

4 - Les métabolites secondaires, principes actifs de médicaments

Paradoxalement, les composés métabolites secondaires réputés toxiques sont à l'origine de plus de la moitié des médicaments humains mis sur le marché de nos jours (Newman & Cragg, 2007).

En effet, des substances toxiques peuvent parfois posséder, à faible dose, des propriétés médicamenteuses pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques. Ainsi, comme l'avait pressenti Paracelse des siècles auparavant, la toxicité d'un composé est toute relative : « Tout est poison. Rien n'est sans poison. C'est la dose qui fait le poison ».

En toxicologie, cet effet bénéfique d'un toxique à faibles doses se nomme « hormèse ». De nombreux alcaloïdes comme l'atropine, la cocaïne, la morphine, la nicotine, la quinine ou encore la strychnine répondent ainsi à un effet hormétique dose-dépendant (Hadacek *et al.*, 2011).

Selon Sullivan *et al.* (2008), l'exploitation des propriétés pharmacologiques des métabolites secondaires par l'Homme est ancestrale. Bien avant la découverte de la morphine ou de la quinine, de nombreuses tribus indigènes ont su exploiter le potentiel stimulant et coupe-faim de certains métabolites secondaires afin de survivre à des conditions de vie inhospitalières. Les feuilles de khat, un arbrisseau originaire d'Afrique orientale, sont ainsi mâchées depuis des milliers d'années par les peuples de la péninsule arabique. La mastication de ces feuilles provoque un effet stimulant euphorisant comparable à l'utilisation d'amphétamine. Les feuilles de tabac, de coca ou encore la noix d'arec sont autant d'autres exemples. Certains métabolites secondaires comptent parmi les plus importantes découvertes médicales des derniers siècles. Aussi, il y a près de 200 ans, la découverte de la morphine («*principium somniferum*») par l'allemand Friedrich Wilhelm Sertürner, marque le début de l'exploitation du potentiel pharmacologique des composés métabolites secondaires des plantes. Par la suite, d'autres molécules phares sont isolées : la quinine, premier alcaloïde antipaludique extrait de l'écorce d'arbustes du genre *Cinchona* en 1841, l'éphédrine, alcaloïde sympathicomimétique issu des plantes du genre *ephedra* et la tubocurarine, un curare issu d'une liane d'Amérique du Sud nommée *Chondrodendron tomentosum* (Forbey *et al.*, 2009). Au fil des siècles, les Hommes ont ainsi sélectionné une multitude de métabolites secondaires pour leurs propriétés anti-parasitaires, anti-cancéreuses, anti-douleur ou encore leur capacité à réguler les balances impliquant les neurotransmetteurs (Sullivan *et al.*, 2008).

En réalité, les humains ne sont probablement pas les premiers à avoir su tirer profit des composés métabolites secondaires des plantes. En effet, très tôt au cours de leur évolution, certains insectes ont brillamment réussi à tirer avantage de l'arsenal chimique défensif du règne végétal (Harry *et al.*, 1994).

Ehrlich & Raven (1964) sont les premiers à formuler explicitement les concepts de co-évolution plantes-insectes et de course évolutive, permettant d'expliquer cette appropriation des défenses chimiques des plantes par les insectes. En prenant pour modèles des insectes de la famille des lépidoptères, Ehrlich & Raven (1964) soulignent pour la première fois l'importance des réponses réciproques existant entre organismes d'un même écosystème et insistent sur le rôle central des métabolites secondaires dans la compétition entre autotrophes et hétérotrophes. Le concept de co-évolution alors décrit peut se résumer ainsi : la pression de sélection exercée par de nombreux papillons sur certaines plantes serait à l'origine de l'apparition de mécanismes de défense chez ces plantes, qui auraient en retour entraîné l'émergence, chez certains de ces papillons, de caractères leur permettant de contrer ces mécanismes.

Ainsi, en accord avec ce principe de co-évolution plantes-insectes, certains insectes ont pu s'adapter et venir tolérer certains métabolites secondaires toxiques. Le doryphore (*Leptinotarsa decemlineata*) constitue un parfait exemple d'insecte ayant réussi à s'accommoder de toxines végétales. De part sa capacité à détoxifier la solanine, un alcaloïde toxique contenu dans les pommes de terre, ce coléoptère est capable de prospérer au sein un champ de solanacées et d'en anéantir la récolte (Harry *et al.*, 1994).

Mais d'autres insectes vont plus loin que la simple accommodation aux toxines végétales et sont capables d'une véritable appropriation des défenses chimiques des plantes. C'est le cas des célèbres papillons monarques (*Danaus plexippus*). En concentrant dans leurs ailes des glucosides cardiotoxiques « digitalin-like » produits par certaines plantes, ces papillons s'assurent un moyen de défense efficace à l'encontre des oiseaux, leurs principaux prédateurs (Parsons, 1965).

Autre exemple, celui des larves de l'hyménoptère *Neodiprion sertifer* aussi appelé « Diprion du pin sylvestre ». Ces larves concentrent dans leurs glandes salivaires des terpénoïdes toxiques, contenus dans les conifères dont elles se nourrissent et sont capables de les réutiliser en mousse répulsive contre d'éventuels prédateurs (Harry *et al.*, 1994).

D'autres exemples plus récents montrent que les insectes peuvent également détourner des métabolites secondaires toxiques afin de se prémunir de pathogènes tels que les parasites. Singer *et al.* (2009) montrent ainsi expérimentalement que l'endoparasitisme létal des chenilles *Grammia incorrupta*, par des parasites appelés tachinides, provoque l'ingestion de toxines végétales de la classe des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Ingestion qui améliore la survie des chenilles parasitées et réduit la survie des chenilles non parasitées.

Les exemples de détournement des métabolites secondaires des plantes sont multiples et certains insectes vont même jusqu'à élaborer leurs propres phéromones via l'utilisation des métabolites secondaires des plantes. Les coléoptères xylophages synthétisent par exemple leurs phéromones à partir de l' α -pinène, un monoterpène contenu dans l'écorce des pins (Krief, 2003)

Ainsi, ironie du sort, des métabolites secondaires censés protéger les plantes de prédateurs comme les insectes, sont finalement devenus des molécules de défense pour ces mêmes insectes. Inspirée du concept de co-évolution plante/insecte, la théorie du détournement des métabolites secondaires des plantes par les animaux est suggérée dès 1978 par l'écologue Daniel Janzen. Ce dernier évoque le premier la possibilité que des animaux puissent détourner à leur profit les propriétés médicales des métabolites secondaires de certaines plantes, ce notamment afin de minimiser leur parasitisme. Selon Janzen, si les animaux ont pu développer des comportements leur permettant d'éviter la toxicité de certaines plantes, il est également envisageable qu'ils aient développé des stratégies comportementales leur permettant d'en tirer bénéfice (Janzen, 1978).

De fait, la littérature scientifique regorge d'exemples d'animaux ingérant volontairement des composés métabolites secondaires toxiques (cf. I.B.2.). Les langurs sacrés (*Semnopithecus entellus*) consomment ainsi des fruits riches en strychnine, un alcaloïde hautement toxique (Glander, 1982).

A Madagascar, les singes hapalémurs dorés (*Haplemus aureus*) consomment des bambous géants (*Cephalostachium viguieri*) réputés très toxiques, car concentrés en glucosides cyanogénétiques. Chaque lémurien consomme en moyenne 500 grammes de bambou par jour. A raison de 15g de cyanure par 100g de bambou frais, ces primates consomment donc près de douze fois la dose létale de cyanure pour un singe adulte, sans pour autant en pâtir (Glander *et al.*, 1989). Parallèlement, ce lémurien pratique un comportement de géophagie qui aurait pu expliquer sa résistance à la toxicité du bambou. Mais l'étude de Jeannoda *et al.* (2003) montre

que les composés cyanogéniques de cette plante ne sont pas adsorbés par la terre consommée. Les mécanismes physiologiques et/ou comportementaux leur permettant de supporter de telles doses de métabolites toxiques n'ont à ce jour pas été élucidés. L'hapalémur doré étant le seul lémurien de son genre à consommer cette espèce toxique de bambou, il éviterait ainsi toute compétition avec les autres *Hapalemur* (Glander *et al.*, 1989).

