum*	*181*
ASTE	*Solidago virgo-aurea*	*178*
ASTE	*Sonchus oleraceus*	*178, 179*
ASTE	*Sonchus tenerrimus*	*179*
FABA	*Spartium junceum*	*178*
ASTE	*Spilanthes oleracea*	*270, 272*

LAMI	*Stachys cretica*	*180*
CARY	*Stellaria media*	*179*
	Sterculiaceae (STER)	*452*
APOC	*Strophanthus*	*21, 91, 280*
APOC	*Strophanthus gratus*	*281*
LOGA	*Strychnos*	*88, 90, 279, 280, 281*
LOGA	*Strychnos ignatii*	*88*
LOGA	*Strychnos usambarensis*	*279, 281, 284*
LOGA	*Strychnos toxifera*	*89, 91*
LOGA	*Strychnos vanprukii*	*88*
ARAC	*Stylochiton*	*128*
FABA-CAES	*Swartzia madagascariensis*	*280*
MYRT	*Syzygium aromaticum*	*84, 270, 272*
APOC	*Tabernaemontana*	*92, 451*
	Tamaricaceae (TAMA)	*165, 168*
FABA-CAES	*Tamarindus indica*	*162, 165, 257, 365, 366, 367, 369, 377*
TAMA	*Tamarix africana*	*168*
TAMA	*Tamarix canariensis*	*165*
DIOS	*Tamus communis*	*169, 180*
DIOS	*Tamus edulis*	*159*
ASTE	*Tanacetum parthenium*	*104, 111, 178, 179*
ASTE	*Taraxacum aphrogenes*	*179*
ASTE	*Taraxacum dens-leonis*	*200*
ASTE	*Taraxacum hellenicum*	*179*
ASTE	*Taraxacum holmboei*	*179*
ASTE	*Taraxacum officinale*	*169, 173, 174, 178*
ASTE	*Taraxacum sp.*	*112*
	Taxaceae (TAXA)	
TAXA	*Taxus*	*281*
TAXA	*Taxus baccata*	*281*
FABA	*Teline microphylla*	*165*
COMB	*Terminalia bellerica*	*182*
COMB	*Terminalia catappa*	*257, 365, 366, 369*
COMB	*Terminalia chebula*	*182*
LAMI	*Tetradenia riparia*	*450*
LAMI	*Teucrium chamaedrys*	*105, 112, 168*
LAMI	*Teucrium kotschyanum*	*180*
LAMI	*Teucrium micropodioides*	*179, 180*
LAMI	*Teucrium polium*	*387, 388*
THYM	*Thymelaea citroides*	*448*
THYM	*Thymelaea tartonraira*	*167*
	Thymeleaceae (THYM)	*128, 181*
LAMI	*Thymus baeticus*	*167*
LAMI	*Thymus capitatus*	*180*
LAMI	*Thymus granatensis*	*167*
LAMI	*Thymus integer*	*179, 180*
LAMI	*Thymus longiflorus*	*167*
LAMI	*Thymus nitens*	*104, 111*
LAMI	*Thymus orospedanus*	*167*
LAMI	*Thymus serpylloides*	*167*
LAMI	*Thymus serpyllum*	*104, 111*
LAMI	*Thymus vulgaris*	*108, 112, 272*
LAMI	*Thymus sp.*	*104, 111*
TILI	*Tilia parviflora*	*103*

