

Point de vue sur l'ethnopharmacologie aujourd'hui. Entre ethnomédecine, métabolomique et poly-pharmacologie, une réflexion amazonienne

Guillaume ODONNE



R
É
S
U
M
É

Cet article présente une synthèse des concepts débattus aujourd'hui dans le domaine de l'ethnopharmacologie au sens large, et espère renouer le lien entre ses différents aspects disciplinaires. En effet, l'anthropologie, l'écologie, la phytochimie ou la pharmacologie peuvent être abordées comme outils au service de la compréhension des relations complexes entre l'Homme et son environnement, et particulièrement ici le tripôle Homme-plante médicinale-pathogène. Après avoir montré l'importance des modes de représentations de la nature et des maladies, le rôle des sciences dites «naturelles», la phylogénie et l'écologie chimique, ainsi que l'éclairage qu'elles apportent aux interactions Homme-milieu seront développés. Ensuite, après une incursion vers la biologie des systèmes, sera abordée la place des nouvelles technologies en chimie analytique, ou comment la métabolomique, par la vision globale et instantanée qu'elle apporte, révolutionne la compréhension moléculaire du remède. Enfin, tous ces aspects seront remis en perspective dans une réflexion sur les dynamiques des savoirs traditionnels, et notamment l'aspect évolutionniste de cette relation tripartite, au niveau d'une écorégion aussi vaste que l'Amazonie.

Mots clefs : Amazonie, écologie chimique, métabolomique, médecine darwinienne

A l'heure de la globalisation culturelle et des nouvelles technologies de l'information et de la communication, la fraction de l'humanité ayant encore recours à la biodiversité environnante pour subvenir à ses besoins reste étonnamment importante, tant pour y chercher nourriture, matière première artisanale, pharmacopée que, plus prosaïquement, des revenus financiers. Cette relation, complexe, entre les hommes et leur milieu est un champ largement défriché aujourd'hui, mais les avancées conceptuelles et techniques permettent de se pencher sur ces sujets de manière sans cesse renouvelée. Comprendre ce qui lie les sociétés à leur environnement (incluant maladies et remèdes) passe donc par une importante interdisciplinarité.

Dans le champ de l'anthropologie, la pensée et la perception de la nature sont une des clefs de voute de la discipline. Après Levi-Strauss (1962) ou Descola (1986), nombreux sont les auteurs qui ont essayé de comprendre les mécanismes mis en œuvre par les sociétés humaines pour, d'abord, se positionner philosophiquement dans un univers (la place de l'Homme), mais aussi le représenter. Les travaux de Berlin (1992) ont ainsi montré que la nomenclature

de la nature est un fait culturel. Et la nomenclature est la base de l'utilisation, car sans noms, point d'usages. Ou l'inverse, et c'est ce qui a amené Berlin à affirmer que les taxons les plus utilisés, les plus importants culturellement, sont souvent les plus finement décrits, riches de distinctions subtiles parfois imperceptibles au taxonomiste étranger.

Mais en matière d'utilisation, et particulièrement d'utilisation médicinale, ces distinctions viennent se superposer à des

Contact

CNRS Guyane (USR 3456),
2 av. Gustave Charlery, 97300 Cayenne,
Guyane française.

Correspondance : guillaume.odonne@cnrs.fr

Réflexion sur l'ethnopharmacologie actuelle

conceptions médicales propres à chaque culture. C'est ce qui complique d'ailleurs la notion de soin. L'anthropologue cherchera à comprendre, d'un point de vue émique¹, les concepts qui font sens dans une culture donnée, voire ceux qui transcendent ces cultures. Le médecin visera quant à lui à la disparition de symptômes, quantifiable selon des critères étiques. Le pharmacologue et le chimiste seront à la recherche d'une efficacité objective, sous forme de cibles biologiques, activées par les métabolites secondaires de la plante étudiée ; et le biologiste cherchera à comprendre l'épidémiologie et les interactions entre environnement et santé. Mais toujours, la relation entre hommes, plantes, et maladies reste une équation complexe, mêlant culture, écologie, chimie analytique, pharmacologie et épidémiologie. C'est sur les différents termes de cette équation que je me pencherai dans cet article, en m'appuyant sur plusieurs années d'expérience amazonienne, particulièrement dans le champ de l'ethnopharmacologie des maladies parasitaires (leishmaniose, paludisme). Ce domaine, s'il est forcément imparfait, me semble un bon modèle pour l'étude de la relation Homme-plantes-maladie, dans la mesure où les visions des différentes cultures se superposent souvent plus ou moins, et que l'efficacité du remède peut y jouer un rôle non négligeable.

L'ethnopharmacologie, vous le savez, a pour objectif de comprendre la maladie et le soin dans leurs multiples acceptions au travers d'une approche interdisciplinaire centrée sur le traitement et son fonctionnement, notamment dans ses aspects moléculaires et culturels. La compréhension des mécanismes d'actions, les dialogues moléculaires sous-jacents, mais également les mécanismes cognitifs de sélection des taxons par les praticiens seront autant de domaines englobés au sein de cette discipline. La recherche de molécules d'intérêt pharmaceutique, si elle en est parfois l'une des valorisations potentielles, n'en constitue pas l'objectif essentiel.

LA COMPRÉHENSION DES SAVOIRS ETHNOÉCOLOGIQUES, DE LEUR ACQUISITION À LEUR TRANSMISSION

L'un des premiers maillons du complexe Homme-plantes-parasites est la relation aux plantes, et aux plantes utiles en particulier. Dans les sociétés vivant au contact étroit de la nature, comme c'est le cas dans la quasi-totalité de l'Amazonie, la question de la nomenclature de la nature est assez centrale (Grenand, 2008). Les travaux de Berlin (1992), puis de Lenaardt (2005) ou de Valadeau (2012) ensuite, permettent d'aborder différentes modalités de classification de la biodiversité, mais également, et c'est peut-être le plus important, les critères qui sous-tendent ces organisations ainsi que leurs rôles. Berlin suppose également (cela a été nuancé par les suivants) des schémas cognitifs communs aux différents groupes humains, fondés sur des critères plus ou moins objectifs. Ces critères, et surtout les traits sur lesquels ils reposent, sont quoi qu'il en soit l'un des éléments clefs dans les interactions bioculturelles. Moerman (1994) dresse donc une liste de caractères (couleur, apparence, goût, odeur, texture) impliqués dans la reconnaissance de certaines plantes ; Shepard (2004), le penseur



