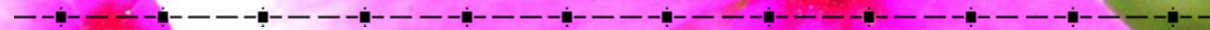
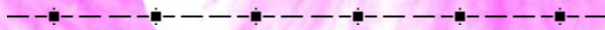




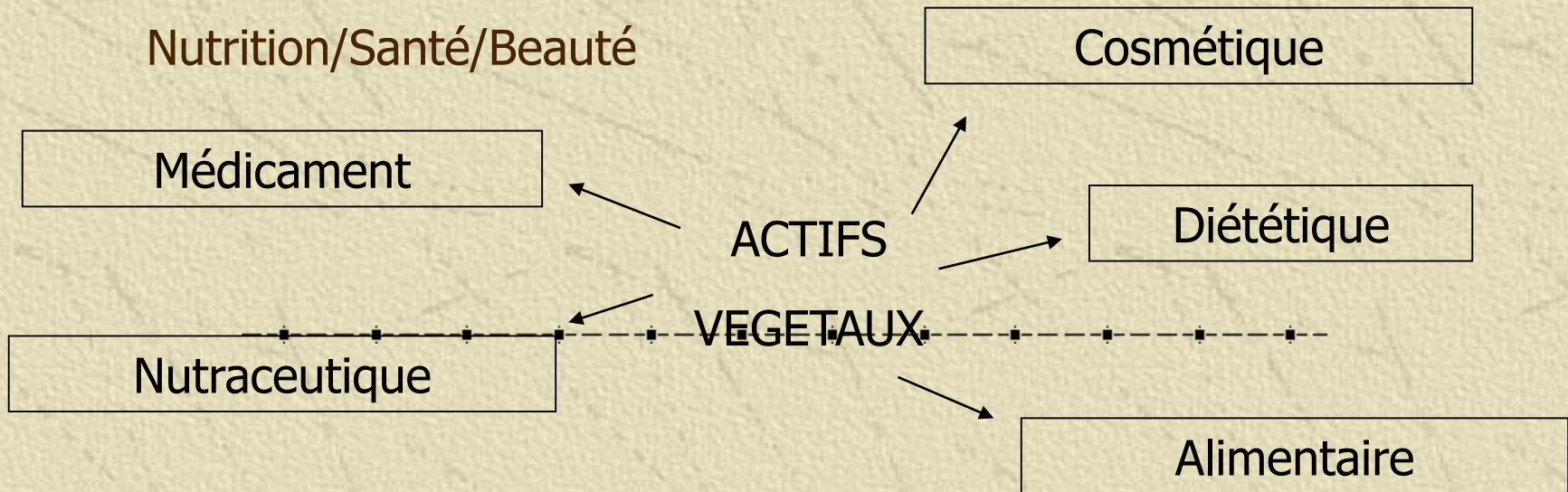
Stratégie de R&D nouveaux actifs à base de plantes



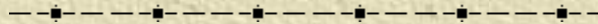
Jean-Pierre Nicolas - 2014



L'univers des actifs à base de plantes



Les plantes toujours à la base de nouvelles stratégies de développement.





Médicaments purs

NORD

Quantité de
plante/labeur
nécessaire

Coût

Quantité de
principe actif
nécessaire
pour un
traitement

Effets
indésirables

Nombre
de plantes
concernées et
POTENTIEL

Nombre de
constituants et
SYNERGIES

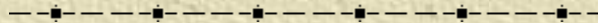
Biodiversité

SUD
Phytothérapie



Stratégie R&D : introduction

- ✦ Relation Marketing/Service R&D : spécificités et souplesse du végétal
- ✦ De l'idée à la plante : comment sélectionner la plante
- ✦ De la plante au projet : méthodologie du développement d'un actif végétal





Naissance du projet : relation marketing/R&D

Réponse à une proposition

MARKETING

Créer des interfaces
!

veille, chef projet,
sourcing,
réglementation

R&D

Thématique

Besoin marché,
produit

DIRECTION

Réponse à une
demande

Un idéal

CONCEPT

Réalité du
laboratoire

Naissance d'un projet : de l'idée à la plante



✦ Notion de concept :

Compléter une gamme ou créer une
différenciation marché, innovation

Population cible

Dose et prise journalière

Prix journalier et prix public

Forme galénique

Action revendiquée (allégation)

ACTIF VEGETAL : SES LIMITES !