Les chimpanzés du groupe de Kanyawara (Kibale, Tanzanie) consomment fréquemment des baies amères de *Phytolacca dodecandra* (cf. Figure 15). Ces fruits sont riches en saponosides triterpéniques, des composés métabolites secondaires toxiques aux activités antivirales, antibactériennes et actuellement exploités pour leur activité molluscicide (les mollusques sont vecteurs de la bilharziose ou schistosomiase en Afrique) (Huffman, 1997).

Figure 15 : Chimpanzé consommant des baies amères de *Phytolacca dodecandra*. (Kanyawara, Parc National de Kibale, Ouganda). Crédit photo : JM Krief.



Chez les sifakas (*Propithecus verreauxi verreauxi*) de la forêt de Kirindy à Madagascar, les femelles gestantes ou en lactation consomment des quantités significativement plus élevées de tannins condensés que leurs congénères (Carrai *et al.*, 2003). Les observations montrent en effet que ces femelles consomment préférentiellement certaines plantes riches en tanins, habituellement évitées par le groupe. En période de gestation ou de lactation les besoins protéiques augmentent considérablement. Etant donné les propriétés complexantes des tanins vis-à-vis des protéines, ce changement de régime alimentaire peut donc paraître paradoxal. D'autant plus que les plantes nouvellement sélectionnées sont en fait très peu riches en protéines. Face à cet étonnant changement alimentaire opéré par les femelles sifakas en période péri-partum, Carrai *et al.* (2003) ont donc sérieusement envisagé l'hypothèse de l'automédication. Les données ethno-pharmacologiques et ethno-vétérinaires s'accordent pour révéler qu'en ingérant des quantités modérées de tanins, les femelles sifakas pourraient bénéficier des propriétés prophylactiques anti-helminthiques, anti-abortives et anti-hémorragiques des tanins, toutes à fait opportunes en période d'immunodépression péri-partum.

Enfin, de multiples observations du comportement alimentaire des herbivores domestiques montrent que, selon le contexte, ces derniers ne cherchent pas toujours à éviter les métabolites secondaires. Dans l'étude de Lisonbee *et al.* (2009), des agneaux connaissant des charges

parasitaires conséquentes ingèrent par exemple des quantités significativement plus importantes de nourriture supplémentée en tanins par rapport aux agneaux non parasités, ce en dépit de la faible valeur nutritionnelle caractérisant la nourriture supplémentée. Villalba *et al.* (2010) montrent également que, dans un contexte de fort parasitisme intestinal, des agneaux ayant préalablement expérimenté les effets positifs d'un fourrage riche en tanins préfèrent une nourriture riche en tanins à une autre. Etant donné le contexte d'apparition et les propriétés antiparasitaires connues des tanins, cette consommation préférentielle de composés métaboliques secondaires pourrait bel et bien s'apparenter à une forme d'automédication, plus précisément de vermifugation.

Car pourquoi des animaux choisiraient-ils de consommer volontairement des métabolites secondaires - qui pour la plupart leurs sont répulsifs, voire toxiques, - alors qu'ils ont souvent le choix de ne pas les consommer ou qu'ils peuvent mettre en place des stratégies comportementales afin de les éviter ? Selon de nombreux scientifiques – à l'instar de Janzen, Villalba, Provenza, Huffman, Krief ou encore Forbey - seul un détournement des propriétés thérapeutiques de ces métabolites secondaires explique de tels comportements. Ces scientifiques s'intéressent donc à ce que Rodriguez & Wrangham (1993) nomment « zoopharmacognosie », étudiant cette possibilité que des animaux soient capables d'utiliser des plantes à des fins thérapeutiques.

Quel est le déterminisme de ces éventuels comportements d'automédication ? Quels en sont les mécanismes : est-ce volontaire ou simplement physiologique ?

B - Déterminisme de l'utilisation animale des métabolites secondaires des plantes

La mise en place de nouveaux comportements alimentaires et d'éventuels comportements d'automédication peut s'envisager sous l'angle singulier de l'écologie. C'est ce point de vue particulier qui est abordé dans le paragraphe suivant.

1 - Théorie homéostatique

Tout organisme se bat constamment pour rester dans un état d'équilibre avec son environnement, c'est le concept d'équilibre du milieu intérieur, initialement énoncé par Claude Bernard (Bernard, 1865) : "Tous les mécanismes vitaux, quelques variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur". C'est le physiologiste américain Walter Bradford Cannon, qui reprenant le principe de Claude Bernard, inventera plus tard le mot « homéostasie », association des deux mots grecs « stasis » (état, position) et « homolos » (égal, semblable à).

Selon Forbey *et al.* (2009), c'est dans cette dynamique homéostatique que s'inscrit la consommation de métabolites secondaires observée chez certains animaux. Car selon ces auteurs, peu d'explications permettent de comprendre pourquoi de nombreux animaux consomment volontairement des métabolites secondaires - potentiellement toxiques - si ce n'est l'hypothèse selon laquelle ils les consomment en tant que « traitements » visant à rétablir l'équilibre perturbé de leur organisme.

Forbey *et al.* (2009) mettent ainsi en relation de nombreux exemples d'utilisations de métabolites secondaires faites par certains animaux avec divers challenges homéostatiques auxquels ces mêmes animaux sont confrontés. Ainsi, l'exploitation de propriétés

pharmacologiques des métabolites secondaires de plantes permettrait aux animaux de lutter contre le parasitisme, d'améliorer leur reproduction, de contrôler leur thermorégulation, d'échapper à la prédation et d'augmenter leur niveau de vigilance.

Des études (Dearing *et al.*, 2008 ; McLister *et al.*, 2004) montrent par exemple qu'en période de grand froid, certains rats du genre *Neotoma* augmentent volontairement leur consommation de *Juniperus monosperma*, un conifère dont les métabolites secondaires permettent de réduire les pertes de chaleur corporelle, réduisant ainsi les coûts liés à la thermorégulation.

Quant à l'ingestion et la séquestration de métabolites secondaires toxiques dans les tissus, elles constituent un moyen efficace pour certains animaux de lutter contre la prédation. C'est le cas des papillons monarques (*Danaus plexippus*) et de la bioaccumulation de glucosides cardiotoxiques « digitalin-like » dans leurs ailes, qui leur permet d'éviter la prédation des prédateurs insectivores (Parsons, 1965). Le pitohuis bicolore, un passereau de Papouasie Nouvelle-Guinée est connu sous le nom d'« oiseau vénéneux » en raison de concentration de ses plumes et de sa peau en homobatrachotoxine, un alcaloïde toxique provenant très probablement de l'ingestion d'un scarabée (Dumbacher *et al.*, 2004). L'homobatrachotoxine est par ailleurs un analogue de la batrachotoxine, un alcaloïde toxique retrouvé dans la peau de certaines grenouilles vénéneuses d'Amérique du Sud.

Par ailleurs, des comportements homéostatiques ont plusieurs fois été constatés expérimentalement, notamment lorsqu'un animal se voit offrir un régime alimentaire contenant des excès de toxines ou des déficits de nutriments qui déséquilibrent le bon fonctionnement de tout l'organisme (Provenza *et al.*, 2000 ; Villalba & Provenza, 1997a et b, 2001 ; Villalba *et al.*, 2006, 2010). Par exemple, des moutons expérimentalement nourris avec une ration déséquilibrée à l'origine d'une acidose métabolique ingèrent volontairement des solutions de bicarbonate de sodium propres à atténuer les effets de l'acidose (Phy & Provenza, 1998).

Dans leur étude, Forbey *et al.* (2009) évoquent également la probabilité d'exploitation d'un composé métabolite secondaire, laquelle dépend selon eux de la toxicité du métabolite secondaire et du coût du défi homéostatique auquel l'animal doit faire face (cf. Figure 16).

La toxicité d'un composé s'évalue par la valeur de son index thérapeutique, définit comme le ratio de la concentration toxique sur la concentration thérapeutique. Lorsqu'un composé métabolite secondaire est rapidement absorbé, puis lentement détoxifié et éliminé, alors de très faibles concentrations de ce composé peuvent s'avérer toxiques. Ce composé aura donc un index thérapeutique mauvais. A l'inverse, si un composé métabolite secondaire est lentement absorbé, que des enzymes le détoxifient et qu'il est rapidement éliminé, son index thérapeutique sera très bon. L'index thérapeutique d'un composé chimique dépend donc des propriétés chimiques du dit composé, mais aussi des capacités de détoxification propres à l'espèce et dans une moindre mesure du métabolisme de l'individu considéré. Un même métabolite secondaire peut donc posséder deux index thérapeutiques très différents : tantôt très bon chez un herbivore « spécialiste », il sera très médiocre chez un « généraliste ».

