

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 octobre 2016
Par M^{lle} TAMBOUR Mathilde**

**LA ZOOPHARMACOGNOSIE OU L'ÉTUDE DE L'AUTOMÉDICATION
CHEZ LES ANIMAUX : VOIE D'AVENIR POUR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS**

Membres du jury :

Président : M. HENNEBELLE Thierry
Professeur de Pharmacognosie, Université Lille 2

Assesseur : M. ALIOUAT EI Moukhtar
Professeur de Parasitologie, Université Lille 2

Membre extérieur : M. FOIRET Jean-Michel
Pharmacien titulaire, Pharmacie des Deux Tours à Mons-
en-Barœul



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur Thierry Hennebelle,

Professeur de Pharmacognosie,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon conseiller de thèse. Merci pour votre disponibilité, pour l'attention portée à mon travail et vos conseils qui ont permis son aboutissement.

A Monsieur El Moukhtar Aliouat,

Professeur de Parasitologie,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Merci également pour vos enseignements fournis tout au long de ces six années de faculté.

A Monsieur Jean-Michel Foiret,

Pharmacien titulaire,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine et pour le temps que vous m'avez consacré durant mon stage de fin d'étude. Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études, vous avez toujours été là pour moi. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées, c'est grâce à vous qu'aujourd'hui je deviens Docteur en Pharmacie.

A mon frère, à mes grands-parents et à toute ma famille,

Merci beaucoup pour votre présence, votre soutien et votre gentillesse.

A mon Parrain,

Merci d'avoir pris le temps de lire ma thèse et d'avoir participé à sa correction : ça m'a été d'une aide précieuse.

A mes amis de la fac de pharma,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour les nombreuses années à venir.

Et bien sûr à Louis,

Merci d'être toujours là pour moi et de remplir ma vie de bonheur.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES.....	10
TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	12
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : OBSERVATIONS ET DESCRIPTIONS DES COMPORTEMENTS D'AUTOMEDICATION ANIMALE.....	15
I. A. L'ORIGINE DE LA ZOOPHARMACOGNOSIE	16
I. A.1. <i>L'évolution des espèces à travers l'automédication animale</i>	16
I. A.2. <i>Des premières observations au premier cas d'automédication démontré</i>	16
I. A.2.1. Constatations anecdotiques d'automédication animale	16
I. A.2.2. Le premier cas d'automédication animale démontré.....	18
<input type="checkbox"/> Observations comportementales	18
<input type="checkbox"/> Analyses parasitologiques et phytochimiques	19
I. A.2.3. Les lois d'Huffman.....	20
I. A.3. <i>Les composés secondaires des plantes au cœur de la zoopharmacognosie</i>	21
I. A.3.1. Les composés secondaires : définitions et rôles.....	21
I. A.3.2. Les principales classes chimiques.....	21
<input type="checkbox"/> Les composés phénoliques.....	21
<input type="checkbox"/> Les terpénoïdes et les stéroïdes.....	22
<input type="checkbox"/> Les alcaloïdes	23
I. B. L'AUTOMEDICATION ANIMALE : DEUX TYPES D'APPROCHE	24
I. B.1. <i>L'approche prophylactique ou préventive</i>	24
I. B.1.1. L'utilisation de résine de conifères par les fourmis rousses des bois	24
<input type="checkbox"/> Matériels et méthodes utilisés	26
<input type="checkbox"/> Résultats	27
I. B.1.2. Présence de plantes aromatiques dans les nids des mésanges bleues en période de reproduction	27
<input type="checkbox"/> Matériels et méthodes utilisés	29
<input type="checkbox"/> Résultats.....	29
I. B.2. <i>L'approche thérapeutique ou curative</i>	30
I. B.2.1. Utilisation accrue de résines végétales par les abeilles mellifères pour lutter contre une infection fongique	30
<input type="checkbox"/> Matériels et méthodes utilisés	31
<input type="checkbox"/> Résultats	32
I. B.2.2. Utilisation de poison par les fourmis <i>Lasius neglectus</i> comme « médicament » anti-infectieux	33
<input type="checkbox"/> Matériels et méthodes utilisés	34
<input type="checkbox"/> Résultats.....	35
I. C. L'AUTOMEDICATION ANIMALE : MECANISME INNE OU ACQUIS	36
I. C.1. <i>Un cas de médication animale innée, le papillon monarque</i>	36
I. C.2. <i>Automédication acquise, processus dit d' « apprentissage »</i>	38
PARTIE II : LA PHARMACOPEE DES PRIMATES.....	40
II. A. LES PREMIERES OBSERVATIONS D'AUTOMEDICATION CHEZ LES GRANDS SINGES.....	41
II. A.1. <i>Les Grands Singes : qui sont-ils ?</i>	41
II. A.2. <i>Les premières découvertes</i>	41

II. B.	LES CHIMPANZES DU PARC DE KIBALE EN OUGANDA	45
II. B.1.	Méthodes de recherche.....	46
II. B.2.	Cas d'automédication recensés.....	47
II. B.2.1.	Consommation de l'écorce d' <i>Albizia grandibracteata</i>	47
II. B.2.2.	Consommation des feuilles de <i>Trichilia rubescens</i>	48
II. B.2.3.	Ingestion de baies de <i>Phytolacca dodecandra</i>	51
II. B.2.4.	Autres plantes utilisées par les chimpanzés de Kibale.....	52
II. C.	LA GEOPHAGIE CHEZ LES PRIMATES ET SES FONCTIONS POTENTIELLES	54
II. C.1.	La terre comme agent de détoxification.....	55
II. C.2.	La terre comme agent antiacide	56
II. C.3.	La terre comme agent anti-diarrhéique.....	57
II. C.4.	La terre comme source de microflore	57
II. C.5.	La terre comme source de minéraux	58
II. C.6.	La terre comme source de fer	58
II. D.	LE « FUR RUBBING » CHEZ LES PRIMATES	59
II. D.1.	Quelques exemples de « fur rubbing » rapportés chez les Primates	60
II. D.1.1.	Le capucin à houppe noire (ou brun) <i>Cebus apella</i>	60
II. D.1.2.	L'orang-outan <i>Pongo pygmaeus</i>	62

PARTIE III :L'AUTOMEDICATION ANIMALE : SOURCE DE SAVOIR ET VOIE D'AVENIR POUR DE FUTURS MEDICAMENTS64

III. A.	LA ZOOPHARMACOGNOSIE : SOURCE DE SAVOIR.....	65
III. A.1.	Lien entre automédication animale et ethnomédecine.....	65
III. A.1.1.	Plantes retrouvées en ethnomédecine et utilisées par les animaux	65
III. A.1.2.	<i>Vernonia amygdalina</i> et utilisations en ethnomédecine	66
III. A.2.	Lien entre automédication animale et médecine occidentale	69
III. B.	LA ZOOPHARMACOGNOSIE : VOIE D'AVENIR	72
III. B.1.	Lutte contre le paludisme : nouvelles voies de recherche.....	72
III. B.1.1.	Le paludisme chez l'homme : épidémiologie, cause, symptômes	72
III. B.1.2.	Découvertes de molécules actives à partir de l'automédication animale....	74
	□ Molécules extraites de <i>Trichilia rubescens</i>	74
	□ Molécules extraites de <i>Diospyros abyssinica</i>	75
	□ Molécules extraites d' <i>Uvariopsis congensis</i>	76
III. B.2.	Autres voies de recherche.....	78
III. B.2.1.	<i>Aspilia mossambicensis</i> : découverte de composés aux propriétés utéro-stimulantes	78
III. B.2.2.	<i>Albizia grandibracteata</i> : découverte de molécules inhibant la croissance des cellules cancéreuses.....	79
III. B.3.	Discussion et perspectives	80

CONCLUSION82

BIBLIOGRAPHIE.....84

Table des tableaux et des figures

Tableau 1 : Preuves anecdotiques de l'automédication chez les animaux, Huffman (2003).....	17
Figure 1 : Rameaux de <i>Vernonia amygdalina</i> . Source photo : ethnobotanic.wordpress.com.....	19
Figure 2 : Molécules isolées de <i>Vernonia amygdalina</i> . D'après Huffman (1997).....	20
Figure 3 : Unité de base d'un composé phénolique.....	22
Figure 4 : Unité de base en 5C : l'isoprène.....	22
Figure 5 : Huiles essentielles renfermant des sesquiterpènes.....	23
Figure 6 : Nid de fourmis rousses des bois <i>Formica paralugubris</i> . Source photo : Cherix.....	25
Figure 7 : Mésange bleue <i>Cyanistes caeruleus</i> . Source photo : P. Cathrall.....	28
Figure 8 : Collecte de résine par des abeilles mellifères. Source photo : bien-etre-au-naturel.fr/la-propolis-et-ses-bienfaits	31
Figure 9 : Fourmis invasives <i>Lasius neglectus</i> et leurs nymphes. Source photo : lasius-neglectus.blogspot.fr	34
Figure 10 : Papillons monarques suspendus aux branches d'arbres pendant leur hivernage. Source photo : Paul Bettings/WWF-Canada.....	36
Figure 11 : La thiarubrine A, isolée des feuilles d' <i>Aspilia mossambicensis</i>	42
Figure 12 : Observation de comportements d'automédication et espèces associées. Source : Huffman (2001), BioScience, p.654.....	43
Figure 13 : Espèce <i>Albizia grandibracteata</i> et extrait des feuilles récoltées. Source photo : ethnopharmacologia.org.....	48
Figure 14 : Chimpanzé mâle adulte consommant des feuilles amères de <i>Trichilia rubescens</i> (Meliaceae). Source photo : Jean-Michel Krief	49
Figure 15 : Mâle dominant consommant des baies de <i>Phytolacca dodecandra</i> (Kanyawara, Parc National de Kibale, Ouganda). Source photo : J.M. Krief.....	51
Figure 16 : Feuilles isolées respectivement de <i>Diospyros abyssinica</i> et d' <i>Uvariopsis congensis</i> . Source photo : Krief.....	52
Figure 17 : Branche de <i>Ficus exasperata</i> . Source photo : ethnopharmacologia.org	53

Figure 18 : Capucins à houppe noire <i>Cebus apella</i> . Source photo : milankanya.com	60
Figure 19 : Espèce de <i>Commelina</i> utilisée par les orangs-outans. Source photo : Morrogh-Bernard, 2008.	62
Tableau 2 : Cas recensés d'utilisation en ethnomédecine de <i>Vernonia amygdalina</i> en Afrique, d'après Huffman (1997).....	67
Tableau 3 : Analogie entre principes actifs utilisés par les animaux et principes actifs utilisés en médecine occidentale.	69
Figure 20 : Molécules isolées de <i>Trichilia rubescens</i> , la trichirubine A et B. D'après Krief (2004).....	75
Figure 21 : Molécules extraites de <i>Diospyros abyssinica</i> , l'isodiospyrine et la diospyrine. D'après Krief, 2004.....	76
Figure 22 : Molécules isolées des feuilles et écorces d' <i>Uvariopsis congensis</i> , l'annonacine et la gigantétrocine. D'après Krief, 2004.....	77
Tableau 4 : Bilan des données sur la consommation des plantes, leurs utilisations en médecine traditionnelle, leurs activités sur cultures cellulaires et le type de composés secondaires isolés. D'après Krief, 2004.	78
Figure 23 : Molécules extraites d' <i>Aspilia mossambicensis</i> , les acides kaurénoïque et grandiflorénique.....	79

Introduction

Et si la médecine trouvait ses racines loin dans l'évolution animale ? Dans la nature, les animaux sont la cible de divers agents pathogènes et doivent y faire face pour survivre. Exposés à des maladies ou souffrant de divers maux, les animaux utilisent les plantes ou les substances naturelles pour se soigner. Ils rivalisent ainsi avec l'une de nos pratiques les plus sophistiquées : la médecine.

Aujourd'hui, environ 75 % de nos médicaments tirent leur origine du monde végétal. Certains de nos remèdes sont devenus des classiques de la pharmacopée moderne, comme la morphine extraite du pavot (*Papaver somniferum*, Papaveraceae) ou l'aspirine extraite de l'écorce de saule blanc (*Salix alba*, Salicaceae). Et si les animaux se servaient aussi dans la nature comme dans une armoire à pharmacie ? Les animaux mettent en place de nombreuses parades préventives pour éviter de tomber malade ; et lorsqu'ils sont atteints, ils consomment des plantes ne faisant pas partie de leur régime alimentaire habituel pour se soigner.

Ces animaux qui se soignent tout seuls nous mettraient-ils sur la piste de nouveaux médicaments ? C'est l'objet d'un champ de recherche en plein essor : la zoopharmacognosie. Au cours des dernières années, un nombre croissant de preuves a donné de l'élan à l'étude de l'automédication chez les animaux, aussi bien chez les insectes que chez nos cousins les grands singes. Compte tenu de la résistance croissante des agents pathogènes aux médicaments de synthèse, l'étude de l'automédication animale, mise en relation avec l'ethnomédecine, offre une nouvelle voie de recherche pour découvrir de nouveaux traitements.

La première partie de cette thèse est consacrée à la description des comportements d'automédication chez les animaux. Des faits anecdotiques au premier cas démontré, les substances naturelles sont au cœur de cette jeune science. Poisons à forte dose, dotés de propriétés médicinales à faible dose, les métabolites secondaires des plantes sont utilisés par les animaux dans une optique de santé et de bien-être. La deuxième partie de cette thèse part sur la piste des Grands Singes. En observant le comportement alimentaire et l'état de santé des primates non humains à l'état sauvage, les scientifiques ont découvert des comportements parfois surprenants d'automédication. Il existe des similitudes frappantes entre les plantes ingérées par les chimpanzés sauvages et celles utilisées en ethnomédecine. Ces nouvelles informations sont détaillées dans la troisième partie, suggérant ainsi que l'étude du comportement animal est une piste prometteuse pour l'identification de plantes aux composés biologiquement actifs. De nouvelles molécules aux propriétés pharmacologiques *in vitro* intéressantes ont pu être isolées et constituent un espoir thérapeutique en médecine humaine.

Partie I : Observations et descriptions des comportements d'automédication animale

I. A. L'origine de la zoopharmacognosie

Le mot zoopharmacognosie vient du grec « zoo- » animal, « pharma- » drogue, et « -gnosis » connaissance, et réfère à la connaissance des animaux en matière de médication. C'est le processus par lequel certains animaux et particulièrement les primates s'auto-soignent au moyen de plantes, terre ou insectes pour traiter ou prévenir des maladies.

I. A.1. L'évolution des espèces à travers l'automédication animale

Dans la nature, les animaux sont la cible d'infections parasitaires et doivent développer des mécanismes de défense pour y faire face. Le système immunitaire est la première ligne de défense, il contrôle normalement les infections externes mais il arrive que certains parasites parviennent à s'introduire chez leur hôte en développant de nouveaux antigènes ou en interférant directement sur le système immunitaire.

Le maintien de la santé est un principe de base de la survie, les animaux ont donc dû adopter des comportements nouveaux pour faire face aux agents pathogènes. Cette adaptation est un facteur d'évolution des espèces et serait à l'origine de formes d'automédication, notamment observées chez les vertébrés. Ainsi, il a été observé chez certains animaux l'utilisation de feuilles contenant des substances antiparasitaires pour construire les nids ou les tanières ; l'application sur les plumes de substances aromatiques pour éloigner les parasites (Clark et *al.*, 1991).

Les travaux d'Huffman concernant l'automédication animale au cours de ces dernières années ont montré que l'une des préoccupations principales des primates était clairement les parasites et les troubles gastro-intestinaux. Des recherches en laboratoire ont également attesté qu'une modification du régime alimentaire était utilisée par un grand nombre de vertébrés comme moyen de contrôle des infections parasitaires (Keymer et *al.*, 1983), comme chez l'ours brun où le changement d'alimentation a suggéré comme conséquence une diminution du ténia (Rausch, 1961).

I. A.2. Des premières observations au premier cas d'automédication démontré

I. A.2.1. Constatations anecdotiques d'automédication animale

Tout au long de l'histoire de l'humanité, les hommes ont contemplé les comportements des animaux pour enrichir leurs connaissances dans le domaine médical et trouver des substances curatives. Ainsi, une série de récits narrant des anecdotes sur l'utilisation thérapeutique possible de plantes chez les animaux sauvages sont recensés dans la littérature.

Déjà au IV^e siècle avant notre ère, Aristote lui-même observait des comportements pertinents sur le chien : « Et les chiennes, lorsqu'elles éprouvent une certaine souffrance, se font vomir en mangeant une certaine herbe », « Les chiens, lorsqu'ils ont des vers, mangent du blé au champ. » (*Histoire des animaux* d'Aristote, d'après Ansay (2002)). Plutarque observe le même phénomène mais lui donne une signification différente : « Les chiens, eux, se purgent, quand ils sont malades de la bile avec l'herbe que l'on appelle l'herbe aux chiens... » (*Œuvres mêlées* de Plutarque, d'après Ansay (2002)).

Des exemples plus modernes illustrent l'intérêt que l'homme porte au comportement animal en matière d'automédication. Jean de la Fontaine (1621 – 1695) écrit d'ailleurs dans sa fable « le Lièvre et la Tortue » : « ma commère, il vous faut purger avec quatre grains d'hellébore ». L'hellébore est une plante dont les graines étaient utilisées par les Anciens pour traiter la folie.

Les anciens vétérinaires racontent que les chiens soignent leurs plaies par léchage, comme l'illustre Ansay d'après un souvenir d'enfance : « un chien avait étéembroché par un sanglier. Les chasseurs disaient que le chien allait guérir seul, en se léchant... Effet bactéricide du léchage, type lysozyme ? » (« Les animaux médecins d'eux-mêmes ? », Ansay (2002)).

Plus récemment encore, le Dr Huffman rapporte une série de cas d'automédication animale dans son article « origines animales de la médecine par les plantes » (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Preuves anecdotiques de l'automédication chez les animaux, Huffman (2003).

Espèces	Plantes et actions supposées
Eléphant de Malaisie	<i>Entada schefferi</i> (Leguminosae) : pour la résistance avant une longue marche, éventuellement antalgique ?
Eléphant d'Afrique	Boraginaceae sp. : accélère l'accouchement ; utilisée par une communauté ethnique du Kenya pour engager le travail de l'accouchement et amener un avortement.
Buffle indien	<i>Holarrhena antidysenterica</i> (Apocynaceae) : écorce consommée régulièrement. Le nom de l'espèce suggère qu'elle a un effet anti-dysenterie.
Sanglier sauvage des Indes	<i>Boerhavia diffusa</i> (Nyctaginaceae) : appelé herbe aux porcs. Les racines sont consommées sélectivement par les sangliers ; c'est aussi un antihelminthique traditionnel chez les Indiens.
Porc	<i>Punica granatum</i> (Punicaceae) : racine de la grenade recherchée par les porcs au Mexique. Alcaloïde dans les racines, toxique pour les tenias.

Tigre indien, chien sauvage, ours, civette, chacal	<i>Careya arborea</i> (Barringtonaeaceae), <i>Dalbergia latifolia</i> (Leguminosae) etc : les fruits de diverses espèces sont mangés par des grands carnivores. Il est possible qu'elles contribuent à l'élimination des parasites ingérés en même temps que le contenu des intestins des proies herbivores.
Loup d'Amérique du Sud	<i>Solanum lycocarpum</i> (Solanaceae) : on dit du fruit blet qu'on le consomme pour traiter des dérangements gastriques ou intestinaux.
Rhinocéros bicorne d'Asie	<i>Ceriops candolleana</i> (Rhizophoraceae) : écorce riche en tanins mangée en grande quantité, suffisamment pour faire virer l'urine à l'orange clair. Utilisation possible pour traiter les parasites dans les conduits vésicaux et urinaires.
Singe hurleur noir	Les peuples indigènes vivant dans des habitats de primates des Neotropiques prétendent que certaines espèces de singes sont exemptes de parasites à cause des plantes qu'ils mangent.

Tous ces exemples concourent au fait que l'homme s'est depuis toujours intéressé aux comportements des animaux afin d'y trouver des corrélations avec la médecine. Ainsi ces animaux « médecins » savent-ils réellement se soigner tout seuls ou leur comportement est-il seulement le fruit d'interprétations erronées ? Les plantes médicinales semblent profondément ancrées dans le monde animal, Michael Huffman s'est penché sur la question et trouve chez les primates d'Afrique une certaine réponse qui laisse entrevoir l'hypothèse d'une réelle forme d'automédication animale.

I. A.2.2. Le premier cas d'automédication animale démontré

Il y a plus d'une trentaine d'années, Richard Wrangham observe un comportement particulier chez des chimpanzés, l'ingurgitation inhabituelle de feuilles rugueuses. Il est alors le premier à suggérer que la raison de la sélection de ces plantes par l'animal était autre que nutritionnelle. Depuis, d'autres chercheurs ont étudié ces comportements notamment Michael Huffman qui a commencé ses recherches sur l'automédication animale en 1987 au sud-est du continent africain, dans le parc national de Mahale en Tanzanie. Dans ce sanctuaire de 1 600 km² de forêt tropicale réside une colonie de plus de 800 chimpanzés sauvages. Les études du primatologue laissent penser que certaines plantes consommées par les primates ne le sont pas par hasard mais possèdent bien un grand pouvoir médicinal. A ce jour, les observations du Dr Huffman et son équipe ont fourni les meilleures preuves qui ont pu être décrites en matière de zoopharmacognosie.

- Observations comportementales

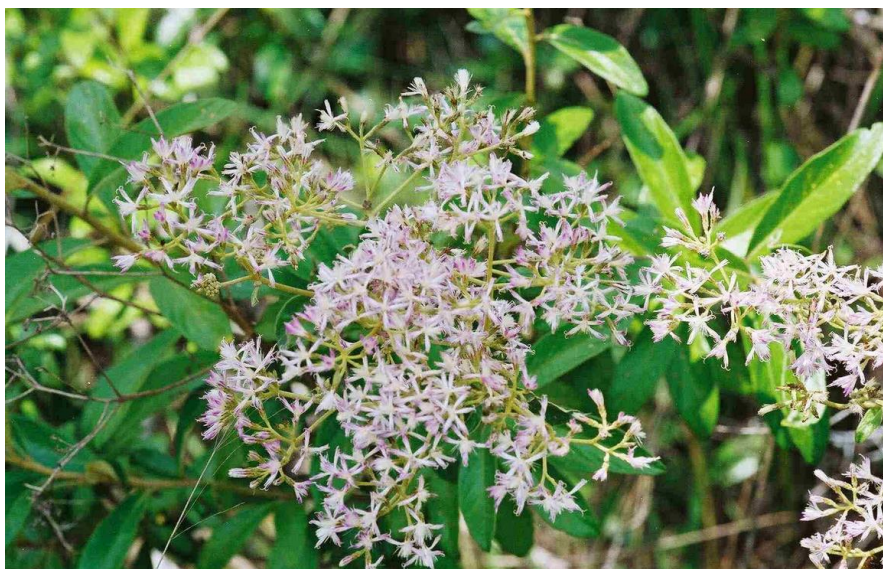
Huffman a émis l'hypothèse d'une automédication animale en observant le comportement d'une femelle chimpanzé apathique ingérant de la moelle amère de *Vernonia amygdalina*, Asteraceae, plante qui ne fait pas partie de son régime alimentaire habituel. L'animal montra alors une apparente amélioration de son état de

santé dans les heures suivantes. La consommation de cette plante contribuerait à éliminer certains parasites intestinaux chez le chimpanzé.

Huffman décrit avec précision le comportement du chimpanzé, l'animal enlève méticuleusement l'écorce externe et les feuilles des jeunes pousses de *Vernonia amygdalina* pour mieux mastiquer la moelle mise à nu dont il consomme alors le jus extrêmement amer et des résidus de fibres. La quantité ingérée et le temps de mastication varient en fonction de l'intensité des maux de l'animal, se traduisant par des désordres gastro-intestinaux, des difficultés à déféquer, de l'anorexie et de l'apathie. La quantité de moelle peut aller de 5 à 20 centimètres × 1 centimètre et l'ensemble du processus peut durer de moins d'une minute jusqu'à 8 minutes (Huffman, 1997).

Vernonia amygdalina est un arbuste de 3 à 5 mètres de haut au feuillage duveteux et persistant, poussant toute l'année en Tanzanie (Nishida et Uehara, 1983) (cf. Figure 1). Cependant, les chimpanzés ne l'utilisent que de façon périodique de décembre à janvier, soit les mois de la saison des pluies. Or, cette saison correspond à la période critique de réinfection parasitaire par les nématodes chez certaines espèces (Huffman et al., 1997). Cet état de fait va donc dans le sens de l'hypothèse d'Huffman selon laquelle la mastication de la moelle amère aurait des vertus thérapeutiques.