Naissance du projet : de l'idée à la plante



✦ Axes de recherche (médicament) : tumeur, maladies neurodégénératives (Alzheimer), pathologies psychiatriques (schizophrénie, dépression), systèmes cardio-vasculaires, immunologie

✦ Promesses porteuses :

nutraceutique : minceur, tonus, beauté, circulation, digestion, senior,...

dermo-cosmétique : solaire, vieillissement, cheveu, inflammation, blanchissante,...

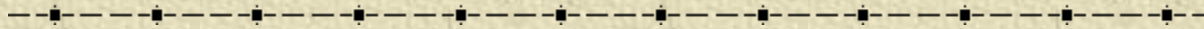
Naissance du projet



Bibliographie, veille scientifique et réglementaire

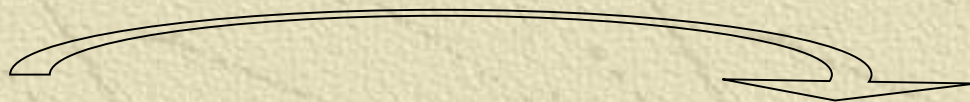
Utilisation traditionnelle

Sourcing direct

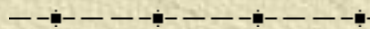


Criblage haut débit

Chimiotaxonomie



Idée



Sélection de la plante à

Concept

étudier



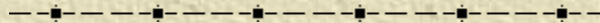
Bibliographie, veille technologique et réglementaire

- ✦ Dans tous les cas : étude et recherche bibliographique au préalable sur la thématique (ethnobotanique, pertinence, toxicité et études cliniques) - - - - -
- ✦ Analyse de la concurrence et brevet (Libex)
- ✦ Veille des nouveaux ingrédients autorisés dans les différents pays consommateurs (Europe, Chine, Japon, ...) - - - - -



Utilisation traditionnelle Ethnobotanique

- ✦ Consultation des pharmacopées, des revues, des publications et livres, base de données (Duke Ethnobotanical database, Tramil...)
- ✦ Expériences de terrain et enquêtes
- ✦ Rencontre avec des tradipraticiens et des femmes



Méthodologie de recherche actif cosmétique

- ✧ Étudier les bilans ethnobotaniques (informations des populations, études linguistiques, rapprochements botaniques et chimiques,...)
- ✧ Rechercher les plantes utilisées pour les soins des pathologies de la peau :
 - des coups et des blessures,
 - des boutons, des brûlures, des plaies infectées,...
 - des soins de beauté...

Les resituer dans le contexte local.

La confrontation à la réalité locale sélection d'espèces

- ✦ L'espèce ne doit pas être :
 - ◆ Menacée ou appartenir à un milieu en danger.
 - ◆ Frappée d'un interdit ou toxique (localement)
 - ✦ L'espèce doit être :
 - ◆ D'un usage connu de tous
 - ◆ Commune en nature ou de culture simple
 - ◆ La drogue doit être facile à obtenir (feuilles...) et d'une cueillette facile et responsable
 - ◆ De séchage rapide et aisé, etc...
- Il faut se placer dans la réalité d'une future production**

Un sourcing responsable et éthique

- Le mode de récolte (culture ou cueillette) devra être défini dès le début du projet et toute modification devra être préalablement validée par Clarins.
- La récolte ne doit en aucun cas appauvrir les richesses naturelles locales
- La récolte ne doit en aucun cas faire intervenir le travail d'enfants et doit se faire dans le respect de la dignité de la population locale.
- La culture Biologique ou cueillette en zone certifiée Biologique sera à privilégier
- Et enfin si la zone géographique le permet, un commerce équitable pourra être mis en place.
- Les zones géographiques de récolte seront à définir dès le début du projet et toute modification devra être préalablement validée par Clarins, notamment en termes de qualité et d'efficacité.
- Concernant le sourcing géographique, conformément à la politique Clarins, un sourcing en France ou en Europe sera à privilégier. Si le sourcing n'est pas possible dans cette zone, un sourcing monde est envisageable mais avec si possible une démarche de commerce équitable dans les pays concernés.



