

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LE PAPAYER, *CARICA PAPAYA* L., DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE
A LA MEDECINE ACTUELLE. ETUDES BOTANIQUE ET
PHARMACOGNOSIQUE.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 mars 2011

par

Claire-Marie FABERT

née le 10 septembre 1986, à Aubervilliers (93)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Michel BOTINEAU Président
M. le Professeur Albert CHULIA Juge
Mme Béatrice ARNAUD, docteur en pharmacie Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LE PAPAYER, CARICA PAPAYA L., DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE
A LA MEDECINE ACTUELLE. ETUDES BOTANIQUE ET
PHARMACOGNOSIQUE.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 mars 2011

par

Claire-Marie FABERT

née le 10 septembre 1986, à Aubervilliers (93)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Michel BOTINEAU Président
M. le Professeur Albert CHULIA Juge
Mme Béatrice ARNAUD, docteur en pharmacie Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE –DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
---------------------------------	---------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Michel	ANGLAIS
------------------------	---------

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel BOTINEAU,

Professeur de Botanique à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté d'encadrer ce travail.

A Monsieur le Professeur José CHULIA,

Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Vous avez accepté d'évaluer cette thèse en tant que membre du jury. Je vous en remercie ainsi que pour vos conseils et votre disponibilité.

A Madame Béatrice ARNAUD,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Beaune les Mines

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury. Je vous remercie aussi pour l'accueil que vous m'avez fait dans votre officine ainsi que pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

A Monsieur Cédric DUQUERROY,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à la Jonchère St Maurice

Je vous remercie de m'avoir engagée dans votre officine, d'avoir partagé vos connaissances et de m'avoir fourni de nombreux conseils.

A ma famille,

Je tiens à tous vous remercier pour votre soutien et pour avoir été présents à mes côtés tout au long de ces six années d'études même pendant les moments de doute et de stress. Sachez que vos encouragements et votre réconfort m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui. Je vous en remercie sincèrement.

A ma grand-mère, merci d'avoir toujours été présente et d'avoir su trouver les mots pour me remonter le moral.

A ma mère, merci pour ton aide précieuse et ton soutien tout au long de ces années. Et surtout un grand merci pour la relecture de cette thèse et la correction des fautes d'orthographe.

Je tiens à adresser une attention toute particulière à mon père à qui je dédie cette thèse. Merci pour ta touche d'exotisme qui m'a inspiré ce sujet.

A mes amies,

Ces études m'ont permis de rencontrer des personnes merveilleuses avec qui j'ai vécu des moments inoubliables que ce soit pendant les séances de TP ou en dehors des cours.

Merci à Audrey, Lucile et Mélanie mes amies de la première heure.

Merci à Hortense et Margaux mes deux binômes exceptionnelles.

Merci à Emilie, Fred, Julie, Cécile et les autres pour ces merveilleux moments passés.

Sans oublier ma tite Lolotte à qui je dois énormément, merci pour tous ces moments merveilleux et pour ton soutien dans mes moments de doute.

Sans oublier Hugo à qui j'ai fait vivre des moments difficiles avec le stress des examens. Je te remercie de ton soutien.

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire	7
Introduction.....	16
Chapitre 1 :	19
Le Papayer, <i>Carica papaya L.</i>, un petit arbre dont les fruits possèdent des propriétés nutritionnelles extraordinaires.	19
1ère partie : Etude botanique.....	21
A. Famille des <i>Caricaceae</i>	22
1. Présentation	22
2. Classification.....	22
B. Genre <i>Carica</i>.....	23
C. Espèce <i>Carica papaya L.</i>	23
1. Répartition géographique	23
2. Description botanique.....	24
a. Aspect général	24
b. Les feuilles	24
c. Les fleurs.....	25
d. Le fruit	26
e. Histologie.....	27
2^{ème} partie : Etude des constituants du Papayer	28
A. Teneur des différentes parties du Papayer	29
1. Le fruit.....	29
a. Le fruit vert	29
b. Le fruit mûr	29
2. Les feuilles	29
3. Le latex.....	30
4. La graine	30
3. La pulpe de la Papaye.....	30
B. Etude de la composition générale du Papayer	33
1. Valeur énergétique	33
2. Azote total, protéines et matières azotées	33
3. Glucides disponibles.....	33
4. Fibres alimentaires.....	34

5. Minéraux	34
a. Macroéléments.....	34
α. Sodium	34
β. Potassium	34
γ. Calcium et phosphore	35
δ. Magnésium	35
b. Oligoéléments.....	35
α. Fer	35
β. Cuivre	36
δ. Zinc	36
6. Vitamines	36
a. Vitamines hydrosolubles	36
α. Vitamine B1 ou thiamine	36
β. Vitamine B2 ou riboflavine	37
γ. Niacine ou vitamine PP	39
δ. Vitamine B5 ou acide pantothénique	40
ε. Vitamine B6 ou pyridoxine.....	42
ζ. Vitamine B9 ou folate.....	43
η. Vitamine C ou acide ascorbique	45
b. Vitamines liposolubles.....	45
α. Vitamine E ou tocophérol	45
C. Etude pharmacognosique	47
1. Enzymes	47
a. Endopeptidases à cystéine	47
α. Généralités	47
β. Papaïne	48
γ. Caricaïne	48
δ. Autres endopeptidases à cystéine	49
b. Autres enzymes	50
α. Carica papaya lipase (CPL)	50
β. Chitinase de classe II.....	50
γ. Autres enzymes.....	51
2. Composés phénoliques.....	51
a. Extraction des composés phénoliques.....	52

b. Résultats	52
3. Composés terpéniques	54
a. Le carotène	54
b. Le lycopène.....	55
4. Le benzylisothiocyanate	56
5. Les alcaloïdes	56
3^{ème} partie : Impact économique de la papaye, <i>Carica papaya</i> L.	58
<u>A.</u> Culture du Papayer	59
1. Lieux de culture.....	59
2. Conditions de culture	59
3. Génétique.....	60
B. Production de papayes	61
C. Utilisations de la papaye.....	63
Chapitre 2 :	64
La place du Papayer dans la médecine traditionnelle	64
1^{ère} partie : Qu'est-ce que la médecine traditionnelle ?	66
A. Présentation de la médecine traditionnelle	67
1. Définitions et terminologie.....	67
a. Médecine traditionnelle	67
b. Guérisseur traditionnel ou praticien médical traditionnel.....	68
c. Herboriste.....	68
d. Médicament	68
e. Médicament traditionnel.....	68
f. Médicament traditionnel amélioré.....	68
g. Médicament à base de plantes.....	69
h. Drogue végétale	69
2. Quelques chiffres	69
3. Différentes préparations à base de plantes utilisées en médecine traditionnelle.....	70
a. Décoctions	70
b. Infusions	70
c. Tisanes.....	70
d. Macérations.....	70
e. Concoctions	71

f.	Gargarismes.....	71
g.	Pommades.....	71
h.	Fumigations.....	71
i.	Préparations pour inhalation.....	71
j.	Cataplasmes.....	71
4.	Méthodes et techniques.....	71
a.	Etiologie.....	72
b.	Les symptômes.....	73
c.	Le diagnostic.....	73
d.	Le traitement.....	73
e.	La chirurgie.....	75
5.	Normalisation des médicaments à base de plantes.....	75
a.	La nomenclature.....	75
b.	La cueillette.....	75
c.	Les contrôles avant la mise en forme galénique.....	76
d.	Réipients et emballage.....	76
6.	Les défis posés par la médecine traditionnelle.....	76
7.	La réponse de l'OMS aux défis posés par la médecine traditionnelle.....	77
B.	Réglementation des médicaments à base de plantes.....	78
1.	La situation dans le monde.....	78
2.	La situation en Europe.....	80
a.	Aspects généraux.....	80
b.	Tentatives en vue de satisfaire le besoin d'harmonisation.....	80
3.	La situation en France.....	80
a.	Mention « traditionnellement utilisé dans ... ».....	81
b.	Mention « utilisé dans ...».....	82
c.	Médicaments laxatifs à base de plantes.....	82
2^{ème}	partie : Utilisations traditionnelles de la papaye.....	83
A.	Action sur l'appareil digestif.....	84
1.	Dyspepsie, coliques, ulcères.....	84
2.	Vermifuge.....	84
B.	Action sur la peau.....	85
C.	Utilisation en ORL et en odontologie.....	85
D.	Utilisation en rhumatologie.....	85

E.	Action sur l'appareil reproducteur	85
1.	Reproduction	85
2.	Affections sexuellement transmissibles	86
3.	Propriétés aphrodisiaques	86
3^{ème}	partie : Etude du latex	87
A.	Méthode de récolte	88
B.	Caractères organoleptiques	88
C.	Essai d'identification	89
D.	Composition chimique	89
Chapitre 3 :	90
Utilisations actuelles et perspectives d'avenir du Papayer, <i>Carica papaya</i> L.		90
1^{ère}	partie : Utilisations actuelles du Papayer, <i>Carica papaya</i> L.	92
A.	Médicaments homéopathiques disponibles	93
1.	Poconéols n°2, 17 et 28®	93
a.	Poconéol n°2®, régulateur du système nerveux	93
b.	Poconéol n°17®, aérophagie et flatulences	94
c.	Poconéol n°28®, stimulant de l'appétit et tonique général	94
2.	Teinture mère de <i>Carica papaya</i> disponible au laboratoire BOIRON®	95
a.	Fabrication des teintures mères homéopathiques à partir d'une souche d'origine végétale	95
b.	Teinture mère de <i>Carica papaya</i>	95
B.	Médicaments de phytothérapie	96
1.	Arkogélules papaye®	96
2.	Elusanes papaye®	96
3.	Papaïne Trouette-Perret®	96
C.	Utilisation de la chymopapaïne : la chimionucléolyse	98
1.	Généralités sur les hernies discales	98
a.	Rappel anatomique	98
b.	Ethiogénésie de la dégénérescence discale	99
2.	La chimionucléolyse	100
a.	Technique	100
b.	Indications et contre-indications	100
c.	Efficacité	101

d.	Influence de divers paramètres sur les résultats	101
e.	Résultats à long terme	101
f.	Complications	102
g.	Comparaison de la nucléolyse avec les autres traitements de la hernie discale.....	102
h.	Conclusion	103
2^{ème}	partie : Recherches en cours et perspectives d'avenir du Papayer, <i>Carica papaya</i> L.	104
A.	Propriété cicatrisante	105
1.	Matériel et méthode	105
a.	Matériel végétal.....	105
b.	Préparation des gels	105
c.	Evaluation de la cicatrisation in vivo	105
α.	Animaux	105
β.	Pouvoir de cicatrisation	106
γ.	Mesure de la surface atteinte	106
δ.	Détermination de la teneur en hydroxyproline	106
2.	Résultats.....	107
a.	Teneur en hydroxyproline	107
b.	Diminution de la taille de la blessure.....	107
c.	Temps d'épithélialisation.....	108
3.	Discussion.....	108
B.	Propriété anti-ulcéreuse	109
1.	Matériel et méthodes.....	109
a.	Animaux.....	109
b.	Préparation des extraits	109
c.	Test de toxicité aiguë.....	109
d.	Etude des propriétés anti-ulcéreuses	109
α.	Ulcères induits par l'indométacine	109
β.	Ulcères induits par l'éthanol.....	110
e.	Effet de l'extrait sur les contractions du petit intestin.....	111
2.	Résultats.....	111
a.	Effets des extraits sur les ulcères gastriques produits par l'indométacine	111
b.	Effets des extraits sur les ulcères gastriques produits par l'éthanol	111
c.	Effets des extraits sur la contraction du petit intestin	112
3.	Conclusion	112

C. Propriété anti-helminthique	114
1. Matériel et méthode	114
a. Animaux et protocole expérimental	114
b. Souris pour l'expérience	114
c. Larves infectantes.....	114
d. Latex de Papayer	115
e. Techniques parasitologiques	115
2. Résultats.....	115
3. Conclusion	116
Conclusion	117
Bibliographie et webographie.....	119

A mon père,

Introduction

Depuis les temps les plus anciens, l'Homme parcourt son environnement à la recherche de produits pour soulager ses maux et traiter ses blessures (plantes, animaux, pierres, esprits). La médecine moderne occidentale a occulté la plupart de ces recours en développant des médicaments chimiques ainsi que des techniques de soins sophistiquées, tout en continuant cependant à utiliser certains remèdes constitués de plantes médicinales. De nos jours, il apparaît même une nouvelle tendance qui consiste à rechercher dans les plantes de nouveaux produits de substitution pour certaines maladies : cancer, paludisme...

Plus de 200 000 espèces végétales sur les 300 000 recensées de nos jours sur l'ensemble de la planète vivent dans les pays tropicaux. L'histoire de la médecine montre l'importance de ces espèces dans les thérapies, toutes les sociétés traditionnelles ayant puisé, pour leurs soins de santé, dans cette Pharmacopée végétale d'une grande richesse. ⁽¹¹⁾

A l'heure actuelle, où l'on parle de iatrogénie médicamenteuse, il se développe des méthodes alternatives à la médecine allopathique, à savoir l'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture etc., du fait de leur relative innocuité. Le fondement de ces autres médecines repose sur des connaissances très anciennes et souvent oubliées. L'enjeu, aujourd'hui, est de réactualiser ce savoir et de le moderniser à l'aide des nouvelles méthodes d'analyse, afin de prouver si possible sa réelle efficacité, de façon à l'affirmer et à lui trouver une place à part entière dans la thérapeutique actuelle.

De plus, la médecine allopathique, du fait de son coût élevé n'est pas à la portée de la majorité des pays du Tiers-Monde, c'est d'ailleurs dans ces pays que la médecine traditionnelle occupe la place la plus importante.

Pour exemple, le Papayer, *Carica papaya L.*, est un petit arbre à port de palmier, originaire du Mexique qui produit une baie orangée au goût savoureux appelé papaye.

Cet arbre est utilisé depuis très longtemps dans les pays tropicaux, où son suc ou même son fruit vert sont employés pour attendrir la viande. Aux temps où les réfrigérateurs n'existaient pas, la viande était conservée dans des feuilles de Papayer et du même coup, elle s'attendrissait.

Cette plante est de plus abondamment utilisée dans la médecine traditionnelle, qu'elle soit antillaise, américaine, africaine ou asiatique. Les premiers écrits sur son utilisation comme antiparasitaire remontent à des temps très anciens. Ces dernières années, elle a fait parler d'elle dans les pays occidentaux, par la parution du livre du Professeur Luc Montagnier, prix Nobel de médecine pour la découverte du virus du SIDA, qui évoque les bienfaits de la papaye sur le vieillissement du corps humain. Il aurait d'ailleurs au cours d'un entretien avec le Pape, Jean-Paul II, conseillé à ce dernier d'utiliser des extraits de papaye contre la maladie de Parkinson dont il était atteint, convaincu que le stress oxydant jouerait un rôle sur les maladies neurodégénératives.

Le Papayer est un bon exemple de l'application du savoir de la médecine traditionnelle, pour la recherche et le développement de médicaments actuels. En effet, auparavant, des parties de plante telles que les feuilles, les graines et le latex étaient utilisées, alors qu'aujourd'hui, il est possible de retrouver des comprimés renfermant uniquement la substance active.

Nous étudierons dans cette thèse, tout d'abord le Papayer d'un point de vue botanique, puis d'un point de vue plus chimique par l'étude des composés intéressants qu'il renferme.

Par la suite, nous nous intéresserons au principe de la médecine traditionnelle, que nous appliquerons au Papayer. Puis, nous analyserons l'évolution des utilisations de cette plante, pour étudier ses applications actuelles et les perspectives d'avenir qu'elle offre à la thérapeutique.

Chapitre 1 :

Le Papayer, *Carica papaya* L., un petit arbre dont les fruits possèdent des propriétés nutritionnelles extraordinaires.

*« Le jardin est une officine
dont nous devrions
nous servir plus souvent. »*

Professeur Léon Binet.

1ère partie : Etude botanique

Nous allons étudier dans cette partie la description du Papayer, de nom scientifique *Carica papaya* L., ainsi que le genre et la famille auxquels il appartient (famille des *Caricaceae*, genre *Carica*).

A. Famille des *Caricaceae*

1. Présentation

La famille des Caricacées, qui a été aussi appelée Papayacées, regroupe six genres : *Carica*, *Cylicomorpha*, *Horovitziana*, *Jacaratia*, *Jarilla*, *Vasconcellea* et trente cinq espèces. Le genre le plus représenté est le genre *Carica* avec vingt et une espèces à lui-seul.

Les Caricacées sont originaires d'Amérique et d'Afrique de l'Ouest. Aujourd'hui, elles sont retrouvées en majeure partie dans les régions sub-tropicales à tropicales, et essentiellement en Amérique du Sud. ⁽⁵²⁾

Figure 1 : Tableau de présentation des Papayacées.

Genre	Exemple d'espèce
<i>Carica</i>	<i>Carica papaya</i>
<i>Cylicomorpha</i>	<i>Cylicomorpha parviflora</i>
<i>Horovitziana</i>	<i>Horovitziana cnidoscoloides</i>
<i>Jacaratia</i>	<i>Jacaratia digitata</i>
<i>Vasconcellea</i>	<i>Vasconcellea cauliflora</i>
<i>Jarilla</i>	<i>Jarilla caudata</i>

Il s'agit de petits arbres à l'aspect de palmiers, d'arbustes ou parfois de plantes herbacées. Les Caricacées possèdent de grandes feuilles palmées, longuement pétiolées, à sept ou neuf lobes. Leurs feuilles sont regroupées au sommet du tronc. Elles sont caractérisées par la production d'un latex blanc. ⁽²⁶⁾

2. Classification

Les Caricacées sont des Angiospermes puisque leurs ovules sont protégés par un ovaire complètement clos qui, à maturité, donnera le fruit contenant la graine. ⁽¹²⁾

Cette famille appartient aux Eu-Dicotylédones ou Dicotylédones vraies du fait de la présence de deux cotylédons dans la graine, un cotylédon étant une feuille embryonnaire.

Les Caricacées font partie de l'ordre des Brassicales. ⁽⁴⁸⁾

Figure 2 : Récapitulatif de la classification des Caricacées. ⁽⁴⁸⁾

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Eu-Dicotylédones
Division	Rosides
Classe	Malvides
Ordre	Brassicales
Famille	Caricaceae

B. Genre *Carica*

Le genre *Carica* tire son nom de la ressemblance des ses feuilles avec celles du Figuier, *Ficus carica* L.

Il est retrouvé dans les régions intertropicales. Il regroupe vingt-et-une espèces, principalement cultivées en Amérique latine pour leur péricarpe comestible ou l'enveloppe juteuse de la graine.

Les espèces les plus retrouvées sont *Carica papaya* dont nous effectuerons une étude approfondie dans le prochain chapitre, *Carica chrysophila*, *Carica pentagona* ou Babaco qui est un arbre fruitier et *Carica pubescens*.

L'espèce *Carica pubescens* possède des feuilles utilisées en horticulture, elle présente un intérêt du fait de sa résistance aux petites gelées brèves d'environ moins trois degrés Celsius. Les fruits sont consommés en sorbets, ou cuits sous la forme de conserves ou de marmelades en Amérique du Sud et à Java. Ils sont à la base de boissons rafraîchissantes dans les Andes. ⁽⁵²⁾

C. Espèce *Carica papaya* L.

Il existe une cinquantaine de cultivars de Papayer nées de divers croisements et mutations. Nous nous intéresserons dans ce chapitre uniquement à l'espèce *Carica papaya* L. et à son fruit la papaye aussi appelée « Papaya » en Espagne, « Mamas » au Brésil, « Fruta de bomba » dans certaines parties des Caraïbes, « melon zapote » au Mexique et « Papaw » en Australie. ⁽⁵⁾

1. Répartition géographique

Le Papayer, *Carica papaya* L., serait originaire du Mexique. Il est cultivé dans de nombreux pays tropicaux, notamment aux Antilles, au Brésil et en Amérique centrale. Il fut introduit en Malaisie et aux Philippines par les Portugais et les Espagnols, ce qui explique sa diffusion jusqu'en Asie tropicale. ⁽³⁶⁾

2. Description botanique

a. Aspect général

Le Papayer est un petit arbre de trois à dix mètres de hauteur, à port de palmier. Son tronc charnu porte des cicatrices en losanges, empreintes laissées par la chute des feuilles. Il est droit, cylindrique, nu et couronné d'un bouquet de feuilles.

Il s'agit d'un arbre le plus souvent dioïque, c'est-à-dire que l'on retrouve des pieds mâles et des pieds femelles, mais certaines espèces cultivées peuvent avoir des pieds bisexués, on retrouve alors sur le même tronc des fleurs mâles et femelles (monoïques).^(36, 22, 18)

Le tronc du Papayer est le plus souvent non-ramifié.

Figure 3 : Photographie d'un Papayer.



b. Les feuilles

Les feuilles du Papayer se présentent sous la forme d'un bouquet terminal à l'extrémité du tronc. Elles peuvent atteindre jusqu'à soixante centimètres de longueur.

Elles sont longuement pétiolées, ce qui signifie que la feuille possède un long pédoncule pouvant atteindre jusqu'à un mètre, située juste avant la feuille proprement dite.

Elles sont palmatilobées à sept ou neuf lobes, c'est-à-dire possédant des lobes formant un aspect de main, de palme.^(20,15)

Le feuillage est persistant.⁽¹⁸⁾

La face supérieure des feuilles est vert mat et la face inférieure présente une pruine blanchâtre.⁽⁴⁹⁾

Figure 4 : Photographie de feuilles de Papayer.



c. Les fleurs

Le Papayer est, comme nous l'avons vu précédemment, généralement une plante dioïque. Les fleurs mâles sont retrouvées groupées à l'aisselle des feuilles, alors que les fleurs femelles de plus grande taille (de 2,5 à 5 centimètres) sont réparties sur la partie supérieure du tronc. ⁽²⁰⁾

Les fleurs sont de couleur blanche, qu'elles soient mâles ou femelles. ⁽¹⁵⁾

Les fleurs mâles, ramifiées, sont situées sur de longs panicules. Leur corolle qui représente l'ensemble des pétales, forme un tube grêle renfermant dix étamines (cinq longues et cinq courtes).

Les fleurs femelles sont regroupées par deux ou trois. Elles possèdent cinq sépales, cinq pétales bien distincts, cinq carpelles formant un ovaire uniloculaire à placentation pariétale surmonté par cinq stigmates (qui sont des parties renflées destinées à recevoir le pollen). Ce sont les fleurs femelles qui donneront le fruit. ^(26,50)

Figure 5 : Photographie de fleurs de Papayer femelles.



Figure 6 : Photographie de fleurs de Papayer mâles.



d. Le fruit

Le fruit du Papayer est appelé papaye. Il s'agit d'une baie à péricarpe coriace, appelée péponide, riche en vitamines, longue de quinze à quarante centimètres pour un diamètre de sept à vingt-cinq centimètres. Elle possède une forme ovoïde ou arrondie rappelant la courge ou le melon et est marquée d'angles saillants. Son poids varie de cinq cent grammes à huit kilogrammes. Les fruits sont groupés par deux ou trois.

L'écorce de la papaye passe du vert au jaune-orangé à maturité. Sa chair est de couleur orangée, parfois rouge. ^(26,36)

La cavité centrale renferme des graines noires ou grisâtres de saveur piquante contenues dans un mucilage. ^(16, 18)

Figure 7 : Photographie d'une papaye.



Figure 8 : Photographie d'une papaye ouverte.



Figure 9 : Photographie des graines de papaye dans leur mucilage.



e. Histologie

Le péricarpe des fruits et le mésophyle foliaire renferme un vaste réseau de laticifères articulés formé de troncs de grande taille, reliés de façon transversale par de petites anastomoses. Ces laticifères sont retrouvés dans l'écorce, le péricycle et la moelle. Ils traversent le pétiole et les grandes nervures des feuilles et se terminent sous l'épiderme.

Ils sont à l'origine d'un latex blanc sécrété lorsque le tronc, les feuilles ou le fruit sont blessés.

2^{ème} partie : Etude des constituants du Papayer

Le Papayer renferme des substances intéressantes, actives sur le corps humain, ce qui fait de lui une plante médicinale. Nous étudierons dans cette partie la composition générale de la papaye ainsi que celle de sa pulpe, de ses feuilles et de son latex, puis nous nous intéresserons aux composés récemment découverts qui lui confèrent ses propriétés thérapeutiques.

A. Teneur des différentes parties du Papayer

Ce paragraphe est consacré à l'étude de la composition chimique des différentes parties du Papayer. Les résultats seront exprimés pour cent grammes de matière fraîche.

1. Le fruit

a. Le fruit vert

Le fruit vert possède une valeur énergétique de vingt-six calories pour cent grammes.

Pour cent grammes, il renferme 92,1 grammes d'eau, 1 gramme de protéines, 0,1 gramme de graisses, 6,2 grammes d'hydrates de carbone, 0,9 gramme de fibres, 0,6 gramme de cendres, 38 milligrammes de calcium, 20 milligrammes de phosphore, 0,3 milligramme de fer, 7 milligrammes de sodium, 215 milligrammes de potassium, 15 microgrammes de β -carotène, 0,02 milligramme de thiamine ou vitamine B1, 0,03 milligramme de riboflavine ou vitamine B2, 0,3 milligramme de niacine ou vitamine B3 et 40 milligrammes d'acide ascorbique ou vitamine C. ⁽¹⁹⁾

b. Le fruit mûr

Pour cent grammes de fruit mûr, la valeur énergétique est de quarante-cinq calories.

Il renferme 87,1 grammes d'eau, 0,5 gramme de protéines, 0,1 gramme de graisses, 11,8 grammes d'hydrates de carbone, 0,5 gramme de fibres, 0,5 gramme de cendres, 24 milligrammes de calcium, 22 milligrammes de phosphore, 0,7 milligramme de fer, 4 milligrammes de sodium, 221 milligrammes de potassium, 710 microgrammes de β -carotène, 0,03 milligramme de thiamine ou vitamine B1, 0,05 milligramme de riboflavine ou vitamine B2, 0,4 milligramme de niacine ou vitamine B3 et 73 milligrammes d'acide ascorbique ou vitamine C pour cent grammes. ⁽¹⁹⁾

2. Les feuilles

Pour cent grammes, les feuilles apportent soixante-quatorze calories.

Elles renferment pour cent grammes : 77,5 grammes d'eau, 7 grammes de protéines, 2 grammes de graisses, 11,3 grammes d'hydrates de carbone, 1,8 gramme de fibres, 2,2 grammes de cendres, 344 milligrammes de calcium, 142 milligrammes de phosphore, 0,8 milligramme de fer, 16 milligrammes de sodium, 652 milligrammes de potassium, 11,565 microgrammes de β -carotène, 0,09 milligramme de thiamine ou vitamine B1, 0,48 milligramme de riboflavine ou vitamine B2, 2,1 milligrammes de niacine ou vitamine B3 et 140 milligrammes d'acide ascorbique ou vitamine C.

La teneur en vitamine E est de 36 milligrammes pour cent grammes. ⁽¹⁹⁾

3. Le latex

Le latex, blanc et liquide, est récolté à partir de feuilles fraîches. Il renferme 75 % d'eau, 4,5 % de substances assimilées au caoutchouc, 7 % de pectine (sous la forme de véritable pectine et de sels), 0,44 % d'acide malique, 5,3 % de papaïne, 2,4 % de graisses et 2,9 % de résines. ⁽¹⁹⁾

Il s'agit d'un fluide thixotropique présentant l'apparence du lait. ⁽²⁸⁾

4. La graine

Pour cent grammes de graines, on observe : 24,3 grammes de protéines, 25,3 grammes d'huile grasse, 15,5 grammes de carbohydrates totaux, 17 grammes de fibres brutes et 8,8 grammes de cendres.

Les graines renferment 660 à 760 milligrammes de BTIC (benzylisothiocyanate), un glycoside, la sinigrine et deux enzymes, la myrosine et la carpasemine. ⁽¹⁹⁾

Figure 1 : Tableau récapitulatif de la composition de la Papaye verte et mûre, des feuilles et de la graine pour cent grammes de matière fraîche.

	Fruit vert	Fruit mûr	Feuille	Graine
Calories (cal)	26	45	74	
Eau (g)	92,1	87,1	77,5	
Protéines (g)	1,0	0,5	7	24,3
Graisses (g)	0,1	0,1	2	25,3
Carbohydrates (g)	6,2	11,8	11,3	15,5
Fibres (g)	0,9	0,5	1,8	17
Cendres (g)	0,6	0,5	2,2	8,8
Calcium (mg)	38	24	344	
Phosphore (mg)	20	22	142	
Fer (mg)	0,3	0,7	0,8	
Sodium (mg)	7	4	16	
Potassium (mg)	215	221	652	
β -carotène (μ g)	15	710	11,565	
Thiamine (mg)	0,02	0,03	0,09	
Riboflavine (mg)	0,03	0,05	0,48	
Niacine (mg)	0,3	0,4	2,1	
Vitamine C (mg)	40	73	140	
Vitamine E (mg)			36	

3. La pulpe de la papaye

Les fruits exotiques présentent un intérêt nutritionnel tant pour les populations des pays producteurs que pour les pays importateurs. Nous étudierons dans cette partie les valeurs nutritionnelles de la pulpe de papaye. Les valeurs obtenues sont le résultat de l'analyse d'un échantillon dont le nombre est indiqué dans la case effectif. Pour chaque constituant, il sera indiqué les valeurs minimales et maximales observées ainsi que la moyenne.

Les teneurs sont rapportées à 100 grammes de la partie comestible du fruit. Pour connaître l'apport de 100 grammes de fruit brut, il suffit de multiplier la teneur du nutriment indiquée dans le tableau par la proportion de partie comestible.