Figure 1 : Rameaux de *Vernonia amygdalina*. Source photo : ethnobotanic.wordpress.com



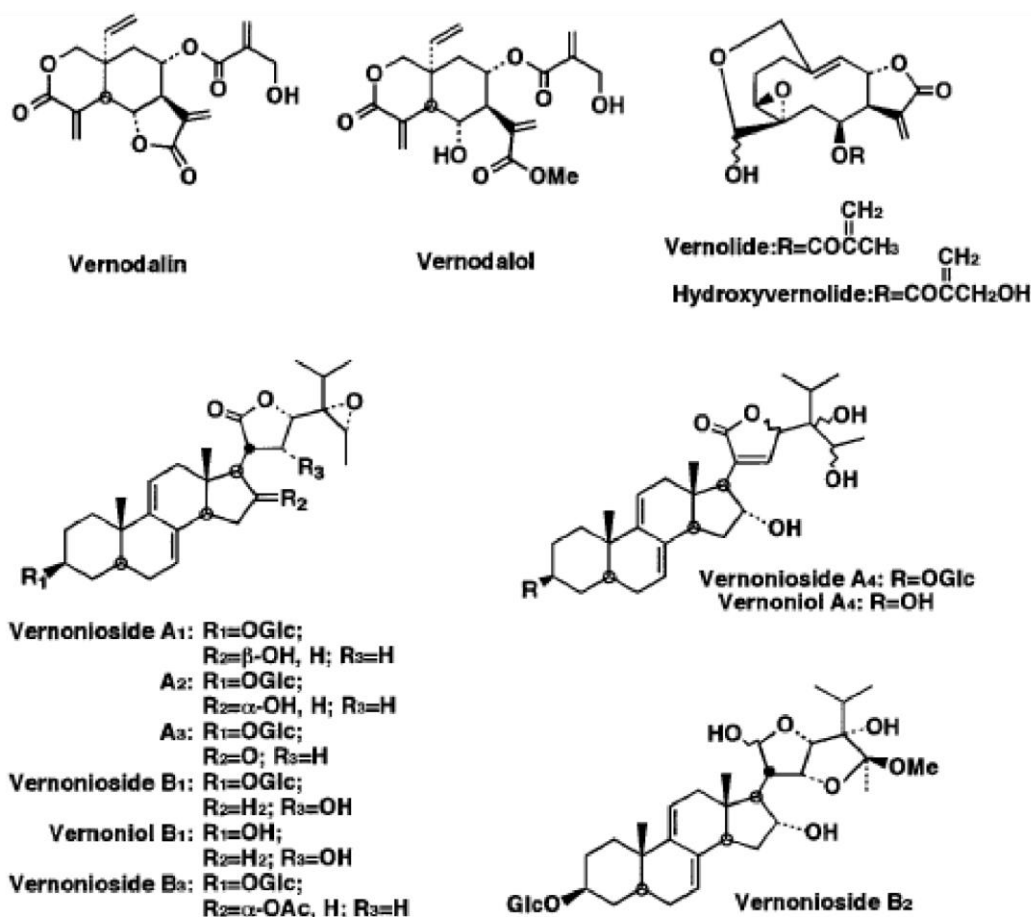
- Analyses parasitologiques et phytochimiques

Des échantillons de *Vernonia amygdalina* ont été prélevés par Huffman et son équipe à Mahale à partir des plantes consommées par les chimpanzés afin d'en déterminer leur composition phytochimique. Ces analyses révèlent l'existence de deux principales classes de composés actifs biologiquement : des lactones sesquiterpéniques et des saponosides stéroïdiques. Ces recherches ont permis

d'isoler au total 4 lactones sesquiterpéniques dont une principale, la vernodaline ; et 7 glucosides stéroïdes nouveaux dont le vernonioside B1 (cf. Figure 2) (Ohigashi et al., 1991 ; Jisaka et al., 1992, 1993).

Les lactones sesquiterpéniques retrouvées chez *V. amygdalina*, et également présentes dans d'autres espèces de *Vernonia* comme *V. colorata*, sont connues pour leurs propriétés antihelminthiques, anti-amibiennes, antibiotiques et anti-tumorales (Jisaka et al., 1992).

Figure 2 : Molécules isolées de *Vernonia amygdalina*. D'après Huffman (1997).



Des tests *in vitro* sur l'activité antischistosomiale des glucosides et des lactones de *Vernonia*, particulièrement abondants dans la moelle de la plante qui est la partie consommée par les chimpanzés, ont montré que ces substances inhibaient fortement la mobilité des parasites et réduisaient considérablement leur capacité de ponte (Jisaka et al, 1992). De plus, les lactones sesquiterpéniques ont présenté une activité plasmodicide *in vivo* considérable (Ohigashi et al., 1994).

I. A.2.3. Les lois d'Huffman

Suite à ces observations, Huffman a défini des critères pour déterminer si un comportement animal est de l'automédication :

- 1° la plante ingérée ne doit pas faire partie du régime alimentaire habituel de l'animal, elle doit être utilisée comme « médicament » et non comme nourriture,
- 2° la plante ne doit avoir qu'une très faible valeur nutritionnelle pour l'animal voire aucune,
- 3° la plante doit être ingérée à des périodes compatibles avec des effets curatifs ou préventifs, soit lors de saisons qui favorisent les infections par des parasites comme la saison des pluies,
- 4° lorsqu'il s'agit de problèmes individuels de santé, les autres animaux du groupe n'ingèrent pas les mêmes plantes à vertus médicinales.

Si ces critères sont remplis selon Huffman, on suppose que l'animal est en train de se soigner, de pratiquer une automédication.

I. A.3. Les composés secondaires des plantes au cœur de la zoopharmacognosie

I. A.3.1. Les composés secondaires : définitions et rôles

Les composés secondaires des plantes s'opposent aux composés primaires que sont les protéines, les glucides et les lipides. Même si leur rôle est encore mal connu, il est établi que les métabolites secondaires ne participent pas aux fonctions vitales de la plante telles que la croissance, la nutrition, la reproduction mais remplissent une fonction essentielle, celle de défendre la plante contre les agents pathogènes (bactéries, virus et autres parasites) et les prédateurs (insectes ou vertébrés). Ils exercent une action déterminante sur l'adaptation des plantes à leur environnement.

Les composés secondaires sont responsables du goût amer et désagréable de la plante et sont toxiques à forte dose. Leur saveur astringente donne le signal aux herbivores, qui lorsqu'ils ont goûté la plante, stoppent leur consommation. Ces molécules, poison à forte dose, présenteraient des activités pharmacologiques intéressantes à faible dose. En effet, des substances toxiques peuvent à faible dose posséder des propriétés médicamenteuses et être utilisées à des fins thérapeutiques. Ainsi, Paracelse définissait la toxicologie d'un composé en fonction de la dose : « Tout est poison. Rien n'est poison. C'est la dose qui fait le poison ».

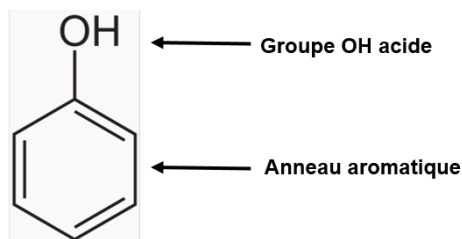
Les métabolites secondaires sont extrêmement diversifiés et existent sous la forme de plus de 200 000 structures chimiques, pouvant être classés en trois grandes catégories (Bruneton, 1993) : les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une grande diversité de composés ayant de nombreuses propriétés en biologie humaine.

I. A.3.2. Les principales classes chimiques

- Les composés phénoliques

Les composés phénoliques, également appelés polyphénols (PP) sont très répandus dans le monde végétal. Ils sont caractérisés par un noyau benzénique aromatique portant un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une fonction ester, éther ou hétéroside (cf. Figure 3).

Figure 3 : Unité de base d'un composé phénolique



Le ou les noyaux aromatiques peuvent être synthétisés soit par la voie du shikimate, soit par la voie de l'acétate, donnant lieu à deux classes de composés phénoliques. Chez les végétaux supérieurs, la voie des polyacétates intervient pour des composés ayant déjà un noyau aromatique obtenu par la voie des shikimates, les composés obtenus sont dit mixtes, les flavonoïdes, responsables de la coloration des fleurs et des fruits.

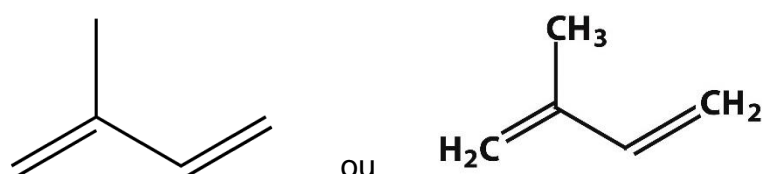
Les shikimates incluent les phénols, les coumarines, les lignanes, ainsi que les des tanins, molécules astringentes dotées d'une remarquable affinité pour les protéines. Les polyacétates comprennent les quinones, les orcinols et les phloroglucinols.

Les recherches sur le rôle des composés phénoliques et en particulier les flavonoïdes ont été approfondies en raison de leurs divers caractères physiologiques. Des nombreuses propriétés ont été mises en évidence, notamment antiallergiques, anti-inflammatoire, hépato-protectrice, antivirale et antibactérienne, anti-thrombotique et cardio-protectrice (Middleton et al., 2000 ; Ksouri et al., 2007).

- Les terpénoïdes et les stéroïdes

Les terpénoïdes et les stéroïdes constituent probablement la plus grande classe de composés secondaires. Ils sont formés de la condensation d'unités de base à cinq carbones, dérivées du 2-méthylbutadiène (polymères de l'isoprène) (cf. Figure 4).

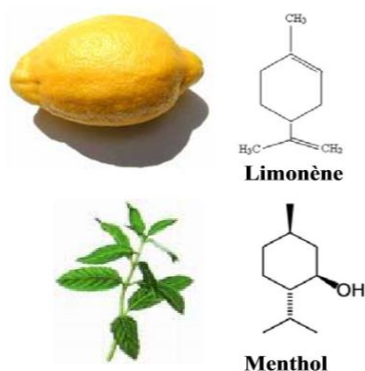
Figure 4 : Unité de base en 5C : l'isoprène



Le nombre d'unités isopréniques permet de distinguer les différentes classes de terpènes : monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterterpènes (C25), triterpènes (C30) et tétraterpènes (C40). Même si les terpènes sont retrouvés en majorité dans le monde végétal, ils ne sont pas spécifiques des plantes puisqu'ils ont également été isolés à partir de champignons et d'insectes.

L'homme a exploité ces composés pour leurs nombreuses propriétés. Les monoterpènes comptent parmi eux la pyréthrine, un puissant insecticide. De nombreuses huiles essentielles renferment des sesquiterpènes aux propriétés antiseptiques, antibactériennes et antifongiques notables (cf. Figure 5).

Figure 5 : Huiles essentielles renfermant des sesquiterpènes



Le paclitaxel, molécule issue de l'If (*Taxus baccata*), est un diterpène aux activités pharmacologiques remarquables, il est commercialisé dans la spécialité Taxol®, médicament utilisé dans les protocoles de chimiothérapie des cancers des poumons, du sein et de l'ovaire.

Enfin, les stéroïdes comptent parmi eux les hétérosides cardiotoniques (digoxine, ouabaïne) et les saponosides, molécules caractérisées par leur effet tensioactif à l'origine de leur capacité à former des solutions moussantes une fois dans l'eau.

- Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont une classe de composés azotés, basiques, d'origine naturelle dont l'atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique. Ils sont caractérisés généralement par une solubilité faible dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et donnent des réactions de coloration avec certains réactifs (par exemple réactifs de Mayer, de Dragendorf).

Les alcaloïdes isolés à partir des plantes ont souvent été utilisés comme précurseurs d'une série de molécules d'intérêt pharmaceutique développées par modification chimique de la molécule de base. Ainsi, ils incluent des molécules agissant sur le système nerveux central comme la morphine ou l'éphédrine ; le système nerveux autonome comme la pilocarpine ou l'atropine ; mais aussi des

molécules utilisées en cancérologie (vinblastine, vincristine...) et en parasitologie (quinine).

Chez de nombreuses plantes, les alcaloïdes sont produits dans les tissus en croissance : jeunes feuilles, jeunes racines. Puis, ils gagnent ensuite des lieux différents et, lors de ces transferts, ils peuvent subir des modifications. Ainsi, la nicotine, produite dans les racines, migre vers les feuilles où elle est déméthylée. Chez de nombreuses plantes, les alcaloïdes se localisent dans les pièces florales, les fruits ou les graines (Krief, 2004).

Ainsi, l'étude de l'automédication animale pourrait permettre d'identifier de nouveaux composés secondaires des plantes, ceux-ci pourraient alors servir de base pour le développement de nouveaux médicaments. En effet, au cours de l'évolution, les plantes ont su synthétiser des molécules de défense contre les prédateurs et les pathogènes, qui sont sans danger pour la plante elle-même. En exploitant ces propriétés, les animaux seraient-ils capables de se soigner eux-mêmes, de pratiquer l'automédication ?

I. B. L'automédication animale : deux types d'approche

L'automédication animale a pu être observée dans un but curatif, la consommation de la plante par l'animal induit un effet thérapeutique sur sa pathologie, la plante est alors associée à une amélioration de l'état de santé de l'animal malade. Mais parfois les plantes sont utilisées par les animaux dans un but préventif, pour réduire l'apparition d'une maladie, l'automédication a dans ce cas une valeur prophylactique.

I. B.1. L'approche prophylactique ou préventive

I. B.1.1. L'utilisation de résine de conifères par les fourmis rouges des bois

Une étude publiée en 2007 dans *Proceedings of the Royal Society* par des chercheurs de l'université de Lausanne a mis en évidence l'utilisation préventive de résine de conifères par les fourmis rouges des bois *Formica paralugubris*. Elles incorporent cette résine dans la construction de la fourmilière ce qui aurait un effet protecteur en diminuant la probabilité de survenue d'infections.

Formica paralugubris, communément retrouvée dans le Jura, est l'une des espèces de fourmis qui accumule le plus de matériaux dans la construction de la fourmilière, celle-ci peut atteindre une hauteur de 60 à 80 cm pour un diamètre de plus d'un mètre (cf. Figure 6). Il a été observé que ces fourmis collectaient des morceaux

de résine solidifiée à partir de conifères, principalement de l'épicéa commun *Picea abies*. Cette résine est retrouvée principalement sur la surface du nid et dans le monticule où se situent les nymphes. Elle contient un mélange complexe de terpènes qui protègent habituellement les arbres blessés contre les infections bactériennes et fongiques (Martin et *al.*, 2002).

Figure 6 : Nid de fourmis rousses des bois *Formica paralugubris*. Source photo : Cherix.



La vie en colonie, comme celle des fourmis rousses des bois, est généralement associée à une exposition accrue aux agents pathogènes en raison de plusieurs facteurs. Tout d'abord, la prévalence des parasites augmente avec la taille et la densité de la population. Deuxièmement, la plupart des animaux sociaux conservent les mêmes sites de nidification au cours des années successives, ce qui favorise la survie des parasites. Troisièmement, la diversité génétique dans les colonies est généralement faible du fait de la parenté étroite entre les membres, ce qui peut faciliter la propagation des parasites et leur adaptation au sein du groupe.

Cependant, la vie en société conduit également à l'apparition de nouveaux comportements collectifs de défense. L'étude publiée dans *Proceedings of the Royal Society* apporte une première preuve expérimentale que les fourmis rousses des bois pratiquent une automédication préventive. Ici, les chercheurs ont voulu tester si la présence de résine de conifères améliore la survie des larves et des fourmis adultes *Formica paralugubris* en présence de deux micro-organismes susceptibles de leur être préjudiciables : la bactérie à Gram négatif *Pseudomonas fluorescens* et le champignon entomopathogène *Metarhizium anisopliae*.

- Matériels et méthodes utilisés

Pour les deux pathogènes testés, les chercheurs ont mesuré la survie des larves et des fourmis adultes en les soumettant aux quatre conditions suivantes :

- un traitement sans résine et sans attaque microbienne servant de témoin,
- un traitement avec de la résine mais sans attaque microbienne afin de déterminer si la résine est toxique par elle-même,
- un traitement avec une attaque microbienne en l'absence de résine afin de mettre en évidence la pathogénicité des bactéries ou des champignons,
- un traitement avec une attaque microbienne en présence de résine, afin d'examiner si la résine améliore la survie des fourmis sous la menace d'infection.

Pour cette étude, les larves, les fourmis adultes et la résine de conifères ont été échantillonnées dans les montagnes du Jura suisse, à partir de huit nids différents. Ils ont été mélangés et repartis au hasard dans des lots.

Dans les expériences avec les fourmis adultes, celles-ci ont été conservées dans des boîtes de Pétri de 5,5 cm de diamètre avec un papier filtre au fond, elles ont reçu 8 % d'eau sucrée ad libitum. Dans les traitements avec de la résine, une pièce de 0,06 g de résine a été placée sur le papier filtre dans la boîte de Pétri. Dans les expériences avec le pathogène *Pseudomonas*, 0,5 ml de solution contenant *Pseudomonas fluorescens* à une concentration de 4×10^9 UFC.ml⁻¹ a été déposée au centre du papier filtre, à proximité mais pas sur la résine ni sur les fourmis. Dans les expériences avec *Metarhizium*, 0,5 ml de solution contenant des spores de *Metarhizium anisopliae* à une concentration de $8,3 \times 10^6$ spores.ml⁻¹ a été utilisée de la même façon. Les lots sans pathogène ont reçu 0,5 ml de solution neutre. L'infection par *Pseudomonas* peut se faire par voie orale ou par contact avec la cuticule des fourmis, alors que les spores du *Metarhizium* adhèrent à la surface de l'insecte, germent et produisent des hyphes qui pénètrent dans la cuticule (Hajek et Leger, 1994).

Dans les expériences avec les larves, l'impact de la résine et des potentiels agents pathogènes sur leur survie ont été testés en plaçant trois larves dans des petits nids artificiels, constitués de boîtes en plastique circulaires de 9 cm de diamètre avec un papier filtre recouvrant le fond et une couche centrale de plâtre reliée à un réservoir d'eau. Les nids ont été recouverts d'un pot de fleurs en plastique sombre et placés dans une enceinte de 19 × 14 cm. De l'eau sucrée et une gelée riche en protéines à base de miel, d'œufs et d'agar ont été fournies aux larves. Il a été effectué deux expériences distinctes, l'une avec *Pseudomonas* et l'autre avec *Metarhizium*, la conception de ces expériences est similaire à celles des fourmis adultes, à l'exception de la quantité de résine placée dans les nids (0,2g) et la concentration des micro-organismes (respectivement 10^{11} UFC.ml⁻¹ pour la solution contenant *Pseudomonas* et $8,3 \times 10^7$ spores.ml⁻¹ pour la solution contenant *Metarhizium*), qui ont été adaptées à la plus grande taille de la boîte et au nombre plus élevé d'individus. Toutes les expériences ont eu lieu à 25°C, la survie des fourmis adultes et des larves a été enregistrée

quotidiennement dans une base. Les cadavres ont été enlevés pour éviter la contamination.

- Résultats

Les expériences menées dans l'étude ont montré que la présence de résine de conifères a amélioré significativement la survie des fourmis adultes lorsqu'elles ont été exposées à la bactérie *Pseudomonas fluorescens*, mais cela n'a pas été le cas lorsqu'elles ont été exposées au champignon *Metarhizium anisopliae*. Dans les cas témoins, en l'absence de résine, il a été observé que la présence des deux pathogènes a induit une mortalité importante des fourmis. En l'absence de pathogènes, la résine n'a eu aucun effet significatif sur la survie des fourmis adultes.

L'exposition à *P. fluorescens* a eu un fort effet négatif sur la survie des larves en l'absence de résine ; mais cet effet a été considérablement réduit en présence de résine. L'expérience avec *M. anisopliae* a également induit une mortalité importante des larves en l'absence de résine ; mais contrairement aux adultes, la présence de résine a amélioré de manière significative la survie des larves exposées à *M. anisopliae*. Enfin, la résine n'a eu aucun effet sur la survie des larves en l'absence de pathogènes.

Cette étude démontre que les morceaux de résine de conifères solidifiés que les fourmis intègrent fréquemment dans leurs nids protègent leurs larves contre l'impact néfaste de deux micro-organismes communs. Les fourmis adultes ont également mieux survécu à une exposition bactérienne en présence de résine. Ceci est la première preuve que la collecte de composés de plantes ayant des propriétés antibiotiques et antifongiques par les animaux sauvages augmente leur survie lorsqu'ils sont exposés à des micro-organismes nocifs dans des conditions de laboratoire.

Dans des conditions réelles, sur le terrain, la résine est susceptible d'être efficace contre de multiples autres agents pathogènes pour les fourmis. Elle est en effet riche en terpènes et d'autres composés oléiques qui ont un large éventail de propriétés antibactériennes et antifongiques (Cowan 1999, Phillips et Croteau, 1999).

Le mode d'action précis de la résine dans les colonies de fourmis reste à étudier. L'effet de la résine peut dépendre de la dose et du mode d'infection de l'agent pathogène. En effet, la présence de résine n'a pas augmenté significativement la survie des fourmis adultes seules exposées à des spores de *M. anisopliae*. Mais celle-ci pourrait avoir un effet positif sur les fourmis adultes dans des conditions moins strictes, par exemple à des doses plus faibles de pathogènes ou lorsque plusieurs fourmis se nettoient mutuellement pour éliminer les spores (Hugues et al., 2002).

I. B.1.2. Présence de plantes aromatiques dans les nids des mésanges bleues en période de reproduction

Plusieurs espèces d'oiseaux ajoutent à leurs nids des morceaux de plantes fraîches riches en composés secondaires volatils (Clark et Masson, 1985 ; Wimberger, 1984). Parmi les différentes hypothèses proposées jusqu'ici pour expliquer ce comportement, celle la plus souvent évoquée est que les oiseaux exploiteraient les propriétés antiparasitaires des composés secondaires des plantes aromatiques pour détruire ou limiter le développement des micro-organismes dans leurs nids, mais cet effet reste incertain.

Adèle Mennerat, écologue comportementaliste, s'est intéressée aux mésanges bleues *Cyanistes caeruleus* (cf. Figure 7) et à leur utilisation des plantes aromatiques. Son étude publiée en 2009 dans *Oecologia* rapporte que les mésanges bleues utilisent des fragments de plantes aromatiques qu'elles intègrent dans leur nid, ce comportement aurait pour effet de diminuer la densité bactérienne à la surface des poussins et améliorerait ainsi leur croissance et leur aptitude à l'envol lorsqu'ils quittent le nid. Limiter l'abondance et la diversité des bactéries vivant sur les oisillons réduirait donc la probabilité d'une infection et serait donc intéressant notamment en cas de fortes contraintes environnementales.

Figure 7 : Mésange bleue *Cyanistes caeruleus*. Source photo : P. Cathrall.



L'étude d'A. Mennerat porte sur des populations de mésanges bleues sur le site de Pirio en Corse. Dans ces populations, les nids sont fréquemment infestés par un nombre très élevé de larves de *Protocalliphora*, il s'agit de larves hématophages de mouches qui se nourrissent exclusivement aux dépens des poussins. En outre, dans cette population, il existe une forte corrélation entre la densité bactérienne sur les oiseaux et l'infestation par ce parasite, ce qui aurait un effet néfaste sur le développement de la nichée et impactent sur la survie des oisillons au moment de l'envol (Simon et al., 2005). Ces ectoparasites, en plus d'autres contraintes environnementales sévères, par exemple la faible abondance de nourriture (Blondel et al., 2006), représentent une source de stress pour les oisillons et les adultes. Il a été observé dans cette population que les mésanges bleues femelles intègrent activement dans leurs nids des fragments de plantes aromatiques, par exemple la

Lavande papillon *Lavandula stoechas*, l'Achillée de Ligurie *Achillea ligustica*, l'Immortelle d'Italie *Helichrysum italicum*, la Menthe odorante *Mentha suaveolens* pendant tout le processus de reproduction, soit de la fin de la construction du nid jusqu'à l'envol des oisillons ; contrairement aux autres matériaux du nid qui sont eux ajoutés seulement avant la ponte.

- Matériels et méthodes utilisés

Adèle Mennerat et son équipe ont disposé de quarante nichoirs afin d'observer ce comportement, chaque animal a été pesé, mesuré, répertorié, bagué et ausculté tout au long de son existence. Les fragments d'espèces de plantes utilisés par les oiseaux pour les ajouter à leurs nids représentent souvent qu'une petite fraction des espèces présentes dans l'habitat. Certaines des espèces sélectionnées par les mésanges possèdent *in vitro* des propriétés antiseptiques et fongicides (Petit et *al.*, 2002) et repoussent les parasites hématophages dans des conditions de laboratoire (Lafuma et *al.*, 2008). L'étude a porté ici sur les effets sous-jacents des plantes aromatiques sur les mésanges bleues : leur effet global sur les communautés bactériennes échantillonnées sur les oiseaux et leur effet sur l'abondance et la diversité de ces bactéries.

Pendant toute la période de reproduction, chaque jour ont été enlevées les plantes fraîches apportées par les oiseaux à tous les nids de l'étude avant d'ajouter 0.5g de *Lavandula stoechas* et 0.5g d'*Helichrysum italicum* (deux plantes fréquemment retrouvées dans les nids des mésanges bleues) à vingt nids expérimentaux ; et 1g de mousse fraîche (matériau de base pour le nid) à vingt nids de contrôle. Après séchage, 1g des plantes aromatiques utilisées dans l'expérience pèse 0.3g, ce qui est la quantité usuelle ajoutée quotidiennement par les mésanges bleues de Corse dans leurs nids (de 0.03g à 0.31g de masse sèche par nid et par jour) (A. Mennerat, 2007).

Pendant toute l'expérience, les scientifiques se sont lavés systématiquement les mains avec de l'éthanol avant de manipuler les oiseaux ou les nids. A 14 jours après l'éclosion des œufs, les communautés bactériennes ont été échantillonnées sur les adultes et leurs oisillons pour chaque nid, en appuyant des lames de gélose sur les individus. Les lames ont été stockées en laboratoire et incubées pendant 48h à 37°C. Les densités bactériennes ont été estimées en unités formant colonies (UFC) par centimètre carré de support. La diversité bactérienne a été mesurée en utilisant une technique de typage moléculaire (ARISA). Tous les résultats ont été enregistrés grâce à un logiciel spécialisé en analyses statistiques (R 2.6.0.) qui a inclus les facteurs aléatoires dans l'étude : la taille des couvées, la date de ponte, le sexe des oiseaux.

- Résultats

Il a été constaté que les densités bactériennes sur les oisillons étaient plus élevées que sur les mésanges adultes ; de plus, les communautés bactériennes retrouvées sur les oisillons sont différentes de celles des adultes. Les résultats

montrent que les plantes aromatiques affectent de manière significative les communautés bactériennes sur les oisillons. Elles ont réduit la diversité bactérienne à la surface des poussins traités avec les plantes aromatiques par rapport aux groupes non traités. Elles ont limité également l'augmentation de la densité bactérienne dans les groupes d'oisillons traités avec les plantes. Cependant, les plantes aromatiques n'ont eu aucun effet significatif sur les bactéries vivant sur les mésanges adultes, en termes de communautés et de densité bactériennes.