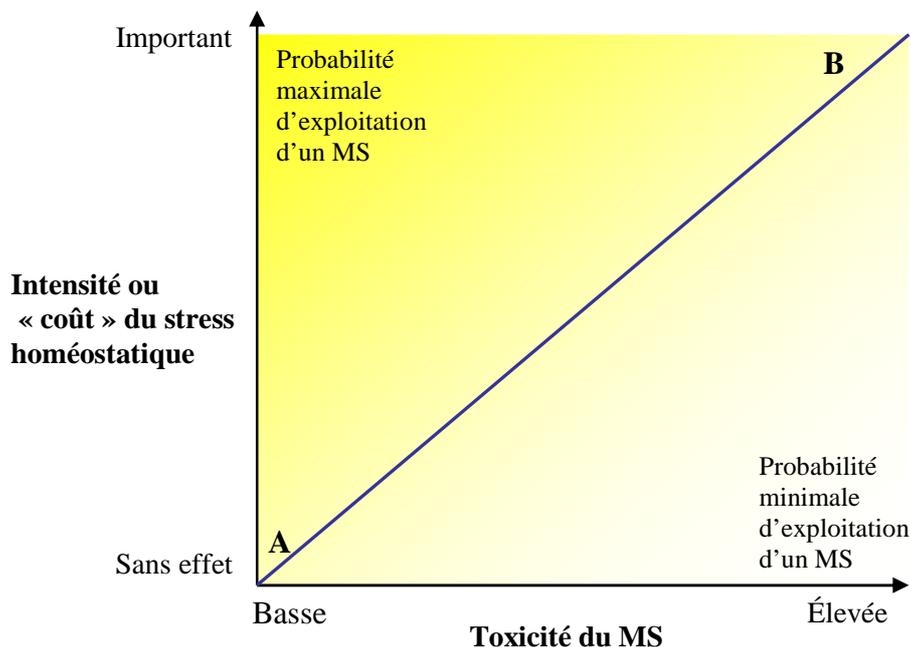
L'intensité du stress homéostatique auquel un animal doit faire face, peut quant à lui s'appréhender selon son impact sur le « fitness » - aussi appelé valeur sélective - de l'animal. Il s'agit alors d'estimer dans quelle mesure la fertilité et la survie de l'animal peuvent être perturbées.

Forbey *et al.* (2009) supposent que les métabolites secondaires possédant un bon index thérapeutique sont utilisés dans le cadre de défis homéostatiques mineurs. De même que l'ingestion de caféine remédie au manque de vigilance chez l'Homme, l'ingestion de métabolites secondaires stimulants chez les animaux pourrait répondre à une baisse de vigilance. Quelques récits anecdotiques rapportent ainsi l'utilisation de métabolites

secondaires stimulants chez les animaux. Parmi ceux-ci figure l'ingestion des racines d'iboga (*Tabernanthe iboga*), une apocynacée africaine utilisée lors de rituels religieux camerounais pour ces effets psychotropes hallucinants. Les populations locales camerounaises rapportent avoir découvert cette plante après avoir observé des chimpanzés, des gorilles, des sangliers sauvages et des porcs-épics ingérer ces racines et entrer dans une sorte d'état frénétique intense. Les racines d'iboga sont effectivement concentrées en ibogaïne, une molécule psychoactive capable d'agir sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux. Quant aux métabolites secondaires à l'index thérapeutique médiocre, ils ne seraient utilisés que lorsque l'impact d'un bouleversement homéostatique sur le fitness d'un animal devient très important. En effet, même si elles sont les moins toxiques, les molécules aux index thérapeutiques élevés ne sont pas toujours les plus adaptées et certains cas de figure nécessitent l'utilisation de molécules toxiques aux index thérapeutiques médiocres. C'est souvent le cas lorsque le pronostic vital est engagé, le coût du défi homéostatique et l'impact sur le fitness étant alors à leur maximum. Pour illustrer leur propos, Forbey *et al.* (2009) établissent un parallèle avec l'utilisation des drogues cytotoxiques à l'instar du paclitaxel, un métabolite secondaire issu de l'if et utilisé chez les patients atteints de cancers des poumons, seins ou ovaires.

Figure 16 : Probabilité d'exploitation d'un métabolite secondaire (MS). D'après Forbey *et al.* (2009)

A : Diminution de la vigilance et consommation de café.
 B : Cancer et chimiothérapie.



L'existence concomitante d'un challenge homéostatique important et d'un composé métabolite secondaire disponible, adapté au challenge et à l'index thérapeutique élevé augmente la probabilité d'utilisation du composé métabolite secondaire par l'animal.

Toutefois, l'utilisation par Forbey *et al.* (2009) d'exemples thérapeutiques humains pour soutenir une hypothèse écologique sur l'utilisation de métabolites secondaires par les animaux est peu opportune, un mélange entre thérapeutique médicale et écologie étant

effectué. L'exploitation chimiothérapeutique du paclitaxel par l'Homme est par exemple sans équivalent chez l'animal.

Par ailleurs, la qualification d'« automédication », utilisée pour désigner les comportements homéostatiques mis en place par un animal en cas déséquilibres touchant à sa santé, est probablement hâtive. Comme le soulignent Forbey *et al.* (2009), afin de véritablement parler d'automédication, l'animal doit non seulement se montrer capable d'associer la prise de métabolites secondaires avec la réduction du coût du challenge homéostatique, mais également être à même de titrer la concentration de métabolites secondaires nécessaires afin de rester au dessus de la dose thérapeutique et en dessous de la dose toxique. Ainsi, comme le fait remarquer Hladik (1998), le terme d'automédication implique un certain degré de conscience de l'acte pratiqué et il ne faut pas confondre une fonction physiologique, parfaitement comprise dans la plupart des cas, avec l'intentionnalité, pour laquelle on ne peut ignorer la remise en question.

Forbey *et al.* (2009) ont également fait remarquer que pour bon nombre d'exemples, rien ne prouve que les liens établis entre l'utilisation de métabolites secondaires et les challenges homéostatiques soient des liens de causes à effet. En l'absence d'expérimentations *in vitro* et *in vivo*, ces liens restent pour la plupart de simples corrélations. C'est pourquoi les auteurs insistent sur l'importance de la conduite expérimentale de tests *in vitro* et *in vivo* et proposent une démarche zoopharmacognosique idéale, visant à éviter les pièges d'interprétations trop hâtives.

La première étape de la démarche est l'observation rigoureuse du comportement animal. Afin de réaliser ces observations dans des conditions propices au déclenchement des supposés comportements d'automédication, il s'agit tout d'abord d'observer le bon « candidat » à l'automédication : l'animal malade, typiquement l'animal parasité. Il faut aussi s'intéresser à la bonne espèce animale : selon Forbey *et al.* (2009), les espèces ayant été impliqués dans des processus de co-évolution avec des plantes sont plus à même de développer des comportements d'automédication. Car en effet, tout processus de co-évolution sous-entend des mécanismes d'adaptations aux métabolites secondaires des plantes (détoxification...) et donc une utilisation potentiellement plus sûre de ceux-ci. Enfin, les animaux « sociaux » aux espérances de vie plus longues sont probablement plus à même de découvrir des plantes médicinales, le temps passé à échantillonner leur environnement étant plus long et les interactions sociales facilitant l'apprentissage de nouveaux comportements.

C'est seulement après cette étape cruciale d'observation que des analyses pharmacologiques doivent être envisagées. Il s'agit alors d'étudier la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation et élimination), mais aussi d'en déterminer les effets pharmacodynamiques.

Enfin, il est indispensable de conduire des expérimentations *in vitro* et *in vivo* afin de pouvoir potentiellement établir un lien de cause à effet scientifiquement acceptable.

2 - Mécanismes neurophysiologiques

2.1 - Homéostasie et boucles rétroactives dynamiques

Les régulations homéostatiques impliquent des mécanismes de contrôle précis. Selon Villalba & Provenza (2007), de tels mécanismes peuvent être envisagés par un système dynamique de boucles rétroactives (« feedback systems »).

