

QUELS PHYTOMEDICAMENTS

pour l'EUROPE?

Michel PARIS, professeur de Pharmacognosie à
la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry
(France)

Introduction.

A l'heure de l'Europe, l'harmonisation en matière de médicament est à l'ordre du jour. Il est donc intéressant de se pencher sur ce qu'il en est des médicaments à base de plantes.

La question de l'harmonisation européenne relative aux phytomédicaments est complexe et se pose différemment selon les pays. Par exemple, la France est la première nation à disposer de textes réglementaires sur ce sujet grâce à la publication de deux "Avis" aux Fabricants en 1986 et 1990; mais a été surtout mis l'accent sur la rigueur analytique; de son côté, l'Allemagne a pris une position de pointe sur le plan des indications thérapeutiques très larges et touchant même des pathologies lourdes.

Nous allons, au cours de ce bref exposé, examiner trois plantes représentatives des problèmes posés aujourd'hui par les phytomédicaments face à une harmonisation européenne.

LE TUSSILAGE

TRADITION. (CAZIN, 1876).

HIPPOCRATE, DIOSCORIDE, GALIEN, PLINE.

Toux scrofuleuses, maladies pulmonaires.

Usage traditionnel en Pharmacie parmi
les ESPECES PECTORALES: les fleurs de tussilage
ont toujours été placées en pharmacie parmi les espèces
pectorales avec celles de bouillon blanc, coquelicot, guimauve,
mauve, pied de chat et violette.

PHARMACOPÉES.

Capitule floral officinal en France,
Feuilles utilisées dans d'autres pays (Allemagne),
Commission E: fleurs, herbe, racine, feuilles.

Falsification principale: feuilles
du genre PETASITES.

COMPOSITION CHIMIQUE.

Substances banales: parmi les substances dites banales, les mucilages ont été considérés longtemps comme principes actifs; plus récemment, on s'est intéressé à l'existence de petites quantités d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, senkirkine et tussilagine; leur teneur varie selon l'organe et l'origine. Parmi les découvertes récentes, à signaler aussi la tussilagone (sesquiterpène bicyclique) à effets cardiorespiratoires.

EMPLOIS.

Toux, affections respiratoires.
Désuet et dangereux pour certains.

Le capitule floral doit être considéré comme pauvre en alcaloïdes hépatotoxiques (une tasse d'infusion correspond au 1/10000^e de la dose carcinogène chez le rat); la drogue reste traditionnellement utilisée pour le traitement de la toux et diverses affections respiratoires.

La feuille serait un peu plus riche en alcaloïdes et peut être confondue avec celles des Petasites:

Il faut donc peut-être garder alors uniquement le capitule et éliminer la feuille.

HARMONISATION EUROPEENNE

Partie utilisée: feuille ou fleur (ou les deux?)

Cerner les indications et préciser les formes d'administration

afin d'avoir le meilleur ratio bénéfice/risque.

AIL.

Le bulbe d'ail est composé de plusieurs petits cailleux appelés gousses, couverts de tuniques minces portées par une sorte de plateau charnu.

TRADITION.

Aliment: Athéniens, Romains...

De tout temps: stimulant digestif, antiseptique, fébrifuge, anthelminthique (HIPPOCRATE, GALIEN, DIOSCORIDE), diurétique.

Employé dans les épidémies de peste et choléra. à l'extérieur: rubéfiant, antiulcéreux, coricide, phytothérapie contemporaine: regain d'intérêt dans les troubles de la circulation sanguine.

PHARMACOPÉES.

Partie utilisée: bulbe. British herbal Pharmacopoea, absent Ph.eur. et fse.

COMPOSITION CHIMIQUE.

Alliine: constituant principal de l'ail frais très instable,

Alliinase,

Allicine: constituant majoritaire appelé à tort "essence d'ail",

Ajoènes (sulfoxydes), vinyl-dithiines,

- l'alliine, comme substrat, est convertie par l'enzyme alliinase en allicine, un des constituants de l'ail broyé;

- l'allicine peut être transformée en ajoènes, sulfures et autres produits présents dans les macérations huileuses d'ail broyé ou dans les solvants organiques; la distillation transforme l'allicine en composés soufrés volatils: le terme d'huile essentielle d'ail doit être remplacé par produit de distillation de l'ail.

En résumé, le bulbe d'ail par addition de vapeur d'eau donne naissance à du disulfure d'allyle,

avec de l'ETOH-eau et à 25°, il se produit de l'allicine;

en utilisant de l'ETOH à température inférieure à 0°, on obtient l'alliine.

ANALYTIQUE.