Dans la population d'étude, les mésanges bleues ont dû faire face à de fortes contraintes environnementales, notamment un niveau élevé d'infection par les larves de mouches *Protocalliphora* (le plus haut enregistré en Europe) et la faible disponibilité alimentaire (Blondel et al., 2006). A ce niveau de stress, le compromis entre la croissance et la défense immunitaire de la nichée est exacerbé (Sheldon et Verhulst, 1996), de sorte que toute agression extérieure, même non létale, peut être préjudiciable aux oisillons en ralentissant leur croissance. En réduisant la densité et la diversité bactérienne en particulier sur les oisillons hautement infestés par les larves hématophages, les plantes aromatiques peuvent ainsi réduire le risque d'infection bactérienne, donc offrent des avantages en termes de croissance aux poussins.

Il a été observé dans l'étude que les communautés bactériennes sur les oisillons sont différentes de celles présentes sur les adultes. Ce fait illustre la nécessité de considérer plus qu'un paramètre lors de l'étude, cela peut aussi expliquer pourquoi les densités bactériennes étaient plus élevées sur les oisillons que sur les adultes. Les adultes passent la plupart de leur temps à se nourrir loin du nid, tandis que les oisillons vivent dans l'atmosphère chaude et humide de la cavité du nid, où les bactéries sont probablement différentes et se développent à des densités plus élevées qu'à l'extérieur du nid. En outre, les mesures faites sur la densité et la diversité bactériennes au sein des populations reposent que sur les bactéries cultivables. Par conséquent, les résultats ne suffisent pas et il faudrait donc étendre l'étude aux communautés bactériennes entières pour une compréhension des effets des plantes aromatiques sur les bactéries dans les nids des mésanges.

I. B.2. L'approche thérapeutique ou curative

I. B.2.1. Utilisation accrue de résines végétales par les abeilles mellifères pour lutter contre une infection fongique

L'étude précédente a supposé que les mésanges bleues incorporaient des plantes aromatiques dans leur nid afin de compenser négativement la charge parasitaire des oisillons. Mais ces oiseaux ne semblent pas augmenter la collecte de ces plantes en réponse à des charges parasitaires élevées, ce comportement illustre donc une automédication préventive. Le second exemple de ce type d'automédication était l'utilisation de résine de conifères par les fourmis rousses des bois, il a été montré que cette résine réduisait la charge microbienne globale au sein de la fourmilière et pouvait entraîner ainsi une augmentation de la survie des individus. Bien que ce

comportement soit un exemple fascinant de zoopharmacognosie, l'utilisation de résine est ici à titre préventif.

Une étude publiée en 2012 dans *Plos One* met en avant l'utilisation curative de résines végétales par les abeilles mellifères *Apis mellifera* en réponse à une infection fongique, en plus de leur action prophylactique, par diminution de la charge fongique globale au sein de la colonie (Spivak et al., 2009). L'étude montre que lorsque les nymphes sont parasitées par le champignon *Ascosphaera apis*, les abeilles ouvrières récoltent une quantité accrue de résines végétales qu'elles intègrent dans leur ruche, ce qui diminuerait l'intensité de l'infection et aurait donc un effet thérapeutique.

Les abeilles mellifères (cf. Figure 8) recueillent de la résine à partir d'espèces de plantes du monde entier. Dans les régions tempérées, il est communément pensé que les peupliers *Populus spp.* sont la principale source, tandis que dans les régions tropicales, les abeilles recueillent de la résine à partir de plantes florales (par exemple *Clusia spp.*) et d'arbustes (par exemple *Baccharis dracunculifolia*) (Santos et al., 2003). Le mot propolis, du grec « pro » - devant et « polis » - la cité, est le terme apicole pour désigner la résine collectée par les abeilles mellifères. Dans la nature, les colonies d'abeilles, vivant généralement dans des cavités d'arbres, tapissent l'intérieur de la ruche d'une fine couche de résine mélangée à des quantités variables de cire, ce qui est appelé l'enveloppe de propolis (Finstrom et al., 2010).

Figure 8 : Collecte de résine par des abeilles mellifères. Source photo : bien-etre-au-naturel.fr/la-propolis-et-ses-bienfaits



- Matériels et méthodes utilisés

L'étude a été réalisée de début juillet à début septembre en 2008, 2009 et 2010. Durant ces périodes, une partie des colonies a été exposée au parasite fongique *Ascosphaera apis*, l'agent causal de la mycose du couvain ou couvain plâtré. Une autre partie des colonies n'a pas été exposée à un agent parasitaire. En 2009, des colonies supplémentaires ont été défiées avec la bactérie *Paenibacillus larvae*

responsable de la loque américaine ; et d'autres colonies ont été exposées à des spores du champignon *Metarhizium* non pathogène pour les abeilles, utilisé ici comme témoin d'une augmentation des charges microbiennes dans les colonies défiées.

L'équipe a mesuré les taux de résine apportée dans la ruche par les abeilles avant et après l'exposition aux parasites. Les abeilles ont été utilisées comme indicateur de la collecte de résine ; en surveillant le nombre d'ouvrières butineuses de résine qui retournent à la ruche sur une période donnée, l'équipe a pu mesurer avec précision la variation de la quantité de résine sur les périodes pré- et post- infection. Pour chaque colonie, une durée d'observation de 15 minutes a été jugée suffisante pour mesurer le nombre d'abeilles ouvrières apportant de la résine dans la ruche. Pour décrire les changements de quantité de résine dans la ruche, la différence entre le nombre total d'abeilles butineuses de résine pré- et post- infection a été calculée pour chaque colonie et pour chaque année. La mesure de la quantité de résine par récolte directe est jugée inexacte du fait que la résine recouvre tout l'intérieur de la ruche, dans les petites fissures et les crevasses et est mélangée à des quantités variables de cire.

Ainsi, les tailles des échantillons de colonies étaient les suivantes : en 2008, il y a eu 7 colonies non exposées à un parasite et 10 colonies exposées au champignon *Ascosphaera apis*. En 2009, il y a eu 8 colonies non exposées à un parasite, 8 colonies exposées au champignon *A. apis*, 8 colonies exposées à la bactérie *Paenibacillus larvae* et 9 colonies exposées au champignon *Metarhizium*. En 2010, il y a eu 6 colonies non exposées à un parasite et 7 colonies exposées au champignon *A. apis*.

- Résultats

Dans l'ensemble, pour les colonies exposées au champignon *Ascosphaera apis*, le nombre d'abeilles butineuses de résine retournant à la ruche a significativement augmenté après l'infection par rapport au nombre de butineuses de résine retournant à la ruche avant l'infection, par période d'observation de 15 minutes. Pour les colonies n'ayant pas été exposées à un pathogène, le nombre d'abeilles butineuses de résine est resté sensiblement le même tout au long de l'expérience. En parallèle, il a été observé que trois semaines après l'infection, l'intensité de la contamination par le champignon *A. apis* a nettement diminué pour les colonies ayant augmenté la quantité de résine au sein de la ruche. En 2009, une partie des colonies a été exposée à deux autres agents infectieux, le nombre d'abeilles butineuses de résine retournant à la ruche après l'exposition au champignon *Metarhizium* et à la bactérie *Paenibacillus larvae* a été sensiblement le même tout au long de l'expérience.

L'expérience a montré que les abeilles mellifères augmentaient les quantités de résine dans leur ruche lorsqu'elles sont exposées à la maladie du couvain plâtré, et suggère donc que les colonies d'abeilles peuvent être capables d'automédication en réponse à un agent pathogène particulier, *Ascosphaera apis*. Il existe par ailleurs des preuves que les extraits de propolis sont efficaces *in vitro* contre divers parasites fongiques et notamment contre *A. apis* (Finstrom et Spivak, 2010). En plus des effets

prophylactiques, la résine peut jouer un rôle direct contre un champignon parasitaire spécifique. En effet, les résultats de l'étude laissent penser qu'un environnement riche en résine peut directement réduire l'infection mycosique et avoir un effet inhibiteur sur la croissance du champignon.

Il peut paraître surprenant qu'après l'exposition au champignon *Ascosphaera apis*, les abeilles adultes aient modifié leur comportement en réponse à des niveaux accrus de parasites qui ne les concernent pas directement mais touchent les nymphes. Cependant, du point de vue de l'immunité sociale, la colonie est l'unité affectée et donc la colonie réagit en augmentant le nombre d'abeilles butineuses de résine. Ceci est un exemple particulièrement unique d'automédication car il fonctionne au niveau de la colonie, la plupart des cas d'automédication impliquent la pharmacologie, de sorte que les individus changent leur régime alimentaire en réponse à l'infection directe avec un parasite. Dans ce cas, avec les abeilles mellifères, les résines ne sont pas ingérées mais utilisées au sein de la ruche par les abeilles exposées aux spores fongiques.

La collecte de résine a seulement changé après l'exposition à *A. apis* et non après l'exposition à *Metarhizium* ou *Paenibacillus larvae*. L'absence de réponse dans les colonies exposées à *Metarhizium* pourrait être dû au fait que les abeilles ne sont normalement pas exposées à ce type de champignon transmis par le sol. L'absence de réponse des abeilles face à l'exposition parasitaire *Paenibacillus larvae* est encore inexplicée. Une série de questions subsistent encore concernant la collecte et l'utilisation de résine par les abeilles, son rôle en tant que mécanisme de l'immunité sociale est probablement très complexe, impliquant des effets directs contre les parasites et des effets indirects sur l'immunité individuelle des abeilles. De nombreuses espèces pourraient utiliser les composés secondaires des plantes comme mécanisme de défense contre divers parasites et prédateurs. Alors que l'étude présentée précédemment apporte des preuves que la collecte de résine par les abeilles peut être un cas d'automédication chez un insecte, il est possible que ce phénomène soit davantage étendu dans le monde animal.

I. B.2.2. Utilisation de poison par les fourmis *Lasius neglectus* comme « médicament » anti-infectieux

Pour lutter contre les maladies infectieuses, les défenses des animaux sont de multiples niveaux. Le comportement hygiénique comme l'évitement et l'enlèvement des agents pathogènes agit en première ligne de défense pour prévenir l'infection. L'un des comportements les plus courants est l'« allo-toilettage » dans lequel les congénères éliminent les particules infectieuses de la surface du corps des individus exposés.

Une étude publiée en 2013 dans la revue *Current Biology* montre que chez les fourmis invasives *Lasius neglectus* (cf. Figure 9), le toilettage du couvain exposé à un champignon est efficace au-delà de l'élimination mécanique pure de celui-ci, il comprend également une désinfection chimique par application d'un poison produit par les fourmis elles-mêmes. Les fourmis adoptent ici un comportement particulier de

toilettage après l'exposition de leurs nymphes à un champignon entomopathogène *Metarhizium brunneum*. Elles absorbent dans leur bouche une goutte de leur poison qu'elles prélèvent au niveau de leur glande à venin, l'acidopore, puis elles l'appliquent sur les nymphes infectées lors du toilettage, ce comportement aurait un effet curatif sur l'infection, elles utiliseraient leur poison comme un « médicament anti-infectieux ».

Figure 9 : Fourmis invasives *Lasius neglectus* et leurs nymphes. Source photo : lasius-neglectus.blogspot.fr



- Matériels et méthodes utilisés

Pour découvrir les mécanismes sous-jacents aux soins du couvain chez *Lasius neglectus*, les chercheurs ont réparti des fourmis et leurs nymphes exposées à *Metarhizium brunneum* dans cinq groupes auxquels ils ont fait subir des traitements différents, puis ils ont mesuré la capacité de germination du champignon et le nombre de conidies pour chaque groupe.

Le premier groupe de fourmis n'a pas reçu de traitement particulier. Pour les groupes suivants, les chercheurs ont voulu nuire au comportement de toilettage et à la fonction de plusieurs glandes exocrines des fourmis. Dans le deuxième groupe, les pièces buccales des fourmis ont été collées afin d'empêcher le toilettage des nymphes et l'application éventuelle de substances antimicrobiennes. Dans le troisième groupe, l'ouverture de la glande métapleurale des fourmis a été bloquée, qui est une glande produisant des substances antiseptiques pour protéger la fourmi contre les agents pathogènes. Dans le quatrième groupe, l'acidopore, l'ouverture à la base du gaster par laquelle le venin est éjecté, a été scellé. Et dans le cinquième groupe servant de groupe contrôle, l'expérience a porté sur des nymphes en l'absence de fourmis ouvrières. Les résultats ont été mesurés après une exposition de 24 heures à l'agent pathogène *Metarhizium brunneum*.

- Résultats

Le premier groupe de fourmis, n'ayant pas eu de traitement particulier, a considérablement réduit le nombre de conidies au sein du couvain par rapport au groupe contrôle en absence de fourmis ouvrières. L'enlèvement des conidies nécessite un nettoyage actif et a été affaibli dans le groupe de fourmis dont les pièces buccales ont été collées, mais n'a pas été réduit dans les groupes de fourmis ayant la glande métapleurale ou l'acidopore bloqué. Le blocage de la glande métapleurale n'a pas affecté la capacité des fourmis à réduire la capacité de germination des champignons, alors que le blocage de l'acidopore a altéré de manière significative leur capacité antifongique.

La combinaison de l'enlèvement mécanique et la désinfection chimique pour les soins du couvain pendant 24 heures affectent nettement le cours de l'infection fongique. Les nymphes ont montré une excroissance fongique rapide et élevée lorsque le toilettage a été empêché par le blocage des pièces buccales comme en l'absence complète des fourmis ouvrières. La mortalité des couvées a été réduite significativement chez les fourmis du premier groupe qui ont pu à la fois supprimer les conidies et désinfecter le couvain. Les soins des couvées diminuent donc le nombre et la viabilité des conidies fongiques, la désinfection chimique complète l'élimination mécanique des pathogènes pour *Lasius neglectus*, révélant ainsi une double fonction des soins lors du toilettage des nymphes chez les fourmis.

L'analyse chimique par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse de la goutte de poison que les fourmis prélèvent au niveau de leur acidopore a révélé un total de 37 composés. Il contient principalement de l'acide formique (60 %) ainsi que de l'acide acétique (2 %). Les deux acides ont décrit une activité antimicrobienne agissant *in vitro* contre le champignon *Metarhizium*. Le principal effecteur de l'activité antifongique du poison est l'acide formique, qui représente à lui seul 70 % de l'inhibition de la germination du champignon. L'acide acétique n'a pas montré un effet antifongique en soi, mais révèle une action synergique lorsqu'il est couplé à l'acide formique. L'addition de ces deux acides aux autres substances produites par les fourmis par leurs autres glandes exocrines (notamment la glande de Dufour) augmente encore l'action inhibitrice sur la germination du champignon (S. Tragust et *al.*, 2013).

L'étude étend donc les connaissances actuelles sur le toilettage des fourmis *L. neglectus*, il résulte non seulement de l'enlèvement mécanique des particules pathogènes mais aussi de la désinfection chimique du couvain. La particularité des fourmis *L. neglectus* est de transférer le poison de leur glande de production pour le stocker d'abord dans leur sac infrabuccal avant de s'en servir. Cela pourrait être dû à une évolution dans l'utilisation du poison, il sert en tant que moyen de défense contre les prédateurs, mais joue aussi un rôle de « médicament » pour lutter contre les infections.

I. C. L'automédication animale : mécanisme inné ou acquis

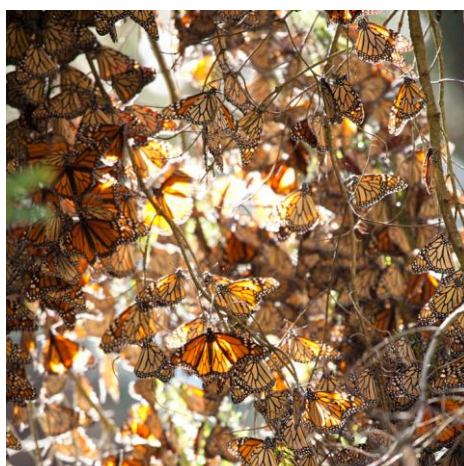
Depuis près d'un siècle, la recherche a permis de découvrir certaines facultés étonnantes des animaux. Exposés à des maladies, ils se servent de la nature comme dans une armoire à pharmacie, ils se soignent. Mais comment interpréter l'intelligence derrière ces comportements ? Par quel processus les animaux sont-ils capables d'automédication ? Il s'avère nécessaire de démêler la part d'inné ou d'acquis, la part de conscient ou d'automatisme. L'automédication ne semble pas être réservée à des animaux à grandes capacités cognitives.

I. C.1. Un cas de médication animale innée, le papillon monarque

Les papillons monarques *Danaus plexippus* sont connus pour leur migration qu'ils entreprennent chaque année du nord des Etats-Unis vers le Mexique (cf. Figure 10). Une fois par an, des millions de ces papillons fuient les températures basses d'Amérique du Nord et vont vers le Mexique. Ce phénomène est unique par son ampleur, ce sont les seuls monarques américains à migrer. Ils ont toujours suscité beaucoup d'intérêts chez les scientifiques, le biologiste Jaap de Roode a d'ailleurs révélé un comportement médical chez les papillons monarques.

Les monarques sont couramment infectés par le parasite protozoaire *Ophryocystis elektroscirrha* qui est très délétère pour son hôte. Il infecte spécifiquement le système digestif des chenilles et persiste chez les papillons adultes, le risque est grand pour la femelle de transmettre le parasite au moment de la ponte. Une infection sévère est une menace pour la survie du papillon, le parasite peut réduire leur capacité à voler, leur longévité et rendre les contacts plus difficiles avec leur partenaire. Il peut tuer un papillon avant qu'il ne devienne adulte (Jacobus de Roode et *al.*, 2010).

Figure 10 : Papillons monarques suspendus aux branches d'arbres pendant leur hivernage. Source photo : Paul Bettings/WWF-Canada



Les asclépiades sont essentielles à la survie des papillons monarques, ils s'en nourrissent et pondent leurs œufs dessus. Il existe dans la nature de très nombreuses espèces d'asclépiades qui renferment à différentes concentrations un composé toxique très spécial, le cardénolide. En analysant ce composé, Jacobus de Roode et son équipe ont découvert qu'il pouvait empêcher le développement du parasite sur les larves. Les papillons pourraient s'en servir pour lutter contre le parasite. Dans son article publié en 2010 dans *Ecology Letters*, le biologiste explique le dispositif expérimental qu'il a mis en œuvre pour détecter ce cas d'automédication. Il met deux femelles prêtes à pondre en présence de deux espèces d'asclépiades différentes. *Asclepias incarnata* et *Asclepias curassavica* sont deux espèces qui se produisent en Amérique du Nord et qui diffèrent nettement par leur concentration en cardénolide. L'*A. curassavica* renferme de très haut niveau de cardénolide alors que l'*A. incarnata* en contient très peu. Dans une cage, il dispose une femelle infectée par le parasite et dans une autre, une femelle bien portante. L'hypothèse est que la femelle parasitée préférera pondre ses œufs sur la plante médicinale. Les papillons sont laissés durant une heure dans les cages afin qu'ils puissent déposer leurs œufs sur la plante qui leur paraîtra la plus accueillante.

Après une heure, le biologiste compte le nombre d'œufs déposés sur chaque plante pour les deux femelles. Pour le papillon bien portant, le résultat est manifeste, il a pondu tous ces œufs sur l'*A. incarnata*, aucun sur l'asclépiade chargée en composé actif. La femelle infectée par le parasite a pondu 12 œufs sur la plante médicinale et 9 sur la plante non médicinale. Elle a eu une légère préférence pour l'*Asclepias curassavica*. L'expérience a été répétée avec 40 papillons, 20 porteurs du parasite et 20 non porteurs, les résultats montrent que les papillons infectés ont une forte préférence pour la plante médicinale, ils laissent leurs œufs deux fois plus sur l'*A. curassavica* que sur l'*A. incarnata*. Ce résultat n'est pas observé pour les papillons non porteurs. Les femelles malades adoptent donc une attitude différente des autres. Le plus étonnant est que ce comportement d'automédication est transgénérationnel, le papillon n'ayant aucun moyen de se soigner une fois infecté, il chercherait donc la plante la plus à même de protéger leur descendance. Les larves de monarques qui se nourrissent d'*A. curassavica* ont des charges parasitaires plus faibles que les larves qui se nourrissent d'*A. incarnata*.

Dérivé de la très forte relation entre l'insecte et la plante, le comportement de médication du monarque pourrait être programmé génétiquement. Chez les monarques, il n'y a pas d'apprentissage en termes de comportement, ce phénomène serait lié à un mécanisme inné. Au moment où il laisse l'œuf sur la plante, cela prend plusieurs semaines pour qu'il se développe en chenille, et encore plusieurs semaines de plus pour être un papillon adulte. Entre temps, le papillon qui a laissé les œufs n'existe plus. Les papillons monarques ne peuvent jamais déterminer ce que leur choix a engendré pour leur descendance, donc ils ne peuvent pas apprendre de leur expérience. Les scientifiques estiment que c'est un mécanisme inné et que les monarques qui font le bon choix ont un plus grand nombre de descendances donc ils

transmettent les gènes qui régulent ce comportement. Le comportement médical rejailli donc dans la population.

I. C.2. Automédication acquise, processus dit d' « apprentissage »

Les cas dits d'automédication recensés chez les grands singes passeraient par un processus d'apprentissage. Les jeunes semblent apprendre de leur mère ou des autres individus par un processus d'imitation, cela demande des capacités cognitives de l'animal et la capacité de prendre consciemment des décisions. Comment un jeune primate en vient à se servir d'une plante médicinale à bon escient ? A partir de quel âge lorsqu'ils tombent malades les chimpanzés sont capables d'utiliser la médecine pour se soigner ? L'apprentissage social joue un rôle majeur chez les grands singes mais des recherches sont encore nécessaires pour comprendre ce phénomène.

La première difficulté est de savoir dans quelle mesure la consommation d'une plante par un chimpanzé en tant que « médicament » diffère-t-elle de celle d'un « aliment ». La plante consommée l'est-elle pour ses vertus thérapeutiques ou fait-elle partie du régime alimentaire de l'animal ? Le comportement alimentaire des Primates semble étroitement lié aux mécanismes physiologiques permettant de réguler la prise de nourriture. Le chimpanzé régule son alimentation pour parvenir à une réponse physiologique satisfaisante, ainsi il recherche naturellement les vitamines, sels minéraux dont il a besoin parmi les produits disponibles dans son environnement. La limite entre ce qui est considéré comme « aliment » ou comme « médicament » pour palier un déficit ou traiter un symptôme est difficile à établir.

Toutefois, la sélection des produits ingérés par un jeune singe se fait d'abord au contact de sa mère, il apprend à apprécier le goût des premiers fragments qu'il récupère. Par la suite, l'observation des autres animaux du groupe favorise des essais, alors que la méfiance vis-à-vis de nouveaux aliments permet d'éviter l'ingestion de produits toxiques (Hladik C.-M., 2011). Les jeunes singes sont partagés entre néophobie, qui les préserve d'une intoxication, et curiosité, qui leur permet d'élargir leur répertoire alimentaire. Le signal qui permet de surmonter la néophobie peut être d'origines diverses comme une carence, une privation alimentaire ou un problème de santé. Comment les jeunes primates apprennent donc à consommer des plantes susceptibles d'améliorer leur état de santé ?

Les travaux d'Huffman sur des chimpanzés en captivité ont montré que certains d'entre eux peuvent spontanément rouler des feuilles rugueuses qu'on leur présente alors que d'autres refusent d'en consommer mais les intègrent ensuite à la vue de leur congénère. Il semblerait qu'il y ait un usage traditionnel des plantes. Sabrina Krief, vétérinaire primatologue, a comparé le comportement des chimpanzés de Kibale aux gorilles de l'Ouest en République Centrafricaine, elle a mis en évidence que les chimpanzés, jeunes ou adultes, observent de façon soutenue leurs congénères lorsqu'ils consomment des aliments inhabituels alors que ce comportement est beaucoup moins fréquent chez les gorilles et n'existe que chez les individus immatures (*Les grands singes : que sont-ils ?*, Krief (2011)).

La saveur de la plante consommée par les Primates tient une place primordiale. Si une plante présente des saveurs amères ou astringentes, elle est évitée naturellement par les singes. Mais dans le cas d'ingestion de plantes à propriétés thérapeutiques, l'hypothèse avancée est que lorsqu'un individu est malade, son appréhension préalable à la consommation d'une plante au goût désagréable est surpassée ; il consomme alors une partie de plante susceptible de limiter les symptômes de sa maladie et associe ce goût au mieux-être ressenti (Krief, 2011). Cet apprentissage peut se faire de façon individuel mais la socialisation peut améliorer et accélérer l'apprentissage efficacement. L'imitation entre les individus d'un groupe permet de sélectionner les plantes à effets thérapeutiques sûrs en évitant de recommencer l'apprentissage. L'existence d'un enseignement direct chez les chimpanzés est toujours en débat, à savoir si ce phénomène est lié à une adaptation ou si ces consommations résultent réellement d'un apprentissage.

Il est difficile d'interpréter un comportement d'automédication chez l'animal pour plusieurs raisons. Les études de zoopharmacognosie sont souvent conduites sans groupe ou individus témoins. Leur rôle est pourtant capital. Par ailleurs, une autre limite à l'étude de l'automédication animale est la nécessité de tests *in vivo*. Utiliser des méthodes invasives de suivi pendant l'étude est une pratique éthiquement inenvisageable. Enfin, le scientifique Lozano interpelle sur le fait qu'on ne peut obligatoirement attribuer aux animaux un comportement d'automédication dès lors qu'un composé pharmacologiquement actif est retrouvé dans la plante utilisée. Pour établir ce lien, il faut répondre à une série de critères : l'animal doit être dans son environnement naturel, prouver que l'individu est malade, prouver que la plante utilisée par l'animal a eu un effet positif sur sa santé, s'assurer qu'un autre comportement ne soit pas à l'origine d'une amélioration de l'état de santé, ou encore montrer que le même comportement est dommageable pour un individu sain.