La concentration en acides aminés est exprimée en pourcentage par rapport à 1 gramme d'azote et celle des acides gras est donnée en pourcentage des acides gras totaux. ⁽⁶⁾

Tableau 2: Composition de la pulpe de papaye, *Carica papaya*. ⁽⁶⁾

	Constituants	Unité	Moyenne	Minimum	Maximum	Effectif
Constituants majeurs	Proportion comestible		0,74	0,67	0,8	33
	Energie	Kcal / 100 g	32,0			
	Energie	KJ / 100 g	137,0			
	Eau	g / 100 g	89,4	83,0	92,0	93
	Protéines	g / 100 g	0,5	0,3	0,8	82
	Lipides totaux	g / 100 g	0,1	0,1	0,3	61
	Glucides disponibles	g / 100 g	7,8			
	Fructose	g / 100 g	2,5			
	Glucose	g / 100 g	2,5			
	Saccharose	g / 100 g	2,8			
	Amidon	g / 100 g	0,0			
	Fibres alimentaires	g / 100 g	1,9	1,7	2,5	12
Minéraux	Sodium	mg / 100 g	3,0	2,0	7,0	24
	Potassium	mg / 100 g	214,0	140,0	312,0	23
	Calcium	mg / 100 g	20,0	8,0	42,0	58
	Magnésium	mg / 100 g	13,0	6,0	41,0	29
	Fer	mg / 100 g	0,4	0,1	2,5	70
	Cuivre	mg / 100 g	0,02	0,01	0,1	20
	Zinc	mg / 100 g	0,1	0,05	0,3	9
	Phosphore	mg / 100 g	11,0	4,0	30,0	66
Vitamines	β-carotène	µg / 100 g	948,0	117,0	1544,0	38
	Vitamine C	mg / 100 g	64,0	22,0	130,0	31
	Thiamine	mg / 100 g	0,03	0,02	0,06	39
	Riboflavine	mg / 100 g	0,03	0,03	0,05	41
	Niacine	mg / 100 g	0,4	0,2	0,6	35
	Acide Panthoténique	mg / 100 g	0,22	0,22	0,22	2
	Vitamine B6	mg / 100 g	0,02	0,02	0,03	3
	Folates totaux	µg / 100 g	45,0	38,0	63,0	5

Acides aminés (mg par gramme d'azote)	Isoleucine	mg / gN	82,0			1
	Leucine	mg / gN	164,0			1
	Lysine	mg / gN	400,0			1
	Méthionine	mg / gN	25,0			1
	Phénylalanine	mg / gN	92,0			1
	Tyrosine	mg / gN	51,0			1
	Thréonine	mg / gN	113,0			1
	Tryptophane	mg / gN	125,0			1
	Valine	mg / gN	102,0			1
	Arginine	mg / gN	102,0			1
	Histidine	mg / gN	51,0			1
	Alanine	mg / gN	143,0			1
	Acide aspartique	mg / gN	502,0			1
	Acide glutamique	mg / gN	338,0			1
	Glycocolle	mg / gN	184,0			1
	Proline	mg / gN	102,0			1
Sérine	mg / gN	154,0			1	
Acides aminés (mg / 100 g)	Isoleucine	mg / 100 g	6,0			
	Leucine	mg / 100 g	12,0			
	Lysine	mg / 100 g	30,0			
	Méthionine	mg / 100 g	2,0			
	Phénylalanine	mg / 100 g	7,0			
	Tyrosine	mg / 100 g	4,0			
	Thréonine	mg / 100 g	8,0			
	Tryptophane	mg / 100 g	9,0			
	Valine	mg / 100 g	8,0			
	Arginine	mg / 100 g	8,0			
	Histidine	mg / 100 g	4,0			
	Alanine	mg / 100 g	11,0			
	Acide aspartique	mg / 100 g	38,0			
	Acide glutamique	mg / 100 g	25,0			
	Glycocolle	mg / 100 g	14,0			
	Proline	mg / 100 g	8,0			
Sérine	mg / 100 g	12,0				

B. Etude de la composition générale du Papayer

La papaye, fruit du Papayer, *Carica papaya* L. est largement consommée à travers le monde du fait de sa richesse en vitamines et en enzymes. Nous verrons dans cette partie les valeurs nutritives de ce fruit ainsi que les différents composants importants pour les propriétés thérapeutiques de cette plante.

1. Valeur énergétique

Les valeurs mentionnées sont celles de l'énergie métabolisable. Elles sont calculées à partir des teneurs en protéines, lipides, glucides disponibles et acides organiques en utilisant les facteurs de conversion et d'énergie indiqués dans le tableau suivant. ⁽⁶⁾

La teneur en énergie de la pulpe de papaye est de 137 kilojoules soit 32 kilocalories pour 100 grammes de pulpe.

Tableau 3 : Facteurs de conversion en énergie

	Kcal / g	KJ / g
Protéines	4	17
Lipides	9	37
Glucides disponibles	3,75	16

2. Azote total, protéines et matières azotées

Pour obtenir la teneur en protéines d'un aliment, il faut multiplier la valeur en azote protéique par un facteur variable selon le taux d'azote moyen des protéines de l'aliment considéré. Dans le cas des fruits, le facteur utilisé est 6,25.

Les protéines sont formées par un enchaînement d'acides aminés. ⁽⁶⁾

La pulpe de papaye renferme en moyenne 0,5 gramme de protéines pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

3. Glucides disponibles

Les glucides disponibles comprennent les sucres simples directement assimilables, ainsi que d'autres sucres (oligosaccharides) et des polysaccharides qui doivent être préalablement fragmentés par les enzymes digestives pour pouvoir franchir la barrière intestinale. Les plus fréquemment rencontrés sont le glucose, le fructose, le saccharose et l'amidon. Leurs proportions relatives sont très variables, elles dépendent en effet au sein d'une même espèce, non seulement de la variété et de l'environnement, mais aussi de l'état de maturité, des conditions de maturation et de la conservation. ⁽⁶⁾

La teneur en glucides disponibles de la pulpe est de 7,8 grammes pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

4. Fibres alimentaires

Elles représentent un ensemble de substances généralement glucidiques, peu ou pas digestibles car résistantes aux enzymes digestives de l'homme. Il s'agit de glucides complexes constitutifs des parois des cellules végétales (cellulose, hémicellulose, pectines etc.), de l'inuline et de la lignine.

On attribue aujourd'hui un rôle essentiel aux fibres alimentaires, elles joueraient un rôle protecteur dans certaines maladies (diverticulose colique, cancer du côlon et du rectum, hernies abdominales et hiatales, hémorroïdes et varices, affections coronariennes et métaboliques). Dans certaines conditions, les fibres ont une action sur le transit intestinal, elles interviennent aussi dans les métabolismes glucidique et lipidique dans lesquels elles ont des effets hypocholestérolémiants et hypoglycémiants. ^(6, 1)

La pulpe de papaye renferme en moyenne 1,9 gramme de fibres pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

5. Minéraux

a. Macroéléments

α. Sodium

Le sodium est présent dans le milieu extracellulaire où il est le cation principal sous la forme Na^+ , il est présent par litre d'eau à une concentration quatorze fois supérieure dans le milieu extracellulaire par rapport au milieu intracellulaire, soit cent quarante milliéquivalents et dix milliéquivalents respectivement.

Les apports alimentaires varient d'un pays à l'autre, cependant la concentration est bien régulée pour des apports allant de un à dix. L'hypertension artérielle de l'Homme est corrélée à un excès d'apport en sodium.

L'élimination du sodium se fait essentiellement par voie urinaire mais elle peut aussi se faire par la transpiration. ⁽¹⁾

La teneur en sodium de la pulpe de papaye est en moyenne de 3 milligrammes par 100 grammes de pulpe. Les aliments végétaux sont pauvres en sodium et les fruits en sont très pauvres. ^(6, 1)

β. Potassium

Le potassium est un minéral retrouvé pour quatre vingt dix pour cent au niveau intracellulaire et pour dix pour cent au niveau extracellulaire. Il est présent sous la forme du cation K^+ .

Il n'existe pas de carence d'apport en potassium.

L'élimination est urinaire. Les sels diurétiques font éliminer à la fois du sodium et du potassium. ⁽¹⁾

La teneur en potassium de la pulpe de papaye est en moyenne de 214 milligrammes pour 100 grammes de pulpe. Les végétaux renferment du potassium en quantité importante. ^(6, 1)

v. Calcium et phosphore

Leur absorption est commune et favorable à l'absorption de chacun d'eux. Le rapport calcium sur phosphore idéal est voisin de 1,7.

Le calcium est un constituant essentiel du squelette où il constitue environ vingt cinq pour cent de l'os sec. La teneur du plasma est régulée étroitement à cent milligrammes par litre. ⁽¹⁾

La teneur moyenne en sodium de la pulpe de papaye est 20 milligrammes pour 100 grammes de pulpe de fruits. Les végétaux renferment peu de calcium (de 5 à 100 milligrammes, pour 100 grammes). ^(6,1)

Le phosphore possède une parenté avec le calcium du squelette. Outre cette propriété, il joue aussi un rôle important dans les métabolismes. Son absorption est dépendante de la vitamine D, mais il semble que la carence en phosphore n'existe pas.

Dans l'organisme, le phosphore est toujours présent sous la forme de phosphate tricalcique dans les os, de phosphoprotéines, de phospholipides et d'acide nucléique dans la partie cellulaire, ce qui montre l'importance des enzymes du cycle des phosphates à savoir les phosphates et les protéines-kinases.

L'élimination urinaire est régulée par voie hormonale, mais pas l'excrétion fécale. ⁽¹⁾

La teneur en phosphore de la pulpe de papaye est en moyenne de 11 milligrammes pour 100 grammes de pulpe de papaye. ⁽⁶⁾

δ. Magnésium

Le corps humain renferme de vingt cinq à trente grammes de magnésium dont la moitié se retrouve dans les os. ⁽¹⁾

La teneur en magnésium de la pulpe de papaye est en moyenne de 13 milligrammes pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

b. Oligoéléments

α. Fer

Le fer entre dans la composition de l'hémoglobine, de la myoglobine et de nombreux systèmes enzymatiques. Au niveau alimentaire, il est apporté sous deux formes distinctes au niveau de la biodisponibilité :

- le fer héminique retrouvé dans les viandes et poissons, qui présente une bonne biodisponibilité ;
- le fer non héminique présent dans les céréales, les légumes, les fruits et les produits laitiers. Sa biodisponibilité dépend de la présence concomitante de substances favorisant son absorption comme les acides organiques ou l'acide ascorbique ou l'inhibant comme les tanins, les phytates etc. ⁽¹⁾

La teneur moyenne en fer de la pulpe de papaye est de 0,4 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

β. Cuivre

Le cuivre entre dans la composition de nombreuses métalloenzymes dont la plupart sont des oxydases. Les carences sont rares. Sa déficience pourrait constituer un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

Les besoins pour l'organisme varient de un à trois milligrammes par jour. ⁽¹⁾

La teneur moyenne en cuivre de la pulpe de papaye est de 0,02 gramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

δ. Zinc

Le zinc intervient dans la constitution de nombreuses enzymes et dans celle de certains cofacteurs, essentiels pour le métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des glucides et des lipides.

La carence en zinc chez l'Homme peut être responsable d'un retard de croissance et de développement sexuel, de troubles gustatifs, de perturbations de l'immunité, de troubles cutanés et de retard de cicatrisation. Il joue également un rôle dans la protection contre les radicaux libres de l'oxygène, son déficit pourrait avoir un effet sur la probabilité de développer des maladies cardiovasculaires et des cancers. ⁽¹⁾

La teneur en zinc de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,1 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

6. Vitamines

a. Vitamines hydrosolubles

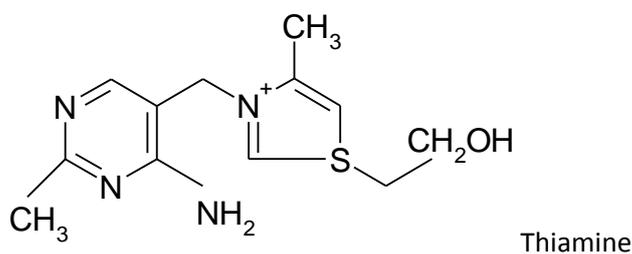
La majorité des vitamines hydrosolubles appartenant au groupe B intervient dans le métabolisme cellulaire sous forme de coenzyme ou de cosubstrat.

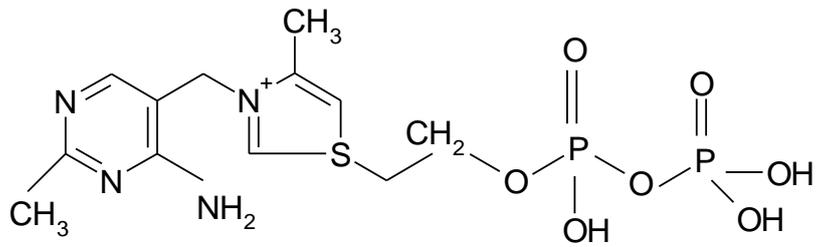
α. Vitamine B1 ou thiamine

La vitamine B1 est également appelée thiamine ou aneurine ou encore vitamine anti-béribéri.

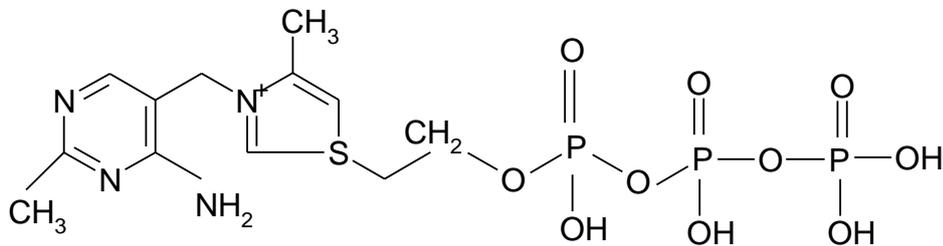
Sa structure chimique est composée d'un cycle pyrimidique couplé à un noyau thiazole par un pont méthylène, qui constitue la partie fragile de la molécule et explique sa thermolabilité. Le cycle pyrimidique est bisubstitué par un radical méthyle et par une fonction amine primaire. Le cycle thiazolidique azoté et soufré, est également bisubstitué par un groupement bêta-hydroxy-éthyle et par un radical méthyle. Le site actif est le carbone en 2 du noyau thiazole. La thiamine possède pour formule chimique : $C_{12}H_{18}N_4OSCl_2$. ^(8,9)

Figure 4 : Structure chimique de la vitamine B1 et de ses dérivés.





Thiamine pyrophosphate



Thiamine triphosphate

Les concentrations sanguines normales sont de 50 à 120 microgrammes par litre de sang total sous forme de pyrophosphate de thiamine, 90 % sont retrouvés dans les hématies et les leucocytes. La vitamine B1 est une protéine remarquable car ses besoins ne peuvent être correctement satisfaits que par un apport exogène quotidien, de ce fait il n'existe pas de stockage dans l'organisme. ^(8,9)

Elle est retrouvée sous plusieurs formes dans l'organisme, la forme thiamine pyrophosphate ou TPP qui est la forme active et la forme thiamine triphosphate ou TTP qui est un neurotransmetteur.

Elle est absorbée au niveau intestinal, préférentiellement au niveau jéjunal puis duodénal et iléal aux doses physiologiques. La thiamine est phosphorylée dans la cellule intestinale. L'élimination est urinaire sous la forme de thiamine libre ou de monophosphate. ⁽⁸⁾

Sa demi-vie est de 9 à 19 jours.

La thiamine intervient dans les réactions de décarboxylation des acides α -cétoniques et de transcétolisation sous forme de pyrophosphate de thiamine (métabolisme glucidique). Elle intervient aussi dans la conduction de l'influx nerveux dans laquelle elle joue le rôle de neurotransmetteur. ⁽⁸⁾

La teneur en vitamine B1 de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,03 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

β . Vitamine B2 ou riboflavine

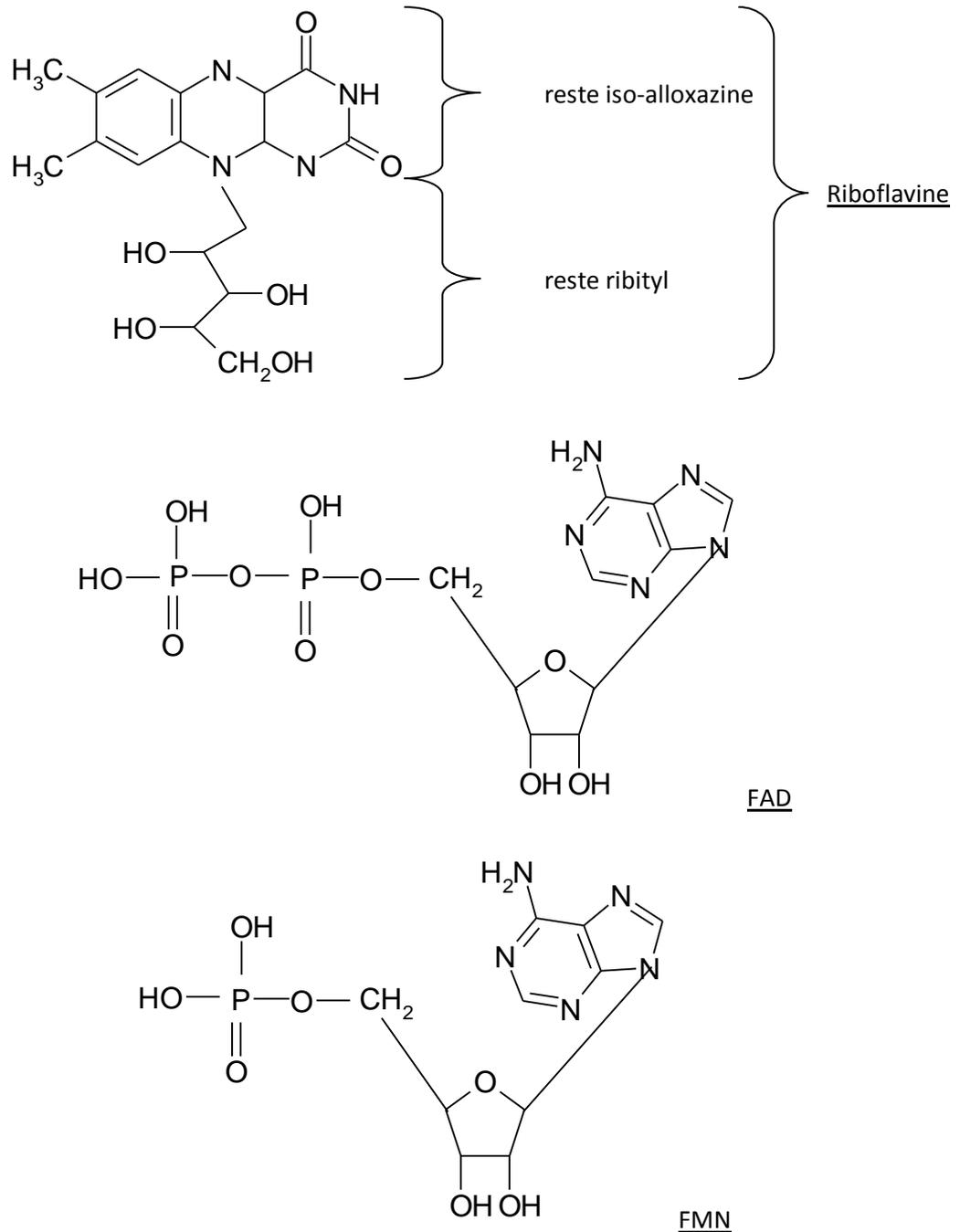
La vitamine B2 est encore appelée riboflavine, vitamine G ou lactoflavine.

Sa structure chimique est caractérisée par la condensation d'un cycle isoalloxazine et d'un sucre, le ribose. Sa formule brute est $C_{17}H_{20}N_4O_6$. Deux dérivés sont importants sur le plan métabolique :

- le phosphate de riboflavine ou flavine mononucléotide (FMN), qui comporte un groupe phosphate provenant de l'ATP en position 5' ;
- le flavine adénine dinucléotide (FAD), qui est formé par combinaison du FMN avec une molécule d'AMP provenant de l'ATP.

Dans l'organisme, elle est retrouvée sous plusieurs formes : flavine mononucléotide (FMN), flavine adénine dinucléotide (FAD) et coenzymes flaviniques. ⁽⁸⁾

Figure 5 : structure chimique de la vitamine B2 et de ses dérivés.



Les concentrations sanguines normales sont de 100 microgrammes de riboflavine totale obtenue par hydrolyse de FAD et FMN par millilitre de sang total et 100 microgrammes de FAD par millilitre de sang total.

Elle est absorbée dans la partie haute du tractus gastro-intestinal de l'Homme.

Elle est stockée au niveau du cœur et du foie sous forme de FAD et de FMN. Le stock des réserves suffit pour combler les besoins pendant deux à six semaines.

La flavine adénine dinucléotide et la flavine mononucléotide interviennent du fait de leurs propriétés oxydo-réductrices, dans de nombreux systèmes enzymatiques. Les flavoprotéines catalysent le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire. La vitamine B2 agit aussi dans les réactions de deshydrogénation, de catabolisme des acides gras, des acides aminés, et des bases puriques, dans le cycle de Krebs.

Elle est éliminée sous forme inchangée dans les urines. ⁽⁸⁾

La teneur en vitamine B2 de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,03 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

y. Vitamine PP ou Niacine

La vitamine PP (PP pour Pellagre Preventive) est aussi appelée niacine, vitamine B3 ou facteur antipellagreu.

Sa structure chimique est formée par l'association de l'acide nicotinique ($C_6H_5O_2N$) et de son amide, le nicotinamide ($C_6H_6ON_2$), tous deux dérivant d'un noyau pyridine substitué en 3, l'acide nicotinique étant l'acide pyridine 3-carboxylique.

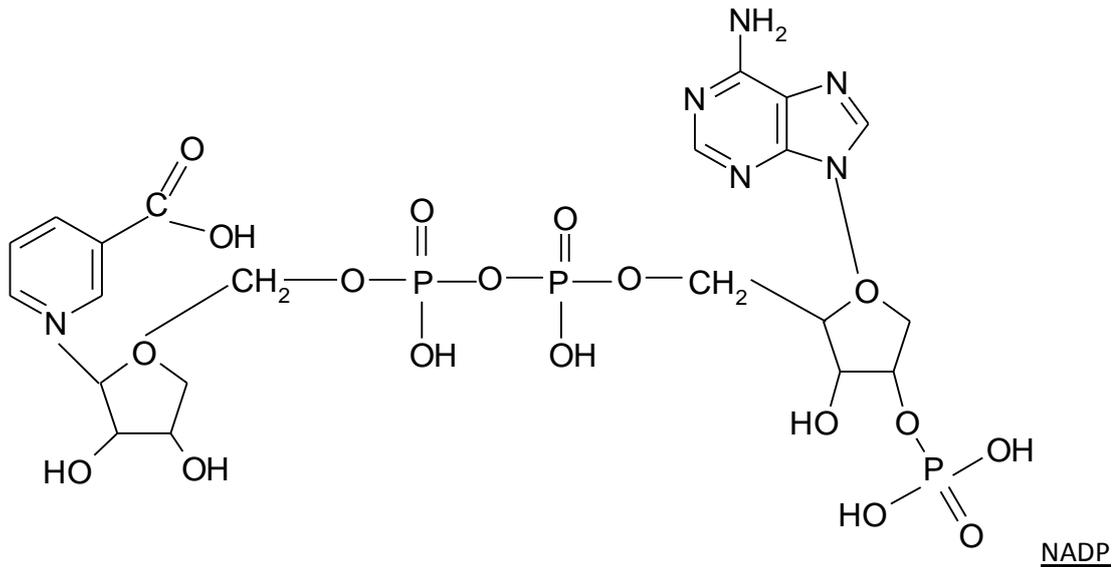
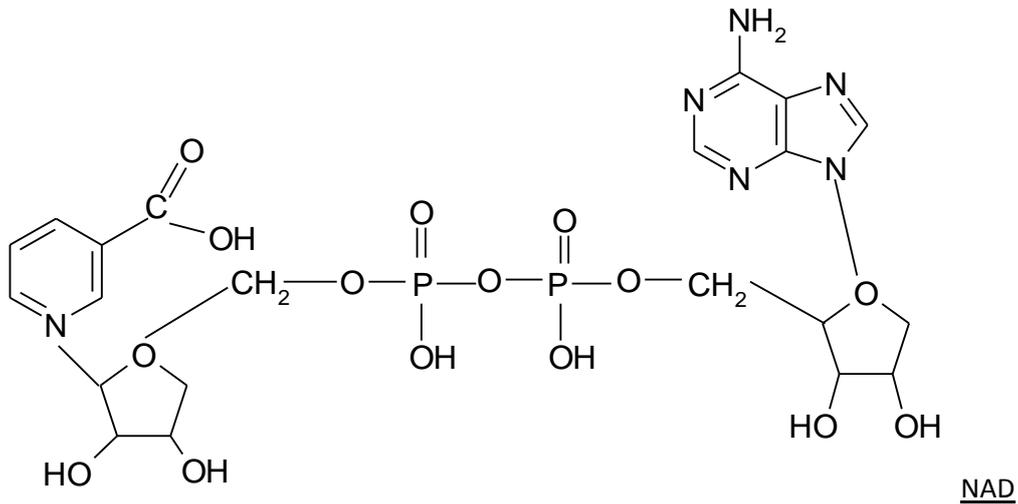
Le nicotinamide est le précurseur de deux dérivés importants sur le plan métabolique :

- le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) formé de deux nucléotides combinés par leur résidu phosphorylé, l'un a comme base l'adénine, l'autre le nicotinamide ;
- le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), dans lequel un radical phosphorylé se fixe sur le carbone 2' du ribose associé à l'adénine.

NAD et NADP sont les formes physiologiques, elles existent sous formes oxydées NAD^+ et $NADP^+$ ou sous formes réduites NADH et NADPH. ⁽⁸⁾

Figure 6 : Structure chimique de la vitamine PP et de ses dérivés.





Elle est absorbée tout au long de l'intestin. Il se produit une captation métabolique de l'acide nicotinique dans les hématies où il est transformé en NAD et NADP.

Les sites de stockage sont le foie, le cœur, le muscle et les hématies. Les réserves sont estimées suffisantes pour deux à six semaines.

Elle intervient en tant que couple d'oxydo-réduction dans un grand nombre de deshydrogénation et d'oxydation, celles de la glycolyse, de la lipolyse, du cycle de Krebs et la voie des pentoses phosphates. Elle est source de ribose-ADP mis en jeu dans le mécanisme de réparation de l'ADN, activé par divers mutagènes responsables de cassures des brins d'ADN et par des toxines, ainsi que dans la mobilisation du calcium.

L'acide nicotinique est éliminé dans l'urine sous forme d'acide nicotinurique. ⁽⁸⁾

La teneur en vitamine PP de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,4 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

δ. Vitamine B5 ou acide pantothénique

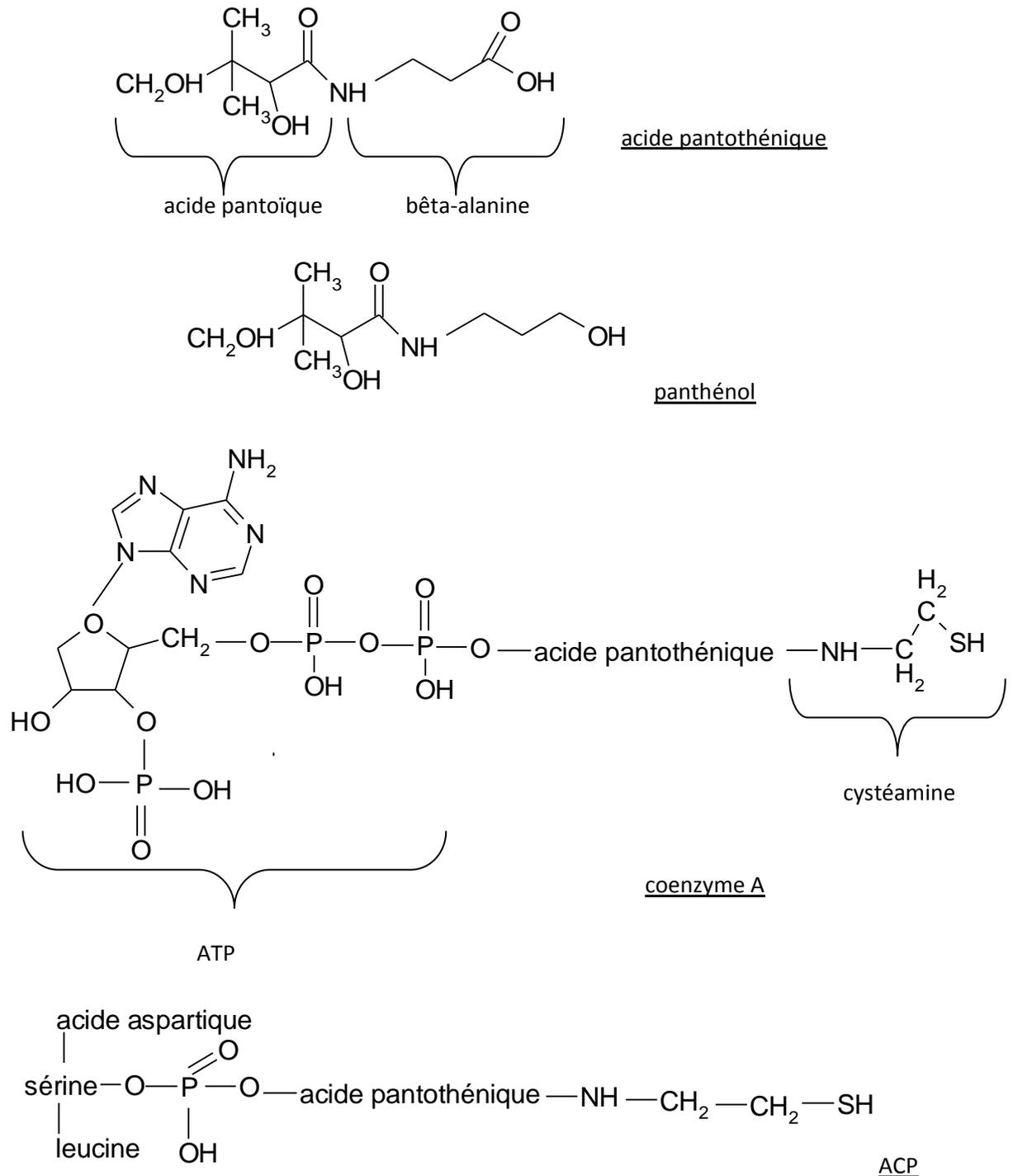
Sa structure chimique résulte de la condensation d'une molécule d'acide pantoïque et d'une molécule de β-alanine. Sa formule brute est C₉H₁₇O₅N.

Le dérivé alcool de cet acide appelé panthénol joue le rôle de provitamine B5, puisqu'il se transformera en acide pantothénique dans l'organisme.

Il entre dans la composition de deux dérivés :

- le coenzyme A (CoA), composé d'une molécule d'acide pantothénique, d'une molécule d'ATP et de la cystéamine dérivée de la cystéine ;
- l'Acyl Carrier protein ou ACP composée d'une molécule d'acide pantothénique, d'un phosphate, d'une chaîne peptidique de 86 acides aminés et d'une cystéamine. ⁽⁸⁾

Figure 7 : Structure chimique de la vitamine B5 et de ses dérivés.



Les concentrations sanguines normales sont très variables d'un auteur à l'autre et suivant les techniques d'extraction, elles sont d'environ un à deux milligrammes par litre de sang total.

La vitamine B5 est présente dans les aliments sous forme de coenzyme A qui subit une hydrolyse grâce à une pantothénase pour être absorbée sous forme d'acide pantothénique au niveau de l'intestin.

Le coenzyme A est un activateur énergétique du groupement acétyle issu du métabolisme des sucres, des amino-acides ou des acides gras. Il participe à de nombreuses voies métaboliques comme le cycle de Krebs ou encore la synthèse du cholestérol. L'acyl carier protéin participe quant à elle à la synthèse des acides gras à longues chaînes.