TILI	*Tilia platyphylla*	*103*
TILI	*Tilia tomentosa*	*181*
TILI	*Tilia sp.*	*111*
	Tiliaceae (TILI)	*181*
APIA	*Tordylium apulum*	*169*
ANAC	*Toxicodendron radicans*	*270, 272*
PAPI	*Trigonella foenum-graecum*	*180*
PAPI	*Trigonella stellata*	*162*
	Tropaeolaceae (TROP)	*55*
ASTE	*Tussilago farfara*	*179*
	Ulmaceae (ULMA)	*168*
	Umbelliferae = Apiaceae	
CRAS	*Umbilicus horizontalis*	*159*
RUBI	*Uncaria tomentosa*	*413, 414, 415*
LILI	*Urginea*	*128, 280*
LILI	*Urginea maritima*	*180, 448*
	Urticaceae (URTI)	*158, 169, 177, 178, 181, 341*
URTI	*Urtica dioica*	*169, 174, 177, 178, 181, 341, 342, 343, 344*
URTI	*Urtica membranacea*	*181*
URTI	*Urtica pilulifera*	*181*
URTI	*Urtica urens*	*181*
	Valerianaceae (VALE)	*56*
LILI	*Veratrum album*	*280*
SCRO	*Verbascum*	*168*
SCRO	*Verbascum blattaria*	*181*
SCRO	*Verbascum sinuatum*	*181*
	Verbenaceae (VERB)	*181*
VERB	*Verbena officinalis*	*181*
ASTE	*Verbesina gigantea*	*192*
ASTE	*Verbesina oncofera*	*191*
ASTE	*Vernonia amygdalina*	*450*
ASTE	*Vernonia colorata*	*229, 237, 241*
SCRO	*Veronica abyssinica*	*451*
SCRO	*Veronica beccabunga*	*178*
POAC	*Vetiveria zizanioides*	*80*
CAPR	*Viburnum rigidum*	*162*
CAPR	*Viburnum prunifolium*	*202*
FABA-PAPI	*Vicia faba*	*171, 178*
FABA-PAPI	*Vicia sativa*	*180*
FABA-PAPI	*Vigna nuda*	*195*
	Violaceae (VIOL)	*178, 181*
VIOL	*Viola arvensis*	*174*
VIOL	*Viola reichenbachiana*	*178*
VIOL	*Viola sieheana*	*181*
VIOL	*Viola tricolor*	*112*
LORA	*Viscum album*	*420*
LORA	*Viscum anceps*	*130*
THEA	*Visnea mocanera*	*337, 338*
VITI	(Vitaceae) =Vitidaceae (VITA)	*181*
VITA	*Vitis trifolia*	*84*
VITA	*Vitis vinifera*	*171, 181*

ASTE	*Wedelia calendulacea*	*251*
SOLA	*Withania aristata*	*162*
SOLA	*Withania coagulans*	*360*
SOLA	*Withania frutescens*	*360, 361, 362, 363, 364*
SOLA	*Withania somnifera*	*129, 181, 360*
LYTH	*Woodfordia*	*463*
LYTH	*Woodfordia fruticosa*	*294, 462, 463*
ASTE	*Xanthium spinosum*	*165, 179, 273*
HAEM	*Xiphidium coeruleum*	*192*
ANNO	*Xylopia aethiopica*	*185, 186*
MONI	*Xymalos monospora*	*450*
	Zamiaceae (ZAMI)	
ARAC	*Zantedeschia*	*128*
RUTA	*Zanthoxylum viride*	*452*
POAC	*Zea mays*	*162, 177, 178*
	Zingiberaceae (ZING)	*272, 365, 452, 453*
ZING	*Zingiber officinale*	*84, 182*
RHAM	*Ziziphus spina-christi*	*181*
	Zygophyllaceae (ZYGO)	*181*
ZYGO	*Zygophyllum album*	*181*

INDEX DES NOMS D'ANIMAUX

Araignée	*280*
Arthropodes	*280*
Dendrobates	*93*
Dendrobates leucomelas	*93*
Diamphidia	*280*
Elapides	*281*
Fugu	*280*
Grenouille	*281*
Insecte	*281*
Phyllobates	*93*
Phyllobates aurotaenia	*280*
Poisson	*280*
Scorpion	*280*
Serpent	*280*

INDEX DES NOMS VERNACULAIRES

Angl. : Anglais
Esp. : Espagnol
Fr. : Français
Précision géographique donnée si nécessaire.

Abrepunos	*Esp. (Iles Canaries*	*164*
Acacia mejorera	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Ache des marais	*Fr.*	*55*
Acibar	*Esp. (Iles Canaries)*	*161*
Aconit	*Fr.*	*21, 55, 280*