Partie II : La pharmacopée des Primates

II. A. Les premières observations d'automédication chez les Grands Singes

II. A.1. Les Grands Singes : qui sont-ils ?

Les Grands Singes, de la famille des Hominidés à laquelle appartient l'homme, regroupent plusieurs espèces : les chimpanzés, les bonobos, les gorilles et les orangs-outans. Ils se distinguent par une taille et un poids plus importants, l'absence de queue, des bras plus longs et plus mobiles et surtout un volume cérébral plus élevé justifiant d'importantes capacités cognitives. Si l'homme s'est répandu sur une grande partie de la surface du globe terrestre, les grands singes non humains vivent uniquement en forêt tropicale et se localisent dans des zones beaucoup plus circonscrites. Les chimpanzés se trouvent uniquement en Afrique équatoriale tout comme les gorilles. Les orangs-outans vivent en Asie du Sud-Est et les bonobos se situent en République Démocratique du Congo.

Toutes les espèces de grands singes, excepté l'homme, sont aujourd'hui menacées d'extinction, toutes les populations sont en diminution numérique ; en cause la déforestation pour l'exploitation du bois, le braconnage pour la viande, les maladies et la pression démographique qui accroît la proximité spatiale entre les singes et l'homme. Alors que les forêts tropicales offrent un potentiel encore inexploité, il paraît urgent de sauvegarder la biodiversité qu'elles abritent et de lutter contre la disparition d'espèces emblématiques.

Des capacités parfois surprenantes ont été mises en évidence chez les grands singes comme la fabrication et l'usage d'outils, l'existence de comportements culturels mais aussi une mémoire associative particulièrement développée. Mais il pourrait exister chez ces primates d'autres attitudes reflétant cette intelligence comme la pratique de l'automédication. La diversité remarquable de leur habitat les a-t-elle conduits à se servir des plantes comme moyen de maintien ou d'amélioration de leur santé ? Compte tenu de leurs capacités cognitives, il pourrait exister un large répertoire de plantes utilisées par les grands singes pour leurs propriétés pharmacologiques.

II. A.2. Les premières découvertes

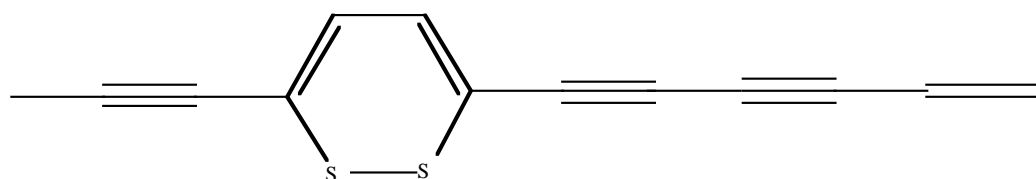
Au cours des dernières années, un nombre croissant de preuves d'automédication chez les animaux a encouragé les recherches dans ce domaine. Les données les plus documentées recueillies à ce jour sont issues de l'étude des primates, en particulier des grands singes africains. L'une des difficultés dans l'interprétation du comportement d'automédication chez les grands singes est de distinguer si une plante est consommée pour ses valeurs nutritives ou si elle possède des bienfaits médicaux tirés de la présence de composés pharmacologiquement actifs.

Beaucoup de ces « aliments-médicaments » paraissent bénéfiques au-delà de leur valeur nutritive en raison de la variété de composés secondaires qu'ils contiennent. L'effet total de l'ingestion de ces éléments est encore inconnu mais il n'est pas réaliste de supposer un gain nutritionnel comme seule cause de leur ingestion lorsque peu de valeur nutritive est susceptible d'être obtenue.

La première documentation d'un comportement d'automédication chez les grands singes est l'ingestion sans les mâcher de feuilles de diverses espèces d'*Aspilia*, Asteraceae (Wrangham & Nishida, 1983). L'absence de toute valeur nutritionnelle apparente de cette consommation a attiré l'attention des primatologues. Les feuilles entières, repliées entre la langue et le palais, sont souvent ingurgitées tôt le matin et plus fréquemment pendant la saison des pluies (Wrangham & Nishida, 1983). Après avoir été avalées, les feuilles sont retrouvées intactes dans les selles, entraînant parfois des parasites intestinaux.

Dans un premier temps, une action chimique a d'abord été proposée sur la base d'utilisations ethno-médicinales des espèces du genre *Aspilia*. L'analyse préliminaire chimique des extraits de feuilles d'*Aspilia mossambicensis* a conduit à proposer un puissant antibiotique, la thiarubrine A (cf. Figure 11), ayant également des propriétés antifongiques et antihelminthiques (Rodriguez et al., 1985).

Figure 11 : La thiarubrine A, isolée des feuilles d'*Aspilia mossambicensis*



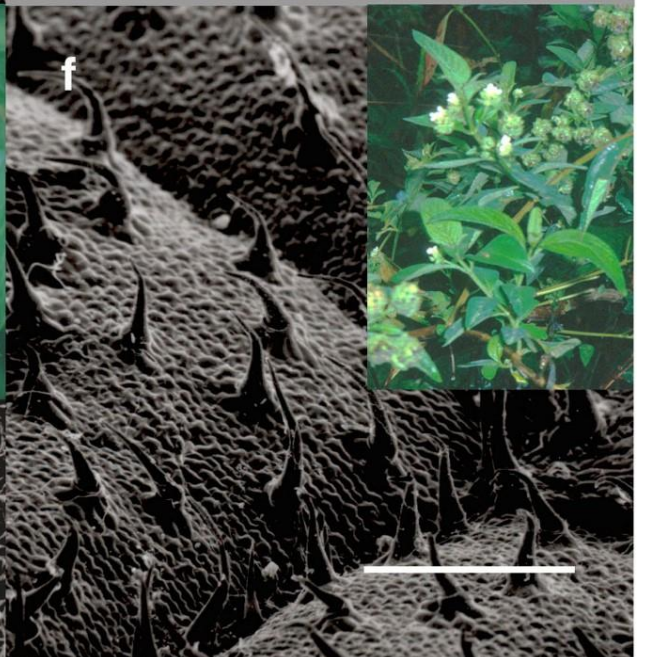
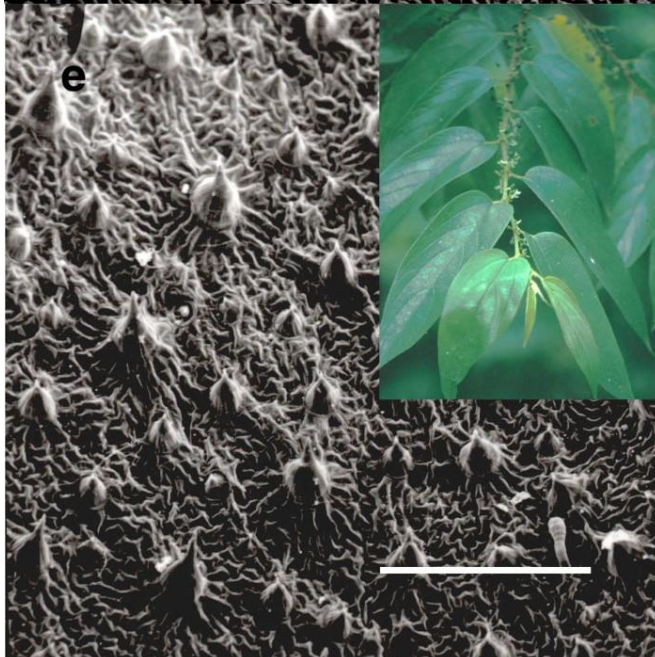
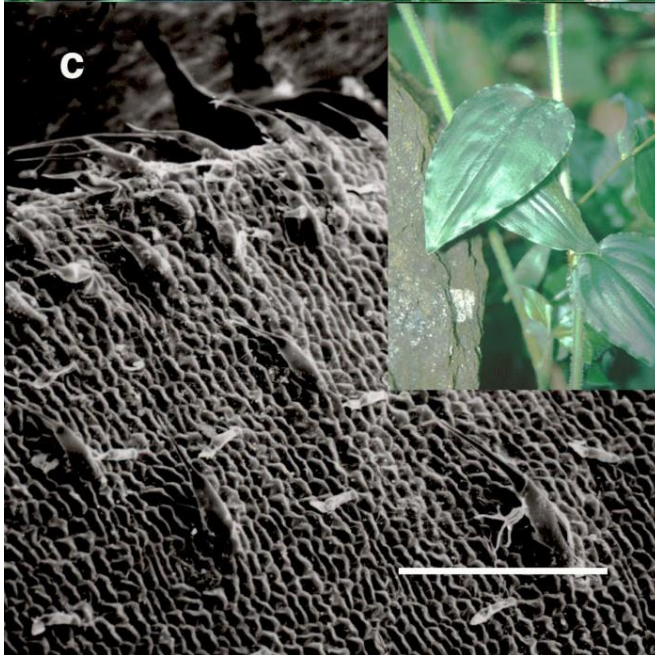
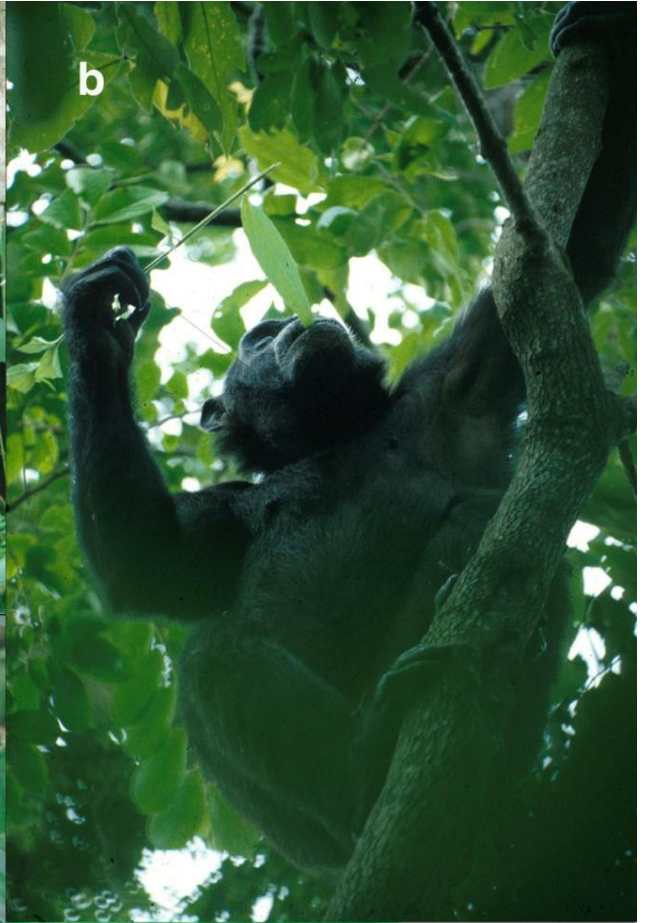
Cette hypothèse a depuis été rejetée par des études plus détaillées et approfondies. L'isolement de la thiarubrine A n'a pas pu être reproduit ultérieurement bien que les études aient porté sur 27 échantillons de trois espèces d'*Aspilia* (*A. mossambicensis*, *A. rudis* et *A. africana*) collectées dans plusieurs sites (à Mahale, Gombe, en Ouganda ou au Kenya) (Page et al., 1992, Rodriguez & Wrangham, 1993).

Cependant, un lien entre l'ingurgitation de ces feuilles et l'expulsion des parasites semblent être établi mais son mode d'action est un mécanisme physique. Une analyse indépendante de ce comportement dans deux populations de chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) a fait état d'une corrélation entre l'ingestion de feuilles entières d'*Aspilia* et l'expulsion de nématodes *Oesophagostomum stephanostomum* à Mahale en Tanzanie, et une espèce de ténia *Bertiella studeri* à Kibale en Ouganda (Wrangham, 1995 ; Huffman et al., 1996). Le lien entre l'expulsion des vers intestinaux, la présence de feuilles dans les selles et l'observation de vers attachés à la surface des feuilles ont amené Huffman à supposer une action mécanique de type « velcro » plutôt que l'action chimique initialement évoquée.

En 1997, en analysant les selles de certains chimpanzés, le primatologue Huffman découvre des vers fermement attachés aux feuilles d'une Commelinacée (*Aneilema aequinoctiale*) que les chimpanzés ingèrent également sans mâcher. Ces vers sont emprisonnés du côté rugueux de la feuille, entre de petits poils appelés trichomes (cf. Figure 12). Ces feuilles hispides ingérées entières accrocheraient les vers à leur surface facilitant ainsi leur expulsion. En effet, lorsque les chimpanzés ingèrent ces plantes, leur transit se trouve accéléré, passant de 24 à 6 heures (Huffman & Caton, 2001).

Figure 12 : Observation de comportements d'automédication et espèces associées.
Source : Huffman (2001), BioScience, p.654.

- (a) Mâle adulte infecté par *Oesophagostomum stephanostomum* et consommant de la moelle amère de *Vernonia amygdalina*
- (b) Femelle adulte avalant des feuilles d'*Aspilia mossambicensis*
- (c) (e) et (f) Images au microscope électronique à balayage montrant la surface hérissée caractéristique des feuilles avalées entières par des espèces de grands singes, respectivement *Aneilema aequinoctiale* (Comelinaceae), *Trema orientalis* (Ulmaceae) et *Lippia plicata* (Verbenaceae).
- (d) ver adulte d'*Oesophagostomum stephanostomum* expulsé avec une feuille repliée d'*A. aequinoctiale*.



Ce comportement de déglutition de feuilles est maintenant largement connu chez les grands singes africains. Les chimpanzés (*Pan troglodytes*), bonobos (*Pan paniscus*) et les gorilles des plaines (*Gorilla gorilla*) utilisent un large éventail de plantes représenté par plus de 40 espèces. Des observations suggèrent que ce comportement peut aussi avoir évolué chez au moins deux autres taxons de vertébrés différents, l'oie des neiges (*Anser caerulescens*) et l'ours brun (*Ursus arctos*) (Huffman, 1997).

La multiplicité des sites et des espèces de grands singes pour lesquels ce comportement a été observé ainsi que les analyses coprologiques ont permis de préciser les données concernant cet éventuel comportement d'automédication. Néanmoins, ce suivi porte sur l'ensemble d'un groupe et aucune observation individuelle montrant une amélioration de l'état de santé d'un animal ayant pratiqué ce comportement n'est encore documenté.

Par la suite, après des observations détaillées de comportements de chimpanzés manifestement malades et des analyses parasitologiques et phytochimiques, le Dr Huffman a mis en avant la consommation d'une autre plante pour ses propriétés antihelminthiques : l'ingestion de moelle amère de *Vernonia amygdalina* (Huffman, 1997). Comme vu précédemment, il s'agit du premier cas établi d'automédication chez les grands singes. Les chimpanzés enlèvent méticuleusement l'écorce et les feuilles de la plante pour extraire le jus extrêmement amer de la moelle. La consommation de la moelle de *Vernonia amygdalina* est très saisonnière, elle est le plus souvent ingérée les mois de la saison des pluies, la période où la réinfection des parasites intestinaux est à son apogée. Ainsi, ce comportement particulier a permis à M. Huffman et ses collègues de mettre au jour de nouvelles molécules antiparasitaires. Depuis, d'autres travaux ont été publiés sur les propriétés pharmacologiques des plantes consommées par les grands singes.

II. B. Les chimpanzés du parc de Kibale en Ouganda

Sabrina Krief, vétérinaire de formation et maître de conférences au Museum National d'Histoire Naturelle de Paris, s'est intéressée aux comportements alimentaires des chimpanzés et à la chimie des substances naturelles qu'ils consomment. Depuis 2000, elle mène des études dans le parc national de Kibale en Ouganda en collaboration avec l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS), le Museum National d'Histoire Naturelle (Paris), l'Université Makerere de Kampala et de l'Uganda Wildlife Authority. Ses travaux visent à identifier les plantes consommées par les chimpanzés de Kibale et à analyser leur composition chimique, ils font l'objet de plusieurs publications scientifiques. En observant les chimpanzés sauvages dans la forêt ougandaise, Sabrina Krief a été témoin de comportements rares et furtifs qui l'ont mise sur la piste de nouvelles molécules pharmacologiquement actives.

II. B.1. Méthodes de recherche

Le parc de Kibale en Ouganda détient la plus forte biomasse de primates avec douze espèces différentes, il abrite également la forêt la plus densément peuplée par les chimpanzés. Il s'agit donc d'un lieu propice à l'étude des grands singes. Sabrina Krief rejoint en 2000 le « Kibale Chimpanzee Project » créé par Richard Wrangham, célèbre professeur en anthropologie à l'université d'Harvard. Elle participe alors aux recherches sur le terrain afin d'approfondir les travaux sur les activités biologiques des plantes consommées par les chimpanzés *Pan troglodytes schweinfurthii*.

Une étude publiée en 2006 dans *American Journal of Primatology* décrit l'enquête sur le régime alimentaire des chimpanzés sauvages pouvant servir de guide à la découverte de plantes ayant des propriétés bioactives. L'étude a été menée de décembre 2000 à mars 2001 (saison sèche) et en octobre 2001 (saison des pluies) et a porté sur l'observation des chimpanzés de la communauté de Kanyawara du parc de Kibale, qui comprend environ cinquante individus dont 10 mâles adultes et 16 femelles adultes. Les séquences d'observation des chimpanzés se sont concentrées sur des périodes particulières d'alimentation reflétant des éventuels comportements d'automédication (notamment chez les chimpanzés malades) et sur des périodes d'ingestion d'éléments non nutritionnels et consommés que très rarement ou en petites quantités. Ainsi, les chercheurs ont voulu mettre en évidence les parties les plus potentiellement actives des plantes consommées par les chimpanzés. L'état de santé des animaux a été contrôlé quotidiennement par Sabrina Krief et son équipe par des méthodes non invasives.

Le travail vétérinaire comprend les observations cliniques quotidiennes des chimpanzés (respiratoire, digestif, reproducteur et les fonctions urinaire et locomotrice). En suivant l'animal tout au long de la journée, l'équipe accorde une attention particulière à toute activité comportementale anormale, des signes potentiels de maladie tels qu'une diminution de l'appétit, des repos longs et fréquents, des étirements, une toux, des troubles intestinaux. Chaque fois que cela est possible, les échantillons de selles sont prélevés pour tous les individus clairement identifiés afin d'évaluer la présence de parasites intestinaux. Les urines sont également récoltées et répertoriées par individu pour être analysées. Même si l'équipe est visible des chimpanzés, elle respecte toujours cinq mètres de distance pour éviter tout risque de transmission de maladies et pour ne pas interférer les comportements naturels des animaux.

La procédure de collecte des plantes est basée sur l'observation que certains types d'aliments apparaissent comme plus susceptibles que d'autres d'avoir des propriétés médicinales. Ainsi les éléments recueillis comprenaient :

1. Les écorces, qui semblent fournir un gain nutritionnel minimal mais être coûteux énergétiquement pour être détachées du tronc.

2. Les feuilles à surface rugueuse qui semblent avoir des propriétés physiques importantes pour l'expulsion des parasites.
3. Les plantes avec des épines, qui sont difficiles à manger.
4. Les plantes urticantes.

Les plantes sont identifiées avec l'aide d'assistants sur le terrain, séchées, répertoriées puis comparées à l'herbier du laboratoire de Phanérogamie du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris. Au total, quatre-vingt-quatre extraits bruts ont été recueillis à partir de différentes parties de 24 espèces végétales appartenant à 13 familles botaniques.

A l'issue de ces recherches, les extraits de plantes recueillis ont subi des analyses chimiques afin d'extraire des composés potentiellement bioactifs. Thierry Sévenet, chercheur spécialiste de la phytochimie et directeur de recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, encadre ces travaux. La recherche se concentre sur les métabolites secondaires des plantes qui sont souvent des alcaloïdes, des saponosides ou des tanins.

Les chimpanzés seraient-ils donc un peu herboriste en utilisant les métabolites secondaires des plantes comme « médicaments » ? En effet, si les animaux ont acquis des comportements leur permettant d'éviter la toxicité des plantes, il est probable qu'ils aient aussi développé des « stratégies » leur permettant d'en tirer bénéfice. Ainsi, l'étude citée précédemment vise à mettre en évidence dans le cas des chimpanzés de nouvelles interactions entre l'animal et la plante mais aussi de nouveaux métabolites secondaires.

II. B.2. Cas d'automédication recensés

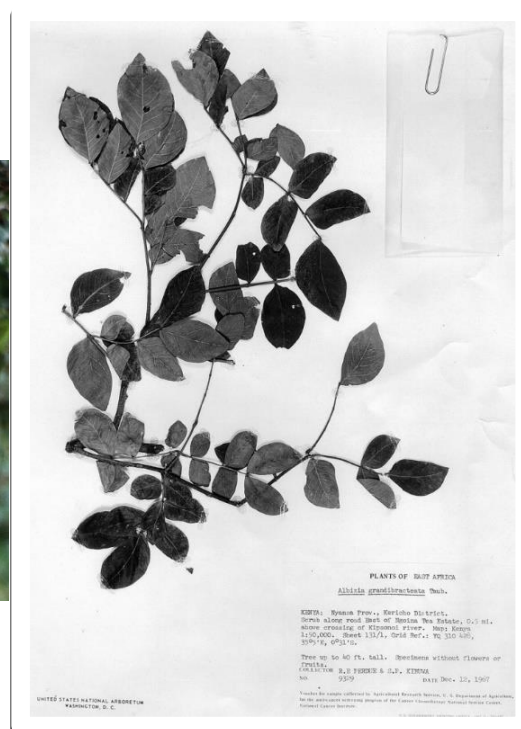
II. B.2.1. Consommation de l'écorce d'*Albizia grandibracteata*

Un des cas observé le plus probant fait part d'une jeune femelle chimpanzé de 6 ans présentant des troubles intestinaux comme en témoignait la production de selles alternativement sèches ou diarrhéiques. La coprologie a révélé une forte charge parasitaire (diverses espèces de strongyles et de nématodes *Probstmayria gombensis*) (Krief et al., 2004). Trois jours après le début de ces symptômes, elle s'est isolée du groupe pour aller consommer avec beaucoup d'efforts de l'écorce et de la résine jaune clair d'*Albizia grandibracteata* (Fabaceae) (cf. Figure 13). Elle s'est arrêtée au cours d'un déplacement pour arracher l'écorce de cet arbre pendant que sa mère et ses frères et sœurs l'attendaient. Elle est le seul individu du groupe à avoir consommé cette plante, aucun membre de la communauté ne semblait intéressé pour partager cet aliment même si certains l'observaient.

La consommation de cette espèce est très rare chez les chimpanzés de Kibale et seule la consommation des feuilles a été rapportée (Wrangham, d'après Krief, 2004). Dans les jours qui ont suivi, les selles du jeune chimpanzé avaient une

consistance normale et la charge parasitaire était nulle. La plante a été récoltée et des extraits ont été testés en laboratoire.

Figure 13 : Espèce *Albizia grandibracteata* et extrait des feuilles récoltées. Source photo : ethnopharmacologia.org



Les extraits d'écorce d'*Albizia grandibracteata* présentent en culture des propriétés antihelminthiques significatives, justifiées par la présence de saponosides en grande quantité (Krief et *al.*, 2004). Les saponosides constituent un vaste groupe d'hétérosides qui se caractérisent par des effets tensio-actifs leur conférant la propriété de former des solutions moussantes lorsqu'ils sont dissous dans l'eau. Les feuilles d'*Albizia grandibracteata* ont également présenté une activité particulièrement intéressante *in vitro* avec une toxicité réduite. La consommation d'écorce serait, pour les chimpanzés, un moyen d'augmenter leur ingestion de composés secondaires biologiquement actifs. A forte dose, les composés de cette écorce montrent une toxicité notable sur certaines cellules du système immunitaire *in vitro* (Krief et *al.*, 2004), ce qui peut expliquer qu'elle ne soit pas consommée fréquemment et en quantité importante par les chimpanzés.

II. B.2.2. Consommation des feuilles de *Trichilia rubescens*

Au cours de l'étude, l'équipe a observé que les chimpanzés de la communauté de Kanyawara se nourrissaient occasionnellement de feuilles de *Trichilia* au goût particulièrement amer. Ces épisodes de consommation étaient courts (en moyenne 5 minutes sur les 21 observations faites) et rares (de 0 à 4 fois par mois). Seules quelques feuilles ont été mangées à chaque fois (environ sept par minute), les chimpanzés abandonnent l'arbuste avant d'en avoir consommé toutes les feuilles.

Pour chaque observation faite, généralement un seul chimpanzé du groupe, rarement plus, consommait cette plante (Krief et *al.*, 2004).

Un cas fait part d'un chimpanzé mâle, abattu et boiteux, se déplaçant avec beaucoup de difficulté, consommant à plusieurs reprises des feuilles d'un jeune arbuste du genre *Trichilia*. Le chimpanzé semble beaucoup souffrir, il pose à peine le pied à terre. Sabrina Krief décide de ramasser quelques feuilles de cet arbuste pour les étudier. Après des recherches approfondies et comparaison à l'herbier du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, la plante est identifiée comme étant *Trichilia rubescens* (cf. Figure 14). Ces feuilles pourraient fournir des avantages autres que nutritionnels car généralement seule une petite quantité est consommée.

Figure 14 : Chimpanzé mâle adulte consommant des feuilles amères de *Trichilia rubescens* (Meliaceae). Source photo : Jean-Michel Krief



Les populations locales en Ouganda utilisent traditionnellement cette plante pour ses propriétés analgésiques. Ce chimpanzé cherchait-il à soulager sa douleur à la cheville en consommant ces feuilles ? Des extraits bruts de feuilles de *Trichilia rubescens* ont été testés en laboratoire et ont révélé une activité pharmacologique *in vitro* importante, ils présentent une efficacité notable sur le parasite protozoaire *Plasmodium falciparum* à l'origine du paludisme (Krief et *al.*, 2004). Mais ce chimpanzé, en plus de son entorse, souffrait-il du paludisme qui justifierait de son état d'abattement ? Les symptômes de cette infection chez les chimpanzés, en particulier fièvre et maux de tête, sont difficilement détectables par des observations à distance.