Elle est stockée au niveau du foie (sous forme de coenzyme A), du cœur, du rein et des muscles.⁽⁸⁾

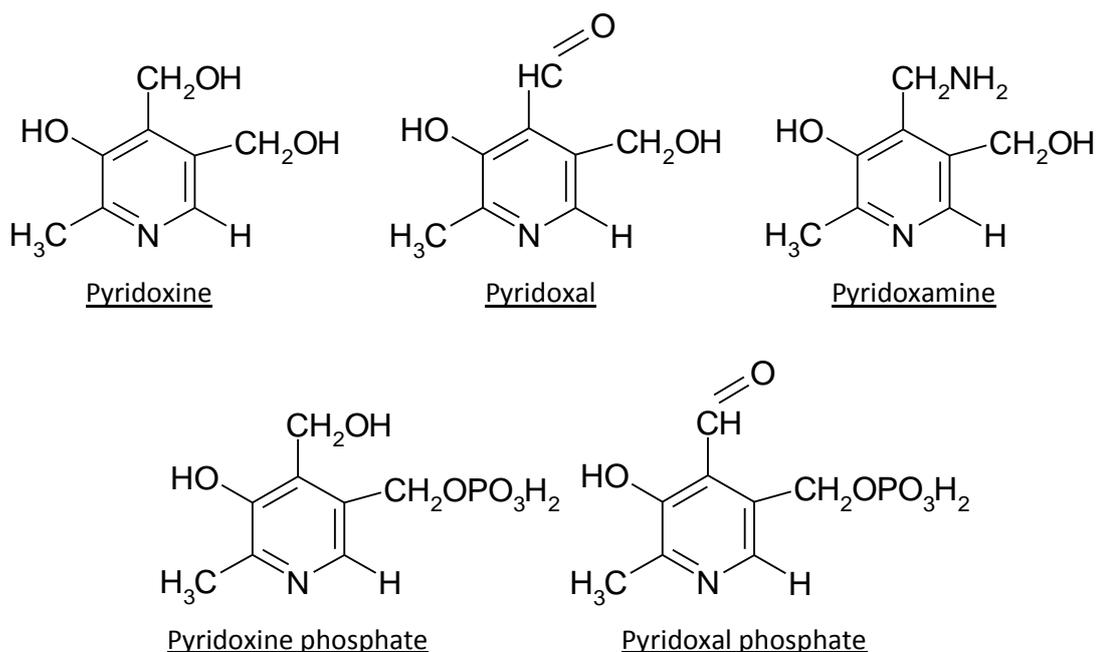
La teneur en vitamine B5 de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,22 milligramme pour 100 grammes de pulpe.⁽⁶⁾

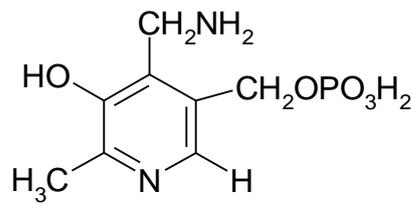
ε. Vitamine B6 ou pyridoxine

La vitamine B6 est également appelée pyridoxine ou encore adermine.

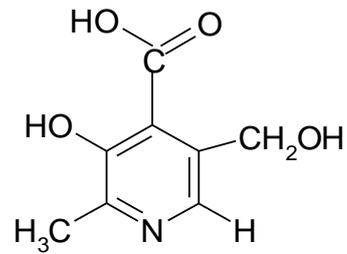
Sa structure chimique est un noyau pyridine substitué. Sa formule brute est $C_8H_{11}O_3N$. On peut la retrouver sous plusieurs formes toutes dérivées de la pyridoxine : le pyridoxal, la pyridoxamine, la pyridoxine phosphate, le pyridoxal phosphate, la pyridoxamine phosphate, et l'acide 4-pyridoxique.⁽⁸⁾

Figure 8 : Structure chimique de la vitamine B6 et de ses dérivés.





Pyridoxamine phosphate



Acide 4-pyridoxique

Les concentrations sanguines normales pour le pyridoxal-5'-phosphate plasmatique doivent être supérieures à 30 nanomoles par millilitre de plasma.

Après hydrolyse par les phosphatases intestinales, la pyridoxine est absorbée au niveau jéjunal.

40 à 60 pour cent des quantités ingérées sont éliminées en 24 heures.

Le pyridoxal-5'-phosphate est impliqué dans une soixantaine de réactions enzymatiques du métabolisme des acides aminés (transaminases, décarboxylases...).

Elle est stockée au niveau des muscles et du foie. ⁽⁸⁾

La teneur en vitamine B6 de la pulpe de papaye est en moyenne de 0,02 milligramme pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

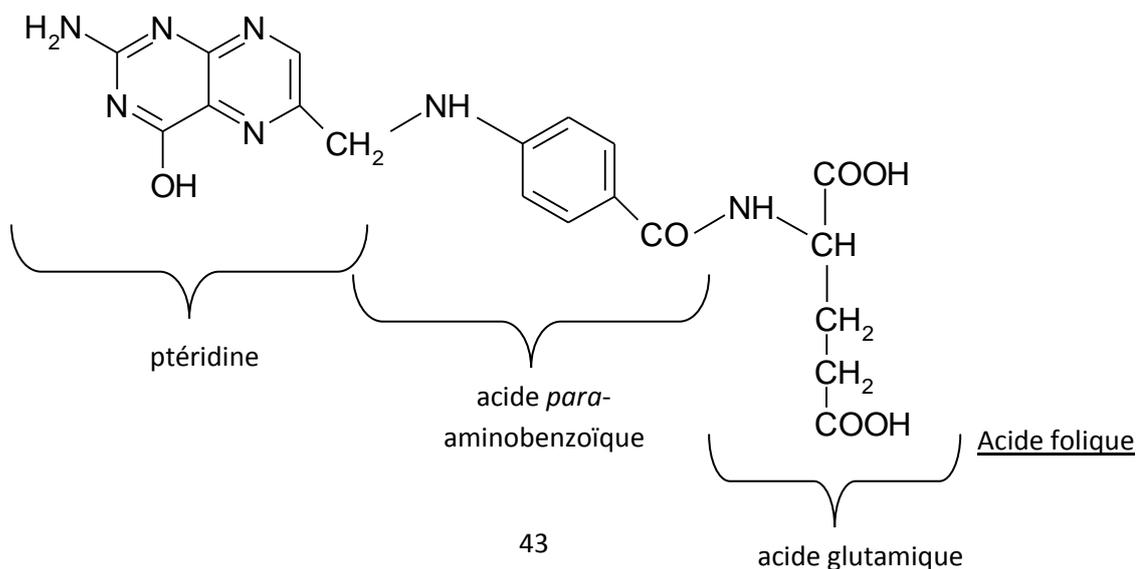
7. Vitamine B9 ou folate

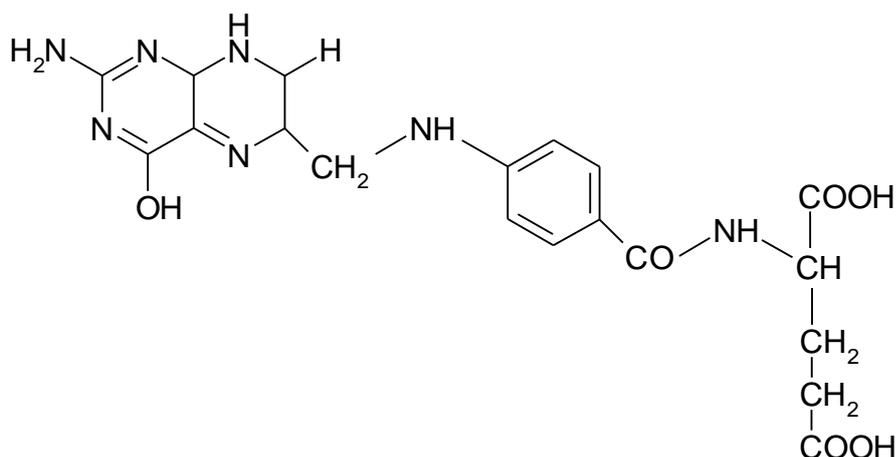
La vitamine B9 est aussi appelée acide ptéroylglutamique ou folacine ou encore folate.

Sa structure de base est l'acide folique ou acide ptéroylmonoglutamique lui-même constitué d'un noyau ptéridine, d'une molécule d'acide para-aminobenzoïque et d'une molécule d'acide glutamique. La formule brute de l'acide folique est $C_{19}H_{19}N_7O_6$. Les dérivés de l'acide folique (dont les formes coenzymatiques actives de la vitamine B9) sont regroupés sous le terme de folates.

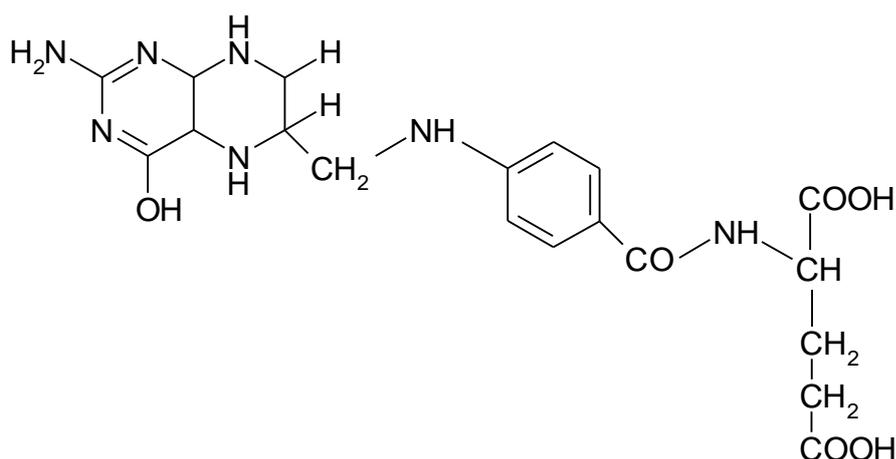
Plusieurs résidus glutamates peuvent être reliés en chaîne au groupement glutamyl de l'acide folique, formant ainsi les dérivés polyglutamates qui constituent la majeure partie des folates présents dans l'alimentation et dans les milieux biologiques. Les dérivés réduits des polyglutamates à savoir les dihydrofolates et les tétrahydrofolates constituent les formes biologiquement actives. ⁽⁸⁾

Figure 9 : Structure chimique de la vitamine B9 et de ses dérivés.





Acide dihydrofolique



Acide tétrahydrofolique

Les concentrations sanguines normales sont de 210 à 370 nanomoles de folates par litre de sang total.

L'absorption se fait au niveau du duodénum et du jéjunum après hydrolyse des polyglutamates en monoglutamates.

5 à 10 milligrammes de vitamine B9 sont dédiés aux réserves de l'organisme dont plus de la moitié est localisée au niveau du foie.

La vitamine B9 joue un rôle fondamental dans le transfert de groupements monocarbonés. L'acide folique subit une double réduction en dihydrofolate puis en tétrahydrofolate ce qui permet la fixation des groupements monocarbonés, conduisant ainsi à la formation des formes circulantes et actives. Les plus importantes réactions auxquelles les folates participent sont la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine, l'interconversion de la sérine et de la glycine, la dégradation de l'histidine en formiminoglutamate, la synthèse des purines et l'hydroxyméthylation du désoxyuridilate en thymidilate, nucléotide exclusif de la molécule d'ADN.

Elle participe aussi à l'hématopoïèse, au développement et au fonctionnement cérébral. ^(8,9)

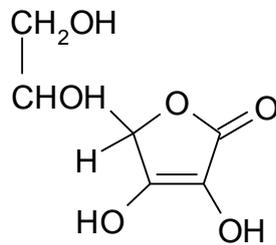
La teneur en folates de la pulpe de papaye est en moyenne de 45 microgrammes pour 100 grammes de pulpe. ⁽⁶⁾

n. Vitamine C ou acide ascorbique

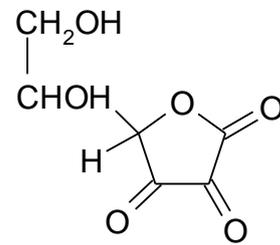
La vitamine C est aussi appelée acide L-ascorbique ou acide L-déshydroascorbique ou vitamine antiscorbutique.

Sa structure chimique est composée d'un cycle lactone associé à une fonction ène-diol, il s'agit donc d'un dérivé du glucose. Sa formule brute est $C_6H_8O_6$.⁽⁸⁾

Figure 10 : Structure chimique de la vitamine C et de ses dérivés.



Acide ascorbique
(forme réduite)



Acide déshydroascorbique
(forme oxydée)

Elle est retrouvée dans l'organisme sous plusieurs formes : l'acide L-ascorbique (ascorbate) et l'acide L-déshydroascorbique (déshydroascorbate).

Les concentrations sanguines normales sont de 8 à 14 milligrammes par litre de plasma soit 44 à 77 micromoles par litre de plasma.

L'absorption de la vitamine C se fait au niveau du duodénum, de la partie proximale du jéjunum mais également au niveau de la bouche.

Sa demi-vie est d'environ vingt jours.

La vitamine C est un acide faible au pouvoir réducteur important. Elle joue le rôle de donneur d'hydrogène dans les réactions d'oxydoréduction et dans les réactions d'hydroxylation. Elle joue un rôle majeur dans la synthèse du collagène par hydroxylation de la proline et de la lysine, ainsi que dans la synthèse des hormones stéroïdiennes et des catécholamines. Elle intervient dans la cinétique des ions métalliques et dans le métabolisme de l'histamine. Elle est aussi un anti-oxydant majeur. Elle joue aussi un rôle dans les fonctions immunologiques et antibactériennes.^(8,9)

La teneur en vitamine C de la pulpe de papaye est en moyenne de 64 milligrammes pour 100 grammes de pulpe.⁽⁶⁾

b. Vitamines liposolubles

α. Vitamine E ou tocophérol

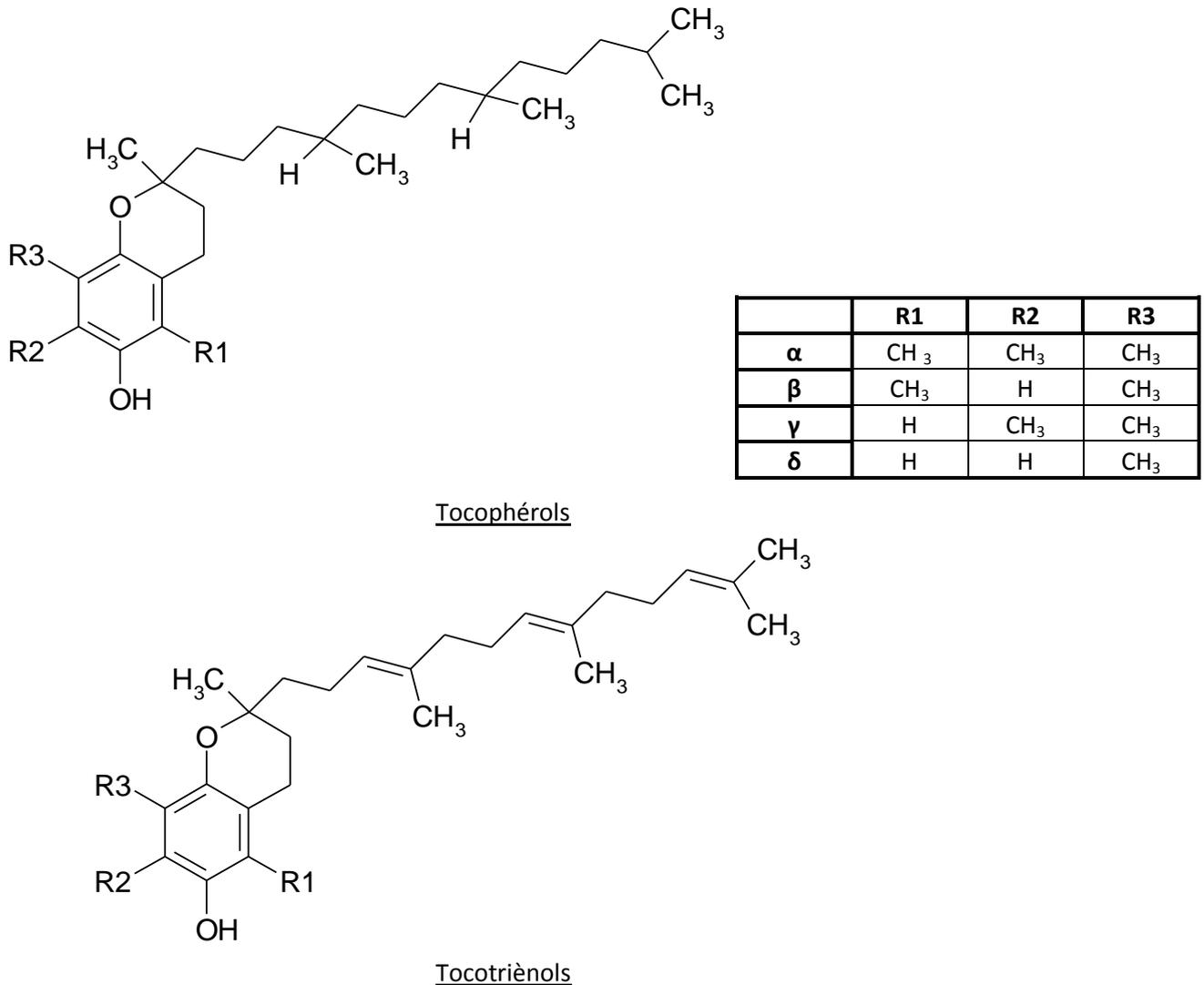
La vitamine E est aussi appelée α-tocophérol ou vitamine antistérilité.

Sa structure chimique est composée d'un noyau chromane hydroxylé, substitué en position 2 par une chaîne phytyle saturée. Sa formule brute est $C_{29}H_{50}O_2$.

Il existe huit formes vitaminiques différentes : alpha, bêta, delta, gamma tocophérols et alpha, bêta, delta, gamma tocotriénols. Les différents tocophérols se distinguent les uns des autres par le nombre et la situation des groupements méthyles fixés sur le noyau hydroxychromane. Les

tocotriénols se distinguent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur la chaîne latérale. ⁽⁸⁾

Figure 11 : Structure chimique des dérivés de la vitamine E.



Après hydrolyse des esters, l'absorption se fait au niveau duodéno-jéjunal en présence de sels biliaires.

Elle est stockée au niveau du tissu adipeux, du muscle et du foie.

Sa demi-vie est de 15 jours.

La vitamine E est un antioxydant puissant au niveau lipidique. Elle assure la protection des acides gras insaturés membranaires vis-à-vis des phénomènes de lipoperoxydation. Elle piège les radicaux phéroxyles, ce qui permet la formation des radicaux tocophéroxyles recyclés en vitamine E par l'ascorbate. ⁽¹⁾

C. Etude pharmacognosique

Le Papayer, *Carica papaya* L., est étudié depuis de nombreuses années pour sa richesse en métabolites secondaires aux effets bénéfiques sur l'organisme humain. Nous étudierons dans cette partie les enzymes, les composés phénoliques et terpéniques, le benzylisothiocyanate et les alcaloïdes retrouvés chez cette plante.

1. Enzymes

Les enzymes sont les catalyseurs grâce auxquels s'accomplissent dans les organismes vivants les réactions dont dépendent leur vie et leur croissance. Ce sont des protéines. ⁽²⁾

L'importance du latex du Papayer comme source d'enzymes est aujourd'hui bien connue, elle doit son origine aux travaux de G. C. Roy datés de 1873. ⁽³⁰⁾

A elles seules, elles représentent quarante pour cent de la matière sèche du latex.

Dans le passé, tout le latex disponible sur le marché mondial provenait de l'Afrique de l'Est, de la province du Kivu à l'Est du Congo et de l'Uganda principalement. Aujourd'hui, la plus grande partie de la production provient de l'Amérique centrale, de l'Inde et du Vietnam. La composition chimique de ces latex diffère de celui de l'Afrique de l'Est. ⁽²⁸⁾

a. Endopeptidases à cystéine

Le latex des espèces tropicales de *Carica papaya* est connu pour être une riche source de quatre endopeptidases à cystéine : la papaïne, la chymopapaïne, la glycyloendopeptidase et la caricaïne. Ces enzymes sont présentes dans les laticifères à une concentration supérieure à un millimolaire. Elles représentent plus de quatre vingt pour cent de la fraction enzymatique du latex.

Ces protéinases sont synthétisées sous la forme de précurseurs inactifs qui seront convertis en enzymes matures seulement deux minutes après blessure de la plante et donc sécrétion subite de latex. ⁽²⁸⁾

α. Généralités

Les protéinases présentes dans les plantes sont responsables du métabolisme des protéines, une activité fondamentale du cycle de la vie, mais elles interviennent aussi au cours des processus physiologiques de la vie de la plante comme le développement, la sénescence, les programmes de mort cellulaire, et la réponse à certains types de stress environnementaux.

Elles sont classées en deux groupes :

- les exoprotéinases qui agissent sur les substrats terminaux et désignées par exemple par aminopeptidases ou encore carboxypeptidases.
- les endoprotéinases qui agissent quant à elles sur les substrats situés à l'intérieur de la protéine. Leur classification repose sur le type de résidu du site actif. Ainsi, le groupement cystéine des endopeptidases à cystéine joue le rôle de nucléophile durant la réaction enzymatique. ⁽⁴⁴⁾

β. Papaïne

La papaïne est un constituant mineur des enzymes contenus dans la papaye, seulement huit pour cent, pourtant du fait d'une purification facile elle a été la plus étudiée.

Sa structure primaire a été totalement élucidée en 1970. Ce fut la seconde enzyme cristallisée et sa structure a été déterminée par les méthodes utilisant les rayons X.

Aujourd'hui, sa structure tridimensionnelle est connue à une résolution de 1,65 angström et elle constitue un des archétypes de cette famille d'enzymes.

Les pionniers des études sur la papaïne furent Joe R. Kimmel, Emil L. Smith et Jan Drenth. ⁽²⁸⁾

La papaïne est une protéine de 212 acides aminés pour un poids moléculaire de 23 400 daltons. Son site actif est situé à la rencontre des deux boucles formées par le repliement de sa chaîne peptidique. ⁽¹⁶⁾

Elle renferme six molécules de cystéine réalisant trois ponts disulfures, et une septième intégrée dans le site actif localisé à la jonction des deux noyaux hydrophobes de cette protéine. ⁽²⁵⁾

La structure tridimensionnelle révèle que la chaîne polypeptidique est repliée en deux domaines de taille presque égale, mais avec des conformations totalement différentes. La molécule est pliée de manière à ce qu'une sorte de crevasse se forme à la surface de l'enzyme.

Le site actif est formé des résidus : Cystéine 25, Histidine 158 et Asparagine 175 issus des deux domaines. L'acide aminé Asparagine 175 joue un rôle important dans la stabilité de la structure de la papaïne.

Le domaine L est constitué des résidus 10 à 111 et 208 à 212, il prend la forme d'une hélice alpha, alors que le domaine R constitué des résidus 1 à 9 et 112 à 207 est principalement formé d'une structure antiparallèle de feuillets bêta. ^(45,47)

Elle est activée par les groupements thiols, ainsi que par les groupements réducteurs comme la cystéine, le thiosulfate et le glutathion. Elle est résistante à la chaleur. Son pH d'activité optimale varie de cinq à sept.

Elle est inactivée par les ions métalliques, les oxydants et par les réactifs réagissant avec les groupements thiols. ⁽¹⁶⁾

γ. Caricaïne

La caricaïne est aussi appelée papaya protéinase A ou papaya protéinase Ω.

Il s'agit d'une protéine extrêmement basique ce qui facilite sa purification ; c'est d'ailleurs ce qui explique sa dénomination « papaya protéinase Ω », la lettre oméga étant la dernière de l'alphabet grec, puisque cette protéine sera sûrement la dernière éluee par chromatographie échangeuse d'ions.

Cette enzyme est constituée de 216 acides aminés pour un poids moléculaire de 23 500 daltons. Elle est codée par deux ADN complémentaires ou cDNA différents mais similaires, le plus court possède une structure identique à celle de la caricaïne, le second diffère par un acide aminé en position 214 et par l'ajout d'une chaîne de dix neuf acides aminés du côté carbone terminal. Un ADN complémentaire représente la partie codante de la région du génome ayant été transcrit en ARN messenger. ⁽²⁸⁾

Il est intéressant de noter l'existence d'une autre endopeptidase de la papaye avec le même point isoélectrique mais avec un poids moléculaire de 28 000 daltons. La présence de cette autre enzyme, nommée papaya protéinase β n'a pas encore été confirmée. ⁽²⁸⁾

δ. Autres endopeptidases à cystéine

La caractérisation des autres endopeptidases de la papaye fut longue du fait de nombreuses difficultés rencontrées pour les purifier.

Le regain d'intérêt observé ces dix dernières années pour la recherche sur les enzymes contenues dans le latex du Papayer a permis la découverte de la glycyloendopeptidase, aussi connue sous le nom de protéinase IV de la papaye ou de chymopapaïne M. ⁽²⁸⁾

- **La chymopapaïne**

Il existe cinq clones distincts codant pour la chymopapaïne parmi lesquels chymo III, IV et V, qui présentent une extension de neuf résidus d'acides aminés en position carbone terminale.

La chymopapaïne est la seule des endopeptidases à cystéine de la papaye à présenter une cystéine libre (située en position 117) qui n'entrera pas dans la constitution d'un pont disulfure ou dans le site actif de l'enzyme.

Deux autres isoformes de la chymopapaïne (III et IV) présentent un troisième résidu cystéine en position 88, alors qu'il s'agit d'un résidu tyrosine chez toutes les autres endopeptidases de la papaye. ⁽²⁸⁾

Il a été isolé dans le latex de *Carica papaya*, un isoforme de la chymopapaïne avec trois moles de groupement SH par mole de protéines.

Il semblerait que seul l'isoforme II de la chymopapaïne soit retrouvé dans le latex de papaye provenant de l'Afrique de l'Est. ⁽²⁸⁾

La chymopapaïne A est extraite du latex desséché du Papayer, *Carica papaya*. D'après le profil obtenu sur membrane échangeuse d'ions de l'extrait aqueux réalisé à partir du latex séché, cette enzyme est éluée après la papaïne et avant le complexe renfermant des formes multiples de chymopapaïne B. Les premiers travaux sur cette enzyme ont été résumés par Baines et Brocklehurst en 1984.

La distinction entre les chymopapaïnes A et B était à l'origine réalisée par Kunimitsu et Yasunoba en 1967. Elle reposait sur leur basicité, ainsi la chymopapaïne A était éluée avant la chymopapaïne B lors d'une chromatographie par échange d'ions. Cette classification en chymopapaïne A et B a été conservée aujourd'hui, mais l'évolution des techniques de chromatographie a révélé l'existence d'une multitude de formes différentes de chymopapaïne. ⁽³¹⁾

- **Glycyloendopeptidase**

A la différence des trois endopeptidases à cystéine décrites précédemment, présentant une grande spécificité, la spécificité de la glycyloendopeptidase est pratiquement limitée aux résidus glycylys situés en position P1.

Ceci, du fait que le site actif de la glycyloendopeptidase est obstrué et donc inactivé au niveau des glycines situées en 23 et 65 par respectivement de la glutamine et de l'arginine. ⁽²⁸⁾

Les formes matures des protéinases de la papaye renferment généralement de 212 à 218 acides aminés. Leurs séquences expriment un fort degré d'homologie.

La comparaison de leurs structures aux rayons X révèle qu'elles adoptent une structure tridimensionnelle identique. L'affinité spécifique de la famille de la papaïne est contrôlée en grande partie par le sous-site S2.

Un examen plus minutieux de leurs sites actifs montre par la séparation des deux domaines, que les restrictions spécifiques dictées par le sous-site S2 ne diffèrent pas significativement entre ces quatre endopeptidases.⁽²⁸⁾

b. Autres enzymes

α. Carica papaya lipase (CPL)

Les lipases extraites des plantes représentent un groupe important d'hydrolases combinant un prix compétitif à une large variété et une grande stabilité, de ce fait elles occupèrent l'attention de nombreux chercheurs au cours de ces dernières décennies.

La lipase du Papayer ou *Carica papaya* lipase (CPL) a été décrite pour la première fois en 1935 par l'équipe Frey-Wyssling. Puis ce n'est que dans les années 1990 que cette hydrolase a été caractérisée. Elle a montré une forte activation interfaciale quand différents triglycérides étaient employés comme substrats.

Cette lipase est attachée solidement à de la matière sèche présente dans le latex du Papayer, de plus, elle est insoluble dans l'eau. De ce fait, elle fut traditionnellement considérée comme un « biocatalyseur naturel immobilisé ».

Son activité est totalement indépendante de celle des autres protéases présentes dans le latex, et son rôle naturel est toujours inconnu à ce jour.

Aucune expérimentation biochimique n'a été réalisée concernant cette CPL. Toutes les tentatives d'extraction de cette enzyme de la matrice contenue dans la matière sèche du latex ont échoué.

Dans tous les cas, il a pu être obtenu une partie purifiée de la CPL après dissolution de la papaïne brute dans de l'eau et retrait de la phase aqueuse après centrifugation.⁽³⁷⁾

β. Chitinase de classe II

Les plantes expriment, pour répondre à l'attaque de microorganismes pathogènes, un grand nombre de gènes codant pour des protéines, parmi lesquelles on retrouve les chitinases et les bêtaglucanases. Ces glycosylhydrolases, surtout en association inhibent la croissance de nombreuses classes d'agents pathogènes. Les substrats des β-1,3-glucanases et des chitinases, à savoir respectivement, le glucane β-1,3 et la chitine (un polymère de la N-acétylglucosamine) sont présents dans la paroi cellulaire de nombreux champignons. Ceci explique la contribution de ces enzymes aux mécanismes de défense de la plante, qui consistent à détruire la paroi cellulaire des champignons pathogènes.

Les chitinases des plantes sont classées en différents groupes en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, de leurs activités enzymatiques, de leurs mécanismes d'hydrolyse et de leurs localisations dans les tissus de la plante. Ces groupes ont été eux-mêmes divisés en plusieurs classes selon leur séquence en acides aminés.

D'après le système de classification des glycosyl hydrolases, toutes les chitinases sont regroupées en deux familles, la chitinase de classe II appartenant à la famille 19, uniquement retrouvée chez les plantes.

La chitinase de classe II est retrouvée dans le latex des espèces tropicales de *Carica papaya*. Elle a été purifiée à partir de la fraction protéique du latex, par l'utilisation d'une combinaison de chromatographies à interactions hydrophobes et à échange de cations.

Elle possède une masse moléculaire de 28 000 daltons.

Elle fut classée comme une chitinase de classe II sur la base de sa séquence en acides aminés, côté azote terminal à partir du trentième résidu. Elle hydrolyse, en accord avec sa classification, les substrats chitinisés.

De nombreuses fonctions thiols enfouies sont retrouvées dans sa chaîne polypeptidique. Elles permettent la titration de cette enzyme par le 2,2'-dipyridyldisulphide.

Pour rester active, elle nécessite des conditions drastiques, à savoir une température inférieure à vingt cinq degrés Celsius et un pH de 6,8. ⁽²⁹⁾

v. Autres enzymes

Il existe d'autres enzymes présentes dans les laticifères du Papayer, différentes de celles précédemment décrites. Certaines de ces enzymes ont pu être purifiées du fait de leur homogénéité apparente et ont pu être davantage décrites. On retrouve par exemple une lysozyme, un inhibiteur de la sérine protéinase de type Kunitz et une glutamylcyclotransférase (il s'agit d'une enzyme qui catalyse la conversion des glutaminyl peptides en 5-oxoprolyl peptides avec libération concomitante d'ammoniaque).