Agrimonia	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Aigremoine		*108, 114*
Ail	*Fr.*	*23, 55, 84, 121*
Airelle	*Fr.*	*55*
Akun	*(Maroc)*	*449*
Alabaza	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Algae	*Angl.*	*426*
Algues	*Fr.*	*23, 236, 331*
Aloès	*Fr.*	*55*
Altabaca	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Alpodadera	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Amandier	*Fr.*	*114*
Aneth	*Fr.*	*55*
Angélique	*Fr.*	*55*
Anslà	*(Maroc)*	*448*
Antoune	*Fr. (Cévennes)*	*108, 114*
Apican	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Arc'njem	*(Maroc)*	*448*
Armoise(s)	*Fr.*	*22, 30, 140, 141*
Arnica	*Fr.*	*55, 57*
Artichaut	*Fr.*	*23, 202*
Aspérule odorante	*Fr.*	*55*
Ataaré	*Yoruba (Brésil)*	*453*
Aubépine	*Fr.*	*58, 107, 114, 455*
Aulaga	*Esp. (Iles Canaries)*	*162, 165*
Avena salvaje	*Esp. (Iles Canaries*	*160, 163*
Avocat	*Fr.*	*120*
Avoine	*Fr.*	*55, 455*
Ayahuasca	*(Amazonie)*	*91*
Azir	*(Maroc)*	*449*
Balo	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
(Banian rouge)	*(Balinais)*	*81*
Basilic	*Fr.*	*55*
Belladone	*Fr.*	*51, 55, 213*
Betel	*Fr.*	*298*
Betterave rouge	*Fr.*	*121*
Black currant	*Angl.*	*406*
Blé	*Fr.*	*455*
Boldo	*Fr.*	*20, 252*
Bouleau	*Fr.*	*205*
Bourrache	*Fr.*	*111, 113*
Bourratch	*Fr. (Cévennes)*	*103, 104, 107, 108, 114*
Bourse à pasteur	*Fr.*	*58*
Brahmi	*Hindi (Inde)*	*319*
Brown Algae	*Angl.*	*331*
Bryone	*Fr.*	*55*
Bucchu	*Fr.*	*205*
Busserole	*Fr.*	*201, 205, 207*
Buu	*Balinais*	*84*
Caapi-pinina	*(Amazonie)*	*91, 92*
Cacao	*Fr.*	*205*
Cachurera	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Café	*Fr.*	*55*
Cagalerona	*Esp. (Iles Canaries)*	*162, 163*
Camella	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*

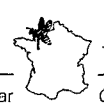
Camomille	*Fr.*	*103, 104, 105, 106, 108, 109, 111, 113*
Camomille romaine	*Fr.*	*56*
Camote de sargotin	*Esp. (Mexique)*	*192*
Canaveral	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Capucine	*Fr.*	*55*
Cardillo	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Cardo de burro	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Cardo de Cristo	*Esp. (Iles Canaries)*	*160*
Cardon	*Esp. (Iles Canaries)*	*161, 162*
Carline	*Fr.*	*264, 456*
Carquejilla	*Esp. (Argentine)*	*357*
Carthame	*Fr.*	*409, 410, 411, 412*
Cenizo	*Esp. (Iles Canaries)*	*161*
Cerisier	*Fr.*	*200, 205*
Chajora	*Esp. (Iles Canaries)*	*158, 159*
Champignons	*Fr.*	*23*
Chanvre indien	*Fr.*	*21*
Chardon	*Fr.*	*215*
Chardon-marie	*Fr.*	*252*
Châtaignier	*Fr.*	*437*
Chêne	*Fr.*	*461*
Chélidoine	*Fr.*	*55*
Chicharo	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Chicorée	*Fr.*	*58, 173*
Chiendent	*Fr.*	*205*
Clavel	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Clou de girofle (giroflier)	*Fr.*	*84*
Coca	*Fr.*	*20, 21*
Cola	*Fr.*	*21, 453*
Colchique	*Fr.*	*21, 55*
Coloquintida	*Esp. (Iles Canaries)*	*161*
Common ivy	*Angl.*	*298, 416*
Condurango	*Fr.*	*423, 424*
Copahu	*Fr.*	*21*
Coprin chevelu	*Fr.*	*345*
Coquelicot	*Fr.*	*55, 104, 105, 106, 108, 111, 113, 114*
Cornical	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Correhuela	*Esp. (Iles Canaries)*	*161, 164*
Corsican Moss	*Angl. (trad. du Fr.)*	*229*
Cresson de fontaine	*Fr.*	*18*
Croton	*Fr.*	*271*
Cynoglosse	*Fr.*	*55*
Da Cing Ye	*Chinois*	*307*
Datura	*Fr.*	*55, 121*
Ddâd	*(Maroc)*	*448*
Digitale	*Fr.*	*51*
Don-Diego-de noche	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Egun	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Ephédra	*Fr.*	*214*
Ergot de seigle	*Fr.*	*21, 55, 211*
Espino negro	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Eupatoire	*Fr.*	*203, 209, 252*
Fasuh	*(Maroc)*	*449*
Fenouil	*Fr.*	*121, 201, 206*