Les processus de sélection alimentaire - impliquant aversions et préférences alimentaires - dépendent de ces systèmes rétroactifs. En effet, ces boucles neurophysiologiques permettent d'établir un lien entre le goût et les effets post-ingestion ressentis. Les aliments, leurs nutriments et leurs toxines constituent le point de départ de ces boucles de régulation, en tant que signal chimique capté par le biais de récepteurs sensitifs appartenant à la bouche et au nez. Des récepteurs viscéraux sont ensuite impliqués, ceux-ci répondent notamment à la présence des toxines. Un influx nerveux, conduit par les nerfs périphériques délivre ensuite un ensemble d'informations jusqu'au système nerveux central, qui les intègre et adapte ensuite un comportement à la situation. Les boucles se répètent ainsi jusqu'à ce que les comportements produits permettent d'atteindre un état d'équilibre (Provenza, 1995 & 1996 ; Villalba & Provenza, 2007).

Ces boucles rétroactives font plus que maintenir une variable entre deux limites, elles permettent la flexibilité et l'adaptabilité d'un système de réponse.

En tant que comportements homéostatiques, les comportements d'automédication impliquent très probablement ces boucles de contrôle rétroactives, qui si elles permettent d'éviter les composés associés au ressenti d'un malaise suite à leur ingestion, peuvent probablement être impliquées dans les processus inverses permettant d'associer un mieux-être ressenti à l'ingestion d'un nouvel item de l'environnement (Villalba & Provenza, 2007).

2.2 - Aversions et préférences alimentaires

Afin d'entrevoir les potentiels mécanismes en lien avec les processus dit d'automédication par ingestion chez les animaux, il est nécessaire de comprendre les processus d'aversion et de préférence alimentaire. Selon Villalba & Provenza (2007), l'automédication est la conséquence des mêmes mécanismes conduisant à l'établissement de préférences et d'aversions alimentaires, le tout sur un fond de quête homéostatique.

Les aversions alimentaires peuvent être innées ou acquises. Les aversions innées ne requièrent pas d'expérience préalable avec la substance et peuvent être réversibles suite à un conditionnement inverse.

L'aversion envers les composés perçus comme amers constitue le meilleur exemple d'aversion innée (Glendinning, 1994). Le réflexe de rejet dit "gusto-facial" consécutif à l'ingestion de substances astringentes est également un exemple d'aversion gustative innée, puisqu'il est présent dès la naissance chez les nouveaux-nés primates humains et non humains et ce avant toute rencontre préalable avec un composé astringent (Simmen & Hladik, 1993). Les aversions acquises sont quant à elles basées sur l'expérience et concernent généralement des aliments ayant occasionnés des maladies ou inconforts de type gastro-intestinaux au préalable. Des expériences réalisées chez des rats montrent en effet que des réponses viscérales sont plus à même d'être associées à la consommation d'une nourriture, plus précisément au goût de celle-ci. Des rats empoisonnés exposés à des stimuli gustatif, lumineux et sonore développent une aversion au goût mais pas à la lumière ou au son. A l'inverse, des rats soumis à des chocs électriques et aux 3 stimuli précédemment cités développent une aversion à la lumière et au son, mais pas au goût (Garcia & Koelling, cités dans Lozano (1998)).

Ces processus aversifs confèrent un avantage sélectif non négligeable puisqu'ils permettent de détecter, puis d'éviter les toxiques d'un aliment avant de les consommer (Huffman, 2001).

Les aversions alimentaires peuvent varier en fonction du statut sanitaire d'un individu, permettant ainsi l'ingestion d'items habituellement évités.

Huffman et Wrangham (1994) suggèrent que des connotations plaisantes ou non, correspondant aux perceptions gustatives, peuvent varier en fonction de l'état physiologique de l'animal. A l'inverse de la femme enceinte qui devient moins tolérante aux toxines (protégeant ainsi son fœtus), un chimpanzé malade pourrait, par une modification de sa perception sensorielle, consommer un item qu'il aurait rejeté dans les conditions habituelles. Chez les animaux, ce phénomène d'inversion de la perception d'un aliment, d'abord rejeté puis préféré a été observé expérimentalement par Brand *et al.* (1980) chez des rats qui pouvaient choisir entre une alimentation de base, pauvre en éléments nutritifs mais dont le goût était initialement très apprécié et un aliment beaucoup plus nourrissant mais ayant un goût repoussant. L'inversion des préférences s'est faite en quelques jours. Le conditionnement qui découle d'un malaise interne déclenche donc la préférence pour le type d'aliment dont le goût initial était repoussant. Des expérimentations réalisées chez les chimpanzés de Gombe (Tanzanie) illustrent également cette plasticité adaptative du goût : lorsqu'ils sont malades ces chimpanzés acceptent des bananes complémentees en tétracyclines, puis une fois la guérison terminée celles-ci sont rejetées tout comme avant la maladie (Goodall, cité par Huffman & Seifu (1989)).

Le parasitisme constitue le stimulus majeur à l'origine de changements de préférences et d'aversion alimentaires. La première réponse mise en œuvre face à une infection parasitaire constitue la mise en place de défenses immunitaires. Cependant, celles-ci ne sont pas toujours suffisantes, en particulier face aux fréquentes variations antigéniques des parasites. Là où les réponses physiologiques ne suffisent plus, interviennent alors les adaptations comportementales. Des stratégies comportementales telles que le changement de lieu de couchage, le changement de sites d'abreuvement, l'ajout de matériel frais dans les nids, le « fornicage » ou le « fur rubbing » se sont probablement mis en place en réponse à une importante pression parasitaire. Le malaise intestinal provoqué par l'endoparasitisme provoquerait également un élargissement du régime alimentaire, favorisant ainsi la rencontre avec de potentiels composés métabolites secondaires aux propriétés anti-parasitaires. Des observations montrent ainsi que des moutons parasités non expérimentés échantillonnent plus facilement une nourriture riche en tanins, en dépit de sa faible valeur énergétique, que des individus sains (Lisbonne *et al.* Communication *personnelle*, cité dans Villalba & Provenza, 2007). Autre exemple celui des chenilles *Grammia incorrupta*. L'endoparasitisme léthal provoqué par les tachinides, encourage la consommation d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, composés habituellement toxiques et rejetés. Cette ingestion d'alcaloïde améliore la survie des chenilles parasitées, leur permettant une lutte chimique efficace à l'encontre les endoparasites (Singer *et al.*, 2009)

Selon certains, le simple fait de changer brutalement de régime alimentaire permettrait à lui seule d'importantes réduction de charges parasitaires, comme cela a pu être observé chez les ours noirs (*Ursus americanus*) (Rausch, cité dans Huffman, 2003).

Selon Villalba *et al.* (2006), les animaux malades seraient capables d'augmenter leur préférence pour un item à des fins homéostatiques, permettant de préserver leur bon état de santé. En surmontant ses aversions innées et en échantillonnant des substances amères, un animal malade accroîtrait ses chances de trouver un composé aux propriétés thérapeutiques (Glendinning, 1994). C'est en échantillonnant à plusieurs reprises les solutions amères de quinines proposées que les souris impaludées de l'expérience de Vitazkova et al. (2001) parviennent à surmonter leur paludisme.

Lozano (1998) propose un modèle de « double aversion » permettant d'expliquer comment un individu peut consommer temporairement un aliment inhabituel - le

« médicament » - puis retourner à son régime alimentaire habituel. La première aversion concerne le régime alimentaire habituel de l'animal. Elle serait provoquée par le sentiment de malaise induit par la contraction d'une maladie. Si cette aversion est suffisamment forte, elle pousserait alors l'animal à échantillonner de nouveaux aliments et à éventuellement préférer un nouvel aliment, associant le mieux-être ressenti à la consommation de ce dernier. La deuxième aversion concernerait le « médicament ». Elle interviendrait après guérison, expliquant le retour au régime alimentaire habituel.

Selon Hladik (1998), en ce qui concerne les primates non humains consommateurs de feuillages, d'argiles ou de charbons de bois, il semble tout à fait superflu d'élaborer une théorie séparée pour expliquer la base biologique des choix de consommation de ces produits. L'équilibre alimentaire d'un animal est atteint via un ensemble de matières consommées et tous les produits qui tendent à manquer sont rapidement repérés parce que leur consommation aboutit à un « mieux-être » physiologique. Leur goût devient alors de plus en plus apprécié, et, en fonction de ce seul critère, il n'existe pas de limite entre ce qui est considéré comme « médicament » ou comme « aliment » par les humains.

Villalba *et al.* (2006) considèrent que, d'un point de vue homéostatique, la distinction entre médicament et aliment est artificielle. De fait, l'alimentation et les médicaments ont tout deux pour but de maintenir l'organisme dans un état d'équilibre, synonyme de bien être.