D'autres enzymes n'ont pas encore été isolées et sont connues à l'heure actuelle seulement par leur cDNA ou par leur activité enzymatique. Il s'agit par exemple de l'endo- β -1,3-glucanase et de la cystatine.

Toutes ces enzymes jouent un rôle dans les mécanismes de défense de la plante. Le taux de l'activité protéolytique des laticifères non-endommagés est faible. Par contre, après blessure de la plante et libération du latex, la concentration en protéases actives augmente rapidement pour atteindre un maximum en moins de deux minutes. Puis les clivages protéolytiques se produisent pour conduire à la coagulation du latex, étape qui constitue le premier mécanisme de défense, qui mène à la fermeture de la plaie et qui protège la plante contre l'invasion d'agents pathogènes. ⁽²⁸⁾

2. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont largement présents dans les légumes que nous consommons, mais ils sont aussi très représentés dans les infusions et les thés, du fait de leurs effets bénéfiques sur la santé humaine.

La présence de tels composés fut mise en évidence pour la première fois dans les feuilles du Papayer, *Carica papaya* L. Elle peut en partie expliquer les propriétés pharmacologiques de cette plante.

Les composés phénoliques jouent plusieurs rôles dans les processus physiologiques de la plante, comme la protection contre les rayons ultra-violet, la défense contre les agents pathogènes, la pollinisation.

La médecine traditionnelle est basée sur l'activité biologique de ces molécules. Elle utilise l'efficacité pharmacologique de ces composés naturellement présents dans les préparations végétales pour traiter les maladies humaines. ⁽³⁴⁾

Les polyphénols sont classés en trois groupes :

- les flavonoïdes ou tanins condensés avec la quercétine et le kaempferol
- les tanins hydrolysables comme l'acide protocatéchique
- les dérivés cinnamiques avec les acides caféique, coumarique et chlorogénique.

⁽⁴⁹⁾

a. Extraction des composés phénoliques

Nous utiliserons dans cette partie une étude réalisée dans le but d'étudier la composition phytochimique des extraits de feuilles de Papayer. ⁽³⁴⁾

Il a été récolté trois cents grammes de feuilles de *Carica papaya* dans l'Ouest du Cameroun en mars 2006, qui furent réduits en une fine poudre et extraits dans un appareil de Soxhlet à quatre vingt dix degrés Celsius pendant vingt quatre heures avec deux cents millilitres d'un mélange eau/méthanol à soixante dix pour cent volume/volume, et acidifié à pH deux par l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré.

Une partie de l'extrait filtré a été utilisé pour réaliser une extraction liquide/liquide. Après évaporation du méthanol, la solution aqueuse restante est extraite trois fois avec trente millilitres de diéthyléther. Les solutions organiques sont combinées et mises à évaporer pour obtenir un échantillon desséché.

Avant l'injection pour la chromatographie gazeuse, l'extrait sec est mis en suspension dans un mélange N,O-Bis(triméthylsilyl)trifluoroacetamide plus un pour cent de triméthylchlorosilane pour permettre la dérivation des composés polaires.

La solution obtenue est portée à évaporer afin d'obtenir à nouveau un extrait sec puis elle est soumise à une hydrolyse alcaline par l'ajout de trente millilitres de soude cinq fois molaire, sous nitrogène, à température ambiante pendant quatre heures.

Puis, quand l'extrait est concentré, il est acidifié par de l'acide chlorhydrique douze fois molaire. Les composés phénoliques extraits par le di-éthyléther et par dérivation sont réunis.

Pour l'analyse par chromatographie gazeuse couplée au spectromètre de masse des composés polaires, il faut des standards et que l'extrait de feuilles soit dérivé de façon à obtenir les dérivés alkyl silylatés. ⁽³⁴⁾

b. Résultats

La chromatographie gazeuse couplée au spectromètre de masse permet d'obtenir des pics à identifier selon leur temps de rétention et leur spectre, par comparaison à ceux obtenus avec les standards. ⁽³⁴⁾

Figure 6 : Temps de rétention des composés phénoliques de la feuille de Papayer.

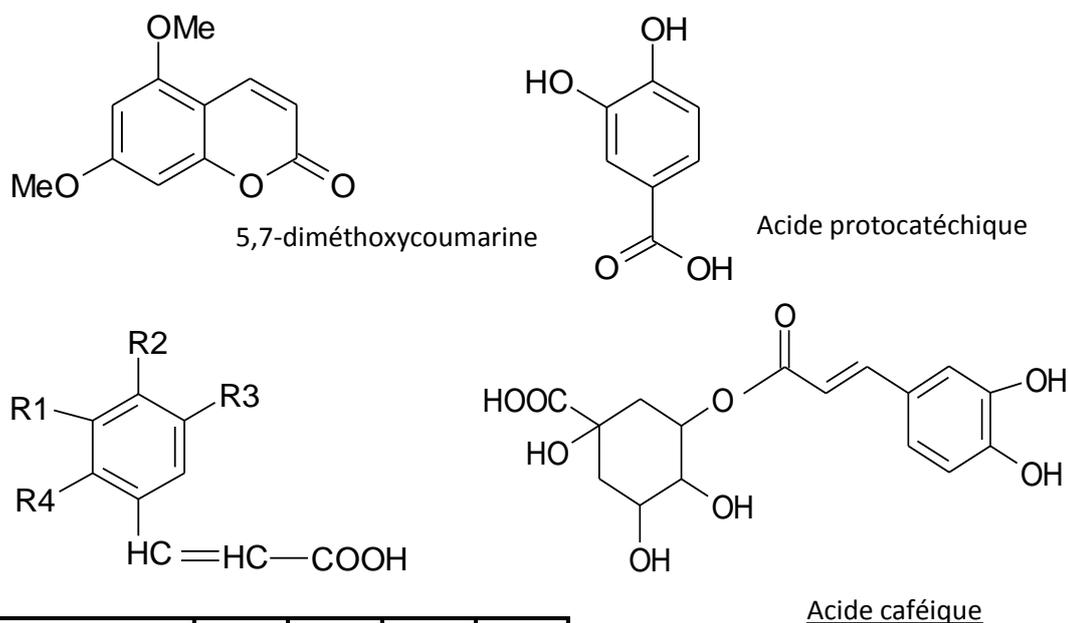
Composé	Poids moléculaire (Daltons)	Temps de rétention (minutes)
Acide protocatéchique	154	11,02
Acide <i>p</i> -coumarique	164	11,78
5,7-diméthoxycoumarine	206	11,89
Acide caféique	180	12,97
Kaempferol	286	19,53
Quercétine	302	20,77
Acide chlorogénique	354	20,07

Certains pics ont été facilement identifiés du fait de la correspondance de leurs temps de rétention avec ceux des standards, il s'agit du pic 2 : l'acide protocatéchique, du pic 3 : l'acide *p*-coumarique, du pic 4 : la 5,7-diméthoxycoumarine et du pic 5 : l'acide caféique.

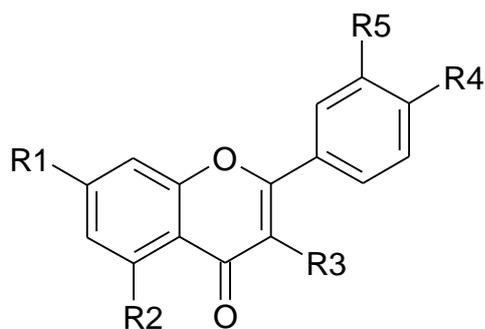
Les autres composés ont été identifiés par la sélection d'ions courants avec des valeurs particulières du rapport de la masse sur la charge : m/z ; le pic 6 ($m/z = 559$) est le kaempferol, le pic 7 ($m/z = 647$) est la quercétine, le pic 8 ($m/z = 785$) est l'acide chlorogénique.

L'analyse spectrale confirme la présence de toutes ces molécules dans l'extrait de feuilles de Papayer. ⁽³⁴⁾

Figure 7 : Structure moléculaire des métabolites secondaires de la feuille de Papayer.



	R1	R2	R3	R4
Acide <i>p</i> -coumarique	H	OH	H	H
Acide <i>m</i> -coumarique	OH	H	H	H
Acide <i>o</i> -coumarique	H	H	H	OH



	R1	R2	R3	R4	R5
Kaempférol	OH	OH	OH	OH	H
Quercétine	OH	OH	OH	OH	OH

L'analyse quantitative a montré la présence majoritaire des acides phénoliques, alors que l'acide chlorogénique est présent à l'état de traces, comparé aux flavonoïdes et aux composés coumariniques.

Les quantités détectées sont de 0,25 milligramme par grammes pour l'acide caféique ; 0,33 milligramme par gramme pour l'acide *p*-coumarique et 0,11 milligramme par gramme pour l'acide protocatéchique. Le kaempferol et la quercétine sont présents respectivement à 0,03 et 0,04 milligramme par gramme, alors que la 5,7-diméthoxycoumarine l'est à 0,14 milligramme par gramme. ⁽³⁴⁾

Figure 8 : Teneur en composés phénoliques de la feuille de Papayer. ⁽³⁴⁾

Composé	Teneur en mg/g
Acide protocatéchique	0,11
Acide <i>p</i> -coumarique	0,33
5,7-diméthoxycoumarine	0,14
Acide caféique	0,25
Kaempferol	0,03
Quercétine	0,04
Acide chlorogénique	traces

3. Composés terpéniques

Les terpènes sont présents dans les végétaux dont ils sont souvent les constituants odorants (exemples : térébentine, camphre, menthol, citronnelle), et dont on sait depuis très longtemps les extraire sous la forme des « huiles essentielles ».

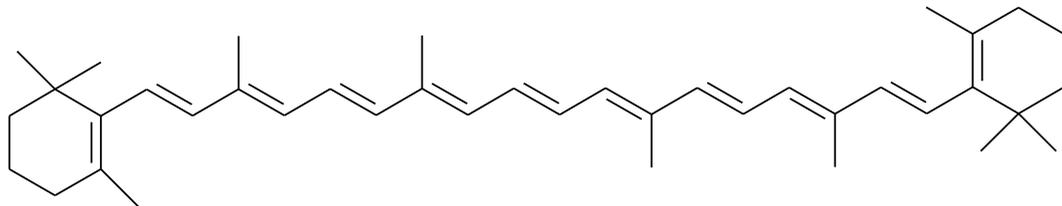
De nombreux composés terpéniques sont employés en parfumerie ou dans diverses autres industries et d'autre part, certains représentants de cette classe jouent des rôles biologiques importants (hormones, vitamines). ⁽²⁾

a. Le carotène

Le carotène est un tétraterpène, possédant une longue chaîne aliphatique avec neuf doubles liaisons. Pour cette raison, son absorption de la lumière se situe dans le domaine du visible, c'est donc une substance très colorée qui donne leur couleur à certains végétaux.

Le carotène joue un rôle essentiel dans la croissance et dans la vision. Son oxydation dans l'organisme provoque la coupure de la double liaison centrale de la chaîne et la formation de deux molécules d'un aldéhyde, le rétinal, dont la réduction donne la vitamine A. D'autre part, le rétinal participe, en association avec une protéine, à la formation d'un pigment photosensible présent dans la rétine ; les transformations photochimiques de ce pigment, sous l'action des photons de la lumière, interviennent dans le mécanisme de la vision. ⁽²⁾

Figure 9 : Structure moléculaire du bêta-carotène.



β-carotène (C₄₀H₅₆)

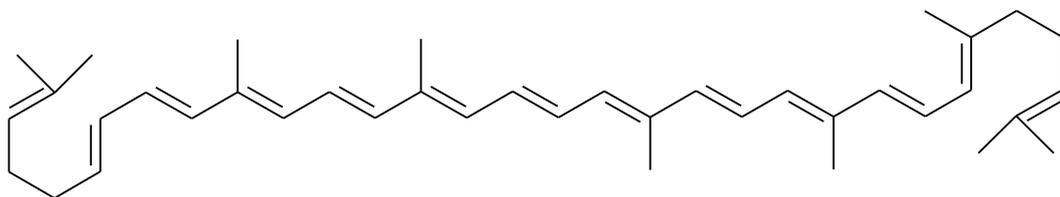
La papaye renferme 471 microgrammes de bêta-carotène pour cent grammes de fruit mûr, ce qui explique sa couleur orangée. Il s'agit donc d'un fruit à forte teneur en ce terpène, au même titre que les oranges ou les carottes. ⁽³⁵⁾

b. Le lycopène

Le lycopène est un tétraterpène totalement aliphatique. ⁽²⁾

Il renferme quarante atomes de carbone et cinquante six atomes d'hydrogène pour onze double-liaisons covalentes carbone-carbone conjuguées et deux non-conjuguées. Du fait de cette structure, il possède une coloration rouge. En effet, le lycopène absorbe la plupart du spectre lumineux, seul le rouge reste visible. ⁽⁴⁹⁾

Figure 10 : Structure moléculaire du lycopène.



Lycopène (C₄₀H₅₆)

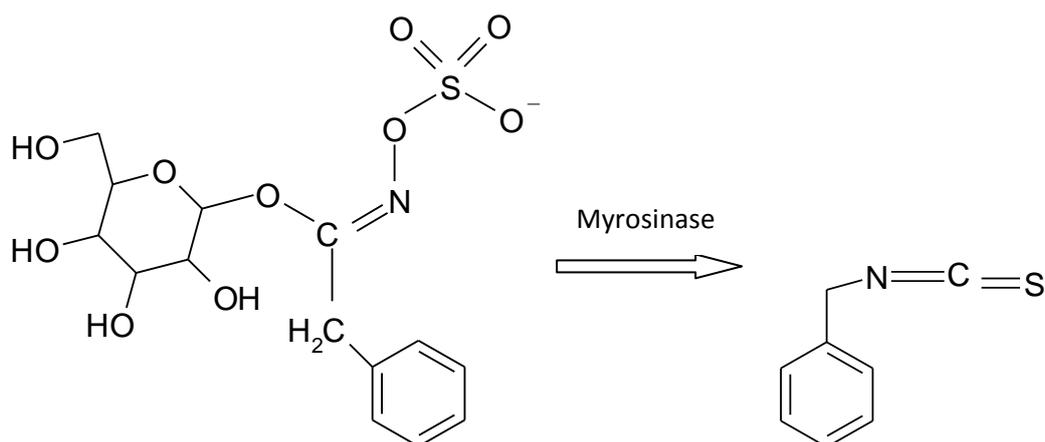
La papaye renferme deux mille cent soixante neuf microgrammes de lycopène pour cent grammes de fruit mûr. Elle représente donc un fruit à forte teneur en lycopène, comme la tomate ou la pastèque. ⁽³⁵⁾

4. Le benzylisothiocyanate

Les graines de papaye sont utilisées depuis plusieurs siècles comme vermifuges en Inde ou encore en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Cette action anti-helminthique est attribuée au benzylisothiocyanate ou BITC. Il s'agit d'un composé volatil et relativement insoluble dans l'eau.

Les glucosinolates des graines de nombreuses plantes sont métabolisés en isothiocyanates par l'action d'enzymes couramment appelées myrosinases. Il s'agit en fait de thio-glucoside hydrolases. Ces enzymes entrent en contact avec leur substrat au niveau des blessures de la graine. ⁽⁴¹⁾

Figure 11 : Réaction de formation du BITC lors d'une blessure de la graine.



Les myrosinases et les glucosinolates sont localisés dans des compartiments différents de la graine de papaye, à savoir l'endosperme et la partie la plus externe de la graine respectivement. Ceci explique pourquoi la graine de papaye doit être pressée ou endommagée pour produire une quantité détectable de la substance antibiotique appelée BITC. ⁽⁴¹⁾

Pour cent grammes de graine, la teneur en BITC varie de 660 à 760 milligrammes.

La teneur en BITC en parties par million (ppm) des différentes parties de la papaye est :

- pour la graine : 141,7 à 342,7 ppm
- pour la pulpe du fruit : 21,2 à 43,1 ppm
- pour le péricarpe : 23,3 à 45,1 ppm
- pour le latex : 15,2 à 19,8 ppm. ⁽⁵¹⁾

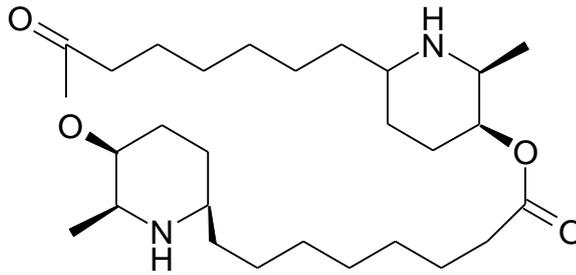
5. Les alcaloïdes

Le Papayer renferme dans ses feuilles des alcaloïdes notamment la carpaïne, la pseudocarpaïne et les deshydrocarpaïnes I et II.

Pendant sa croissance, le Papayer produit de la carpaïne qui joue un rôle important de défense contre les insectes et les herbivores. Elle est l'alcaloïde majoritaire de la feuille de *Carica papaya L.*, avec une teneur de 1000 à 1500 parties par million. ^(51, 40)

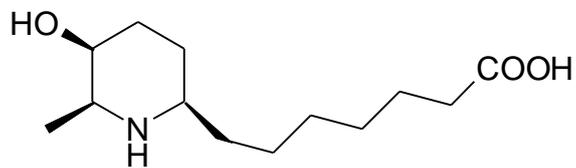
Elle présente des propriétés amœbicides, et serait potentiellement bradycardisante et hypotensive chez le rat. ⁽²⁵⁾

Figure 12 : Représentation moléculaire de la carpaïne.



Il s'agit d'un alcaloïde dérivé de la pipéridine. C'est une dilactone macrocyclique qui consiste en l'assemblage de deux molécules possédant la structure caractéristique des 3-pipéridinols, à savoir l'acide carpamique.⁽⁴³⁾

Figure 13 : Représentation moléculaire de l'acide carpamique.



3^{ème} partie : Impact économique de la
papaye, *Carica papaya* L.

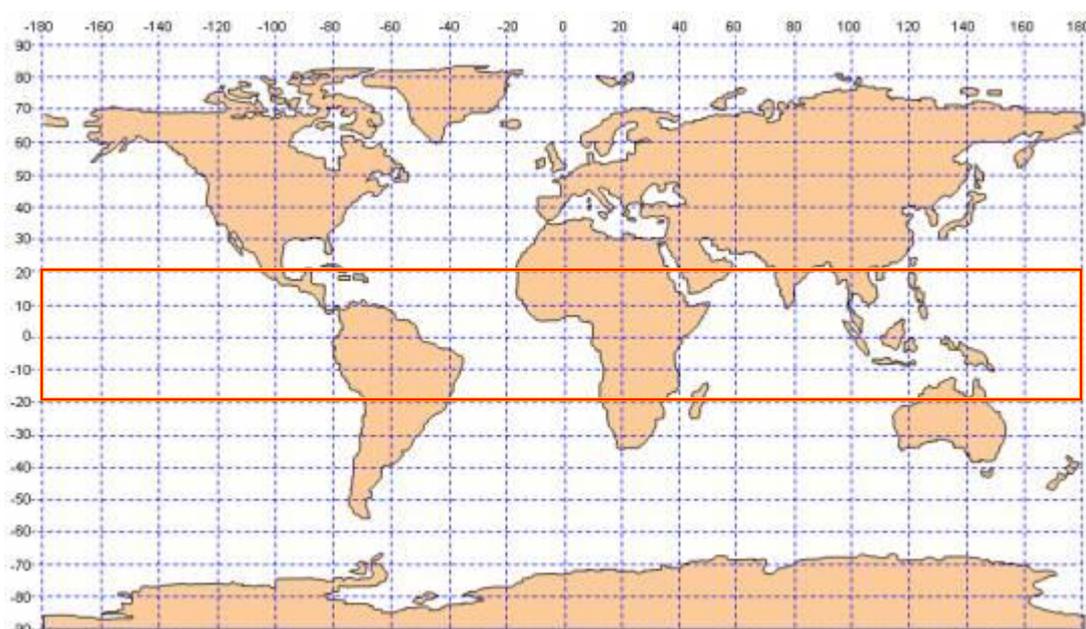
A. Culture du Papayer

1. Lieux de culture

Depuis sa terre d'origine, l'Amérique centrale, le Papayer a été introduit dans toutes les régions situées entre vingt degrés de longitude Nord et vingt degrés de longitude Sud, c'est-à-dire entre les deux tropiques. Ainsi, il est cultivé au Brésil, aux Antilles, en Floride pour le continent américain ; en Inde, au Ceylan, en Indonésie et aux Philippines pour l'Asie ; au Congo et au Kenya pour l'Afrique. ⁽⁵⁰⁾

C'est dans ces conditions de climat intertropical, de faible pluviométrie et d'absence de gelées que le Papayer se reproduit facilement. ⁽⁵⁾

Figure 1 : Lieux de culture du Papayer.



— zone de culture du Papayer

2. Conditions de culture

La culture est facile, la multiplication se faisant par les graines. Cependant l'arbre étant ordinairement dioïque, il faut éliminer la plus grande partie des pieds mâles, ne conservant qu'environ un pied mâle pour dix pieds femelles. ⁽²³⁾

Le Papayer possède une croissance rapide, puisqu'il peut donner ses premiers fruits après seulement neuf à douze mois. Sa floraison est continue, ce qui lui permet de fournir des fruits toute l'année. Sa durée de vie moyenne est d'une dizaine d'années avec une diminution de la productivité dès la deuxième année.

Les plantations fournissent environ quarante tonnes de papayes par an et par hectare de terrain. Le papayer est cultivé essentiellement pour la production de papaine que nous reverrons dans un autre chapitre et dans une proportion moindre pour la papaye. ⁽⁵⁾

3. Génétique

D'un point de vue génétique, il a été établi que :

- lorsque les fleurs femelles sont fécondées par des fleurs mâles, leur descendance est constituée de cinquante pour cent de pieds mâles et de cinquante pour cent de pieds femelles ;
- lorsque les fleurs hermaphrodites sont autofécondées, leur descendance est constituée de soixante six pour cent de pieds bisexués et de trente trois pour cent de pieds femelles ;
- lorsque les fleurs femelles sont fécondées par du pollen de fleurs bisexuées, leur descendance est de cinquante pour cent de pieds hermaphrodites et de cinquante pour cent de pieds femelles. ⁽⁴⁹⁾

Figure 2 : Récapitulatif de la descendance du Papayer.

Parents Descendance	♂ x ♀	♂♀ x ♂♀	♂♀ x ♀
Mâles ♂	50 %	0 %	0 %
Femelles ♀	50 %	33 %	50 %
Hermaphrodites ♀♂	0 %	66 %	50 %

B. Production de papayes

La production mondiale de fruits tropicaux a été estimée à 67,7 millions de tonnes en 2004, supérieure d'environ 2,5 pour cent à celle de 2003.

La papaye est le troisième fruit tropical le plus cultivé au monde après la mangue et l'ananas et avant l'avocat. Sa production était estimée en 2004 à 8,5 millions de tonnes, soit 12,6 pour cent du total de la production des fruits tropicaux.

En 2004, 46 pour cent de la production mondiale de papayes provenaient d'Extrême Orient, suivi par l'Amérique latine et les Caraïbes qui ont fourni cette année là 37 pour cent de la production mondiale de papayes.

Figure 3 : Tableau de la production de papayes en milliers de tonnes. ⁽⁵⁶⁾

	1999-2001	2002	2003	2004
Monde	7029	8232	8401	8505
Inde	1670	2590	2600	2600
Brésil	1444	1598	1600	1600
Mexique	705	689	720	791

Les fruits tropicaux jouent un rôle important pour la sécurité alimentaire des pays en développement à la fois comme facteur nutritionnel et comme facteur de revenu d'exportation. 98 pour cent des pays producteurs de fruits tropicaux sont des pays en développement, tandis que les pays développés représentent environ 80 pour cent des pays importateurs de ces fruits. Les fruits tropicaux représentent environ 75 pour cent des exportations de produits frais tropicaux.

Les exportations de fruits tropicaux frais se sont élevées à environ 2,3 milliards de dollars en 2003, et celles de fruits transformés à 1,6 milliards de dollars.

En 2004, les exportations de papayes ont connu une forte progression (de 47 pour cent en volume). Elles se sont élevées à 235 078 tonnes. Le premier pays exportateur avec 75 000 tonnes a été le Mexique, suivi par la Malaisie (70 000 tonnes) et le Brésil (40 000 tonnes). L'Amérique latine, les Caraïbes et l'Extrême Orient occupaient toujours leur position prééminente, avec des parts de marché respectives de 62 pour cent et 35 pour cent.

Figure 4 : Exportation de papayes en milliers de tonnes. ⁽⁵⁶⁾

	1999-2001	2002	2003	2004
Monde	112	137	160	235
Mexique	61	69	75	75
Malaisie	47	61	72	70
Brésil	20	29	39	40

Le principal pays importateur de papayes est les Etats-Unis avec 50 pour cent des exportations mondiales, suivie par l'Union Européenne et le Japon. Le total des importations est en augmentation constante ces dernières années. ⁽⁵⁶⁾

Figure 5 : Importation de papayes en milliers de tonnes. ⁽⁵⁶⁾

	1999-2001	2002	2003	2004
Monde	161	191	220	250
Etats-Unis	74	89	102	126
Union Européenne	16	27	39	41
Japon	19	25	29	30

Les perspectives pour les années à venir sont à l'augmentation des quantités de production de papayes et à l'augmentation des exportations notamment vers les pays européens.

C. Utilisations de la papaye

La papaye est consommée crue ou cuite comme fruit dans beaucoup de pays, mais elle est aussi utilisée pour extraire une enzyme, la papaïne qui aura différentes utilisations.

Du fait de ses propriétés, la papaïne est aujourd'hui utilisée dans l'industrie textile pour obtenir une meilleure qualité de la laine ainsi que dans les tanneries pour le chipage de la peau et des cuirs. Cependant, c'est dans l'industrie alimentaire qu'elle fut le plus largement utilisée.

Comme nous l'avons vu précédemment, les feuilles de Papayer étaient utilisées dans les pays tropicaux pour envelopper les morceaux de viandes afin de les attendrir. Cette propriété était utilisée aux Etats-Unis pour rendre plus tendre la viande de bœuf, du fait de l'action de la papaïne sur les protéines musculaires.

Dans l'industrie de la bière, on retrouve la papaïne, elle joue cette fois le rôle d'un stabilisateur. Lors du processus de fabrication de la bière, elle garantit une parfaite limpidité en évitant la formation de troubles résultant de la précipitation de complexes protéines-tanins ou protéines-polyphénols. La papaïne hydrolyse les protéines ce qui évite la formation de ces précipités. De plus, il existe un intérêt particulier à utiliser la papaïne plutôt qu'une autre enzyme protéolytique comme la bromélaïne ou la trypsine, qui est l'absence de production de peptides rendant la bière amère. Par contre, l'utilisation de la papaïne allonge le temps de fabrication de quatre à cinq jours.

La papaïne est utilisée pour fabriquer des concentrés de protéines de poissons à partir de déchets de poisson ou de poissons de mauvaise qualité. Ils sont destinés en France à l'alimentation des bœufs et des porcs.

Pour la fabrication des biscuits, il est parfois ajouté de la papaïne à la pâte afin de la ramollir facilitant ainsi son pétrissage du fait de la dégradation du gluten par cet enzyme.

Il existe d'autres utilisations de la papaïne comme la fabrication des chewing-gums, des dentifrices, des jus de fruits et du Coca-Cola.

L'utilisation de la papaye dans l'industrie alimentaire est, comme nous venons de le développer, très répandue mais il ne faut pas négliger le risque d'allergie du à l'utilisation de ce fruit.
(50)

La papaye est aussi très utilisée dans l'industrie de la cosmétologie et de la parapharmacie pour sa senteur et son pouvoir anti-oxydant.

Elle est utilisée pour fabriquer des boissons, des confitures, des glaces, des assaisonnements, des fruits secs et des sirops.⁽³⁸⁾

Chapitre 2 :

La place du Papayer dans la médecine traditionnelle

*« Il ne faut pas rougir
d'emprunter au peuple
ce qui peut être utile
à l'art de guérir. »*

Hippocrate

1^{ère} partie : Qu'est-ce que la médecine traditionnelle ?

Dans certains pays d'Asie et d'Afrique, on estime que quatre vingt pour cent de la population dépendent de la médecine traditionnelle pour les soins de santé primaires. Dans de nombreux pays en voie de développement, soixante dix à quatre vingt pour cent de la population a eu recours à une forme ou à une autre de médecine alternative. On estime que la forme la plus lucrative de médecine traditionnelle est constituée des plantes médicinales destinées à traiter de nombreuses maladies infectieuses ou chroniques. Récemment, de nouveaux médicaments efficaces contre le paludisme ont été développés à partir de l'artémisine extraite de *Artemisia annua L.*, une plante utilisée depuis plus de deux mille ans en Chine.⁽⁵⁵⁾

Ces chiffres montrent l'intérêt que portent les patients aux médecines traditionnelles et plus particulièrement aux plantes médicinales. Nous nous intéresserons dans une première partie à la médecine traditionnelle en général, puis nous étudierons les usages ancestraux du papayer dans une seconde partie.

A. Présentation de la médecine traditionnelle

Depuis Hippocrate et son ouvrage la matière médicale qui regroupait quatre cents remèdes à base de plantes, l'attention portée aux plantes médicinales n'a pas diminué. De plus, partout au travers du globe, l'intérêt pour la médecine traditionnelle s'accroît. Nous étudierons tout d'abord quelques définitions, ensuite les techniques utilisées par la médecine traditionnelle, pour finir sur la normalisation des médicaments à base de plantes.

1. Définitions et terminologie

a. Médecine traditionnelle

Il est difficile de définir la médecine traditionnelle puisqu'il s'agit d'un concept souvent abstrait reposant sur une approche plutôt holistique de la vie où l'état de bonne santé prime sur la guérison, son fondement reposant sur l'équilibre entre le corps, l'esprit et son environnement. Elle est influencée par la culture des pays où elle est pratiquée et repose souvent sur des connaissances anciennes pas toujours démontrées. De plus, elle est aujourd'hui souvent assimilée aux médecines alternatives.⁽⁵¹⁾

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la médecine traditionnelle comme « la somme des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. »

Il existe dans certains pays une assimilation des appellations : médecine traditionnelle est alors synonyme de médecine alternative ou encore médecine douce. Elles font référence à un vaste ensemble de pratiques de soins de santé qui n'appartiennent pas à la tradition du pays et ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant.⁽⁵⁵⁾

b. Guérisseur traditionnel ou praticien médical traditionnel

Un guérisseur traditionnel ou tradipraticien est une personne compétente pour prodiguer des soins de santé par l'utilisation des substances végétales, animales et minérales et aussi parfois par d'autres méthodes basées sur le contexte social, culturel et religieux. Il est reconnu compétent pour effectuer ces actions de médecine traditionnelle par sa communauté. Ses gestes sont basés sur des fondations culturelles et religieuses, mais aussi sur la connaissance, les attitudes et les croyances de la communauté à laquelle il appartient, quant aux notions de bien-être physique, mental et social et aux causes de maladies et d'invalidités.