Sourcing responsable

- ✦ Identification du fournisseur
- ✦ Toujours authentifier l'information
- ✦ Méthodologie de sourcing : classement des ingrédients
- ✦ Montage de filières responsables
- ✦ Vers la production et le commerce équitable (ex. *Harungana madagascariensis*)



Naissance d'un projet : de l'idée à la plante



✦ Choix final de la plante :

-sourcing fiable et aisé : critères géographiques, climatiques, écologiques

-culture de la plante : assurer l'approvisionnement

-statut réglementaire

(dépôt de dossier d'allégation impact du coût R&D pour revendiquer une promesse)

-absence de toxicité et contre-indication (nutraceutique, cosmétique)

-doses d'efficacité

-différenciation marché

-coût

C
O
N
C
E
P
T

Naissance d'un projet : de l'idée à la plante



✦ Le médicament fait appel à des techniques spécifiques :

Recherche « à l'aveugle » ou fortuite sur des cibles bien précises

exemple : Pervenche de Madagascar

Les plantes en amont de l'industrie du médicament et de la cosmétique

- ◆ Robotisation et **criblage à haut débit**, vers le classement en base de données
-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----
- ◆ Constitution de chimiothèques
- ◆ Mise en place de jardins botaniques, serres, banques de semences, droguiers etc...
-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----◆-----



Chimiotaxonomie

✦ Discipline basée sur les relations existant entre les caractères chimiques et les caractères botaniques.

✦ Principe de la diversité chimique

✦ Recherche de propriétés connues qui en découlent



Naissance du projet



De la plante au projet :

- bibliographie
- screening phytochimique
- fractionnement bioguidé



De la plante au projet : screening phytochimique

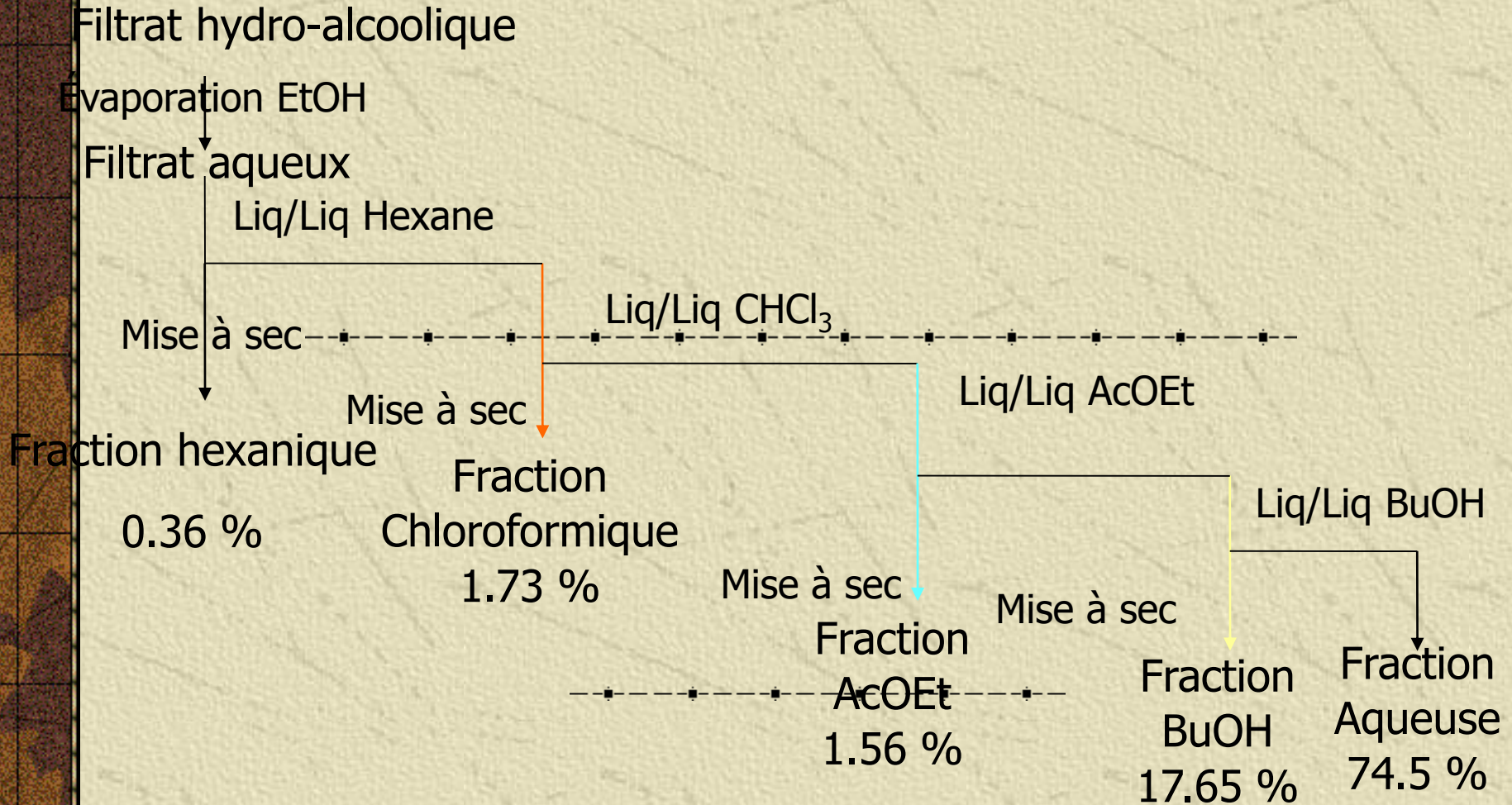
✦ Par des solvants de polarité croissante