Si certains scientifiques sont ainsi partisans d'explications purement homéostatiques, adaptatives et neurophysiologiques, d'autres se sont interrogés sur les modalités - non exclusives - d'un apprentissage pharmacognosique chez l'animal et en particulier chez les grands singes.

C - Apprentissage et transmission de la pharmacognosie chez l'animal

1 - Apprentissage individuel et/ou social ?

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux modalités d'acquisition des comportements d'automédication chez les animaux. La plupart des comportements d'automédication restent hypothétiques (cf. I) et des études *in vitro* et *in vivo* sont généralement à pourvoir avant de s'intéresser plus amplement à leurs modalités d'acquisition. C'est pourquoi la majorité des études porte sur les grands singes, chez qui l'existence d'automédication est un fait quasi avéré.

Les études portant sur l'apprentissage du choix des plantes ingérées par les primates non humains sont nombreuses et essentiellement concentrées sur la façon dont les jeunes apprennent à sélectionner les aliments. Alors que la part sociale de l'apprentissage est prépondérante chez un jeune enfant, les études conduites en captivité montrent qu'à l'inverse c'est la part d'apprentissage individuel qui domine dans l'acquisition du régime alimentaire chez le jeune primate. Cet apprentissage individuel fait intervenir un mélange de néophobie, qui préserve des intoxications et de curiosité, qui permet d'élargir progressivement le répertoire alimentaire (Krief *et al.*, 2011).

Qu'en est-il pour de l'éventuel apprentissage du choix de plantes à propriétés thérapeutiques ? Est-il individuel et conditionné ? Ou est-il social ? Les modalités d'acquisition des comportements d'automédication chez les grands singes demeurent un véritable challenge pour les scientifiques primatologues.

Décrypter les comportements d'animaux évoluant dans la nature et/ou en captivité constitue un premier pas vers la compréhension des mécanismes d'acquisition des comportements d'automédication. Cependant, la tâche n'est pas aisée : souvent les comportements d'automédication sont déjà bien ancrés au sein d'un groupe et il est peu fréquent d'en observer de nouveaux. D'autant plus que chez certains primates, tel que les chimpanzés, le régime alimentaire demeure très conservateur et l'échantillonnage de nouvelles plantes constitue une véritable rareté (Gustafsson *et al.*, 2008). A titre d'exemple, une étude portant sur les chimpanzés de Mahale a montré qu'il avait fallu attendre 7-8 ans avant que des adultes commencent à goûter des fruits domestiques, tels que les citrons ou les mangues provenant d'arbres abandonnés depuis le départ de villageois (Takahata *et al.*, 1986). Mais, une fois, le premier épisode de consommation initié, la propagation au groupe fut très rapide : quelques semaines seulement et tous les individus du groupe consommaient ces nouveaux items.

Divers auteurs s'accordent pour dire qu'un apprentissage individuel de l'automédication implique la mise place d'un phénomène inverse au conditionnement aversif (Huffman, 2001 ; Krief *et al.*, 2011). Autrement dit, un individu malade, ayant surmonté son appréhension préalable à la consommation d'une substance au goût aversif (amer, astringent, ...), ainsi qu'un certain niveau de néophobie et consommant une partie de plante susceptible de limiter les symptômes de sa maladie, associerait ce goût au mieux-être ressenti.

Un tel apprentissage a été observé plusieurs fois chez des moutons, en conditions expérimentales contrôlées. Villalba *et al.* (2006) ont par exemple montré que des moutons soumis à des malaises expérimentaux (acidose, excès tanins ou d'acide oxalique) sont capables d'associer le mieux-être ressenti, consécutif à l'administration humaine du remède, à l'alimentation - et son goût - support de ce remède (cf. I-C).

L'établissement avéré d'un lien étroit entre le goût amer et l'existence de propriétés pharmacologiques, pourrait par la suite aider l'animal à sélectionner d'autres plantes en cas d'infection parasitaire ultérieure par exemple, sur la base de ses connaissances précédemment acquises (Huffman, 2000). Néanmoins l'association du mieux-être ressenti avec l'ingestion fortuite d'une plante médicinale adaptée n'est pas si évidente en milieu naturel. Une multitude d'autres événements peuvent avoir eu lieu durant le délai nécessaire pour que le principe actif agisse et de nombreuses mauvaises associations pourraient être commises. L'animal doit pouvoir repérer quelle plante est responsable de sa guérison parmi une myriade d'autres plantes (Lozano, 1998).

Si les processus d'apprentissage relatifs aux aversions alimentaires induites par des maladies sont bien documentés, les processus inverses d'association d'un meilleur état de santé avec la consommation d'une nouvelle plante aux propriétés médicinales n'ont fait l'objet d'autant d'attention (Huffman, 2001). Les processus neurophysiologiques en jeu dans ce cas sont très certainement du même type que ceux évoqués pour les aversions alimentaires (cf. II-B-2), en revanche les capacités cognitives associatives requises sont elles beaucoup plus hypothétiques selon l'espèce considérée.

Selon Huffman (2001), certains comportements d'automédication sont si complexes qu'il est peu probable qu'ils résultent de simples apprentissages individuels par essai-erreur. C'est le cas par exemple de la mastication de la moelle amère des tiges de *Vernonia amygdalina*, qui nécessite un retrait soigneux de l'intégralité de l'écorce et des feuilles, parties les plus toxiques de la plante, ainsi qu'un minutieux décorticage de la moelle, dont le jus amer est ensuite consommé. Il arrive régulièrement que les troupeaux domestiqués s'intoxiquent en ingérant des feuilles de *V. amygdalina* et l'issue est le plus souvent létale. En Sierra Leone, *V. amygdalina* est connue sous le nom de « a-dif-wir », ce qui signifie « tue chèvre ». Contrairement aux chimpanzés, les chèvres n'ont

manifestement pas appris à discriminer la toxicité de la plante, peut-être est-ce du aux pratiques d'élevage qui séparent très tôt mère et petits. Selon Huffman (2001), l'apprentissage d'un tel comportement est vraisemblablement individuel à l'origine, mais la socialisation - permettant à un animal naïf d'acquérir plus vite une information par le biais de l'observation d'un individu expérimenté - a très probablement permis d'améliorer et d'accélérer l'apprentissage d'un tel comportement, chaque individu n'ayant plus à tout découvrir par un apprentissage individuel de type essai-erreur.

Afin d'étudier les modalités d'acquisition du comportement d'ingurgitation de feuilles rugueuses entières (« Leaf swallowing »), Huffman & Hirata (2004) ont proposé des feuilles rugueuses à 11 chimpanzés captifs. Les résultats de leurs observations ont été les suivants :

- Deux chimpanzés ont mâché, puis avalé les feuilles rugueuses de façon normale.
- Un mâle et une femelle nés en captivité ont d'emblée mis en place le comportement d'ingurgitation de feuilles entières, sans avoir pu observer d'autres chimpanzés le faire auparavant.
- Quatre chimpanzés ont manifesté le comportement d'ingurgitation de feuilles entières, après avoir attentivement observé la première femelle avoir mis en place le comportement.
- Six chimpanzés ont développé des réponses phobiques, rejetant d'emblée les feuilles présentées. Par la suite, ces chimpanzés, qui n'ont jamais été à proximité d'individus ayant manifesté le comportement, n'ont pas réussi à surmonter leur aversion des feuilles rugueuses.

Des chimpanzés ayant grandi en captivité peuvent donc spontanément présenter un comportement d'ingurgitation de feuilles rugueuses lorsqu'on leur en propose, tandis que d'autres ayant refusé les feuilles de prime abord, peuvent les ingurgiter après avoir observé un de leur congénères le faire. L'ingurgitation spontanée des feuilles rugueuses est pour le moins étonnante étant donné l'absence de parasitisme des chimpanzés captifs. Selon les auteurs, ceci prouverait qu'il existe probablement une tendance innée favorisant l'ingurgitation de feuilles ayant un toucher rugueux. L'aspect râpeux des feuilles encouragerait naturellement des animaux à avaler et non mâcher les feuilles. Ces résultats montrent combien il reste difficile d'expliquer les mécanismes d'acquisition des comportements d'automédication, la part innée du comportement n'étant pas forcément à exclure totalement.