Plusieurs termes désignent ces praticiens médicaux traditionnels, ainsi par exemple en Inde on les appelle « guérisseurs indigènes », en Chine « médecins aux pieds nus », à Cuba « curanderos ».⁽¹¹⁾

c. Herboriste

Le terme d'herboriste désigne de manière générale une personne autorisée à vendre des plantes médicinales selon les symptômes des patients. Il possède donc une grande connaissance de l'efficacité, de la toxicité, du dosage et de la préparation des plantes médicinales. Aujourd'hui, en France cette profession a quasiment disparu, ce terme désigne donc dans divers pays au travers le monde, plutôt des guérisseurs traditionnels spécialisés qui soignent leurs patients au moyen des plantes médicinales.⁽¹¹⁾

d. Médicament

D'après l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.⁽¹⁷⁾

e. Médicament traditionnel

Un médicament traditionnel est un médicament issu du milieu naturel, à savoir de plantes, d'animaux ou de minéraux. Comme tous médicaments, ils sont dotés d'un but thérapeutique ou préventif, reposant sur des preuves historiques ou ethnologiques, étayées par des ouvrages de référence traitant des médecines autres que celles reposant sur des normes scientifiques conventionnelles.⁽⁵⁴⁾

f. Médicament traditionnel amélioré

Un médicament traditionnel amélioré est un médicament à base de plantes, tiré des pharmacopées traditionnelles, dont la composition chimique a été testée et dont la toxicité a fait l'objet de tests sur les animaux. Son efficacité thérapeutique a été démontrée par des études scientifiques appropriées et sa production est contrôlée.⁽⁵⁴⁾

Il est conservé dans des boîtes, des flacons ou des sachets minutieusement identifiés, cette étiquette reprend la composition, la posologie et le mode de prise du médicament.⁽⁵¹⁾

g. Médicament à base de plantes

Le Code de la Santé Publique définit le médicament à base de plantes comme tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

Une substance végétale est l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, desséchés ou frais, ainsi que certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques ; les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots : genre, espèce, variété et auteur.

Une préparation à base de plantes est obtenue par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités. ⁽¹⁷⁾

h. Drogue végétale

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou AFSaPS définit une drogue végétale comme « issue d'une plante fraîche ou desséchée, elle est utilisée à des fins thérapeutiques. La drogue est parfois une plante entière, le plus souvent une partie de plante (racine, écorce, sommité fleurie, feuille, fleur, fruit, graine etc.) entière ou fragmentée. Elle peut aussi être un suc retiré par incision du végétal vivant, » il s'agit par exemple du cas du latex. ⁽¹⁴⁾

2. Quelques chiffres

Aujourd'hui, vingt cinq pour cent de nos médicaments sont préparés à partir de plantes médicinales reconnues pour leur usage traditionnel. Voici quelques chiffres qui montrent les enjeux actuels de la médecine traditionnelle :

- quatre vingt pour cent de la population rurale d'Afrique utilise la médecine traditionnelle en soins de santé primaire. Par exemple, en Ouganda on dénombre un tradipraticien pour deux mille à quatre mille habitants pour un médecin conventionnel pour vingt mille habitants.

- la médecine traditionnelle représente quarante pour cent des soins de santé en Chine. Soixante à soixante dix pour cent des allopathes japonais prescrivent à leurs patients des médicaments traditionnels.

- soixante dix pour cent de la population chilienne et quarante pour cent de la population colombienne ont ou ont eu recours à la médecine traditionnelle.

- quarante-et-un pour cent de la population australienne, quarante neuf pour cent de la population française, et soixante-et-onze pour cent de la population canadienne ont eu recours à la médecine complémentaire.

- soixante-dix-huit pour cent des Américains séropositifs ont eu recours à la médecine complémentaire.

- quatre vingt dix pour cent des Allemands prennent un remède naturel à un moment de leur vie.

Le marché mondial des médicaments traditionnels à base de plantes est estimé à soixante milliards de dollars par an. ⁽⁵¹⁾

3. Différentes préparations à base de plantes utilisées en médecine traditionnelle

a. Décoctions

Il s'agit d'une méthode d'extraction utilisant un solvant maintenu à sa température d'ébullition. Elle est utilisée pour des drogues très compactes qui cèdent difficilement leurs principes actifs. ⁽¹⁴⁾

On peut préparer une décoction de la façon suivante : placer la matière végétale dans de l'eau froide, puis porter à ébullition, maintenir cette ébullition à feu doux pendant environ quinze minutes ou plus (jusqu'à une heure), puis laisser reposer quinze minutes. L'extrait aqueux sera alors décanté ou filtré. ⁽¹¹⁾

Du fait d'une action prolongée de la chaleur, ceci implique des principes actifs résistants à la chaleur, une extraction des substances inutiles et la perte des produits volatils.

Le produit obtenu est appelé décocté. ⁽¹⁴⁾

b. Infusions

Cette méthode d'extraction utilise un solvant bouillant, en général l'eau, versé sur la substance, le tout est ensuite laissé à refroidir pendant un temps variable de dix à vingt minutes.

Il s'agit d'un procédé simple et rapide qui permet une bonne extraction des principes actifs qui ne seront pas altérés par la chaleur, car la température qui atteint cent degrés Celsius au début baisse rapidement.

On obtient un infusé, c'est un procédé semblable à la préparation d'un thé. ⁽¹⁴⁾

c. Tisanes

Les tisanes sont des préparations aqueuses de plantes médicinales entières ou de parties de celles-ci, divisées afin de permettre la pénétration de l'eau. Elles sont administrées à des fins thérapeutiques ou peuvent servir de boisson aux malades ou encore de véhicule pour l'administration de divers médicaments. ⁽¹⁴⁾

d. Macérations

Lors d'une macération, il faut mettre en contact la drogue pulvérisée et le solvant pendant un temps déterminé et à température ambiante. Ce procédé est particulièrement intéressant pour les principes actifs très solubles à froid, thermolabiles ou lorsque certaines substances inintéressantes, par exemple inactives ou amères, sont entraînées par une extraction à chaud. Il s'agit d'un procédé lent qui peut être amélioré par un système d'agitation.

On obtient un macéré. ⁽¹⁴⁾

On peut préparer une macération en plaçant la matière végétale en contact avec le liquide d'extraction dans un récipient fermé, en le laissant reposer pendant plusieurs jours (en général

sept), et en l'agitant de temps en temps. Il faut alors filtrer le résidu et presser le marc. La préparation obtenue est alors clarifiée par précipitation ou filtration.⁽¹¹⁾

e. Concoctions

Il s'agit d'une préparation qui renferme en général de nombreux ingrédients. Il peut par exemple s'agir d'une soupe ou d'une boisson. Les concoctions sont très répandues en médecine traditionnelle.⁽¹¹⁾

f. Gargarismes

Les gargarismes sont des préparations liquides destinées au lavage de la gorge.⁽¹⁴⁾

g. Pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique, émollissante ou protectrice. Elles se composent d'un excipient monophasique dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.⁽¹⁴⁾

h. Fumigations

Les fumigations sont constituées de gaz ou de vapeurs répandus dans l'atmosphère ou dirigés vers une partie malade du corps. Elles ont différents buts : saturer l'atmosphère de vapeur, masquer une odeur désagréable, agir spécifiquement sur un organe, désinfecter un local ou détruire des animaux nuisibles. Lorsqu'elles sont destinées à être inhalées, elles sont appelées inhalations.⁽¹⁴⁾

i. Préparations pour inhalation

Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées sous forme de vapeur ou d'aérosol dans les poumons, pour y exercer une action locale ou systémique. Elles peuvent renfermer un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans un récipient approprié.⁽¹⁴⁾

j. Cataplasmes

Les cataplasmes sont composés d'un excipient hydrophile qui retient la chaleur dans lequel des substances actives solides ou liquides sont introduites. Ils sont généralement étalés en couche épaisse sur un pansement approprié et chauffés avant application sur la peau.⁽¹⁴⁾

4. Méthodes et techniques

Tout comme la médecine occidentale, le but de la médecine traditionnelle est de prévenir ou guérir les maladies. Cependant elles diffèrent par leur approche des causes de maladie et des méthodes de traitement employées.

A la différence de la médecine orthodoxe pour laquelle la maladie est causée par des agents physiopathologiques comme les microorganismes, les substances nocives issues de la nourriture et de l'environnement etc., la médecine traditionnelle considère l'Homme comme une entité

somatique et extra-matérielle intégrale, ainsi il n'est pas rare de retrouver dans les pays en voie de développement des habitants pensant que leur maladie est due au mécontentement de dieux ancestraux, de mauvais esprits, de sorcellerie ou encore due à la pénétration d'un objet dans le corps. Ainsi le côté psychologique de la maladie revêt une importance toute particulière. De plus, la médecine traditionnelle fait souvent partie intégrante de la culture des personnes qui l'utilisent, elle est donc étroitement liée à leur croyance.

Nous étudierons dans cette partie les méthodes de soin de la médecine traditionnelle depuis leur vision étiologique des maladies, des symptômes et du diagnostic jusqu'à leur traitement et si nécessaire à la chirurgie. ⁽¹¹⁾

a. Etiologie

Comme nous l'avons décrit précédemment, la médecine traditionnelle considère que les maladies sont causées par des forces surnaturelles auxquelles la médecine occidentale ne croit pas.

Pour un tradipraticien les causes de maladies sont classées en cinq catégories, ainsi l'être humain peut être affecté de cinq façons différentes :

- les maux physiques : il s'agit de maladies dues à la pénétration dans l'organisme d'éléments nocifs via l'alimentation, la peau... Ces maux sont reconnus par la médecine orthodoxe.
- les causes psychologiques : elles désignent les maladies provoquées par un désaccord entre l'Homme et les lois de la nature. On retrouve par exemple dans cette catégorie l'hypochondrie qui caractérise des personnes qui se croient malades alors que tout va bien dans leur organisme.
- les influences astrales : les radiations cosmiques, émises par exemple par le soleil, la lune ou les planètes, auraient une influence bonne ou mauvaise sur les êtres humains.
- les causes spirituelles : elles regroupent les maladies provoquées par des pensées ou des envies mauvaises. On retrouve dans cette catégorie la sorcellerie.
- les causes ésotériques : il s'agit de maladies trouvant leur origine dans l'âme ou dans les actes des individus dans leurs vies antérieures.

En Inde, jusqu'au dix huitième siècle avec la découverte des bactéries et l'avènement de la médecine moderne, les maladies transmissibles étaient attribuées à des causes surnaturelles et regardées comme le mauvais esprit ou la magie noire. Beaucoup de communautés indiennes restent attachées à de telles croyances. Il n'est pas rare de voire des praticiens traditionnels procéder à des exorcisations pour soigner des maladies organiques ou psychiques. Ainsi, en Inde, on classe les maladies en trois catégories : guérissables par la médecine traditionnelle, guérissables par la médecine orthodoxe et celles qui n'appartiennent à aucune des deux catégories précédentes.

Cependant, il serait faux d'attribuer à un groupe de pays, à un pays peu industrialisé ou de faible niveau d'éducation des vertus magiques, irrationnelles et superstitieuses de leur médecine, car ce qui fait la force de la médecine traditionnelle est la composante psychologique. Ainsi, même lors de cures strictement somatiques, le tradipraticien s'appuie sur une manipulation psychologique du patient avant de lui prescrire un traitement. ⁽¹¹⁾

b. Les symptômes

En médecine traditionnelle, il relève au tradipraticien de deviner la cause de la maladie du patient qui vient le consulter, et ce par divers moyens de divination, c'est seulement une fois ceux-ci réalisés que le patient décrit ses symptômes.

Tandis qu'en médecine orthodoxe, le médecin peut utiliser son stéthoscope pour examiner son patient, le tradipraticien devra se référer à son expérience et à ses observations du patient pour détecter une anomalie de posture ou dans la respiration. La médecine orthodoxe possède un avantage sérieux du fait de l'utilisation de moyens de diagnostic sophistiqués. ⁽¹¹⁾

c. Le diagnostic

En médecine traditionnelle le diagnostic repose sur différents aspects :

- l'anamnèse qui consiste à rappeler l'existence antérieure du patient ;
- l'observation du patient qui repose sur l'observation de l'attitude et de la gestuelle du patient ;
- l'examen visuel : le tradipraticien peut être amené à examiner les yeux, la peau, l'urine ou les selles de son patient ;
- l'examen clinique repose sur l'apparence, l'inspection des parties mobiles, sur la palpation, sur la mesure du pouls ;
- l'examen biologique : les connaissances scientifiques du tradipraticien étant limitées il utilisera ses propres sens pour la réalisation des examens biologiques. Il pourra ainsi goûter l'urine pour détecter la présence de sucre caractéristique du sujet diabétique, il sentira les plaies pour déceler une éventuelle putréfaction nécessitant des agents antimicrobiens puissants, il observera la couleur des vomissements qui peuvent révéler la consommation d'un poison.

Une fois son diagnostic posé, le praticien traditionnel recherchera un traitement approprié pour soigner son patient. ⁽¹¹⁾

d. Le traitement

Le traitement médical peut être constitué de végétaux sous forme de feuilles, d'écorces, de graines ou de latex, mais aussi de parties d'animaux ou d'animaux entiers tels des tortues ou des escargots, ou encore des substances minérales (alun, argile ferrugineuse, kaolin par exemple).

Le médicament prescrit est souvent composé de plusieurs éléments aux rôles différents, certains agiront comme conservateurs, d'autres comme aromatiques ou encore comme colorants. Il peut se présenter sous plusieurs formes : liquides comme les décoctions ou les gargarismes, solides comme les poudres ou les pommades, semi-solides comme les baumes, les latex ou les résines, gazeuses comme les fumigations ou les inhalations de vapeur.

Un jeûne peut être prescrit par un tradipraticien, sa durée est variable de un à trois jours. Il peut concerner uniquement les aliments solides et dans ce cas les boissons sont autorisées.

En médecine traditionnelle, on peut avoir recours à l'hydrothérapie. Un bain froid peut être prescrit comme agent tonifiant à un patient affaibli. Des bains chauds dans lesquels peuvent être

ajoutées des plantes médicinales peuvent être prescrits en cas de fièvre puisque du fait d'une hypersudation, la température du corps sera abaissée (alors que dans la médecine orthodoxe, on préconise plutôt un bain à température tiède voire frais pour faire diminuer la température corporelle), mais aussi dans les cas de rhumatismes, de douleurs corporelles diffuses, de maux de tête et de faiblesse générale.

Les brûlures sont traitées par l'application de préparations végétales au pouvoir apaisant. On retrouve ici une utilisation traditionnelle de la papaye que nous reverrons par la suite.

La thérapie par la chaleur peut aussi être utilisée, elle consiste à placer le patient malade près d'une source de chaleur (feu de bois, charbon...) à laquelle on aura ajouté des plantes aromatiques. Cette méthode de traitement dont le but est d'améliorer la circulation, induit une hypersudation et participe à l'élimination des cellules mortes.

La saignée est réalisée par des incisions profondes au niveau de la partie du corps affectée, il peut s'agir du pied par exemple en cas de goutte ou du genou en cas de rhumatismes. Le sang, considéré comme « impur » ou « mauvais », est alors aspiré à l'aide d'une corne ouverte aux deux extrémités ou à l'aide d'une tasse.

La réduction de fracture est un domaine spécialisé de la médecine traditionnelle. C'est à l'aide de ses mains et de ses doigts que le « réducteur de fracture » va sentir et évaluer le type de fracture ainsi que l'étendue des dégâts.

Par exemple, dans le cas d'une fracture de la jambe, le patient est allongé ou assis de manière à ce que la jambe fracturée soit à plat. Des cataplasmes de plantes sont alors placés sur la fracture, puis des planches de bois ou des bâtons sont attachés autour de la jambe à l'aide d'une ficelle ou d'une tige. Le patient doit garder sa jambe immobile la durée du traitement. Le lendemain, les zones enflées seront traitées de manière spécifique. L'attelle sera replacée autour de la fracture après renouvellement des cataplasmes et ce traitement sera renouvelé jusqu'à guérison de la fracture.

La manipulation de la colonne vertébrale s'effectue à l'aide d'un bâton en bois qui roule de haut en bas de la colonne vertébrale. Il s'agit du traitement de choix des hernies discales ou des déplacements vertébraux.

Le massage peut être utilisé en association avec d'autres traitements pour soigner les muscles froissés, pour améliorer la circulation générale et le fonctionnement des nerfs. Il est pratiqué le plus souvent avec le bout des doigts ou la paume des mains, parfois aussi avec les pieds, comme c'est le cas du traitement « thirumal » de l'Ayurvèda. Les muscles endoloris sont d'abord traités avec une lotion huileuse et aromatique, puis ils sont massés par une pression douce mais ferme.

On retrouve aussi en médecine traditionnelle des soins gynécologiques ou obstétricaux. Ils sont pratiqués par des praticiens traditionnels spécialisés appelés « aides traditionnelles à l'accouchement » ou sage femme traditionnelle. Leur tâche est semblable à celle des sages femmes professionnelles. Elles utilisent des plantes pour faciliter les accouchements et les naissances difficiles sont dirigées par des incantations.

Divers maladies gynécologiques sont aussi traitées par ces spécialistes. Des traitements prénataux à base de plantes sont donnés, ils apportent les nutriments importants pour cette étape de la grossesse à savoir le fer et l'acide folique. ⁽¹¹⁾

e. La chirurgie

En médecine traditionnelle, les instruments chirurgicaux ne sont pas aussi sophistiqués que ceux rencontrés dans les blocs opératoires européens. La trousse du chirurgien est composé de ciseaux, de couteaux de tailles et de formes variables, bien aiguisés, de têtes de flèches, d'aiguilles et de feuilles de palmiers aussi tranchantes qu'une lame de rasoir. Ils appliquent sur les blessures des médicaments à base de plantes et une thérapie par la chaleur dans le but de favoriser leur guérison. Les anesthésies locales ou générales sont rarement pratiquées. ⁽¹¹⁾

5. Normalisation des médicaments à base de plantes

Le principal reproche fait à la médecine traditionnelle est qu'il n'existe pas d'homogénéisation des quantités prescrites, et les dosages sont souvent aléatoires. En effet les tradipraticiens utilisent souvent des expressions ambiguës pour définir une posologie telles « un petit verre trois fois par jour ». De plus, ils n'adaptent pas forcément les posologies au patient, ainsi la même dose est souvent utilisée chez l'adulte et chez le nourrisson.

Le problème posé par la normalisation des préparations à base de plantes médicinales ne concerne pas uniquement la spécification de la quantité de décoction que le patient doit ingérer, toutes les étapes de préparation doivent être normalisées. Il s'agit de contrôler les étapes de cueillette, d'extraction, de mise en forme galénique etc., afin d'obtenir un produit d'efficacité correcte. Il faudrait même dans certains cas particuliers procéder à des tests biologiques pour être certain que la dose administrée au patient soit correcte. ⁽¹¹⁾

a. La nomenclature

Dans le langage courant, il n'est pas rare de retrouver une même plante sous plusieurs appellations différentes ou plusieurs plantes avec la même dénomination. Ceci peut amener à la récolte de la mauvaise plante. C'est pour cela qu'il est mis en place une dénomination internationale pour les plantes médicinales. Il reste cependant des spécimens encore non identifiés retrouvés dans les contrées les plus reculées utilisés par les tradipraticiens. ⁽¹¹⁾

b. La cueillette

Tout d'abord, il s'agit de déterminer si la plante médicinale est cultivée, sauvage ou si elle existe sous les deux formes. La culture est préférable dans plusieurs cas :

- quand il existe trop peu de spécimens à l'état sauvage ;
- quand les plantes sauvages sont inaccessibles, comme c'est le cas de la récolte de feuilles sur des arbres très hauts ;
- quand il est souhaitable d'augmenter la teneur en principes actifs par rapport à la plante sauvage ;
- quand une seule espèce ou variété d'une plante médicinale est cultivée pour fabriquer des médicaments du fait de sa forte teneur en principes actifs.

L'âge de la plante au moment de la récolte est aussi important puisque la teneur en principes actifs varie tout au long de la maturation. De plus, il faut cueillir la partie de la plante qui renferme la plus forte concentration en composés actifs, ce peut-être la racine, la tige, la feuille, la fleur, l'écorce ou la graine. Pour un rendement optimal de substances actives, il semblerait que les feuilles doivent être récoltées au moment où les fleurs commencent à s'ouvrir, que les fleurs doivent être ramassées juste avant qu'elles soient complètement ouvertes, que les organes souterrains (racines, rhizomes) doivent être cueillis lorsque les parties aériennes commencent à faner.

Après la récolte, un séchage rapide est préconisé si aucune action enzymatique n'est désirée, afin d'éviter les moisissures. ⁽¹¹⁾

c. Les contrôles avant la mise en forme galénique

Beaucoup de Pharmacopées contrôlent la qualité de l'extrait de plante à utiliser et spécifient les normes qualitatives auxquelles la plante ou son extrait doivent satisfaire pour pouvoir être utilisés. Il s'agit par exemple de la détermination de la limite minimum de composants actifs dans le matériel brut.

Ces ouvrages recommandent aussi de procéder à différents contrôles par des méthodes physiques d'analyse, des méthodes physicochimiques, des méthodes pharmacognostiques, des méthodes chimiques, des méthodes biologiques et à des tests de toxicité et de biodisponibilité. ⁽¹¹⁾

d. Récipients et emballage

Dans une officine de pharmacie moderne, tous les médicaments sont conditionnés dans un emballage adéquat garant d'une protection chimique et microbienne. Pour le choix d'un conditionnement en médecine traditionnelle, il faut tenir compte de plusieurs critères :

- le produit doit être contenu sans perte, ni déversement ;
- il doit être protégé contre l'environnement (humidité, chaleur...) ;
- il ne doit pas interagir avec le matériau de conditionnement ;
- il doit avoir un coût acceptable.

Les tradipraticiens conditionnent souvent leurs médicaments dans des bouteilles en verre, mais plus traditionnellement, ils peuvent utiliser des petitesalebasses, des pots en terre cuite, des carapaces de tortues, des sabots de chevaux, des cornes d'animaux, des pots en laiton, des tuyaux en étain, des tiges de bambou, du papier.

Ces récipients sont refermés par pliage, par des couvercles à pression ou à vis, par fusion.

Les guérisseurs traditionnels fabriquent leur préparation pour chaque patient, individuellement, et les récipients sont remplis à la main. ⁽¹¹⁾

6. Les défis posés par la médecine traditionnelle

L'utilisation de la médecine traditionnelle remonte à plusieurs millénaires dans certaines communautés, mais l'adoption de ses techniques par de nouvelles populations crée un certain nombre de problèmes.

Les pratiques de la médecine traditionnelle ont été adoptées dans plusieurs cultures et dans certaines régions sans que ne progressent en parallèle les normes et les méthodes d'évaluation internationale.

Il existe peu de données scientifiques extraites de tests d'innocuité et d'efficacité effectués sur les produits de médecine traditionnelle. S'il semble bien que l'acupuncture, ou que certaines plantes médicinales et certaines thérapies manuelles comme les massages soient efficaces contre certaines affections, les produits et pratiques doivent faire l'objet d'études plus approfondies. Les exigences sont différentes d'un pays à l'autre et les méthodes de recherche et d'évaluation sont complexes, il est par exemple parfois difficile d'évaluer la qualité de produits finis à base de plantes. En effet, leur innocuité, leur efficacité et leur qualité dépendent de la qualité des matières premières dont ils sont tirés et de la manière dont les éléments sont manipulés pendant le processus de production.

Comme nous l'avons déjà dit, les produits utilisés en médecine traditionnelle sont prélevés à partir de plantes sauvages ou cultivées. Le marché des produits à base de plantes du fait de son expansion pourrait conduire à une surexploitation des plantes et aboutir à un déséquilibre de la biodiversité. Des espèces végétales pourraient être amenées à disparaître et certaines ressources naturelles pourraient être détruites par des pratiques de culture et de collecte mal gérées. Il faut donc, pour que la médecine traditionnelle soit viable, s'efforcer de préserver tant les populations végétales que les connaissances relatives à leur utilisation à des fins médicales.

Beaucoup de personnes croient que du fait de leur origine naturelle, les médicaments traditionnels ou les médicaments à base de plantes sont dénués d'effets toxiques. Cependant ces médicaments du fait d'un défaut de qualité, d'un mésusage, ou de l'utilisation concomitante avec d'autres traitements peuvent être à l'origine d'effets indésirables. Il est important que les patients soient conscients de la nécessité d'en faire bon usage. ⁽⁵⁵⁾

7. La réponse de l'OMS aux défis posés par la médecine traditionnelle

L'Organisation Mondiale de la Santé ou OMS ainsi que l'ensemble des Etats membres coopèrent en vue de promouvoir l'utilisation de la médecine traditionnelle pour les soins de santé dans le but de :

- soutenir la médecine traditionnelle et de l'intégrer dans les systèmes nationaux de santé, établir en même temps une politique nationale et une réglementation applicables aux produits, aux pratiques et aux prestataires afin d'en assurer l'innocuité et la qualité ;
- assurer l'utilisation de produits et pratiques sans danger, efficaces et de qualité, sur la base des données disponibles ;
- reconnaître la médecine traditionnelle en tant que partie intégrante des soins de santé primaires, pour améliorer l'accès aux soins et préserver les connaissances et les ressources. ⁽⁵⁵⁾

B. Réglementation des médicaments à base de plantes

De nos jours, la médecine moderne est largement développée, cependant de nombreux pays en voie de développement utilisent majoritairement pour leurs soins de santé courants des médicaments à base de plantes et des plantes médicinales, et préfèrent consulter des tradipraticiens. Cette dernière décennie, les thérapies naturelles et les médicaments à base de plantes ont connu un réel engouement de la part des pays industrialisés.

Les formes nombreuses et variées des produits de la médecine traditionnelle ont évolué dans des contextes ethnologiques, culturels, climatiques, géographiques et même philosophiques largement différents. Le problème est d'évaluer ces produits et de garantir leur innocuité et leur efficacité par l'homologation et la réglementation.⁽⁵⁵⁾

1. La situation dans le monde

Les médicaments à base de plantes sont utilisés depuis les premiers jours de l'espèce humaine et ils constituent encore aujourd'hui un élément essentiel des soins de santé à travers le monde. Ils représentent une large part dans le commerce international. La reconnaissance de leur valeur clinique, pharmaceutique et économique continue de croître, cependant elle reste variable d'un pays à l'autre.

Les plantes médicinales peuvent être utilisées soit directement comme agents thérapeutiques, soit comme matière première pour la synthèse de médicaments ou encore comme modèles pour fabriquer des composés pharmacologiquement actifs. Il est essentiel afin d'assurer la conservation et la disponibilité de ces plantes pour l'avenir, de réglementer leur utilisation et leur exportation, et de mettre en place une coopération et une coordination au niveau international.

Le système législatif de contrôle des plantes médicinales n'a pas évolué autour d'un modèle structuré. Les définitions de plantes médicinales ou de simples ou des produits qui en sont tirés sont très différentes d'un pays à l'autre. Les pays ont adopté différentes procédures d'octroi de licences, de la préparation, de la fabrication et de la commercialisation en vue d'assurer l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments à base de plantes.

Les médicaments à base de plantes sont utilisés depuis plusieurs siècles, et pourtant seul un faible nombre d'espèces de plantes ont été étudiées pour leurs applications médicales et les données concernant l'innocuité et l'efficacité des plantes sont disponibles en un nombre encore plus restreint.

D'un pays à l'autre la réglementation sur les préparations de simples est extrêmement variable. Certains pays reconnaissent et acceptent les phytomédicaments alors que d'autres les considèrent comme des aliments et renient leur prétentions thérapeutiques. C'est cependant dans les pays en voie de développement que l'on retrouve le plus grand nombre de préparations à base de plantes d'usage souvent traditionnel, et ce sont eux qui possèdent le plus de connaissances anciennes à leur sujet. Le problème est qu'il n'existe quasiment aucun critère législatif pour intégrer cette phytothérapie traditionnelle à la législation pharmaceutique.

Différents facteurs sont utilisés dans les systèmes de réglementation pour classer les produits à base de plantes ainsi que les produits fondés sur la médecine traditionnelle. Il s'agit de la description dans une monographie de la Pharmacopée, de l'état de prescription, de la revendication d'un effet thérapeutique, des ingrédients ou des substances prévus ou réglementés et des périodes d'utilisation. Certains pays établissent une distinction entre les produits « officiellement approuvés »

et les produits « officiellement reconnus », distinction qui permet aux produits « officiellement reconnus » d'être commercialisés sans évaluation scientifique par l'organe de réglementation.

Les différentes approches législatives des médicaments à base de plantes entrent dans l'une ou l'autre des catégories suivantes :

- les mêmes conditions réglementaires pour tous les produits ;
- les mêmes conditions réglementaires pour tous les produits, certains types de preuves n'étant pas exigés pour les médicaments à base de plantes ou traditionnels ;
- l'exemption de toutes les conditions réglementaires pour les médicaments à base de plantes ou traditionnels ;
- l'exemption de toutes les conditions réglementaires relatives à l'enregistrement ou à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes ou traditionnels ;
- l'exigence de toutes les conditions réglementaires pour les médicaments à base de plantes ou traditionnels ;
- l'exigence des conditions réglementaires relatives à l'enregistrement ou à l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à base de plantes ou traditionnels.

Pour les pays où les médicaments à base de plantes et les produits apparentés ne sont ni enregistrés, ni contrôlés par les organes de réglementation, il faut un régime spécial d'octroi de licence permettant aux autorités sanitaires de contrôler les constituants, d'exiger la preuve de la qualité avant la commercialisation, de garantir l'utilisation correcte et sûre, et d'obliger les détenteurs de licence à signaler les réactions indésirables soupçonnées dans le cadre d'un système de surveillance après la mise sur le marché.

En 1989, l'Assemblée mondiale de la Santé a demandé à ses Etats membres :

- de procéder à une évaluation complète de leurs systèmes traditionnels de médecine ;
- de dresser un inventaire systématique et de faire une évaluation préclinique et clinique des plantes médicinales utilisées par les tradipraticiens et par la population ;
- de prendre des mesures pour réglementer et contrôler les produits à base de plantes médicinales ainsi que pour élaborer et faire respecter des normes appropriées ;
- de recenser les plantes médicinales, ou les remèdes qui en sont tirés, dont le rapport efficacité / effets secondaires est satisfaisant et qui devraient être inclus dans le Formulaire national ou la Pharmacopée nationale.

En 1991, l'OMS a publié un texte renfermant les critères de base à l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité ainsi que les prescriptions importantes pour l'étiquetage et la notice destinée à informer les consommateurs. Les exigences d'évaluation pharmaceutique concernent des questions telles que l'identification, les formes galéniques, l'analyse et la stabilité. L'évaluation de l'innocuité doit porter au moins sur l'expérience documentée des études d'innocuité et de toxicologie, le cas échéant. L'évaluation de l'efficacité et de l'utilisation envisagée comprend l'évaluation de l'utilisation traditionnelle à travers l'analyse de la littérature et des preuves venant appuyer les prétentions de l'indication. Des chapitres spéciaux sur les associations de produits et sur les renseignements à fournir aux consommateurs sur le produit sont inclus. Les directives de l'OMS visent à faciliter le travail des autorités de réglementation, des organes scientifiques et de l'industrie dans l'élaboration, l'évaluation et l'enregistrement des médicaments à base de plantes, en se fondant sur des résultats scientifiques qui pourraient constituer la base d'une classification future des médicaments dérivés de plantes et permettraient aussi le transfert inter-culturel des

connaissances traditionnelles sur les remèdes à base de plantes entre les différentes régions du monde.