Les diverses espèces de *Plasmodium* qui affectent les grands singes sont généralement considérées comme faiblement pathogènes. Dans l'étude menée par Sabrina Krief, aucune manifestation pouvant être liée au paludisme a été détectée chez les chimpanzés mais un diagnostic plus précis est nécessaire pour détecter des symptômes plus discrets.

Une étude publiée en 2008 dans *Naturwissenschaften* porte sur une autre observation intrigante chez les chimpanzés de la communauté de Kanyawara : il arrive que quelques minutes après avoir mangé des feuilles de *Trichilia*, ils avalent une poignée de terre rouge choisie précisément. Ils cherchent de la terre soit entre les racines d'arbres tombés, soit dans des terriers creusés par des animaux, mais pas de la terre de surface. Cette consommation de terre a déjà été décrite auparavant et est retrouvée chez d'autres animaux, mais ici elle intervient juste après l'ingestion de feuilles de *Trichilia* qui présentent des activités antipaludéennes *in vitro*.

Des échantillons de cette terre sont recueillis par S. Krief et des assistants sur le terrain. Les médecins traditionnels locaux utilisent aussi de l'argile rouge pour traiter les diarrhées et les dysenteries des villageois, un peu de cette terre utilisée comme traitement est collectée par les chercheurs. Les caractéristiques macroscopiques de tous les échantillons sont semblables : les lots sont constitués de terre fine, rouge et dépourvus de caillou. Ceux-ci sont ramenés en France au Museum d'Histoire Naturelle afin de les étudier. La première étape vise à comparer les propriétés physiques et chimiques des échantillons. Tous les échantillons de terre testés présentent la même composition dominée par un minéral argileux, la kaolinite, composant retrouvé dans des médicaments du type pansements gastro-intestinaux. Ils contiennent également du quartz et la fraction d'argile de granulométrie fine a montré des traces de chlorites (Klein, Krief, et *al.*, 2008).

La géophagie est parfois considérée comme un comportement aberrant. Les observations d'ingurgitation de terre par les chimpanzés de la communauté de Kanyawara montrent que la terre n'est ni ingurgitée de façon compulsive, ni en grande quantité (généralement moins d'une poignée) (Krief et *al.*, 2008). Ces données comportementales ainsi que l'observation montrant l'ingurgitation de terre pratiquée peu après la consommation de feuilles de *Trichilia rubescens* suggèrent que la géophagie pourrait avoir ici un rôle pour la santé de l'animal.

Pour mesurer l'interaction entre le sol argileux et les feuilles de *T. rubescens* dans l'organisme, Sabrina Krief et son équipe décident de concevoir un modèle reproduisant les différentes étapes de la digestion (la mastication, la digestion gastrique et intestinale). Comme les conditions gastro-intestinales et le temps de transit sont similaires pour les humains et les chimpanzés (Lambert, 1998), le même modèle est utilisé pour toutes les expériences de digestion. La terre seule, les feuilles seules et le mélange des deux sont incubés dans des bains successifs pendant une durée équivalente aux étapes de la digestion. Les solutions obtenues sont testées contre une souche de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine, agent du paludisme. Alors que la terre seule n'a aucune activité sur *Plasmodium*, ces essais ont montré qu'après la digestion gastrique, les solutions de terre-feuilles ensemble étaient plus actives contre le parasite du paludisme que les solutions de feuilles seules (Krief et *al.*, 2008). Les résultats confirment ici que la digestion ne modifie pas les propriétés pharmacologiques de la plante *T. rubescens*. La géophagie pourrait ici permettre

d'améliorer l'activité antipaludique de la plante en raison de la capacité d'absorption de la terre.

Les observations sur les chimpanzés montrent qu'il est nécessaire de ne pas considérer la valeur pharmacologique d'un seul aliment isolé. En associant de la terre aux feuilles de *Trichilia*, l'activité biologique semble potentialisée, les chimpanzés semblent avoir fait leur propre galénique. La géophagie est susceptible d'être un comportement multifactoriel, l'hypothèse de la consommation de terre par les chimpanzés pour masquer le goût amer de la plante ou pour limiter les brûlures gastriques est plausible.

II. B.2.3. Ingestion de baies de *Phytolacca dodecandra*

En 2005, au cours de ses travaux en Ouganda, Sabrina Krief et son équipe remarquent que trois chimpanzés mâles consomment des baies rouges de *Phytolacca dodecandra*, Phytolaccaceae (cf. Figure 15). Ces baies, au goût amer, représentent un aliment fréquemment ingéré et abondant dans le groupe de chimpanzés de Kanyawara à Kibale (Huffman et Wrangham, 1994).

Certains indices laissent penser qu'elles pourraient avoir des propriétés médicinales. Tout d'abord, cette plante est considérée comme un poison pour les humains et le bétail par les populations locales, mais le jus des feuilles est utilisé pour ses propriétés vermifuges et abortives (Katende et al., 1995).

En suivant les trois chimpanzés, S. Krief parvient à recueillir des échantillons d'urine, les tests par bandelette urinaire révèlent une infection urinaire légère chez l'un d'entre eux. De plus, les selles des trois mâles sont très molles et la coprologie montre un taux élevé de parasites intestinaux. Il n'y a pas d'autres signes cliniques.

Figure 15 : Mâle dominant consommant des baies de *Phytolacca dodecandra* (Kanyawara, Parc National de Kibale, Ouganda). Source photo : J.M. Krief



L'équipe récolte les baies ainsi que les feuilles et les tiges de *P. dodecandra*, les différentes parties de la plante sont séchées et mises en herbier, puis photographiées pour parfaire les identifications. Des saponosides triterpéniques ont été isolés des fruits consommés par les chimpanzés, ce sont des composés métabolites secondaires toxiques aux activités antivirales, antibactériennes et actuellement exploités pour leur activité molluscicide (les mollusques sont vecteurs de la bilharziose ou schistosomiase en Afrique) (Huffman, 1997). Quatre saponosides triterpéniques toxiques contenus dans ces baies ont été identifiés : la lemmatoxine, la lemmatoxine-C, l'oléanoglycotoxine-A et le glucoside phytolacca-dodecandra (Huffman, 1997). La consommation d'environ 2 grammes de ces substances est fatale chez les souris et les rats.

II. B.2.4. Autres plantes utilisées par les chimpanzés de Kibale

D'autres plantes utilisées par les chimpanzés ont amené les chercheurs à considérer qu'elles présentaient un autre intérêt que l'apport nutritif seul. Des extraits de *Diospyros abyssinica* (Ebenaceae) et d'*Uvariopsis congensis* (Annonaceae) ont été recueillis, ces éléments sont rarement consommés par les chimpanzés de la communauté de Kanyawara, comme c'est le cas pour les plantes précédentes ayant une valeur médicinale (Krief et al., 2004).

D. abyssinica est un grand arbre au tronc cylindrique assez fin et haut, avec une petite couronne, il peut atteindre 40 mètres. *U. congensis* est un arbre fin mesurant 12 à 15 mètres et possédant une écorce grise, lisse avec des lenticelles.

Les feuilles et écorces des arbres *Diospyros abyssinica* et *Uvariopsis congensis* (cf. Figure 16) ont été récoltées, séchées et broyées puis ont été soumises à un travail chimique afin d'isoler d'éventuels constituants bioactifs.

Figure 16 : Feuilles isolées respectivement de *Diospyros abyssinica* et d'*Uvariopsis congensis*. Source photo : Krief



Deux binaphtoquinones ont été isolées à partir de l'écorce de *Diospyros abyssinica* : l'isodiospyrine et la diospyrine. Ces deux molécules ont un effet significatif en culture cellulaire sur *Leishmania donovani*, parasite protozoaire responsable de la leishmaniose viscérale ; et sur *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme (Krief et al., 2004).

Ces quinones ont déjà été isolées à partir d'autres espèces de *Diospyros* et sont connues pour présenter des activités antimicrobiennes et une cytotoxicité importante (Pal, 1994 ; Yardley et al. 1996). Deux substances de type acétogénine, l'annonacine et la gigantétrocine, ont été isolées des feuilles d'*Uvariopsis congensis*. Des activités antipaludiques ont été notées sur les extraits bruts, qui seraient également cytotoxiques. Néanmoins, les essais conduits à plusieurs reprises avec les fractions sur *Plasmodium falciparum* ont montré une mauvaise reproductibilité en laboratoire (Krief et al., 2004).

Des écorces et des feuilles de *Ficus exasperata* (cf. Figure 17) ont été sélectionnées au cours des récoltes suite à un comportement particulier observé chez les chimpanzés de Kibale. Une bagarre a eu lieu entre deux mâles adultes. L'un des deux chimpanzés a eu le pied mordu, son cinquième orteil a été sévèrement coupé et est resté suspendu à son pied que par une bande de peau (Krief et al., 2004). Deux jours après, la locomotion de l'individu semblait être douloureuse, son orteil était noir et sec. Neuf jours après l'agression, son orteil est tombé et la plaie avait l'air propre. Le régime alimentaire de ce chimpanzé au cours de cette période comprenait cinq plantes qui sont généralement utilisées dans la médecine traditionnelle, notamment pour soigner les plaies et d'autres malaises chez les hommes et les animaux domestiques. Ces plantes n'étaient pas des aliments inhabituels sauf pour les jeunes feuilles et les tiges de *Ficus exasperata* (Krief et al., 2004). Parfois, à la suite de blessures, les chimpanzés appliquent aussi délicatement des feuilles de certains *Ficus* sur leurs plaies pour les désinfecter. Durant la semaine qui suivit sa blessure, le chimpanzé chiqua également des tiges d'*Acanthus pubescens*, une plante épineuse également utilisée par les guérisseurs locaux pour lutter contre les infections cutanées et les dermatoses. Les chimpanzés de Sonso, dans la forêt de Budongo, au centre de l'Ouganda, consomment eux les fleurs et non les tiges d'*Acanthus pubescens*, aux propriétés antibiotiques démontrées (Krief, 2004). De telles disparités pourraient être en partie la conséquence de variations intraspécifiques dans la composition chimique des plantes, mais selon Krief (2003) la force des traditions culturelles joue probablement un grand rôle.

Figure 17 : Branche de *Ficus exasperata*. Source photo : ethnopharmacologia.org



Les chercheurs ont étudié la chimie de *Ficus exasperata* pour déterminer si elle avait pu aider à la récupération de la blessure du chimpanzé. Les extraits d'écorce de cette espèce ont révélé *in vitro* des propriétés bactériostatiques (Krief et al., 2003). Des extraits de feuilles ont été testés *in vivo*, Akah et al. (1998) ont mis en évidence des propriétés pharmacologiques anti-ulcérogènes, les extraits protègent les rats de la formation d'un ulcère induit par l'aspirine, augmente le pH de l'estomac et diminue la sécrétion d'acide gastrique (Krief et al., 2005). Ses feuilles sont par ailleurs utilisées par les populations locales d'Afrique pour guérir les infections cutanées et pour soulager la douleur chez les humains et le bétail (Bouquet, d'après Krief, 2005). Ce point laisse à penser que la santé du chimpanzé a été améliorée par l'inclusion dans son régime alimentaire de ce *Ficus*.

D'autres observations plus ponctuelles ont intrigué les chercheurs. Quelques chimpanzés d'un même groupe, qui souffraient de toux, enlevaient simultanément avec leurs mains et leurs dents l'écorce d'un arbre *Markhamia platycalyx* (Bignoniaceae). Puis ils se tournent et frottent leur dos contre le tronc mis à nu pendant 3 à 5 minutes. Certains lèchent ensuite la sève qui exsude ou mâchent l'écorce durant environ 5 à 10 minutes (Krief et al., 2004). Le travail phytochimique réalisé sur cet arbre a permis d'isoler des quinones qui sont désormais à la disposition de la communauté scientifique.

Ainsi, les résultats de la surveillance biologique des plantes consommées par les chimpanzés de la communauté de Kanyawara en Ouganda démontrent que certains éléments présentent des propriétés pharmacologiques significatives. Cela suggère que, en plus de la valeur nutritive d'un aliment, il peut y avoir d'autres facteurs de motivation à la consommation d'une plante. Il paraît crédible que l'ingestion à faible niveau de certaines plantes sert à prévenir le risque de parasitisme ou d'infection, et à maintenir un faible taux d'agents pathogènes.

Trois points sont cohérents avec cette notion : les chimpanzés étudiés avaient une charge parasitaire relativement faible, la plupart des chimpanzés était relativement en bonne santé (évaluée par des analyses d'urine, de fèces et des observations vétérinaires) et les résultats de l'analyse chimique des plantes récoltées ont permis d'isoler des composés bioactifs (Krief, 2004).

II. C. La géophagie chez les Primates et ses fonctions potentielles

La géophagie, consommation délibérée de terre, est retrouvée chez différentes espèces animales. Les primates sont certainement ceux chez qui ce phénomène a été le plus observé et étudié. Parmi les 185 espèces de primates, 39 espèces (21.1%) ont

été observées pratiquant la géophagie en captivité ou dans leur milieu naturel. Plus précisément, 25% sont des grands singes, 19.4% des prosimiens, 26% des singes de l'Ancien Monde, ainsi que 15.6% des singes du Nouveau Monde (Krishnamani & Mahaney, 2000).

Ce comportement est présumé être important pour la santé et la nutrition. Une étude de 2000 publiée dans *Animal behaviour* présente six hypothèses non exclusives qui peuvent contribuer à la prévalence de la géophagie chez les primates. Toutes ont une certaine valeur médicinale. Quatre hypothèses se rapportent à la géophagie pour soulager des troubles gastro-intestinaux. Deux hypothèses suggèrent que la consommation de terre est une source de minéraux ou nutriments. Ces hypothèses ne sont pas exclusives et leur importance relative peut varier en fonction des régions géographiques et des saisons.

II. C.1. La terre comme agent de détoxification

Les forêts tropicales abritent de nombreuses plantes riches en composés métaboliques secondaires défensifs souvent toxiques (cf. I - A - 3.). Or le taux de métabolites secondaires d'une plante est lié à la qualité de l'environnement : ainsi un sol pauvre en nutriments est souvent occupé par des plantes riches en métabolites secondaires et composés phénoliques (Richard & Janzen, 1975). Les primates, qui se nourrissent de ces plantes, se heurtent donc parfois à des concentrations élevées de composés phénoliques (tels que les flavonoïdes, les tanins, etc.) et des composés secondaires toxiques tels que les alcaloïdes (Freeland & Janzen, 1974). Certains primates présentent des bactéries symbiotiques dans leur intestin permettant de détoxifier la plupart des toxines végétales qui pourraient causer des troubles gastro-intestinaux. Ils contournent parfois le problème, soit en évitant les feuilles matures plus riches en composés secondaires et en choisissant des arbres à feuilles caduques, soit en mangeant plus de graines que de feuilles (comme le singe colobe noir, *Colobus satanas*) (McKey, 1978).

Mis à part certains singes comme les colobes qui ont la capacité de détoxifier en partie les feuilles ingérées grâce aux bactéries symbiotiques de leur intestin, les singes folivores sont exposés à de nombreux composés métabolites secondaires qu'ils doivent éliminer (Oates, 1978 ; Davies & Baillie, 1988). Hladik et Oates (1978) ont été les premiers à émettre l'hypothèse selon laquelle la géophagie constitue une façon de détoxifier les composés toxiques de la nourriture. Les extraits de terre ingérés par les primates ont pour caractéristiques communes leur granulométrie très fine et leur plasticité à l'état humide. De fait, leur pouvoir adsorbant est considérable (Hadlick, 1977).

Diverses observations de géophagie chez les primates soutiennent cette hypothèse. De nombreux singes vivant à l'état sauvage augmentent de façon marquée leur consommation de terre lors du passage à la saison sèche, comme les gorilles des montagnes (*Gorilla gorilla beringei*) (Mahaney et al., 1995), les hurleurs roux (*Alouatta seniculus*) (De Souza et al., 2002) et les singes-araignées à ventre blanc (*Ateles*

belzebuth) (Blake et al., 2010). Ici, le passage de la saison des pluies à la saison sèche s'accompagne d'un changement contraint du régime alimentaire, pendant lequel les aliments nouvellement consommés sont plus riches en composés secondaires toxiques, notamment en tanins.

Les singes hurleurs roux passent par exemple d'une alimentation principalement frugivore à un régime quasi exclusivement folivore (De Souza et al., 2002). Quant aux gorilles des montagnes, ils consomment davantage de tiges de bambou (*Arundinaria alpina*) riches en cyanure et pouvant engendrer des diarrhées à la saison sèche (Mahaney et al., 1995). L'augmentation marquée de la géophagie durant cette période pourrait donc correspondre à un besoin accru de détoxification des nouveaux aliments consommés.

Cette hypothèse sur le rôle de la terre argileuse jouant le rôle d'adjuvant pour favoriser la digestion des produits végétaux riches en composés toxiques a été étudiée *in vitro*. Johns et Duquette (1991) ont mis en évidence la capacité de fixation des molécules toxiques à la surface des particules d'argile, démontrant ainsi le pouvoir d'adsorption de la terre consommée par les singes (Hladik, 1998). L'argile semblerait donc être un « médicament » consommé à titre préventif ou curatif, permettant d'éviter les problèmes digestifs dus à la présence de composés toxiques. L'hypothèse de détoxification par ingestion d'argile reste la plus favorablement documentée, aussi bien chez les primates que chez d'autres animaux pratiquant la géophagie, comme les oiseaux ou d'autres herbivores.

II. C.2. La terre comme agent antiacide

L'ingestion par les primates de plantes riches en composés secondaires, induit la production d'importantes quantités d'acides gras volatils dans leur estomac par fermentation anaérobie. Ces acides gras diminuent le pH de l'estomac provoquant une acidose gastrique susceptible d'être fatale (Göltenboth, 1976). L'ingestion d'argile permettrait d'adsorber des molécules organiques tels que les acides gras, elle agirait par effet tampon et ajusterait ainsi le pH gastrique (Oates, 1978 ; Davies & Baillie, 1988). L'argile servirait de pansement intestinal, lorsqu'elle contient un composé proche du kaolin (Mahaney et al., 1997 ; Knezevich, 1998 ; Mahaney et al., 1999).

Par ailleurs, le pré-estomac de certains singes folivores doit être à un pH élevé pour soutenir leurs bactéries symbiotiques. Ce pH varie généralement entre 5.4 et 6.9 chez les animaux sauvages, et dépend de l'équilibre entre la vitesse de fermentation et la production d'acides gras volatils (Robbins, 1983). Pendant la fermentation, le pH de l'estomac diminue du fait de la production d'acides gras volatils (Robbins, 1983). Les éléments contenus dans la terre agiraient comme catalyseur pour accélérer le mécanisme de fermentation et réduire la production d'acides gras volatils (Mahaney et al., 2000).

Certains singes sont prédisposés aux problèmes d'acidité gastrique comme les macaques japonais (*Macaca fuscata*) d'Arashiyama dont le régime alimentaire est

riche en carbohydrates et pauvre en fibres. L'ingestion régulière de terre par ces primates pourrait constituer une médication préventive (Wakibara et *al.*, 2001).

Les mécanismes de cet effet antiacide par ingestion de terre par les primates est encore en étude. Il est possible que l'argile agisse directement en régulant la production d'acidité dans l'estomac, mais il est aussi envisageable que ces sols aient une action indirecte sur la population bactérienne symbiotique (Krishnamani & Mahaney, 2000).

II. C.3. La terre comme agent anti-diarrhéique

Dans son étude sur les primates du parc national de Kibale en Ouganda, Sabrina Krief a observé que les extraits de terre consommés par les chimpanzés sont similaires : la terre choisie est rouge, dépourvue de pierres et collectée sur des sites particuliers. Les chimpanzés recueillent la terre principalement sous les racines d'arbres tombés (71% des cas décrits) ou dans des trous naturels où l'humus est exposé (Krief & *al.*, 2007). L'analyse des échantillons de terre a révélé une composition semblable dominée par un minéral argileux, la kaolinite, principal composant de certains médicaments vétérinaires anti-diarrhéiques comme le Kaopectate®.

La composition du sol consommé par les chimpanzés soutient donc l'hypothèse que la géophagie pourrait servir à lutter contre les troubles digestifs. Néanmoins, les diarrhées ne sont pas fréquentes et les épisodes de géophagie ne correspondent pas systématiquement avec les occurrences de diarrhées chez les chimpanzés de Kibale. Parmi les 100 cas de géophagie enregistrés en 6 mois (entre le 1^{er} février 2006 et le 30 juin 2006), seuls quatre chimpanzés consommant de l'argile ont été diagnostiqués souffrant de diarrhées (Krief & *al.*, 2007).

Knezevich (1998) a émis l'hypothèse que la géophagie préviendrait la symptomatologie des parasites intestinaux en ayant un effet anti-diarrhéique protecteur. En effet, il a observé que les macaques rhésus (*Macaca mulatta*) sauvages de Cayo Santiago souffraient à un taux élevé de parasitisme intestinal (près de 89% de la population), mais ne manifestaient aucun symptôme. Or ces macaques pratiquent régulièrement la géophagie (76% des individus pendant l'étude) (Knezevich, 1998). Ce comportement pourrait contrecarrer les potentiels effets négatifs provoqués par le parasitisme. Les particules d'argile ingérées agiraient comme une barrière protectrice sur la muqueuse intestinale. Par ailleurs, la consommation de terre ralentit probablement le transit digestif (Aufreiter et *al.*, 2001).

II. C.4. La terre comme source de microflore

La terre serait source de substances bénéfiques produites par la microflore. Des microorganismes ciliés *Troglodytella abrassarti* et *T. gorillae*, pouvant être présents dans la terre et retrouvés dans le système digestif des primates, contribueraient à leur maintien en bonne santé (Aufreiter et *al.*, 2001). Ces protozoaires semblent être non pathogène et avoir un rôle de symbiote en favorisant la digestion de la cellulose. Des

animaux sauvages venant d'être capturés développent des troubles digestifs en même temps que ces protozoaires disparaissent de leur flore digestive. Sans géophagie possible en captivité, *T. abressarti* et *T. gorillae* ne sont plus présents et apparaissent des désordres intestinaux chez les primates (Kortland, 1984).

Le sol peut aussi être enrichi en substances bénéfiques produites par les insectes dont les chimpanzés pourraient tirer profit. Ketch et *al.* (2001) ont montré qu'il existe une plus forte concentration d'actinomycètes dans la terre des termitières ingérée par les chimpanzés. Ces actinomycètes sont des bactéries productrices d'antibiotiques et présentes à la surface de l'abdomen des fourmis *Acromyrmex octospinosus*. Cependant, l'impact thérapeutique éventuel de ces terres riches en microorganismes reste à évaluer.

II. C.5. La terre comme source de minéraux

La supplémentation minérale a été proposée par la majorité des chercheurs qui ont observé la géophagie chez les primates (Eudey, 1978 ; Wheatley, 1980 ; Inoue, 1987 ; Davies & Baillie, 1988, Heymann & Hartmann, 1991). Les minéraux sont un groupe extrêmement diversifié d'éléments qui ont de nombreuses fonctions essentielles. Ils peuvent être divisés en macroéléments, microéléments et oligoéléments. La majorité des macroéléments sont présents dans le régime alimentaire des primates, mais des carences minérales peuvent survenir si les primates sont contraints de se nourrir d'aliments faiblement nutritifs.

Différents échantillons de terre consommés par les primates ont été analysés pour quantifier leur teneur en minéraux. L'argile présente dans les termitières par exemple contient des concentrations élevées de nutriments tels que le calcium, le magnésium, le potassium et le phosphore (Woods & Sands, 1978 ; Mahaney et *al.*, 1996). La richesse en éléments nutritifs des termitières peut être attribuée à l'évaporation de l'humidité de la terre à la surface du monticule, ce qui entraînerait une forte concentration de sels ou de carbonates (Hesse, 1955 ; Weir, 1973). Par conséquent, il est possible que les primates mangent la terre des termitières pour ses fortes teneurs en éléments nutritifs.

Le régolithe ingéré par les gorilles des montagnes est quant à lui particulièrement riche en sodium et en fer (Mahaney et *al.*, 1990). La géophagie de ces primates répondrait à un besoin accru en sodium, du fait de la pauvreté sodique des plantes de l'environnement des gorilles (Mahaney et *al.*, 1990).

Mais cette notion est cependant remise en question. La charge gastrique engendrée par la consommation d'argile empêche les primates de consommer autre chose. La persistance du comportement de géophagie risquerait de les mener vers un état de dénutrition (Hladik, 1998).

II. C.6. La terre comme source de fer

Mahaney et *al.* (1990) ont suggéré l'hypothèse d'une supplémentation en fer comme raison de la géophagie chez les primates après avoir analysé les sites de géophagie des gorilles des montagnes. La terre qu'ils ingurgitent contient des concentrations élevées de sodium, fer et brome. Le fer est un élément présent dans l'hémoglobine, par conséquent les animaux vivant à haute altitude doivent se nourrir d'aliments riches en fer pour augmenter leur taux d'érythrocytes dans le sang (Stickney & Van Lierre, 1953 ; Matthews, 1954). Mahaney (1993) a attribué une carence en fer aux gorilles qui vivent de 2400 à 3500 mètres au-dessus du niveau de la mer. La déplétion en fer peut expliquer la géophagie chez les gorilles vivant à des altitudes plus élevées, d'autant plus qu'ils traversent plusieurs centaines de mètres d'altitude sur de courtes périodes (24h).

Cette hypothèse reste à l'étude, à savoir si d'autres animaux allant à une altitude similaire se livrent à la géophagie, le rôle du fer pourrait jouer un rôle dans ce comportement. D'autre part, la biodisponibilité du fer contenu dans la terre ingérée n'a encore jamais été testée, or il est connu que les antiacides diminuent l'absorption du fer. Il est donc possible que le fer contenu dans ces argiles soit peu disponible pour les animaux qu'ils l'ingèrent.