Quantification de l'alliine et de l'allicine par CLHP.

La détermination quantitative de l'alliine ignore l'activité enzymatique de l'alliinase; la meilleure méthode semble être la quantification de l'allicine notamment par CLHP mais certains auteurs dont KOCH préconisent la CPG de l'allicine après transformation en disulfure d'allyle.

Il est aujourd'hui nécessaire de standardiser les préparations d'ail afin de leur assurer une équivalence biologique.

EMPLOIS.

Antiseptique, vermifuge (tradition),
Traitement de l'hypercholestérolémie (prévention de l'athérosclérose): ESCOP; hypolipémiant et antimicrobien (British Herbal Medicine Association).
Nécrosant à l'extérieur.

HARMONISATION EUROPEENNE.

Analytique: nécessité d'obtenir des préparations standardisées.

Thérapeutique: compromis entre l'Avis aux Fabricants "traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs" et proposé dans la prévention de l'athérosclérose, hypolipémiant, antiagrégant plaquettaire.

GUI.

Arbrisseau dioïque formant des touffes vertes caractéristiques; les tiges sont ramifiées dichotomiquement, les feuilles sont persistantes, opposées, coriaces; le fruit est une pseudobaie blanche à maturité.

TRADITION.

Plante hémiparasite très répandue en Europe; plante "sacrée" des gaulois: véritable panacée.

"*Ad viscum Druidoe clamare solebant*" PLINE, Lib.XVI, cap. XLIV.

= ils participaient à la récolte du gui par les druides.

Antispasmodique, antiépileptique (PLINE, THEOPHRASTE, MATTHIOLE, PARACELSE°.

partie utilisée: écorces, fruits.

Ce n'est qu'au XXème siècle qu'on a découvert les propriétés hypotensives puis anticancéreuses.

COMPOSITION CHIMIQUE.

protéines responsables de l'activité in vitro et in vivo:

Viscotoxines (fruits): P.M. d'environ 5000;

Lectines I, II et III: (Mistletoe lectine= ML); la structure de la ML I a été élucidée par FRANTZ en 1981: il s'agit de deux monomères associés par des liaisons non covalentes, chaque monomère étant formé de 2 chaînes A et B.

Alcaloïdes: ils sont labiles et associés aux lectines.

TOXICITE. Les baies, les plus riches en viscotoxines seraient toxiques.

PROPRIETES.

Action hypotensive et bradycardisante,
Action **cytostatique** due aux lectines et viscotoxines,
Action immunostimulante (polysaccharides).

G.METZNER et col. en 1987 ont étudié l'influence de la lectine I ou MLI sur la prolifération de cellules mononuclées: la lectine I est toujours plus active que la chaîne B seule; quant à la chaîne A, elle a au contraire un effet stimulant.

L'activité d'inhibition de la chaîne B sur la mobilité des macrophages est expliquée par effet direct et indirect (production de MSF ou "macrophage slowing factor").

les polysaccharides activeraient les cellules NK ou "natural killers" c'est à dire les cellules naturelles cytotoxiques contre certaines cellules cancéreuses.

EMPLOIS.

Spécialités en Suisse, Allemagne, Autriche (France).

HELIXOR* un extrait de gui du pommier et du chêne administré par la voie sous-cutanée; la concentration est exprimée en poids de matière fraîche/ml de solution.

Le gui est préconisé comme hypotenseur, dépresseur cardiaque en association dans de nombreuses formules phytothérapeutiques et comme antinéoplasique sous la forme d'extraits de gui fermenté.

Il apparaît nécessaire de standardiser les extraits, de définir et préciser le dosage des principes actifs, d'utiliser

les principes actifs isolés.

De même qu'il faudrait valider les protocoles d'essais cliniques, ne serait-ce que dans l'éventualité d'un dépôt de dossier d'AMM.

HARMONISATION EUROPEENNE.

Action hypotensive discutée en Phytothérapie
(pas de dossier analytique)

Activité cytostatique et immunostimulante à confirmer
dossier toxico-pharmaco-clinique "lourd"
sur produits isolés?

Conclusion.

Les plantes demeurent une source importante de médicaments; dans le but d'une harmonisation européenne concertée, un effort doit être fait afin de standardiser les méthodes analytiques et afin de valider les indications thérapeutiques.

Des Institutions et Organismes tels la Pharmacopée européenne et l'"European scientific Cooperative for Phytotherapy" ESCOP, oeuvrent dans ce sens.

Les difficultés rencontrées à propos de trois plantes constituent un exemple intéressant pour travailler encore davantage à une harmonisation qui devrait être bénéfique pour la santé de tous nos concitoyens.