Les médicaments à base de plantes se différencient des médicaments chimiques par deux caractéristiques spéciales : l'utilisation de plantes brutes et l'usage prolongé. Une seule plante peut renfermer une multitude de constituants naturels et une association de plantes encore davantage. L'expérience montre qu'il existe de vrais avantages à l'utilisation au long terme des plantes médicinales entières et de leurs extraits, puisque leurs constituants agissent en synergie. Toutefois, il existe peu de recherches sur les plantes entières, car isoler chaque ingrédient actif serait extrêmement long et coûteux.

Le Programme de Médecine traditionnelle de l'OMS a rédigé un document technique intitulé « Monographies de l'OMS sur des plantes médicinales sélectionnées » pour les soins de santé primaires. Les renseignements contenus dans les monographies comprennent deux parties :

- la partie 1 est un résumé des caractéristiques botaniques, des principaux constituants chimiques actifs et du contrôle de qualité de chaque plante ;
- la partie 2 est un résumé des applications cliniques, de la pharmacologie, de la posologie, des contre-indications possibles, des précautions et des réactions indésirables potentielles.

(55)

2. La situation en Europe

a. Aspects généraux

L'Union Européenne a élaboré dans le Traité de Maastricht, un réseau législatif complet facilitant la libre circulation des marchandises, des capitaux, des services et des personnes dans l'espace européen. Les produits pharmaceutiques doivent recevoir une approbation avant leur commercialisation pour avoir accès à ce marché européen.

b. Tentatives en vue de satisfaire le besoin d'harmonisation

Pour traduire dans les faits la libre circulation des médicaments dans le marché commun de l'Union Européenne et mettre en place un système centralisé d'autorisation de vente (par exemple pour les nouvelles entités chimiques) avec possibilité d'application au niveau national seulement, un système de reconnaissance mutuelle des décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché a été élaboré. Une évaluation par une autorité nationale suffit pour l'homologation dans les autres Etats membres, ainsi le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP doit être pris en considération dans tous les autres pays.

Le résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de phytothérapie doit comporter essentiellement : les indications thérapeutiques, le dosage et les propriétés pharmacologiques, les propriétés pharmacodynamiques, les propriétés pharmacocinétiques, et les données précliniques d'innocuité. (55)

3. La situation en France

En France, les médicaments à base de plantes sont définis comme des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des plantes ou des extraits de plantes. Les médicaments à base de plantes sont avant tout des médicaments, ils sont donc inclus dans l'article L.5111-1 du Code de la

Santé Publique à savoir : «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » Ils offrent donc aux patients une garantie de qualité et de sécurité.

En 1987, le ministère de la santé a publié l'Avis aux fabricants qui tenait compte du fait que les directives de la Communauté Européenne qui définissent les critères pharmacotoxicologiques et cliniques exigés pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ne sont pas applicables à la plupart des remèdes à base de plantes, ainsi que du fait qu'il n'est souvent pas possible de démontrer leur efficacité sur la base de données bibliographiques. Cet avis fut plusieurs fois révisé et sa dernière version est datée de 1997.

Il a été établi une liste des médicaments à base de végétaux qui pourraient être homologués. Leur innocuité, avec un ratio avantage-risque optimum, a été prise en considération ainsi que les preuves historiques de leur utilisation traditionnelle répandue et de leur utilisation bien établie dans le domaine de l'automédication. Ces principes directeurs datent de 1990 et portent sur les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM des produits nouveaux et sur la validation des produits commercialisés.

L'avis aux fabricants comprend une liste de 174 plantes et parties de plantes ayant des indications thérapeutiques approuvées et une liste de 35 indications thérapeutiques acceptées pour des affections mineures (17 en administration orale, 9 en utilisation externe et 9 pour les deux modes d'administration), avec un faible niveau d'indication introduit par l'expression « traditionnellement utilisé dans ... ».

En outre, une liste d'associations fixes de plantes a été mise à disposition ainsi qu'une section spéciale sur les plantes laxatives.

L'avis est complété par une description détaillée du contenu du dossier, une liste de recommandations toxicologiques selon les préparations en question (avec des recommandations spéciales pour les laxatifs) et les règles d'étiquetage et d'emballage des médicaments à base de plantes.⁽⁵⁵⁾

Selon les indications thérapeutiques revendiquées, on distingue trois types de médicaments à base de plantes :

- ceux possédant l'indication thérapeutique « traditionnellement utilisé dans » ;
- ceux possédant l'indication thérapeutique « utilisé dans » ;
- ceux dont l'indication thérapeutique n'est précédée d'aucune mention particulière.

Les deux premières catégories relèvent de l'avis aux fabricants précédemment cité, la dernière catégorie en est exclue à l'exception des médicaments à base de plantes laxatives, il faudra alors procéder à une demande d'autorisation de mise sur le marché classique avec données toxicologiques et cliniques habituelles.⁽⁴⁵⁾

a. Mention « traditionnellement utilisé dans ... »

Cette catégorie de médicaments est soumise à la version allégée de l'autorisation de mise sur le marché. L'objectif de ce dossier est de garantir la conformité, la sécurité, l'innocuité et la qualité. Il se distingue de la procédure complète par l'exemption de tout ou partie des essais pharmaco-toxicocliniques.

L'évaluation toxicologique n'est pas obligatoire pour les drogues pour tisanes, les extraits aqueux, les extraits hydro-alcooliques préparés à partir d'alcool éthylique de titre faible (30 % v/v), et

ceux de titre supérieur quand ils sont d'usage traditionnel et inscrits à la Pharmacopée française ou européenne, il en est de même des drogues laxatives.

Dans les autres cas, une étude toxicologique allégée est nécessaire comprenant la toxicité aiguë par voie orale chez le rat, et la toxicité à quatre semaines chez le même animal, avec détermination des paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques sur au moins quinze organes. Les essais sont réalisés avec dix animaux mâles et femelles par lot. Pour la réalisation de l'essai, il faut un lot d'animaux témoins et au moins deux lots d'animaux traités dont l'un avec la dose maximale administrable.

Il n'est pas demandé d'apporter de preuves cliniques d'efficacité. ⁽³⁾

b. Mention « utilisé dans ... »

Cette mention est appliquée aux médicaments largement utilisés sans que l'utilisation traditionnelle ne puisse être retenue par manque de recul. Le dossier de demande de mise sur le marché devra donc contenir des informations supplémentaires sur les données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques pour confirmer l'efficacité du médicament. Les dossiers pharmaceutiques et toxicologiques sont les mêmes que ceux exigés dans le cas précédent. ⁽³⁾

c. Médicaments laxatifs à base de plantes

Ces médicaments sont soumis à un dossier de demande de mise sur le marché allégé. Ces drogues végétales sont classées en trois groupes selon le mécanisme d'action de leur effet laxatif :

- laxatives stimulantes ;
- laxatives de lest ;
- laxatives lubrifiantes.

Les médicaments à base d'associations de plantes ne peuvent renfermer plus de cinq drogues laxatives avec au maximum deux drogues à dérivés anthracéniques responsables de l'effet laxatif stimulant. Rappelons que l'usage de laxatifs stimulants est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de douze ans. ⁽³⁾

2^{ème} partie : Utilisations traditionnelles de la papaye

Depuis très longtemps dans les pays tropicaux, le suc et le fruit vert du Papayer sont utilisés pour attendrir la viande. Aux temps où les réfrigérateurs étaient inconnus, on conservait la viande en même temps qu'elle s'attendrissait dans les feuilles de Papayer. Cet usage est longtemps resté une tradition aux Antilles. ⁽¹⁸⁾

La papaye appartient à la liste des plantes largement utilisées dans le monde. Nous étudierons dans cette partie les différentes utilisations traditionnelles du Papayer en fonction du système sur lequel il agit.

A. Action sur l'appareil digestif

1. Dyspepsie, coliques, ulcères

Les papayes constituent un aliment diététique du fait de leur richesse en vitamines et en enzymes, notamment la papaïne que nous avons vue précédemment, qui est une enzyme protéolytique. Elle est utilisée dans les insuffisances gastriques et duodénales. Son emploi est très important dans la préparation des peptones à partir de la viande, ces peptones sont des constituants des protéolysats utilisés dans les insuffisances digestives. ⁽²⁰⁾

Les fruits verts étaient utilisés aux Antilles sous la forme de cataplasme contre les troubles gastro-intestinaux.

Le jus de fruit ou une infusion de feuilles est traditionnellement recommandé dans les affections hépatiques, les dyspepsies, les coliques et les ulcères de l'estomac.

Les fleurs de Papayer mâle sont utilisées en décoction comme lavement intestinal associé avec *Artemisia absinthum* L. qui appartient aux Astéracées, *Alternanthera tenella* de la famille des Amaranthacées et *Sambucus nigra* qui appartient aux Adoxacées. ^(21, 58)

2. Vermifuge

Dans toutes les Caraïbes, les graines et le latex du fruit sont utilisés pour leurs propriétés vermifuges.

Un vieux mythe rappelait cette utilisation : « Jadis, des parents firent avaler à leur enfant qui avait un gros ventre plein de parasites des graines grillées de papaye comme autant de comprimés. Puis ils l'installèrent sur une espèce de grille de boucan et il sortit de son anus différentes espèces de parasites, d'abord de vrais vers, puis d'autres aussi poilus que le tapir, l'agouti, le daguet rouge etc. Et c'est comme ça que l'enfant guérit. Toute la vermine, qui était sortie morte, fut jetée dans l'eau. » ⁽²¹⁾

Les fruits très mûrs étaient consommés avec leurs graines pour leur action vermifuge, ils combattaient aussi la constipation et calmaient les douleurs intestinales. Les fleurs et les racines préparées en tisane ont, elles aussi, des propriétés vermifuges. ⁽²⁶⁾

Le latex possède des propriétés anti-helminthiques, tant à l'encontre des ascaris que des oxyures ou des trichocéphales, parasites alors expulsés à l'aide d'un laxatif.

Les graines seraient antibactériennes et utilisées pour lutter contre l'amibiase. ⁽¹⁵⁾

B. Action sur la peau

Pour la préparation des remèdes traditionnels contenant des feuilles de papaye, il est recommandé d'utiliser les feuilles mortes déjà tombées de l'arbre, plutôt que les feuilles vertes, turgescents, encore attachées à l'arbre. Les feuilles mortes, généralement de couleur brune sont plus riches en constituants phénoliques que les feuilles vertes. La plante aura transféré dans ces feuilles mortes des métabolites indésirés et ce seraient eux qui seraient intéressants en thérapeutique. ⁽¹¹⁾

A l'époque précolombienne, les peuples des Caraïbes employaient le fruit vert en cataplasme contre les zones rougies de la peau.

En usage externe, le fruit écrasé est appliqué sur les furoncles et les abcès. Les feuilles bouillies servent à guérir les abcès lorsqu'elles sont disposées sur la partie malade. ⁽²⁶⁾

Le latex appliqué sous forme d'hydrogel sur les brûlures favorise la guérison. Il favorise aussi la cicatrisation des plaies, du fait de la présence de papaïne qui se révèle en outre relaxante et cicatrisante. ⁽¹⁵⁾

C. Utilisation en ORL et en odontologie

La papaye était utilisée du fait de sa teneur en papaïne comme anti-œdémateux, anti-inflammatoire et cicatrisant dans certaines interventions odontologiques. ⁽²⁰⁾

Les racines seraient efficaces sur les maux de dents. ⁽¹⁵⁾

Les infusions de fleurs sont à la fois béchiques et efficaces pour guérir l'aphonie. ⁽¹⁵⁾

D. Utilisation en rhumatologie

Les racines mises à macérer dans l'eau-de-vie tirée des mélasses de canne à sucre, servaient contre les douleurs rhumatismales. ⁽²⁰⁾

E. Action sur l'appareil reproducteur

1. Reproduction

La spécialiste de la pratique de la gynécologie et de l'obstétrique en médecine traditionnelle s'appelle souvent « aide traditionnelle à l'accouchement » ou sage-femme traditionnelle. Elle joue un rôle important dans les grandes villes des pays en voie de développement (en particulier en Afrique), où les maternités sont débordées et où les femmes doivent donc chercher de l'aide ailleurs. Beaucoup de pays comme le Niger, Cuba, le Nigéria et le Ghana ont organisé une formation en hygiène et obstétrique à l'intention de ces praticiennes pour améliorer leur efficacité.

Les sages femmes traditionnelles utilisent des plantes pour faciliter l'accouchement et les naissances difficiles sont dirigées à l'aide d'incantations. Parmi les plantes utilisées, on retrouve la racine de la plante mâle de la papaye, *Carica papaya* qui se mâche avec sept graines de poivre de méléguéta, *Aframomum melegueta*, appartenant aux Zingibéracées, pendant le travail, ce qui provoquerait l'expulsion rapide du bébé. ⁽¹¹⁾

On peut aussi utiliser une décoction d'un mélange en quantité égale de feuilles vertes et fanées de Papayer. La femme sur le point d'accoucher doit boire deux ou trois cuillerées du breuvage, puis on lave le ventre avec le reste avant les contractions. Ce remède accélérerait l'accouchement tout en atténuant les douleurs.

Les fleurs de Papayer mâle sont utilisées en décoction associés à *Portulaca pilosa* L. de la famille des Portulacacées pour leurs propriétés abortives.

La papaye est liée très souvent en Amérique tropicale à la symbolique de la fertilité, son nom indien *guarani jakarati'a* signifie « fruit ressemblant à un sein plein de lait. » ⁽²¹⁾

2. Affections sexuellement transmissibles

Les racines sont réputées efficaces pour le traitement de la blennorragie et de la syphilis, de même que les feuilles (on préfère utiliser dans ce cas les feuilles mortes). ⁽¹⁵⁾

3. Propriétés aphrodisiaques

L'écorce et le cœur des racines sont utilisées en tisane du fait de leurs propriétés aphrodisiaques. ⁽²¹⁾

3^{ème} partie : Etude du latex

Comme nous venons de le voir, le latex de la papaye est très souvent utilisé en médecine traditionnelle pour ses propriétés thérapeutiques, nous nous intéresserons dans cette partie à la méthode de récolte, puis aux caractères organoleptiques, aux essais d'identification pour finir sur la composition chimique de ce latex.

A. Méthode de récolte

La méthode d'obtention du latex est variable d'une région à l'autre.

Le latex le plus beau et le plus actif est extrait du fruit avant sa maturité complète. Le fruit est incisé directement sur l'arbre, à la façon des capsules de Pavot, c'est-à-dire que l'on procède à des incisions longitudinales espacées de deux à cinq centimètres. Quelques jours plus tard, on procèdera à de nouvelles incisions entre les précédentes.

On peut aussi cribler le fruit de piqûres à l'aide d'une sorte de peigne en bois à dents robustes. Il se forme alors des gouttelettes de latex qui se concrètent en larmes. Elles sont ensuite séchées au soleil ce qui les durcit, puis mises au four à la température de cinquante degrés Celsius pour éviter la putréfaction.

Le latex possède alors une couleur jaunâtre ou rougeâtre et une odeur légèrement animalisée non-désagréable. Ce latex rare, constitue la forme de choix et est donc de coût élevé. ⁽²³⁾

Plus couramment, le latex est obtenu soit par écrasement et expression du fruit, soit par la méthode des paniers utilisant des feuilles de palmier placées sous les fruits verts incisés, le latex s'accumule alors goutte après goutte dans le panier. Les larmes restées sur le fruit sont retirées à l'aide d'une raclette en bois. Le latex obtenu est ensuite étalé et séché trois ou quatre jours consécutifs au soleil. Il brunit et prend une odeur forte, parfois désagréable. ⁽²³⁾

Chaque fruit fournit environ dix grammes de latex frais, ce qui donne un à deux grammes de papaine brute, qui est en fait le latex coagulé. ^(20, 28)

B. Caractères organoleptiques

D'après le Codex, le latex de Papayer présente les caractères suivants : « fragments vermiculaires d'un centimètre de long, ou petites masses arrondies, de grosseurs inégales, variant de la taille d'un pois à celle d'une noisette et plus ou moins déformés par la rétraction du caillot au moment de sa coagulation.

Les papaines vermiculaires séchées dans le vide sont généralement jaune clair ; les papaines de forme sphérique, au contraire, séchées à l'air, ont une coloration qui varie du brun clair au brun chocolat.

Odeur spéciale légèrement vireuse ; saveur de pain grillé, faiblement salée et caractéristique.

Un fragment délayé dans une solution d'hydrate de chloral montre au microscope une multitude de globules de latex agglomérés, d'apparence granuleuse, de couleur brun foncé. » ⁽²³⁾

C. Essai d'identification

L'identification du latex de Papayer consiste en l'observation de son action sur une solution de gélatine en présence d'une solution activatrice de chlorhydrate de cystéine et à quatre vingt degrés Celsius pendant une heure. En effet, après un refroidissement prolongé à quatre degrés Celsius, il ne se produit pas de reprise en gel de la solution traitée, contrairement à un blanc soumis aux mêmes conditions.

L'essai comprend essentiellement le titrage de l'activité estérasique, c'est-à-dire qu'il compare la vitesse d'hydrolyse de l'ester éthylique de la benzoylarginine par le suc à tester et par le suc témoin. Pour cela, on utilise une suspension aqueuse du latex à doser et du latex témoin, à pH sept, à vingt cinq degrés Celsius, en présence de chlorhydrate de cystéine et sous atmosphère d'azote. A l'aide d'un titrateur automatique, le pH est maintenu à sept par addition d'hydroxyde de sodium titré au fur et à mesure de la libération de l'acide par l'enzyme. L'activité de la préparation testée en est déduite. L'unité utilisée est le nanokatal, l'activité minimale exigée est de quinze nanokatals par milligramme. ^(25,16)

Le suc de Papayer doit également satisfaire à un essai de contamination microbienne, vis-à-vis des germes aérobies viables totaux, d'*Escherichia coli*, des salmonelles, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*. ⁽¹⁶⁾

D. Composition chimique

La papaïne brute est purifiée par les techniques habituelles de séparation des protéines consistant en l'alternance de précipitations et de solubilisations, ainsi que par les techniques classiques de chromatographie d'affinité.

Elle est constituée d'un mélange de papaïne, de chymopapaïne et de papayaprotéinase oméga (Ω). ⁽¹⁶⁾

Chapitre 3 :

**Utilisations actuelles et perspectives
d'avenir du Papayer, *Carica papaya* L.**

*« La papaye est
le médecin de la famille. »*

Proverbe chinois

1^{ère} partie : Utilisations actuelles du
Papayer, *Carica papaya* L.

Outre sa consommation en fruit frais, dont le goût est parfois relevé d'un filet de citron vert, la papaye offre de nombreuses utilisations. Verte, elle est consommée en confiture ou en légume. Les jeunes feuilles peuvent être mangées comme les épinards et les graines sont encore utilisées comme vermifuges. Une des spécificités, nous l'avons vu, de cet arbre est de renfermer de la papaïne, substance facilitant la digestion. Elle est utilisée dans certains médicaments. Le latex reste utilisé pour soigner certaines dermatoses.

A. Médicaments homéopathiques disponibles

1. Poconéols® n°2, 17 et 28

Le nom de Poconéol a pour origine un petit village du Brésil prénommé Poconé, situé à l'intérieur des terres dans le Mato Grosso, au milieu de la forêt. Il s'agit de gouttes composées de plantes médicinales appartenant à la flore locale. La formule de ces complexes fut mise au point par le Père Jean-Louis BOURDOUX. Les composants sont dilués et dynamisés selon la méthode homéopathique.

Les complexes Poconéol peuvent s'utiliser seuls, mais ils sont le plus souvent associés dans les prescriptions. Ils sont dilués et dynamisés à la cinquième Centésimale Hahnemanienne (CH) assurant ainsi une totale innocuité de la plante et un renforcement de son pouvoir thérapeutique.

La dose moyenne est de cinq gouttes trois fois par jour, quelque soit l'âge et le poids du patient, à prendre dans un demi verre d'eau, de préférence loin des repas. ⁽¹⁰⁾

a. Poconéol n°2®, régulateur du système nerveux

Ce complexe est traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la nervosité, au stress, à l'hypersensibilité au bruit. Il est donc indiqué dans le traitement de l'anxiété, de la fatigue et de l'insomnie. De plus, il possède une action sur l'hypophyse ce qui lui confère, en outre, des propriétés stimulantes au niveau des sécrétions glandulaires, ce qui fait de lui un excellent remède contre l'impuissance. Le complexe Poconéol numéro deux contribue donc à rétablir l'équilibre psychique tout en luttant contre les états de contracture musculaire et les troubles fonctionnels attribués à un déséquilibre neuro-végétatif.

Il est composé de quatre plantes médicinales :

- le Papayer, *Carica papaya* : sédatif et excellent digestif, il est indiqué en cas d'insuffisance gastrique ou pancréatique ;
- *Acanthus volubilis* (Acanthacées) : tonique neuro-musculaire conseillé dans la dépression nerveuse et l'ataxie locomotrice, il favorise l'appétit et la digestion, tout en étant spécifique du traitement de l'impuissance ;
- *Dorstenia multiformis* (Moracées) : excellent stomachique, il est indiqué du fait de cette action dans l'atonie de l'appareil digestif ;
- *Mimosa virginalis* (Fabacées) : tonique général dans les états de fatigue prolongés, il est aussi utilisé pour guérir les plaies et les ulcères.

Le complexe Poconéol numéro 2 est fréquemment associé :

- dans le cas de l'anxiété aux complexes 69 et 73 ;
- dans l'arythmie cardiaque aux complexes 21 et 58 ;

- dans les crampes au complexe 24 ;
- dans la dépression aux complexes 43 et 69 ;
- dans l'émotivité aux complexes 58 et 69 ;
- dans l'éréthisme cardiaque aux complexes 58 et 69 ;
- dans l'épuisement nerveux aux complexes 28 et 75 ;
- dans l'insomnie au complexe 69.

Sauf indication contraire du prescripteur, la posologie est de cinq à quinze gouttes par jour dans un demi-verre d'eau à répartir en une ou plusieurs prises, de préférence loin des repas. ^(10, 58)

b. Poconéol n°17®, aérophagie et flatulences

Ce complexe est traditionnellement utilisé dans les troubles se manifestant par la production de gaz gastro-intestinaux donnant lieu à un ballonnement plus ou moins considérable de l'estomac s'accompagnant souvent d'émission de gaz par la bouche, il s'agit de l'aérophagie. Ces troubles digestifs peuvent être d'origine fonctionnelle, mais ils peuvent aussi être secondaires à une maladie digestive comme une gastrite ou un ulcère, ou une maladie extra-digestive comme les troubles hépato-biliaires.

L'étendue de l'action thérapeutique résulte de la symptomatologie de ses éléments constitutifs :

- *Verbena jamaicensis* (Verbénacées) : elle stimule les fonctions gastro-intestinales et se révèle utile dans le traitement des dyspepsies et des flatulences, mais aussi dans le traitement de l'hépatite chronique ;
- *Drymis granatensis* (Magnoliacées) : cette plante médicinale est indiquée chez les personnes affaiblies du fait d'une convalescence, d'un état grippal ou d'un manque d'appétit, elle est particulièrement efficace contre la dyspepsie et les flatulences ;
- *Carica papaya* : sédatif et excellent digestif, il est indiqué en cas d'insuffisance gastrique ou pancréatique.

Le complexe numéro 17 est fréquemment associé :

- dans le cas des aigreurs d'estomac avec les complexes 7 et 12 ;
- dans le manque d'appétit avec les complexes 2 et 28 ;
- dans les nausées avec les complexes 7 et 58 ;
- dans les vomissements avec le complexe 7.

Sauf indication contraire du prescripteur, la posologie est de cinq à quinze gouttes par jour dans un demi-verre d'eau à répartir en une ou plusieurs prises, de préférence loin des repas. ^(10, 58)

c. Poconéol n°28®, stimulant de l'appétit et tonique général

Les principales indications de ce complexe sont l'anorexie, les états d'anémie et de fatigue physique ou nerveuse. On y aura recours aussi en cas de convalescence ou de perte de poids.

Il doit son activité à l'action de ses différents composants :

- *Mespilodaphne pretiosa* (Lauracées) : fortifiant et régulateur du transit, il est particulièrement indiqué dans l'anorexie ;

- *Hymenaea coubaril* (Fabacées) : utilisé dans tous les cas d'anémie, de fatigue physique ou nerveuse, mais également actif sur certaines affections des voies urinaires, notamment les prostatites aiguës ou chroniques ;
- *Carica papaya* : sédatif et excellent digestif, il est indiqué en cas d'insuffisance gastrique ou pancréatique.

Le complexe numéro 28 est souvent utilisé en association avec :

- les complexes 2 et 6 en cas d'anémie et d'amaigrissement ;
- les complexes 2 et 17 en cas d'anorexie ;
- le complexe 2 en cas de faiblesse.

Sauf indication contraire du prescripteur, la posologie est de cinq à quinze gouttes par jour dans un demi-verre d'eau à répartir en une ou plusieurs prises, de préférence loin des repas. ^(10, 58)

2. Teinture mère de *Carica papaya* disponible au laboratoire BOIRON®

a. Fabrication des teintures mères homéopathiques à partir d'une souche d'origine végétale

Pour les substances d'origine végétale, il est nécessaire de préparer une teinture mère afin d'extraire les principes actifs des plantes. Ce moyen d'extraction phytochimique est couramment employé dans l'industrie pharmaceutique. Après coupe, les végétaux sont mis en macération dans un mélange d'eau et d'alcool, dans un récipient en acier inoxydable. L'eau utilisée est une eau purifiée par biosmose. La mesure de l'humidité de la plante permet un calcul précis de la quantité d'eau et d'alcool à apporter. Ce taux d'humidité est déterminé par pesée sur balance à infra-rouge. Le titre alcoolique dépend de la souche, il varie généralement entre 45 et 65 pour cent.

On procède ensuite à l'expression des teintures mères, à l'aide de presses hydrauliques puis à leur filtration sur cartouches filtrantes spécifiques. L'expression du jus permet de séparer le déchet vert appelé gâteau de la future teinture mère. Les gâteaux sont récupérés et destinés au compost. La solution quant à elle est filtrée pour éliminer les particules supérieures à un micron. Pour certaine fabrication, la filtration est affinée à 0,045 microns.

Le contrôle de la fabrication d'une teinture mère porte sur son titre alcoolique, la détermination du résidu sec et l'identification des constituants caractéristiques par chromatographie sur couche mince. ⁽⁵⁷⁾

b. Teinture mère de *Carica papaya*

La teinture mère de *Carica papaya* des laboratoires Boiron® est fabriquée à partir des fruits frais entiers.

Elle est préparée au vingtième dans un mélange d'eau et d'alcool à 45 % volume/volume (V/V) selon la monographie des préparations des teintures mères homéopathiques figurant à la Pharmacopée française.

Elle doit titrer au minimum un pour cent en aldohexoses totaux. ⁽⁵⁷⁾

B. Médicaments de phytothérapie

1. Arkogélules papaye®

Les Arkogélules Papaye sont développées par le laboratoire Arkopharma®.

Ce produit est en vente libre.

Il s'agit d'un complexe enzymatique qui digère les protéines, les pectines, certains sucres et lipides à action désinfiltrante.

Ces gélules sont traditionnellement utilisées dans les cas de troubles digestifs, de régimes amincissants, d'infiltration des tissus, de cellulite, d'inflammation de la gorge, de pharyngites et de laryngites.

Les conseils d'utilisation sont d'une gélule matin, midi et soir.

La composition est 410 milligrammes de feuilles de papaye et de l'HPMC (hydroxyméthylcellulose) en quantité suffisante pour une gélule.

2. Elusanes Papaye®

Les gélules Elusanes Papaye sont développées par le laboratoire Plantes médecines®.

Elles sont traditionnellement utilisées en cas de régimes amincissants.

La posologie recommandée est d'une gélule matin et soir à prendre avec un verre d'eau.

La composition est :

- extrait sec de jus sur maltodextrine de papaye 200 milligrammes
- lactose 45 milligrammes
- stéarate de magnésium 4 milligrammes
- silice 1 milligramme
- excipients : dioxyde de titane et gélatine en quantité suffisante pour une gélule.

L'analyse de la teneur moyenne pour 100 grammes révèle une teneur en protéines de 20,06 %, pour 1,36 % de lipides et 72 % de glucides.

3. Papaine Trouette-Perret®

De nos jours, il ne reste sur le marché qu'un seul médicament inscrit au dictionnaire Vidal® renfermant de la papaye, il s'agit de la Papaine Trouette-Perret® disponible sous la forme sirop ou élixir.

Sa composition est de 51,6 milligrammes de suc de Papayer, *Carica papaya* par cuillère à soupe de sirop. La teneur en sucre est de 7,3 grammes par cuillère à soupe d'élixir et 8,4 grammes par cuillère à soupe de sirop. Son utilisation est donc déconseillée aux diabétiques. La teneur en alcool est 2,5 grammes par cuillère à soupe de sirop, le titre alcoolique du sirop est 21° (V/V).

Elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructation, flatulence.

Il s'agit d'un médicament réservé à l'adulte. La posologie est de deux à trois cuillères à soupe par jour.

Du fait de sa teneur en alcool, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses :

- associations déconseillées :

- avec les dépresseurs du Système Nerveux Central comme les antidépresseurs (sauf les IMAO A sélectifs), les anti-histaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les benzodiazépines, la Clonidine et les apparentés, les hypnotiques, les autres morphiniques (analgésiques et anti-tussifs), les neuroleptiques, les anxiolytiques du fait de la majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Il faut éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool ;
- avec les IMAO non sélectifs, il se produit une majoration de l'effet hypertenseur et/ou hyperthermique de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées ;
- avec l'insuline, il se produit une augmentation de la réaction hypoglycémique inhibant les réactions de compensation pouvant faciliter la survenue d'un coma hypoglycémique ;
- avec les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : Disulfirame, Glibenclamide, Glipizide, Chloramphénicol, Griseofulvine, Kétoconazole... du fait du risque de survenue de cette réaction avec rougeur, chaleur, vomissements, tachycardie ;
- avec la Metformine du fait du risque majoré d'apparition d'acidose lactique ;
- avec les sulfamides hypoglycémiantes du fait du risque de survenue d'un effet antabuse et d'une augmentation de la réaction hypoglycémique.

- association à prendre en compte :

- avec les anticoagulants oraux, il existe un risque de variations de l'effet anticoagulant à savoir une augmentation en cas d'intoxication aiguë et une diminution en cas d'alcoolisme chronique car le métabolisme est alors augmenté.

Auparavant, la papaye entrait dans la constitution de plusieurs spécialités destinées au traitement d'appoint antibactérien des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx comme la Lysopaïne® ou Hexalyse® par la lysozyme que l'on extrayait de ce fruit. De nos jours pour une question de coût, cet enzyme est extrait d'œufs de poules.