Ainsi, les primates se livreraient à la géophagie pour un certain nombre de raisons non exclusives. D'après la littérature disponible, les raisons les plus plausibles semblent être la supplémentation en minéraux, l'adsorption des toxines, le contrôle de la diarrhée et l'ajustement du pH de l'estomac. Pour certains primates, l'ingestion de terre peut être un comportement traditionnel souvent pratiqué tandis que d'autres le font rarement.

La géophagie est donc susceptible d'être un comportement multifactoriel et enraciné dans l'évolution. Il est répandu dans le règne animal, de nombreuses autres espèces sont également géophages. Ce comportement a été rapporté de façon plus anecdotique chez d'autres animaux comme les buffles du mont Kenya (*Syncerus caffer*) (Mahaney, 1987 ; Mahaney et Hancock, 1990), les cerfs muets (*Odocoileus hemionus*) (Arthur et Alldredge, 1979), les tapirs (*Tapirus terrestris*), les pacas (*Agouti paca*) ainsi que les daguets (*Mazama sp.*) (Izawa, 1993).

Autrefois considéré comme un comportement pathologique, qui serait lié à un trouble de l'alimentation, la géophagie semble désormais être abordée comme une forme d'automédication.

II. D. Le « fur rubbing » chez les Primates

Le lustrage du pelage ou « fur rubbing » est le comportement des animaux frictionnant leur pelage avec un élément végétal (racines, tiges, feuilles, fruits, ...) ou animal (arthropodes, fourmis, ...) trouvé dans leur environnement naturel. Les

primates tireraient profit des propriétés chimiques des molécules ainsi libérées lors du « fur rubbing ». Ce comportement est retrouvé chez plusieurs espèces et a notamment été comparé au « formicage » de certains oiseaux, ceux-ci frottent frénétiquement leur plumage avec des fourmis écrasées, ce qui les débarrasserait des tiques et autres parasites (Clark et *al.*, 1990 ; Clayton & Vernon, 1993).

II. D.1. Quelques exemples de « fur rubbing » rapportés chez les Primates

II. D.1.1. Le capucin à houppe noire (ou brun) *Cebus apella*

Une étude publiée dans l'*International Journal of Primatology* de 2007 rapporte un cas de « fur rubbing » chez le capucin à houppe noire *Cebus apella*, également appelé sapajou apelle (cf. Figure 18). La protection contre les ectoparasites est l'explication la plus couramment accordée à ce comportement. Dans l'étude citée, Verderane, Labruna et *al.* ont décrit celui-ci chez les singes sapajous de São Paulo, au Brésil. Ils frottent leur pelage avec des fourmis charpentières *Camponotus rufipes*, celles-ci produisent et sécrètent des concentrations élevées d'acide formique qui repousseraient les nymphes et les tiques du pelage des singes. Ce comportement va dans l'hypothèse d'une automédication préventive.

Figure 18 : Capucins à houppe noire *Cebus apella*. Source photo : milankanya.com



L'étude a été réalisée dans le parc écologique de Tietê au Brésil, dans une zone boisée de 19,5 ha comprenant de petits étangs et de nombreuses espèces d'arbres (Ottoni et Mannu, 2000). L'étude a duré de janvier 2002 à décembre 2003 et a porté sur 16 à 20 capucins, totalisant 1550 heures d'observation. Les chercheurs ont considéré les épisodes de lustrage du pelage des capucins à houppe noire lorsque ceux-ci s'approchaient d'un nid de fourmis charpentières, commençaient à en attraper et à frotter leur fourrure avec ; ou quand ils s'asseyaient à côté d'un nid pour que les fourmis montent sur leur corps et qu'ils frotaient ensuite leur fourrure. Plusieurs fois, les capucins s'approchaient juste des fourmis pour en manger, sans froisser leur

fouurrure, l'observation alors faite n'a pas été considérée comme un épisode de « fur rubbing ». À chaque observation, le sexe et l'âge des singes ont été recueillis, ainsi que le nombre de capucins impliqués.

Les fourmis charpentières (*Camponotus spp.*) sécrètent de l'acide formique par des glandes à venin qui peut atteindre des concentrations allant jusqu'à 54% (Khol et al., 2001) (Bernard, 1968 ; Hölldobler et Wilson, 1990). Dans des expériences de laboratoire, il a été démontré que l'acide formique à 50% présente un effet répulsif élevé contre les nymphes des tiques *Amblyomma cajennense*, *Amblyomma incisum* et les tiques adultes *Amblyomma parvum* (Falotico et al., 2004). Or, Labruna et al. (2002) ont enregistré une infestation des singes *Cebus apella* par des nymphes d'*Amblyomma cajennense*. Ainsi, les chercheurs ont comparé le nombre d'épisodes de « fur rubbing » chez les capucins et les périodes durant lesquelles ils se prêtaient à cette conduite, soit de juin à octobre 2002 et 2003 (forte incidence des nymphes de tiques) ou de novembre à mai 2002 et 2003 (faible incidence des nymphes de tiques). Il a été rapporté que les taux de lustrage du pelage étaient significativement plus fréquents les mois où l'incidence saisonnière des nymphes de tiques *Amblyomma cajennense* était élevée par rapport aux mois où l'incidence était faible (Verderane et al., 2007). Il a également été observé qu'il n'y a pas de différence statistique entre les classes d'âge et de sexe pour ce comportement, bien que les mâles soient plus impliqués que les femelles et que les jeunes soient moins impliqués que les adultes.

Les données fournies par l'étude sont en accord avec l'hypothèse que le « fur rubbing » chez les capucins brun *Cebus apella* les protégerait des ectoparasites. Le lustrage du pelage avec les fourmis charpentières a été significativement plus fréquent pendant les mois où l'incidence saisonnière des nymphes *Amblyomma cajennense* était élevée. Par ailleurs, *Amblyomma cajennense* est une fourmi non saisonnière et de nombreux nids étaient disponibles même les mois de faible incidence des nymphes. Les résultats suggèrent fortement que les capucins à houppes noires utilisent le venin des fourmis charpentières comme répulsif contre les nymphes et les tiques adultes.

Cependant, d'autres hypothèses ne sont pas exclues, il peut y avoir d'autres raisons au lustrage du pelage comme stimuler la peau, embellir la fouurrure ou se protéger d'autres ectoparasites. De plus, de nombreuses substances autres que l'acide formique sont sécrétées par les fourmis charpentières (Khol et al., 2001) et ses composants n'ont pas été testés séparément.

Les parasites et les substances répulsives peuvent varier selon les espèces et les populations, en fonction des conditions écologiques. Valderrama et al. (2000) rapportent que les capucins olive *Cebus olivaceus* se frictionnent avec une espèce de mille-pattes qui sécrète des benzoquinones toxiques et cancérigènes. Des tests en laboratoire ont montré que deux composés sécrétés par ce mille-pattes sont des répulsifs efficaces contre le moustique femelle vecteur de la fièvre jaune *Aedes aegypti* (Weldon et al., 2003).

II. D.1.2. L'orang-outan *Pongo pygmaeus*

Le premier événement documenté de « fur rubbing » à des fins médicinales possibles chez les grands singes est celui des orangs-outans *Pongo pygmaeus wurmbii*. Il a été rapporté dans une étude de 2008 publiée dans *l'International Journal of Primatology* qui a eu lieu dans la forêt de Sabangau, à Kalimantan central, partie indonésienne de Bornéo. Elle a duré 48 mois, de septembre 2003 à septembre 2007, au cours desquels les chercheurs ont totalisé 9560 heures d'observations comportementales de 35 orangs-outans.

L'hypothèse émise est que les orangs-outans utilisent des espèces de *Commelina* (cf. Figure 19) pour frictionner leur pelage soit comme agent antibactérien, soit comme agent anti-inflammatoire. Les populations autochtones locales utilisent les mêmes espèces comme médicament à usage externe pour traiter des coups, des douleurs musculaires ou osseuses et des gonflements. La convergence possible entre l'utilisation humaine et celles des orangs-outans peut indiquer qu'ils ont un but similaire.

Figure 19 : Espèce de *Commelina* utilisée par les orangs-outans. Source photo : Morrogh-Bernard, 2008.



Un cas est précisément décrit dans l'étude citée précédemment. En avril 2005, en saison des pluies, une femelle adulte a cueilli une poignée de feuilles de *Commelina*, l'a mise dans sa bouche et l'a mâchée pendant 3 à 5 minutes. Mélangées avec sa salive, les feuilles ont produit une mousse verdâtre. La longue durée de mastication libère probablement des saponines contenues dans les feuilles, qui lorsqu'elles sont au contact de la salive, moussent et les rendent facile à appliquer sur le pelage, comme un savon (Morrogh-Bernard, 2008). L'orang-outan s'est alors appliqué la mousse sur son bras gauche avec sa main droite. Elle a frotté la mousse tout le long de son bras, de la base de l'épaule au poignet, en insistant sur le coude. Elle remettait souvent ses doigts à sa bouche pour récupérer l'excès de mousse et continuait de frictionner son pelage. Une fois que son bras gauche était visiblement humide, elle a répété le processus avec une nouvelle poignée de feuilles sur son bras droit. Quand elle eut fini, elle recracha la chique de feuilles.

L'utilisation de *Commelina spp* comme plante médicinale plutôt que comme aliment par les orangs-outans semble être une hypothèse convaincante. Aucune espèce du genre est connue comme étant une nourriture habituelle chez ces grands singes (Russon et *al.*, 2008). L'utilisation la plus probable de *Commelina spp* par les orangs-outans est qu'ils l'utilisent pour ses vertus anti-inflammatoires ou antibactériennes, ils concentrent l'application autour des muscles et des articulations.

Il est peu probable que la plante ait des propriétés insecticides car le comportement des orangs-outans est très rare et non déterminé à un moment précis de la journée ou à une saison particulière. Il est également peu probable que ce soit pour une raison sociale car les orangs-outans sont plutôt solitaires. Bien qu'il n'y ait pas encore d'analyse biochimique de la composition de *Commelina*, le « fur rubbing » chez ces grands singes paraît être une forme d'automédication. Une action systémique peut également être supposée lorsque l'orang-outan mâche la chique de feuilles. En effet, au contact de la muqueuse buccale, les feuilles libèrent des principes actifs pouvant passer à travers les tissus qui tapissent la bouche et être distribués dans l'organisme. Une action systémique est donc probable en plus de l'action par voie locale.

**Partie III : L'automédication animale :
source de savoir et voie d'avenir pour de
futurs médicaments**

III. A. La zoopharmacognosie : source de savoir

III. A.1. Lien entre automédication animale et ethnomédecine

III. A.1.1. Plantes retrouvées en ethnomédecine et utilisées par les animaux

Les animaux, notamment les grands singes, ingèrent plusieurs espèces de plantes revendiquées par les guérisseurs traditionnels pour soigner des maladies. L'observation du comportement d'un parent proche de l'Homo sapiens pourrait-elle fournir une approche supplémentaire à la médecine humaine ? Il existe certaines similitudes frappantes entre les plantes utilisées en automédication par les primates et celles retrouvées en ethnomédecine. L'étude du comportement animal et de l'ethnomédecine pourrait être une piste prometteuse pour l'identification de plantes biologiquement actives.

Dans de nombreuses sociétés humaines à travers le monde, la population est encore très dépendante des plantes pour se soigner. D'après Krief (2005), 163 parties de plantes consommées par les chimpanzés de Kibale en Ouganda ont été enregistrées, et parmi elles, plus de 20% étaient utilisées en médecine traditionnelle en traitement des parasites intestinaux, des maladies respiratoires, des troubles de la reproduction ou encore des affections dermatologiques.

Plusieurs espèces du genre *Aframomum* (Zingibéracées), de la famille du gingembre sauvage, sont les principales plantes alimentaires pour les gorilles et les chimpanzés à travers toute l'Afrique (d'après Huffman, 1994). Une étude sur la bio-activité des fruits d'une de ces espèces, *Aframomum sanguineum*, ingérés par les gorilles de la région de Bwindi, a démontré qu'ils présentent une activité antimicrobienne considérable (Berry, d'après Huffman, 1994). Les fruits de cette espèce sont vendus sur les marchés traditionnels dans la région de Bwindi en Afrique en traitement des infections bactériennes et fongiques, et comme médicament antihelminthique (John Berry, d'après Huffman).

L'extrémité des jeunes feuilles de *Thomandersia laurifolia* Baill. (Acanthacées) est souvent évitée par les gorilles des plaines de l'ouest (*G. g. gorilla*) dans la forêt de Ndoki au nord du Congo. Selon Kuroda et ses collègues, les populations habitant la région utilisent ces feuilles pour combattre la fièvre et certains parasites. Une faible activité anti schistosomiase dans des extraits de feuilles brutes a été révélée (Ohigashi, 1995, d'après Huffman).

L'écorce et le bois sont typiquement très fibreux, fortement lignifiés, parfois toxiques, relativement indigestes et pauvres en éléments nutritifs. Les chimpanzés et les gorilles ingèrent rarement l'écorce et le bois des espèces végétales (Huffman et

Wrangham, 1994). Peu de choses sont connues sur la façon dont ils entrent dans leur régime alimentaire et leur impact sur la santé des chimpanzés. La littérature sur l'ethnomédecine africaine suggère quelques avantages médicaux de la consommation de bois et d'écorce. L'écorce de *Pycnanthus angolensis* Warb., Myristicacées, avidement ingérée par les chimpanzés de Mahale, est utilisée par les africains de l'ouest comme purgatif, laxatif, digestif tonique, émétique et comme antidouleur dans les maux dentaires (d'après Huffman). En Tanzanie, les chimpanzés du parc national de Gombe mangent occasionnellement l'écorce d'*Entada abyssinica*, Mimosacées. Cette écorce est utilisée par les hommes au Ghana pour lutter contre la diarrhée et comme émétique (Abiw, 1990, d'après Huffman). L'écorce d'*Erythrina abyssinica* (Légumineuse) est parfois consommée par les chimpanzés de Mahale, l'étude de cette dernière a montré qu'elle possédait des activités plasmodicide et antischistosomale marquées (Ohigashi, 1995 ; Wright et al., 1993). Les chimpanzés de Guinée-Bissau ingèrent parfois l'écorce de *Gongronema latifolium* (Asclépiadacées), les hommes d'Afrique de l'ouest utilisent les tiges comme purgatif contre la colique, les maux d'estomac et les infections intestinales parasitaires (Burkill, 1985).

Le secret de la bonne santé des chimpanzés viendrait-il des plantes qu'ils consomment ? Krief rapporte dans son livre *Les chimpanzés des Monts de la Lune* une série de plantes consommées par les chimpanzés et utilisées dans des préparations médicinales des populations locales africaines : la sève d'*Enantia chloranta* et les tiges de *Raphia* sont utilisées contre les diarrhées, les écorces de *Symphonia globulifera* contre les ballonnements, les écorces de *Pycnanthus angolensis* en lavement, les feuilles de *Palisota ambigua* contre l'épilepsie.

Les espèces de *Commelina* utilisées par les orangs-outans pour le « fur rubbing » sont également utilisées par les hommes à travers le monde en traitement de divers symptômes, allant des problèmes rénaux aux plaintes gynécologiques (Duke et Ayensu, 1985 ; Fernald, 2007 ; Moerman, 1998). En Amérique du Nord, l'espèce *Commelina erecta angustifolia* est employée pour soulager les irritations cutanées (Fernald, 2007 ; Moerman, 1998). Les asiatiques utilisent *Commelina communis* dans de nombreuses indications comme antipyrétique, astringent et pour ses propriétés antibactériennes (Duke et Ayensu, 1985 ; Fernald, 2007). Les communautés de Kadazandusun dans le nord de Bornéo posent des feuilles écrasées de *Commelina nudiflora* sur leur front pour traiter la fièvre (Ahmad et Ismail, 2003).

III. A.1.2. *Vernonia amygdalina* et utilisations en ethnomédecine

Vernonia amygdalina est utilisé par de nombreux groupes ethniques africains à travers le continent en tant que médicament. Une concoction faite de cette espèce est prescrite comme traitement des parasitoses (notamment bilharziose et dysenterie amibienne) et des troubles gastro-intestinaux (cf. Tableau 2). Les utilisations ethnomédicinales de *Vernonia* et les conditions dans lesquelles les chimpanzés ingèrent cette espèce sont similaires à bien des égards. Des analyses phytochimiques d'échantillons de *V. amygdalina* prélevés à Mahale ont révélé la présence de

composés bioactifs aujourd'hui bien confirmé. Les lactones sesquiterpéniques présentent des actions vermifuges, antiambiennes et des propriétés antibiotiques (Huffman, 1997).

Tableau 2 : Cas recensés d'utilisation en ethnomédecine de *Vernonia amygdalina* en Afrique, d'après Huffman (1997).

Régions recensées	Parties de plante utilisées	Indications	Utilisations
Nigeria Nigeria, Tanzanie, Ethiopie Afrique de l'Ouest, Zaïre Angola, Ethiopie	Racines, graines Feuilles, sève Tiges, écorces de racine, feuilles Tiges, écorces de racine, feuilles	Troubles intestinaux généraux : Entérites Constipation Diarrhée Maux d'estomac	Comme laxatif
Zimbabwe, Mozambique, Nigeria Afrique de l'Est, Angola, Guinée, Nigeria, Ethiopie Afrique de l'Est Afrique du Sud Nigeria Nigeria Nigeria Afrique de l'Ouest Ghana	Racines, écorces, fruits Racines, écorces de racine, feuilles Racines, feuilles Ecorces de racine Feuilles Feuilles Racines, graines Feuilles Feuilles	Parasitoses : Schistosomiase Paludisme Infection par des trématodes Dysenterie amibienne Teigne Non spécifié	Parfois en mélange avec <i>Vigna sinensis</i> Substitut de la quinine En suppositoire chez les enfants Teigne et autres infections de l'épiderme non identifiées Traitement prophylactique des nourrissons Anthelminthique Supplément de fourrage pour le bétail pour traiter les vers Purgatif
Cameroun, Nigeria	Feuilles	Produit fortifiant	Feuilles bouillies et préparées sous forme de soupe ou de potage consommé avec de la viande
Zimbabwe Ghana, Nigeria, Tanzanie Nigeria Tanzanie, Kenya, Ouganda, Congo-Kinshasa Côte d'Ivoire	Racines Feuilles Toutes les parties ayant une amertume Feuilles Racines	Autres maux : Aménorrhée Toux Diabète Fièvre Blennorrhagie	Utilisation du jus des feuilles pressées En mélange avec <i>Rauwolfia vomitoria</i>

Afrique de l'Ouest	Racines	Faiblesse cardiaque	<i>Vernonia</i> utilisé comme glucoside cardiotonique comparable à la digitaline
Afrique de l'Ouest	Feuilles	Perte d'appétit	Feuilles trempées dans l'eau froide puis bouillies sous forme de soupe
Côte d'Ivoire Nigeria Sierra Leone, Nigeria, Cameroun (ouest)	Feuilles Tige, écorce de racine Feuilles	Pneumonie Rhumatisme Scorbut	En mélange avec <i>Argemone maxicana</i> ou utilisé en bain
Nigeria Ethiopie Ouganda	Branches, brindilles Non spécifié Tiges	Produits d'hygiène : Dentifrice Désinfectant Savon	Bâton à mâcher comme nettoyant et contre les caries dentaires

L'utilisation traditionnelle des feuilles de *Vernonia amygdalina* par les populations africaines est particulièrement bien décrite. Ils préparent généralement leur médicament à partir d'une décoction d'eau froide avec 2 à 3 feuilles fraîches écrasées de *Vernonia* (environ 10 à 15 g de poids frais) dans 300 à 400 ml d'eau. En raison de l'effet toxique de la plante pour le patient, le traitement est généralement à dose unique, mais de plus petites quantités réparties sur la journée sont parfois également prescrites (Huffman, 1997). Une analyse reproduisant cette méthode traditionnelle a donné entre 3,3 et 5,0 mg de vernonioside B1 par dose (trois essais) (Huffman, 1997). Cette valeur a été comparée à l'analyse quantitative de moelle recueillie à partir de la plante utilisée par la femelle chimpanzé apathique. Son état de santé s'était amélioré et sa charge parasitaire avait nettement diminué 20 heures après l'ingestion de *Vernonia* (cf. I – A – 2.2). La quantité de moelle ingérée (60 cm, environ 50 à 100 g de poids frais) contenait environ 3,8 à 7,6 mg de vernoniaside B1, soit à peu près le montant égal à celui obtenu dans une pleine dose unique de la préparation des populations locales (Huffman, 1997).

Ces observations suggèrent que les chimpanzés ingèrent *V. amygdalina* lorsqu'ils éprouvent certains des symptômes ressentis par les humains, ce qui indique que les humains et les chimpanzés réagissent de façon similaire face aux symptômes conséquents de leur maladie. L'exemple de *Vernonia amygdalina* ayant une valeur médicinale largement reconnue par les populations d'Afrique comble un peu le fossé entre les singes et les humains en matière d'automédication. La zoopharmacognosie et l'ethnomédecine offrent un potentiel unique comme source de nouvelles thérapeutiques. Cette approche multidisciplinaire, où l'activité biologique des composés secondaires des plantes est acquise de l'étude du comportement animal et des traditions culturelles, apporte une richesse dans la compréhension de la diversité biologique des plantes. Ici, en plus des activités anthelminthique, anti-amibienne et antibiotique de *Vernonia amygdalina*, des chercheurs ont également mis en évidence une inhibition de l'évolution de tumeur et des activités immunodépressives à partir d'extraits de méthanol brut de feuilles (Koshimizu et al., d'après Huffman, 1997).

III. A.2. Lien entre automédication animale et médecine occidentale

Bien que les estimations varient, il est généralement admis qu'une grande partie de nos médicaments actuels proviennent des plantes. La recherche de composés actifs dans le milieu naturel comme remèdes est donc une inquiétude commune à l'homme et l'animal. Il paraît exister une analogie entre la médecine humaine et l'automédication animale (cf. Tableau 3). Dans quelles mesures les plantes utilisées par les animaux se rapprochent de médicaments connus ?

Tableau 3 : Analogie entre principes actifs utilisés par les animaux et principes actifs utilisés en médecine occidentale.

 <p>Feuilles de <i>Vernonia amygdalina</i></p> 	 <p>Ecorce de <i>Markhamia platycalyx</i></p> 	 <p>Feuilles de <i>Ficus sp.</i></p> 	 <p>Fleurs d'<i>Acanthus pubescens</i></p> 
 <p>Feuilles de <i>Trichilia rubescens</i></p> 	 <p>Argile</p> 	 <p>Propolis</p> 	

La *Vernonia amygdalina* que les chimpanzés utilisent pour se vermifuger rappelle nos traitements antiparasitaires. Les premiers anthelminthiques employés par l'homme sont d'origine végétale : thym, fougère mâle ou graine de courge ont longtemps été utilisés mais sont aujourd'hui abandonnés (J. Euzéby, 2008). En 1961, le premier dérivé benzimidazolé, le thiabendazole, issu de la médecine vétérinaire est découvert ; puis des molécules apparentées, issues de la pharmacologie expérimentale, moins toxiques et plus polyvalentes, sont utilisées. Le flubendazole, Fluvermal® détient une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des ankylostomoses, ascaridioses, oxyuroses, trichocéphaloses.

En analogie avec l'arbre *Markhamia platycalyx* dont les chimpanzés utilisent la sève ou se frottent le dos contre le tronc mis à nu pour soulager leur toux, les hommes se soignent couramment avec des sirops à base d'eucalyptus comme l'Eucalyptine Le Brun®. L'eucalyptus est un grand arbre d'ornement de la famille des Myrtacées, pouvant mesurer jusqu'à 60 m de hauteur, au tronc lisse, originaire d'Australie. Ses feuilles constituent la matière première utilisée en thérapeutique. La plante entre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques : Activox® collutoire, Bronchodermine® pommade, Calyptol® inhalant, Drill® collutoire, Drill® pastilles citron/menthe, etc.

Les feuilles de certains *Ficus* que les chimpanzés appliquent parfois sur leurs plaies pour les désinfecter ne sont pas sans rappeler les compresses antiseptiques retrouvées dans nos pharmacies. Les antiseptiques sont des médicaments, il s'agit de préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les micro-organismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies). Bien avant que le mot antiseptique ne soit employé, de nombreuses substances étaient utilisées pour éviter le risque de contamination. Dès l'antiquité, les hommes se sont servis d'épices, d'essences ou d'huiles végétales pour empêcher la putréfaction des plaies et l'infection des blessures.

Toutefois, les animaux sont cibles de divers pathogènes et doivent trouver dans leur environnement des plantes permettant de lutter contre ceux-ci. *Acanthus pubescens* est une plante consommée par les chimpanzés de Mahale et de Sonso, en Ouganda. Selon la région où ils se trouvent, les chimpanzés chiquent les feuilles ou mangent la tige aux propriétés antibiotiques démontrées (Krief, 2004). Les premiers travaux de l'homme sur les antibiotiques remontent au début des années 1930. Le biologiste René André mène des recherches sur des bactéries vivant dans le sol et capables d'inhiber le pneumocoque. En 1939, il isole une substance naturelle capable d'inhiber les bactéries Gram positif, la gramicidine. Il vient de trouver le premier antibiotique naturel. Mais ces recherches sont éclipsées par la découverte d'Alexander Fleming. En 1927, il observe qu'une colonie de champignons *Penicillium notatum* s'est développée par hasard dans une culture de staphylocoques dont elle a bloqué la croissance. Ses travaux sont repris dans les années 1940 par Howard Florey et Ernst Boris Chain qui parviennent à isoler la substance responsable : la pénicilline, qui

devient un antibiotique majeur et est rapidement suivi par d'autres molécules comme l'amoxicilline, Clamoxyl[®], bien connu dans nos pharmacies.

