

Bolivie : plantes chimanes contre leishmaniose

Un laboratoire de recherche sur les substances d'origine naturelle à activité biologique, basé sur les pharmacopées traditionnelles a été créé en 1984 par l'IRD à l'Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) à La Paz en Bolivie.

A partir d'enquêtes ethnopharmacologiques et de l'expérience acquise sur le terrain dans d'autres pays sud-américains, un programme de recherche de nouvelles molécules actives a été mené contre l'une des principales maladies parasitaires en Bolivie : la leishmaniose. Celle-ci présente des signes cliniques identifiés par les populations indigènes ce qui facilite la collecte d'informations sur l'emploi des remèdes locaux à base de plantes ou de produits d'origine diverse, généralement corrosifs.

Deux cent cinquante plantes testées in vitro sur les parasites

De telles recherches se justifient par le peu de moyens thérapeutiques existants sur le marché, leur coût prohibitif, leur relative toxicité et leur faible diffusion. A cela vient se greffer une autre difficulté, le manque de centres spécialisés dans le traitement de la leishmaniose. Il s'agit donc d'essayer de combler un certain vide thérapeutique, mais surtout de mettre au point des traitements ambulatoires efficaces, pour faciliter l'extension de la couverture sanitaire en zones sous-médicalisées. La leishmaniose touche en priorité des populations vivant en milieu rural avec de faibles ressources économiques. En dehors de la leishmaniose, d'autres maladies parasitaires affectent les habitants, principalement la maladie de Chagas, dont l'agent causal est un protozoaire, *Trypanosoma cruzi*, transmis par des punaises de la sous-famille des triatomes.

L'exploration de la flore bolivienne présente un grand intérêt. Le nombre d'espèces est estimé entre 18 000 et 20 000. Tous les biotopes y sont représentés, la forêt amazonienne, les régions tropicales du piémont andin, les vallées inter-andines (2 000-3 000 m d'altitude), l'altiplano (plus de 3 000 m d'altitude) et les régions désertiques et semi désertiques (Chaco et sud de la Bolivie). Dans le cadre de notre travail entre 1984 et 1989, environ 250 plantes ont été testées *in vitro* sur les parasites ce qui représente environ 1500 extraits préparés et plus de 4 000 essais biologiques.

La gravité des leishmanioses du Nouveau Monde

Les leishmanioses sont des affections dues à des Protozoaires flagellés, appartenant au genre *Leishmania*. Ce sont des maladies parasitaires transmises à l'Homme par des petits insectes appelés phlébotomes. Les réservoirs des leishmanioses sont les animaux domestiques comme le chien ou les animaux sauvages comme les rats, rongeurs, loirs, agoutis, fourmiliers etc. La gravité des leishmanioses cutanées du Nouveau Monde se situe dans son caractère récidivant, diffus et mutilant. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence globale de cette maladie est estimée à 12 millions de personnes touchées dans le monde, avec 2 millions de cas nouveaux répertoriés chaque année, 88 pays seraient touchés dans le Nouveau Monde et l'Ancien Monde; le pourtour méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Afrique de l'Est et de l'Ouest et la péninsule indienne. Selon cette organisation internationale, 350 millions de personnes vivraient dans les zones à risque.

Les traitements employés contre les leishmanioses font appel à des produits généralement assez toxiques comme des dérivés antimoniés (Glucantime® ou Pentostam®), l'amphotéricine B ou la pentamidine. Ces médicaments sont peu maniabiles; ils doivent être administrés par voie injectable et ils présentent des effets secondaires importants qui nécessitent souvent une hospitalisation et l'attention d'un personnel compétent pour effectuer les perfusions. Ces conditions sont hélas rarement réunies dans les zones d'endémies de la leishmaniose cutanée.

Des plantes utilisées en zone d'endémie

L'idée d'étudier les plantes comme un moyen thérapeutique pour soigner les leishmanioses fait suite à des observations cliniques sur le terrain. En effet, nous avons remarqué chez les personnes infectées des cicatrices caractéristiques de leishmanioses cutanées. Nous nous sommes posés la question de savoir comment ces populations, vivant parfois très éloignées d'un centre de santé, parvenaient à soigner cette parasitose peu évidente à traiter, sans avoir recours aux thérapies classiques à base de dérivés antimoniés. Rapidement, nous avons eu la réponse: ils utilisaient des plantes, généralement les feuilles ou les écorces fraîches, avec lesquelles ils élaboraient un emplâtre qu'ils appliquaient sur les lésions. L'efficacité de tels traitements externes semblait peu crédible, selon les spécialistes des maladies parasitaires, médecins, parasitologues ou, dermatologues.

Peu convaincus par les différentes explications recueillies, toujours intrigués, nous avons continué dans cette voie car nous pensions qu'il était plausible de découvrir des plantes actives sur la leishmaniose cutanée. Des précédents existent pour traiter des maladies parasitaires; on peut citer les exemples bien connus de la quinine isolée des *Cinchona* (Rubiaceae) pour traiter le paludisme et l'artémisinine isolée de *Artemisia annua* (Asteraceae) employée dans la pharmacopée chinoise pour traiter également le paludisme. Dans le cas de la leishmaniose cutanée, très peu d'informations de ce type ont été recueillies.