C. Utilisation de la chymopapaïne : la chimionucléolyse

1. Généralités sur les hernies discales

a. Rappel anatomique

L'Homme possède :

- sept vertèbres cervicales formant le squelette du cou ;
- douze vertèbres dorsales formant le squelette de la cage thoracique avec les côtes ;
- cinq vertèbres lombaires situées en bas du dos ;
- cinq vertèbres sacrées ;
- quatre vertèbres coccygiennes.

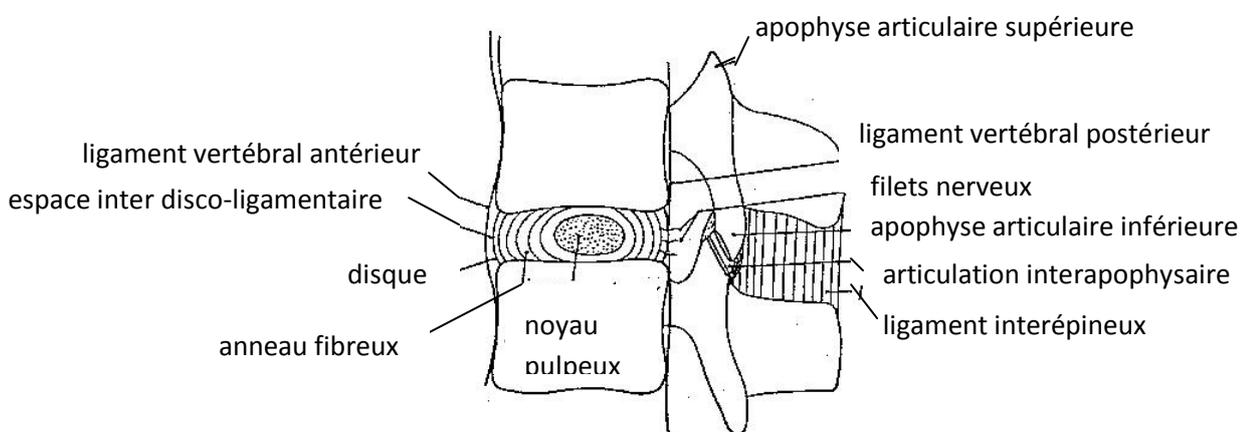
Les vertèbres coccygiennes et sacrées sont soudées entre elles et constituent avec les os iliaques le squelette du bassin.

Les vertèbres sont numérotées de haut en bas et désignées par des lettres : C pour le cou, D pour le dos et le thorax et L pour la région lombaire.

Les disques intervertébraux s'altèrent avec l'âge mais aussi sous l'effet des efforts ou des traumatismes. Leur détérioration peut être latente ou donner naissance à diverses manifestations cliniques.

Le disque intervertébral est constitué en périphérie d'un anneau fibreux et au centre d'un noyau de consistance gélatineuse appelé *nucleus pulposus*. L'anneau fibreux, aussi appelé noyau lamelleux est formé de lamelles fibro-cartilagineuses concentriques. Il est épais à la partie antérieure et latéralement plus mince. Il est donc plus fragile sur l'arrière. Il s'insère en haut et en bas sur les rebords vertébraux. ⁽²⁴⁾

Figure 1 : Structure d'une vertèbre ⁽²⁴⁾



En avant et latéralement, le disque intervertébral est recouvert par le ligament longitudinal antérieur dont l'insertion se fait surtout sur les faces antérieures et latérales des vertèbres, en respectant la zone du listel marginal, et qui ne contracte que des adhérences lâches avec le disque, de telle sorte qu'il existe entre le ligament d'une part, et le disque et le listel d'autre part, un espace virtuel interligamento-discomarginal qui est le lieu de développement de l'ostéophytose antéro-latérale.

En arrière, le disque est recouvert par le ligament longitudinal postérieur, moins épais que l'antérieur et dont l'insertion se fait surtout sur le rebord vertébral postérieur et le disque, alors que le ligament ne contracte que des adhérences lâches avec la face postérieure des vertèbres. Contrairement à la partie antéro-latérale de l'anneau lamelleux qui semble plus sensible, sa partie postérieure et le ligament vertébral postérieur, innervés par le nerf sinuvertébral, sont très sensibles et leur distension est douloureuse.

A l'état normal, le noyau pulpeux a l'aspect d'une gelée blanchâtre homogène. Au niveau lombaire, il est situé à l'union du tiers moyen et du tiers postérieur de la vertèbre ; aux niveaux dorsaux et cervicaux il est médian.

De par son anneau fibreux, le disque intervertébral est le principal organe d'union des vertèbres, le *nucleus pulposus* maintenant l'écart des vertèbres adjacentes. Ce noyau joue le rôle d'une rotule autour de laquelle les vertèbres glissent l'une sur l'autre. Il transmet les pressions qu'il reçoit et les répartit de façon uniforme sur les lamelles de l'anneau fibreux qui les amortissent et les absorbent grâce à leur élasticité. ⁽²⁴⁾

b. Ethiogénésie de la dégénérescence discale

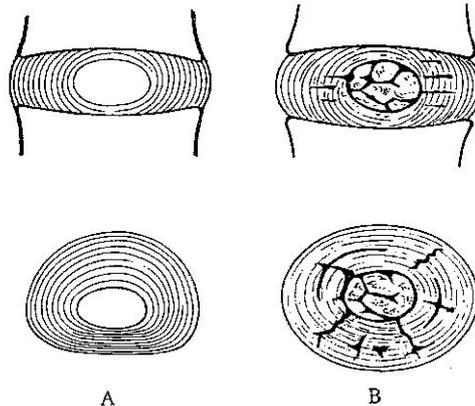
Les disques intervertébraux subissent des détériorations structurales sous l'effet du vieillissement et des traumatismes qu'ils subissent comme une chute, un effort de soulèvement, le port de charges lourdes. Les altérations dégénératives imputables à la sénescence sont très précoces et probablement constantes, mais de gravité inégale selon les sujets après l'âge de trente ans. Elles portent à la fois sur le *nucleus pulposus* qui s'affaisse, devient plus dur et moins homogène, et sur l'anneau lamelleux qui se fissure.

La dégénérescence du *nucleus pulposus* et la fissuration de l'anneau lamelleux exposent à des hernies de la substance nucléaire à travers les fissures. Les hernies nucléaires antéro-latérales sont indolores mais nécessitent une ostéophytose interdisco-ligamentaire. Les hernies nucléaires postérieures sont quant à elles douloureuses et entraînent une distension de la partie postérieure sensible de l'anneau fibreux. Au niveau de la région lombo-sacrée, elles sont responsables du lumbago aigu. Elles peuvent aussi faire saillie à la partie postérieure du disque et du ligament vertébral postérieur, s'extériorisant ainsi dans le canal rachidien. Dans ces deux cas, elles peuvent irriter les racines nerveuses dans leur trajet rétrodiscal, elles entraînent ainsi au niveau de la région lombosacrée une radiculalgie sciatique. ⁽²⁴⁾

Figure 2 : Représentation schématique de la hernie discale et de ses conséquences ⁽²⁴⁾

A : disque sain

Le nucleus est homogène, les lamelles de l'anneau fibreux sont régulièrement enroulées les unes dans les autres et ont des contours réguliers



B : disque détérioré

Le nucleus s'est desséché, rétracté et fragmenté. L'anneau est désorganisé du fait de l'apparition de crevasses, de fissures et de fentes au niveau des lamelles.

On distingue ainsi deux types de hernies discales selon leur localisation :

- la hernie discale sous ligamentaire
- la hernie discale extériorisée ou extra-ligamentaire. ⁽²⁴⁾

2. La chimionucléolyse

La nucléolyse est une méthode chirurgicale utilisée depuis le début des années soixante pour le traitement des radiculalgies par hernie discale. Elle consiste en l'injection de chymopapaïne dans le disque intervertébral afin de dissoudre chimiquement le nucleus discal et son fragment hernié.

a. Technique

La technique de la chimionucléolyse a été décrite par Mac Culloch et Mac Nab.

La neuroleptanalgesie seule ou associée à une anesthésie locale est suffisante et évite les complications de l'intubation et de l'anesthésie générale. Il faut procéder à une prémédication par des antihistaminiques H1 et H2, et prévoir la présence d'un anesthésiste prêt à traiter une éventuelle réaction allergique.

Le malade doit être soigneusement installé en position latérale et le point de pénétration de l'aiguille doit être soigneusement repéré. La progression de l'aiguille est suivie sur un amplificateur de brillance jusqu'à sa pénétration dans le centre du disque. L'injection de chymopapaïne se fait à l'étage précédemment déterminé par l'examen clinique et l'imagerie. Les hernies à deux niveaux sont rares.

Une discographie est traditionnellement réalisée avant l'injection enzymatique. La bonne position de l'aiguille peut être vérifiée sur une simple radiographie de face et de profil. Cependant, de nombreux travaux ont montré que la fuite de l'enzyme dans l'espace épidual n'était pas dangereuse. La simple injection d'eau distillée stérile permet de tester l'intégrité du disque, la résistance à l'injection, et la reproduction de la douleur. La discographie est la seule méthode permettant de détecter une fuite épidurale massive ou un passage intravasculaire, elle permet aussi de visualiser une communication avec l'espace sous-arachnoïdien, imputable à la rupture intradurale d'un disque ou à la ponction accidentelle d'une graine radiculaire lors de la mise en place de l'aiguille.

La chymopapaïne est injectée environ dix minutes après la discographie. Dans la majorité des publications, les quantités injectées sont de 4000 pKat unités d'enzyme diluées dans deux millilitres d'eau stérile. Des travaux récents ont montré une efficacité identique avec des doses de 200 pKat unités. ⁽³²⁾

b. Indications et contre-indications

La nucléolyse est indiquée chez les patients souffrant d'une lomboradiculalgie due à la compression d'une racine par une hernie discale. Les données cliniques et celles de l'imagerie doivent correspondre. Il existe une exception, les hernies exclues pour lesquelles le fragment situé à l'extérieur du disque ne pourra pas être atteint par la chymopapaïne. L'imagerie par Résonance Magnétique ou IRM permet de poser le diagnostic d'exclusion.

Dans le cas d'une hernie discale dans un canal sténosé, il apparaît une contre-indication. La dissolution du fragment hernié peut en effet rétablir le canal rachidien dans son état antérieur. Le risque d'échec est cependant plus élevé que dans les indications habituelles.

La récurrence d'une hernie discale à un niveau antérieurement opéré n'est pas une bonne indication de nucléolyse en raison d'un risque d'échec élevé et de complications neurologiques. Elle est cependant indiquée si la hernie se situe à un autre niveau.

Les contre-indications sont :

- l'allergie à la chymopapaïne
- la grossesse
- un déficit neurologique sévère
- un syndrome de la queue de cheval causé par une volumineuse hernie discale médiane.⁽³²⁾

c. Efficacité

De nombreuses études ouvertes ont apprécié les résultats à deux mois de la chimionucléolyse avec des succès allant de cinquante à quatre vingt dix pour cent. La plupart d'entre elles montrent que soixante dix à quatre vingt pour cent de bons résultats peuvent être obtenus si les indications sont respectées. La variabilité dans les résultats peut être attribuée aux modes de sélection des malades, à la technique, et aux critères d'appréciation des résultats.

Trois études contrôlées prospectives et en double aveugle effectuées avec une méthodologie rigoureuse ont démontré la supériorité de l'enzyme par rapport au placebo avec un pourcentage de bons résultats aux environs de soixante quinze pour cent.⁽³²⁾

d. Influence de divers paramètres sur les résultats

La majorité des hernies discales surviennent vers l'âge de quarante ans, cependant elles peuvent aussi survenir chez l'adolescent ainsi que chez les sujets plus âgés. Le résultat de la nucléolyse n'est pas corrélé avec l'âge des malades. Le pourcentage de résultats satisfaisants chez les adolescents et les malades âgés de plus de soixante ans est identique à celui observé chez l'adulte jeune quand les indications sont respectées.

La durée des symptômes avant le traitement a une certaine influence sur le résultat final. Les résultats sont significativement meilleurs quand l'injection est pratiquée avant six mois d'évolution. La coexistence de facteurs psychologiques est une variable à prendre en compte, puisqu'il a été montré que les malades en accident de travail ou ayant des problèmes d'assurance et de compensation ont une probabilité plus élevée de mauvais résultats.

Les hernies volumineuses sont souvent considérées comme ayant une influence négative sur le résultat. Une étude récente a cependant montré que ni la taille de la hernie, ni le rapport taille de la hernie sur le diamètre du canal n'étaient corrélés avec les résultats cliniques.⁽³²⁾

e. Résultats à long terme

Le pincement discal après nucléolyse est pratiquement constant. Les études faites en IRM ont aussi démontré la diminution de hauteur de l'espace intervertébral et de l'intensité du signal. Une étude en IRM a montré la reconstitution ultérieure de la hauteur discale.

Les études cliniques à long terme indiquent que les bons résultats initiaux ne se dégradent pas avec le temps. L'addition de résultats de quatorze séries, avec un recul de dix ans, a montré soixante dix sept pour cent de résultats satisfaisants. La fréquence des récurrences à long terme au

même niveau et du même côté, nécessitant une intervention, varie suivant les séries de quatre à dix pour cent. ⁽³²⁾

f. Complications

L'information la plus complète sur les complications survenues en Amérique du Nord a été donnée par le comité de surveillance des laboratoires Smith responsables de la fabrication de la chymopapaïne, elle est basée sur l'observation de 29 750 malades. En Europe, les complications ont été analysées dans une enquête conduite auprès de 316 départements hospitaliers ayant traité un total de 43 662 malades.

La majorité des complications sont d'ordre allergique. 0,67 % des patients américains et 0,14 % des patients européens ont présenté des accidents anaphylactiques sévères avec deux décès du côté américain. Ces complications sont survenues après la prémédication habituelle et même dans certains cas après l'administration d'une dose test. C'est pour cela qu'il est recommandé de procéder en routine à des tests cutanés.

Des accidents neurologiques sévères ont été rapportés aux Etats-Unis. Il s'agit de vingt-huit cas de paraplégie ou de paraparésie, de quinze cas d'hémorragie cérébrale, de cinq cas de myélite transverse, d'un cas de quadriplégie et de deux cas d'hémorragie méningée. Cependant dans la plupart des cas, une injection intrathécale accidentelle de chymopapaïne a pu être prouvée. L'incidence des complications neurologiques sévères est nettement plus faible en Europe. On dénombre quinze cas de syndrome de la queue de cheval habituellement réversible après ablation chirurgicale d'un gros fragment exclu. Trois autres accidents ont été observés : un cas d'hémorragie méningée dont l'étiologie est inconnue, rapidement réversible et deux cas de paraplégie sans explication. Le taux de complications neurologiques sévères susceptibles de laisser des séquelles est au total de 0,44 %.

L'incidence des discites après nucléolyse est de 0,08 % dans l'enquête américaine et de 0,25 % dans l'enquête européenne. Un travail expérimental a montré que les discites iatrogènes après injection intra discale étaient toujours dues à une contamination bactérienne. Des strictes précautions d'asepsie sont donc nécessaires, certains auteurs préconisent même une antibioprophylaxie.

Environ vingt à quarante pour cent des patients présentent une lombalgie réactionnelle sévère, nécessitant des antalgiques majeurs durant deux ou trois jours. Une lombalgie d'intensité modérée peut se prolonger durant quelques jours, voire pendant quelques semaines. Elle peut affecter soixante dix pour cent des malades. ⁽³²⁾

g. Comparaison de la nucléolyse avec les autres traitements de la hernie discale

Le constat d'échec est porté quand la douleur radiculaire est toujours présente six à huit semaines après la chimionucléolyse.

Les résultats des études contrôlées de la nucléolyse dans le traitement des hernies discales lombaires ont montré la supériorité à court terme de la chymopapaïne par rapport au placebo. D'autre part, les bons résultats immédiats sont maintenus à long terme. Comparons cette technique aux autres traitements de la hernie discale lombaire en termes d'efficacité, de sécurité et de coût économique.

D'autres enzymes ont été utilisées comme la collagénase et la chondroïtinase. La chondroïtinase a été utilisée en clinique avec une efficacité analogue à celle de la chymopapaïne. Elle a été abandonnée en raison du risque plus élevé de complications et de l'apparition d'une lombalgie réactionnelle plus fréquente et plus sévère. Des corticoïdes ont été injectés, ils montrent des résultats identiques à ceux d'un placebo.

En termes d'efficacité et de risque de complications, il semblerait que la chirurgie montre de meilleurs résultats mais l'étude a été effectuée sur un petit nombre de patients ce qui ne permet pas d'établir de conclusions formelles. Plusieurs études montrent que la durabilité des bons résultats après nucléolyse est meilleure que celle après chirurgie. Les coûts de la nucléolyse seraient inférieurs à ceux de la chirurgie. ⁽³²⁾

h. Conclusion

La nucléolyse à la chymopapaïne est un traitement efficace des hernies discales avec compression radiculaire ne répondant pas au traitement médical adéquat quand elle est utilisée dans de bonnes indications et avec une technique rigoureuse. Le risque de complications est faible, inférieur à celui de la chirurgie, avec une bonne durabilité des résultats sur le long terme. Elle présente toutefois des inconvénients qui sont la survenue possible d'une lombalgie réactionnelle chez 30 à 40 pour cent des patients et la disparition parfois progressive de la douleur radiculaire. La chirurgie donnant en cas d'échec des résultats analogues à ceux de la chirurgie primaire, la nucléolyse peut être considérée comme le dernier stade du traitement médical. ⁽³²⁾

2^{ème} partie : Recherches en cours et
perspectives d'avenir du Papayer,

Carica papaya L.

A. Propriété cicatrisante

Les brûlures et les blessures sont très communes dans les pays développés et en voie de développement, toutefois dans ces derniers les brûlures constituent un problème de santé majeur du fait de la fréquence des complications et des ressources limitées de ces populations pour y faire face.

L'usage de remèdes traditionnels et de plantes médicinales dans le traitement des blessures et des brûlures est une perspective pour réduire les frais de traitement de ces deux maux. Plusieurs plantes utilisées traditionnellement sont connues pour posséder une activité sur les problèmes de peau et sur les blessures. Nous nous intéresserons ici à la papaye, *Carica papaya*, utilisée depuis longtemps pour cette propriété comme c'est le cas par exemple en Gambie où elle est utilisée pour traiter toutes les blessures infectées.

Aucune étude n'a été menée à ce jour pour prouver les propriétés cicatrisantes du latex de Papayer chez l'Homme. Dans la publication que nous étudierons dans cette partie, il a été démontré cette activité cicatricielle sur des souris blessées par des brûlures. Le latex de papaye était appliqué sous la forme d'un hydrogel, véhicule connu pour sa grande capacité d'étalement, sa stabilité et son effet rafraîchissant.⁽³⁹⁾

1. Matériel et méthode

a. Matériel végétal

L'échantillon de Papayer a été identifié par comparaison avec des références et authentifié par un expert. Le bon spécimen a été conservé au musée des médecines naturelles de l'école des sciences pharmaceutiques et botaniques de l'Université de Pokhara au Népal. Le latex était recueilli sur place tôt le matin, par une incision de un à deux millimètres de profondeur de la peau du fruit encore vert mais mature. Le latex était alors mis à sécher à température ambiante jusqu'à ce qu'il devienne friable et exempt de toute trace d'humidité. Le latex séché a été trituré dans un mortier à l'aide d'un pilon et criblé à travers une maille de taille 170, puis conservé à une température comprise entre 4 et 8°C jusqu'à utilisation.⁽³⁹⁾

b. Préparation des gels

Le Carbopol 974P NF a été dispersé dans 22 grammes d'eau distillée et remué de façon continue à l'aide d'un agitateur magnétique réglé à 800 tours par minute pendant une heure. Du glycérol fut ajouté au mélange toujours sous agitation. Le tout fut neutralisé par l'ajout d'une solution de triéthanolamine à 50 pour cent volume/volume. L'agitation fut maintenue jusqu'à l'obtention d'un gel transparent.

Trois types de gels furent préparés. Le premier sans latex, le deuxième renfermait 1 % (v/v) de latex et le troisième 2,5 % (v/v). Pour le traitement du groupe constituant l'échantillon positif, il a été utilisé une crème de sulfadiazine argentique à 1 % (v/v) avec de la chlorhexidine préparée par les laboratoires Apex Pharmaceuticals (P) Ltd, Birgunj, Nepal.⁽³⁹⁾

c. Evaluation de la cicatrisation in vivo

α. Animaux

Les animaux utilisés étaient des souris albinos mâles pesant de trente cinq à quarante cinq grammes, âgées approximativement de quatre semaines. Elles furent introduites dans des cages de

polyéthylène propres sous les conditions expérimentales suivantes : une température de vingt trois plus ou moins deux degrés Celsius, d'un cycle de douze heures de lumière ou d'obscurité, d'un régime normal et d'eau à volonté. Les souris étaient utilisées pour les expérimentations après une semaine d'acclimatation. ⁽³⁹⁾

β. Pouvoir de cicatrisation

Les animaux furent anesthésiés par du diéther et leur pelage rasé avec une solution stérile. La zone rasée fut lavée avec de l'éthanol à 70 % (v/v). Une baguette cylindrique de dix millimètres de diamètre fut immergée dans une flamme pendant trente secondes puis appliquée sur la peau rasée des souris pendant vingt secondes. Les animaux furent répartis en cinq groupes contenant chacun quatre animaux. Le groupe 1 de contrôle négatif ne recevait pas de traitement. Le groupe 2 fut traité uniquement avec du carbopol. Le groupe 3 et le groupe 4 furent traités respectivement avec les gels contenant 1 et 2,5 % de latex de papaye. Le groupe 5 de contrôle positif recevait le traitement conventionnel à savoir la sulfadizine argentine.

Le traitement (cent milligrammes par souris) fut appliqué localement une fois par jour, de la brûlure à la cicatrisation complète. Les paramètres étudiés étaient le pourcentage de réduction de la blessure et le temps d'épithélialisation. Dans un autre temps la teneur en hydroxyproline fut déterminée. ⁽³⁹⁾

γ. Mesure de la surface atteinte

La réduction progressive de la surface blessée fut mesurée en millimètres carrés en dessinant les contours de la plaie sur du papier transparent tous les quatre jours. Les aires obtenues pour les différents groupes furent reportées sur un graphique. La réduction de la blessure fut exprimée en pourcentage de la taille de départ. ⁽³⁹⁾

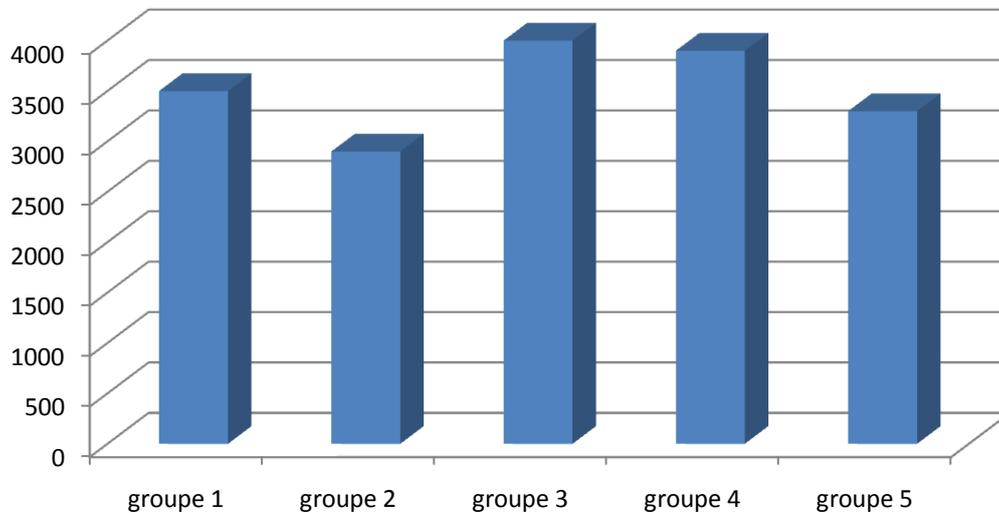
δ. Détermination de la teneur en hydroxyproline

Les animaux furent euthanasiés par du diéther et le taux d'hydroxyproline fut mesuré. Le tissu blessé fut excisé et pesé. Puis il fut séché par un passage au four à soixante degrés Celsius pendant douze heures. Le poids sec fut enregistré. Il fut ensuite hydrolysé par de l'acide chlorhydrique six fois molaire pendant vingt-quatre heures à cent dix degrés Celsius. L'hydrolysat fut neutralisé à un pH de sept. Les échantillons ont été mélangés avec un millilitre de sulfate de cuivre 0,01 molaire auquel fut ajouté un millilitre d'hydroxyde de sodium 2,5 molaire et un millilitre d'eau oxygénée à six pour cent. La solution fut mélangée pendant cinq minutes et refroidie par un passage sous une eau à vingt degrés Celsius. Les tubes furent mis à incuber à quatre vingt degrés Celsius pendant cinq minutes avec une fréquente agitation vigoureuse. Quatre millilitres d'acide sulfurique trois fois molaire furent ensuite ajoutés et deux millilitres de *para*-diméthylaminobenzaldéhyde à cinq pour cent. Les échantillons furent mis à incuber pendant seize minutes à soixante dix degrés Celsius et refroidis par passage à nouveau sous une eau à vingt degrés Celsius. L'absorbance fut mesurée à cinq cents nanomètres grâce à l'utilisation d'un photo colorimètre digital. Le taux d'hydroxyproline fut déterminé grâce à l'utilisation d'un échantillon standard renfermant de la L-hydroxyproline pure. ⁽³⁹⁾

2. Résultats

a. Teneur en hydroxyproline

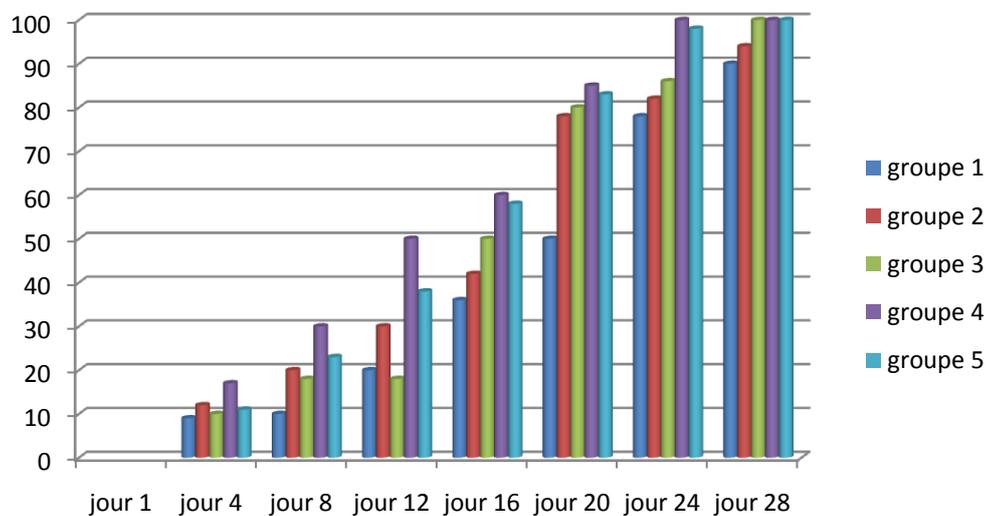
Figure 1 : Teneur en Hydroxyproline des différents groupes ($\mu\text{g}/100\text{mg}$ de tissus)



La teneur en hydroxyproline est utilisée pour déterminer l'évolution du taux de collagène. Une augmentation du taux d'hydroxyproline indique une augmentation de la synthèse du collagène, fabriqué pour accélérer la cicatrisation de la blessure. Dans cette étude le taux d'hydroxyproline a été significativement augmenté dans le groupe 3 comparé au groupe 1. Ce taux a aussi augmenté dans le groupe 4 mais de façon très différente d'un animal à l'autre. ⁽³⁹⁾

b. Diminution de la taille de la blessure

Figure 2 : Pourcentage de diminution de la taille de la blessure



Une diminution significative de la taille de la blessure a été observée dans le groupe 4 à partir du douzième jour. Une plus grande diminution de la surface de la blessure fut observée dans les groupes 3, 4 et 5. ⁽³⁹⁾

c. Temps d'épithélialisation

Figure 3 : Effet des différents produits sur le temps d'épithélialisation

Groupes	Temps d'épithélialisation (jours)
Groupe 1	32 +/- 0,66
Groupe 2	29 +/- 4,33
Groupe 3	24 +/- 2,02
Groupe 4	22 +/- 0,57
Groupe 5	23 +/- 2,90

Le temps d'épithélialisation a été significativement réduit dans les groupes 3, 4 et 5. Les traitements par les hydrogels au latex de Papayer et par le traitement conventionnel donnèrent de meilleurs résultats. ⁽³⁹⁾

3. Discussion

Le collagène est la protéine la plus abondante du milieu extracellulaire, il libère de l'hydroxyproline. La mesure de la teneur en hydroxyproline est donc un moyen d'évaluer la dégradation du collagène. Comme le taux d'hydroxyproline trouvé chez les souris traitées par les hydrogels renfermant du latex de Papayer est supérieur à ceux observés chez les souris traitées par du carbopol seul, on peut en déduire que cette meilleure cicatrisation est attribuée au latex de Papayer.

La diminution de la surface de la blessure dépend de la capacité de réparation des tissus, du type et de l'étendue de la blessure et de l'état de santé général du tissu. La cicatrisation de la blessure est plus rapide et plus profonde chez les souris traitées par les hydrogels contenant le latex de Papayer.

Le temps d'épithélialisation est plus court chez les souris traitées par les hydrogels renfermant du latex de papaye.