- connaître au maximum les composés de la plante
- découvrir nouvelles molécules
- isoler la partie support de l'activité



Etude phytochimique d'un extrait

Fractionnement par des solvants de polarité croissante





Procédure d'isolement de produits purs

Obtention d'un extrait sec

Extractions solide-liquide et liquide-liquide successives

Fractionnement de l'extrait sec

Chromatographie liquide moyenne pression sur silice

Séparation des pics d'éluion des différentes fractions

-Optimisation de la séparation

Chromatographie liquide haute performance

-Analytique

-Séparation

C.L.H.P préparative

Analyse et contrôle de la pureté des pics d'éluion

C.L.H.P

Elucidation structurale

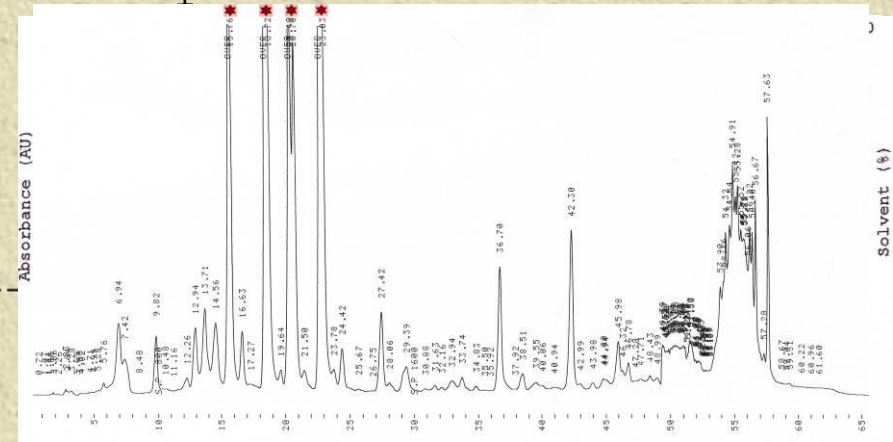
Techniques spectrométriques d'analyse

Extrait sec

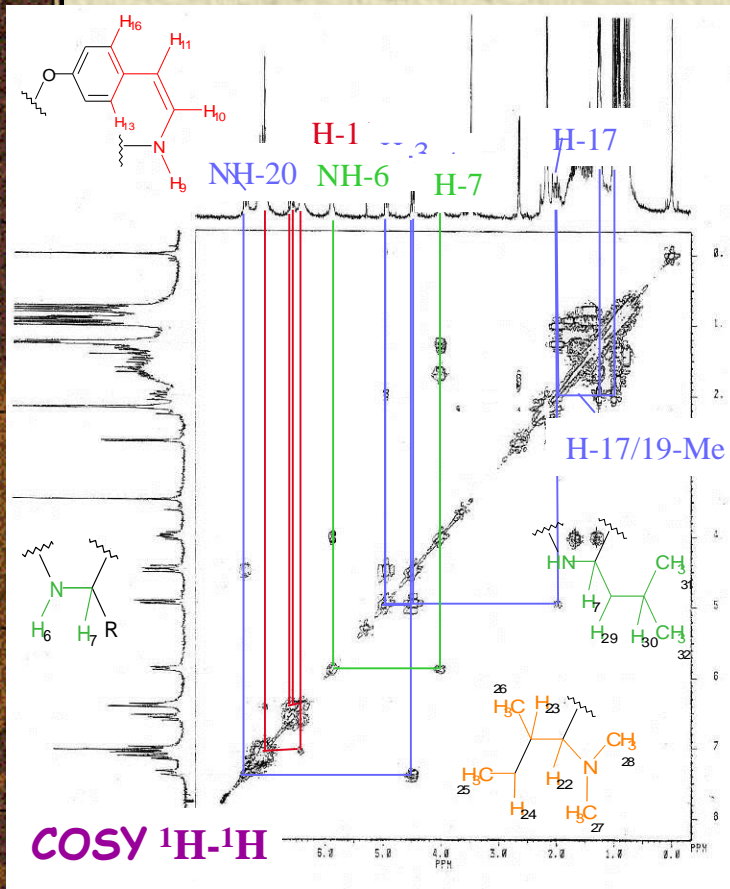
Fraction 1

Fraction 2

Fraction n...



De la plante au projet



**Elucidation
structurale**

Synthèse