Figure 1. Jeune *Calycophyllum spruceanum* dont l'écorce se desquame

de la *sensory ecology*, et Leonti (2002) ont également très bien montré dans les sociétés amérindiennes le rôle des caractères organoleptiques dans la reconnaissance des espèces et l'imputation de propriétés médicinales à celles-ci. C'est ici que le *similia similibus curantur* de Hahnemann et la doctrine des signatures² théorisée par Paracelse rejoignent l'empirisme amazonien. En effet, comme l'a avancé Leonti, il semble clair que ces associations symboliques entre caractéristiques morphologiques ou écologiques des plantes d'une part et symptômes des maladies ou caractéristiques des organes à soigner d'autre part, sont, dans le cadre de ces sociétés sans écriture, avant tout un moyen mnémonique facilitant la reconnaissance des taxons et la transmission sociale de ces savoirs. Nous avons ainsi montré, chez les Chayahuita du Pérou (Odonne *et al.*, 2009) comme chez les Wayāpi de Guyane (Odonne *et al.*, 2011), que les plantes sélectionnées ou la manière de les administrer est fonction des propriétés prêtées aux leishmanioses. J'illustrerai cette idée avec le cas emblématique du *Capirona de bajial* (*Calycophyllum spruceanum*, Rubiaceae), plante pan-amazonienne de *varzea* (forêts inondées) à laquelle les Chayahuita imputent, du fait du renouvellement annuel de son écorce, le pouvoir de régénérer un épiderme attaqué par la leishmaniose (Figure 1).

Les disparités dans le temps et dans l'espace quant à l'utilisation des plantes médicinales chez les Wayāpi et les Teko de Guyane, mises en évidence grâce à des méthodes statistiques trop peu utilisées dans la discipline (analyse des correspondances multiples (ACM), par exemple) illustrent quant à elles la complexité qui règne dans ce domaine (Odonne *et al.*, 2011). Cette thématique du dynamisme et

de l'évolution des savoirs ethnobotaniques, abordée sous l'angle de la leishmaniose dans l'article précédemment cité est clairement sous-documentée à l'échelle amazonienne. C'est d'ailleurs un handicap pour comprendre le fonctionnement de ces cultures.

Mais la sélection des taxons médicinaux en général ne peut pas se résumer uniquement aux associations symboliques, celles-ci semblant n'être que la conséquence d'un mécanisme cognitif facilitant la mémorisation dans les sociétés de traditions orales. La première démarche a donc été de tester les proportions respectives des différents taxons médicinaux dans les flores. Moerman & Estabrook (2003) et Weckerle et collaborateurs (2011) ont ainsi largement mis en évidence, par différentes approches statistiques, que la distribution taxonomique des espèces utilisées dans les pharmacopées traditionnelles ne reflétait pas la distribution observée dans les flores des régions correspondantes. Ce n'est donc pas l'abondance d'une espèce (ou pas uniquement) qui explique son utilisation. Quels autres facteurs expliquent la prépondérance de certaines familles dans les flores médicinales ?

DE LA PHYLOGÉNIE À L'ÉCOLOGIE CHIMIQUE, DES CLEFS NATURALISTES POUR APPRÉHENDER LES PERCEPTIONS HUMAINES

Pour tenter de répondre à cette question, Saslis-Lagoudakis et collaborateurs ont comparé plusieurs phylogénies réalisées à partir d'échantillons des flores du Népal, d'Afrique du Sud et de Nouvelle Zélande. Ils ont montré que la distribution des taxons médicinaux des pharmacopées de ces régions n'était pas due au hasard mais qu'ils étaient souvent rassemblés au sein de groupes taxonomiquement proches (Saslis-Lagoudakis *et al.*, 2012). Ces auteurs ont également mis en évidence une certaine corrélation au sein des trois régions entre les indications thérapeutiques et les taxons botaniques. L'éloignement entre ces zones est

particulièrement pertinent puisqu'il permet de postuler l'indépendance des patrons obtenus.

Ces regroupements de taxons médicinaux au sein de clades particuliers s'expliquent notamment par les constituants moléculaires communs à ces taxons. Cette hypothèse chimiotaxonomique, formulée également par Leonti et collaborateurs (2013), a été vérifiée en confrontant deux pharmacopées traditionnelles à la liste des familles botaniques productrices de métabolites utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Zhu *et al.*, 2011). Les résultats de Leonti montrent bien une surreprésentation dans les pharmacopées de taxons reconnus comme producteurs de molécules bioactives. Que l'homme ait mis à profit des taxons producteurs de molécules bioactives, et ceci de manière indépendante dans de nombreuses cultures, semble aujourd'hui acquis, mais soulève néanmoins de nouvelles questions : comment les mécanismes évolutifs pèsent-ils sur la relation Homme-plantes-pathogènes, et comment l'Homme perçoit-il cette chimiodiversité ?

De nombreux métabolites secondaires³ sont impliqués dans la défense des végétaux. Or la présence de la plupart de ces composés est le fruit d'une relation étroite entre les plantes, d'une part, et les prédateurs, pollinisateurs ou disséminateurs d'autre part, les substances dites «de défense» ayant été retenues par la sélection naturelle pour leurs interactions vis-à-vis de diverses voies biochimiques au sein de micro-organismes procaryotes (bactéries) et de cellules eucaryotes (levures, champignons, insectes, mollusques, mammifères,...). C'est la pression de sélection qui a donné leurs fonctionnalités à ces métabolites, et ce sont ces fonctionnalités qui ont été mises à profit par l'Homme au fil des siècles. Cette relation entre fonctionnalité pour la plante et utilité pour l'Homme découle dès lors de la nature des molécules synthétisées par les premières. Le principe du fonctionnement d'un remède, quel qu'il soit, est l'interaction entre ses constituants et les cibles pharmacologiques du malade (ou de l'agent pathogène). Le