Selon Huffman & Hirata (2004), le comportement d'ingurgitation de feuilles entières (« Leaf-swallowing ») tire probablement son origine des découvertes fortuites de certains chimpanzés ayant échantillonné leur environnement au bon moment et au bon endroit, probablement suite au malaise induit par certain degré de parasitisme. Le comportement acquis par ces individus « pionniers » aurait ensuite été imité par de jeunes chimpanzés ayant combiné l'observation du contexte dans lequel le comportement est pratiqué avec la perception du « feedback positif » induit suite à sa réalisation.

Selon Gustafsson *et al.* (2008), les différences environnementales et sociales existant entre les différentes espèces de grands singes ont pu grandement influencer la part de chaque mécanisme d'apprentissage (individuel ou social) sur la consommation de plantes médicinales.

Différences environnementales, écologie des espèces et consommation de plantes médicinales

Afin de pouvoir bénéficier des effets médicinaux d'une plante, un individu doit pouvoir surmonter un certain degré de néophobie. Selon Gustafsson *et al.* (2008), la

prédominance de la néophobie sur la curiosité semble dépendre, en partie, de l'écologie de l'espèce.

Des études de terrain montrent que, contrairement aux chimpanzés, les orangs-outans possèdent un régime alimentaire flexible, témoignant d'un faible degré de néophobie. Ces primates décrits comme une espèce semi solitaire, doivent faire face à d'importantes fluctuations de disponibilité de nourriture dans la nature et selon Gustafsson *et al.* (2008), cela a pu les pousser à une plus grande propension à tester de nouveaux items - soit une faible néophobie - afin d'acquérir le meilleur régime alimentaire. Une étude ultérieure de Gustafsson *et al.* (2011) illustre l'existence de ce faible degré de néophobie chez des orangs-outans, montrant que sur onze nouvelles plantes aromatiques présentées à quatre orangs-outans captifs sevrés, neuf ont été ingérées par au moins un individu et seules deux plantes ont été rejetées par l'ensemble du groupe. L'étude reste à nuancer, les conditions de captivité pouvant abaisser la néophobie des individus. De plus, une comparaison avec d'autres grands singes permettrait de mieux relativiser le degré de néophobie des orangs-outans.

Logiquement, ce bas niveau de néophobie pourrait rendre les orangs-outans plus à même de d'accepter et de découvrir des plantes médicinales, en dépit de la faible valeur nutritive de celles-ci (Gustafsson *et al.*, 2008 & 2011).

Les lémuriniens de Mayotte (*Eulemur fulvus*) possèdent également un régime alimentaire souple. Les jeunes lémuriniens acquièrent les rythmes alimentaires de leurs mères au cours de leur 5^{ème} à 6^{ème} mois de vie. Cependant, dès leur passage vers une alimentation végétale, ils ne se contentent pas de reproduire le régime de leurs mères et ingèrent également des aliments non consommés par celles-ci, se forgeant ainsi leur propre expérience. Cette flexibilité du régime alimentaire expliquerait les remarquables capacités d'adaptation de cette espèce à de nouveaux environnements. Il est également possible que la souplesse de ce régime alimentaire leur permette, via un conditionnement opérant par le « mieux-être » ressenti, d'identifier de nouvelles plantes contenant des composés secondaires bénéfiques pour leur organisme (Nègre, 2003).

A l'inverse, les chimpanzés possèdent un régime alimentaire très conservateur. C'est pourquoi les premiers contacts avec de nouvelles plantes médicinales ont probablement dû se faire en des circonstances inhabituelles. Selon Huffman (2001), les comportements d'automédication des chimpanzés pourraient être apparus en période de disette alimentaire, alors que des chimpanzés, affamés et malades, auraient été forcés à essayer de nouveaux aliments. Recouvrant la santé, ils auraient associé cette guérison à la consommation d'un nouvel aliment.

Si les chimpanzés ont des préférences alimentaires strictes, ils possèdent en revanche de fortes capacités d'imitation et d'apprentissage. Dès leur plus jeune âge, les chimpanzés observent attentivement le comportement alimentaire de leurs proches, en particulier celui de leur mère. Il arrive parfois que ceux-ci imitent leur mère et reproduisent des comportements d'automédication, indépendamment de leur état de santé (Huffman & Hirata, 2004). Certains jeunes ont ainsi été observés mâchant la moelle des tiges amères de *Vernonia amygdalina* en même temps que leur mère (Huffman & Seifu, 1989 ; Huffman and Wrangham, 1994). L'innovation pourrait également être un phénomène régulier qui permettrait à ces derniers de découvrir l'utilisation de nouvelles plantes à potentialité médicinales (Krief, 2003).

Différences sociales, interactions et consommation de plantes médicinales

La part d'apprentissage social dépend des interactions entre individus, très variables selon l'espèce de primate considérée. Par exemple, chez les orangs-outans les interactions sociales sont rares (espèce semi-solitaire) et ont pour la plupart lieu avant le sevrage entre la

mère et son petit. Dans cette espèce la découverte de nouveaux aliments relèverait plus des caractéristiques des plantes et d'un faible niveau de néophobie que de la référence à un individu modèle (Gustafsson *et al.*, 2011). Toutefois, le peu d'opportunités d'interactions sociales chez les orangs-outans ont pu les prédisposer à profiter davantage des rares rencontres à travers une plus grande tolérance et des échanges sociaux plus significatifs (Gustafsson *et al.*, 2008 & 2011).

Les conclusions des études de Gustafsson *et al.* (2008 & 2011) restent cependant à nuancer étant donné leur réalisation en milieu captif : il est en effet possible que la captivité soit à l'origine d'un niveau de néophobie plus faible et d'interactions entre congénères plus fréquentes qu'en milieu naturel.

Chez les chimpanzés en revanche, les interactions sociales sont plus nombreuses. Elles se traduisent par du « grooming » (épouillage), du jeu, des vocalisations, quelques conflits, parfois suivis de période de réconciliation (Krief, 2003). La richesse des interactions sociales de l'espèce pourrait contribuer à un apprentissage social plus efficace de nouveaux comportements, *a fortiori* d'automédication (Gustafsson *et al.*, 2008).

Masi *et al.* (2012) ont comparé l'usage de plantes médicinales et leur acquisition chez deux espèces de grands singes : les chimpanzés et les gorilles des plaines de l'Ouest. Contrairement aux études précédentes, les observations de cette étude ont été faites chez des animaux sauvages dans leur milieu naturel. L'étude de Masi *et al.* (2012) compile ainsi les résultats de onze mois d'observations d'une cinquantaine de chimpanzés de la communauté de Kanyawara dans le parc national de Kibale en Ouganda, avec celles issues de dix mois de suivi d'un groupe d'une douzaine de gorilles des plaines à Bai Hokou, dans le parc national de Dzanga-Ndoki de l'Ouest en République Centrafricaine.

Les gorilles des plaines ayant la capacité de détoxifier certains aliments grâce à leur gros intestin élargi, à la fermentation associée et à leur transit ralenti, les scientifiques s'attendaient à ce que leur régime alimentaire soit plus diversifié que celui des chimpanzés, incluant une large gamme d'items ayant, pour certains, une faible valeur nutritive. Cependant, les observations ont montré que c'était les chimpanzés qui consommaient deux fois plus fréquemment des aliments occasionnels et /ou bioactifs. Étant donné l'absence de spécialisation du tractus digestif des chimpanzés (pas de détoxification comme chez le gorille), consommer de nouveaux aliments peut s'avérer plus risqué pour ces primates. C'est pourquoi (Masi *et al.*, 2012) envisagent que ces consommations d'items inhabituels soient liées à une autre raison que la simple nutrition et notamment à une forme d'automédication. D'autre part, chez les chimpanzés, le caractère occasionnel de ces consommations n'est pas la conséquence d'une faible disponibilité, puisque tous les items à consommation occasionnelle se sont révélés abondamment disponibles dans l'environnement. Chez les gorilles des plaines en revanche, la situation est moins tranchée, mais la plupart des items à consommation occasionnelle sont normalement disponibles dans l'environnement, ont également peu de valeur nutritionnelle et appartiennent parfois à des plantes du régime habituel mais ne correspondent pas aux parties habituellement ingérées. Autant d'arguments qui pour Masi *et al.* (2012) se positionnent en faveur d'une utilisation autre que nutritive, pourquoi pas médicinale compte tenu des propriétés bioactives de beaucoup de ces items à consommation occasionnelle.