Toxicologie

**molécule
pure**

Clinique

Pharmacologie

**Modification
structurale**

Le fractionnement bio-guidé



Extraction

Extraits bruts

Fractionnement

Fractions

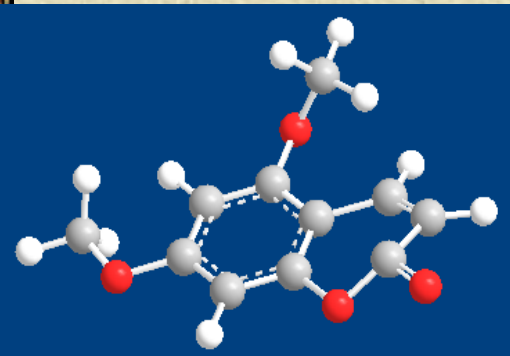
Essais biologiques

Isolement

Principe actif isolé

Molécule

Détermination de structure





Développer un extrait végétal

- ✦ Mise au point du procédé d'extraction
- ✦ S'assurer que le projet est industrialisable : transposition (stade pilote à industrie)

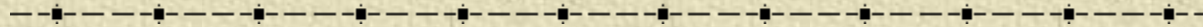
- ✦ Mise au point du procédé analytique : élaboration de monographie et détermination d'un traceur d'activité

PHASE DE TESTS

Chimistes ou pharmacognostes

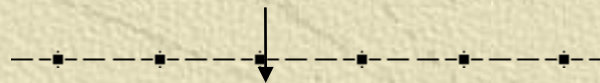
Pharmacologues, toxicologues

Agronomes



Faisabilité ?

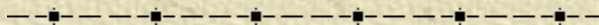
Etudes économiques, études de
marché, potentiel thérapeutique



DEVELOPPEMENT

Un temps et un prix – plus long et plus haut !