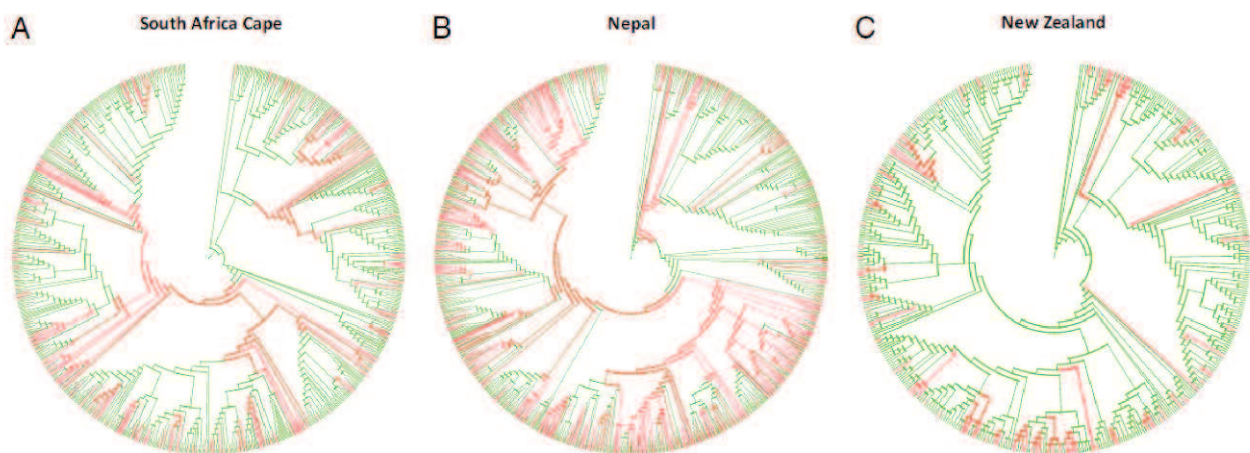


Figure 2. Phylogénies reconstituées à partir d'environ 2500 genres provenant de trois pays floristiquement et culturellement éloignés : l'Afrique du Sud (le Cap), le Népal et la Nouvelle Zélande. En rouge sont représentées les branches contenant des taxons médicinaux (Saslis-Lagoudakis *et al.*, 2012). Ces branches ne sont pas distribuées au hasard.

Réflexion sur l'ethnopharmacologie actuelle

lien entre écologie et ethnopharmacologie apparaît ici doublement : dans la nature des taxons sélectionnés, et dans la manière dont ils sont sélectionnés.

Abordons premièrement la nature des taxons sélectionnés. Stepp & Moerman (2001), suivis par Leonti et collaborateurs (2013), ont montré l'importance des plantes adventices dans les pharmacopées. La définition d'adventice (*weeds* dans les articles cités) est complexe puisqu'une espèce adventice à un endroit donné ne l'est pas forcément dans un autre contexte écologique, mais il s'agit globalement d'espèces herbacées ou suffrutescentes à croissance souvent rapide, poussant dans les milieux anthropisés et compétitives par rapport aux cultures. Cela correspond également à la définition de nombreuses plantes pionnières et Grenand (1992), Balée (1994) et Chazdon & Coe (1999) ont montré que dans les Néotropiques, les sociétés amérindiennes utilisaient énormément les plantes de friches ou de jeunes forêts secondaires, ce qui saute aux yeux de tout ethnobotaniste amazonien.

Ces observations sont à mettre en perspective avec un constat réalisé par les écologues (et ici rapidement résumé) : les plantes présentes dans des milieux riches en ressources (nutriments, lumière) ont tendance à pousser rapidement et à privilégier une stratégie d'acquisition de ressources, investissant donc plutôt dans des défenses qualitatives, c'est-à-dire basées sur de petites molécules (terpènes, alcaloïdes...) aux activités biologiques élevées à faible concentration, peu coûteuses à synthétiser, et dont le *turn over* est important. Inversement, les plantes croissant dans des milieux pauvres en ressources doivent adopter une stratégie de conservation des ressources, et ont plutôt tendance à utiliser des défenses quantitatives, des molécules de haut poids moléculaires (tanins par exemple) actives à des concentrations plus élevées, plus coûteuses à synthétiser mais plus durables au sein de la plante (McKey, 1974 ; 1979 ; Feeny, 1976 ; Coley *et al.*, 1985 ; Freschet *et al.*, 2010).

Or les plantes croissant dans les zones secondarisées sont justement des espèces caractérisées par une croissance rapide, à cause de l'abondance de lumière et de la moindre intensité de compétition dans ces milieux encore ouverts : la conjonction de ces facteurs est censée donner une probabilité élevée de rencontrer

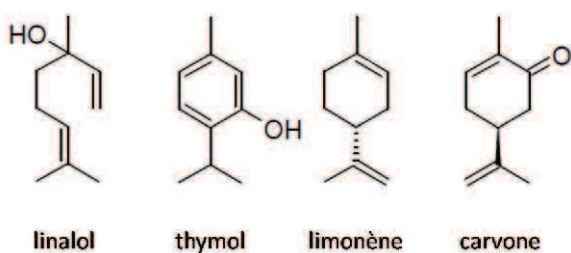


Figure 3. Exemple de monoterpènes volatils et pharmacologiquement actifs



Figure 4. Kwasi bita bekera sur un marché à Paramaribo

dans ces plantes des défenses qualitatives, qui sont souvent les plus actives pharmacologiquement. L'empirisme amérindien semble s'appuyer sur ces traits chimiques.

L'autre lien entre écologie chimique et ethnopharmacologie apparaît dans la manière dont l'Homme va percevoir cette chimiodiversité. En effet, de nombreuses molécules de défense vont conférer aux plantes des caractéristiques organoleptiques particulières. Les terpènes, par exemple, composant les huiles essentielles (Figure 3), sont de petites molécules volatiles (dans le cas des monoterpènes et de certains sesquiterpènes) responsables de l'odeur de la plupart des plantes dites aromatiques.

Le lien entre défense et propriétés pharmacologiques (antibactériennes, antifongiques...) est des plus évidents quand l'on voit l'utilisation croissante des huiles essentielles en thérapeutique moderne. Mais au-delà, elles confèrent aux plantes qui les produisent des propriétés qui les rendent singulières. Ces propriétés organoleptiques (odeur, saveur, aspect visuel ou tactile) permettront aux utilisateurs de reconnaître et d'identifier ces plantes. C'est le sens de l'écologie sensorielle décrite par G. Shepard (2004). Ce dernier montre bien l'importance de ces interactions dans les cultures amazoniennes, et plusieurs auteurs estiment que la sélection empirique basée sur certaines odeurs ou saveurs favorise l'utilisation de taxons plutôt riches en molécules de défenses, et donc bio-actifs (Moerman, 1994 ; Leonti *et al.*, 2002 ; Leonti, 2011).

Le cas du *kwasi-bita beker* illustre bien ce lien entre écologie chimique, écologie sensorielle et ethnopharmacologie. Ces gobelets (Figure 4) sont utilisés pour soigner diverses pathologies, dont le paludisme, par les Saramaka du Suriname (Odonne *et al.*, 2007). L'un des critères marquants de ce remède, outre la forme galénique originale, est son amertume extrêmement marquée.