Le paludisme est une maladie infectieuse potentiellement mortelle transmise par un moustique anophèle femelle infecté qui touche à la fois les grands singes d'Afrique et l'Homme. Comme mentionné précédemment (cf. II – B – 2.2), les chimpanzés de Mahale en Tanzanie consomment des feuilles de *Trichilia rubescens* lorsque leur état de santé général est altéré. Des extraits bruts de ces feuilles ont présenté une efficacité notable sur le parasite protozoaire *Plasmodium falciparum* à l'origine du paludisme (Krief et al., 2004). L'homme a également puisé dans la nature un traitement efficace contre le paludisme : le quinquina, arbrisseau tropical de la famille des Rubiacées, retrouvé dans la Cordillère des Andes. Utilisé par les Incas sous forme de décoction d'écorce, les Jésuites mentionnent le quinquina dès 1633 pour lutter contre la malaria. Ramené en Europe en 1640, il fait partie de la pharmacopée courante. C'est en 1820 que les pharmaciens parisiens Pelletier et Caventou identifient le principe actif du quinquina, la quinine, directement extrait de l'écorce, il est retrouvé dans nos pharmacies sous le nom de Quinimax[®]. Aujourd'hui, d'autres molécules dérivées sont utilisées comme la chloroquine, commercialisée sous le nom de Nivaquine[®]. Dans la pharmacopée chinoise, l'armoise, une herbe sauvage, a également montré une activité antipaludique très significative. Son principe actif, l'artémisinine, est utilisé en bithérapie pour limiter les résistances au paludisme. Son efficacité contre des formes graves et mortelles de paludisme a été démontrée. La Chinoise Youyou Tu a reçu le prix Nobel de médecine en 2015 pour la découverte de cette molécule.

Pratique instinctive chez l'animal, parée de vertus curatives chez l'homme, la géophagie est une pratique très répandue dans le monde vivant. Ce comportement concerne aussi bien des primates que des mammifères herbivores ou certaines espèces d'oiseaux. L'hypothèse de détoxification par ingestion de terre est la plus favorablement documentée dans le monde animal. Dans la nature, beaucoup de plantes produisent des composés secondaires toxiques (tanins et alcaloïdes) pour se protéger des herbivores. L'eau peut également renfermer bactéries et virus entéropathogènes, l'argile permettrait de s'en protéger en formant une barrière colloïde. Les géophages consomment essentiellement des minéraux argileux : kaolinites, illites, smectites. Ces argiles sont utilisées depuis longtemps dans notre pharmacopée. Elles sont répertoriées parmi les pansements gastro-intestinaux et les anti-diarrhéiques : Actapulgit[®], Bedelix[®], Smecta[®], également pour apaiser les troubles dyspeptiques, notamment en début de grossesse.

Comme mentionnée précédemment (cf. I – B – 2.1), l'enveloppe de propolis, produite par les abeilles pour tapisser l'intérieur de leur ruche, possède des propriétés antimicrobiennes et probablement immunostimulantes. Elle est considérée comme un moyen naturel de défense pour les abeilles. Recherché par l'Homme pour ses propriétés intéressantes, sa composition est très complexe avec près de 150 constituants différents et peut varier d'un type de propolis à l'autre. Elle est très riche en composés antioxydants et en flavonoïdes, elle est constituée d'un mélange de

résines, cires d'origine végétale et de cire d'abeille ainsi que de molécules aromatiques ou d'essences végétales, d'acides organiques, de composants phénoliques, d'aldéhydes aromatiques, de coumarines, vitamines et minéraux. En pharmacie, ses indications sont nombreuses : atteintes respiratoires, ORL, de la région buccale ou dermatologiques ; pour ses actions anti-inflammatoire, anesthésiante, analgésique, immuno-stimulatrice et cicatrisante. La propolis trouve ainsi de plus en plus sa place en pharmacie et sous plusieurs formes : la gamme Arkopharma propose des gélules de propolis pour stimuler les défenses immunitaires, le laboratoire Mediflor a élaboré des pastilles adoucissantes pour la gorge à l'extrait de propolis Oropolis®.

III. B. La zoopharmacognosie : voie d'avenir

III. B.1. Lutte contre le paludisme : nouvelles voies de recherche

III. B.1.1. Le paludisme chez l'homme : épidémiologie, cause, symptômes

Le paludisme (ou malaria) est une des maladies infectieuses les plus meurtrières dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que le paludisme a touché 214 millions de personnes en 2015 et a provoqué le décès de 438000 individus (OMS, 2016). Il menacerait plus de 3 milliards d'individus sur la planète, soit près de la moitié de la population mondiale (OMS, 2016). L'Afrique subsaharienne supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2015, 88% des cas de paludisme et 90% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région, il serait responsable du décès d'un enfant toutes les minutes en Afrique (OMS, 2015).

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique anophèle femelle, infecté par un parasite protozoaire du genre *Plasmodium*. Plusieurs espèces de *Plasmodium* sont pathogènes. *Plasmodium falciparum* est considéré comme le plus redoutable, en raison des taux élevés de mortalité qui lui sont associés et de sa résistance à de nombreux traitements antipaludéens. Il est responsable d'environ 80% de tous les cas de paludisme ainsi que 90% des décès. *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* sont quant à eux la cause de morbidités importantes. En 2004, une cinquième espèce, *Plasmodium knowlesi* a été confirmée dans des cas humains de paludisme à Bornéo, aux Philippines et en Thaïlande. Il existe un cas particulier de transmission interhumaine du parasite, une femme enceinte peut contaminer son enfant par voie transplacentaire, avec des conséquences allant de l'avortement à un accouchement prématuré avec hypotrophie du nouveau-né.

La phase d'incubation du paludisme dure entre 7 à 30 jours selon l'espèce de *Plasmodium* concernée, c'est une phase asymptomatique entre l'infection et les

premiers signes cliniques. Ensuite, le tableau clinique est celui d'une fièvre brutale accompagnée d'un malaise général avec frissons, céphalées et douleurs musculaires. Des troubles digestifs tels que diarrhées, nausées, vomissements peuvent apparaître ainsi qu'une asthénie marquée : c'est la phase d'invasion.

Un accès palustre simple ou accès fébrile peut survenir à la suite de la phase d'invasion. Il est caractérisé par la triade de symptômes : frissons, chaleurs, sueurs. Le patient souffre d'abord de frissons intenses puis sa température corporelle augmente (40 – 42°C) avec une peau sèche et brûlante, enfin des sueurs abondantes apparaissent. Au début de l'accès fébrile, une splénomégalie peut être mise en évidence mais celle-ci régresse dès l'augmentation de température. Cet accès dure entre 8 à 12 heures et se répète selon un intervalle de temps précis. Le malade est ensuite fatigué mais a une sensation de léger bien-être jusqu'au prochain accès.

Sans traitement ou de prise en charge rapide, l'accès palustre simple peut évoluer vers une symptomatologie plus grave, le patient souffre alors de détresse respiratoire, de perte de connaissance, d'insuffisance rénale et présente des complications neurologiques (troubles du comportement, convulsions, coma) pouvant entraîner la mort ou des séquelles durables. Cette phase est définie comme étant l'accès pernicieux ou neuro-paludisme ou encore paludisme cérébral, elle est due quasi exclusivement à *Plasmodium falciparum*. Les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les porteurs du VIH ou encore les voyageurs sont particulièrement plus à risque de contracter une forme grave du paludisme.

En prophylaxie ou en curatif, plusieurs molécules antipaludiques peuvent être utilisées comme la chloroquine ou la quinine. Ces molécules sont actives sur les différents stades du développement du parasite. La méfloquine est utilisée dans les régions où les parasites sont résistants à la chloroquine. Le choix du traitement dépend de l'espèce de *Plasmodium* incriminée, de la gravité des symptômes et des particularités individuelles (allergies, femme enceinte, enfant, contre-indications ...). Dans les régions où le paludisme est hautement endémique, certaines personnes ont la particularité d'avoir développé une immunité naturelle face au parasite après plusieurs années d'infection chronique, une partie de la population est ainsi porteuse asymptomatique.

Le paludisme reste une maladie potentiellement mortelle, l'éducation thérapeutique est donc indispensable pour les personnes se rendant en zones à risque. La prophylaxie associe des mesures de protection contre les moustiques à la prise d'un traitement de chimioprophylaxie. Les mesures à observer sont les suivantes : porter des vêtements longs imprégnés d'insecticides notamment entre le coucher et le lever du soleil, appliquer un produit répulsif sur les parties découvertes du corps, dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide. Toute fièvre au retour d'un voyage en zones à risque impose de consulter en urgence un médecin.

A ce jour, il n'existe aucun vaccin homologué dans la prise en charge préventive ou curative du paludisme, et face à l'émergence et l'extension de la résistance à

différents antipaludiques, de nouveaux axes de recherche ont été développés. La découverte de composés actifs issus des plantes consommées par les primates constitue un espoir d'alternative dans la prise en charge de cette maladie.

III. B.1.2. Découvertes de molécules actives à partir de l'automédication animale

La proximité phylogénétique entre l'homme, *Homo sapiens*, et les grands singes anthropoïdes nous laisse à penser que leur comportement pourrait être riche d'enseignements pour notre espèce. Les données sur le paludisme des chimpanzés sauvages montrent qu'ils sont atteints par des parasites très proches de ceux de l'homme (*Plasmodium rodhaini* et *Plasmodium schwetzi* ont été décrits morphologiquement proches de *P. ovale* ou *P. vivax* et *Plasmodium reichenowi* a été décrit proche morphologiquement de *P. falciparum* (Bray, 1958)).

Des études plus poussées sur les *Plasmodium* des grands singes ont montré qu'il existait une importante diversité de ces parasites infectant les chimpanzés, gorilles et bonobos. Cependant, la maladie est cliniquement inapparente chez les singes ou provoque de légers troubles. Le parasitisme est faible et de courte durée, les rechutes sont rares. La guérison intervient spontanément.

Comment les primates non humains résistent-ils au paludisme lorsqu'ils sont infectés, contrairement aux hommes ? Une meilleure compréhension du rôle des composés secondaires des plantes ingérées par les primates peut être utile dans l'identification de nouveaux composés naturels d'importance médicinale pour l'homme.

Dans l'étude publiée en 2004 par Sabrina Krief et son équipe, de nouvelles molécules à activité antipaludique ont été identifiées et isolées à partir de plantes consommées par les chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) de Kibale en Ouganda.

- Molécules extraites de *Trichilia rubescens*

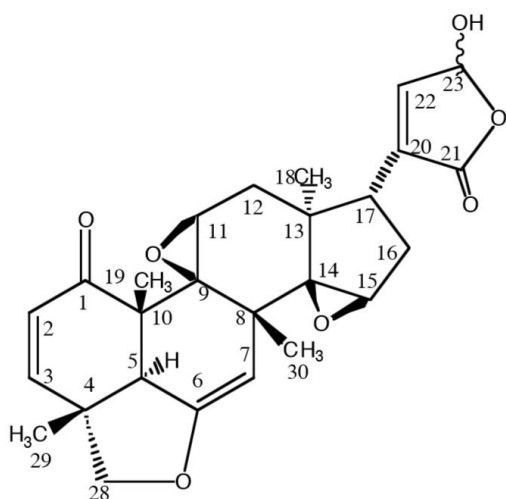
Des échantillons de feuilles de *Trichilia rubescens* (Meliaceae) ont été recueillis en raison de la méthode inhabituelle d'ingestion observée chez les chimpanzés (cf. II - B - 2.2) et ont donné lieu à un travail phytochimique biologiquement guidé. De la poudre de ces feuilles séchées à l'air a été macérée dans l'heptane puis dans le méthanol à 40°C. Une filtration et une concentration sous vide ont conduit à des extraits verdâtres foncés. L'activité antipaludique de ces extraits a été évaluée contre les formes asexuées intra-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, sur la souche FcB1 résistante à la chloroquine selon la méthode décrite par Desjardin et al. (1979). Pour chaque extrait, on détermine la CI50 (Concentration Inhibitrice 50) à partir d'une courbe de fonction :

% d'inhibition = log (concentration de l'extrait).

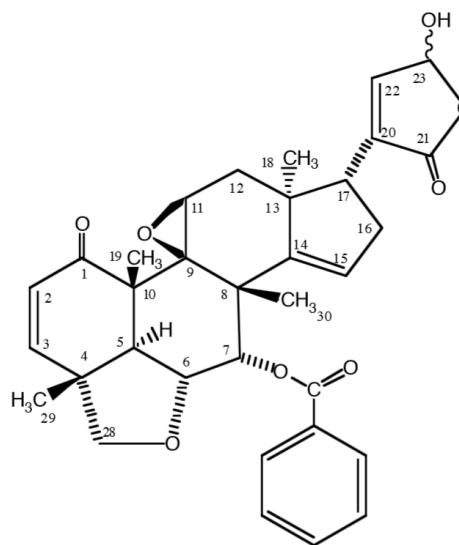
La CI50 du produit de référence, la chloroquine, est de l'ordre de 0,1 µg/ml (Krief, 2004). L'étude phytochimique des feuilles de *Trichilia rubescens* a permis l'isolement et l'identification de deux nouvelles molécules de la famille des limonoïdes, la trichirubine A et B (cf. Figure 20) (Krief, 2004).

Figure 20 : Molécules isolées de *Trichilia rubescens*, la trichirubine A et B. D'après Krief (2004).

Trichirubine A = C₂₆H₂₈O₇



Trichirubine B = C₃₃H₃₄O₈



La trichirubine A a été obtenue sous la forme d'un solide jaune amorphe, elle possède une activité intéressante sur cultures cellulaires de *Plasmodium falciparum* avec une CI50 égale à 0,3 µg/ml (Krief, 2004), son activité antipaludique est donc significative *in vitro*. Ce produit n'avait jamais été identifié auparavant. Trois limonoïdes de structure assez proche ont, par contre, déjà été isolés de *Trichilia rubescens* (deCarvalho et al., 2002, d'après Krief, 2004). L'un d'eux a montré une activité sur un modèle *in vivo* servant à la recherche de nouvelles thérapies pour la fibrose cystique, une maladie génétique létale (Krief, 2004).

La trichirubine B a été obtenue sous la forme d'un solide blanc amorphe, elle présente une CI50 égale à 0,2 µg/ml (Krief et al., 2004), la petite quantité isolée de produit pur a permis de déterminer sa structure mais son activité n'a pas pu être définie avec précision.

- Molécules extraites de *Diospyros abyssinica*

Deux autres molécules ont été isolées d'extraits des écorces de tronc de *Diospyros abyssinica* (Ebenaceae). L'écorce a été recueillie en raison de la rareté de sa consommation par les chimpanzés de Kibale (cf. II - B - 2.4), comme c'est le cas pour les plantes ayant une valeur médicinale. L'ensemble des données physico-chimiques et spectrales obtenues a été comparé à celles de la littérature (Sidhu &

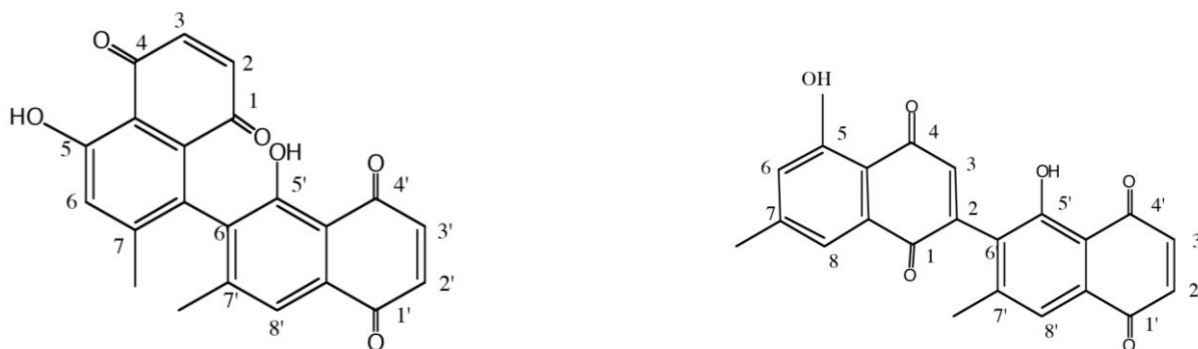
Pardhasaradhi, 1967 ; Fallas & Thomson, 1968 ; Zhong et *al.*, 1984) et a permis l'identification de l'isodiospyrine et la diospyrine (cf. Figure 21).

Ces deux binaphtoquinones ont déjà été isolées ensemble à partir des espèces *Diospyros abyssinica*, *D. chloroxylon*, *D. kaki* et *D. montana* (Zhong et *al.*, 1984 ; d'après Krief, 2004).

Figure 21 : Molécules extraites de *Diospyros abyssinica*, l'isodiospyrine et la diospyrine. D'après Krief, 2004.

Isodiospyrine = C₂₂H₁₄O₆ (374 g.mol⁻¹)

Diospyrine = C₂₂H₁₄O₆ (374 g.mol⁻¹)



Les deux binaphtoquinones possèdent des activités significatives sur *Leishmania donovani* et *Plasmodium falciparum* ainsi qu'une cytotoxicité importante (Krief, 2004). La CI₅₀ de la diospyrine sur *Plasmodium falciparum* a été évaluée à 0,8 µg/ml et celle de l'isodiospyrine à 0,5 µg/ml. L'activité antipaludéenne observée pour la diospyrine a déjà été étudiée (Pal, 1994 ; Yardley et al. 1996 ; d'après Krief, 2004). Le mécanisme d'action semble impliquer l'inhibition de la topoisomérase I chez le parasite (Kuke et *al.*, 1998). Des dérivés de la diospyrine ont été synthétisés afin de réduire sa toxicité et améliorer son activité (Yardley et *al.*, 1996 ; Pal et al., 1996).

Par ailleurs, des travaux conduits *in vivo* montrent que la diospyrine et ses dérivés possèdent des activités inhibitrices significatives sur deux types de tumeurs murines, sans avoir d'effets notables sur les fonctions physiologiques des souris pouvant affecter leur pronostic vital. Ces travaux suggèrent que la diospyrine pourrait être utilisée comme agent thérapeutique (Pal et al., 1996 ; d'après Krief, 2004). Une inhibition de l'agrégation plaquettaire a aussi été observée pour l'isodiospyrine et la diospyrine (CI₅₀ de 2,1 et 4,5 µg/ml respectivement), ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires (Norhamon et al., 1997 ; d'après Krief, 2204).

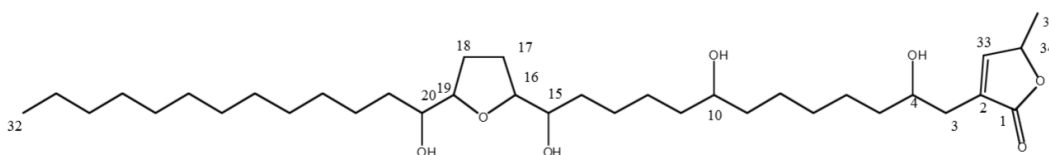
De plus, ces molécules ont aussi été testées pour leur activité anticholinestérasique, recherchée pour améliorer les processus de mémorisation notamment dans la maladie d'Alzheimer. L'isodiospyrine possède une activité notable d'inhibition de cette enzyme (Krief, 2004).

- Molécules extraites d'*Uvariopsis congensis*

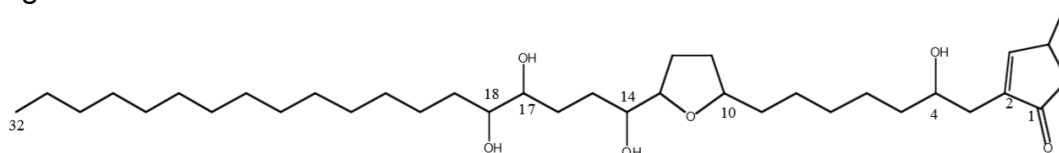
Des écorces de tronc et des feuilles d'*Uvariopsis congensis* (Annonaceae) ont été récoltées, également en raison de leur rare consommation par les chimpanzés du Parc National de Kibale (cf. II – B – 2.4). L'analyse phytochimique des extraits ont conduit à l'isolement de deux substances de type acétogénine, l'annonacine et la gigantétrocine (cf. Figure 22).

Figure 22 : Molécules isolées des feuilles et écorces d'*Uvariopsis congensis*, l'annonacine et la gigantétrocine. D'après Krief, 2004.

Annonacine = C₃₅H₆₄O₇



Gigantétrocine = C₃₅H₆₄O₇



Les extraits bruts d'*Uvariopsis congensis* ont présenté des activités antipaludiques notables. L'annonacine, d'après Cavé et *al.* (1996), a été identifiée comme l'acétogénine de type mono-THF (tétrahydrofurane) la plus active sur les différents protozoaires parasites (Krief, 2004). Mais les essais réalisés à plusieurs reprises ont donné une mauvaise reproductibilité sur les souches de *Plasmodium falciparum*, également observé mais de façon moins marquée pour les essais de cytotoxicité (Krief, 2004). Le mécanisme d'action supposé peut être à l'origine de ces variations.

L'ensemble de ces découvertes est cohérent avec l'hypothèse émise selon laquelle les plantes consommées par les chimpanzés contribueraient à leur bonne santé. La faible dose de composés secondaires qu'ils ingèrent agirait à titre préventif pour limiter les effets néfastes des pathogènes. En effet, les chimpanzés concernés par l'étude sont en bon état général, ils ne montrent pas de maladies majeures et leurs charges parasitaires sont faibles et uniformes. Même si leur statut immunitaire est supposé être performant et les conditions climatiques où ils vivent sont favorables à cette bonne santé, l'ingestion régulière de composés secondaires est probablement un facteur non négligeable de maintien d'un équilibre sanitaire global.

Il faut toutefois noter que les activités constatées des molécules extraites sont seulement sur culture cellulaire et non *in vivo*. Davantage de recherches sont nécessaires afin de spécifier l'action des molécules. En effet, l'extraction chimique n'est pas semblable à la digestion, des composés instables peuvent apparaître et être dégradés par l'un ou l'autre des procédés. La composition des plantes récoltées peut changer de façon saisonnière et même quotidienne. Le séchage des plantes fraîches,

selon les conditions pratiquées, peut aussi influencer leur composition. Des infections des plantes peuvent également concourir à modifier leur composition. Le tableau suivant récapitule l'ensemble des molécules découvertes à partir de l'automédication animale et leurs propriétés respectives (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Bilan des données sur la consommation des plantes, leurs utilisations en médecine traditionnelle, leurs activités sur cultures cellulaires et le type de composés secondaires isolés. D'après Krief, 2004.

Aliments	Utilisation en médecine traditionnelle africaine	Consommation par les chimpanzés	Activités biologiques <i>in vitro</i>	Types de composés secondaires isolés
Feuilles de <i>Trichilia rubescens</i>	Parfois confondue avec <i>T. dregeana</i> qui est utilisée comme : soporifique et en traitement de la dysenterie	Occasionnelle, courte, restreinte et individuelle. Les consommateurs passent plus de temps à s'alimenter que les autres.	Antipaludique, Antibiotique, Inhibition PPAR γ	Limonoïdes : trichirubine A et B
Ecorces de <i>Diospyros abyssinica</i>		Rare	Antipaludique, Anti leishmania, Anthelminthique, Cytotoxique, Antibiotique	Binaphtoquinones: diospyrine et isodiospyrine
Feuilles d' <i>Uvariopsis congensis</i>		Rare	Antipaludique, anti-VIH	Acétogénines : annonacine et gigantétrocine

III. B.2. Autres voies de recherche

III. B.2.1. *Aspilia mossambicensis* : découverte de composés aux propriétés utéro-stimulantes

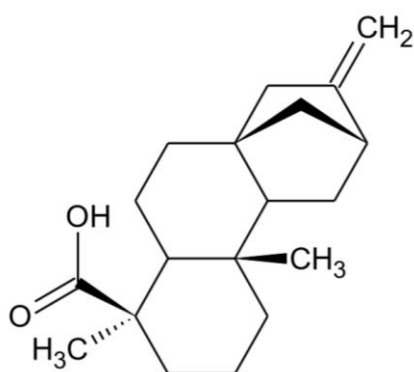
L'ingestion sans les mâcher de feuilles de diverses espèces d'*Aspilia* par les chimpanzés est ce qui a conduit les chercheurs à s'y intéresser (cf. II – A – 2). Contrairement aux feuilles d'autres plantes consommées rapidement et en quantité importante par les chimpanzés, les feuilles d'*Aspilia* sont sélectionnées attentivement puis repliées entre la langue et le palais et ensuite avalées. Les feuilles sont retrouvées intactes dans les selles, entraînant parfois des parasites intestinaux, suggérant ainsi l'effet de type « velcro » de ces feuilles.

Il a également été constaté que les chimpanzés femelles du parc national de Gombe en Tanzanie consomment trois fois plus souvent des feuilles d'*Aspilia* que les chimpanzés mâles. Après comparaison avec la médecine traditionnelle africaine, les populations utilisent ces feuilles comme médicament pour soulager les troubles du cycle féminin et en tant que galactagogues (Page et *al.*, 1992). En raison de ces similitudes, *Aspilia mossambicensis* a été étudiée afin de déterminer si des constituants bioactifs capables d'influer la reproduction féminine sont présents.

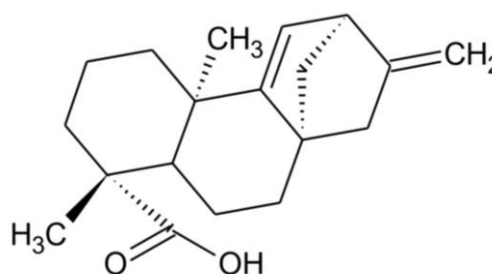
Deux diterpènes ont été isolés des feuilles séchées d'*A. mossambicensis*, les acides kaurénoïque et grandiflorénique (cf. figure 23).

Figure 23 : Molécules extraites d'*Aspilia mossambicensis*, les acides kaurénoïque et grandiflorénique.

Acide kaurénoïque



Acide grandiflorénique



Ces deux composés ont présenté une activité utéro-stimulante puissante *in vitro* sur des cellules utérines de cochons d'Inde. Des activités antibactériennes et antihépatotoxiques ont aussi été rapportées chez ces deux composés, précédemment isolés de *Montanoa tomentosa*, une plante utilisée en médecine traditionnelle mexicaine comme abortif et inducteur de travail (Page et *al.*, 1992).