- ✦ Le coût de la mise sur le marché d'un médicament est de plus en plus élevé (de 800 millions à 1,2 milliard d'euros)
- ✦ Le temps pour sa conception dépasse les 10 ans.
- ✦ Le brevet couvre 20 ans.





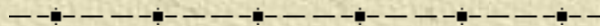
Exemple de *Catharanthus roseus*

- ✦ 1952 : chimiste Robert Laing Noble étudie l'extrait des tiges feuillées, feuilles, racines pour valider une propriété traditionnelle antidiabétique
- ✦ Animaux de laboratoire meurent suite à des infections (baisse des globules blancs)
- ✦ Suspicion de propriétés antitumorales
- ✦ Collaboration avec le laboratoire Eli Lilly pour l'isolement des principes actifs (alcaloïdes)
- ✦ Culture de cellules végétales
- ✦ Mise sur le marché de la vinblastine Velbé® et de la vincristine Onconvin ®



Exemple de *Catharanthus roseus*

- ✦ Problème : rendement très faible (10 aine de grammes de vinblastine par tonne de feuilles sèches)
- ✦ CNRS (Pierre Potier) découvrit une méthode originale pour synthétiser la vinorelbine Navelbine® à partir d'intermédiaire naturel.
- ✦ 1993 : découverte d'une transformation chimique navelbine en milieu acide, vinflunine



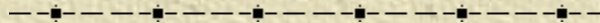
Une seule orientation : la solvabilité !

✦ Les pathologies des populations solvables (20 % des habitants de la planète) :

- ◆ hypertension et maladies cardiovasculaires
- ◆ cholestérol et obésité
- ◆ dépression et agressivité (stress)
- ◆ anticonceptionnels – vasodilatateurs locaux
- ◆ cancers,...
- ◆ vieillissement...

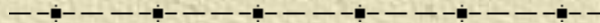
Pour les populations non solvables

- ✦ 2/3 de l'humanité vit avec moins de 2 € par jour
- ✦ Les systèmes de santé publics sont défectueux
 - ◆ Inadaptation des médicaments collectés (OMS)
 - ◆ Recours aux médecines traditionnelles (80 % de l'humanité)



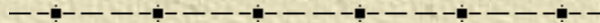
Des pathologies en croissance...

- ◆ SIDA : 7 000 jeunes contaminés par jour en Afrique
- ◆ Maladies parasitaires : maladie de Chagas, leishmanioses, Paludisme ...



Le paludisme en croissance constante :

- ✦ Paludisme (1 million de morts par an dont 90 % en Afrique – 20 % de décès chez les enfants de moins de 5 ans)
- ✦ Impact économique et social majeur.



Des pathologies renaissantes

◆ tuberculose

◆ lèpre

◆ fièvre

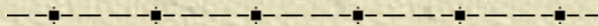
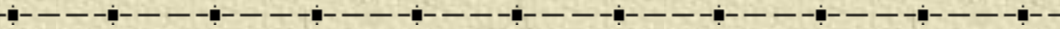
jaune

◆ choléra

◆ peste

◆ hépatites

◆ etc...

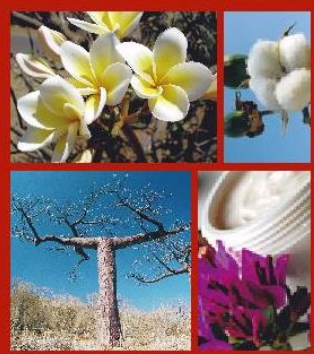


Un point en 2014 !

- ✦ Se débattant dans l'océan de leurs données, les entreprises font quelques constats :
- ✦ Le vivant est plus complexe que prévu !
- ✦ Que faire de tant de données si on ne peut pas leur donner un sens !
- ✦ Le retour vers l'observation de terrain et le recourt aux informations populaires redeviennent une nécessité...
- ✦ Le retour à l'ethnobotanique ...

REDUIRE LE TEMPS ET LE PRIX

UNE AUTRE DEMARCHE ?!





Merci pour votre attention



Les monographies simplifiées de la plupart des
plantes présentées ici sont disponibles en ligne
sur le site :

<http://ethnobotanika.org>