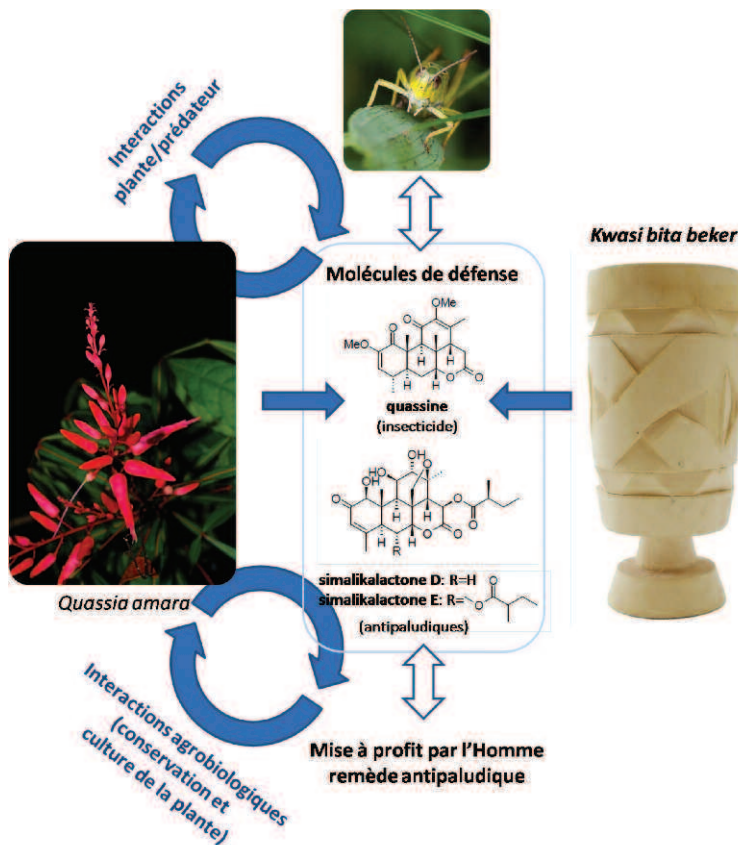


Figure 5. Schéma illustrant comment les interactions plantes-insectes ont été mises à profit par l'homme à des fins thérapeutiques, entraînant la culture et l'utilisation thérapeutique de *Q. amara*

Cette amertume, si elle fait sens dans un contexte culturel afro-américain (Van Andel *et al.*, 2012) - on retombe ici dans les considérations du chapitre précédent - tire son origine d'une molécule, la quassine. Or, cette molécule très connue est responsable des propriétés insecticides du bois de *Quassia amara*, dont est tiré le *kwasi-bita beker*, et a valu à cette plante d'être largement commercialisée au début du 20ème siècle comme insecticide en Europe (Houël *et al.*, 2013). Ce lien entre les défenses mises en place par la plante et son utilisation traditionnelle comme antipaludique est d'autant plus intéressant que si l'amertume de la quassine est clairement perçue par les Saramaka comme l'origine de l'efficacité thérapeutique, ce n'est pas cette molécule, mais les simalikalactones D et E, qui sont responsables de l'activité antipaludique (Bertani *et al.*, 2006 ; 2012 ; Cachet *et al.*, 2009 ; Houël *et al.*, 2009). Pour résumer (Figure 5), le succès de ce remède antipaludique repose sur un équilibre entre plusieurs variables : la pertinence culturelle puisque l'amertume est perçue favorablement par les utilisateurs issus de cultures afro-américaines (Créoles et Saramaka), la disponibilité puisqu'il s'agit d'une plante cultivée, et l'activité thérapeutique dont sont responsables les simalikalactones D et E.

REPENSER LA PHARMACOLOGIE À L'AUNE DE LA COMPLEXITÉ. LES APPORTS DE LA BIOLOGIE DES SYSTÈMES

L'étude des usages médicaux passe donc, inévitablement, par la caractérisation des mécanismes moléculaires et pharmacologiques potentiellement mis en jeu lors de l'administration d'un remède, domaine où la démarche interdisciplinaire en ethnopharmacologie est encore en évolution.

Depuis des décennies, la plupart des études au laboratoire se sont focalisées sur la recherche de relations simples de cause (molécule isolée) à effet (cible pharmacologique unique) dans une optique très orientée vers la découverte de molécules valorisables industriellement (Houghton *et al.*, 2007). Or l'échec relatif de la valorisation économique de molécules tirées de remèdes traditionnels s'explique notamment par la complexité même de ces remèdes (Gertsch, 2011). En effet, après le paradigme du dipôle molécule-cible, les réflexions s'orientent aujourd'hui vers les «synergies polypharmacologiques» et les interactions santé-environnement (Gertsch, 2011 ; Leonti & Casu, 2013). En Amazonie, les remèdes traditionnels ont souvent la forme d'une préparation assez brute d'une ou plusieurs plantes, administrée sous forme de cataplasmes, de bains ou de décoctions, loin des préparations complexes de certaines médecines asiatiques (Grenand *et al.*, 2004 ; Valadeau *et al.*, 2010 ; Odonne *et al.*, 2013). La plupart des affections sont souvent matérialisées par un ensemble de symptômes (un syndrome), dont chaque composante est le fruit de réactions physiologiques complexes. Or un remède traditionnel, aussi simple que soit sa recette, sera une combinaison de centaines (de milliers plus certainement) de métabolites