III. B.2.2. *Albizia grandibracteata* : découverte de molécules inhibant la croissance des cellules cancéreuses

Le cas d'une femelle chimpanzé présentant des troubles intestinaux, avec production de selles alternativement sèches ou diarrhéiques, et consommant de l'écorce d'*Albizia grandibracteata* a conduit à une étude préliminaire de cette plante (cf. II – B – 2.1). La consommation de cette écorce est très rare par les chimpanzés de Kibale, seule la consommation de feuilles avait été rapportée (Wrangham, d'après Krief, 2004). Les extraits méthanoliques des feuilles et écorces d'*Albizia grandibracteata* ont présenté des activités cytotoxiques et anthelminthiques intéressantes et ont confirmé l'intérêt d'une étude biochimique. L'isolement de produits en mélange a été effectué, la cytotoxicité très significative des extraits d'écorce a conduit à l'isolement de nouvelles molécules.

Les échantillons d'écorce et de feuilles ont été testés sur la lignée de cellules humaines KB provenant d'un carcinome épidermoïde de la langue et du plancher de la cavité orale (Eagle, 1955; Shoemaker et al., 1983). Le pourcentage d'inhibition de croissance des cellules tumorales est mesuré pour différentes concentrations des extraits (10 et 1 µg/ml, généralement) (Krief et al., 2004). L'activité cytotoxique de l'extrait brut méthanolique des écorces de cette plante est significative (90% à 1 µg/ml) (krief et al., 2004). Trois nouveaux saponosides triterpéniques de type oléanane nommés grandibracteosides A-C ont pu être isolés à partir de l'extrait méthanolique des feuilles d'*A. grandibracteata* et ont montré une activité inhibitrice significative contre des lignées de cellules tumorales KB *in vitro*.

L'extrait d'écorce présente aussi une activité anthelminthique forte sur *Rhabditis pseudoelongata* avec une DL₅₀ (dose létale 50%) égale à 25 µg/ml. La DL₅₀ est la dose qui tue 50% des vers de la population (Krief et al., 2004).

III. B.3. Discussion et perspectives

L'utilisation médicinale de certaines plantes par les chimpanzés laisse entrevoir les prémices de la médecine humaine. En réponse à des problèmes intestinaux par exemple, les chimpanzés de Mahale en Tanzanie se soignent en consommant de la *Vernonia amygdalina* (Huffman, 1997). Certains auteurs (Huffman, 2001) suggèrent que les premiers hominidés pourraient avoir partagé avec les chimpanzés et l'homme moderne des critères de sélection. Le goût, l'odeur et la texture des plantes ont été des facteurs déterminants à la sélection de plantes à des fins thérapeutiques. L'étude de l'automédication chez les grands singes modernes apporte des informations significatives sur les critères de sélection des plantes.

Les composés secondaires présents dans les plantes consommées par les chimpanzés sauvages contribuent certainement à leur bon état de santé général et à la faible prévalence de maladies ainsi que de faibles charges parasitaires.

Le changement de consommation de certaines plantes en fonction des saisons est une variable intéressante à étudier. Il paraît exister un cycle entre l'ingestion de certaines espèces et la ré-infestation parasitaire. De plus, la concentration en composés secondaires des plantes serait plus riche pendant les saisons où l'infection par les parasites est élevée. Il semblerait exister un facteur de corrélation entre l'évolution chimique des plantes selon les saisons et les sites étudiés et leur consommation par les chimpanzés.

Les études concernant l'automédication chez les animaux sauvages sont encore peu nombreuses et assez récentes. Certaines questions sont encore débattues et doivent être approfondies. Les constatations faites sont pour la plupart issues d'observations d'animaux dans leur milieu naturel. Un très grand nombre d'heures d'observation et une très bonne connaissance de l'espèce étudiée sont indispensables afin de détecter si un comportement peut être identifié comme de l'automédication. L'état de santé des animaux a pu être examiné qu'à distance et par des moyens non

invasifs. Le recueil des données et la difficulté d'obtention de prélèvements compliquent le travail des chercheurs. De plus, les tests portant sur les nouvelles molécules découvertes à partir de l'automédication animale sont réalisées *in vitro*, sur cultures cellulaires. Il convient d'approfondir les essais avant d'envisager la commercialisation d'une molécule thérapeutique à visée humaine issue de la zoopharmacognosie.

Les données recueillies sur l'automédication animale tendent à montrer que les animaux sauvages, même s'ils sont infestés par divers parasites, sont généralement en bonne santé et ont un statut immunitaire qui leur garantit un équilibre.

Même si cette nouvelle science est fastidieuse, la zoopharmacognosie semble être prometteuse pour la médecine humaine et vient compléter les connaissances en botanique, pharmacologie, pharmacognosie et en médecine vétérinaire.

Conclusion

Grâce au progrès de la médecine moderne, notre espérance de vie ne cesse d'augmenter depuis ces dernières années. Cependant, c'est également le progrès technologique qui apporte les changements dans notre alimentation et notre style de vie, lesquels sont responsables des maladies modernes. Retourner aux sources de la médecine, aux plantes et à leurs composés secondaires, semble être une piste prometteuse pour la découverte de nouveaux traitements. Les animaux, et particulièrement nos cousins primates, ont beaucoup de choses à nous apprendre sur la richesse de la nature. Au sein d'un même écosystème, la maladie et le remède sont souvent présents côte à côte.

Les recherches sur l'automédication chez les animaux sont encore limitées pour le moment et ce domaine est parfois controversé dans la communauté scientifique. L'interprétation par l'homme d'un comportement animal peut être erronée par les concepts propres à notre société occidentale. Il est indispensable de se garder d'un anthropomorphisme réducteur, comme le souligne Hladik (1998). La frontière est mince entre l'identification d'un produit comme « médicament » plutôt que comme « aliment », même si certaines plantes restent consommées par les animaux qu'à des périodes critiques de réinfections par les parasites, comme l'ingestion de moelle amère de *Vernonia* par les chimpanzés.

Bien que l'impact de la zoopharmacognosie sur la recherche de nouvelles thérapeutiques pour l'homme soit encore limité, la possibilité d'une automédication prophylactique ou thérapeutique par les animaux reste une perspective fascinante et est certainement un terrain fertile pour la recherche médicale. Outre l'aspect thérapeutique, cette jeune science apporte un nouvel argument pour la conservation de la biodiversité et la sauvegarde de la nature, source de potentiels encore inexploités.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : TAMBOUR Mathilde

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 / 10 / 2016 à 18.h.15 Amphithéâtre ou salle :

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : HENNEBELLE Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6/09/2018

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : HENNEBELLE Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. CUNY
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Bibliographie

Abinan K (2012). Le paludisme aujourd'hui : thérapeutiques et perspectives vaccinales. Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie.

Ahoua et al. (2015). Antimicrobial potential of 27 plants consumed by chimpanzees (*Pan troglodytes* versus Blumenbach) in Ivory Coast. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 383.

Alizon S (2016). *C'est grave Dr Darwin ? L'évolution, les microbes et nous*. Edition du Seuil.

Ansary M (2002). Les animaux médecins d'eux même ? Dans : Fleurentin J, Pelt JM, Mazars G, *Des sources du savoir aux médicaments du futur. Comptes rendus du 4ème congrès d'ethnopharmacologie*. Metz (France), 11-13 mai 2000, Paris, IRD Editions, 31-41.

Archives de *Vernonia amygdalina*. [En ligne]. Disponible sur <https://ethnobotanic.wordpress.com/tag/vernonia-amygdalina/> (consulté le 14/03/16).

Blanc M (2010). Propriétés et usage médical des produits de la ruche. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de l'université de Limoges, 8-38.

Blog vétérinaire, Biologie d'*Ascosphaera apis*, agent de la mycose du couvain ou couvain plâtré [En ligne]. Disponible sur <http://www.apivet.eu/2008/12/biologie-dascosphaera-apis-agent-de-la-mycose-du-couvain-ou-couvain-pl%C3%A2tr%C3%A9.html> (consulté le 25/02/16).

Blog vétérinaire, Mycose à *Ascosphaera apis* [En ligne]. Disponible sur <http://www.apivet.eu/mycose-%C3%A0-ascosphaera-apis.html> (consulté le 25/02/16).

Blog vétérinaire, Présentation de *Paenibacillus larvae* [En ligne]. Disponible sur <http://www.apivet.eu/2008/12/pr%C3%A9sentation-de-paenibacillus-larvae.html> (consulté le 25/02/16).

Bruneton Jean (2009). *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales* (3^{ème} édition). Edition Lavoisier.

Capucins à houppe noire *Cebus apella* (Figure 18) [En ligne], disponible sur http://www.photos-album.net/Animaux/primates/capucin-houpe-noire_03. (Consulté le 07/04/16).

Chalmeau R, Gallo A (1995). La coopération chez les Primates. *L'année psychologique*, 95, 119-130.

Chapuisat M, Oppliger A, Magliano P, Christie P (2007). Wood ants use resin to protect themselves against pathogens. *Proceedings of the royal society B*, 274, 2013-2017.

Clark L, Mason JR (1988). Effect of biologically active plants used as nest material and the derived benefit to starling nestlings. *Oecologia*, 77, 174-180.

Conférence de Sabrina Krief : Dans les pas des chimpanzés... Vers de nouvelles pistes pour la santé humaine [En ligne]. Disponible sur <https://youtu.be/FYYn3pmCvQE> (consulté le 06/02/16).

Conférence de Sabrina Krief : La Pharmacopée des Chimpanzés [En ligne]. Disponible sur <https://vimeo.com/36693383> (consulté le 06/02/16).

- Conférence Jaap de Roode, Comment les papillons se soignent ? [En ligne]. Disponible sur https://www.ted.com/talks/jaap_de_roode_how_butterflies_self_medicate?language=fr (consulté le 25/02/16).
- Couture A (2016). La zoopharmacognosie : Voie alternative vers la découverte de nouveaux principes actifs. Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie.
- Cuvillier A (2015). Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire. Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie.
- De Roode JC, Lefèvre T, Hunter MD (2013). Self-Medication in Animals. *Science*, vol. 340.
- Dei-Cas E, Maurois P, Vernes A (1986). Physiopathologie du paludisme. *Médecine/sciences*, 2, 322-30.
- Derevici A, Popesco A, Popesco N (1964). Recherche sur certaines propriétés biologiques de la propolis. *HAL*, 192-200.
- Dossier Les Grands singes, des primates en voie de disparition ? [En ligne]. Disponible sur http://www.hominides.com/html/dossiers/grands_singes.php (consulté le 15/04/16).
- Dr Filisetti D et Pr Monassier L, Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012 « Les antipaludéens ».
- Dr MP Brenier-Pinchart, Parasitologie-Mycologie, CHU de Grenoble. DU Infectiologie : Traitements antiparasitaire des helminthes (2016).
- Duval Linda (2012). *Plasmodium* chez les grands singes africains, *Revue de primatologie* [En ligne] disponible sur <http://primatologie.revues.org/1178>. (Consulté le 24/06/16).
- Erler S, Denner A, Bobis O, Forsgren E & Robin F. A. Moritz (2014). Diversity of honey stores and their impact on pathogenic bacteria of the honeybee, *Apis mellifera*. *Ecology and Evolution*, 20, 3960– 3967.
- Euzéby Jacques (2008). *Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire*. Edition Lavoisier, 42-43.
- Exposition Sur la piste des Grands Singes (2016) au Museum National d'Histoire Naturelle de Paris [En ligne], disponible sur <http://www.carnetsdeweekends.fr/partons-sur-la-piste-des-grands-singes/>. (Consulté le 14/06/16).
- Film de Mitsch J, Hocquart C, Grison B, Les mystères de l'automédication animale : Les Animaux Médecins. Co-production K-Production et Arte France.
- Fortin G (2012). Étude bibliographique des phénomènes d'automédication par les plantes et les produits minéraux chez l'animal : impact de la recherche en zoopharmacognosie. Thèse pour le doctorat vétérinaire de la faculté de médecine de Créteil.
- Fowler A, Koutsioni Y, Sommer V (2006). Leaf-swallowing in Nigerian chimpanzees : evidence for assumed self-medication. *Primates*, 48, 73-76.
- Fruth B, Ikombe NB, Matshimba GK, Metzger S, Muganza DM, Mundry R, Fowler A (2014). New evidence for self-medication in Bonobos : *Manniophyton fulvum* Leaf- and Stemstrip-Swallowing From LuiKotale, Salonga National Park, DR Congo. *American Journal of Primatology*, 76, 146-158.

- Hladik M (1998). Aliments et médicaments : des « traditions » chez les chimpanzés et de leurs interprétations. Dans : Ducros A, Ducros J & Joulian F, *La culture est-elle naturelle ? Histoire, épistémologie et applications récentes du concept de culture*. Paris Editions Errance, 151-161.
- Huffman MA (1997). Current evidence for self-medication. Dans *Primates : A multidisciplinary Perspective. Yearbook of physical anthropology*, 40, 171-200.
- Huffman MA (2000). Animal origins of herbal medicine. Dans : *Des sources du savoir aux médicaments du futur. Comptes rendus du 4ème congrès d'ethnopharmacologie*. Metz (France), 11-13 mai 2000, Paris, IRD Editions, 31-41.
- Huffman MA (2003). Animal self-medication and ethnomedicine : exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62, 371-381.
- Huffman MA, Caton JM (2001). Self-induced increase of gut motility and the control of parasite infections in wild chimpanzees. *International Journal of Primatology*, 22, 29-346.
- Huffman MA, Hirata S (2004). An experimental study of leaf swallowing in captive chimpanzees : insights into the origin of a self-medicative behavior and the role of social learning. *Primates*, 45, 113-118.
- Huffman MA, Vitazkova SK. Primates, plants, and parasites : the evolution of animal self-medication and ethnomedicine. *Ethnopharmacology*, vol. II.
- INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, dossier d'information : Paludisme [En ligne], disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/paludisme>. (Consulté le 04/05/16).
- Jain CP, Dashora A, Garg R, Kataria U, Vashistha B (2007). Animal self-medication through natural sources. *Natural Product Radiance*, vol. 7, 49-53.
- Jost JP, Jost-Tse Y-C (2016). L'automédication chez les animaux dans la nature et ce que nous pourrions encore apprendre d'eux. Essai, *Science Biologie*.
- Klein N, Fröhlich F, Krief S (2008). Geophagy: soil consumption enhances the bioactivities of plants eaten by chimpanzees. *Naturwissenschaften*, 95, 325–331.
- Kokila K, Priyadarshini SD, Sujhata V (2013). Phytopharmacological properties of *Albizia* species : A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, suppl. 3.
- Krief S (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal. Surveillance sanitaire et observations de l'alimentation de chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Thèse de doctorat en écologie et chimie des substances naturelles, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.
- Krief S (2004). La pharmacopée des chimpanzés. *Pour la science*, 325.
- Krief S et JM (2014). *Les chimpanzés des Monts de la Lune*. Éditions Belin/ Muséum Naturelle d'Histoire Naturelle.
- Krief S, Hladik CM (2010). Au menu de nos cousins. Diversité, perception gustative et chimie des aliments des primates. Dans l'ouvrage : *La Chimie et l'alimentation, pour le bien-être de l'homme*. Dinh-Audouin MT, Jacquesy LA, Olivier D et Rigny P (Coord.), 185-202. EDP Sciences.

Krief S, Hladik CM, Haxaire C (2005a). Ethnomedicinal and bioactive properties of plants ingested by wild chimpanzees in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 1-15.

Krief S, Huffman MA, Sévenet T, Hladik CM, Grellier P, Loiseau PM, Wrangham RW (2006). Bioactive properties of plant species ingested by chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) in the Kibale National Park, Uganda. *American Journal of Primatology*, 68, 51-71.

Krief S, Krief JM, Kasenene J, Sévenet T, Hladik CM, Snounou G, Guillot J (2011). Les grands singes : qui sont-ils ? Sont-ils capables d'automédication ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 195, 1927-1944.

Krief S, Martin MT, Grellier P, Kasenene J, Sévenet T (2004). Novel antimalarial compounds isolated after the survey of selfmedicative behavior of wild chimpanzees in Uganda. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48, 3196-3199.

Krief S, Thoison O, Sévenet T, Wrangham RW, Lavaud C (2005b). Triterpenoid saponin anthranilates from *Albizia grandibracteata* leaves ingested by primates in Uganda. *Journal of Natural Products*, 68, 897-903.

Krishnamani R, Mahaney WC (2000). Geophagy among primates : adaptive significance and ecological consequences. *Animal Behaviour*, 59, 899-915.

L'histoire des antibiotiques [En ligne], disponible sur <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire>. (Consulté le 12/07/16).

La propolis et ses bienfaits [En ligne]. Disponible sur <http://www.bien-etre-au-naturel.fr/la-propolis-et-ses-bienfaits/> (consulté le 09/03/16).

Lambert V, Boukhari R, Misslin-Tritsch C, Carles C (2013). La géophagie : avancées dans la compréhension de ses causes et conséquences. *La revue de médecine interne*, 34, 94-98.

Le blog du relais du Vert Bois [En ligne], disponible sur <http://www.naturablog.com/category/animaux/page/15/>. (Consulté le 09/02/16).

Lebas Claude (2014). *Lasius neglectus* (Figure 9) [En ligne], disponible sur <http://lasius-neglectus.blogspot.fr/>. (Consulté le 22/04/16).

Lefèvre T, Oliver L, Hunter MD, De Roode JC (2010). Evidence for trans-generational medication in nature. *Ecology Letters*, 13, 1485-1493.

Liewig N, Rautureau M, Gomes C (2012). Les argiles et la santé humaine : d'hier à aujourd'hui. *Etude et gestion des sols*, vol. 19, 3 et 4, 267-277.

Lindstedt C, Mappes J, Pälvinen J, Varama M (2006). Effects of group size and pine defence chemicals on Diprionid sawfly survival against ant predation. *Oecologia*, 150, 519-526.

Lozano GA (1998). Parasitic Stress and Self-Medication in Wild Animals. *Advances in the study of behavior*, vol. 27.

Mamillapalli et al. (2016). Zoo pharmacognosy : Animal self-medication. *Journal of critical reviews*, vol.3, issue 3.

McLennan MR, Huffman MA (2012). High frequency of leaf swallowing and its relationship to intestinal parasite expulsion in « village » chimpanzees at Bulindi, Uganda. *American Journal of Primatology*, 74, 642 – 650.

Meng-zirilli S, Les grands singes non humains [En ligne]. Disponible sur <http://www.grands-singes.com/pages/singes.html> (consulté le 15/04/16).

Mennerat A (2008). Blue tits (*Cyanistes caeruleus*) respond to an experimental change in the aromatic plant odour composition of their nest. *Behavioural Processes*, 79, 189-191.

Mennerat A, Mirleau P, Blondel J, Perret P, Lambrechts MM, Heeb P (2009). Aromatic plants in nests of the blue tit *Cyanistes caeruleus* protect chicks from bacteria. *Oecologia*, 161, 849–855.

Mésange bleue, *Cyanistes caeruleus* (Figure 7) [En ligne], disponible sur <http://www.oiseaux.net/oiseaux/mesange.bleue.html>. (Consulté le 09/03/16).

Meunier H, Petit O, Deneubourg JL (2008). Ressource influence of the form of fur rubbing behaviour in white-face capuchins. *Science direct. Behavioural Processes*, 77, 320-326.

MHNM, Museum d'Histoire Naturelle de Marseille, exposition « plantes et santé » : le quinquina, un remède contre le paludisme [En ligne], disponible sur http://www.museum-marseille.org/marseille_fiche_quinquina.htm. (Consulté le 23/06/16).

Morrogh-Bernard HC (2008). Fur-rubbing as a form of self-medication in *Pongo pygmaeus*. *International Journal of Primatology*, 29, 1059-1064.

Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M (2004). *Biodiversité du paludisme dans le monde*. Édition John Libbey, 10-11.

Nau JY (2011). Grands Singes et automédication, que conclure ? *Revue Médicale Suisse*, 2460-2461.

Negre A (2003). Activités antiparasitaires des plantes consommées par le lémurien de Mayotte (*Eulemur fulvus*) en relation avec le niveau d'infestation parasitaire en milieu naturel. Thèse pour le doctorat vétérinaire de la faculté de médecine de Créteil.

Nguyen Pouplin J (2007). Plantes antipaludiques du Vietnam : étude ethno pharmacologique et chimique. Thèse pour l'obtention du grade de docteur du Museum national d'histoire naturelle.

OMS, Organisation Mondiale de la Santé (avril 2016), Paludisme [En ligne], disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>. (Consulté le 06/05/16).

Origine des médicaments : les plantes [En ligne], disponible sur <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/phytotherapie/origine-medicaments-plantes>. (Consulté le 09/09/16).

Page JE, Balza F, Nishida T, Neil Towers GH (1992). Biologically active diterpenes from *Aspilia mossambicensis*, a chimpanzee medicinal plant. *Phytochemistry*, vol. 31, n° 10, 3437-3439.

Passera L, Aron S (2005). Les Fourmis : comportement, organisation sociale et évolution. *Les Presses scientifiques du CNRS*, 73-74, (Figure 6) [En ligne]. Disponible sur https://books.google.fr/books?id=AVP_ts6LSVUC&pg=PA75&lpg=PA75&dq=formica+paralugubris+vie+sociale&source=bl&ots=KbQarEq1I&sig=aTr5YpGMCRZ_63IManyHHYIIS6E&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjNu7aosLrJAhXKPRoKHQECBFAQ6AEIIDAA#v=onepage&q=formica%20paralugubris%20vie%20sociale&f=false (consulté le 14/03/16).

Phytothérapie : Eucalyptus [En ligne], disponible sur <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-phytotherapie/eucalyptus>. (Consulté le 12/06/16).

- Planète Gaïa, la Pharmacopée des chimpanzés [En ligne], disponible sur <http://planete.gaia.free.fr/animal/ethologie/pharma.chimp.html> (Consulté le 15/02/16).
- Povey S, Cotter SC, Simpson SJ, Wilson K (2013). Dynamics of macronutrient self-medication and illness-induced anorexia in virally infected insects. *Journal of Animal Ecology*, 83, 245-255.
- Sévenet T (1994). *Plantes, molécules et médicaments*. Paris, CNRS Édition.
- SFE, Société française d'ethnopharmacologie, plantes médicinales et pharmacopées traditionnelles. [En ligne]. Disponible sur <http://www.ethnopharmacologia.org/> (consulté le 25/03/16).
- Shurkin J (2014). News Feature: Animals that self-medicate. *PNAS*, vol. 111, n°49, 17339-17341.
- Simmen B, Hladik CM (1993). Perception gustative et adaptations à l'environnement nutritionnel des primates non humains et des populations humaines. *Bulletin et mémoires de la société d'anthropologie de Paris*, 5, 343-354.
- Simmen B, Tarnaud L (2011). Utilisation des sécrétions de myriapodes chez les lémurs et les sapajous : fonction curative ou signalisation sociale ? *Revue de primatologie*.
- Simone-Finstrom MD, Spivak M (2012). Increased Resin Collection after Parasite Challenge: A Case of Self-Medication in Honey Bees? *Plosone*, vol. 7, issue 3.
- Singer MS, Mace KC, Bernays EA (2009). Self-Medication as Adaptive Plasticity: Increased Ingestion of Plant Toxins by Parasitized Caterpillars. *Plosone*, vol. 4, issue 3.
- Site de Caroline Ingraham [En ligne], disponible sur <https://www.carolineingraham.com/>. (Consulté le 24/04/16).
- Site de Sabrina Krief [En ligne], disponible sur <http://www.sabrina-jm-krief.com/>. (Consulté le 24/04/16).
- Sur les épaules de Darwin, des animaux pharmaciens et médecins, J.C. Ameisen, [En ligne] document audio disponible sur <http://www.franceinter.fr/reecouter-diffusions/434611>. (Consulté le 23, 25, 27/01/16).
- Tarnaud L, Ecologie et comportement des yakuzarus [En ligne]. Disponible sur <http://www.sfecologie.org/regards/2013/01/30/r41-yakurazus-laurent-tarnaud/>. (Consulté le 23/03/16).
- Tragust S, Mittereiger B, Barone V, Konrad M, Ugelvig LV, Cremer S (2013). Ants Disinfect Fungus-exposed brood by oral uptake and spread of their poison. *Current Biology*, 23, 76-82.
- UICN, Union International de la conservation de la Nature [En ligne]. Disponible sur <https://www.iucn.org/fr>. (Consulté le 21/03/16).
- UMVF, Université Médicale Virtuelle Francophone (2014). Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme.
- Verderane MP, Falotica T, Resende BD, Labruna MB, Izar P, Ottoni EB (2007). Anting in a semifree-ranging group of *Cebus apella*. *International Journal of Primatology*, vol. 28, n°1.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : TAMBOUR
Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : LA ZOOPHARMACOGNOSIE OU L'ETUDE DE L'AUTOMEDICATION CHEZ LES ANIMAUX : VOIE D'AVENIR POUR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS.

Mots-clés : Zoopharmacognosie, automédication animale, plantes médicinales, composés secondaires, comportement alimentaire, applications potentielles

Résumé :

Des capacités parfois surprenantes ont été mises en évidence chez les animaux notamment en matière d'automédication. Depuis une vingtaine d'années, de nouvelles preuves s'accumulent aussi bien chez les insectes que chez les primates. Par exemple, les fourmis et les abeilles incorporent dans leurs nids des bouts de résine de conifères aux vertus antifongiques et antibactériennes. Chez les chimpanzés, la consommation de feuilles de *Trichilia rubescens* a été rapportée, il a été mis en évidence des propriétés antipaludiques notables de cette plante *in vitro*. Après comparaison avec l'ethnomédecine, dont l'usage des plantes coïncide souvent, la zoopharmacognosie offrent une nouvelle voie pour l'identification de nouveaux principes actifs et donc de possibles futurs médicaments.

Membres du jury :

Président : M. HENNEBELLE Thierry
Professeur de pharmacognosie
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur : M. ALIOUAT El Moukhtar
Professeur de Parasitologie
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre extérieur : M. FOIRET Jean-Michel
Pharmacien titulaire
Pharmacie des Deux Tours à Mons-en-Barœul