Les observations de Masi *et al.* (2012) montrent que les chimpanzés observent beaucoup plus fréquemment leurs congénères que les gorilles lorsqu'ils consomment des aliments occasionnels, ce en dépit de faibles opportunités d'observations, puisque les chimpanzés sont majoritairement seuls ou éloignés du groupe lorsqu'ils consomment des aliments inhabituels. Les « démonstrateurs » chimpanzés favorisés sont des individus adultes âgés (25-35 ans), mâles comme femelles. Le niveau élevé de tolérance sociale chez les chimpanzés leur permettrait d'observer attentivement et de près leurs congénères.

Après le départ du consommateur, les gorilles consomment plus systématiquement l'item délaissé que les chimpanzés. Cette consommation peut avoir lieu pour des raisons nutritionnelles ou simplement parce que la situation a paru sans danger pour l'observateur. Chez les chimpanzés en revanche, la consommation après observation attentive du consommateur n'est pas systématique. Selon Masi *et al.* (2012) il est envisageable que les chimpanzés n'observent leurs congénères que dans une optique d'acquisition de « connaissances ». La santé et l'état physiologique du consommateur - et des observateurs - détermineraient la consommation ou l'évitement de l'item.

La consommation d'aliments inhabituels étant plus risquée chez le chimpanzé - principalement frugivore et ne possédant aucun système de détoxification - celui-ci serait en conséquence plus dépendant de l'apprentissage social que le gorille des plaines. Chez les chimpanzés, 89 % des observations par les jeunes individus sont dirigées vers leur mère et 39 % de la totalité des observations ont lieu entre individus matures montrant que des informations sont encore recherchées et acquises après la maturité (Masi *et al.*, 2012). Chez les gorilles, 70 % des observations se produisent entre individus immatures et 91 % d'entre elles concernent un parent (généralement un demi-frère ou une demi-soeur) (Masi *et al.*, 2012). L'ensemble de ces résultats tend à prouver que la consommation d'aliments bioactifs inhabituels repose essentiellement sur un apprentissage social de type vertical chez les chimpanzés, tandis que les gorilles privilégient un mode horizontal d'acquisition et de transmission sociale de l'information.

Les différences de capacités physiologiques, d'écologie et de socialité entre les différentes espèces de grands singes influencent très probablement la façon dont ceux-ci acquièrent les connaissances relatives à la discrimination d'items à propriétés médicinales (Gustafsson *et al.*, 2008 & 2011 ; Masi *et al.*, 2012).

Il existe depuis longtemps des études montrant que certains animaux sont capables d'apprendre à éviter une nourriture toxique/avariée rien qu'en observant un congénère devenir malade ou montrer des signes d'aversion suite à la consommation de l'aliment. C'est le cas par exemple des hyènes tachetées (*Crocuta crocuta*) (Yoerg, cité dans Lozano (1998)) et des carouges à épaulette (*Agelaius phoeniceus*) (Mason & Reidinger, cités dans Lozano (1998)). Cependant de toutes les études cherchant à explorer les modes d'acquisition éventuels des comportements d'automédication, rien ne prouve rigoureusement qu'un animal soit capable d'apprendre l'utilisation de plantes médicinales en associant la guérison d'un congénère avec la consommation d'un item spécifique.

L'acquisition de nouveaux comportements alimentaires et *a fortiori* de comportements d'automédication a également été étudiée chez les moutons (Sanga, 2011). Plus particulièrement, c'est l'influence des mères - expérimentées ou non - sur l'acquisition du comportement d'ingestion de polyéthylène glycol (PEG) en situation de surcharge en tanin qui a été étudiée chez des agneaux. Un groupe d'agnelles a tout d'abord été conditionné à associer les bénéfices du PEG après consommation d'un régime riche en tanins. Pour cela, des agnelles ont ingéré un repas riche en tanins, puis du PEG leur a été offert. Ultérieurement, ces mêmes agnelles ont de nouveau fait un repas riche en tanins, mais cette fois un autre fourrage leur a été offert (marc de raisin). Après conditionnement, le groupe d'agnelle conditionné et un groupe témoin se sont vu offrir le choix entre le fourrage riche en tanin, le PEG et le marc de raisin. Les résultats ont montré que les agnelles expérimentées ont mangé plus de fourrage riche en tanin et de PEG que les témoins. Par la suite les agnelles expérimentées et non expérimentées ont été mises en contact avec leur agneaux, tous naïfs et les trois même catégories de nourriture leur ont été proposées simultanément (riche en tanin, PEG, marc de

raisin). Un groupe témoin d'agneaux naïfs sans leurs mères a aussi reçu les mêmes nourritures.

Les résultats de cette étude montrent que les agneaux ayant été élevés en présence de leur mère, expérimentée ou non, sont plus à même d'utiliser efficacement les effets médicinaux du PEG que de agneaux n'ayant pas été élevés sous l'influence de leur mère. Ces agneaux montrent en effet une préférence significativement plus élevée pour le PEG que les agneaux naïfs sans leurs mères. Par ailleurs, les observations montrent qu'une mère expérimentée ayant une préférence particulièrement marquée pour le PEG au regard des autres mères expérimentées, a un agneau dont la préférence pour le PEG est elle aussi plus forte que celle des autres agneaux.

Les mères ne jouent pas uniquement un rôle de prévention permettant à leur progéniture d'éviter l'ingestion de composés toxiques, leur présence influence également la capacité de leur progéniture à découvrir les effets bénéfiques de nouvelles substances (ici à profiter des bénéfiques du PEG). Les agneaux n'ayant pas été au contact de leur mère ne sont effectivement pas capables de discriminer les effets positifs du PEG vis-à-vis d'un excès de tanins.

Un des résultats intéressants de l'étude est celui des agneaux ayant été en présence de mères inexpérimentées et qui ont tout de même manifesté une préférence pour le PEG. Selon Sanga *et al.* (2011), Il est possible que la présence des mères ait encouragé le comportement explorateur des agneaux, leur permettant de découvrir individuellement les bienfaits du PEG, que leur mère soit expérimentée ou non.

Chez certaines espèces, aussi éloignées soient elles, le rôle des mère est donc primordial, puisque celles-ci assurent une transmission verticale et un maintien du « savoir médicinal ».

Certains vont plus loin, en s'interrogeant : les animaux, en particulier les mères, apprennent-elles sciemment des comportements dits d'automédication à leur progéniture ?

2 - Transmission ou enseignement des comportements d'automédication ?

L'existence d' « enseignement » - aussi appelé « apprentissage actif », « apprentissage intentionnel » ou « apprentissage instructif » - chez les animaux fait toujours débat et divise la communauté scientifique.

Pour certains, la notion d'enseignement englobe le fait qu'un individu en assiste un autre dans un contexte d'apprentissage. C'est le cas par exemple des félidés sauvages, tels que les guépards : une fois leurs petits en âge d'apprendre à chasser, les mères adaptent leur technique de chasse et au lieu de tuer instantanément leur proie, les amènent vivantes à leurs jeunes. De nombreux carnivores (tigres, lions, suricates...) donnent ainsi l'occasion à leurs petits d'interagir avec les proies (Caro & Hauser, 1992).

Pour d'autres, cette définition est trop vaste et l'enseignement doit être intentionnel. Enseigner sous entend que celui qui enseigne adapte son comportement à autrui, sans bénéfice direct pour lui, facilitant l'apprentissage de l'autre, qui acquiert ainsi la connaissance ou la technique plus rapidement que s'il l'avait appris seul. Enseigner sous-entend également avoir conscience des capacités d'autrui : être capable de supposer que l'autre sait ou ne sait pas (Caro & Hauser, 1992). Or, les observations de félidés sauvages ne montrent pas clairement un ajustement du comportement des mères en fonction du changement d'aptitudes de leurs jeunes. Les exemples d'enseignement semblent dès lors beaucoup plus anecdotiques.

Chez les grands singes, seuls quelques rares cas de mères chimpanzés aidant leurs petits à casser des noix ont été rapportés. De mères ont ainsi été observées replaçant une noix sur l' « enclume » de leur petit après avoir nettoyé celle-ci, fournir de meilleurs « marteaux » lors de difficultés, produire des cris d'encouragement (Boesch, 1991). Les cas se rapprochant le plus d'« enseignements » seraient ceux relatifs à l'apprentissage des comportements moteurs, où les mères gorilles des plaines ont été observées apportant des encouragements stimulant la locomotion et l'autonomie de leur progéniture (Maestripiéri, 2002). Chez les primates non humains se sont surtout des encouragements ou des découragements qui ont pu être observés. Une expérience réalisée chez des babouins Chacma (*Papio ursinus*) montre qu'un mâle de haut rang hiérarchique ayant reconnu (apprentissage expérimental préalable) que la nourriture présentée au groupe était toxique, a menacé agressivement les jeunes babouins tentant de s'en saisir. Les membres du groupe ont ainsi rapidement appris que la nourriture était non consommable (Fletemeyer, cité par Caro & Hauser (1992)).