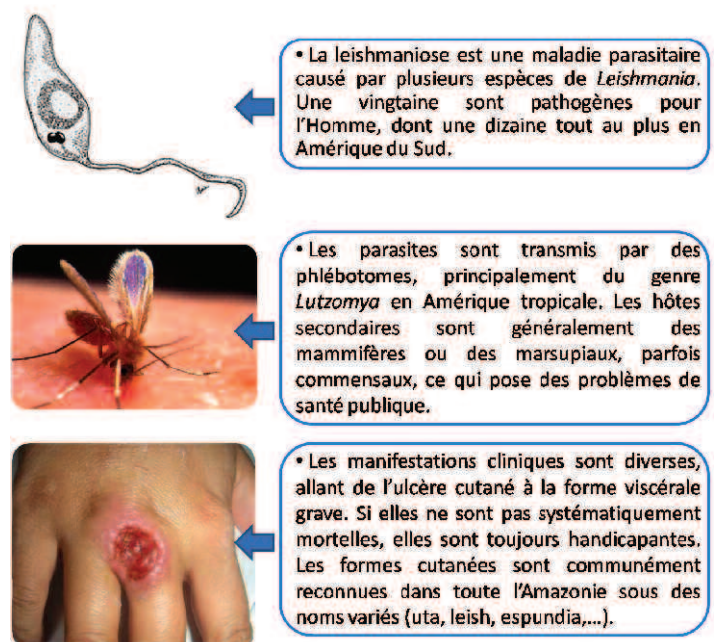


Figure 6 : La leishmaniose

Réflexion sur l'ethnopharmacologie actuelle

secondaires, dont un nombre incalculable sera à l'origine d'interactions variées, et parfois antagonistes, avec les récepteurs pharmacologiques de l'organisme auquel le remède est administré. La complexité de ces interactions a longtemps été sous-estimée. Depuis une dizaine d'années, face à l'impasse d'une approche trop réductionniste (Houghton *et al.*, 2007), et devant la complexité des étapes à franchir pour développer un médicament (Corson & Crews, 2008), une autre approche, plus globale et holistique, inspirée de la biologie des systèmes (*systems biology*), tend à voir le jour (Verpoorte *et al.*, 2005). Elle prône l'observation des relations de cause à effet de la manière la plus ouverte possible, sans préjuger (dans notre cas) de l'implication de tel ou tel mécanisme d'action. Les modèles *in vivo*, bien que les plus adaptés à l'évaluation de plantes médicinales, souffrent malheureusement de deux problèmes majeurs : leurs limites intrinsèques (une souris ne sera jamais un Homme), et les difficultés croissantes à leur mise en œuvre (légales, pratiques, économiques,...). Les réflexions se tournent alors vers des ensembles complexes de tests *in vitro* ciblant divers mécanismes impliqués dans une pathologie donnée.

Un des exemples d'une approche pharmacologique intégrée, qui restent toutefois peu nombreux à ce jour, est celle que nous avons développée dans le projet AMAZING (financé par le Labex CEBA) autour de la leishmaniose. Cette maladie parasitaire est causée par un parasite du genre *Leishmania*, qui se multiplie dans les cellules immunitaires du malade, et va entraîner des plaies handicapantes (Figure 6).

En collaboration avec des collègues de l'IRD (UMR PharmaDev), de l'Institut Pasteur de Guyane (Laboratoire d'immunologie des leishmanioses) et de l'Université de Strasbourg (Laboratoire d'Innovation Thérapeutique), nous avons réalisé, pour une sélection de plantes parmi les plus utilisées en Amazonie contre cette pathologie, une sélection de tests *in vitro* associant le plus grand nombre possible de mécanismes impliqués dans la pathogénicité des *Leishmania* : tests sur le parasite libre (amastigotes axéniques), sur le parasite dans le macrophage (macrophages infectés), de cytotoxicité générale, et divers essais sur des cellules du système immunitaire (production/inhibition de plusieurs cytokines liées à la réponse inflammatoire et immunitaire en général), et sur d'éventuels micro-organismes opportunistes (staphylocoques, notamment) pouvant aggraver une leishmaniose. Les résultats sont en cours d'obtention.

Un autre point fondamental est l'exploration des poly-médications. Nous avons montré que dans certains endroits de Guyane, l'usage conjoint de médicaments du dispensaire et de remèdes traditionnels en cas de leishmaniose était la norme plus que l'exception (Odonne *et al.*, 2011). Ce constat, partagé pour d'autres maladies et dans plusieurs régions amazoniennes (Vigneron *et al.*, 2005 ; Calvet-Mir *et al.*, 2008), nous a amené à repenser notre approche. Etudier au laboratoire les interactions entre les molécules des remèdes naturels et celles des traitements biomédicaux («de la pharmacie») est indispensable, tant pour la compréhension des pratiques de santé observées qu'en termes d'impact sur la santé publique. Bertani *et al.* (2012) ont ainsi montré la potentialisation de l'atovaquone (un antipaludique majeur) par la

similikalactone D isolée de *Q. amara*. Un travail similaire est en cours sur les molécules isolées de *P. acutangulum* et les antipaludiques utilisés au dispensaire. Ces résultats pourraient être développés en thérapeutique, mais il est certain qu'à l'échelle régionale, cet aspect synergique nettement sous-documenté a une influence réelle sur les succès (ou les échecs) thérapeutique pour plusieurs maladies parasitaires.

PHYTOCHIMIE ET APPROCHE MÉTABOLOMIQUE. COMMENT ABORDER LA COMPLEXITÉ DE MANIÈRE GLOBALE ET DYNAMIQUE

Le passage de la plante à la molécule bioactive est un travail long et complexe qui nécessite de réussir successivement les étapes de collecte, conditionnement, extraction, fractionnement, purification et caractérisation à l'aide d'outils analytiques complémentaires et adaptés.

Historiquement, le fractionnement progressif d'extraits végétaux (l'isolement bioguidé), menant aux molécules responsables des activités pharmacologiques a permis d'innombrables avancées scientifiques et thérapeutiques. Nous ne citerons ici que l'isolement de la morphine par Sequin et par Sertürner en 1803 ou de la quinine par Pelletier et Caventoux en 1820, donnant à la pharmacognosie un départ foudroyant entretenu depuis par des découvertes régulières (Nicolaou & Montagnon, 2008). Cette démarche logique et naturelle, encore pratiquée par la plupart des laboratoires de chimie des substances naturelles, a permis d'isoler des milliers de molécules et de faire les beaux jours de l'industrie pharmaceutique (Newmann & Cragg, 2012). Mais l'une des plus belles révolutions en matière de chimie analytique, et qui nous intéresse directement pour l'étude des remèdes traditionnels, est la métabolomique.

Cette démarche méta-analytique consiste à détecter simultanément, et non plus de manière isolée, une multitude de molécules (le métabolome⁴) dans un échantillon. Elle a été favorisée d'abord par la démocratisation des méthodes séparatives et analytiques de pointe du type UPLC-MS ou GC-MS. La métabolomique s'appuie ensuite sur l'essor des bases de données de composés naturels, et enfin sur la puissance des outils statistiques. Applicable tant à la biochimie (et à la mesure de marqueurs moléculaires chez des patients) qu'à la détection de composés d'intérêt dans une plante, elle constitue le pendant pour les petites molécules de la génomique ou de la protéomique (Baker, 2011 ; Kim *et al.*, 2011). Ce fantastique outil d'analyse qualitative et quantitative des métabolites a naturellement trouvé sa place dans l'arsenal du pharmacognoste et de l'ethnopharmacologue (Heinrich, 2008 ; Wolfender *et al.*, 2013) pour l'analyse et le contrôle qualité de drogues végétales (voir Liu *et al.*, 2010 ; Li *et al.*, 2012), pour la comparaison chimique d'espèces proches (Funari *et al.*, 2012), ou pour l'identification des métabolites responsables d'activités biologiques (par exemple Yuliana *et al.*, 2013).