Trois facteurs essentiels nous ont incités à monter ce projet, la richesse de la flore bolivienne, la connaissance des

populations locales sur l'utilisation de leurs pharmacopées et les moyens mis à notre disposition pour la réalisation des recherches. La sélection des plantes s'effectue selon leur emploi en médecine traditionnelle dans les zones d'endémies de la leishmaniose cutanée.

Des populations d'origine andine fragilisées en zone forestière

Les régions d'altitude représentent un tiers de la superficie de la Bolivie où vivent les deux tiers de la population. La région andine comprend le haut plateau ou altiplano, où vivent les Indiens Aymaras (région du Lac Titicaca, La Paz et El Alto), et les Indiens Quechuas (Oruro, Potosi, Cochabamba). Ces Indiens sont essentiellement des paysans. En dehors de cette activité agricole, l'essentiel de l'économie de ces régions d'altitude repose sur l'exploitation du sous-sol, en particulier les mines d'étain et d'argent.

Le reste du pays, soit les deux tiers de la superficie, est constitué de plaines. Ces régions tropicales sont habitées par un tiers des habitants d'origine amérindienne, métis ou blanches. L'activité économique de ces régions s'appuie sur l'élevage des bovins, l'exploitation forestière, la prospection aurifère et l'extraction du pétrole et du gaz aujourd'hui les principales sources de devises du pays.

Ces populations d'origine altiplanique, Quechuas ou Aymaras, arrivent dans un milieu très hostile et inconnu auquel elles ne sont pas préparées, la forêt. Dès leur arrivée, elles doivent s'acclimater à la chaleur, au changement de nourriture et, surtout, ils sont rapidement en contact avec les maladies tropicales, essentiellement la leishmaniose tégumentaire ou espundia, la fièvre jaune, le paludisme et toutes les viroses, connues ou inconnues, endémiques à ces régions. Ces maladies sont totalement absentes en altitude.

L'impact du choc avec ce milieu est accentué par la malnutrition, les changements de nourriture, d'habitat, de climat et les conditions de vie très difficiles, logement précaire, dispersé, avec des infrastructures routières, sanitaires et éducatives peu développées. Cet éloignement de tout service, école et dispensaire, influe largement sur leur état physique et psychologique.

50% des colons contaminés par la leishmaniose

Le colon en arrivant doit défricher le lopin de forêt primaire ou secondaire, appelé «chaco». Au cours de la phase de mise en valeur de la terre, les colons sont continuellement agressés par des nuées d'insectes parmi lesquels se trouvent les phlébotomes, vecteurs de la leishmaniose cutanée. Ces phlébotomes vivent aux pieds ou aux sommets des arbres, ou bien dans les litières. Cette perturbation du milieu, abattage des arbres, brûlis, entraîne une activité accrue des phlébotomes qui transmettent la leishmaniose cutanée aux colons pendant ce travail de défrichage.

Personne ne connaît exactement l'incidence exacte de la leishmaniose cutanée sur ces populations, mais certains épidémiologistes travaillant à l'IBBA estiment qu'au cours de la première année de contact avec la forêt, environ 50 % des colons sont contaminés par cette maladie.

Lors de nos premières projections sur le terrain, les colons que nous avons rencontrés nous ont indiqué qu'ils employaient d'autres moyens que les plantes, notamment, l'essence d'automobile, le gasoil, le kérosène, l'acide sulfurique de batterie, le jus de citron, le ciment chaud ou la poudre noire des piles. Certains mêmes n'hésitent pas à brûler la lésion en l'approchant près d'une flamme pour «cramer» la plaie. Cette caractéristique de causticité ou de corrosion des traitements est également commune à la plupart des plantes utilisées contre la leishmaniose cutanée. Les latex d'arbre particulièrement corrosifs, tels que ceux de *Ficus* sp (Moraceae) ou d'*Ura crepitans* L. (Euphorbiaceae), sont couramment utilisés. Onze plantes nous ont été indiquées comme remèdes à la leishmaniose cutanée, deux plantes ont présenté des extraits actifs sur les leishmanies en milieu de culture, *Bocconia pearcei* Hutch. (Papaveraceae) ou amakari en Kechua et *B. integrifolia* H. & B. appelé *palo amarillo*.

“ Evanta ”, apaññiki, “sou' sou” trois plantes utilisées par les chimanes

De nouvelles informations ont été collectées chez des populations indigènes des régions tropicales des derniers contreforts des Andes aux limites des départements de La Paz et du Beni, les indiens Chimanes.