Krief *et al.* (2011) rapportent qu'aux cours de leurs multiples observations en milieu naturel, aucune femelle n'a été observée donnant à son jeune malade une plante qu'elle même n'aurait pas consommé. En revanche, il est assez fréquent qu'une femelle facilite l'accès à un item : par exemple lors de l'écorçage d'un arbre, elle peut laisser un morceau à son petit. Masi *et al.* (2012) précisent quant à eux n'avoir quasiment pas observé de transferts d'aliments entre individus au cours de leurs observations réalisées chez les chimpanzés de Kibale et les gorilles des plaines de l'Ouest de Dzanga-Ndoki. Ainsi, les scientifiques parlent d'auto-médiation et non de médication.

La majorité des études portant sur l'automédication montre que les jeunes chimpanzés semblent capables de rassembler efficacement des informations auprès de leurs aînés sans que ceux-ci n'en modifient leur comportement. Les primatologues préfèrent à l'heure actuelle parler d'apprentissage par émulation.

De récentes études suggèrent par ailleurs que l'enseignement serait plus prévalent au sein des espèces n'appartenant pas au taxon des primates, telles que les abeilles, les fourmis, les suricates et d'autres carnivores (Thornton & Raihani, 2008). L'enseignement aurait ainsi pu évoluer indépendamment de l'apprentissage social.

3 - L'automédication : une tradition culturelle ?

L'existence de traditions culturelles chez l'animal fait toujours débat au sein de la communauté scientifique d'éthologie. La notion de trait culturel a d'ailleurs sans cesse été redéfinie.

Selon Boesch (2001), les pratiques observées régulièrement chez plusieurs membres d'un groupe, mais absentes d'au moins un autre groupe sans que cette absence puisse être expliquée par des facteurs écologiques seraient d'origine culturelle. Pour d'autres, le caractère culturel d'un comportement implique que ce comportement soit dépendant de moyens sociaux pour se propager et se maintenir (Perry & Manson, 2003). Selon Huffman & Hirata (2003), un nouveau comportement innové et transmis à travers un ensemble d'interactions spatiales et sociales au sein d'un groupe, devient véritablement une tradition lorsqu'il se transmet verticalement d'un parent à sa progéniture. L'exemple le plus connu de tradition culturelle chez les primates est probablement celui de la propagation du lavage des patates douces chez les macaques japonais (*Macaca fuscata*) de l'île de Koshima. Observé pour la première fois en 1953, ce nouveau comportement, permettant de séparer le sable et les impuretés des patates

douces avant consommation, persiste encore de nos jours sous la forme de multiples variantes, alors que les macaques initiateurs de la pratique sont tous morts depuis.

Le nombre de traditions avérées chez les primates reste faible et il semble qu'elles soient plus répandues chez les chimpanzés. Ainsi entre les chimpanzés de Gombe et Mahale, deux régions de Tanzanie distantes de d'un centaine de kilomètres, les comparaisons des régimes alimentaires montrent de dizaines de différences ne pouvant pas s'expliquer via des différences écologiques entre les deux sites. Les primatologues ont également remarqué l'existence de signaux de communications propres à chaque groupe, sortes de « dialectes », dont la disparité ne repose a priori pas sur des variations génétiques. A cela s'ajoute l'existence de techniques d'utilisation d'outils variables. En effet, on sait désormais que les chimpanzés sont capables d'utiliser des outils les aidant dans leur recherche de nourriture. Plusieurs populations de chimpanzés ont ainsi été observées utilisant des cailloux (« marteaux ») et des pierres (« enclumes ») pour casser des noix, mais aussi de fines brindilles pour « pêcher » des fourmis dans les termitières. Selon certains scientifiques ces techniques de recherche de nourriture répondent aux critères d'une tradition culturelle (Abegg *et al.*, 2000).

Diverses études montrent que la consommation de plantes médicinales varie d'un groupe de chimpanzés à un autre, alors même que la disponibilité des plantes ne change pas. S'ajoute à cela les suspicions de transmission trans-générationnelle de comportements de discrimination de plantes médicinales. Certains se sont donc interrogés sur la possibilité de traditions locales concernant les comportements d'automédication.

La consommation d'écorces présente par exemple des différences très marquées entre les groupes de chimpanzés voisins de Mahale et Gombe (Tanzanie) : à Mahale les chimpanzés consomment 21 espèces d'écorces différentes, tandis qu'à Gombe les chimpanzés n'en consomment que trois sur les treize écorces communes au site de Mahale. Autre exemple, en dépit de leur disponibilité, 16 items provenant de 9 espèces de plantes différentes sont régulièrement consommées par les chimpanzés de Mahale, mais ne le sont pas ou très peu à Gombe. C'est le cas notamment des fruits de *Cordia milenii*, aliments principaux des chimpanzés de Mahale (Krief, 2003). Les observations de Krief *et al.* (2005a) montrent quant à elles que les chimpanzés de Sonso, dans la forêt de Budongo, au centre de l'Ouganda, consomment les fleurs d'*Acanthus pubescens* - aux propriétés antimicrobiennes démontrées - tandis que les chimpanzés de Kanyawara ne consomment que les tiges de cette espèce. Les chimpanzés de Sonso consomment également les écorces de *Cynometra alexandrii*, alors que les chimpanzés de Kanyawara n'en ingèrent que les graines. De telles dissemblances peuvent être en partie la conséquence de variations intraspécifiques dans la composition chimique des plantes, mais selon Krief (2003) la force des traditions joue probablement un grand rôle.

Afin d'étudier plus amplement le potentiel aspect « culturel » de l'automédication chez les chimpanzés, de nouvelles études doivent être menées entre deux communautés dont les territoires sont adjacents, afin d'observer si les groupes se transmettent des pratiques alimentaires lorsque des femelles ayant atteint la puberté passent d'un groupe à l'autre.

**

Médiateurs des nombreuses interactions entre plantes et autres organismes vivants, les métabolites secondaires des plantes tiennent une place centrale au coeur de l'automédication

animale. Bien que leur rôle de composés défensifs à l'encontre des prédateurs et des pathogènes soit une des hypothèses majeures expliquant leur raison d'être, il semble, comme le suspectait Janzen (1978), qu'au fil de l'évolution de nombreux animaux aient été capables de détourner les propriétés thérapeutiques de certains de ces métabolites secondaires à leur profit, améliorant ainsi leur état de santé et *a fortiori* leur chances de survie. Les pressions exercées par divers challenges homéostatiques tels que le parasitisme sont probablement les moteurs de ces adaptations comportementales. Toutefois, les modalités d'acquisition individuelle de ces comportements d'automédication restent floues. Selon certains, la perception gustative d'un individu varierait en fonction de l'état de santé. Ainsi, un individu malade pourrait être amené à explorer son environnement, voire à rechercher l'amertume habituellement évitée et souvent caractéristique de plantes toxiques, mais aussi de propriétés thérapeutiques remarquables. La part d'inné et d'acquis de ces comportements adaptatifs reste difficile à établir avec certitude. Il semble néanmoins que ces comportements reposent essentiellement sur un apprentissage, individuel et/ou social selon l'espèce considérée. Diverses études, principalement menées chez les grands singes et les moutons montrent que l'apprentissage social joue un rôle primordial, permettant la transmission et le maintien des comportements dits d'automédication au sein d'un groupe. Si bien que chez primates la question de l'automédication en tant que tradition culturelle est actuellement étudiée avec intérêt.

La poursuite des recherches dans le domaine de la zoopharmacognosie s'avère indispensable afin de mieux comprendre les modalités d'acquisition des comportements dits d'automédication et pourquoi pas d'accumuler d'éventuelles preuves de l'intentionnalité de ces comportements, en particulier chez les primates.

Par ailleurs, l'étude des comportements dits d'automédication chez les animaux est loin d'être dénuée d'intérêt, les enjeux sont en effet multiples : découverte de nouveaux médicaments humains et/ou vétérinaire, conservation et protection des espèces, participation à une médecine vétérinaire alternative durable, mais aussi compréhension des origines de la médecine humaine.