LE JEU DES ÉCHELLES. LA NÉCESSITÉ D'UN REGARD CROISÉ ENTRE SINGULARITÉ CULTURELLE ET GLOBALISATION PAN-AMAZONIENNE

Ce zoom, des individus au sein de sociétés et de leurs environnements, jusqu'au niveau infra-cellulaire, de la perception de la plante au fonctionnement pharmacochimique des composants du remède, illustre une fois encore la transversalité de la démarche. Mais reprenons de la distance. En effet, l'un des aspects les plus intéressants de la relation Homme-plantes-parasites (puisque c'est à mes yeux avec les microorganismes que la relation est la plus dynamique), consiste à observer les différences et les similarités entre les différents groupes de cet espace amazonien. Cette approche est fondamentale mais, une fois encore, extrêmement complexe dans la mesure où elle fait intervenir, outre les variations dans l'écologie des pathogènes, de leurs vecteurs, ou des plantes utilisées, un aspect transculturel des plus difficiles à appréhender. Difficile mais pas impossible. Lévi-Strauss déjà relevait, au travers des *Mythologiques* (Lévi-Strauss 1964 ; 1967 ; 1968 ; 1971), la parenté entre les corpus mythologiques des différents groupes américains. Et pour reprendre les mots d'Erikson, ces derniers partagent «... en dépit de cet éparpillement linguistique et ethnique, une très forte homogénéité culturelle ...» (Erikson, 2001). C'est donc ce qui nous a amené, dans ma thèse d'abord, et ces dernières années en suivant, à développer l'étude des connaissances, attitudes et pratiques liées aux leishmanioses et à leurs traitements traditionnels d'un point de vue pan-amazonien (Odonne *et al.*, 2010). Les disparités observées (plantes utilisées dans toute la région vs. plantes d'usage circonscrit à des zones restreintes) ne sont cependant interprétables que par un retour à l'échelle locale. Sans la compréhension du fonctionnement cognitif dans une culture donnée, aucune interprétation n'est possible. Pour l'instant, si nous avons fait le constat de ces différents patrons, les pistes permettant de les expliquer n'ont été qu'à peine empruntées, ou uniquement avec des perspectives très réductrices, sans revenir aux considérations des paragraphes précédents.

VERS UNE ETHNOPHARMACOLOGIE DARWINIENNE : «NOTHING IN ETHNOPHARMACOLOGY MAKES SENSE EXCEPT IN THE LIGHT OF EVOLUTION» ?

Les interactions tripartites entre hommes, plantes et maladies infectieuses sont à considérer comme le fruit d'une cohabitation dynamique. Cette idée, initialement formulée par Etkin (2003), rejoint les préceptes de la médecine darwinienne (Nesse *et al.*, 2010, entre autres) et est riche de développements potentiels. Que les hommes et leurs parasites interagissent et évoluent de manière concomitante par pressions de sélection réciproques est accepté sans ambiguïté. Que les plantes fassent de même avec leurs prédateurs respectifs n'est pas plus sujet à controverse. Et que l'Homme ait fini, de manière empirique, par mettre à profit les défenses des végétaux (y compris contre lui-même) au service de ses propres causes est largement avéré, tant au niveau de

l'alimentation que des traitements. Les interactions Homme-parasite-environnement sont la base de l'épidémiologie et de l'écologie de la santé. Mais la focalisation sur la plante, tant alimentaire que médicinale, est rarement considérée. L'un des objectifs pour l'ethnopharmacologie aujourd'hui est de comprendre le rôle des substances allélochimiques⁵ dans ces interactions complexes.

Les relations Homme-*Plasmodium* ont notamment entraîné la sélection, dans certaines zones d'endémie palustre en Afrique, de pathologies telles que la drépanocytose ou le déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Ces deux maladies, si elles sont néfastes pour l'homme, deviennent un avantage vis-à-vis du paludisme puisque les parasites ne peuvent se développer normalement dans les organismes atteints de drépanocytose ou de déficit en G6PD (Etkin, 2003). D'autres exemples, tels l'apparition chez le *Plasmodium* de résistances aux antipaludiques de synthèse illustrent quant à eux les aspects dynamiques de la relation Homme-molécule exogène-parasite et, dans le domaine des interactions moléculaires, l'alimentation peut également influencer le développement du parasite via certaines vitamines ou la présence de substances oxydantes (Etkin, 2003).

Aucun travail n'a cependant porté sur l'impact à grande échelle des substances naturelles exogènes sur le parasite infectant l'homme. La connaissance fine d'un système complexe impliquant les sociétés humaines, leurs comportements et cultures, l'écologie des pathogènes et de leurs vecteurs, celle des végétaux présents, leurs métabolites, ainsi que la pharmacologie de ces métabolites, est un modèle d'étude encore trop peu exploré dans cette perspective évolutionniste. Il faudra donc à l'avenir aborder ces questions d'ethnopharmacologie en couplant des approches empruntées aux sciences humaines et aux sciences expérimentales, tant chimiques que pharmacologiques, d'une manière holistique et dynamique.

REMERCIEMENTS

Des versions préliminaires de cet article ont été relues et commentées par Martine Hossaert, Doyle McKey, Emeline Houël et Bernard Weniger, qu'ils trouvent ici mes remerciements. Je bénéficie par ailleurs d'un financement du Labex «Centre d'Etude de la Biodiversité Amazonienne» (CEBA, ref. ANR-10-LABX-25-01).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baker M. (2011) Metabolomics: From small molecules to big ideas, *Nature Methods*, 8 (2), 117-121.
- Balée W. (1994) *Footprints of the forest: Ka'apor ethnobotany-The historical ecology of plant utilization by an Amazonian people*, Columbia University Press, New York.
- Berlin B. (1992) *Ethnobiological classification: principles of categorization of plants and animals in traditional societies*, Princeton University Press, Princeton.
- Bertani S., Houël E., Stien D., Chevotot L., Jullian V., Garavito G., Bourdy G., Deharo E. (2006) Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an amazonian traditional remedy made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae), *Journal of Ethnopharmacology*, 108 (1), 155-157.