Les Chimanes vivent au pied des premières chaînes de montagne des Andes aux limites des départements du Beni et de La Paz aux bords des rios Yucumo, Chimane et Maniqui. Le groupe des Chimanes est évalué entre 4 000 et 5 000 personnes réparties sur une région de plus de 120 km de long sur 50 km de large. Les Chimanes vivent de chasse et de cueillette et cultivent des parcelles de terres prises à la forêt appelées «chaco», pour y planter du manioc, du maïs, du riz, des ignames, des bananes à cuire et récemment, grâce au Padre Martin, du cacao. Ils s'installent généralement près des rivières ou des fleuves qu'ils parcourent avec des pirogues taillées dans la masse de l'arbre. Ce sont d'habiles pêcheurs et chasseurs. Ils pêchent soit avec des arcs et des flèches ou, quand le besoin de poissons est plus important, avec des plantes ichthyotoxiques.

Aux premiers contacts, nous avons observé qu'un bon nombre de sujets adultes ou enfants présentaient des cicatrices caractéristiques d'une leishmaniose cutanée. Nos deux informateurs se sont proposé de nous montrer par quel moyen ils avaient réussi à cicatrifier les ulcérations provoquées par cette maladie. Après plusieurs séjours de trois à quatre semaines à Fatima, ils nous ont montré trois plantes employées régulièrement pour traiter cette leishmaniose («évanta» *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae), «apaññiki» *Pera benensis* (Euphorbiaceae) et «sou' sou» *Ampelocera edentula* Kuhlmann (Ulmaceae).

Des plantes autant ou plus actives que le médicament

Treize alcaloïdes ont été isolés de *Galipea longiflora*, tous de type quinoléine dont quatre nouveaux que nous avons appelé Chimanines A, B, C et D, en hommage à nos informateurs. Sur les douze alcaloïdes testés sur des souris infectées par *Leishmania amazonensis* ou par *L. venezuelensis*, la 2-*n*-propylquinoléine et les chimanines B et D se révèlent autant ou plus actives que le médicament de référence, le Glucantime®.

Ces résultats intéressants ont fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'IRD dans lequel nos collaboratrices boliviennes font parties des inventeurs (Fournet et al., 1991).

De la deuxième plante, *Pera benensis*, trois naphthoquinones ont été isolées dont une seule est réellement efficace, la plumbagone. Ce composé confirme son activité sur tous les modèles *in vivo* mais présente l'inconvénient d'être toxique. Les deux autres, des dimères de la plumbagone, sont moins toxiques mais moins efficaces que la plumbagone.

A partir de la troisième plante, *Ampelocera edentula*, un seul produit a été identifié, la 4-hydroxy-1-tétralone. Ce produit se révèle très actif lorsqu'il est appliqué à l'endroit de l'infection parasitaire et aussi à un degré moindre par administration par voie générale.

L'ensemble de ces résultats est intéressant, trois plantes utilisées traditionnellement par les Chimanes sont réellement efficaces pour traiter les leishmanioses cutanées. On peut noter que ces trois plantes chimanes leishmanicides sont assez rares.

Des tests en cours sur la leishmaniose viscérale

Ce travail démontre qu'il existe bien dans la nature des plantes actives sur les leishmanioses cutanées. L'ensemble des principes actifs isolés au cours de cette étude ont été évalués expérimentalement sur la leishmaniose viscérale (*Leishmania donovani* et *L. infantum*) qui présente dans certains pays comme le Brésil, les pays méditerranéens et certains pays d'Asie (Inde et Pakistan) un réel problème de santé publique. Cette maladie provoque la mort du malade s'il n'est pas traité à temps. En effet la leishmaniose viscérale est en nette recrudescence dans les zones d'endémies à cause de la résistance du parasite aux traitements classiques.

Un autre facteur important est venu s'ajouter; la leishmaniose viscérale figure dans les maladies opportunistes chez les malades touchés par le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

De structure chimique très simple, la synthèse des quinoléines isolées de *Galipea longiflora* et d'analogues structuraux a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry.

Par Alain Fournet : Alain.Fournet@ird.fr

Pour en savoir plus

Le Pont F., Desjeux P., Torres Espejo J.M., Fournet A., Mouchet J., (1992) Leishmanioses et Phlébotomes en Bolivie. Editions ORSTOM et Editions INSERM, pp. 116.

L. Girault, *Kallawaya guérisseurs itinérants des Andes. Recherches sur les pratiques médicinales et magiques*. Ed. ORSTOM, Paris, 1984.

Fournet A., Hocquemiller R., Gantier J. C. (1995) Combattre la leishmaniose: une enquête ethnopharmacologique en Bolivie. *La Recherche*, **26**, 424-429.

Fournet A., Hocquemiller R., Roblot F., Cavé A., Richomme P., Bruneton J. (1993) Les chimanines, nouvelles quinoléines substituées en 2, isolées de *Galipea longiflora* Kr. *Journal of Natural Products*, **56**, 1547-1552.

Fournet A., Angelo Barrios A., Muñoz V., Hocquemiller R., Roblot F., Bruneton J., Richomme P., Gantier J. C. 1992. Quinoléines 2-substituées pour le traitement des leishmanioses. *Brevet PCT/FR92/00903* .