Tous ces éléments permettent de conclure que le latex séché de Papayer possède des propriétés cicatrisantes intéressantes confirmant son utilisation traditionnelle sur les brûlures. Cette propriété sera peut être mise à profit un jour dans une spécialité pharmaceutique. ⁽³⁹⁾

B. Propriété anti-ulcéreuse

Différentes plantes sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les troubles gastro-intestinaux. Dans cette étude les propriétés des extraits aqueux et méthanolique de papaye sont comparées.⁽³⁸⁾

1. Matériel et méthodes

a. Animaux

Les animaux utilisés pour cette expérience sont des rats albinos adultes de poids compris entre cent cinquante et deux cents grammes et des souris de poids compris entre dix neuf et vingt deux grammes. Ils pouvaient se nourrir et boire librement. La période d'acclimatation a été fixée à deux semaines.⁽³⁸⁾

b. Préparation des extraits

Des fruits frais non mûrs de *Carica papaya* ont été récoltés et identifiés par un expert. Ces fruits furent ensuite découpés en petits cubes et laissés sécher au soleil sept jours. Puis ils furent réduits en poudre à l'aide d'un mélangeur manuel. Les neuf cents dix grammes de poudre obtenus ont été soumis à une extraction au Soxhlet à l'aide de méthanol pur et sous une température de cinquante degrés Celsius pendant dix huit heures afin d'obtenir un extrait marron-noir, concentré dans un évaporateur rotatif sous pression réduite pour obtenir un extrait méthanolique de quarante six grammes quatre concentré à 5,09 pour cent (poids/poids). Une partie de la poudre (cinq cents grammes) est mise à macérer dans de l'eau distillée pendant douze heures puis est filtrée pour obtenir l'extrait aqueux. (24 grammes, 4,8 % poids/poids).⁽³⁸⁾

c. Test de toxicité aiguë

Les souris ont été divisées en trois groupes et ont reçu une dose d'extrait par voie orale à 1, 10 et 100 milligrammes par kilogramme selon les groupes. Elles furent observées pendant vingt quatre heures. Aucune mort ne fut observée, d'autres souris furent sélectionnées qui reçurent alors des doses supérieures : 1,6 ; 2,9 et 5 milligrammes par kilogramme d'extrait. Elles furent suivies pendant vingt quatre heures. Aucune mort ne fut observée cette fois encore.⁽³⁸⁾

d. Etude des propriétés anti-ulcéreuses

Une dose orale de 300 milligrammes par kilogramme fut déterminée, il s'agit de la plus petite dose efficace pour les deux extraits. Les extraits furent mis en suspension dans du tween 20 et testés sur deux types d'ulcères : induit par l'indométacine ou par l'éthanol.⁽³⁸⁾

α. Ulcères induits par l'indométacine

Vingt rats ont été privés d'alimentation mais pas d'eau durant dix huit heures avant le début de l'expérimentation. Les rats ont été divisés en quatre groupes, qui ont tous reçus le véhicule (5 millilitres par kilogramme de tween 20 à trois pour cent) ou la cimétidine (à 100 milligrammes par kilogramme). Les groupes de la cimétidine et du véhicule seul servent de contrôle respectivement positif et négatif. Trente minutes plus tard, des ulcères furent induits par de l'indométacine (40

milligrammes par kilogramme) administrée par voie orale. Les animaux furent sacrifiés huit heures plus tard. Leurs estomacs furent retirés et ouverts dans le sens de la courbure. Ils furent rincés sous un filet d'eau contenant dix pour cent de formaldéhyde, puis épinglés sur un tableau de liège et étudiés à la loupe. Les lésions formées sur la portion glandulaire de l'estomac ont été caractérisées :

- 0 = normal
- 0,5 = ponctué de fines tâches
- 1 = deux petites hémorragies ulcéreuses ou plus d'un diamètre inférieur à trois millimètres
- 2 = deux ulcères de diamètre supérieur à trois millimètres
- 3 = plusieurs ulcères

L'index d'ulcère du groupe de contrôle IU et l'index d'ulcère et le ratio de prévention RP des groupes traités ont été calculés selon les formules :

$IU = (AxB)/100$ où A est le degré d'ulcération et B le pourcentage de rat présentant un ulcère dans le groupe ;

$RP = ((IU_u - IU_p)/IU_u) \times 100$ où IU_u est l'index d'ulcère du groupe témoin négatif et IU_p celui du témoin positif.

Le degré d'ulcération DU a été calculé en utilisant la formule suivante :

$DU = (\text{nombre total d'ulcère} / \text{nombre d'animaux ulcérés})$.⁽³⁸⁾

β. Ulcères induits par l'éthanol

Trente rats ont été répartis en quatre groupes comme précédemment. L'ulcère a été induit par une administration par voie orale d'un millilitre d'éthanol absolu à tous les animaux. Les animaux ont été sacrifiés une heure plus tard, les estomacs ont été retirés comme précédemment. Les lésions furent caractérisées :

- 0 = absence d'ulcère
- 1 = hémorragie et petit ulcère de longueur inférieure à deux millimètres
- 2 = une hémorragie et un petit ulcère de taille inférieure à cinq millimètres
- 3 = plus de deux ulcères de grade 2
- 4 = un ulcère de longueur inférieure à cinq millimètres et de diamètre inférieur à deux millimètres
- 5 = un à trois ulcères de grade 4
- 6 = quatre à cinq ulcères de grade 4
- 7 = plus de six ulcères de grade 4
- 8 = lésion complète de la muqueuse avec hémorragie.

Les index d'ulcère de chaque groupe et le ratio d'ulcération ont été calculés comme précédemment.⁽³⁸⁾

e. Effet de l'extrait sur les contractions du petit intestin.

Vingt souris ont été privées d'alimentation mais autorisées à boire pendant vingt quatre heures et divisées en quatre groupes. A chacun d'eux ont été administrés l'extrait méthanolique, l'extrait alcoolique (tous deux à 300 milligrammes par kilogramme), de l'atropine (à dix milligrammes par kilogramme) ou du tween 20 à trois pour cent par voie orale. Les groupes de l'atropine et du tween 20 servaient respectivement de contrôles positif et négatif. Trente minutes plus tard, du charbon a été administré à chaque souris. Les animaux furent sacrifiés trente minutes plus tard et leurs abdomens furent ouverts. Le petit intestin fut examiné avec attention et ligaturé aux deux extrémités du côté du sphincter du pylore et à l'endroit où le charbon s'est stoppé afin d'éviter sa propagation durant l'étude. La distance parcourue du pylore au petit intestin a été mesurée et exprimée en pourcentage de la longueur entre le pylore et la jonction iléo-caecale de chaque animal. L'étendue de la contraction intestinale a été calculée selon la formule : $100 \times (DT/TL)$ où DT est la distance parcourue par le charbon et TL la longueur totale du petit intestin. ⁽³⁸⁾

2. Résultats

a. Effets des extraits sur les ulcères gastriques produits par l'indométacine

Figure 4 : Effets des différents produits sur les ulcères induits par l'indométacine

Traitement	Dose (mg/kg)	IU	Protection (%)
Extrait méthanolique	300	8,4 +/- 2,6	53,33
Extrait aqueux	300	10 +/- 3,44	44,44
Cimétidine	100	5,4 +/- 2,44	70,00
Contrôle	/	18 +/- 5,18	/

Les extraits inhibent significativement les effets ulcérogènes de l'indométacine. Comme nous pouvons le voir dans le tableau, les valeurs de l'index d'ulcère sont plus basses et le pourcentage de protection est plus élevé pour les extraits que pour les valeurs de contrôles. Nous pouvons noter que l'extrait méthanolique est plus efficace contre ces ulcères que l'extrait aqueux. ⁽³⁸⁾

b. Effets des extraits sur les ulcères gastriques produits par l'éthanol

Figure 5 : Effets des différents produits sur les ulcères induits par l'éthanol

Traitement	Dose (mg/kg)	IU	Protection (%)
Extrait méthanolique	300	4,4 +/- 0,96	47,62
Extrait aqueux	300	3,2 +/- 0,91	61,90
Cimétidine	100	6,8 +/- 2,91	19
Contrôle	/	8,4 +/- 1,63	/

L'administration orale d'éthanol produit des lésions ulcérogènes hémorragiques de la muqueuse gastrique. La prémédication par les extraits et la cimétidine protège la muqueuse gastrique contre l'attaque de l'éthanol, ce qui est démontré par la diminution de l'indice d'ulcère par

rapport au contrôle. Les extraits ont une activité protectrice supérieure à celle de la cimétidine. Nous pouvons noter que l'extrait aqueux possède une meilleure activité anti-ulcéreuse que l'extrait méthanolique sur les ulcères provoqués par l'éthanol. ⁽³⁸⁾

c. Effets des extraits sur la contraction du petit intestin

Figure 6 : Effets des différents produits sur la contraction du petit intestin

Traitement	Dose (mg/kg)	Propulsion intestinale (%)	Inhibition (%)
Extrait méthanolique	300	32,37 +/- 6,67	67,63
Extrait aqueux	300	47,41 +/- 9,03	52,59
Atropine	10	17,01 +/- 3,6	82,99
Contrôle	/	64,36 +/- 1,57	35,64

Les extraits inhibent la motilité intestinale, le meilleur résultat est observé avec l'extrait méthanolique. ⁽³⁸⁾

3. Conclusion

L'évaluation des propriétés anti-ulcéreuses du fruit vert de Papayer, *Carica Papaya*, montre que les extraits de ce fruit protègent la muqueuse contre les ulcères induits par l'indométacine et par l'éthanol, ce qui suggère une optimisation des facteurs de défense et un effet cytoprotecteur. De plus, ces extraits inhibent la contraction du petit intestin chez la souris.

L'ulcère peptique est une lésion débutante des muqueuses gastriques ou duodénales, provoquée par un déséquilibre entre les mécanismes d'agression (acides, pepsine, *Helicobacter pylori*) et les mécanismes de défense (sécrétions de bicarbonates, de prostaglandines). Pour rétablir cette balance, on peut utiliser différents moyens thérapeutiques, dont les extraits de plantes, afin d'inhiber les sécrétions acides de l'estomac ou de renforcer les mécanismes de défense de la muqueuse.

L'indométacine produit des ulcères du fait de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, il s'agit du même mécanisme que celui retrouvé avec les anti-inflammatoires. L'efficacité des extraits sur les ulcères induits par ce produit suggère une activité cytoprotectrice vis-à-vis de la muqueuse digestive.

Les ulcères induits par l'éthanol s'expliquent par la toxicité directe de ce produit, qui provoque une diminution de la sécrétion de bicarbonates et une diminution de l'épaisseur de la muqueuse gastrique. L'éthanol réduit les glutathions endogènes et diminue le taux de prostaglandines tout en augmentant la libération d'histamine, l'influx des ions calcium, et la génération de radicaux libres. L'efficacité des extraits sur ces ulcères suggèrent une activité cytoprotectrice et une augmentation des facteurs de défense de la muqueuse vis-à-vis des agressions. Les extraits montrent une meilleure efficacité que la molécule de référence du traitement des ulcères, la cimétidine.

Les extraits ont aussi inhibé la contraction intestinale, ce qui suggère que l'activité anti-ulcérogène serait due à l'inhibition de la motilité gastro-intestinale et à un effet anti-sécréteur.

L'inhibition de la contraction du petit intestin est considérée ici comme positive car elle prévient une évacuation trop rapide du contenu gastro-intestinal ce qui augmente l'absorption des médicaments anti-ulcéreux utilisés par voie orale favorisant ainsi la cicatrisation.

Les résultats montrent que le fruit vert de *Carica papaya*, a la propriété de protéger la muqueuse gastrique des ulcères ce qui justifie son usage en médecine traditionnelle dans cette indication.⁽³⁸⁾

C. Propriété anti-helminthique

La prévalence des infections intestinales à nématodes est apparemment très élevée. Elles sont à l'origine de sérieux problèmes de santé chez l'Homme ainsi que chez les animaux domestiques des pays développés. Ces infections provoquent des troubles intestinaux, un inconfort et une diminution du métabolisme et de l'absorption des nutriments. Les infections par les parasites intestinaux chez les animaux d'élevage causent des pertes économiques importantes du fait de la diminution de la production de la viande et d'une baisse de la fertilité. Des traitements ont été mis au point pour contrer ces pathologies, toutefois ils restent coûteux et souvent inabordable dans les pays en voie de développement. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de plantes médicinales reste majoritaire dans ces pays.

Dans cette étude, il a été testé l'efficacité du latex de Papayer sur des souris contaminées par un nématode : *Heligmosomoides polygyrus*.⁽⁴⁶⁾

1. Matériel et méthode

a. Animaux et protocole expérimental

Cinquante sept souris furent divisées en cinq groupes. Au jour zéro, chaque animal a été infecté par voie orale par l'ingestion de cent larves infectantes d'*Heligmosomoides polygyrus*. Au jour vingt deux, quand la période d'incubation fut achevée, les animaux des groupes B, C, D et E ont été traités par du latex de Papayer de différents dosages : 2, 4, 6 et 8 grammes par kilogramme de poids corporel, respectivement. Le latex de Papayer a été administré par un tube directement dans l'estomac. Il s'agit d'une suspension à quarante pour cent dans de l'eau distillée. Les souris du groupe A ont reçu uniquement de l'eau distillée, il s'agit du groupe de contrôle négatif.

Les paramètres cliniques des souris sont observés tous les jours. Les échantillons de selles contenant des œufs furent obtenus aux jours 21 et 22 avant le traitement et aux jours 23 et 24 après le traitement. Trois jours après le traitement par la papaye (au vingt cinquième jour), les souris furent euthanasiées et autopsiées.⁽⁴⁶⁾

b. Souris pour l'expérience

Il s'agit de souris femelles alimentées par des granulés classiques. L'eau et la nourriture sont fournies à volonté. Au début de l'expérimentation, les souris étaient âgées de six mois et pesaient environs vingt sept grammes.⁽⁴⁶⁾

c. Larves infectantes

Les larves infectantes d'*Heligmosomoides polygyrus* ont été cultivées à partir des fèces des souris infectées expérimentalement. Les selles furent mixées avec les petits vers et conservées dans des sacs en plastiques à température ambiante pendant dix jours. Les larves furent inoculées aux souris à raison de cent larves par deux cents microlitres de suspension.⁽⁴⁶⁾

d. Latex de Papayer

Le latex fut récolté à partir de papayes vertes non mûres par de fines incisions sur la peau du fruit. Le latex a été purifié de façon à éliminer les débris et les fibres de la plante. Il fut stocké dans des containers en plastique à une température de moins vingt degrés Celsius. Le latex fut décongelé juste avant utilisation et additionné d'eau distillée afin d'obtenir une suspension à quarante pour cent volume/volume. ⁽⁴⁶⁾

e. Techniques parasitologiques

Chaque groupe de souris fut placé dans une cage pendant deux heures. Les œufs présents dans les selles furent comptés. Les souris furent tuées par torsion cervicale. Le petit intestin fut extrait et son contenu vidé, puis placé dans une boîte de Pétri remplie de sérum physiologique. Les vers furent comptés et examinés au microscope.

Le pourcentage d'efficacité du latex de Papayer a été déterminé avec la formule : (moyenne du nombre de vers dans le groupe de contrôle) – (moyenne du nombre de vers dans le groupe traité) x 100 / moyenne du nombre de vers dans le groupe de contrôle. ⁽⁴⁶⁾

2. Résultats

La moyenne des œufs présents dans les selles avant traitement était en moyenne de neuf milles par gramme de selles. Après traitement, cette moyenne a diminué mais seul le groupe E ayant reçu la plus forte dose de latex a présenté une différence significative par rapport au contrôle, puisqu'il montre une réduction de 93,3% de celle-ci.

Figure 7 : Propriété anti-helminthique de différentes doses de latex de Papayer

Groupe	Nombre de souris dans le groupe	Dose de latex de papaye (g/kg)	Moyenne du nombre de vers après autopsie	Efficacité anti-helminthique (%)
A	17	0	76,6 +/- 5,3	/
B	10	2	34,1 +/- 4,1	55,5
C	10	4	30,4 +/- 5,6	60,3
D	10	6	24,6 +/- 4,8	67,9
E	10	8	11,9 +/- 3,4	84,5

Tous les vers retrouvés sont des formes adultes d'*Heligmosomoides polygyrus*. Il apparaît dans l'ensemble des groupes traités une diminution significative du nombre de parasites. La réduction du nombre de parasites est inversement proportionnelle à la dose de latex de Papayer administrée. Le pourcentage d'efficacité est de 55,5 pour cent avec la dose la plus faible et de 84,5 pour cent avec la dose la plus élevée. ⁽⁴⁶⁾

3. Conclusion

Les résultats de cette expérience démontrent clairement une diminution de la charge parasitaire chez les souris ayant reçu le latex de Papayer. La plus grande diminution du nombre de vers a été obtenue avec la dose la plus élevée de latex de Papayer, cependant la majorité des souris présente toujours des vers dans leur petit intestin. Par contre, il n'a pas été fait d'étude avec des doses supérieures, ainsi on ne peut pas conclure de l'innocuité des doses supérieures sur la muqueuse digestive.

Il semblerait que le latex de Papayer posséderait une meilleure action sur les vers adultes, c'est la raison pour laquelle le traitement devrait être renouvelé régulièrement. En effet, vingt cinq jours après l'infection, il n'est retrouvé que des vers adultes.

D'autres études sont nécessaires afin de déterminer l'efficacité du latex de Papayer comme anti-helminthique sur les différentes espèces de nématodes et leurs différents stades de développement, ainsi que pour définir son mécanisme d'action.

D'autres travaux ont actuellement lieu sur la papaye mais il serait trop exhaustif de vouloir tous les citer. Cependant nous pouvons nommer les travaux sur les propriétés anti-cancéreuses et immunomodulatrices de la papaye et ceux sur ses propriétés anti-oxydantes menées par l'équipe du Professeur Montagnier.⁽⁴⁶⁾

Conclusion

Le Papayer, *Carica papaya* L., est un arbre très répandu dans les pays tropicaux, dont le fruit est largement consommé à travers le monde. Sa richesse en enzymes telles les endopeptidases (papaïne, chymopapaïne) explique ses utilisations en médecine et en cosmétologie car on leur attribue des propriétés anti-oxydantes et donc anti-âge. C'est cette caractéristique, largement diffusée par le Professeur Montagnier, qui a remis au goût du jour ce fruit un temps oublié dans les pays occidentaux.

Il s'agit d'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle. On lui attribue différentes propriétés, notamment son action sur les troubles dyspeptiques et les parasites intestinaux. Aujourd'hui ces indications sont retrouvées dans divers spécialités pharmaceutiques telles les complexes Poconéols®. De nombreuses études sont menées à l'heure actuelle dans le but de confirmer les utilisations traditionnelles du Papayer et d'affirmer son réel pouvoir thérapeutique, à l'image de la chimionucléolyse qui fut une révolution à la fin des années 1980.

La papaye est un fruit au centre de nombreuses recherches qui n'a pas fini de révéler tous ses secrets et qui possède encore un avenir prometteur en thérapeutique humaine.

Bibliographie et webographie

A. Ouvrages complets

(1) - Charles ALAIS, Guy LINDEN, Laurent MICLO. *Biochimie alimentaire*, 5^{ème} édition de l'abrégé. Paris : éditions DUNOD, 2003. 250 P.

(2) - P. ARNAUD. *Cours de chimie organique*. France : édition Gauthier-Villars, 1976. 498 P.

(3) - Jean BRUNETON. *Phytothérapie : les données de l'évaluation*. Paris : éditions TEC et DOC, 2002.

(4) - Clément DELAUDE. Afrique : *Guérisseurs, plantes médicinales et plantes utiles*. Paris : Maisonneuve et Larose éditions, 2004. 319 P.

(5) - Marguerita ENRICO, Dr Pierre MANTELLO, Pr Luc MONTAGNIER. *Vivre longtemps en bonne santé. Une alliée extraordinaire : la papaye fermentée*. Edition Michel LAFON, août 2008. 206 P.

(6) - Jean-Claude FAVIER, Jayne IRELAND-RIPERT, Carole LAUSSUCQ, Max FEINBERG. *Répertoire générale des aliments : tome 3 : table de composition des fruits exotiques, fruits de cueillette d'Afrique*. Paris : ORSTOM éditions, 1993. 207 P.

(7) - Dominique et Michèle FREMY. *Quid 2007*. Paris : éditions Robert Laffont, 2006.

(8) - Jean-Claude GUILLAND, Bruno LEQUEU. *Encyclopédie des vitamines : du nutriment au médicament. Volume 1 : données fondamentales : métabolisme et fonctions*. Paris : TEC et DOC éditions, 1987. 847 P.

(9) - A. MUNNICH, H. OGIER, JM. SAUDUBRAY. *Les vitamines, aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques*. Paris : Masson éditions, 1987. 428 P.

(10) - Dr J. SIMON. *Poconéol, un traitement du terrain et de la diathèse*. 2^{ème} édition.

(11) - Abayomi SOFOWORA. *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. Académie suisse des sciences naturelles. Paris : KARTHALA, éditions Diffusion, 1996. 375 P.

(12) - *Dictionnaire de la langue française*. Paris : Hachette éditions, 1990. 1407 P.

(13) - Pharmacopée française

B. Chapitres d'ouvrage

(14) - J. M AIACHE, S. AIACHE, R. RENOUX. *Initiation à la connaissance et à la délivrance du médicament*. Abrégés cours + exos, 4^{ème} édition. Paris : éditions MASSON. Octobre 2001.

(15) - Bernard BOULLARD. 236. *Carica papaya L.* In Dictionnaire : plantes médicinales du monde, réalités et croyance. St Just-la-Pendue : édition Estem, 2001. P106.

(16) - Jean BRUNETON. *Enzymes: Papayer, Carica papaya L., Caricaceae*. In Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales 4^{ème} édition. Lassay-les-châteaux : édition Technique et Documentation, 2009. P255-257.

(17) - Code de la Santé Publique

(18) - Gérard DEBUIGNE, François COUPLAN. *Papayer*. In Petit Larousse des plantes médicinales. Villeneuve d'Ascq : édition Larousse, septembre 2009. P260-261.

(19) - James A. DUKE. 71. *Carica papaya L. (Caricaceae). Papaya*. In Handbook of medicinal herbs. Floride : CRC édition, 1985. P100-101.

(20) - Loïc GIRRE. *Médicaments des troubles digestifs, surtout d'origine hépatique ou biliaire*. In Les plantes et les médicaments : l'origine végétale de nos médicaments. Paris : éditions Delachaux et Niestlé, 2006. P139.

(21) - Pierre GRENAND, Christian MORETTI, Henri JACQUEMIN, Marie-Françoise PREVOST. *Famille Caricaceae*. In Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Paris : IRD éditions, 2004. P290-292.

(22) - Fabrice Le BELLEC, Valérie RENARD. *Le Papayer, Carica papaya L. (famille des Caricaceae)*. In Le Grand Livre des fruits tropicaux. CEE : éditions Orphie, 1997. P38-39.

(23) - L. PLANCHON, P. BRETIN, P. MANCEAU. *Papayacées*. In Précis de matière médicale. Tome II. 5^{ème} édition. Edition Maloine, 1946. P1414-1419.

(24) - Antoine RYCKEWAERT. *Détérioration structurale des disques intervertébraux*. In Rhumatologie : pathologie osseuse et articulaire. France : Flammarion et compagnie éditeurs, août 1987. P429-440.

(25) - Max ROMBI. *Papayer : Carica papaya L., Caricaceae, latex épaissi*. In 100 plantes médicinales : composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Nice : édition Romart, 1991. P209-211.

(26) - Claude SASTRE, Anne BREUIL. *Phanérogames : Angiospermes : Dicotylédones : les Caricacées*. In *Plantes, milieux et paysages des Antilles françaises : Ecologie, biologie, identification, protection et usages*. Mèze : collection Parthénope, 2007. P491-492.

(27) - L. SIMON, C. HERISSON, B. BIOT. *La hernie discale chez le sujet âgé*. In *Le rachis vieillissant*. Paris : Masson éditeur, mars 1992. P99-105.

C. Articles de périodique

(28) - Mohamed AZARKAN, Anouar El MOUSSAOUI, Delphine Van WUYTSWINKEL, Géraldine DEHON, Yvan LOOZE. *Fractionation and purification of the enzymes stored in the latex of Carica papaya*. *Journal of chromatography B*, 2003, vol 790. P 229-238.

(29) - Mohamed AZARKAN, Armina AMRANI, Michelle NIJS, André VANDERMEERS, Samira ZERKHOUNI, Nicole SMOLDERS, Yvan LOOZE. *Carica papaya latex is a rich source of a class II chitinase*. *Phytochemistry*, 1997, vol. 46, n°8. P 1319-1325.

(30) - Baldev S. BAINES, Keith BROCKLEHURST. *A necessary modification to the preparation of papain from any high-quality latex of Carica papaya and evidence for the structural integrity of the enzyme produced by traditional methods*. *Biochem. J.*, 1979, vol 177. P541-548.

(31) - Baldev S. BAINES, Keith BROCKLEHURST, Paul CAREY, Mark JARVIS, Erdjan SALIH, Andrew C. STORER. *Chymopapain A purification and investigation by covalent chromatography and characterization by two-protonic-state-reactivity-probe kinetics, steady-state kinetics and resonance Raman spectroscopy of some dithiacyl derivatives*. *Biochem. J.*, 1986, vol 233. P 119-129.

(32) - Michel BENOIST. *Le point sur la nucléolyse discale*. *Rev Rhum*, 2000.

(33) - Gérard BEYLOT. *Gommages pour visage*. *Actualités pharmaceutiques*, 2010, N°493. P 53-55.

(34) - Antonella CANINI, Daniella ALESIANI, Giuseppe D'ARCANGELO, Pietro TAGLIATESTA. *Gas chromatography-mass spectrometry analysis of phenolic compounds from Carica papaya L. leaf*. *Journal of food composition and analysis*, 2007, vol. 20. P 584-590.

(35) - R. CHAROENSIRI, R. KONGKACHUICHAJ, S. SUKNICOM, P. SUNGPUAG. *Bêta-caroten, lycopene, and alpha-tocopherol contents of selected Thai fruits*. *Food chemistry*, 2009, vol. 113. P 202-207.

(36) - P. DELAVEAU. *Plante médicinale : Papayer*. *Actualités pharmaceutiques*, 1984, n°215. P 51-52.

(37) - Paolo DOMINGUEZ DE MARIA, José V. SINISTERRA, Shau-Wei TAN, Andres R. ALCANTARA. *Carica papaya* lipase (CPL): an emerging and versatile biocatalyst. *Biotechnology advances*, 2006, vol 24. P 493-499.

(38) - A.C. EZIKE, P. A. AKAH, C.O. OKOLI, N.A. EZEUCHENNE, and S. EZEUGWU. *Carica papaya* (Paw-Paw) Unripe Fruit May Be Beneficial in Ulcer. *Journal of medicinal food*, 2009, vol 12. P1268-1273.

(39) - Shila GURUNG, Natasa SKALKO-BASNET. *Wound healing properties of Carica papaya latex : In vivo evaluation in mice burn model*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, vol 121. P338-341.

(40) - Zhe JIAO, Jianchao DENG, Gongke LI, Zhuomin ZHANG, Zongwei CAI. *Study on the compositional differences between transgenic and non-transgenic papaya (Carica papaya L.)*. *Journal of food composition and analysis*, 2010. 8 P.

(41) - Rohan KERMANSAL, Brian E. Mc CARRY, Jack ROSENFELD, Peter S. SUMMERS Elizabeth A. WERETILNYK, Georges J. SORGER. *Benzyl isothiocyanate is the chief or sole anthelmintic in papaya seed extracts*. *Phytochemistry*, 2001, vol. 57. P 427-435.

(42) - Noriko OTSUKI, Nam H. DANG, Emi KUMAGAI, Akira KONDO, Satoshi IWATA, Chikao MORIMOTO. *Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects*. *Journal of ethnopharmacology*, 2010, vol 127. P 760-767.

(43) - Stephan RANDL, Siegfried BLECHERT. *Concise total synthesis of (+)-carpamic acid*. *Tetrahedron letters*, 2004, vol. 45. P 1167-1169.

(44) - Carlos E. SALAS, Marco T. R. GOMES, Martha HERNANDEZ, Miriam T. P. LOPES. *Plant cysteine proteinases : Evaluation of the pharmacological activity*. *Phytochemistry*, 2008, vol. 69. P 2263-2269.

(45) - Hasige A. SATHISH, Parigi RAMESH KUMAR, Vishweshwaraiah PRAKASH. *The differential stability of the left and right domains of papain*. *Process biochemistry*, 2009, vol. 44. P 710-716.

(46) - F. SATRIJA, P. NANSEN, S. MURTINI, S. HE. *Antihelmintic activity of Carica papaya latex against patent Heligmosomoides polygyrus infection in mice*. *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, vol 48. P 161-164.

(47) - Daisuke YAKAMOTO, Keita MATSUMOTO, Hviofo OHISHI, Toshimasa ISHIDA, Masatoshi INOUE, Kunihiro KITAMURA, Hiroshi MIZUNO. *Refined X-ray structure of papain. E-64-C complex at 2,1 Å resolution*. *The journal of biological chemistry*, 1991, vol. 266, n°22. P 14 771-14 777.

(48) - *The Angiosperm phylogeny group*. In *Botanical journal of the linnean society*. 2009.

D. Thèses

(49) - Olivier CARSENTI, Sylvie MICHEL (Dir). *Etude clinique et activités biologiques de la papaye, Carica papaya L., Caricaceae*. 63 P. Thèse de doctorat : Pharmacie. Paris : Paris Descartes, 2009.

(50) - GRANDVAUX, M. LEBOEUF (Dir). *Le Papayer, Carica papaya L., plante médicinale d'actualité*. 136 P. Thèse de doctorat : Pharmacie. Paris : Paris XI, 1986.

(51) - Isabelle GUILLAUME, Patrice LE PAPE (Dir). *La place de la médecine traditionnelle de nos jours : étude d'un extrait de graines de Carica papaya*. 121 P. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Nantes, 2004.

E. Sites internet

(52) - Les Caricacées. <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/289587>

(53) - www.Molecularstructure.org

(54) - www.remed.org (ReMeD: Réseau médicament et développement) intitulé de l'article utilisé : Place des médicaments traditionnels en Afrique.

(55) - <http://www.who.int>

(56) - www.fao.org

F. Divers

(57) - MERCERON Françoise, Pharmacien, Responsable Service Achats Plantes et Souches, laboratoire BOIRON.

(58) - BOTINAU Michel, Professeur de botanique et de cryptogamie à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Les photographies sont des images personnelles toute reproduction est interdite sans accord préalable de l'auteur.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Nom-Prénom : FABERT Claire-Marie

Titre de la thèse : Le Papayer, *Carica papaya* L., de la médecine traditionnelle à la médecine actuelle. Etudes botanique et pharmacognosique.

Résumé de la thèse :

Le Papayer, *Carica papaya* L., est un petit arbre de la famille des *Caricaceae* originaire d'Amérique du Sud dont la moindre blessure conduit à une sécrétion de latex riche en divers enzymes : papaïne, chymopapaïne, chitinase, lipase... qui lui apportent des propriétés médicinales utilisées depuis de nombreuses années en médecine traditionnelle. Cette plante est aujourd'hui utilisée en homéopathie et en phytothérapie pour le traitement des troubles dyspeptiques et dans les régimes amincissants. Toutefois, c'est dans la chimionucléolyse, thérapeutique qui utilise la chymopapaïne dans le traitement des hernies discales, qu'elle trouve son application la plus originale. Des travaux ont actuellement lieu afin de confirmer les indications traditionnelles de cet arbre comme ses propriétés anti-helminthiques, anti-ulcéreuse et cicatrisante.

Mots clés : Papayer, *Carica papaya*, latex, enzymes, papaïne, chymopapaïne, chimionucléolyse, digestion, anti-helminthique, médecine traditionnelle, plante médicinale.

Title : Papaya, *Carica papaya* L., from the traditional medicine to the actual medicine. Botanical and chemical studies.

Abstract :

Papaya, *Carica papaya* L., is a small tree which belongs to the *Caricaceae* family and is originated from South America. A small wound of this tree causes latex secretion which contains enzymes such as papain, chymopapaïne, chitinase, lipase... These enzymes are responsible for the medicinal properties of this tree. That is why this plant has been used for a long time in traditional medicine. Nowadays, papaya is used in homeopathy and phytotherapy to treat dispeptic disorders and to favour weightloss. This plant has an original utilisation : cheminucleolysis which uses chymopapaïne to treat discal vertebral diseases. Today some works are being led to demonstrate the traditional indications of this tree as, for example, its anthelmintic properties, anti-ulcer properties and its efficacy on wounds.

Faculté de pharmacie : Rue du Docteur Marcland

87 000 LIMOGES