Réflexion sur l'ethnopharmacologie actuelle

- Bertani S., Houël E., Jullian V., Bourdy G., Valentin A., Stien D., Deharo E. (2012) New findings on simalikalactone D, an antimalarial compound from *Quassia amara* L. (Simaroubaceae), *Experimental Parasitology*, 130 (4), 341-347.
- Cachet N., Hoakwie F., Bertani S., Bourdy G., Deharo E., Stien D., Houël E., Gornitzka H., Fillaux J., Chevalley S., Valentin A., Jullian V. (2009) Antimalarial activity of simalikalactone E, a new quassinoid from *Quassia amara* L. (Simaroubaceae), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53 (10), 4393-4398.
- Calvet-Mir L., Reyes-Garcia V., Tanner S., T.A.P.S. (2008) Is there a divide between local medicinal knowledge and Western medicine ? A case study among native Amazonians in Bolivia, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 4, Art n° 18.
- Chazdon R.L., Coe F.G. (1999) Ethnobotany of woody species in second-growth, old-growth, and selectively logged forests of northeastern Costa Rica, *Conservation Biology*, 13 (6), 1312-1322.
- Coley P.D., Bryant J.P., Chapin F.S. (1985) Resource availability and plant antiherbivore defense, *Science*, 230 (4728), 895-899.
- Corson T.W., Crews C.M. (2007) Molecular understanding and modern application of traditional medicines: Triumphs and trials, *Cell*, 130 (5), 769-774.
- Descola P. (1986) *La Nature domestique : symbolisme et praxis dans l'écologie des Achuar*, Maison des sciences de l'homme, Paris.
- Erikson P. (2001) Amazonie, In: Segalen M. (ed) *Ethnologie. Concepts et aires culturelles*, Armand Colin, Paris.
- Etkin N.L. (2003) The co-evolution of people, plants, and parasites: biological and cultural adaptations to malaria, *Proceedings of the Nutrition Society*, 62 (2), 311-317.
- Feeny P.P. (1976) Plant apparency and chemical defense, In: Wallace, J.W., Mansell, R.L. (Eds.), *Recent Advances in Phytochemistry*, 10, Plenum, New York, pp. 1-40.
- Freschet G.T., Cornelissen J.H.C., Van Logtestijn R.S.P., Aerts R. (2010) Evidence of the "plant economics spectrum" in a subarctic flora, *Journal of Ecology*, 98 (2), 362-373.
- Funari C.S., Eugster P.J., Martel S., Carrupt P.-A., Wolfender J.-L., Silva D. H.S. (2012) High resolution ultra high pressure liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry dereplication strategy for the metabolite profiling of Brazilian *Lippia* species, *Journal of Chromatography, A* 1259, 167-178.
- Gertsch J. (2011) Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: Forth and back to intelligent mixtures, *Planta Medica*, 77 (11), 1086-1098.
- Grenand P. (1992) The use and cultural significance of the secondary forest among the Wayãpi indians, In: Plotkin M., Famolare L. (eds.) *Sustainable harvest and marketing of rain forest products*, Island Press, Washington, pp. 27-40.
- Grenand P., Moretti C., Jacquemin H., Prévost M.F. (2004) *Pharmacopées traditionnelles en Guyane*, IRD éditions, Paris.
- Grenand F. (2008) Nommer son univers : pourquoi ? comment ? Exemples parmi des sociétés amazoniennes, In: Prat D., Raynal-Roques A., Roguenant A. (eds.) *Peut-on classer le vivant ? Linné et la systématique aujourd'hui*, France orchidées, Paris, pp. 119-130.
- Heinrich M. (2008) Ethnopharmacy and natural product research-multidisciplinary opportunities for research in the metabolomic age, *Phytochemistry Letters*, 1 (1), 1-5.
- Houël E., Bertani S., Bourdy G., Deharo E., Jullian V., Valentin A., Chevalley S., Stien D. (2009) Quassinoid constituents of *Quassia amara* L. leaf herbal tea. Impact on its antimalarial activity and cytotoxicity, *Journal of Ethnopharmacology*, 126 (1), 114-118.
- Houël E., Stien D., Bourdy G., Deharo E. (2013) Chapter 161: Quassinoids: anticancer and antimalarial activities, In: Ramawat K.G., Merillon J.-M. (eds.), *Handbook of Natural Products*, Springer, pp. 3775-3802.
- Houghton P.J., Howes M.-J., Lee C.C., Steventon G. (2007) Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant, *Journal of Ethnopharmacology*, 110 (3), 391-400.
- Kim H.K., Choi Y.H., Verpoorte R. (2011) NMR-based plant metabolomics: where do we stand, where do we go ? *Trends in Biotechnology*, 29 (6), 267-275.
- Lenaerts M. (2005) *Anthropologie des indiens Ashéninka d'Amazonie. Nos sœurs manioc et l'étranger jaguar*, L'Harmattan, Paris.
- Leonti M., Sticher O., Heinrich M. (2002) Medicinal plants of the Popoluca, México: organoleptic properties as indigenous selection criteria, *Journal of Ethnopharmacology*, 81 (3), 307-315.
- Leonti M. (2011) The future is written: Impact of scripts on the cognition, selection, knowledge and transmission of medicinal plant use and its implications for ethnobotany and ethnopharmacology, *Journal of Ethnopharmacology*, 134 (3), 542-555.
- Leonti M., Casu L. (2013) Traditional medicines and globalization: Current and future perspectives in ethnopharmacology, *Frontiers in Pharmacology*, 4, Art. n° 92.
- Leonti M., Cabras S., Eugenia Castellanos M., Challenger A., Gertsch J., Casu L. (2013) Bioprospecting: Evolutionary implications from a post-olmec pharmacopoeia and the relevance of widespread taxa, *Journal of Ethnopharmacology*, 147 (1), 92-107.
- Lévi-Strauss C. (1962) *La pensée sauvage*, Plon, Paris.
- Lévi-Strauss C. (1964) *Mythologiques*, t. I : Le cru et le cuit, Plon, Paris.
- Lévi-Strauss C. (1967) *Mythologiques*, t. II : Du miel aux cendres, Plon, Paris.
- Lévi-Strauss C. (1968) *Mythologiques*, t. III : L'origine des manières de table, Plon, Paris.
- Lévi-Strauss C. (1971) *Mythologiques*, t. IV : L'Homme nu, Plon, Paris.
- Li Z.-Y., Zhi H.-J., Xue S.-Y., Sun H.-F., Zhang F.-S., Jia J.-P., Xing J., Zhang L.-Z., Qin X.-M. (2012) Metabolomic profiling of the flower bud and rachis of *Tussilago farfara* with antitussive and expectorant effects on mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 140, 83-90.
- Liu N.Q., Cao M., Frédéric M., Choi Y.H., Verpoorte R., van der Kooy F. (2010) Metabolomic investigation of the ethnopharmacological use of *Artemisia afra* with NMR spectroscopy and multivariate data analysis, *Journal of Ethnopharmacology*, 128 (1), 230-235.
- Moerman D.E. (1994) Native American food and drug plants, In: Etkin N.L. (ed.) *Eating on the wild side: the pharmacologic, ecologic, and social implications of using noncultigens*, The University of Arizona Press, Tucson, pp. 166-184.
- Moerman D.E., Estabrook G.F. (2003) Native Americans' choice of species for medicinal use is dependent on plant family: Confirmation with meta-significance analysis, *Journal of Ethnopharmacology*, 87 (1), 51-59.
- McKey D. (1974) Adaptive patterns in alkaloid physiology, *American Naturalist*, 108 (961), 305-320.
- McKey D. (1979) The distribution of secondary compounds within plants. In: Rosenthal G.A., Janzen D.H. (eds.) *Herbivores: their interaction with secondary plant metabolites*, Academic Press, New York, pp. 55-133.
- Nesse R.M., Bergstrom C.T., Ellison P.T., Flier J.S., Gluckman P., Govindaraju D.R., Niethammer D., Omenn G.S., Perlman R.L., Schwartz M. D., Thomas M.G., Stearns S.C., Valle D. (2010) Making evolutionary biology a basic science for medicine, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (1), 1800-1807.
- Newman D.J., Cragg G.M. (2012) Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010, *Journal of Natural Products*, 75 (3), 311-335.
- Nicolaou K.C., Montagnon T. (2008) *Molecules that changed the world: a brief history of the art and science of synthesis and its impact on society*, Wiley-VCH, Weinheim.
- Odonne G., Bourdy G., Beauchene J., Houël E., Stien D., Chevolot L., Deharo E. (2007) From Tonic-cups to Bitter-cups: *Kwasi bita beker* from Suriname. Determination, past and present use of an ancient galenic artefact, *Journal of Ethnopharmacology*, 110 (2), 318-322.
- Odonne G., Bourdy G., Castillo D., Estevez Y., Lancha-Tangoa A., Alban-Castillo J., Deharo E., Rojas R., Stien D., Sauvain M. (2009) Ta'ta', Huayani:

Perception of leishmaniasis and evaluation of medicinal plants used by the Chayahuita in Peru. Part II, *Journal of Ethnopharmacology*, 126 (1), 149-158.

Odonne G. (2010) *Approche ethnopharmacologique comparative des traitements phytothérapeutiques de la leishmaniose en Amazonie. Application aux communautés Chayahuita (Pérou) et du haut et moyen Oyapock (Guyane française)*, Thèse de doctorat, Université des Antilles et de la Guyane.

Odonne G., Berger F., Stien D., Grenand P., Bourdy G. (2011) Treatment of leishmaniasis in the Oyapock basin (French Guiana): a K.A.P. survey and analysis of the evolution of phytotherapy knowledge amongst Wayäpi Indians, *Journal of Ethnopharmacology*, 137 (3), 1228-1239.

Odonne G., Valadeau C., Alban-Castillo J., Stien D., Sauvain M., Bourdy G. (2013) Medical ethnobotany of the Chayahuita Amerindians (Peruvian Amazon), *Journal of Ethnopharmacology*, 146 (1), 127-153.

Saslis-Lagoudakis C.H., Savolainen V., Williamson E. M., Forest F., Wagstaff S.J., Baral S.R., Watson M.F., Pendry C.A., Hawkins J.A. (2012) Phylogenies reveal predictive power of traditional medicine in bioprospecting, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 109 (39), 15835-15840.

Shepard Jr. G.H. (2004) A sensory ecology of medicinal plant therapy in two amazonian societies, *American Anthropologist*, 106 (2), 252-266.

Stepp J.R., Moerman D.E. (2001) The importance of weeds in ethnopharmacology, *Journal of Ethnopharmacology*, 75 (1), 19-23.

Valadeau C., Castillo J.A., Sauvain M., Lores A.F., Bourdy G. (2010) The rainbow hurts my skin: Medicinal concepts and plants uses among the Yaneshas (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group, *Journal of Ethnopharmacology*, 127 (1), 175-192.

Valadeau C. (2012) *Médecine chez les Yaneshas d'Amazonie péruvienne: la traversée par les plantes*, l'Harmattan, Paris.

Van Andel T., Mitchell S., Volpato G., Vandebroek I., Swier J., Ruyschaert S., Rentería Jiménez C.A., Raes N. (2012) In search of the perfect aphrodisiac: Parallel use of bitter tonics in West Africa and the Caribbean, *Journal of Ethnopharmacology*, 143 (3), 840-850.

Verpoorte R., Choi Y.H., Kim H.K. (2005) Ethnopharmacology and systems biology: A perfect holistic match, *Journal of Ethnopharmacology*, 100 (1-2), 53-56.

Vigneron M., Deparis X., Deharo E., Bourdy G. (2005) Antimalarial remedies in French Guiana: A knowledge attitudes and practices study, *Journal of Ethnopharmacology*, 98 (3), 351-360.

Weckerle C.S., Cabras S., Castellanos M.E., Leonti M. (2011) Quantitative methods in ethnobotany and ethnopharmacology: Considering the overall

flora-Hypothesis testing for over- and underused plant families with the Bayesian approach, *Journal of Ethnopharmacology*, 137 (1), 837-843.

Wolfender J.-L., Rudaz S., Choi Y.H., Kim H.K. (2013) Plant metabolomics: From holistic data to relevant biomarkers, *Current Medicinal Chemistry*, 20 (8), 1056-1090.

Yuliana N.D., Budijanto S., Verpoorte R., Choi Y.H. (2013) NMR metabolomics for identification of adenosine A1 receptor binding compounds from *Boesenbergia rotunda* rhizomes extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 150 (1), 95-99.

Zhu F., Qin C., Tao L., Liu X., Shi Z., Ma X., Jia J., Tan Y., Cui C., Lin J., Tan C., Jiang Y., Chen Y. (2011) Clustered patterns of species origins of nature-derived drugs and clues for future bioprospecting, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108 (31), 12943-12948.

NOTES

1. Le point de vue émique, en anthropologie, est celui qui se base sur le système de pensée des personnes étudiées. A l'inverse le point de vue du chercheur est dit étique

2. Le concept commun sous-jacent à ces deux théories, celle de l'homéopathie de Hahnemann ou celle des signatures de Paracelse, est que «le semblable soigne le semblable». En homéopathie, une substance, qui lorsqu'elle est prise par un patient sain donne les mêmes symptômes qu'une maladie donnée, sera utilisée à de grandes dilutions pour guérir cette maladie. Dans la théorie des signatures, l'habitat, l'aspect ou d'autres propriétés intrinsèques d'une plante témoigneront de son potentiel thérapeutique (telle la ressemblance entre la forme d'une feuille et celle de l'organe à traiter). Des concepts similaires fondent également la médecine chinoise

3. Un métabolite secondaire est un composé synthétisé par la plante et non immédiatement nécessaire à son fonctionnement à court terme. Ainsi, tous les composés structuraux (sucres, acides aminés, acides gras,...) sont des métabolites primaires, alors que les molécules de défense ou de communication (alcaloïdes, terpènes,...) sont des métabolites secondaires

4. Le métabolome est l'ensemble, à un instant donné, des métabolites constituant un individu. Par commodité, en chimie des substances naturelles, on ne considère en général que les métabolites secondaires. Ce métabolome varie de façon extrêmement dynamique en fonction du temps et du fonctionnement de l'organisme

5. Molécules agissant sur d'autres organismes que celui qui les produit.