Fîdgel	*(Maroc)*	*448*
Field marygold	*Angl.*	*298, 416*
Figuier	*Fr.*	*55*
Fistulera	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Follao	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Fougère	*Fr.*	*456*
Fraisier	*Fr.*	*205*
Frêne	*Fr.*	*205*
Fresa	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Fumeterre	*Fr.*	*57, 213, 216, 217*
Gaillet	*Fr.*	*205*
Galing galing	*Balinais*	*84*
Garden marygold	*Angl.*	*298, 416*
Garotilla	*Esp. (Iles Canaries)*	*161*
Gboro ayaba	*(Maroc)*	*452*
Gegirang	*Balinais*	*84*
Genêt	*Fr.*	*215*
Genepi	*Fr.*	*140*
Géranium Bourbon	*Fr.*	*460*
Gingembre	*Fr.*	*55, 84*
Girdana	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Giroflier	*Fr.*	*84*
Gomereta	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Goyavier	*Fr.*	*81, 120*
Grena de millo	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Guachamaca	*(Amazonie)*	*91*
Gualda	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Gui	*Fr.*	*55, 455*
Guimauve	*Fr.*	*56*
Guza	*(Maroc)*	*448*
Hadja	*(Maroc)*	*448*
Hamamelis	*Fr.*	*202, 229, 230, 437, 438, 439*
Hebra curativa	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Hebra de retama	*Esp. (Iles Canaries)*	*161, 163, 164*
Hellébore	*Fr.*	*280*
Héliotrope	*Fr.*	*18*
Herniaire	*Fr.*	*205*
Hiedra	*Esp. (Iles Canaries)*	*161, 162*
Hierba barrera	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Hierba camella	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Hierba fistulera	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Hoco de pavo	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Hotel tie gio belis	*Balinais*	*79*
Hotel tie gio guzu	*Balinais*	*79*
Houblon	*Fr.*	*56*
Houx	*Fr.*	*455*
Hysope	*Fr.*	*56*
If	*Fr.*	*281*
Incienso	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Ipéca(s)	*Fr.*	*20*
Ipo hakar	*(Malaysia)*	*88*
Irvindio	*Azande (N.E. Zaïre)*	*461*
Ivy	*Angl.*	*229*
Iyère	*Yoruba (Brésil)*	*453*
Jabonera	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*

Jaborandi	*Fr.*	*20*
Kaha zon	*Balinais*	*80*
Kalan	*Balinais*	*81*
Kemman	*Arabe (Algérie)*	*464*
Laitue	*Fr.*	*55, 56*
Lamier blanc	*Fr.*	*58*
Lampong	*(Malaysia)*	*88*
Laurier rose	*Fr.*	*55*
Leña buena	*Esp. (Iles Canaries)*	*158, 159*
Leña negra	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Letsebe	*Af. du Sud (Sotho, Tswana)*	*129*
Lierre grimpant	*Fr.*	*231, 236, 238, 241*
Lin	*Fr.*	*57,*
Lontar	*Balinais*	*81, 82*
Loro	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Lung lungan	*Balinais*	*84*
Maïs	*Fr.*	*121, 195, 455*
Malt (cf. orge)	*Fr.*	*195*
Malva	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Manioc	*Fr.*	*195*
Marrube	*Fr.*	*105, 106, 108, 112, 113*
Marrubio	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Masheri		*298*
Mastuerzo marino	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Maté	*Fr.*	*56*
Matricaire	*Fr.*	*56*
Mauve	*Fr.*	*107, 114*
Mélilot	*Fr.*	*57*
Mélisse	*Fr.*	*56, 57, 202*
Mélisse serpentine	*Fr.*	*18*
Menthe	*Fr.*	*194, 456*
Menthe aquatique	*Fr.*	*455*
Mimosa	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Mistletoe	*Angl.*	*420, 422*
Mocan	*Esp. (Iles Canaries)*	*337*
Moco de pavo	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Morangana	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Mousse de Corse	*Fr.*	*236*
Muguet	*Fr.*	*55*
Munkoyo	*(Shaba, Zaïre)*	*195, 196*
Myrtille	*Fr.*	*205*
Ñame	*Esp. (Iles Canaries)*	*161*
Noisetier	*Fr.*	*481*
Noix vomique	*Fr.*	*55*
Norsa	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Norza	*Esp. (Iles Canaries)*	*162, 163*
Noyer	*Fr.*	*55, 105, 106, 108, 112, 113*
Obi	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Œillet de poète	*Fr.*	*455*
Oignon	*Fr.*	*18*
Olive	*Angl.*	*431, 433*
Olivier	*Fr.*	*55, 56*
Opium (cf. Papaver somniferum)	*Fr.*	*20, 21, 211*
Oreja abad	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Orge (malt)	*Fr.*	*195*
Origan	*Fr.*	*440*

Oro de risco	*Esp. (Iles Canaries)*	*160, 162*
Orobal	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Orogbo	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Orthosiphon	*Fr.*	*481*
Ortie dioïque	*Fr.*	*56*
Ortiguilla mansa	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Oruwo	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Ouabaio	*Fr.*	*21*
Pampina	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Papayer	*Fr.*	*80*
Passiflore	*Fr.*	*56, 129, 201, 207*
Paternostra	*Esp.*	*360*
Pensée sauvage	*Fr.*	*58, 105, 106, 108, 112, 113*
Peralillo	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Pèrègun	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Petit chêne	*Fr.*	*105, 106, 108, 112, 113, 114*
Petit houx	*Fr.*	*205*
Petite pervenche	*Fr.*	*55*
Peyotl	*Tarahumara (Mexique)*	*21*
Phanérogames	*Fr.*	*23*
Pied de chat	*Fr.*	*108, 114*
Piloselle	*Fr.*	*205*
Pimiento	*Esp. (Iles Canaries)*	*164*
Pissenlit	*Fr.*	*56, 105, 106, 112, 113, 200, 205*
Pivoine	*Fr.*	*55*
Pitera	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Polygala	*Fr.*	*57*
Prêle	*Fr.*	*57, 205*
Psylocybe(s)	*Fr.*	*21*
Puntera	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Pur buleqen	*Balinais*	*81*
Quinghaosu	*Chinois*	*229, 236*
Quinquina(s)	*Fr.*	*20, 21, 22*
Rabia	*Esp. (Iles Canaries)*	*164, 165*
Raifort	*Fr.*	*55*
Ratonera	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Reina del monte	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Retama amarilla	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Rhubarbe	*Fr.*	*55*
Riz	*Fr.*	*84*
Romarin	*Fr.*	*202, 208, 252*
Ronce	*Fr.*	*108, 111*
Rose-mousse	*Fr.*	*455*
Ruman	*(Maroc)*	*448*
Sâkta	*(Maroc)*	*448*
Salsepareille	*Fr.*	*21*
Santal	*Fr.*	*55*
Satawari	*Sanskrit (Inde)*	*347*
Sauce	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Sauco	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Sauge	*Fr.*	*18, 57*
Scille	*Fr.*	*21, 55*
Scutellaire	*Fr.*	*56*
Seaweed	*Angl.*	*331*

Sedum	*Fr.*	*455*
Senbel	*(Maroc)*	*448*
Séné	*Fr.*	*53*
Serpolet	*Fr.*	*104, 106, 107, 108, 113, 114*
Sombrerillo	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Sorgho/Sorghum	*Fr./Angl.*	*195/195, 196*
Ssih	*(Maroc)*	*449*
Sugar cane	*Angl.*	*128*
Sumac	*Fr.*	*437*
Sureau	*Fr.*	*108, 114, 201, 203, 205, 206*
Svarnaksiri	*Sanscrit (Inde)*	*88*
Tabac	*Fr.*	*20, 21*
Tamarindo	*Esp. (Iles Canaries)*	*162, 165*
Tarajal	*Esp. (Iles Canaries)*	*165*
Té canario	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Tebete	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Tedera	*Esp. (Iles Canaries)*	*158*
Tètèrègun	*Yoruba (Brésil)*	*452*
Thym	*Fr.*	*105, 106, 108, 112, 113, 114*
Tilleul	*Fr.*	*103, 104, 107, 108, 111, 113, 114*
Tilleul argenté	*Fr.*	*103*
Tobacco	*Angl.*	*298*
Tomatillo	*Esp. (Iles Canaries)*	*159*
Trebol oloroso	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Treintanudos	*Esp. (Iles Canaries)*	*162*
Tunera	*Esp. (Iles Canaries)*	*162, 165*
Tussilage	*Fr.*	*55*
Urirungan	*Balinais*	*84*
Valériane	*Fr.*	*56*
Venenillo	*Esp. (Iles Canaries)*	*160, 162*
Verge d'or	*Fr.*	*205*
Vergerette	*Fr.*	*205*
Verveine	*Fr.*	*56*
Vétiver	*Fr.*	*80*
Vierge du porteur	*Fr.*	*18*
Violette	*Fr.*	*107, 114*
Viorne	*Fr.*	*202*
Yage	*(Amazonie)*	*91*
Yohimbe	*Fr.*	*21, 55*
Zaatar	*(Maroc)*	*448*
Zédoaire	*Fr.*	*55*



Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A.
14110 Condé-sur-Noireau (France)
N° d'Imprimeur : 1289 - Dépôt légal : juillet 1991

Imprimé en C.E.E.

ISSN : 0767-2896
ISBN : 2-7099-1038-1
Editions de l'ORSTOM
72, route d'Aulnay
F-93143 BONDY Cedex

Photographies de couverture

- *Huahine (Polynésie française) : faré poté é*
(Cliché Pierre Cabalion)
- *Femme du Yémen récoltant Ruta chalepensis*
(Cliché Jacques Fleurentin)